

SANTIAGO FRANCISCO YUNES

***HIDRÓLISE DE MONOALQUIL ÉSTERES
DO ÁCIDO 1,8-NAFTÁLICO.***

***Estudo do Mecanismo de Reação por Métodos Experimentais e Métodos
Teóricos com Cálculos Semi-empíricos.***

Tese apresentada como requisito à obtenção
do grau de Doutor em Química Orgânica.
Curso de pós-graduação em Química,
Departamento de Química, Centro de
Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade
Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Faruk José Nome Aguilera.

FLORIANÓPOLIS - SC

1996

HIDRÓLISE DE MONOALQUILÉSTERES DO ÁCIDO 1,8-NAFTÁLICO.
Estudo do Mecanismo de Reação por Métodos Experimentais e Métodos Teóricos
com Cálculos Semi-empíricos.

SANTIAGO FRANCISCO YUNES

Esta tese foi julgada e aprovada em sua forma final pelo Orientador e demais
membros da Banca Examinadora

Faruk Nome

Prof. Dr. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA
Orientador

Adilson José Curtius
Prof. Dr. ADILSON JOSÉ CURTIUS
Coordenador

Banca Examinadora:

Hernan Chaimovich
Prof. Dr. HERNAN CHAIMOVICH
Universidade de São Paulo - USP

Iolanda Cuccovia
Prof.^a Dr.^a IOLANDA CUCCOVIA
Universidade de São Paulo - USP

César Zucco
Prof. Dr. CÉSAR ZUCCO
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Faruk Nome
Prof. Dr. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Hugo Alejandro Gallardo Olmedo
Prof. Dr. HUGO ALEJANDRO GALLARDO OLMEDO
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

“Construir uma *teoria nova* não é construir um arranha-céu no lugar de uma casa velha; é mais como subir uma montanha e ter, pouco a pouco, uma vista diferente, *mais ampla*, descobrir relações inesperadas entre nosso ponto de partida e seu rico arredor...”

Albert Einstein

À Simone, minha esposa, amiga, namorada e companheira. Pelos bons anos que vivemos juntos e pela maravilhosa eternidade que nos espera. Te amo.

Aos meus pais Rosendo e Maria Cristina pelo exemplo de vida que foram, são e serão. Por terem sempre incentivado nosso desenvolvimento pessoal e profissional. E aos meus irmãos Pablo, Andres, Virginia, Yamile e Cristina pelo amor que nos une e pela certeza de poder sempre contar com vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Faruk Nome, que desde os tempos da minha iniciação científica soube me contagiar com seu entusiasmo pela química, ao seu profundo conhecimento da ciência, a sua preocupação com a educação e a ciência brasileira, a sua capacidade de sempre ver um caminho, a sua memória fantástica, a seu olhar cristizador, a sua amizade sincera, a seus conselhos certos e principalmente por ter me orientado e agüentado por longos 9 anos. Guardo como exemplo a ser seguido.

Ao meu amigo e companheiro de laboratório, de idéias, de estudo, José Carlos Gesser (Zezinho), valeu o esforço, as madrugadas, os trabalhos de última hora, as sínteses mal sucedidas, as cinéticas eternas, as conversas sobre a vida. Esta etapa já passou, que venham as próximas.

Ao professor Dr. Guillermo A. Suñer da Universitat de les Illes Balears - Palma de Mallorca - Espanha. Pela orientação virtual (guillem@dewar.uib.es) na realização dos cálculos computacionais. Um amigo feito na rede de internet que em muito me orientou.

Ao professor Dino Zanette, pelo incentivo e cobrança na conclusão deste trabalho, pela correção ortográfica da versão final, pelo companheirismo no dia a dia e pela sua amizade.

Aos professores César Zucco, Hugo Gallardo, Hernan Chaimovich e Iolanda Cuccovia, pelas sugestões, correções e discussão do tema desenvolvido nesta tese.

Aos professores Ricardo Nunes, Maria da Graça Nascimento, Alfredo Tiburcio, pela amizade, e aos demais professores do departamento de química que contribuíram para minha formação.

Aos colegas do laboratório QMC 303 e 305: Ângelo (Passarinho), Alex (meu cupincha), Arilson, Cláudio (pouca telha), Danil, Dilma, Edson, Evandro, Fabiana, Fátima, Márcio e Francine (o casal Chin), Gean, Jaime, Vera (Verinha), Rose, Sandro, Salim e Sônia Santos, também aos dos outros laboratórios: Paulo (PC), Jair (Chico), Jacir, Vanderlei, Polaco, Cequinel, Tânia, Guedes, Rosania, Inês, Chico, Berenice, Niero, Moacir, Obdulio, Roseane, Mariza, Emilia, João, César entre outros, que me propiciaram momentos agradáveis de convivência e amizade.

Aos funcionários e funcionárias do departamento de química, em especial a Vanilde (Vanika) pelos espectros de ressonância e pela amizade, à Heliete pela amizade, à Marta e ao Argenor pelos reagentes de última hora, ao Jadir e a Graça que tão bem coordenam nosso curso. Vocês são como as raízes da árvore, não aparecem mas são o fundamento e sustento de todos os frutos do departamento.

Ao Brasil, este país maravilhoso que me adotou como filho, e eu tenho como pátria amada. Ao CNPq e a CAPES pelo auxílio financeiro.

À Simone, minha esposa, que com amor, carinho, compreensão e companheirismo sempre me incentivou na realização desta tese.

Quando somos crianças, a imagem de nosso pai é sempre a de um super-homem, geralmente esta imagem se desfaz quando nos tornamos adultos, para mim e para muitos outros ele continua sendo um super-homem. A quem sempre soube responder meus questionamentos, me apontando o caminho certo, Ao Professor Rosendo A. Yunes, meu pai, um grande Químico que um dia eu quero chegar a ser.

A DEUS cuja presença eu sinto no amor, na fé, na sabedoria dos que me cercam, na simplicidade das crianças, nas maravilhas da química, na vida, na música, na comida, nos perfumes, na vida dos santos, na minha família, na Bíblia.

ÍNDICE GERAL

I INTRODUÇÃO	1
I.1 ORIGEM DO TRABALHO	1
I.2 OBJETIVOS DO TRABALHO	4
I.2.1 Objetivo Geral	4
I.2.2 Objetivos Específicos	4
I.3 IMPORTÂNCIA DO TEMA EM ESTUDO	5
II CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS	6
II.1 MODELOS DE CATÁLISE ENZIMÁTICA	6
II.2 MODELOS NÃO MIMÉTICOS	6
II.2.1 Molaridade Efetiva	6
II.2.2 Proximidade e Orientação	9
II.2.3 Direcionamento de Orbital	13
II.2.4 Controle Estereopopulacional	19
II.2.5 Contribuições Entrópicas	23
II.2.6 Teoria Espaço-temporal	26
II.3 MODELAGEM MOLECULAR	32
II.3.1 Mecânica molecular:	34
II.3.2 Métodos <i>ab initio</i> :	35
II.3.3 Métodos semi-empíricos:	37
III PARTE EXPERIMENTAL	40
III.1 MATERIAIS E MÉTODOS	40
III.1.1 Reagentes	40
III.1.2 Equipamentos	40

III.2 SÍNTESE	41
III.2.1 Síntese do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico:	41
III.2.2 Síntese do monometiléster do ácido 1,8-naftálico:	46
III.2.3 Síntese do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico:	46
III.2.4 Síntese do monobutiléster do ácido 1,8-naftálico:	48
III.3 ESTUDOS CINÉTICOS	52
III.4 MODELAGEM COMPUTACIONAL	52
III.4.1- Entrada dos dados	53
IV RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
IV.1 HIDRÓLISE DO ANIDRIDO 1,8-NAFTÁLICO:	57
IV.2 HIDRÓLISE DOS MONOALQUILÉSTERES DO ANIDRIDO 1,8-NAFTÁLICO:	74
IV.3 CÁLCULOS TEÓRICOS A NÍVEL SEMI-EMPÍRICOS	89
V CONCLUSÃO	101
APÊNDICE	104
VI REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.1 :** Mecanismo de “push-pull” que ocorre no sítio ativo da quimiotripsina 02
- Figura 1.2 :** Sítio ativo da Lisozima, o grupo glicosídeo, está sofrendo uma torção imposta pela estrutura da enzima, favorecendo assim a quebra da ligação. 03
- Figura 2.1 :** Esquema de uma reação bimolecular hipotética do tipo $A+B \rightarrow D+C$. (a) Apenas o efeito de proximidade está representado. (b) Representação do efeito de proximidade e orientação. 11
- Figura 2.2 :** Diferentes compostos possuem distâncias e ângulos de ligações diferentes que refletem-se na orientação dos orbitais moleculares que participam da reação. 15
- Figura 2.3 :** Ataque de um nucleófilo a um carbono tetraédrico. A janela de reação corresponde a 25% da superfície da esfera. 16
- Figura 3.1 :** Espectro de infravermelho do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico em pastilha de KBr. 43
- Figura 3.2 :** Espectro de H^1 RMN para o monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em clorofórmio deuterado. 44
- Figura 3.3 :** Espectro de C^{13} RMN para o monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em clorofórmio deuterado. 45
- Figura 3.4 :** Espectro de infravermelho do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico. 47
- Figura 3.5 :** Espectro de H^1 RMN para o mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em trifluoretanol e tripropilamina. 50

- Figura 3.6 :** Espectro de C^{13} RMN para o mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em trifluoretanol e tripropilamina. 51
- Figura 4.1 :** **A** - Espectro de UV, do anidrido 1,8-naftálico (curva 2), e do diácido 1,8-naftálico (curva 2). **B** - Acompanhamento espectrofotométrico da cinética de hidrólise do anidrido em pH ácido, as curvas 1, 2, 3, 4, 5 foram registradas a cada 45 s. 58
- Figura 4.2 :** Variação da constante de velocidade de primeira ordem observada (s^{-1}), em função do pH, para a hidrólise do anidrido 1,8-naftálico, realizada a 50 °C. Para valores de pH menores que zero, a escala corresponde a H_0 . 60
- Figura 4.3 :** Constante de velocidade observada para a hidrólise do anidrido I em função da $[OH^-]$, para a região A, onde ocorre catálise básica específica. ($k_{OH} = 1,439 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$). Figura inserta corresponde a $\log(k_{obs})$ em função do pH. 62
- Figura 4.4 :** Absorbância de equilíbrio a 340 nm para o equilíbrio anidrido - diácido em função do pH, a 50 °C em água. Para valores de pH < 0, a escala corresponde a H_0 . 67
- Figura 4.5 :** Constante de velocidade observada (k_{obs}) para a hidrólise do anidrido I em função da $[a H^+]$, para a região C, onde ocorre catálise ácida pelo íon hidrônio. ($k_H = 1,13 \times 10^{-3} M^{-1}s^{-1}$). Figura inserta corresponde a $\log(k_{obs})$ em função do pH. 70
- Figura 4.6 :** Logaritmo natural da constante de equilíbrio para o anidrido a pH = 2,5, em função do inverso da temperatura absoluta. 73
- Figura 4.7 :** Absorbância em função do tempo para a cinética de decomposição do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, a 20 °C, pH 6,25. Curva ascendente, representa a formação do anidrido 1,8-naftálico, intermediário da reação. Curva descendente, representa a hidrólise do anidrido. 75

- Figura 4.8 :** Variação da constante de velocidade de primeira ordem observada (s^{-1}), em função do pH, para a hidrólise do mono- 2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, realizada a 20 °C. Para valores de pH menores que zero, a escala corresponde a H_0 . 76
- Figura 4.9 :** Variação da constante de velocidade de primeira ordem observada (s^{-1}) em função do pH, para a hidrólise dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico, realizadas a 50 °C. R= -metil (\blacktriangle); = -n-butyl (\circ); = -isopropil (\blacksquare). Para valores de pH menores que zero, a escala corresponde a H_0 . 77
- Figura 4.10 :** Variação da constante de velocidade observada com a temperatura para os seguintes ésteres: (\circ) éster **III.t** a pH = 6,25; (\bullet) éster **III.t** a pH = 0,0; (\square) éster **III.t** a 5,0 M de HCl ; (\blacktriangle) éster **III.p** a pH = 2,0; (\blacksquare) éster **III.b** a pH = 2,0. 79
- Figura 4.11 :** Relação linear de energia livre entre a constante de velocidade de hidrólise do monoéster pelo grupo carboxílico (\circ) e pelo grupo carboxilato (\bullet) versus o pKa do ácido conjugado ao grupo de saída, para os quatro ésteres estudados a 50 °C. 84
- Figura 4.12 :** Numeração do esqueleto hidrocarbônico da molécula dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico. 90
- Figura 4.13 :** Representação esquemática da coordenada de reação para a hidrólise dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico, catalisada intramolecularmente pelo grupo carboxi vizinho. 91
- Figura 4.14 :** Diagrama da superfície de energia potencial, devido a rotação dos grupos carbonílicos, calculado para o carboxilato do composto **III.t** . (A) cálculo com PM3; (B) cálculo com AM1. 92
- Figura 4.15 :** (A) Diagrama da superfície de energia potencial, devido a variação das distância entre O7-C2 e O1-C2. (B) diagrama de More O'Ferrall-Albery-Jencks, para esta reação de **III.t** 94

- Figura 4.16 :** Geometria otimizada pelo método PM3 para o ET1 na reação de hidrólise do éster **III.t** via carboxilato. Vista no plano do anel e vista superior. 95
- Figura 4.17 :** Geometria otimizada pelo método PM3 para o éster **III.t** na forma ionizada e para o IT na reação de hidrólise do éster **III.t** via carboxilato. (a) Vista no plano do anel, (b) vista lateral superior. 96
- Figura 4.18 :** Geometria otimizada pelo método PM3 para o ET2 na reação de hidrólise do éster **III.t** via carboxilato. Vista no plano do anel e vista superior. 97
- Figura 4.19 :** Coordenada de reação, para os ésteres **III.t** (A) mecanismo com catálise intramolecular do grupo carboxilato; (B) mecanismo com catálise intramolecular do grupo carboxílico. 100

INDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 :	Valores de molaridade efetiva para reações que procedem por catálise intra e intermolecular.	08
Tabela 2.2 :	Efeito da estrutura sobre a velocidade de lactonização e tiolactonização. Velocidades relativas à reação de (tio)lactonização bimolecular do acetato com o (tiol)álcool etílico, e corrigidas com respeito aos efeito de proximidade, e do número de ligações que apresentam livre rotação.	14
Tabela 2.3 :	Efeito da estrutura na velocidade de lactonização dos hidroxí-ácidos relacionados a 25,0 °C.	18
Tabela 2.4 :	Efeito do conjunto de substituíntes metilas na velocidade relativa de ciclização dos compostos 10, 11 e 12.	20
Tabela 2.5 :	Correlação entre a entropia de ativação e a molaridade efetiva para a reação de lactonização ⁴¹ de Br(CH ₂) _n CO ₂ ⁻ .	26
Tabela 3.1 :	Dados de ¹ H NMR do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico	41
Tabela 3.2 :	Dados de ¹ H NMR do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico	46
Tabela 4.1 :	Varição da constante de equilíbrio entre o monoácido e o anidrido a pH = 2,5	72
Tabela 4.2 :	Parâmetros termodinâmicos para a reação de ciclização do monoácido a anidrido.	72
Tabela 4.3 :	Parâmetros de ativação obtidos para as hidrólises dos ésteres III.p e III.t a nas regiões de catálise pelo grupo carboxílico e carboxilato a 25 °C.	79
Tabela 4.4 :	Efeito isotópico dos monoalquilésteres	80

Tabela 4.5 :	Valores das constantes catalíticas que atuam no sistema dos ésteres estudados	82
Tabela 4.6 :	Constantes de velocidade relativas ao mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido ftálico, obtidas na catálise intramolecular de exemplos selecionados na literatura.	87
Tabela 4.7 :	Valores do calor de formação e da energia livre de Gibbs, calculados com os métodos semi-empíricos AM1 e PM3 para as espécies que participam da coordenada de reação, na hidrólise do mono-2'2'2-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico. Catalisada pelo grupo carboxilato.	95
Tabela 4.8 :	Ângulos diedros selecionados das geometrias de III.t e do intermediário tetraédrico.	96
Tabela 4.9 :	Valores do calor de formação e da energia livre de Gibbs, calculados com os métodos semi-empíricos AM1 e PM3 para as espécies que participam da coordenada de reação, na hidrólise do mono-2'2'2-trifluoretiléster do ácido naftálico. Catalisada pelo grupo carboxílico.	99

APÊNDICE:

- Apêndice 1** - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do **anidrido 1,8-naftálico** a 50,0 °C em tampão 0,1M. 104
- Apêndice 2** - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do **monometiléster do ácido 1,8-naftálico** a 50,0 °C em tampão 0,1M. 105
- Apêndice 3** - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do **monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico** a 50,0 °C em tampão 0,1M. 106
- Apêndice 4** - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do **monobutiléster do ácido 1,8-naftálico** a 50,0 °C em tampão 0,1M. 107
- Apêndice 5** - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do **mono-2'2'2-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico** a 20,0 °C em tampão 0,1M. 108

RESUMO

A hidrólise dos monoalquil ésteres do ácido 1,8-naftálico é catalisada intramolecularmente pelo ataque do grupo carboxílico vizinho na faixa de pH 0,00 a 3,00 e pelo ataque do grupo carboxilato vizinho na faixa de pH = 4,00 a 8,00 com a formação do anidrido 1,8-naftálico (I) como intermediário da reação. Observa-se uma mudança no mecanismo de reação com relação ao pKa do grupo de saída, quanto menor o pKa maior a eficiência da catálise pelo grupo carboxilato frente a catálise pelo grupo carboxílico. A reação de hidrólise do anidrido (I) a 50 °C também foi estudada, observando-se uma alta constante de equilíbrio de ciclização para o diácido 1,8-naftálico (II) bem como para o monoácido 1,8-naftálico.

A hidrólise do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico (III.t) entre pH 4 a 8 ocorre via catálise intramolecular pelo grupo carboxilato, sendo que, a constante de velocidade de formação do intermediário é c.a. de 2500 vezes maior que a hidrólise de (I) nesta região. Uma molaridade efetiva na ordem de 10^{13} M foi calculada para (III.t), sendo o maior valor já reportado para uma reação deste tipo. O efeito isotópico na região do patamar e cálculos teóricos semi-empíricos a nível de PM3 e AM1, sugerem que a eliminação do alcóxido é a etapa determinante da reação. A alta velocidade de decomposição destes monoésteres deriva de uma configuração muito especial do substrato onde contribuições importantes se devem a um alívio de tensão torsional do anel naftálico que inclui claramente uma redistribuição eletrônica devido ao decréscimo do impedimento estérico na ressonância e ao fato obvio da proximidade e dessolvatação dos grupos reagentes.

ABSTRACT

The hydrolysis of the monoalkyl esters of 1,8-naphthoic acid is catalyzed intramolecularly by the neighbouring carboxylic acid group between pH 0.00 to pH 3.00 and for the neighboring carboxylate anion between pH 4.00 and pH 8.00, forming 1,8-naphthoic anhydride (**I**) as reaction intermediate. The change of mechanism of the hydrolysis reaction is related to the pKa of the leaving group. In general, decreasing the pKa value of the leaving group, increases the efficiency of the catalysis by the neighboring carboxylate anion. The reverse is true for the catalysis by the carboxylic group, which is favoured by living groups with high pKa. The reaction of hydrolysis of the 1,8-naphthoic anhydride, at 50 °C, has also been studied and shows a high equilibrium constant in favour of cyclization, with disappearance of 1,8-naphthoic acid (**II**).

The hydrolysis of the mono-2',2'-trifluoroethylester of the 1,8-naphthoic acid (**III.t**) also proceeds, between pH 4.00 and pH 8.00, through a process of intramolecular catalysis with the carboxylate anion as reactive species in solution. The rate constant for the formation of the anhydride intermediate is c.a. 2500 times faster than the hydrolysis of (**I**) in this pH region. An effective molarity of about 10^{13} M was calculated for (**III.t**). The isotopic effect in the region of pH 4.00 to pH 8.00, and semi-empiric theoretical calculations at level of PM3 and AM1 suggest that the departure of the alkoxide group is the rate-determining step of the reaction. The high rate of decomposition of this monoesters of naphthoic acid seems to be a consequence of the very special configuration of these compounds where an important contribution is the decrease of the torsional tension of the naphthalic ring, leading to an electronic redistribution due to the decrease of the steric hindrance to resonance and to the proximity and desolvation of the reactive groups.

I INTRODUÇÃO

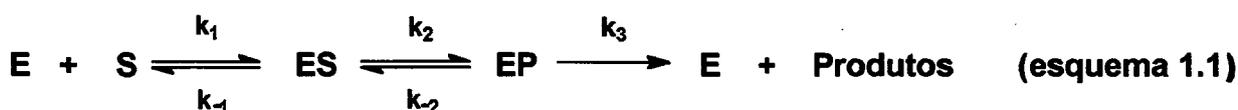
I.1 ORIGEM DO TRABALHO

Em sistemas biológicos, as reações químicas raramente ocorrem na ausência de um catalisador. Estes catalisadores são proteínas específicas denominadas de enzimas, que se destacam no campo da química por seu alto poder catalítico e alta especificidade.

Para entendermos melhor o alto poder catalítico das enzimas, basta considerarmos que as enzimas podem apresentar poder catalítico na grandeza de 10^{12} a 10^{18} . Ora, um aumento de velocidade nesta ordem de magnitude é suficiente para mudar uma reação de primeira ordem com um $t_{1/2}$ de $\approx 1,0 \times 10^{10}$ anos para um processo com um $t_{1/2}$ de $\approx 0,3$ s, sendo bom lembrar de que a idade do universo tem sido estimada, em aproximadamente, 5×10^9 anos.

É este alto poder catalítico que as enzimas apresentam em condições brandas de temperatura e pH, que tem chamado a atenção dos cientistas. A partir da elucidação da estrutura de algumas enzimas por raios X, como a da lisozima¹, e de estudos cinéticos e físico-químicos com o uso de substâncias inibidoras das enzimas, foi possível entender melhor o mecanismo de ação.

Sabe-se que a reação na enzima se dá num setor característico dentro dela conhecido como "sítio ativo". Dentro deste sítio existe um centro de reconhecimento por onde o substrato se liga por complexação não covalente com a enzima, formando assim o complexo enzima-substrato (ES) que posteriormente reage formando o complexo enzima-produto (EP) que se dissocia liberando os produtos, como mostrado no esquema 1.1.



Pode-se atribuir o alto poder catalítico das enzimas a três fatores que basicamente abrangem os demais. De uma forma simples são eles:

a) **Aproximação dos grupos reagentes.** Através das interações não covalentes que a enzima estabelece com o substrato, ela consegue estabilizá-lo numa posição onde o centro catalítico da enzima se encontra na proximidade e orientação adequada para o ataque. A proximidade dos grupos também é responsável pela dessolvatação, aumentando desta forma a possibilidade do ataque. Na figura 1.1 podemos observar um esquema simplificado do mecanismo de ação que acontece no sítio ativo da quimiotripsina. A parte interessante deste mecanismo é que o grupo que está atacando a carbonila do substrato seria a hidroxila de um grupamento alcoólico. Normalmente, este tipo de hidroxila não é um bom nucleófilo, no entanto, neste caso, ela está sendo ativada por um mecanismo conhecido como “push-pull”, onde o grupo carboxilato do aspartato que se encontra na posição 102 (o aspartato é 102^o aminoácido da cadeia protéica da enzima) arranca um próton do imidazol da histidina 57, que por sua vez retira o próton da hidroxila da serina 195, aumentando assim a nucleofilicidade desta hidroxila no ataque à carbonila.

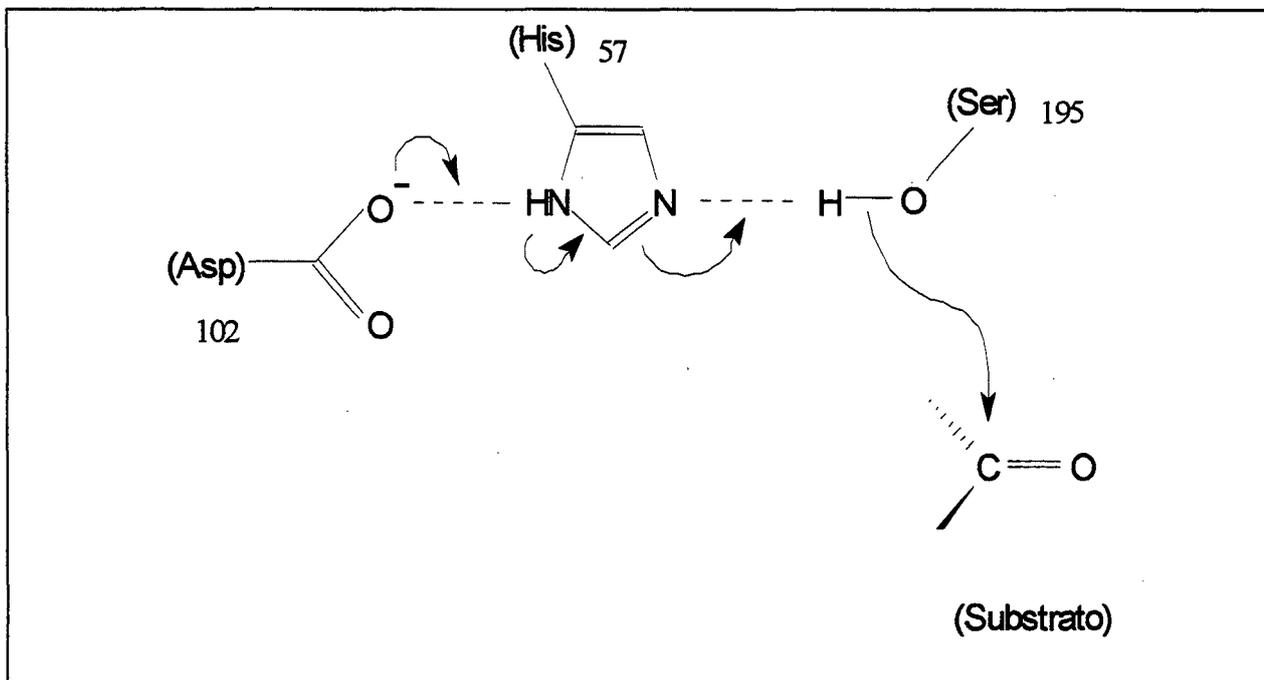


Figura 1.1 : Mecanismo de “push-pull” que ocorre no sítio ativo da quimiotripsina

b) **Distorção.** Em muitas enzimas, a exemplo da lisozima, foi observado que quando o substrato se liga ao centro ativo da enzima (figura 1.2), esta muda de conformação forçando assim a ligação do substrato a ser cindida, ou seja, a enzima leva o substrato a atingir uma

conformação mais parecida com a do estado de transição, diminuindo assim a energia de ativação.

- b) **Efeito do meio.** O sítio ativo da enzima, em muitos casos pode ser considerado como sendo um meio hidrofóbico. Assim, grupos reativos como a hidroxila sofrem um aumento enorme na sua nucleofilicidade (reatividade) ao passar do meio aquoso para o meio orgânico. Polaridades adequadas fornecem uma grande força diretora para a reação.

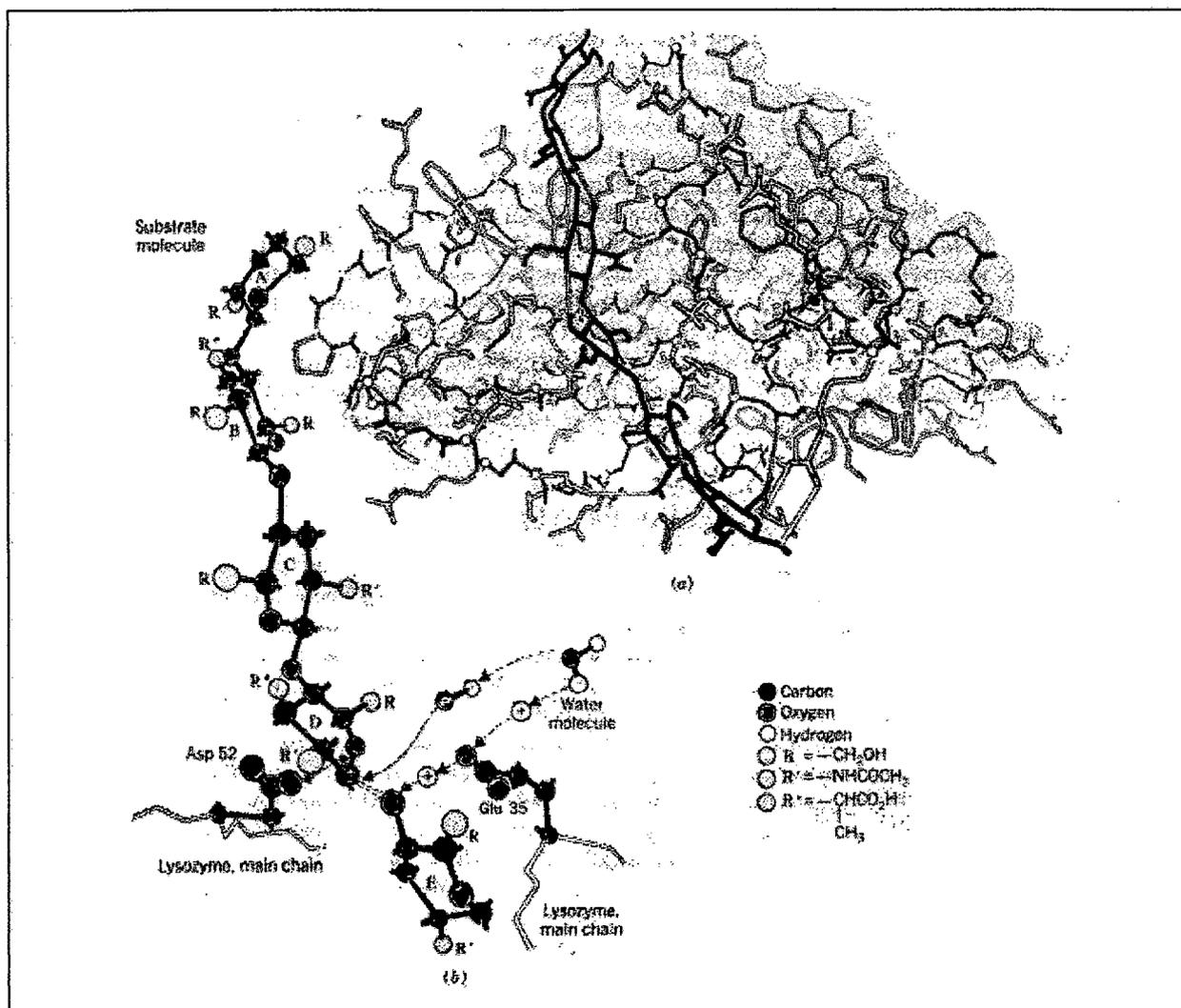


Figura 1.2: Sítio ativo da Lisozima, o grupo glicosídico, está sofrendo uma torção imposta pela estrutura da enzima, favorecendo assim a quebra da ligação.

Não é preciso muito esforço para entender o grande empenho que os químicos têm feito no sentido de entender melhor este tipo de catálise, porque envolve um universo bastante complexo de reconhecimento, posicionamento e reatividade da enzima frente ao substrato. As questões a serem respondidas são as seguintes: por que as enzimas possuem este alto poder catalítico, acelerando reações na grandeza de 10^{12} a 10^{18} vezes e qual é a principal diretriz catalítica destas reações ?

I.2 OBJETIVOS DO TRABALHO

I.2.1 Objetivo Geral

Compreender e descrever os fatores responsáveis pelo alto poder catalítico das enzimas, utilizando para tanto o estudo da reação de hidrólise intramolecular de monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico como um modelo não mimético de catálise enzimática.

I.2.2 Objetivos Específicos

- Síntese e caracterização de ésteres com diferentes grupo de saída, a fim de verificar influência destes, no mecanismo da reação.
- Estudo da reatividade dos ésteres através de experimentos cinéticos.
- Determinação do mecanismo da reação de hidrólise destes ésteres.
- Cálculo das estruturas geométricas dos estados estacionários, máximos e mínimos, envolvidos no mecanismo da reação dos ésteres, por modelagem computacional com métodos semi-empíricos a nível de AM1 e PM3.
- Elaboração de uma análise conclusiva sobre a reatividade dos ésteres com respeito à direcionabilidade, orientação dos grupos catalíticos, alívio de tensão e proximidade.

I.3 IMPORTÂNCIA DO TEMA EM ESTUDO

Segundo Lakatos², "o problema, antes de ser considerado apropriado, deve ser analisado sob o aspecto de sua valoração: viabilidade, relevância, novidade, exeqüibilidade, oportunidade". Estes aspectos são apresentados a seguir, assinalando a importância do tema em estudo.

1. **Relevância:** entender a força diretriz do alto poder catalítico das enzimas significa poder aplicar estes fatores em processos industriais, no entendimento de vários mecanismos de reações, bem como em manipular estas enzimas no sentido de obter a cura de certos males que atacam o organismo humano. Num sentido mais amplo é entender a química da própria vida.
2. **Novidade:** devido a sua grande complexidade, observa-se que a catálise enzimática é uma das áreas com grande número de lacunas a serem preenchidas. Percebe-se a falta de uma modelagem organizada que trate o assunto como um todo. A idéia desta pesquisa é justamente fazer uma análise das teorias existentes sobre o assunto, simultaneamente com observações experimentais, interpretando as informações colhidas e dando uma nova luz ao tema em questão.
3. **Viabilidade:** a pesquisa torna-se viável uma vez que todas as condições necessárias para se realizar a pesquisa se encontram disponíveis no nosso laboratório. Conta-se também com um grupo de pesquisa emergente nesta área no departamento, e com uma rede de computadores muito bem equipada para o desenvolvimento dos cálculos de modelagem moleculares.
4. **Exeqüibilidade:** a pesquisa pretende desencadear em uma conclusão válida, no sentido de identificar e quantificar os fatores que governam o alto poder catalítico das reações intramoleculares em contraposição às reações intermoleculares análogas.
5. **Oportunidade:** a oportunidade de realizar este trabalho reside no fato de estar inserido num grupo de pesquisa cujo interesse está voltado para o estudo de reatividade e mecanismo de catálise química com enfoque voltado para processos bioquímicos. Além disso, os primeiros resultados experimentais revelaram fatores imprescindíveis para a conclusão deste trabalho.

II CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

II.1 MODELOS DE CATÁLISE ENZIMÁTICA

As enzimas apresentam um sistema bastante complexo que envolve muitas interações. Um método para poder entender a origem do alto poder catalítico, seria o de desmontá-la em partes e estudá-las separadamente. Modelos químicos que tentam imitar estes fatores são construídos. Assim, quanto mais semelhantes forem as características físico-químicas do modelo com as características da enzima em questão, mais informações este modelo proporciona.

Hoje existem vários modelos que tentam imitar as mais diversas características das enzimas. No presente trabalho, optamos por dividir os modelos existentes em duas categorias: aqueles que tentam imitar e modelar o sítio ativo como um todo, conhecidos como modelos miméticos e aqueles que procuram entender melhor as características intrínsecas do sistema e tentam separar os principais parâmetros físico-químicos da catálise, conhecidos como modelos não miméticos³.

II.2 MODELOS NÃO MIMÉTICOS

II.2.1 Molaridade Efetiva

As reações intramoleculares freqüentemente exibem um aumento extraordinário de velocidade. Um considerável interesse tem surgido nestes processos pela crença de que as conseqüências desta intramolecularidade pode ser utilizada para entender melhor o mecanismo da ação enzimática.

Os escassos dados que existem sobre catálise intramolecular indicam que as mesmas leis que governam a eficácia relativa da catálise intermolecular ácido-base geral e da catálise nucleofílica-eletrofílica mantêm-se para sistemas intramoleculares. Entretanto, esta

generalização deve ser feita com cautela pois as interações intramoleculares são interações muito mais severas. Conseqüentemente, exceções podem ser esperadas para a generalização presente.

A proximidade do catalisador ao centro reacional usualmente leva a uma predominância da catálise nucleofílica intramolecular sobre a catálise básica geral intramolecular. Existe somente um exemplo bem documentado de catálise básica geral pelo imidazol em uma reação intramolecular, enquanto existem vários exemplos para reações intermoleculares. Por outro lado, existem mais exemplos de catálise pelo grupo carboxílico de um ácido atuando mecanisticamente como um catalisador nucleofílico em sistemas intramoleculares do que em sistemas intermoleculares.

Uma comparação cinética dos tipos de catálise intra e intermoleculares revelam algumas diferenças profundas. Essas catálises correspondem a processos de primeira e segunda ordem e, conseqüentemente, não estão sujeitas à comparação direta. Entretanto, uma comparação pode ser feita calculando-se a concentração do catalisador intermolecular que é necessária para que a velocidade da reação intramolecular e a velocidade da reação intermolecular sejam equivalentes (assumindo-se concentrações equivalentes dos dois substratos). Estes cálculos levam a uma concentração de catalisador externo que pode ser igualado à concentração efetiva (local) do catalisador interno⁴, definida de Molaridade Efetiva (EM, "Effective Molarity") equação 2.1.

$$EM = \frac{k_{intramolecular}(s^{-1})}{k_{intermolecular}(M^{-1}s^{-1})} \quad (\text{eq. 2.1})$$

Por exemplo, a enolização do o-isobutirilbenzoato pode ser comparada com a enolização da acetofenona catalisada pelo íon benzoato. Esta comparação indica que o íon carboxilato interno é equivalente a 50 M do íon carboxilato externo. Este fator, torna a constante de velocidade de segunda ordem da reação intermolecular igual à constante de velocidade da reação intramolecular. Este resultado pode ser alternativamente expresso, dizendo que a concentração efetiva do íon o-carboxilato na porção do o-isobutirilbenzoato é 50 M. Em sistemas alifáticos menos rígidos envolvendo o ácido levulínico, a eficiência da catálise intramolecular é menor, e o íon carboxilato interno é equivalente somente a 1 M do íon carboxilato externo.

Apesar da facilidade de comparação entre as velocidades das reações intramoleculares e intermoleculares que nos fornece o cálculo da EM, algumas considerações

devem ser levadas em conta na hora de fazer tais cálculos. Entre elas, deve-se dar ênfase ao fato de sempre se comparar reações que ocorram pelo mesmo mecanismo. Como nem sempre as reações intermoleculares são observadas nas condições utilizadas, muitas vezes são necessárias correções devido à diferença nos pKa dos grupos de ataque e de saída, diferença nos meios reacionais, etc. Estas correções nem sempre diminuem o valor da EM, e muitas vezes chegam mesmo a aumentá-lo.

Kirby⁵ tem se preocupado em resumir os dados existentes sobre EM para uma série de reações intramoleculares. Dentro deste amplo levantamento de dados pode-se ver a importância deste simples cálculo. Distinguir uma reação que procede por catálise nucleofílica intramolecular ou por catálise básica geral em solução sempre foi uma tarefa complicada de ser realizada, pois ambos os casos possuem a mesma lei cinética. Um método bastante fácil para saber qual mecanismo está ocorrendo numa reação intramolecular deste tipo é por comparação de suas molaridades efetivas (tabela 2.1).

Tabela 2.1: Valores de molaridade efetiva para reações que procedem por catálise intra e intermolecular.

Molaridade Efetiva	
Catálise Nucleofílica intramolecular	Catálise básica-geral
de 10^2 a 10^{16}	menor de 80

Uma explicação para isto é que, em linhas gerais, o fator mais importante na definição do tipo de mecanismo é a distância em que se encontram os grupos catalíticos na molécula. Quando a distância entre os grupos catalíticos é da ordem da soma dos raios de van der Waals dos átomos reativos, eles se encontram dessolvatados e observa-se um valor de molaridade efetiva alto. A uma distância maior do que esta, encontram-se moléculas de água no meio dos grupos catalíticos e uma catálise básica-geral é, então, observada⁵.

A ênfase na discussão prévia destaca que a proximidade é de importância primordial. Isto certamente é verdade, mas junto com ela, a importância da orientação correta para uma catálise efetiva em sistemas intramoleculares também deve ser considerada. O

catalisador deve não somente ter uma grande concentração efetiva local, mas também deve ter a orientação estereoquímica correta.

II.2.2 Proximidade e Orientação

O fato de uma reação química ser mais rápida pelo simples efeito de aproximação dos grupos reativos, faz parte da lógica. A questão é saber em quanto este aumento de proximidade contribui na velocidade da reação observada. Bruice⁶ tem rotulado o efeito de proximidade como “um fenômeno de senso comum”. Certamente ele e seus colaboradores apresentaram um conjunto expressivo de dados nas décadas de 60 e 70, suportando esta idéia. Bruice^{6,7} tem periodicamente sumariado estes trabalhos e o trabalhos de outros.

O efeito de proximidade, algumas vezes referido como efeito de propinquidade, é a aceleração de velocidade obtida quando os grupos reacionais são justapostos na mesma molécula. Koshland⁸ foi o primeiro a tentar quantificar a aceleração da velocidade enzimática, a partir de um sistema modelo, assumindo para tanto que a única função desta enzima hipotética era a de juntar os substratos e catalisadores dentro de uma conformação fechada e com uma proximidade orientada.

Desde que para soluções diluídas, a exemplo do meio fisiológico, a probabilidade de colisão entre dois substratos é correspondentemente pequena, a probabilidade de colisão para uma reação de ordem termolecular ou maior é, ainda, muito menor. Por outro lado, o complexo enzimático, pela afinidade que tem por cada substrato, pode manter os dois substratos dentro de uma proximidade e assim aumentar a probabilidade de colisão. Esta contribuição é definida por Koshland como o efeito de proximidade, referindo-se somente à propriedade que apresentam as enzimas de aumentar a concentração dos reagentes um relativo ao outro.

Até aquele momento, sabia-se que as enzimas juntavam os substratos além do conhecimento de reações intramoleculares rápidas. No entanto, faltava uma teoria que pudesse estimar estas contribuições. Koshland discute e propõe um método matemático simples, para se ter acesso à contribuição relativa a esta justaposição, efeito de proximidade, e para estabelecer uma base teórica para a comparação entre as velocidades enzimáticas e não-enzimáticas⁸.

Este modelo tenta deduzir a velocidade enzimática apenas quando o efeito de proximidade e de orientação estão operando na superfície da enzima. Estes cálculos não implicam

em que estes efeitos sejam os únicos a atuar na ação enzimática. O método desenvolvido se baseia nas seguintes suposições:

- As espécies reagentes são mais ou menos do tamanho de uma molécula de água.
- O empacotamento das moléculas de água e de reagentes é do tipo de “doze vizinhos” mais próximos.
- Na reação intermolecular, as soluções dos reagentes são suficientemente diluídas, ao ponto de ser muito pequena a probabilidade de que uma molécula de um dos reagentes tenha mais do que uma posição de seus 12 vizinhos mais próximos ocupada por uma molécula do outro reagente.
- As reações ocorrem somente através dos pares vizinhos mais próximos. A máxima proximidade conseguida seria de 55,5 M, o que equívale à concentração da água pura.

Supondo que uma reação química do tipo $A + B \rightarrow C + D$ está procedendo em solução aquosa como mostrado esquematicamente na figura 2.1(a) e que a velocidade da reação é dada por:

$$v_o = k_o [A][B] \quad (\text{eq. 2.2})$$

então a concentração do par A-B, isto é, a configuração onde A e B estão justapostos como mostrado na figura 2.1(a), é dada pela equação 2.3.

$$[A - B] = \frac{[A][B]12}{55,5} \quad (\text{eq. 2.3})$$

Supondo que a justaposição é um pré-requisito para a reação e que, a velocidade da reação depois que esta configuração é adquirida é dada por k_o' , é fácil mostrar que:

$$k_o = \frac{k_o'12}{55,5} \quad (\text{eq. 2.4})$$

Assumindo-se que k_o' é a constante de velocidade de uma reação intramolecular, onde os grupos A e B já se encontram na justaposição adequada, pode-se notar que considerando apenas o efeito de proximidade, o máximo de aumento de velocidade observado, sobre uma reação intermolecular, seria de apenas 4,6.

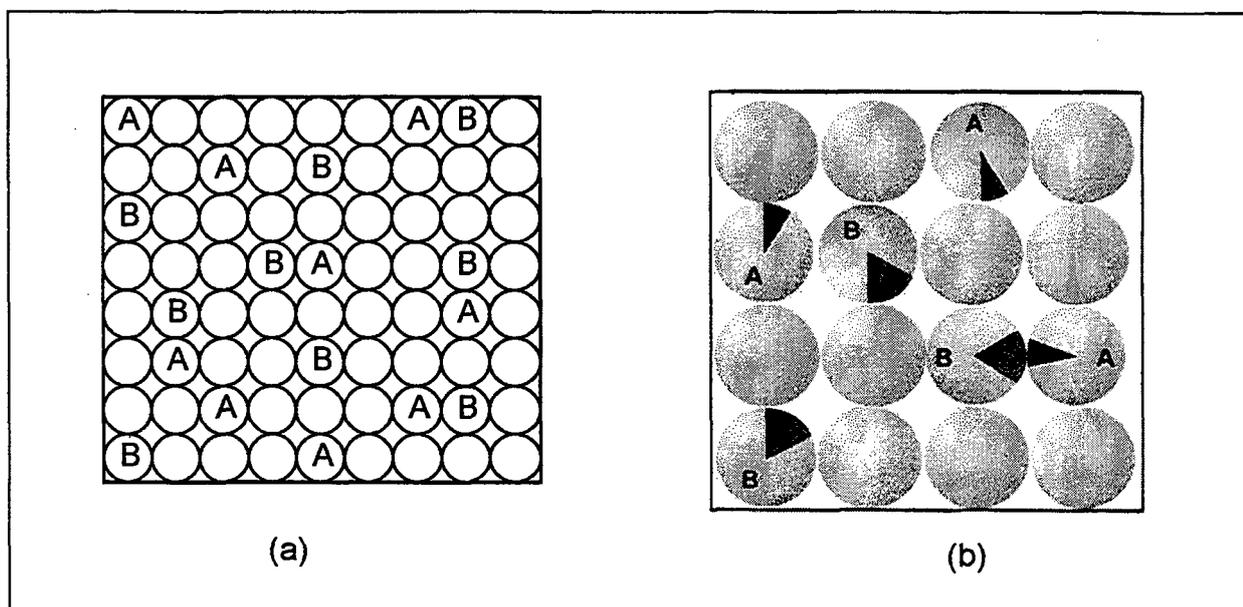


Figura 2.1: Esquema de uma reação bimolecular hipotética do tipo $A+B \rightarrow D+C$. (a) Apenas o efeito de proximidade está representado. (b) Representação do efeito de proximidade e orientação.

As equações até aqui deduzidas são baseadas, unicamente, no efeito de proximidade, isto é, o efeito de colocar-se A e B numa justaposição, sem considerar-se outros efeitos. Koshland, no entanto, preocupou-se também em fazer os cálculos supondo que deva existir uma orientação preferida, para que a reação possa ocorrer, como mostrado na figura 2.1(b). Nesta figura, o pedaço de área marcada está indicando a fração do ângulo sólido total dentro da qual a reação pode ocorrer, ou seja, a janela de reação. Esta fração é representada por $1/\theta$ e a equação 2.4 pode ser rescrita da seguinte forma:

$$k_o = \frac{k_o' 12\theta}{55,5f} \quad (\text{eq. 2.5})$$

O símbolo f na equação 2.5, corresponde ao fator de correção para o número de moléculas nas posições vizinhas que podem reagir. Isto é, se A tem doze posições vizinhas, existem doze configurações para o par A-B, quando apenas uma dessas posições é ocupada por B. Se A não tem nenhuma orientação preferida, ele vai reagir com B em qualquer uma dessas configurações e a velocidade seria obviamente doze vezes mais rápida daquela em que A possui uma orientação, tal que pode reagir em apenas uma dessas doze posições.

Utilizando este modelo, o fator f pode aumentar no máximo em doze vezes a eficiência de uma reação enzimática em contrapartida a sua reação bimolecular, logo Koshland conclui, então, que a orientação e a proximidade em um sistema bimolecular não são suficientes para explicar as velocidades enzimáticas, a menos que o fator θ seja fantasticamente grande, isto é, na ordem de 10^5 . Logo, outros fatores devem estar envolvidos nestes sistemas. No entanto, aplicando o mesmo modelo matemático para um sistema envolvendo dois substratos e três catalisadores, mesmo com fatores orientacionais pequenos, observa-se um alto fator catalítico. Portanto, a simples combinação dos efeitos de proximidade e orientação nestes casos, consegue explicar todo o aumento de velocidade observado para as reações enzimáticas.

Bruice e Pandit⁹ sugeriram que a aceleração de velocidade ocorria devido a uma diminuição na entropia translacional na formação do estado de transição. Jencks e Page¹⁰ sustentaram esta idéia com cálculos mecânico-estatísticos da perda de entropia total devido à justaposição de dois átomos (ou grupos de átomos). Seus cálculos revelaram que a perda da entropia translacional era da ordem de 25 a 30 u.e., correspondendo a um fator de 10^5 - 10^6 na aceleração da velocidade. Este fator correspondia notavelmente ao aumento de velocidade observado para a hidrólise de monoésteres de aril succinatos sobre a hidrólise de aril acetatos catalisada nucleofilicamente pelo carboxilato ($k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$). Também percebeu-se que um aumento similar era observado para a constante de equilíbrio para anidridos de ácidos quando comparando ácido succínico com ácido acético.

DeLisi e Crothers¹¹ apresentaram um método alternativo para estimar o efeito de proximidade na aceleração de velocidade. Uma vez que a velocidade de aceleração é proporcional à probabilidade de que os grupos reacionais tenham posicionamento espacial e direcional correto para a reação, eles raciocinaram que esta probabilidade seria obtida a partir de uma função de distribuição de distância. Sugeriram que a restrição espacial podia levar a acelerações para a formação de anéis de 5 membros da ordem de 10^4 em sistema rígidos e 10^3 em sistemas flexíveis,

tais como o fechamento do monoéster de aril succinato para formar o anidrido succínico. Os valores correspondem a aqueles observados previamente⁹.

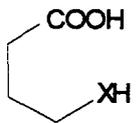
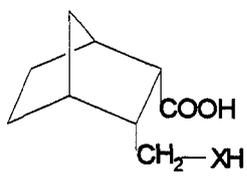
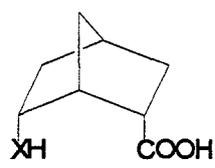
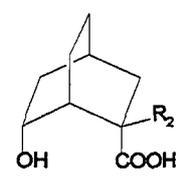
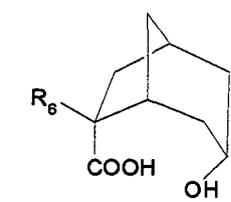
II.2.3 Direcionamento de Orbital

A proposta da teoria do direcionamento do orbital, também conhecida como “Orbital steering” foi feita por Koshland com base nos resultados mostrados na tabela 2.2^{12, 13}. A diferença entre as velocidades de gama-lactonização intramolecular e a correspondente esterificação intermolecular é bastante grande, mesmo depois que todas as correções, presumidamente, razoáveis são feitas. As correções envolvem o efeito de proximidade aplicável a um sistema intermolecular, o efeito torcional devido ao anel e o número de isômeros conformacionais no fechamento do anel em reações intramoleculares. Foi mostrada uma diferença tão grande quanto 10^4 e estes aumentos de velocidade corrigidos representariam contribuições somente de fatores orientacionais. Koshland sugere que a justaposição dos átomos reacionais não é suficiente para a reação ocorrer, logo o alto poder catalítico observado deve-se a um direcionamento dos átomos reacionais ao longo de um caminho selecionado, determinado pelos componentes angulares de seus orbitais atômicos. O fator de aumento de velocidade, devido ao direcionamento de orbitais, é predito para ser tão grande quanto 10^4 por átomo reagente com um alinhamento de orbital preferencial¹².

Dafforn e Koshland^{14,15} propuseram uma base teórica para fatores orientacionais da ordem de 10^4 . Eles usaram dois métodos de cálculos. A abordagem da teoria das colisões considera a magnitude das contribuições de duas fontes: vibrações angulares e a distribuição das orientações¹⁴. Uma outra abordagem usa a teoria do estado de transição, que considera contribuições da entropia rotacional, vibrações angulares e vibrações de estiramento¹⁵.

O exame das velocidades relativas para a lactonização de **1**, **2** e **3** revela um aumento crescente na velocidade. Isto é explicado pela habilidade da estrutura molecular individual para dirigir a aproximação dos átomos reacionais¹⁶. A tiolactonização para **1**, **2** e **3** mostra uma acentuada inversão nas velocidades relativas quando comparada à lactonização destes compostos. A estrutura dos orbitais e os comprimentos de ligação diferentes para o grupo sulfidrila alteraria a orientação entre os grupos reacionais¹², como mostrado na figura 2.2.

Tabela 2.2: Efeito da estrutura sobre a velocidade de lactonização e tiolactonização. Velocidades relativas à reação de (tio)lactonização bimolecular do acetato com o (tiol)álcool etílico, e corrigidas com respeito aos efeito de proximidade e do número de ligações que apresentam livre rotação.

		X = Oxigênio		X = Enxofre	
		Velocidade relativa	Velocidade relativa corrigida ¹²	Velocidade relativa	Velocidade relativa corrigida ¹³
$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{-XH}$		1	1	1	1
1		80	413	384	2.020
2		6.620	1.660	90	5
3		1.030.000	18.700	821.000	15.000
4		$R_2 = \text{H}$	873		
		$R_2 = \text{CH}_3$	98.700		
5		$R_6 = \text{H}$	9.200		
		$R_6 = \text{CH}_3$	480.000		

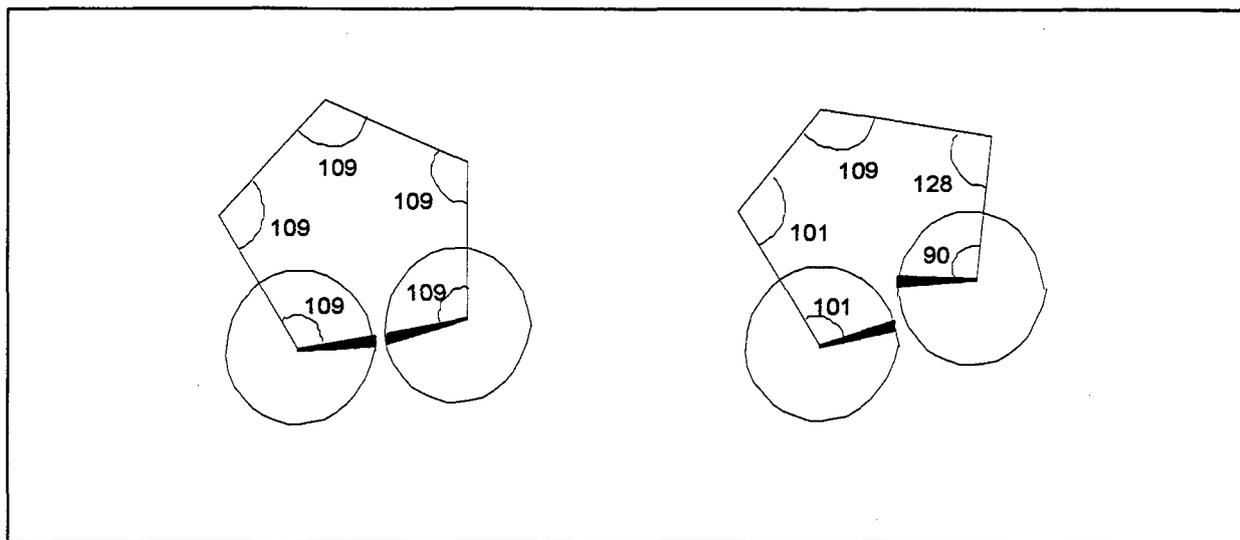


Figura 2.2: Diferentes compostos possuem distâncias e ângulos de ligações diferentes que se refletem na orientação dos orbitais moleculares que participam da reação.

As velocidades relativas de lactonização também são sensíveis às pequenas variações de estrutura. A comparação das velocidades de lactonização entre **3**, um [2,2,1] biciclo, e **4**, um [2,2,2] biciclo com $R_2=H$, revela que o primeiro reage 1200 vezes mais rapidamente que o último¹³. Um resultado oposto é observado quando comparamos **2** com o seu [2,2,2] biciclo. Neste caso, o último composto lactoniza 20 vezes mais rapidamente que o composto **2**¹⁶. Storm e Koshland sugeriram que esses efeitos ocorrem devido às pequenas variações na orientação dos centros reacionais¹³.

A inserção de grupamento metila no carbono ligado ao grupamento carboxílico afeta a velocidade de lactonização. Uma aceleração de velocidade de 100 vezes é observada quando as estruturas **4**, $R_2=CH_3$ e $R_2=H$, são comparadas. Similarmente, **5** com $R_6=CH_3$ lactoniza 50 vezes mais rapidamente que **5** com $R_6=H$ (tabela 2.2).

Koshland propõe que o recíproco da fração de ângulo sólido responsável pela reação, o fator θ , seja de magnitude na ordem de $10^3 - 10^5$. Por exemplo, numa reação S_N2 num carbono tetraédrico, o ataque se dá por inversão de configuração e o nucleófilo só pode atacar por um lado do tetraedro. Como este tem quatro lados simétricos, um lado representa 25% da área de ataque, ou seja $\theta = 1/0,25 = 4$ (figura 2.3).

Assim sendo, quanto maior for o requerimento angular (θ) existente na reação, maior será o efeito catalítico observado na enzima, pois segundo Koshland, o que a enzima faz é colocar os grupos reagentes no ponto onde a reação ocorre, ou seja, direciona os orbitais dos grupos reagentes.

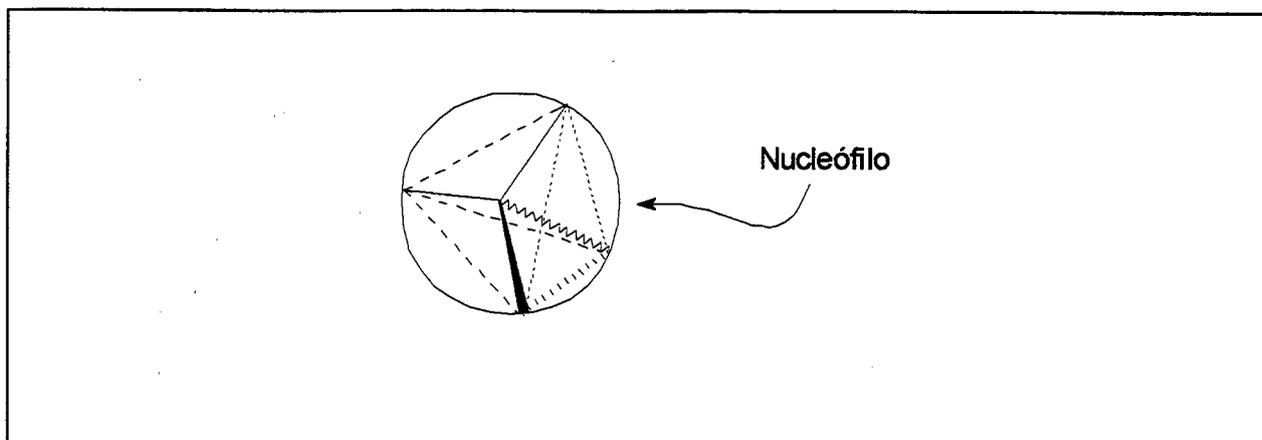


Figura 2.3: Ataque de um nucleófilo a um carbono tetraédrico. A janela de reação corresponde a 25% da superfície da esfera.

Não obstante à profundidade dos conceitos do sistema, Capon¹⁷ classificou o direcionamento de orbitais como desnecessário. Sua crítica está dirigida aos fatores de correção usado por Koshland para proximidade e tensão. DeTar¹⁸ computou a magnitude de aceleração de velocidade esperada a partir de efeitos estéricos para a lactonização de **3** por meio da mecânica molecular. Ele concluiu que os efeitos estéricos são uma boa justificativa para a aceleração de velocidade observada para **3** relativamente a **1**. A partir do estudo mecânico quântico a nível semi-empírico CNDO/2 da conformação rotacional do grupo hidróxido em **1**, Bruice¹⁹ computou uma pequena energia potencial para o alinhamento dos orbitais reacionais. Foi concluído a partir desse estudo que pequenas variações na orientação não teriam grandes efeitos sobre a velocidade de formação da lactona. Estes cálculos fundamentados somente em fatores orientacionais, predizem que as velocidades relativas para **1**, **2** e **3** seriam no mínimo uma ordem de magnitude menor do que aquelas sugeridas por Storn e Koshland¹².

Bruice tem refutado esta teoria¹⁹. Seu principal argumento é que fatores orientacionais θ da ordem de 10^3 a 10^5 para grupos reagentes de simetria esférica, correspondem a uma orientação angular de apenas $0,1^\circ$ no ângulo entre os orbitais dos átomos reagentes. Logo, qualquer desvio de orientação desta magnitude deveria ser refletida fortemente na velocidade observada. Considerando que as vibrações angulares na temperatura ambiente são da ordem de 5

a 10 graus, não há como explicar o aumento observado de velocidade ao se aumentar a temperatura do sistema.

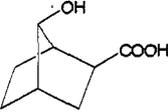
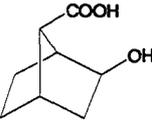
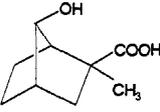
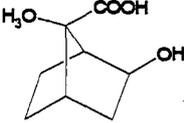
Hershfield e Schmir²⁰ demonstraram na tiolactonização de **3** que uma variação na etapa determinante da velocidade ocorre em valores baixos de pH. Eles duvidaram de que a mesma etapa determinante da velocidade estaria sendo observada em outras reações estudadas de tiolactonização. Concluíram, assim, que comparações das velocidades relativas entre reações ocorrendo por diferentes etapas determinantes da velocidade deveria ser vista com restrição. Comparações das razões de velocidades para a lactonização/tiolactonização para os compostos **1**, **2** e **3** determinadas experimentalmente foram muito maiores que as razões determinadas a partir das integrais de sobreposição computadas pelo método CNDO/2²¹. Concluiu-se, a partir destas comparações, que as razões determinadas experimentalmente não seriam resultados das variações na sobreposição diferencial dos orbitais.

Certos cálculos suportam, entretanto, a hipótese de direcionamento de orbitais. Hoare²² sugeriu que a energia necessária para formar um estado de transição desalinhado numa “gaiola de solvente” indica que o alinhamento é importante. Ele sugeriu que dois fatores foram importantes para as maiores energia de ativação de pares de moléculas desalinhadas: a energia de obtenção do estado de transição onde uma ligação angular estava sendo formada e, a energia necessária para deslocamento de complexos não produtivos na gaiola do solvente. Um estudo do mecanismo da α -quimiotripsina ao nível do CNDO/2, indicou que o alinhamento do orbital foi bastante importante²³. Em contraste aos cálculos do composto **1**¹⁹, um potencial maior foi computado para desvios da perpendicularidade na aproximação do oxigênio da serina ao carbono carboxílico do substrato.

A maior controvérsia em relação ao “direcionamento de orbitais” diz respeito à magnitude da correção usada para o efeito de proximidade. Bruice⁹ argüiu que as razões das velocidades observadas entre reações intramoleculares e intermoleculares ($k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$) são muito maiores que 55. Page e Jencks¹² sugeriram, baseados nos cálculos para perda de entropia na dimerização do ciclopentadieno, que o fator de propinquidade é aproximadamente da ordem de 10^5 . Dafforn e Koshland¹⁵ responderam a esta crítica discordando da interpretação das razões de velocidades experimentais e apresentando um modelo diferente (a combinação de dois átomos de bromo), para o cálculo da perda de entropia. Eles calcularam uma perda de entropia para a formação de Br_2 correspondendo a um fator de 55. Page²⁴ apontou as deficiências desse modelo argumentando que o produto Br_2 tinha contribuições entrópicas internas não presentes no

reagente. Dafforn e Koshland²⁵ retribuíram com a sugestão de que estas entropias rotacionais internas deveriam ser consideradas. Jenks e Page²⁶ reafirmaram sua descrição da perda de entropia a partir de restrições rotacionais e translacionais como a melhor descrição para a aceleração de velocidades em reações intramoleculares. Eles concordaram que termos descritivos tais como “direcionamento de orbitais” podem ser similares à restrição translacional e rotacional quando cuidadosamente definidos, porém, a menos que a perda de entropia translacional e rotacional global seja considerada, estimativas do fator de proximidade irão produzir valores não realísticos.

Tabela 2.3: Efeito da estrutura na velocidade de lactonização dos hidroxi-ácidos relacionados a 25,0 °C.

Composto	Distância O-C (Å) ^a	Ângulo diedro (°) ^b	Velocidade Relativa ^c
6 	2,83	70	1
7 	2,81	80	1,2
8 	2,69	76	36
9 	2,69	85	22

a) distância entre o oxigênio hidroxílico e o carbono carbonílico; b) ângulo entre o oxigênio hidroxílico, o carbono carbonílico e o carbono α , determinado por cálculos de campo de força; c) velocidade relativa da lactonização catalisada por ácido.

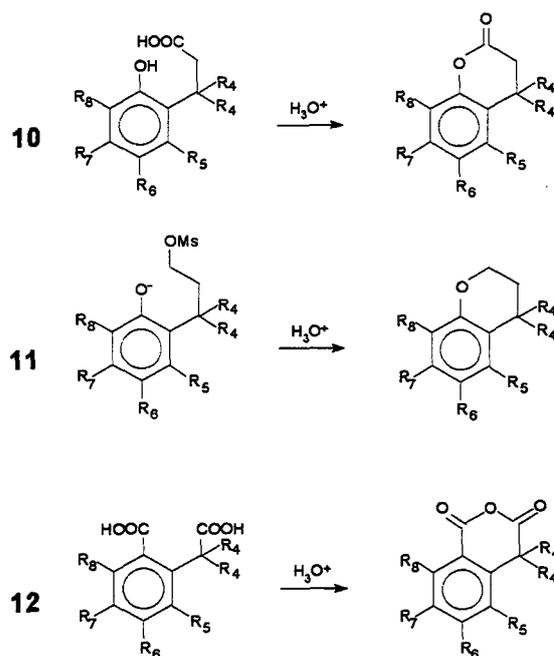
Talvez a melhor crítica à teoria de Koshland, por se basear num sistema experimental, foi feita por Menger²⁷. Para comprovar a dependência angular na reatividade, ele examinou a reatividade numa reação de lactonização intramolecular, onde os grupos funcionais se encontravam presos numa estrutura rígida, com ângulos e distância bem definidos.

Observa-se na tabela 2.3 que tanto os compostos 6 e 7 como 8 e 9 apresentam distâncias semelhantes entre o oxigênio hidroxílico e o carbono carbonílico com uma diferença no ângulo diedro de 10 graus. No entanto, observa-se que nos pares as velocidades relativas são semelhantes em magnitude, mas diferem entre os pares.

Como pela teoria de direcionamento de orbital, uma variação de 10 graus no ângulo entre os orbitais dos átomos reacionais deveria produzir uma variação de 10^4 na velocidade da reação, Menger conclui que um direcionamento nesta ordem de grandeza não justifica os valores de reatividade observados. Menger prefere referir-se ao direcionamento de orbital como uma janela de reação onde o requerimento angular não é tão restrito.

II.2.4 Controle Estereopopulacional

Cohen e colaboradores^{28,29,30} forneceram um conjunto mais completo de dados para a aceleração de velocidades em três reações separadas. Eles examinaram a lactonização catalisada por ácido dos ácidos orto-hidroxihidrocinâmicos²⁸ 10, a ciclização dos mesilatos de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila²⁹ 11 e a formação de anidridos cíclicos nos ácidos homoftálicos³⁰ 12 (esquema 2.1).



Esquema 2.1

Tabela 2.4: Efeito do conjunto de substituintes metilas na velocidade relativa de ciclização dos compostos 10, 11 e 12.

Conjunto dos grupos R					Velocidade relativa					
R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	10	10 ^a	11	11 ^a	12	12 ^a
H	H	H	H	H	1	1	1	1	1	1
H	H	H	H	CH ₃					10	
H	H	H	CH ₃	CH ₃			3,5			
H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6,8		7			
H	CH ₃	H	H	H		1		1,6	52	1
H	CH ₃	H	H	CH ₃					50	
CH ₃	H	H	H	H	4440	4440	3100	3100	82000	82000
CH ₃	H	H	H	CH ₃	16700					
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃			10464			
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	8x10 ¹⁰					
CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	3x10 ¹¹					
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3x10 ¹¹		9x10 ⁵			
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃					8x10 ⁵	
CH ₃	CH ₃	H	H	H		5x10 ¹⁰		2x10 ⁵		16000

a) Valores corrigidos para efeitos estéricos e eletrônicos^{28, 29}

A Tabela 2.4 mostra um grande aumento de velocidade da reação quando R₄ e R₅ são grupamentos metilas. A aceleração de velocidade de 10¹¹, observada para as reações de lactonização, é especialmente notória uma vez que aumentos de velocidade desta ordem de magnitude comecem a aproximarem-se do poder catalítico das enzimas. Milstein e Cohen³¹ atribuíram este fator de aceleração de velocidade a uma fixação pelos grupos metilas a qual produz um congelamento conformacional da cadeia lateral num rotâmero mais produtivo para a reação. Este fenômeno caracterizado pelo aumento considerável da população do confômero mais reativo foi designado de “Controle estereopopulacional”. Estimativas prévias³² para o valor da aceleração de velocidade derivadas da restrição conformacional foram fixadas aproximadamente em 10³. Milstein e Cohen acreditam que este valor pode ter sido subestimado. Eles não

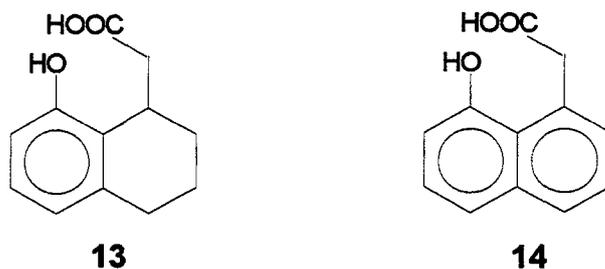
necessariamente atribuem, todo o aumento de velocidade observado à restrição conformacional, mas sugerem que a restrição é o fator primordial.

É interessante comparar as reações listadas na tabela 2.4. A substituição nucleofílica intramolecular **11** e a formação do anidrido cíclico **12** mostram aumentos de velocidades da ordem de 10^5 e 10^4 , respectivamente, quando conformacionalmente restritas pelo posicionamento dos três grupos metilas (“trimethyl lock”). Estes valores talvez representem um fator de aumento de velocidade típico para a restrição conformacional; os dados para a lactonização representariam assim um caso atípico. Uma razão possível para esta diferença pode advir dos fatores orientacionais (segundo Koshland¹² uma orientação ótima levaria a um aumento de velocidade de 10^4 , e isto acoplado com um fator de 10^5 para o congelamento conformacional ofereceria um fator líquido de 10^9 , próximo ao valor observado). Uma possibilidade é de que uma orientação ótima para a reação tem sido atingida para a lactonização mas não para a reação de substituição nucleofílica ou formação do anidrido. Outra possibilidade é que os fatores orientacionais são menos importantes e que o fator de aumento de velocidade pelo controle estereopopulacional é muito maior que 10^5 . Isto implicaria em que, barreiras reacionais teriam sido introduzidas nas reações de substituição nucleofílica na formação do anidrido, as quais diminuem o aumento global de velocidade. Essas barreiras podem surgir de fatores estéricos ou orientacionais.

Críticas às propostas de Cohen são focadas principalmente sobre o sistema modelo usado no desenvolvimento de sua teoria. Foram determinadas as estruturas cristalográficas de raio-X da lactona e do álcool primário derivados a partir da redução de **10**, onde $R_4=R_5=R_7=R_8=CH_3$ ³³. Os dados cristalográficos revelaram desvios significantes dos ângulos de ligação do anel benzênico do ângulo ideal de 120° para poder acomodar os grupamentos metilas nas posições R_4 e R_5 . Karle e Karle³³ concluíram que esses desvios angulares foram grandes o bastante para permitir a rotação da cadeia lateral contendo o grupo dimetil geminado, questionando assim a existência do efeito “methyl lock”. Bruice concluiu a partir desses dados que o alívio da tensão estérica no estado fundamental é a força diretora da reação⁶.

As velocidades de lactonização dos compostos **13** e **14** foram medidas³⁴. Nessas estruturas não havia dúvida sobre a restrição conformacional. As acelerações de velocidades observadas quando comparadas a **10** com $R_4-R_8=H$ mostram que **13** é 150 vezes mais rápido e que **14** é 21000 vezes mais rápido. Conclui-se que o valor máximo para o aumento de velocidade

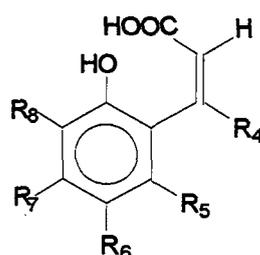
resultante do congelamento conformacional é da ordem de 10^3 a 10^4 , e que algum outro fator deve ser responsável pela aceleração adicional observada para **10** com $R_4=R_5=R_7=R_8=CH_3$. Os autores sugerem que este aumento adicional de velocidade surge de fatores estéricos, o que foi provado a partir da observação de um efeito isotópico secundário de deutério de 1,09 para **10** com $R_4=R_5=R_7=CH_3$ versus **10** com $R_4=CD_3$ e $R_5=R_7=CH_3$. Este efeito isotópico foi atribuído ao alívio estérico das interações do estado fundamental e é um dos maiores observados para aqueles do tipo efeito isotópico secundário de deutério³⁵. Este resultado indica claramente a existência do alívio da compressão como força diretora nas reações de lactonização, porém ainda não é certo como esse alívio estérico contribui para o aumento da velocidade.



Winans e Wilcox³⁶ avaliaram a importância do alívio da tensão estérica na lactonização de **10** com $R_4=R_5=CH_3$ por cálculos empíricos de modelos de campo de força. Eles concluíram que um fator de 10^7 poderia ser atribuído ao alívio da tensão convencional. Concluíram também que a restrição conformacional contribuiria somente com uma ordem de 10^4 para o aumento de velocidade. Assim, uma aceleração de velocidade de 10^{11} foi encontrada devido à conjugação dos dois fatores. Page também sugeriu esta explicação a partir de cálculos, usando uma função potencial não ligante³⁷, a qual deu uma fator mínimo de 10^4 para alívio estérico nestas ciclizações.

Um estudo detalhado da lactonização do ácido cumarínico **15** feito por Hershfield e Schmir³⁸ oferece informações adicionais sobre esta questão. A constante de velocidade para a lactonização catalisada por ácido com $R_4-R_8=H$ é idêntica ao processo similar em **10** com $R_4=CH_3$. Na lactonização de vários derivados metílicos de **15** há somente uma pequena variação na velocidade (menor do que uma ordem de magnitude em qualquer direção), exceto para **15** com $R_4=R_5=R_7=CH_3$, que mostra uma diminuição de 10^3 . Uma interpretação para estes resultados sugere que a cadeia lateral do grupo carboxílico em **15** com $R_4-R_8=H$ tem sua rotação restrita

devido a dois fatores: sobreposição dos elétrons π da dupla ligação com o anel aromático e ligação de hidrogênio intramolecular do grupo carboxílico com o OH fenólico. Assim, uma aceleração máxima de velocidade devido à restrição conformacional já teria sido atingida no composto não substituído. Este aumento de velocidade é 10^4 quando comparado a 10 com R_4 - R_8 =H. A introdução de grupos metílicos em R_4 e R_5 distorce a coplanaridade entre a dupla ligação e o anel benzênico por um efeito de empacotamento. Esta quebra de coplanaridade produz um arranjo menos favorável dos grupos reacionais e cria uma barreira estérica para a lactonização, com uma conseqüente redução na velocidade.



15

Em suma, reações intramoleculares em sistemas modelos, nos quais os grupos reacionais são conformacionalmente restritos, mostram grandes aumentos de velocidades. Nas reações discutidas, o fator típico de aumento de velocidade para restrição conformacional parece estar na faixa de 10^3 a 10^5 . A lactonização de 10 é a única reação com fator de aumento de velocidade maior, 10^{11} . A enorme aceleração de velocidade nesta reação, provavelmente, surge de fatores adicionais dos quais um, sem dúvida, é o alívio da tensão estérica.

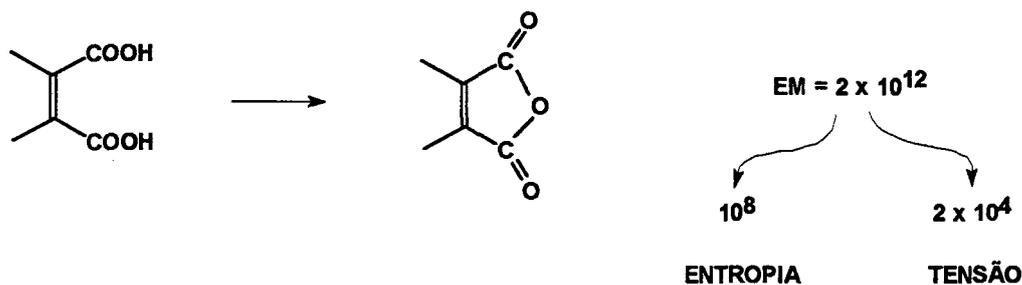
II.2.5 Contribuições Entrópicas

Page e Jencks^{10, 26} propuseram que a origem do aumento de velocidade em reações intramoleculares e enzimáticas ocorrem devido a efeitos entrópicos, isto é, a perda de entropia translacional e rotacional que acontece em reações intermoleculares mas não em reações intramoleculares. Suas afirmações de que fatores entrópicos, por si só, são responsáveis pelo grande aumento de velocidade em reações intramoleculares, estão fundamentados em cálculos teóricos em cima da reação de dimerização de Diels-Alder de ciclopentadieno em fase gasosa.

Indo para o estado de transição ou produto (monomolecular), numa reação bimolecular, diminui o número de espécies independentes no sistema, com uma conseqüente perda de três graus de liberdade translacionais e acima de três graus de liberdade rotacionais. Esta perda de entropia não acontece no caso de uma reação intramolecular (primeira ordem), ou quando os reagentes são mantidos juntos no sítio ativo de uma enzima, conseqüentemente, a reação fica mais rápida.

No modelo estudado por eles, eles calculam que a perda de entropia translacional e rotacional, para a formação do dímero, é igual a -31 e -21 unidades de entropia (ue), respectivamente, dando um total de -52 ue. No presente caso, o valor de ΔS^0 observado no equilíbrio estava entre -31 e -39 ue. A diferença observada reside no fato de que os cálculos não incluíam a entropia residual originada de movimentos internos de baixa freqüência presentes no dímero. Uma surpreendente quantidade de entropia é aparentemente retida mesmo em produtos completamente rígidos.

Estes valores em termos de velocidade significam dizer que se uma reação intramolecular evita perder 52 ue com respeito a sua reação intermolecular correspondente, então um aumento de 10^{11} vezes na velocidade deveria ser observado. Desde que movimentos internos presentes no produto ou no estado de transição reduzem a perda de entropia de uma reação intermolecular para 35 ue, uma reação intramolecular deveria ser somente 10^8 vezes mais rápida que a reação intermolecular. Um aumento de velocidade nesta ordem, no entanto, representa uma aceleração de velocidade enorme, aproximada a várias reações catalisadas por enzimas. Page e Jencks acreditam que não existe nada de especial nas rápidas reações intramoleculares, e que tudo deve-se às conseqüências entrópicas de manter os dois grupos reativos ligados covalentemente. Fatores de velocidade acima de 10^8 ocorrem devido principalmente ao alívio de tensão estérica (esquema 2.2).



Esquema 2.2

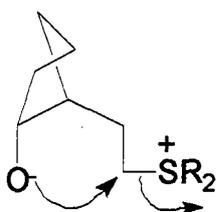
Contudo, quatro características desta teoria são particularmente afritivas:

1. Como explicar valores de EM freqüentemente tão baixos daqueles esperados pela teoria, que seria de 10^8 ? Valores de EM abaixo da unidade podem ser observados freqüentemente na tabela de valores de EM de Kirby⁵. Pela teoria de Page e Jencks, isto se deve a dois possíveis fatores: o estado de transição pode ser frouxo e, conseqüentemente, rico em entropia, ou se deve a um fenômeno de solvatação.

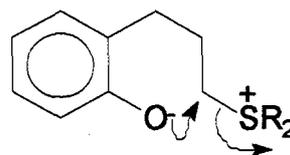
	<i>estado de transição frouxo</i>	<i>E.T. fixo</i>
A + B	A.....B	[A-B]
ΔS	40 J/mol K	150 J/mol K
fator de velocidade	10^2	10^8

Esquema 3.3

2. Se fatores entrópicos são tão importantes, como explicar que a entropia de ativação não exhibe absolutamente nenhuma relação com valores de EM? Um exemplo³⁹ desta discrepância é apresentado no esquema 2.4, onde duas reações intramoleculares, análogas, possuem valores de entropia de ativação completamente diferentes. DeTar e Luthra⁴⁰, que estudaram uma série de reações de ciclização S_N2 , escreveram: “não existe um caminho simples que resuma a contribuição idiossincrásica da estrutura individual com a entalpia e entropia de ativação.”



$$\Delta S^*_{H_2O} = -3,7 \text{ eu}$$



$$\Delta S^*_{H_2O} = +14 \text{ eu}$$

Esquema 2.4

3. Segundo o tratamento de Page e Jencks, o congelamento de uma simples rotação num processo intramolecular, aumenta a velocidade por um fator de apenas 5 vezes. A validade desta conclusão é suspeita, como evidenciado em casos muito bem conhecidos⁵, onde o congelamento de uma simples rotação leva a valores de aumento de velocidade muito maiores do que este.
4. Cálculos de Dafoin e Koshland¹⁵ parecidos com os de Page e Jencks, com exceção de fundamentarem-se na reação radicalar de $\text{Br}\cdot$ para Br_2 como modelo, encontraram valores teóricos para EM de 10^2 , ou seja, 10^6 vezes menores do que aqueles encontrados por Page e Jencks.

Tabela 2.5: Correlação entre a entropia de ativação e a molaridade efetiva para a reação de lactonização⁴¹ de $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2^-$.

$\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2^- \rightarrow \text{lactona}$		
Tamanho do anel (n)	ΔS^* (ue)	EM
7	-14	6×10^{-2}
8	-9	6×10^{-4}
9	-14	6×10^{-4}
10	-21	2×10^{-3}

II.2.6 Teoria Espaço-temporal

Décadas atrás, Bender⁴² e Bruice⁶ discutiram sobre as rápidas velocidades apresentadas pelas reações intramoleculares em comparação com as reações intermoleculares, concluindo que isto ocorria devido a fatores de “proximidade”. Segundo Menger, eles estavam absolutamente corretos, no entanto, observa que Bender e Bruice nunca definiram “proximidade”, e este termo continua indefinido ainda hoje. Bruice⁶ tem-se referido à proximidade em reações enzimáticas e intramoleculares, como um “fenômeno de senso comum”. Portanto, quando num

sistema intramolecular dois grupos funcionais são mantidos próximos um do outro, valores altos de EM são previstos. Menger⁴³ procurou responder ao seguinte questionamento: “qual é o efeito cinético em uma reação bimolecular do tipo $A + B \rightarrow C$, quando A está totalmente rodeado por B, ou seja, quando a proximidade entre A e B é máxima?”.

Para responder a esta questão, Menger⁴³ estudou reações bimoleculares S_N2 . Considerando que todas as publicações prévias envolvendo cinéticas de S_N2 empregavam invariavelmente soluções diluídas de nucleófilo e eletrófilo, Menger montou seu próprio sistema estudando a reatividade de uma reação bimolecular S_N2 do iodeto de metila dissolvido em piridina. Desde que a piridina servia como o nucleófilo e o solvente, o iodeto de metila encontrava-se continuamente banhado no segundo componente da reação S_N2 e uma total proximidade foi alcançada.

Depois que a velocidade da reação, entre o iodeto de metila e a piridina, no sistema contendo 100% de piridina, foi determinada, o sistema foi sendo diluído gradativamente pela adição de o-diclorobenzeno ou dicloroetileno, até que a concentração final de piridina chegasse a 1%, reduzindo desta forma a proximidade entre os reagentes. Nenhum efeito do meio sobre a velocidade da reação era esperado, devido a três fatores: a) os cosolventes foram selecionados devido a suas constantes dielétricas e valores de ET(30) serem semelhantes àquelas da piridina; b) foram usados ambos, um cosolvente aromático e um alifático, para minimizar a possibilidade de solvatação específica e efeito de solvente específico; c) a reação entre o iodeto de metila e piridina é pouco sensível à variação do solvente (p.ex.: $k_{\text{relativo a benzeno}} = 1,0, 2,0 \text{ e } 2,9$ em benzeno, etanol e nitrobenzeno).

Encontrou-se uma boa correlação de $k_{\text{obs}} \times [\text{piridina}]$, sendo que cálculos da constante de segunda ordem a 100% de piridina difere dos de 10% de piridina por um fator menor do que três, o que levou-o a concluir que não há nenhum aumento significativo na velocidade da reação quando é atingido um contato total entre nucleófilo e eletrófilo. Esta conclusão foi mantida em outros experimentos, como no caso quando um nucleófilo, como a trietilamina, é adicionado a um solvente composto totalmente pelo eletrófilo (iodeto de etila) e por uma reação de eliminação do 4-(4-nitrofenol)-2-butanona em 100% de piperidina, que funcionava como a base. A reação de eliminação foi escolhida porque a transferência de próton é conhecida por ter uma ampla janela de reação⁴⁴. Logo se nas reações de S_N2 o estrito requerimento angular entre o eletrófilo e o nucleófilo não é alcançado quando o solvente é

composto inteiramente pelo nucleófilo, nesta reação de eliminação este problema deixa de existir. Nestes sistemas, o máximo de aumento de velocidade foi de apenas 12 vezes, registrado para a reação de eliminação, cuja ordem de magnitude é menor que a aceleração induzida pela proximidade nos numerosos sistemas intramoleculares. Segundo Menger⁴³, a conclusão é inevitável: “efeitos de proximidade manifestam-se em reações intramoleculares mas não em reações intermoleculares”.

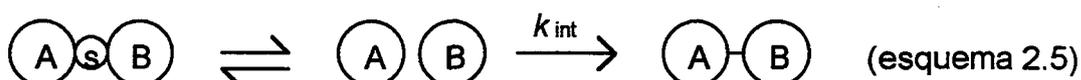
Em vista das dificuldades encontradas com os conceitos de direcionamento, entropia e proximidade de velocidades intramoleculares, Menger postula: “a velocidade de reação entre dois grupos funcionais A e B, é proporcional ao tempo que A e B residem dentro de uma distância crítica”⁴⁵. Um grande número de explicações são então apresentadas:

1. *Tempo e distância* constituem os componentes chaves da reatividade. É preferível interpretar a reatividade, em solução, em termo de dois fluentes Newtonianos, tempo e distância, do que em termos de um parâmetro tipo a entropia, que reflete mudanças indetermináveis em frequências de baixa vibração, estrutura de solvatação, equilíbrio conformacional, etc. Entropias de ativação para reações em água envolvem tal complicação de fatores, que ninguém pode predizê-los nem racionalizá-los.
2. A magnitude dos parâmetros tempo e distância são dependentes do tipo de reação e, conseqüentemente, não são especificados no postulado.
3. O postulado não alega nada de novo ou insólito. Desde que esticar uma ligação requer mais energia do que curvar uma ligação, ressaltar a distância mais do que o requerimento angular não é nenhuma surpresa. Outros pesquisadores já tinham, em outras ocasiões, proposto o tempo como um elemento da reatividade⁴⁶.

O postulado “espaço-temporal” incorpora mas também refina o conceito de proximidade. De fato, pode ser preferível manter a palavra “proximidade” enquanto a definição em termos de distância seja considerada. Então, se dois grupos reagentes são retidos numa posição tal que uma molécula de água possa situar-se no meio deles, os grupos não estão próximos. Considerando que a molécula de água possui um diâmetro de 3 Å, distâncias menores que 3 Å são geralmente acompanhadas por rápidas velocidades intramoleculares. Para retirar o solvente dentre dois reagentes e colocá-los dentro de uma distância de ligação é necessário energia. A fonte da energia depende do sistema em questão. Numa reação bimolecular a energia térmica é responsável por dessolvatar os reagentes e juntá-los, e elevar este complexo resultante

para o estado de transição. Em contraste, uma reação intramolecular é acelerada pela energia covalente, isto é, energia concedida para a molécula durante sua síntese. De fato, uma reação intramolecular é rápida porque o complexo de van der Waals já está presente, sem precisar gastar energia para se chegar até ele. As enzimas sacrificam energia de ligação com o fim de alcançar a dessolvatação requerida e a distância de contato.

O postulado “espaço-temporal” também pode ser visto em termos do formalismo do equilíbrio (esquema 2.5). Os reagentes A e B que se encontram separados pelo solvente,



geram um complexo em que os componentes residem a uma distância crítica. O produto é formado numa segunda etapa caracterizada por uma constante de velocidade intrínseca, k_{int} . Citamos a seguir alguns fatos que dão ênfase a este formalismo:

- Os mecanismos de pré-associação são razoáveis, e têm sido detectados em adições à carbonila, substituições aromáticas nucleofílicas, substituições aromáticas eletrofílicas, adições de Diels-Alder, clorações por radicais livres, etc.
- Um recente e importante trabalho de Benesi^{47, 48} é consistente com o esquema 2.5 em que a constante de velocidade observada é assumida como sendo igual à concentração local do “estado fixo” de B no “sítio reativo” de A multiplicado por uma constante de velocidade intrínseca. Benesi descobriu que “as moléculas não tem que ser separadas muito longe ou por muito tempo para ficarem perdidas”. Se A e B dentro de um complexo “se posicionam” a uma distância maior do que 1,37 vezes a soma de seus raios de van der Waals, eles escapam um do outro para sempre.
- Num tratamento estatístico de reações intramoleculares, Sisido⁴⁹ obteve um ajuste razoável com os resultados experimentais, assumindo para tanto que a constante de velocidade é proporcional ao número de pares A-B em que a separação de A/B é menor que 2,3-2,7 Å.

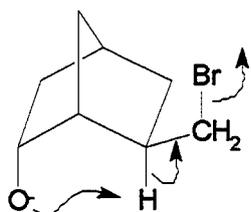
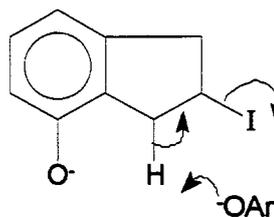
Pritchard e Polanyi, propuseram que as reações acontecem por uma ativação vibracional e não translacional⁴⁵. Isto significa que a reação entre A e B dentro do complexo

aconteceria no momento que o complexo adquirisse energia vibracional suficiente para vencer a barreira de velocidade intrínseca⁴⁶. Logo, quanto maior o tempo despendido por A e B colocados numa posição de reação, maior será a velocidade desta reação, uma vez que aumenta a probabilidade de alcançar a ativação térmica.

Uma série de exemplos com grandes acelerações ($EM > 10^6 M$), alcançadas quando grupos A e B são colocados numa estrutura carbônica rígida e estão dentro da distância de ligação, são apresentados a seguir. Ênfase deve ser dada na definição do termo “distância de ligação”.

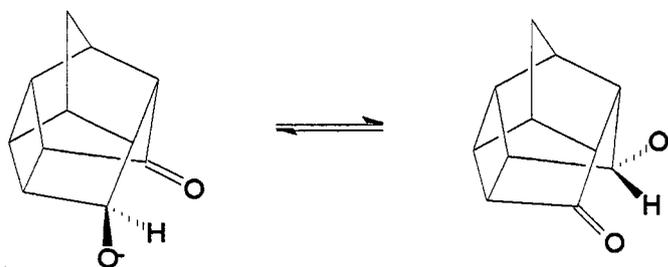
Scheiner⁵⁰ realizou cálculos computacionais *ab initio* do tipo 4-31G na transferência de um próton do íon hidrônio para a água. Ele verificou que a barreira energética necessária para a transferência do próton era igual a 1,4; 7,5; e 16,8 kcal/mol para distâncias de O-O (oxigênio - oxigênio) de 2,55; 2,75; e 2,95 Å, respectivamente. Em outras palavras, a diminuição da distância O-O de 2,75 para 2,55 Å aumentou a velocidade em 10^4 vezes enquanto que de 2,95 para 2,55 Å aumentou a velocidade em 10^{11} vezes.

Um trabalho posterior de Menger⁵¹, de caráter experimental, suporta as conclusões de Scheiner. Ele descobriu que ambos os compostos **16** e **17**, sofrem eliminação E2, no entanto, o composto **16** reage exclusivamente por um mecanismo intramolecular, enquanto que o composto **17** reage por um mecanismo intermolecular. A diferença entre estes compostos está na distância entre o oxigênio e o hidrogênio, que é de 2,2 Å para o composto **16** e de 2,9 Å para o composto **17**. Aparentemente, 2,9 Å excede a distância necessária para uma transferência de próton intramolecular eficiente neste sistema.

**16****17**

Cálculos computacionais⁵² semi-empíricos pelo programa AMPAC para a transferência do hidreto no composto **18** fornecem uma entalpia de ativação de 18 kcal/mol. Os

cálculos mostram que a molécula gasta 13 kcal/mol para distorcer a estrutura carbônica para lançar o hidrogênio para perto da carbonila. Uma vez que a distância de 1,6 Å é alcançada, a transferência do hidreto necessita vencer uma barreira de apenas 5 kcal/mol para atingir o estado de transição.



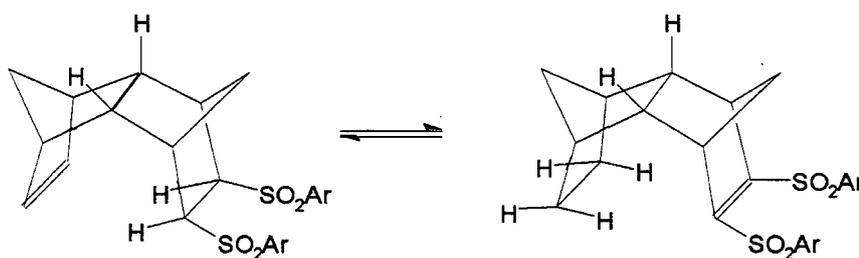
18

Num trabalho recente, Houk⁵³ e colaboradores, estudaram a reação de lactonização intramolecular de 14 compostos. Através de cálculos computacionais de mecânica molecular (*ab initio*), criando um modelo de campo de força do estado de transição para esta reação, eles obtiveram os valores da distância e do ângulo de ataque da hidroxila ao carbono carbonílico, bem como do alívio de compressão estérica. Não observaram, no entanto, correlação entre a distância dos grupos reagentes e o ângulo de ataque com a velocidade de lactonização. Um gráfico entre o alívio de tensão e a velocidade para o ataque do álcool sobre a carbonila mostrou uma baixa correlação, no entanto, para a saída da água foi encontrado um coeficiente de correlação de 0,97. Com isto os autores argumentam que a etapa determinante da reação é a saída da água. Logo, nenhuma conclusão com respeito ao aumento de velocidade devido a proximidade dos grupos de ataque é válida, para as reações de lactonização. A conclusão deste trabalho é que a velocidade relativa de lactonização desta série de hidroxí-ácidos, pode ser reproduzida com um simples e econômico modelo de campo de força.

Menger⁵⁴ refutou os argumentos de Houk, dizendo que o sucesso do cálculo pelo modelo do estado de transição se fundamenta numa constante de força irrealista designada arbitrariamente e fortuitamente para as estruturas de transição. Quando estas constantes de força são substituídas por parâmetros derivados de *ab initio*, a correlação degenera-se num espalhamento de pontos. Correlações perto da unidade são obtidas entre a velocidade e a energia

de ativação calculada, utilizando um campo de força sem sentido criado por um programa chamado de FUDGIT, o que mostra a irrelevância de cálculos baseados em constantes irrealísticas.

Em 1990, Leo Paquette⁵⁵ posiciona-se em acordo com as teorias de Menger. Ao estudar reações simples de transisomerização (esquema 2.6), ele observa uma grande dependência entre a velocidade e a distância. A vantagem desta reação reside no fato de se obter tanto os reagentes como os produtos no estado cristalino, e as distâncias interatômicas são exatas e facilmente obtidas por raios-X.



Esquema 2.6

Em 1991, Leo Paquette⁵⁶, estudando a mesma reação numa gama maior de compostos, observa diversas correlações, algumas positivas e outras negativas, entre a distância e a velocidade observada. Concluíram, então, que outros fatores além da distância, como janela de reação, efeitos eletrônicos, energia torcional, etc., também contribuem na reatividade da reação.

II.3 MODELAGEM MOLECULAR

A 50 anos atrás, durante a segunda guerra mundial, nascia o primeiro computador, o Eniac (Electronic Numerical Integrator and Computer), montado nos laboratórios da Universidade da Pensilvânia nos EUA, pelo fisico John Mauchly, juntamente com o engenheiro J. Prosper Eckert e o matemático Hermam. H. Goldstine. A máquina nasceu dentro de um projeto secreto que tinha como principal objetivo calcular tiros infalíveis mesmo a longa distância. Apesar de seus 24 metros e 30 toneladas, o Eniac não pôde ser comparado, nem quanto a velocidade de

processamento, quanto mais à facilidade de programação e manipulação dos dados de entrada e de saída, a um notebook moderno que pesa um quilo e cabe numa pasta executiva. No entanto, apesar de ter ficado pronto após a guerra, seu tiro foi infalível porque mudou completamente nossa vida neste pequeno intervalo de tempo.

O rápido processamento de dados pelos computadores, permitiu que físicos e químicos testassem as teorias sobre as funções de onda que regem a matéria. Estes cálculos, até então não passavam de teorias devido às complicadas equações matemáticas, bem como à grande quantidade de fatores envolvidos no cálculo dos orbitais moleculares, mesmo para a molécula de hidrogênio (H_2) a mais simples de todas.

Devido à dificuldade de trabalhar com um universo microscópico, onde as coisas tendem a ser abstratas e difíceis de manipular, a análise conformacional das moléculas tem sido um assunto de extensas pesquisas seja sob o ponto de vista teórico e/ou experimental. Os químicos normalmente utilizam modelos mecânicos de estruturas químicas como uma ajuda na arte da visualização, pois dela pode-se tirar diversas conclusões com respeito à reatividade química. No entanto, estes modelos tem limitações que podem ter efeitos indesejáveis em algumas linhas de raciocínio. Felizmente, métodos para calcular geometrias moleculares associados com a energia do sistema atualmente são disponíveis e podem ser usados como uma rotina de pesquisa e como uma ferramenta de ensino. Conhecida como química computacional, esta área tem sido de grande interesse de pesquisadores de todos os campos da química.

Depois de inúmeras teorias que surgiram durante a década de setenta, principalmente no campo dos cálculos semi-empíricos, muitas delas limitadas, questionáveis e imprecisas, três ramos de teorias se destacaram e hoje desfrutam considerável popularidade: a mecânica molecular, os métodos semi-empíricos e os métodos *ab initio* ou Gaussianos. Cada ramo tem talhado um sítio dentro do qual são supremos e no qual pode ser reconhecida sua eminência frente aos outros dois ramos. Assim, a conformação de macromoléculas são estudadas mais efetivamente usando as técnicas de mecânica molecular, enquanto que as propriedades eletrônicas de moléculas pequenas são calculadas com mais exatidão pelo método de *ab initio*. No intermédio residem os métodos semi-empíricos, tais como MNDO⁶⁰, AM1⁶¹ e PM3⁶² desenvolvidos por Michael J. S. Dewar e James J. P. Stewart, que são os mais populares.

Basicamente todos os métodos têm em comum a técnica pela qual chegam ao mínimo de energia do sistema, ou seja eles trabalham com a relação estrutura/energia. Os

programas incrementam os valores referentes à geometria da molécula, como distância e ângulo de ligação e, calculam a energia resultante. Uma rápida descrição de cada um destes três ramos é reportado a seguir.

II.3.1 Mecânica molecular:

Quando se observa as moléculas como objetos tridimensionais, isto leva naturalmente a considerar a energia de tensão, que é uma relação entre a conformação e a energia requerida para adotar uma geometria particular. Com base nesta suposição, um método foi introduzido em 1956 por Westheimer e refinado por Wiberg em 1965. Este método é conhecido como mecânica molecular, técnica de minimização da energia de tensão ou como método do campo de força ⁶³.

A filosofia que está por detrás deste método, é a de considerar a molécula como uma coleção de átomos mantidos juntos por forças elásticas ou harmônicas. Estas forças podem ser descritas por funções de energia potencial de traços estruturais tipo comprimento e ângulo de ligação, interações não ligantes e, assim por diante. A combinação destas funções de energia potencial é chamada de campo de força. A energia da molécula (E) no campo de força resulta de um desvio dos traços da estrutura “ideal” e pode ser encontrada por uma soma das energias contribuintes:

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} + \dots$$

E é freqüentemente chamada de energia “estérica” e corresponde à diferença de energia entre a molécula real e uma molécula hipotética onde todos os valores estruturais, tipo distância e ângulo de ligação, são exatamente seus valores ideais ou naturais. Assim, E_s corresponde à energia gasta para comprimir ou esticar a ligação do seu comprimento natural, E_b é a energia de curvar o ângulo de ligação de seu valor natural, E_w é a energia torcional devido a retorsão sobre os ângulos e E_{nb} é a energia das interações não ligantes. Se existem outros mecanismos intramoleculares afetando a energia tais como, repulsão eletrostática (forças Coulômbicas) ou ligações de hidrogênio, estas também podem ser adicionadas ao campo de força.

É importante ressaltar que E é somente uma medida de tensão intramolecular relativa a uma situação hipotética. Por si só E não tem significado físico. No entanto, diferenças em E para diferentes geometrias em uma mesma molécula são apropriadas para comparar propriedades físicas experimentalmente observáveis, tais como barreiras conformacionais ou confômero populacional.

Na prática, a energia estérica da molécula é minimizada por um método numérico tal como, a busca do gradiente por meio do qual as coordenadas atômicas são alteradas e a energia recalculada repetidamente. O objetivo desta computação é encontrar a conformação com o mínimo de energia estérica estendida por toda a estrutura.

Assim, utilizando a principal suposição deste método de que dados determinados experimentalmente para moléculas pequenas (distância de ligação, ângulos de ligação, etc) podem ser extrapolados para moléculas maiores, então as diferentes contribuições energéticas podem ser estimadas. Diversos parâmetros tais como, valores de constante de força e valores geométricos, livres de tensão, são necessários para instruir o campo de força. Estes podem ser obtidos experimentalmente de parâmetros termodinâmicos e de difração de raios-X de um grande número de moléculas adequadas cuja escolha deve ser cuidadosa pois a confiança do método depende dos dados parametrizados. Assim, têm sido desenvolvidos campos de força em ordem para reproduzir estruturas geométricas, energia conformacional relativa, calor de formação, arranjo de empacotamento de cristais e outras propriedades.

II.3.2 Métodos *ab initio*:

Os métodos *ab initio*⁶⁴ são também conhecidos como análise não empírica, pois, ao contrário dos métodos empíricos e dos semi-empíricos, não é necessário assumir nenhuma das propriedades da molécula para poder prever outras. No entanto, isto não significa que suas predições são necessariamente corretas.

Tanto os métodos *ab initio* como os semi-empíricos, utilizam a mecânica quântica para estimar a energia do sistema e estão fundamentados no conceito do orbital molecular (MO) e na teoria do campo autoconsistente (SCF). Para facilitar e tornar possíveis as soluções para as funções de onda que descrevem o elétron num sistema molecular de qualquer tamanho, os orbitais

moleculares $\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_n$ são desenvolvidos em termos de uma certa classe de orbitais atômicos $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N$, como definido na equação abaixo:

$$\Psi_S = \sum_i c_{is} \phi_i$$

Este método possui a vantagem adicional de ajudar na interpretação dos resultados, desde que a natureza dos problemas químicos freqüentemente incluem propriedades das moléculas relativas a seus átomos constituintes. Esta aproximação é conhecida como combinação linear de orbitais atômicos (LCAO).

Os orbitais moleculares podem ser obtidos essencialmente com qualquer precisão desejada por ajustes apropriados nos números de funções de bases empregadas no desenvolvimento de LCAO, onde as funções de bases referem-se às funções de onda de cada elétron no átomo. Vamos diferenciar aqui três conjuntos de bases normalmente encontradas: (1) *Conjunto de bases mínimas*, compreendido pelos orbitais atômicos ocupados, incluindo os orbitais de valência de cada átomo do sistema; (2) *conjunto de bases estendidas*, equívulendo ao conjunto de *bases mínimas* mais qualquer número de orbitais atômicos situados fora da camada de valência para cada átomo; (3) *conjunto de bases de valência*, compreendendo apenas aqueles orbitais da camada de valência de cada átomo do sistema. O campo autoconsistente é alcançado quando se encontram os valores ótimos dos coeficientes c_{is} . Usando o critério da ínfima energia total calculada, tais orbitais serão os melhores para qualquer conjunto particular de funções de bases ϕ_i .

Pela mecânica quântica, a equação de Shrodinger pode ser resolvida exatamente, isto é, pode ser obtida a partir dela por métodos matemáticos as funções ψ exatas que descrevem o elétron, somente para o átomo de hidrogênio. Em todos os outros casos, ou seja, quando o átomo tem mais de um elétron ou nas moléculas onde existem vários elétrons e vários núcleos, a equação pode ser descrita mas sua solução está completamente fora das possibilidades matemáticas. Para se ter uma idéia, na formulação da equação para a molécula de hidrogênio que possui apenas dois elétrons e dois núcleos são 12 as variáveis independentes que precisam ser resolvidas. Assim, aproximações físicas e matemáticas devem ser feitas para resolver as funções

de tais sistemas. Por exemplo, a teoria do SCF MO é fundamentada no modelo de partículas independentes e este negligencia o que é chamado de energia de correlação dos elétrons.

Existem vários métodos nos cálculos *ab initio* que são diferenciados pelo tratamento matemático e pelas bases utilizadas para desenvolver o orbital molecular. Entre os métodos mais conhecidos podemos citar aqueles que foram desenvolvidos pelo tratamento de Slater, abreviados de STO (“Slater-type orbital”), por tratamentos gaussianos e por tratamentos utilizando ambos os métodos a exemplo dos STO-3G (“Slater-type orbital - three Gaussian-type functions”) e outros. Os que apresentam convergência mais rápida são aqueles desenvolvidos pelos orbitais atômicos do tipo Slater, contudo, existem dificuldades significantes para realizar cálculos rápidos de integrais adequadas. Tais problemas não existem no caso das bases do tipo Gaussianas, no entanto, desenvolvimentos muito maiores tem que ser usados nestes casos. Logo, com respeito ao tempo de computação, é difícil dizer qual método é melhor pois com respeito aos resultados, os dois métodos dão a impressão de ser equivalentes.

Estes tipos de cálculos são muito lentos e custosos, por isso sua aplicabilidade está mais restrita a moléculas pequenas. Apesar disso, o número de estudos conformacionais reportados a nível de *ab initio*, tem crescido assustadoramente. Progressos têm sido alcançados nesta área devido ao desenvolvimento de computadores modernos e ao aperfeiçoamento de técnicas numéricas.

II.3.3 Métodos semi-empíricos:

Como visto acima, as aplicações da teoria SCF MO está limitada pela capacidade de processamento dos computadores. Para reduzir o tempo de computação e para ampliar o limite de aplicação destas teorias para moléculas grandes, várias simplificações numéricas são introduzidas e as integrais são frequentemente substituídas por parâmetros empíricos, as técnicas assim obtidas são denominadas de métodos semi-empíricos.

É fácil compreender que a maior dificuldade, e a parte que toma mais tempo no tratamento dos cálculos do orbital molecular pelo método de LCAO - SCF, é a avaliação e o manuseio de um grande número de integrais de repulsão eletrônica. Por exemplo, considerando-se o tratamento mais avançado da teoria do orbital molecular, necessitaria-se resolver no mínimo

$(N^4)/8$ integrais, onde N é o número de orbitais. No caso do naftaleno $N = 48$, se forem negligenciado os orbitais das camadas internas, caso contrário seriam 68 e o número de integrais a serem resolvidas estaria na ordem de um milhão. Logo, para facilitar os cálculos várias aproximações numéricas são introduzidas. A primeira de todas é a de considerar apenas os elétrons de valência, considerando o núcleo e as camadas internas como um centro não polarizável. A aproximação mais radical, no entanto, é introduzida pela eliminação da diferencial de sobreposição orbitalar. Esta última simplificação pode ser introduzida em diferentes graus, o que diferencia os vários métodos conhecidos. Surgiram assim os seguintes métodos: CNDO⁶⁴ que significa negligência completa da diferencial de sobreposição (Complete Neglect of Differential Overlap); NDDO⁶⁴ que significa negligência da diferencial de sobreposição diatômica (Neglect of Diatomic Differential Overlap); INDO⁶⁴ que significa negligência intermediária da diferencial de sobreposição (Intermediate Neglect of Differential Overlap); MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) que está baseado numa modificação do método NDDO; MINDO/3 (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap, version 3); AM1 (Austin Model 1) método recente que se fundamenta no NDDO e consegue suprir uma deficiência do método MNDO que é a de reproduzir pontes de hidrogênio e MNDO-PM3 (Modified Neglect of Diatomic Overlap, Parametric Method Number 3) que é o método mais recente, e apresenta o menor erro na predição dos calores de formação e das geometrias das moléculas.

Estas aproximações simplificam consideravelmente os cálculos mecânicos quânticos, o que possibilita o seu uso para um número maior de moléculas. Como os métodos computacionais são apenas modelos, não existe nenhuma vantagem em resolver rigorosamente a equação de Schrödinger para um sistema grande se este sistema pode ser abreviado com o objetivo de tornar os cálculos tratáveis. Os métodos semi-empíricos são assim vistos como sendo bem balanceados: eles são exatos o suficientes para se ter um poder de previsão útil e ainda rápidos o suficiente para permitir que sistemas grandes sejam estudados.

O objetivo dos métodos desenvolvidos tem sido o de usar uma aproximação simples o suficiente para que os cálculos desejados sejam possíveis, usando computadores atualmente disponíveis, e o de melhorar a exatidão dos resultados pela introdução de parâmetros que possam ser ajustados para enquadrar os resultados ao experimento. Pela rapidez destes cálculos e a facilidade de manuseio dos resultados, têm surgido inúmeros trabalhos nesta área, sendo que os métodos AM1 e PM3 tem se destacado pelo seu alto poder de predição, e os

resultados destes são geralmente comparáveis àqueles obtidos de métodos *ab initio* que requerem no mínimo 1000 vezes mais tempo de computação.

O bom desempenho dos métodos semi-empíricos não é devido ao rigor do tratamento teórico mas ao fato de que seus parâmetros ajustáveis serem otimizados para reproduzir propriedades químicas importantes. Uma comparação entre os métodos *ab initio* e semi-empíricos mostrou que para o cálculo do calor de formação em sistemas para os quais os métodos semi-empíricos foram parametrizados, a precisão destes é comparável à dos métodos *ab initio* com funções de base extensas⁶⁵.

III PARTE EXPERIMENTAL

III.1 MATERIAIS E MÉTODOS

III.1.1 Reagentes

Os reagentes: isopropanol, n-butanol e metanol foram adquiridos da Merck; o álcool 2',2',2'-trifluoretanol da Aldrich, sendo todos de pureza analítica.

Os solventes clorofórmio, éter etílico e acetonitrila foram adquiridos da Merck. Os ácidos oxálico, acético e clorídrico também foram da Merck. O ácido bórico foi adquirido da Vetec, o ácido cloroacético foi adquirido da Sigma. A tripropilamina adquirida da Merck-Schuchardt, foi previamente purificada por destilação fracionada utilizando-se uma coluna capilar Ace Glass com 62 pratos teóricos.

O anidrido do ácido 1,8-naftálico foi adquirido da Aldrich, e foi purificado por técnica de sublimação para uso nas reações de síntese e na preparação das soluções estoques para estudos cinéticos. O clorofórmio deuterado foi adquirido da Aldrich.

As soluções tampões foram preparadas a partir dos respectivos reagentes sem purificação adicional, e seus pH foram ajustados usando-se NaOH e/ou HCl. As soluções tampões foram preparadas com água destilada e deionizada.

As vidrarias utilizadas foram da Pyrex e da Aldrich, e os demais reagentes utilizados foram de pureza analítica.

III.1.2 Equipamentos

Os ésteres sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho através de um aparelho Bomem / Hartmann & Braun modelo MB100 KBr BS com transformada de Fourier, por C.H.N. através de um aparelho da Perkin-Elmer e por R.M.N de próton e carbono

13, através de um espectrômetro de 200 MHz Bruker modelo AW-200, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

As medidas de pH foram efetuadas num pH-metro Beckman modelo Φ 71 equipado com um eletrodo combinado da Corning. A temperatura das reações no decorrer das cinéticas foram mantidas constantes no valor desejado através de um banho termostaticado da Microquímica, modelo MQBTZ 99-20.

As medidas cinéticas e os espectros de UV-Visível foram obtidos com um espectrofotômetro UV-VIS da Hewlett-Packard com arranjo de diodo modelo HP8452A e com um espectrofotômetro UV-VIS da Shimadzu modelo UV-210A adaptado para realizar 4 cinéticas simultaneamente, utilizando-se celas de quartzo de 3 ml de capacidade e 1 cm de caminho ótico.

A água utilizada na preparação das soluções tampões foi destilada e deionizada utilizando-se um aparelho Millipore modelo Milli-Q Water System.

III.2 SÍNTESE

Todas as sínteses foram realizadas no laboratório de Química - QMC 309 - da Universidade Federal de Santa Catarina. Os compostos sintetizados são inéditos e foram preparados por metodologias análogas às descritas na literatura.

Os compostos obtidos, quando possível, foram identificados utilizando-se espectroscopia de Infra-vermelho e Ultra-violeta, Ressonância Nuclear Magnética, Análise elementar de C, H e N e ponto de fusão.

Como o principal objetivo das sínteses era a obtenção de quantidades suficientes do produto para a realização dos estudos cinéticos, não nos preocupamos com a otimização dos rendimentos.

III.2.1 Síntese do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico:

O monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico (composto III.p) foi preparado dissolvendo-se 1,98 g (0,01 moles) do anidrido do ácido 1,8-naftálico em 100 ml de isopropanol,

adicionou-se tripropilamina em pequena quantidade para catalisar a reação. Manteve-se a solução sob forte agitação a uma temperatura de 50 °C por 1 hora. A reação foi sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada e por espectrometria de UV.

A mistura foi então dissolvida em um mínimo de água e foi levemente acidificada com HCl 0,1 M. Transferiu-se a mistura para um funil de separação e extraiu-se o éster com clorofórmio. O clorofórmio foi extraído com vácuo, e assim obteve-se um pó branco que foi caracterizado como sendo o éster desejado por IR, CHN, ^1H RMN e C^{13} RMN.

Caracterização do composto: Formula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$; Peso Molecular: 258,27 g; Ponto de Fusão: 273,5 - 275,0 °C; Solubilidade: clorofórmio, acetronitrila, DMSO, ...

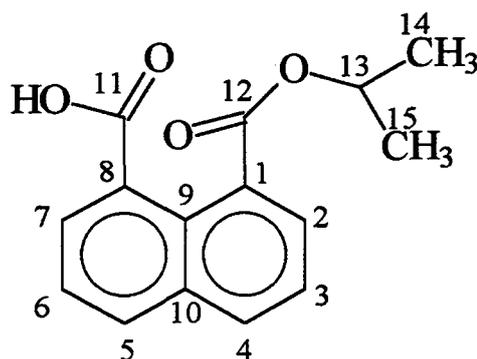
Identificação do composto:

Por análise de CHN encontrou-se os seguintes percentuais: C, 69,58; H, 5,39; o percentual teórico é: C, 69,76; H, 5,46; O, 24,78. No estudo do espectro de IR do composto III.p, Figura 3.1, notam-se absorções que identificam os principais grupos funcionais presentes na molécula e foram interpretadas da seguinte forma: $\nu_{(\text{C-OH})} = 3444$; $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2976$; $\nu_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 2946$; $\nu_{(\text{RO}(\text{C=O}))} = 1703$; $\nu_{\text{as}(\text{C=O})_2} = 1688$; $\delta_{\text{s}(\text{C=C})} = 1554$; $\delta_{\text{s}(\text{CH}_2)} = 1464$; $\delta_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 1440$; $\delta_{\text{s}(\text{CH}_3)} = 1390$; $\nu_{(\text{C-N})} = 1050$ e $\delta_{(\text{C-H, Ar})} = 775 \text{ cm}^{-1}$.

Tabela 3.1 -Dados de ^1H NMR do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico

	acoplamento	número de prótons	δ (ppm)
Ar - H*	multiplete	6	8,17 a 7,26
-CH*-	septuplete	1	5,33
$\text{CH}_3^*-\text{CH}-\text{CH}_3^*$	duplete	6	1,41

espectro tirado em clorofórmio deuterado



Na Figura 3.3 é apresentado o RMN - ^{13}C de **III.p**. Fundamentados nos valores calculados pelo programa ChemWindow3, que se encontram entre parênteses, permite a identificação dos picos em cada uma das seguintes regiões: $\delta_{\text{C1}} = 125,80$ (123,9); $\delta_{\text{C2}} = 130,14$ (131,0); $\delta_{\text{C3}} = 125,17$ (123,8); $\delta_{\text{C4}} = 132,16$ (132,8); $\delta_{\text{C5}} = 133,16$ (133,0); $\delta_{\text{C6}} = 125,47$ (124,0); $\delta_{\text{C7}} = 130,83$ (131,4); $\delta_{\text{C8}} = 128,82$ (124,7); $\delta_{\text{C9}} = 130,63$ (128,5); $\delta_{\text{C10}} = 134,38$ (134,9); $\delta_{\text{C11}} = 174,20$ (172,0); $\delta_{\text{C12}} = 168,53$ (167,0); $\delta_{\text{C13}} = 69,38$ (68,2); $\delta_{\text{C14}} = 21,86$ (21,9) e $\delta_{\text{C15}} = 21,86$ (21,9)ppm.

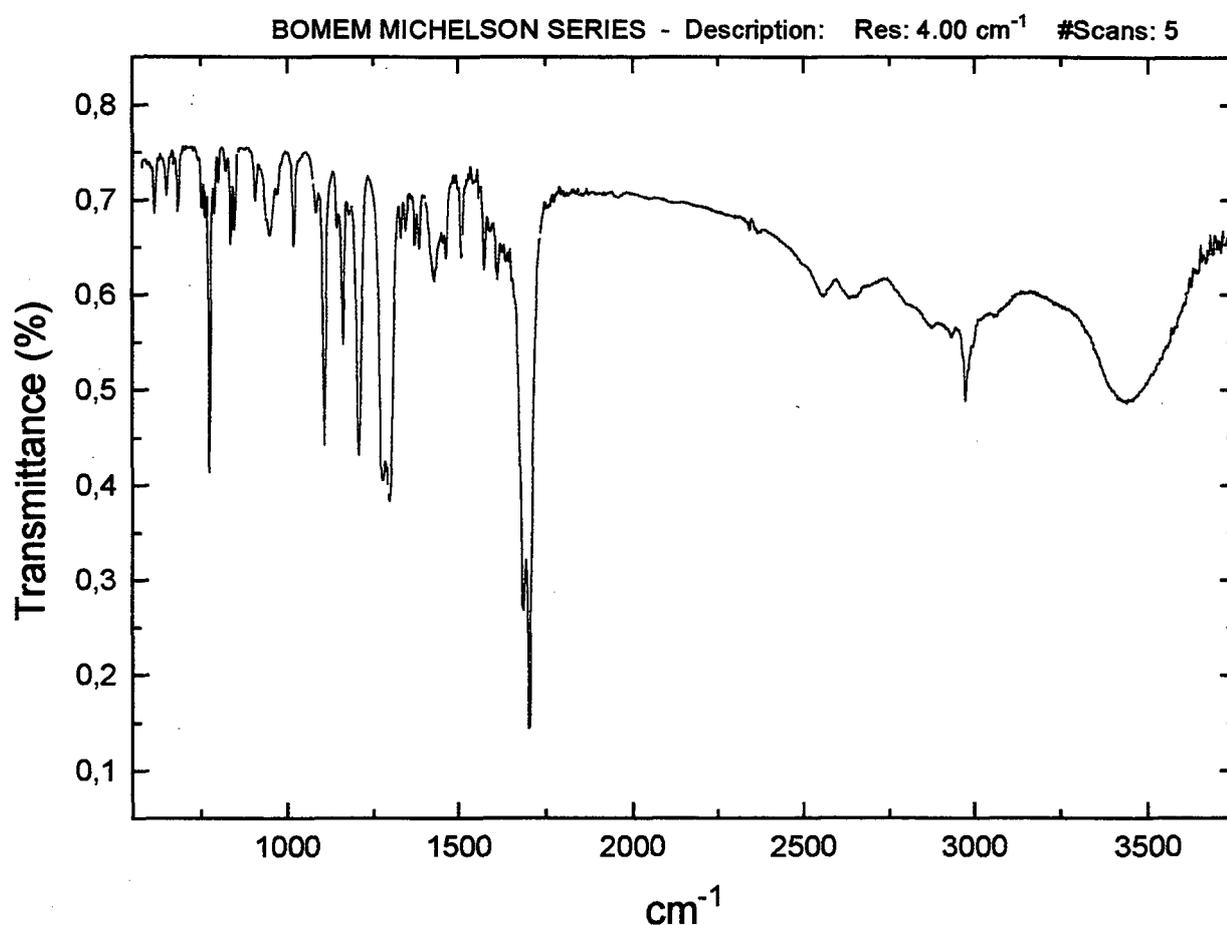


Figura 3.1 - Espectro de infravermelho do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico em pastilha de KBr.

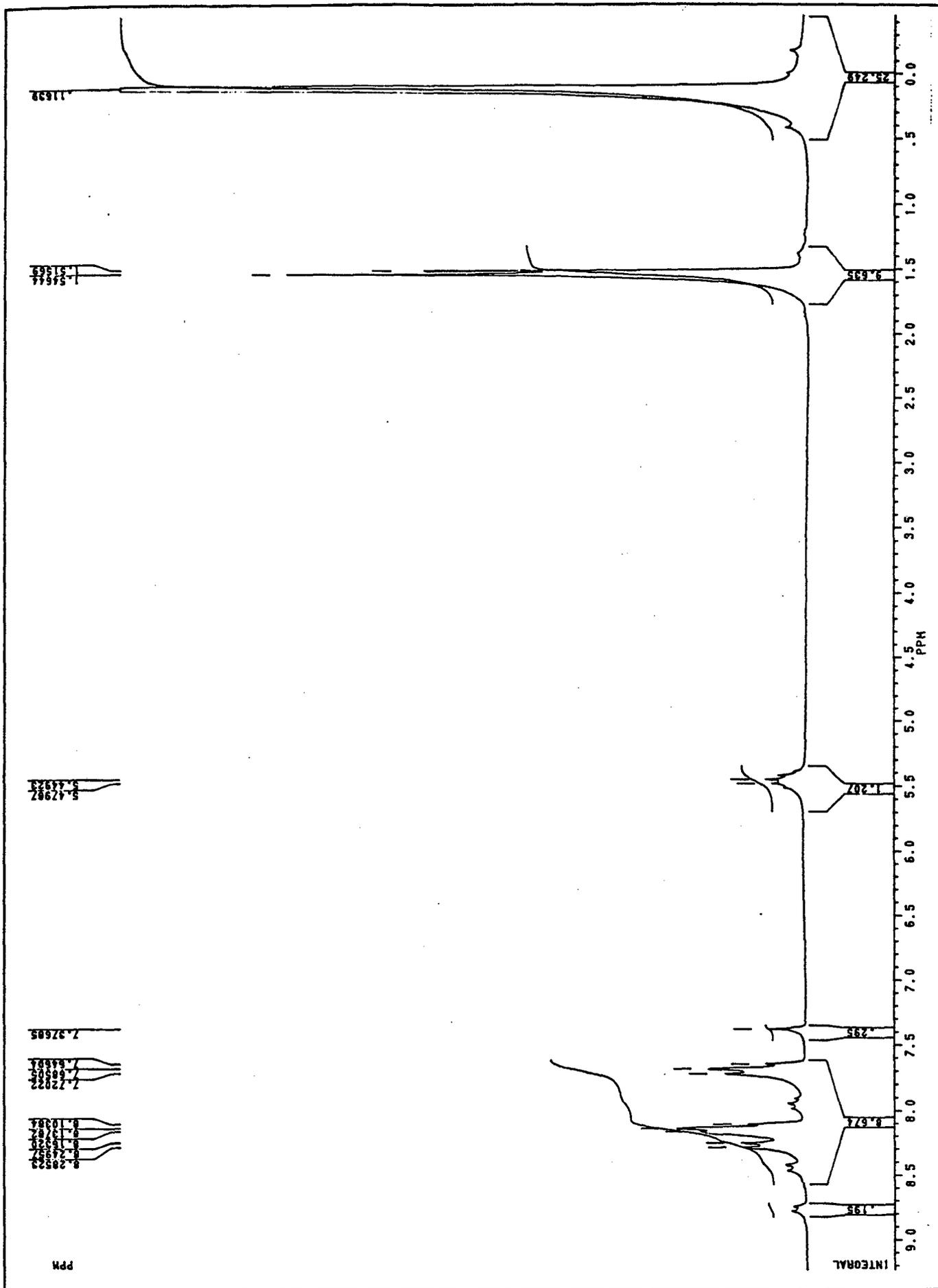


Figura 3.2 - Espectro de H^1 RMN para o monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em clorofórmio deuterado.

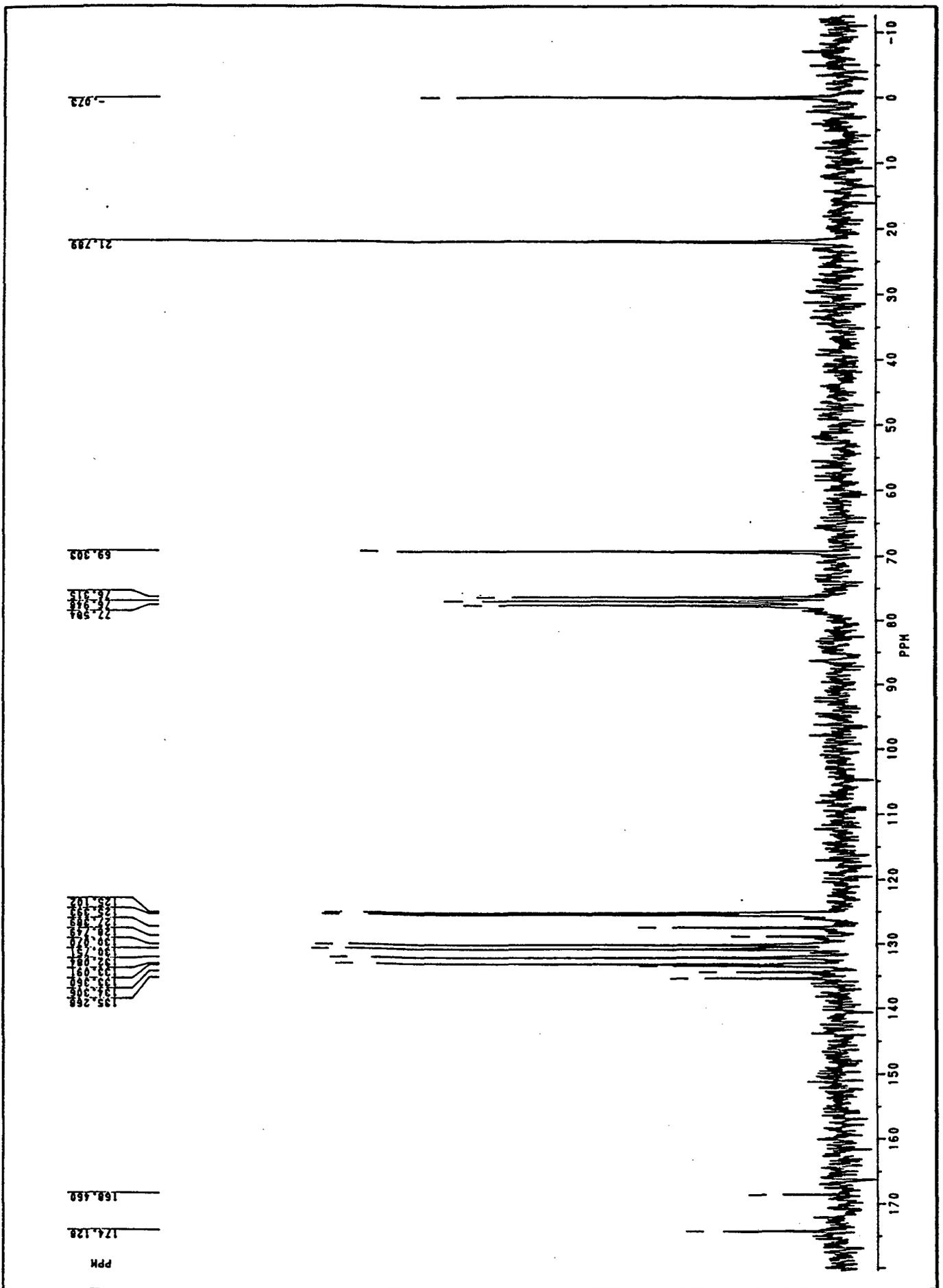


Figura 3.3 - Espectro de C^{13} RMN para o monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em clorofórmio deuterado.

III.2.2 Síntese do monometiléster do ácido 1,8-naftálico:

O monometiléster do ácido 1,8-naftálico (composto **III.m**) foi obtido na forma de sal de dietilamônio. Num balão de 100 ml dissolveu-se 1,98 g (0,01 moles) do anidrido do ácido 1,8-naftálico em 100 ml de metanol, mantendo a mistura sob banho de gelo e agitação magnética foram lentamente adicionado 1,46 g (0,02 moles) de dietilamina. Manteve-se a solução sob forte agitação por 8 horas. Filtrou-se o precipitado formado e lavou-se com metanol. O composto foi caracterizado como sendo o éster desejado por IR, UV e CHN.

Caracterização do composto: Formula Molecular: $C_{17}H_{20}O_4N$; Peso Molecular: 302,35 g; Ponto de Fusão: decompõe; Solubilidade: água.

Identificação do composto:

Por análise de CHN encontrou-se os seguintes percentuais C: 65,56; H: 6,31; N: 4,50; o percentual teórico é: C: 67,53; H: 6,67; N: 4,63; O: 21,17. No espectro de IR do composto **III.m**, as principais bandas de frequências vibracionais para esta molécula são: $\nu_{as}(^+NH_2) = 3228-3132$; $\nu_{(C-H, Ar)} = 3052$; $\nu_{as}(CH_3) = 2962$; $\nu_{as}(CH_2) = 2937$; $\nu_s(CH_3) = 2875$; $\nu_{(N(C=O))} = 1641$; $\nu_{as}(C=O)_2 = 1581$; $\delta_s(C=C) = 1554$; $\delta_s(CH_2) = 1464$; $\delta_{as}(CH_3) = 1440$; $\delta_s(CH_3) = 1390$; $\nu_{(C-N)} = 1050$ e $\delta_{(C-H, Ar)} = 775 \text{ cm}^{-1}$

III.2.3 Síntese do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico:

A síntese do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico (composto **III.t**), pode ser feita pela mesma metodologia usada com o composta **III.p**, no entanto, a alta reatividade deste composto, mesmo em solventes orgânicos, nos impediu de isolá-lo. Assim, sendo foi feita a síntese e caracterização deste *in situ*, para tanto 0,198 g do anidrido do ácido 1,8-naftálico (0,001 moles) foram dissolvidos em 10 ml de 2,2,2-trifluoretanol. Foi adicionado 280 μ l de tripropilamina (0,0015 moles), até o anidrido se dissolver, logo após a mistura foi deixada 12 horas a 50 °C. Obtém-se assim uma solução 0,1 M do sal de mono-2',2',2'-trifluoretiléster-1,8-naftálico de tripropil-amônio. O composto assim obtido foi caracterizado em solução por UV, IR, 1H RMN e C^{13} RMN, sendo que os espectros foram subtraídos dos respectivos espectros do álcool e da tripropilamina.

Identificação do composto:

Com exceção das frequências vibracionais menos intensas, e de pequenos deslocamentos nas demais bandas de absorção, o espectro de IR para o composto **III.t**, Figura 3.4, tem a mesma forma daquele apresentado pelo composto **III.p**. Os estiramento e deformações, axiais e angulares receberam as seguintes atribuições: $\nu_{(C-H, Ar)} = 3052$; $\nu_{as(CH_3)} = 2976$; $\nu_{as(CH_2)} = 2946$; $\nu_{(RO(C=O))} = 1735$; $\nu_{as((C=O)_2)} = 1568$; $\delta_{s(C=C)} = 1554$; $\delta_{s(CH_2)} = 1464$; $\delta_{as(CH_3)} = 1440$; $\delta_{s(CH_3)} = 1390$; $\nu_{(C-N)} = 1050$ e $\delta_{(C-H, Ar)} = 775 \text{ cm}^{-1}$.

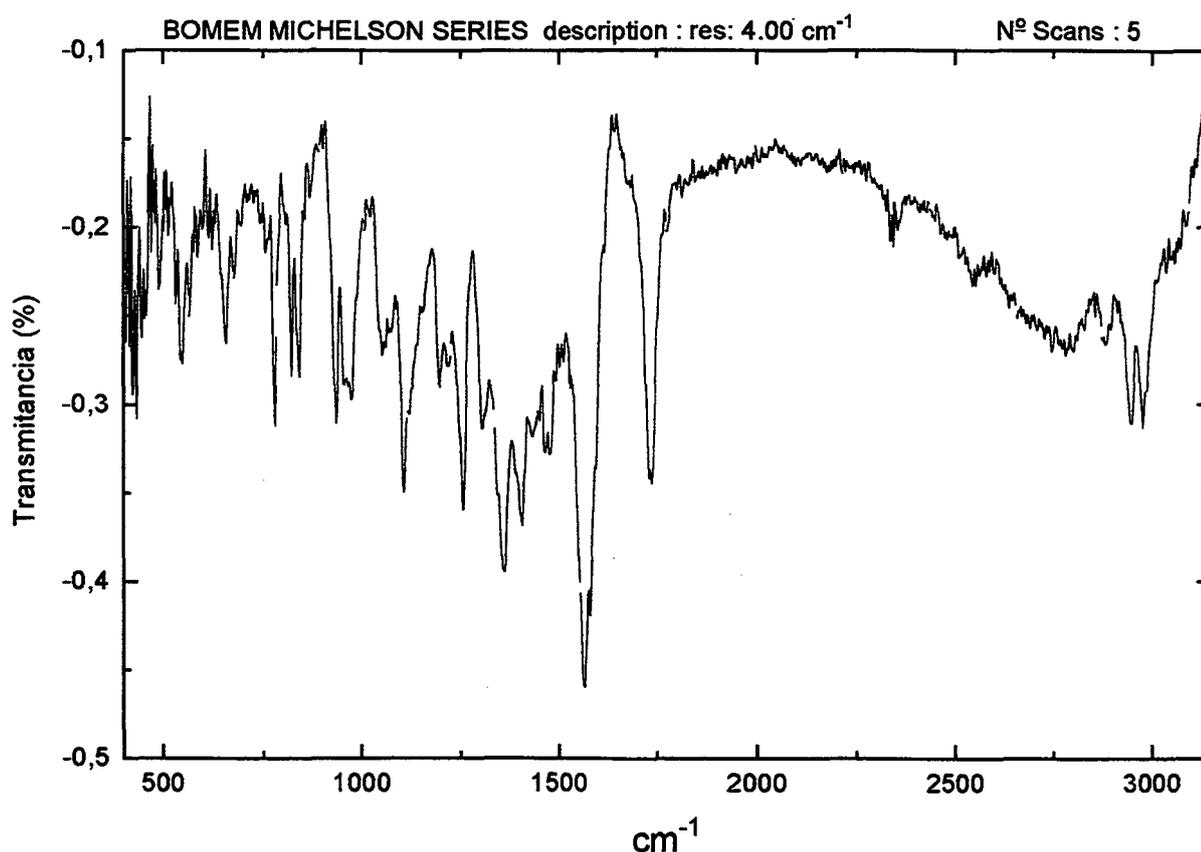


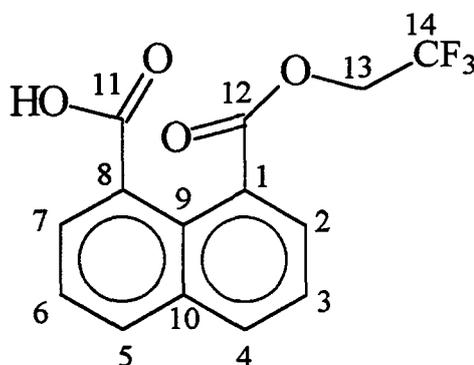
Figura 3.4 - Espectro de infravermelho do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico.

^1H NMR (figura 3.5). A adição de solvente deuterado à solução estequiométrica do sal do composto **III.t** provoca a hidrólise deste, logo foi inserido um tubo coaxial contendo acetona deuterada dentro do tubo de RMN contendo a amostra. A atribuição dos sinais, correspondente ao número de prótons obtidos da integração da área dos picos, do composto **III.t** se encontram na Tabela 3.2

Tabela 3.2 -Dados de ^1H NMR do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico

	acoplamento	número de prótons	δ (ppm)
Ar - H*	multiplete	6	8,15 a 7,45
-CH ₂ *-	quadruplete	2	4,75

^{13}C NMR (figura 3.6): A metodologia para a obtenção deste espectro e a mesma descrita na obtenção do espectro de ^1H RMN. A atribuição dos sinais de carbono, foram fundamentados nos valores calculados pelo programa ChemWindow3, e permite a identificação dos picos em cada uma das seguintes regiões. Devido a existência de aproximadamente 10% de anidrido na solução, no espectro não podemos distinguir os picos dos carbonos quaternários, uma vez que a intensidade deste se confundem com os da impureza.



$\delta_{\text{C}1} = -$; $\delta_{\text{C}2} = 128,03$; $\delta_{\text{C}3} = 124,29$; $\delta_{\text{C}4} = 130,11$; $\delta_{\text{C}5} = 132,79$; $\delta_{\text{C}6} = 125,34$; $\delta_{\text{C}7} = 129,22$; $\delta_{\text{C}8} = -$; $\delta_{\text{C}9} = -$; $\delta_{\text{C}10} = -$; $\delta_{\text{C}11} = 177,12$; $\delta_{\text{C}12} = 167,86$; $\delta_{\text{C}13} = 59,75$ e $\delta_{\text{C}14} = 123,92$ ppm.

III.2.4 Síntese do monobutyléster do ácido 1,8-naftálico:

A exemplo do composto III.t o isolamento do monobutyléster do ácido 1,8-naftálico (composto III.b) é difícil. Como os resultados cinéticos obtidos para o composto III.p isolado e preparado *in situ* foram semelhantes, e devido a impossibilidade de se manter estes ésteres em solução, uma vez que hidrolisam, os ésteres utilizados para os estudos cinéticos foram todos preparados *in situ*, pela adição do anidrido do ácido 1,8-naftálico ao álcool correspondente, que faz o papel de solvente, a esta mistura era adicionado de 1 a 5 vezes de moles de

tripropilamina até o anidrido se dissolver. A reação era acompanhada por espectroscopia de UV-VIS até a conversão total do anidrido no éster. A concentração final do éster era de 0,01 M, e já ficava armazenada como solução estoque para as medidas cinéticas.

Através desta metodologia foram sintetizados os seguintes monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico: metil (Composto **III.m**); n-butil (Composto **III.b**); isopropil (Composto **III.p**) e 2',2',2'-trifluoretil (Composto **III.t**).

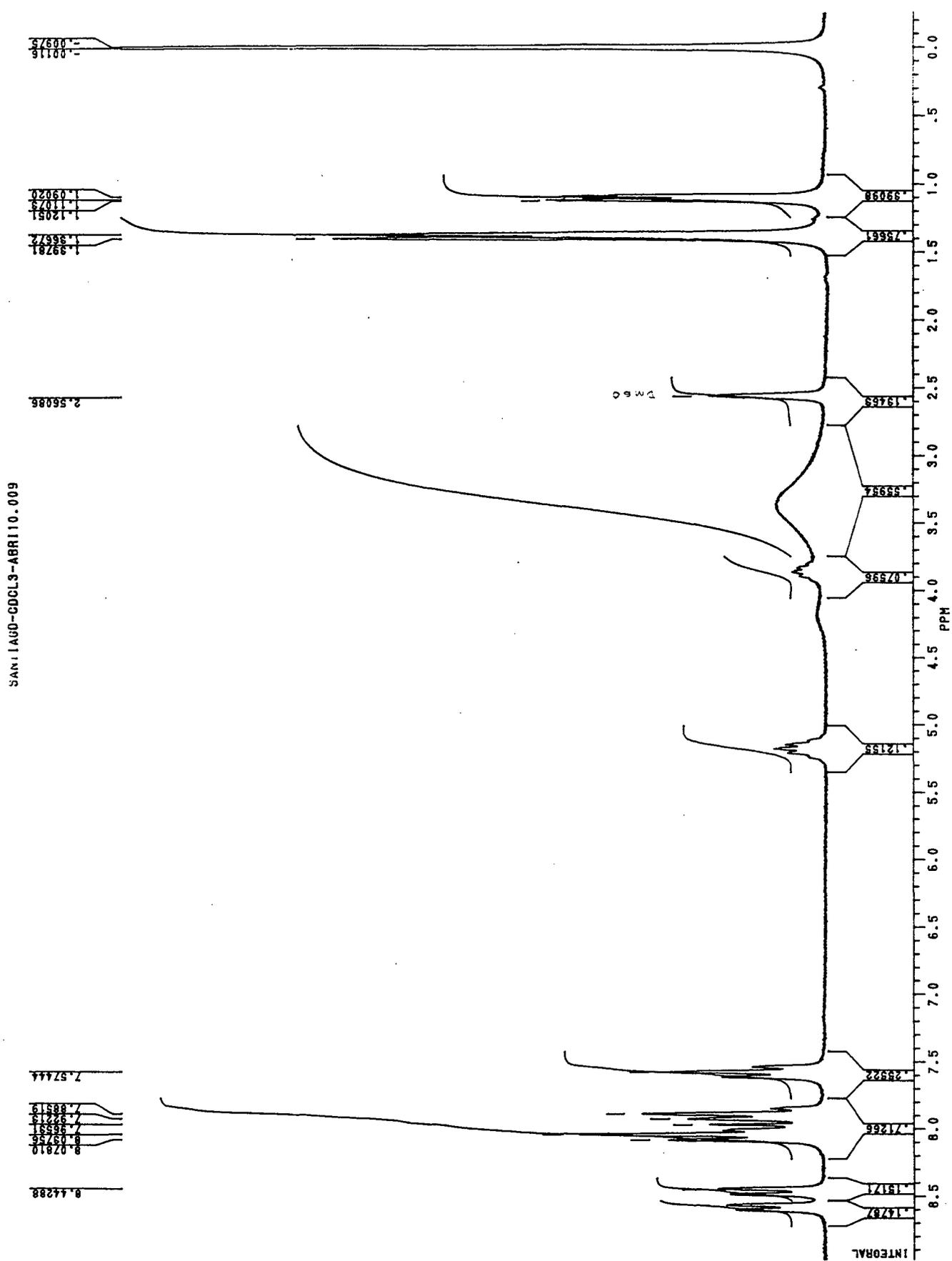


Figura 3.5 - Espectro de H¹ RMN para o mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em trifluoretanol e tripropilamina.

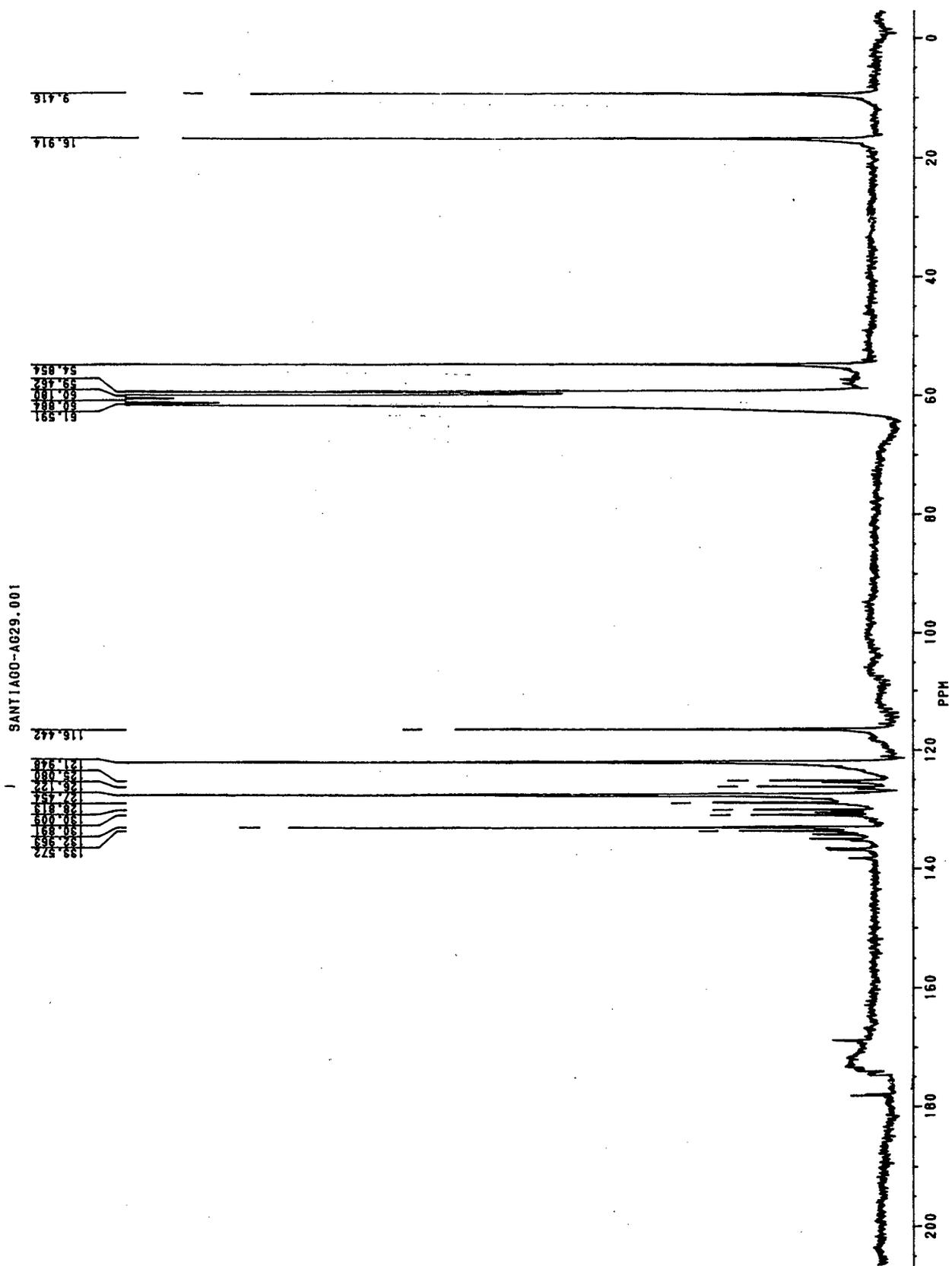


Figura 3.6 - Espectro de C^{13} RMN para o mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, tirado em trifluoretanol e tripropilamina.

III.3 ESTUDOS CINÉTICOS

Os ésteres utilizados para os estudos cinéticos foram todos preparados *in situ*, segundo as técnicas descritas na parte de síntese. As cinéticas de hidrólise dos ésteres foram acompanhadas a uma temperatura constante de $50 \pm 0,1$ °C, com exceção do composto **III.t** que por ser mais reativo foi acompanhado a $20 \pm 0,1$ °C, sendo a velocidade da reação acompanhada espectrofotometricamente pela formação do anidrido a 340 nm ($\epsilon = 13.233$) por um período superior a 5 tempos de meia vida.

Os espectros de absorvância de 200 a 400 nm também foram registrados durante o decorrer da cinética, confirmando assim a formação do anidrido como produto da reação. Em cada corrida cinética, 250 leituras de absorvância, em média, foram adquiridas e processadas por um programa HP 8452A, que forneceu constantes de velocidade de primeira ordem observadas com desvios padrões 10^{-3} vezes menores que as constantes de velocidade calculadas; sendo que cada constante de velocidade representa a média de três experimentos.

Os tampões utilizados para a faixa de pH's 0,25 a 8,00 foram: ácido oxálico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido o-fosfórico e ácido bórico a uma concentração de 0,1 M, sendo que para valores abaixo de pH 0,25 foram usados soluções de HCl.

Não se observou mudança na constante de velocidade com a variação da concentração do tampão na faixa de 0,01 a 0,2 M a pH 3, para o composto **III.t**, logo nenhuma precaução especial foi tomada para manter a força iônica constante. O pH da solução foi medido depois da reação ter acabado, encontrando-se um valor idêntico ao pH inicial.

III.4 MODELAGEM COMPUTACIONAL

A modelagem molecular é uma das áreas da química que mais tem crescido nestas duas últimas décadas, principalmente com o desenvolvimento dos computadores. Nós temos usado esta como uma ferramenta poderosa tanto na arte de visualização das diferentes estruturas geométricas como na elucidação do mecanismo de reação pelo poder de prever as entalpias de formação das estruturas dos reagentes, estados de transição e produtos no decorrer da reação.

Os resultados que nos utilizamos foram obtidos de cálculos semi-empíricos a nível dos hamiltonianos AM1 e PM3, realizados no programa MOPAC versão 6.0 rodando num PC-pentium no ambiente linux (unix para PC). Os dados de entrada foram construídos no programa computacional PCMODEL Versão 5.0 para Windows licença nº 42921445A.

III.4.1- Entrada dos dados

Primeiramente as estruturas foram construídas no programa computacional PCMODEL V 5.0, que é um programa de modelagem molecular interativo, de fácil uso, que possui uma boa saída gráfica e que trabalha com cálculos de mecânica molecular na minimização de energia. O campo de força usado pelo PCMODEL é chamado de MMX e é uma derivação do campo de força MM2 (QCPE-395, 1977) de N. L. Allinger com as rotinas pi-VESCF tiradas do modelo MMP1 (QCPE-318 1977), também de N. L. Allinger. A rotina pi-VESCF foi modificada para espécies concha abertas por J. McKelvey da Kodak, enquanto que melhoramentos nos cálculos do calor de formação foram feitos por J. J. Gajewski. O método MMX aumentou o número de tipos de átomos sobre o campo de força MM2, adicionou a habilidade para trabalhar com metais de transição e estados de transição, e aumentou o número de parâmetros incluídos nos dados de entrada.

As estruturas construídas foram então minimizadas no PCMODEL até se obter todos os mínimos locais, que correspondem aos diferentes isômeros conformacionais e assim encontrar o mínimo global, para tanto alguns recursos do programa foram utilizados, como o cálculo de barreiras rotacionais, o que significa calcular a energia da estrutura obtida em função da rotação de uma de suas ligações que possui este livre movimento, e assim encontrar a superfície de energia potencial para o composto estudado. A busca do mínimo global pelo método de mecânica molecular, que são relativamente rápidos, tem por objetivo diminuir o tempo de cálculo a ser utilizado pelos cálculos semi-empíricos. Depois de encontrado o mínimo pela mecânica molecular, a estrutura é gravada na forma de coordenadas internas, que corresponde aos dados de entrada para o MOPAC. Vejamos a seguir um exemplo da molécula etanol na forma de coordenadas internas, ou z-matriz:

 aml charge=0 precise

etanol

O	0,000000	0	0,000000	0	0,000000	0	0	0	0
C	1,412013	1	0,000000	0	0,000000	0	1	0	0
C	1,531526	1	109,402916	1	0,000000	0	2	1	0
H	0,941320	1	107,967194	1	-179,960434	1	1	2	3
H	1,116099	1	111,153152	1	119,140419	1	2	3	1
H	1,115133	1	111,194160	1	-119,268494	1	2	3	1
H	1,114555	1	110,809509	1	-179,925980	1	3	2	1
H	1,113454	1	111,053368	1	60,204857	1	3	2	1
H	1,114251	1	111,044144	1	-60,070957	1	3	2	1

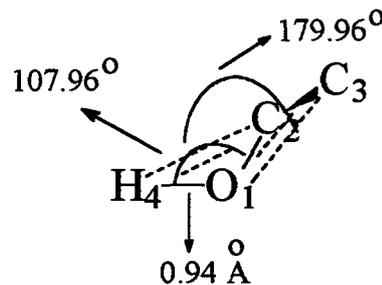
onde na primeira linha temos as palavras chaves, que vão instruir o programa sobre o método hamiltoniano a ser usado, em que condições parar o cálculo, que precisão alcançar, se está se procurando um estado de transição, qual subrotina ou algoritmo matemático seguir, qual é a carga do sistema estudado, que parâmetro geométrico modificar, entre inúmeras outras funções. A segunda e terceira linhas estão para ser utilizadas na descrição do trabalho a ser executado, ou seja, são linhas reservadas para os comentários e não são lidas pelo programa. A partir da quarta linha temos a disposição dos átomos na molécula sendo que a posição de cada átomo está dada sempre com relação a outros três átomos. A primeira coluna indica a espécie atômica, a segunda coluna está relacionada com a distância entre este átomo e o primeiro átomo de referência, a quarta coluna corresponde ao ângulo formado entre este átomo, o primeiro e o segundo átomos referidos, respectivamente, enquanto que a sexta coluna corresponde ao ângulo diedro formado entre o átomo, o primeiro, o segundo e o terceiro átomos de referência, respectivamente. A oitava, nona e décima colunas se referem ao primeiro, segundo e terceiro átomos de referência respectivamente. A terceira, quinta e sétima colunas indicam se o parâmetro deve ou não ser

otimizado, assim, o número 1 informa ao programa que o valor que o antecede tem que ser otimizado com respeito a energia do sistema, o número zero diz para o programa deixar o valor que o antecede constante. As exceções são com respeito ao átomo 1, que não tem coordenadas, pois ele é a origem; o átomo 2 deve ser conectado ao átomo 1 por somente uma distância interatômica e o átomo 3 pode ser conectado ao átomo 1 ou 2, mas deve fazer um ângulo com o átomo 2 ou 1 (ou seja 3-2-1 ou 3-1-2) e nenhum ângulo diedro é possível para o átomo 3. Por omissão, o átomo 3 está conectado ao átomo 2.

Vamos tomar a sétima linha a nível de exemplo:

```
H 0,941320 1 107,967194 1 -179,960434 1 1 2 3
```

Esta linha se refere ao hidrogênio número 4 na molécula do etanol, sendo que esta numeração é arbitrária e serve apenas para localizar o átomo na molécula. Este hidrogênio se encontra a 0,94 Å do oxigênio número 1, entre este hidrogênio, o oxigênio 1 e o carbono número 2 existe um ângulo de $107,96^\circ$ e este hidrogênio forma um ângulo diedro de $-176,96^\circ$ com o oxigênio 1, o carbono 2 e o carbono número 3. Todos os parâmetros precisam ser otimizados.

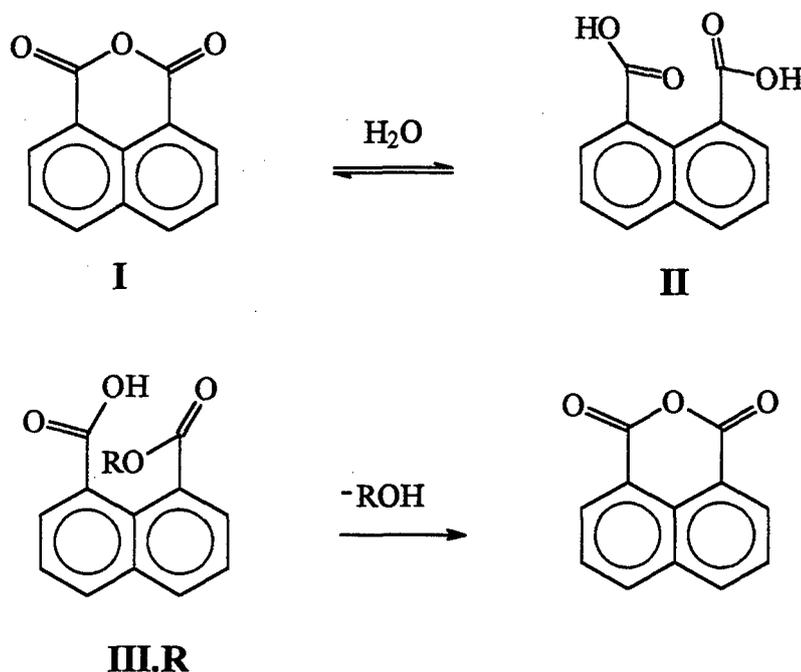


O MOPAC também aceita entradas com coordenadas cartesianas, no entanto, existem inúmeras vantagens em trabalhar com coordenadas internas, principalmente, quando se está procurando o estado de transição de uma reação.

IV RESULTADOS E DISCUSSÃO

O interesse nos mecanismos envolvendo catálise enzimática, tem levado a desenvolver e estudar sistemas simples que mostrem uma alta reatividade em condições suaves de temperatura e pH. O mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 3,6-dimetilftálico é hidrolisado, por ataque nucleofílico intramolecular do grupo carboxílico vizinho, com um tempo de meia vida de 42,5 s a 39 °C, e se hidrolisa 150 vezes mais rápido que o mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido ftálico⁷⁷. Isto é consequência de uma forte força diretora para a ciclização destes compostos: a constante de equilíbrio para a formação do anidrido, a 25 °C, a partir do diácido é igual a 5×10^{-3} e $1,2 \times 10^{-1}$ para o anidrido ftálico e anidrido 3,6-dimetilftálico, respectivamente⁷⁰.

No esquema 4.1 é apresentado o conjunto de reações estudadas neste trabalho:



R = (m) -metil; (b) -n-butil; (p) -i-propil; (t) -2,2,2-trifluoretil

esquema 4.1

Nosso interesse nestas reações surgiu devido a uma análise conformacional prévia destes compostos, que revelou, que o substrato possui um grupo nucleófilo ancorado numa

estrutura carbônica rígida, a uma proximidade adequada para o ataque a um grupo eletrófilo. Logo tínhamos em mãos um ótimo modelo, onde poderíamos observar uma catálise nucleofílica intramolecular, que poderia contribuir na elucidação dos efeitos responsáveis pela alta catálise apresentada pelas enzimas. A partir deste modelo poderíamos, então, ir ao encontro, ou não, de uma das teorias que tem sido lançadas para explicar a alta reatividade das reações enzimáticas.

As reações de hidrólise de ésteres têm sido bastante estudada na modelagem enzimática⁶⁶ uma vez que são reações comum aos organismos vivos e são catalisadas por enzimas específicas, como é o caso das carboxipetidase⁶⁷. Nosso interesse principal se volta ao estudo da reação de hidrólise dos monoésteres do ácido 1,8-naftálico. Sabe-se que os monoalquilésteres do ácido ftálico⁵⁹ bem como os alquilhidrogênio-dialquilmaleatos⁷⁹ se hidrolisam catalisados intramolecularmente pelo grupo carboxílico, com a formação do anidrido correspondente como intermediário da reação. Logo, o estudo da reação de hidrólise do anidrido 1,8-naftálico, fez-se necessário.

IV.1 HIDRÓLISE DO ANIDRIDO 1,8-NAFTÁLICO:

A primeira reação estudada foi a hidrólise do anidrido do ácido 1,8-naftálico (I). T. C Barros⁶⁸ estudando esta reação observou a existência de um equilíbrio entre o anidrido I e o diácido (II) que variava com o pH, ela reporta uma constante de equilíbrio para a reação de ciclização de aproximadamente $2,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. O estudo desta reação se fez necessário devido às diferenças das condições reacionais utilizadas neste trabalho.

A hidrólise do anidrido I foi acompanhada tanto pelo desaparecimento do anidrido em 340 nm, quanto pelo aparecimento da sua forma aberta que absorve em 298 nm, a 50 °C. Na figura 4.1 podemos ver o espectro de UV do anidrido e do diácido (A) e a variação espectral em função do tempo a pH 8,00 (B). Pode-se observar um ponto isobéstico bem definido em torno de 310 nm. A partir da variação da absorbância em função do tempo foram calculadas constantes de velocidade (k_{obs}) que se mostraram de primeira ordem por no mínimo 6 tempos de meia vida. Foi encontrado o mesmo valor da constante de velocidade seguindo o desaparecimento do anidrido (340 nm) ou o aparecimento do diácido (298 nm) em toda a faixa de pH estudado. Os valores de k_{obs} em função do pH estão reportados no apêndice.

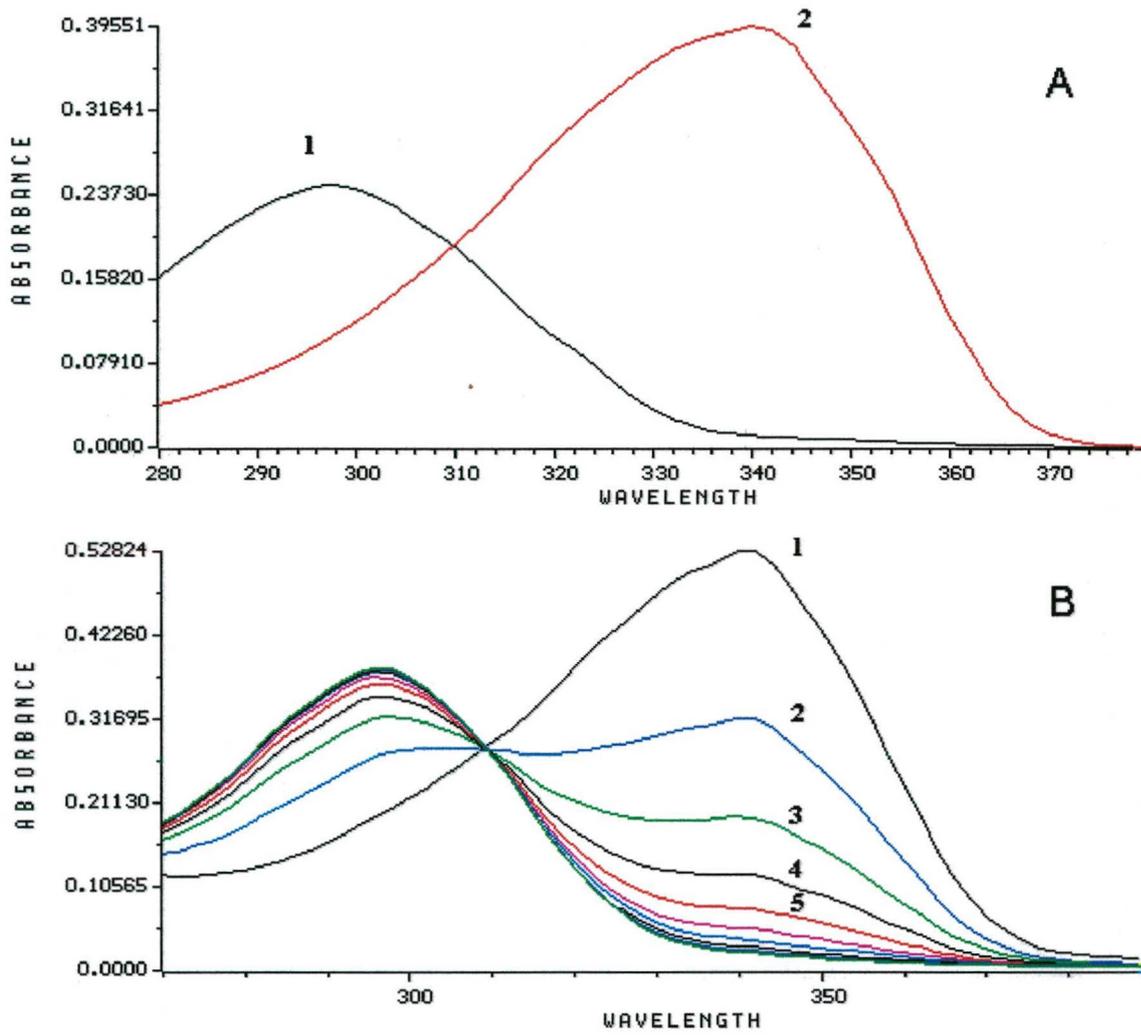
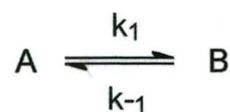


Figura 4.1 - A - Espectro de UV do diácido 1,8-naftálico (curva 1), e do anidrido 1,8-naftálico (curva 2). **B** - Acompanhamento espectrofotométrico da cinética de hidrólise do anidrido em pH básico, as curvas 1, 2, 3, 4, 5 foram registradas a cada 45 seg.

Observamos também que a constante de velocidade observada para a reação de ciclização do dicarboxilato é a mesma que para a abertura do anidrido, isto se explica, considerando que numa reação de equilíbrio temos:



logo

$$-dA/dt = k_1A - k_{-1}B$$

Se somente A está presente no começo,

$$A_0 - A = B$$

onde A_0 é a concentração inicial de A, então

$$-dA/dt = (k_1 + k_{-1})A - k_{-1}A_0$$

integrando temos

$$\ln \frac{k_1 A_0}{(k_1 + k_{-1})A - k_{-1}A_0} = (k_1 + k_{-1})t \quad (\text{eq. 4.1})$$

Esta equação que envolve um equilíbrio, é simplificada quando a concentração de equilíbrio é introduzida. Assim quando o equilíbrio é atingido temos $dA/dt = 0$ e:

$$k_1 A_e = k_{-1} B_e = k_{-1}(A_0 - A_e)$$

onde o subscrito “e” refere-se à concentração de equilíbrio, logo

$$A_e = \frac{k_{-1}}{k_1 + k_{-1}} A_0$$

e (eq. 4.1) pode ser escrita como

$$\ln \left(\frac{A_0 - A_e}{A - A_e} \right) = (k_1 + k_{-1})t$$

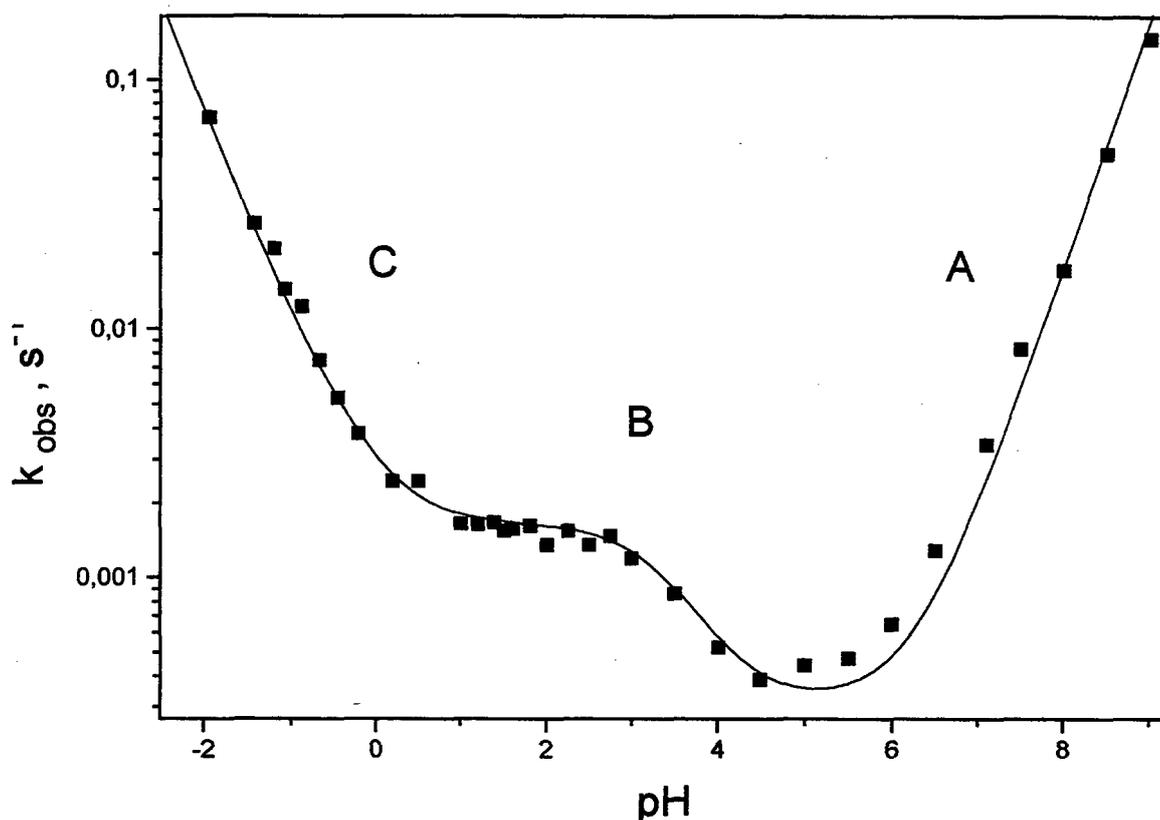


Figura 4.2: Variação da constante de velocidade de primeira ordem observada (s^{-1}), em função do pH, para a hidrólise do anidrido 1,8-naftálico, realizada a 50 °C. Para valores de pH menores que zero, a escala corresponde a H_0 .

Sendo que numa reação de equilíbrio o A_e corresponde a concentração a tempo infinito de A, é fácil visualizar que a constante de velocidade observada para este tipo de reação, corresponde a soma das constantes de velocidade da reação direta e da indireta⁶⁹ (eq. 4.2).

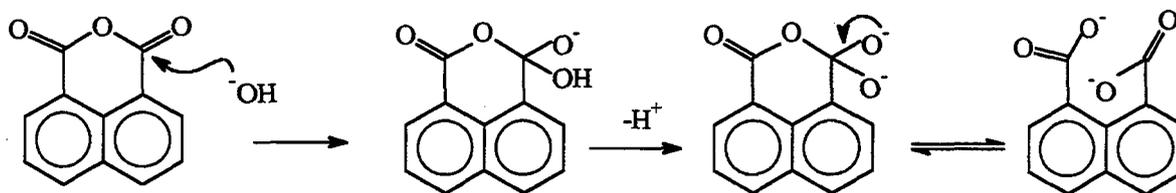
$$k_{obs} = k_1 + k_{-1} \quad (\text{eq. 4.2})$$

No perfil de k_{obs} em função de pH para a reação de hidrólise do anidrido I (figura 4.2) pode-se observar a partir de pH 7, uma região A, onde ocorre um aumento da k_{obs} com o aumento do pH, entre pH 4,5 e 3,0 um aumento da k_{obs} com a diminuição do pH, seguido de um patamar até pH 1,0, região B. A partir de pH 1,0 para baixo, observa-se um aumento da k_{obs} com a diminuição de pH, região C.

Região A:

O estudo da hidrólise dos anidridos ftálico e 3,6-dimetilftálico por Hawkins⁷⁰ bem como do anidrido 2,3-naftálico por Barros⁶⁸ mostra a existência de um patamar no perfil de k_{obs} em função do pH, entre pH 0,5 e 5,2. Barros, que também estudou a reação do anidrido 2,3-naftálico em regiões básicas, observa um aumento na k_{obs} a partir de pH 7, atribuída à catálise básica específica. Foi reportado, também, que a reação de ciclização se dá quando o ácido se encontra na forma protonada.

A partir disto pode-se concluir, para a hidrólise do anidrido I, que de pH 7 para cima o fator que mais contribui para a k_{obs} , é a reação de abertura do anidrido, e que para pH abaixo de 7 o fator de maior importância é a reação de ciclização. Desta forma temos na região A, a reação de hidrólise do anidrido I catalisada pelo grupamento hidroxila como mostrado no esquema 4.2:

**esquema 4.2**

Considerando esta reação de hidrólise como sendo da forma:



temos:

$$V = \text{velocidade} = k_{OH} [OH^-] [A]$$

como $V = k_{obs} [A]$, temos que;

$$k_{obs} = k_{OH} [OH^-]$$

Assim, graficando k_{obs} em função de $[\text{OH}^-]$, para a região A, temos uma reta (figura 4.3) cuja inclinação corresponde a constante de velocidade de segunda ordem, k_{OH} , devido a hidroxila, que foi calculada como sendo $14,39 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. O gráfico de $\log(k_{\text{obs}})$ em função do pH (inserto da figura 4.3), para a hidrólise de I é linear com inclinação igual a 0,93.

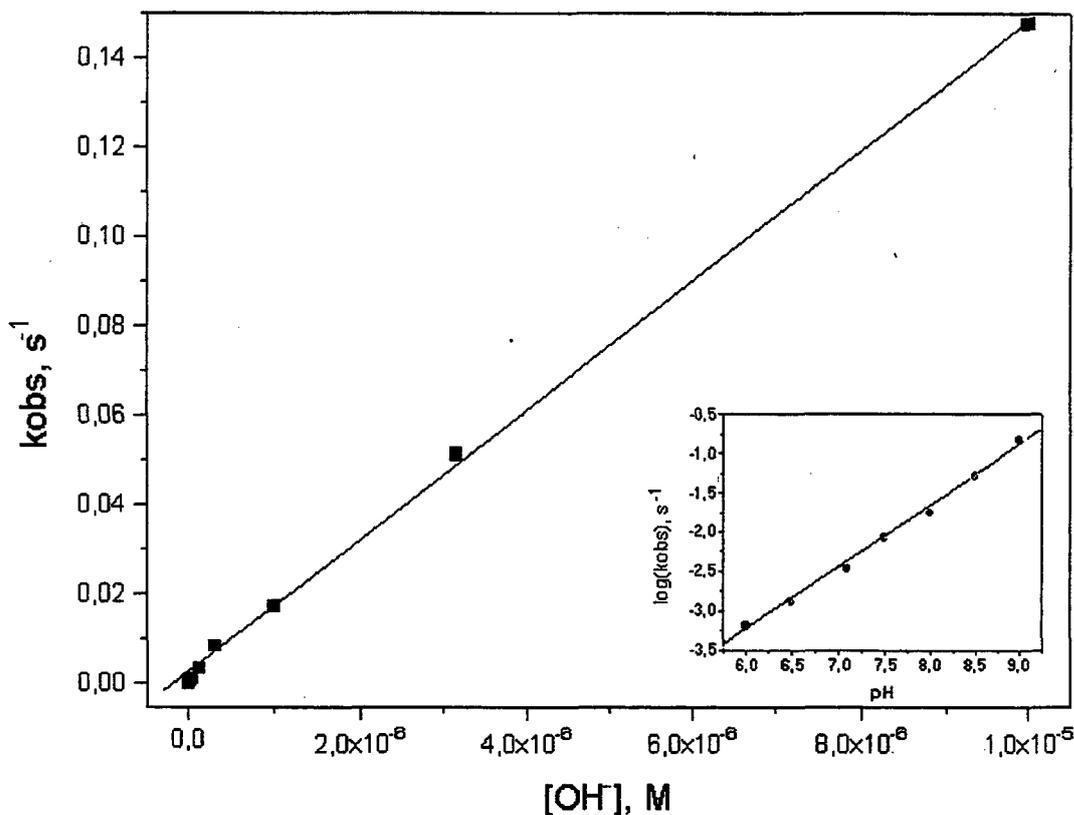


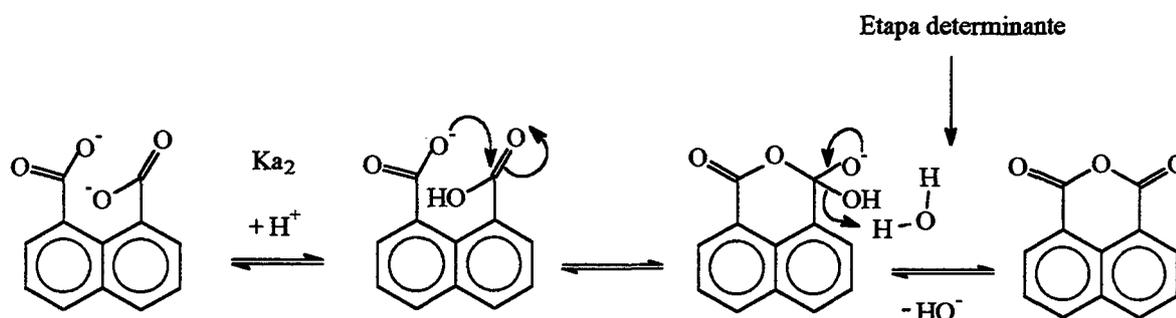
Figura 4.3 - Constante de velocidade observada para a hidrólise do anidrido I em função da $[\text{OH}^-]$, para a região A, onde ocorre catálise básica específica. ($k_{\text{OH}}=1,439 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Figura inserta corresponde a $\log(k_{\text{obs}})$ em função do pH.

Região B:

Esta região da curva é característica da existência de um grupo protonável que está catalisando a reação de ciclização. Evidentemente estamos nos referindo à protonação de um dos carboxilato. O que observamos então, é uma catálise nucleofílica intramolecular pelo oxigênio do grupo carboxilato ao carbono do grupamento carboxílico. À medida que o primeiro grupo carboxilato vai sendo protonado, aumenta a nucleofugicidade do grupo de saída, e aumenta a

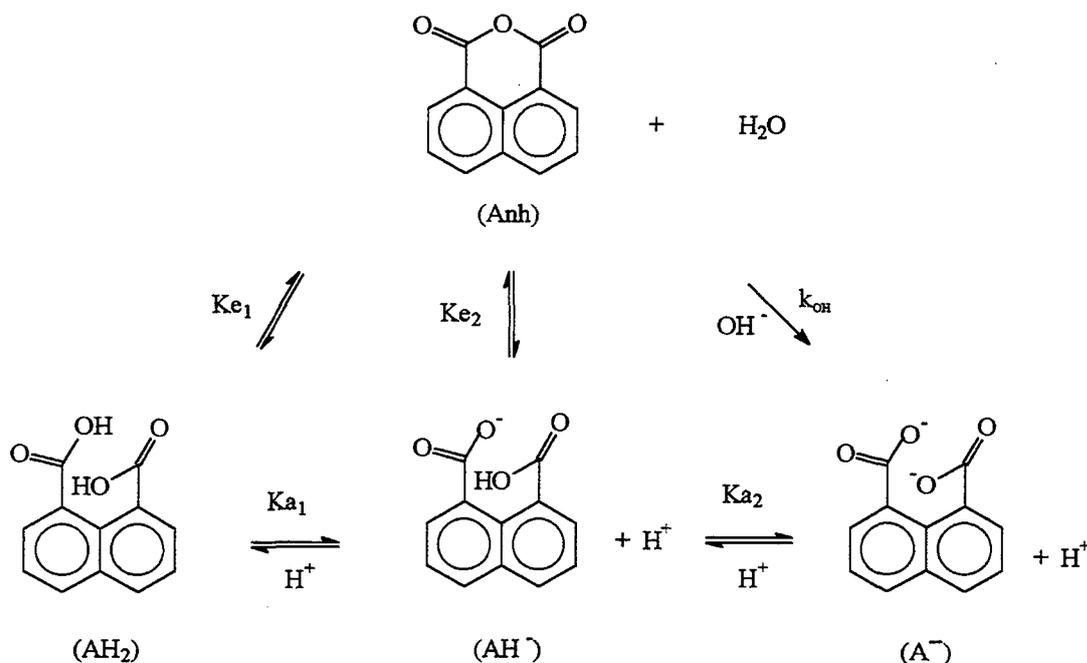
velocidade da reação de ciclização, quando todo o carboxilato se encontra protonado (pH 3,0) observamos um patamar no perfil devido à catálise nucleofílica intramolecular do carboxilato. Com base nisto podemos concluir que a etapa determinante desta reação de ciclização é a saída do grupo hidroxila, provavelmente assistida pela água como mostrado no esquema 4.3.

Neste perfil podemos observar um pK_{a2} cinético aparente em torno de 3,5, que é um valor abaixo do esperado se considerarmos que o pK_a do ácido 1-naftálico⁷² é 3,67 e o efeito ressonante do grupo carboxilato na posição 8 do anel naftálico deveria abaixar a acidez deste pois desestabiliza sua base conjugada. Barros⁶⁸ fazendo a titulação espectrofotométrica da protonação do diácido **H** encontrou um pK_{a2} aparente em torno de 5,0. A diferença observada no pK_{a2} cinético possivelmente se deve a que entre a região A e B se observa um falso patamar, devido às somas da catálise básica específica e da catálise nucleofílica intramolecular.



esquema 4.3

Como já foi verificado, no estudo de ciclização de diácidos^{71, 70}, o diácido não ionizado é a espécie cineticamente ativa na formação do anidrido. Pode-se observar um comportamento diferente para o anidrido **I** uma vez que a espécie monoionizada já é cineticamente ativa. A constante de equilíbrio K_{e2} mostrado no esquema 4.4, pode ser calculada para esta região (pH =2) onde o diácido **II** se encontra totalmente na forma monoprotonado, a partir dos valores de absorvância final e absorvância inicial do anidrido na região de 340nm, e é igual a 4,5.



esquema 4.4

Graficando os valores da absorvância final a 340 nm das reações acompanhadas versus o pH (figura 4.4), pode-se observar a existência de dois equilíbrios. Entre pH 6 e 1, observa-se um aumento da concentração final do anidrido com o aumento da concentração de hidrônio, seguido de um patamar, demonstrando claramente que este equilíbrio depende da concentração da forma monoácida de II (AH⁻), equilíbrio Ke₂, no esquema 4.4. À medida que aumenta a concentração da forma monoácida o equilíbrio se desloca para a formação do anidrido, conseqüentemente, aumenta a absorvância final, e chega num patamar quando o equilíbrio de protonação da forma dibásica de II (A⁻), Ka₂, se encontra todo deslocado para a forma monoácida. De pH 1 a H₀ -3, observa-se novamente um aumento da concentração final do anidrido com o aumento da concentração de hidrônio, caracterizando a passagem da forma monoácida de II para a forma diácida (AH₂), Ka₁, e mostrando a existência de um outro equilíbrio, agora entre o diácido II e o anidrido I, Ke₁.

Do esquema 4.4 temos que:



e considerando que a concentração da água não varia temos:

$$K_{e2} = [Anh]/[AH] \quad (\text{eq. 4.3})$$

desde que o diácido monoionizado se encontra em equilíbrio com a sua forma diionizada, ou seja:

$$K_{a2} = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

é fácil demonstrar que $K_{e2} = A_{f2} / ((A_i - A_{f2}) - [A^-])$, isolando A_{f2} e substituindo o valor de $[A^-]$ temos:

$$A_{f2} = \frac{A_i}{\left(1 + \frac{(1 + K_{a2} / [H^+])}{K_{e2}}\right)} \quad (\text{eq. 4.4})$$

onde A_{f2} e A_i correspondem, respectivamente, à absorvância final devido ao equilíbrio 2 e à absorvância inicial do anidrido, obtida na região onde o equilíbrio está completamente deslocado em relação ao anidrido. Fazendo o mesmo tratamento para o outro equilíbrio, K_{e1} , temos:

$$A_{f1} = \frac{A_i}{\left(1 + \frac{(1 + K_{a1} / [H^+])}{K_{e1}}\right)} \quad (\text{eq. 4.5})$$

Devido à existência do equilíbrio entre o diácido e o monoácido, o valor da absorvância final total, A_{ft} , vai ser igual à soma da fração molar de AH (α) vezes A_{f2} mais a fração molar de AH_2 (β) vezes A_{f1} . Ou seja:

$$A_{ft} = \alpha A_{f2} + \beta A_{f1} \quad (\text{eq. 4.6})$$

$$K_{a1} = \frac{[AH^-]_{eq}[H^+]}{[AH_2]_{eq}} \quad (\text{eq. 4.7})$$

$$[AH^-]_{eq} = [AH_2]_i - [AH_2]_{eq} \quad (\text{eq. 4.8})$$

substituindo (eq. 4.8) em (eq. 4.7) temos:

$$\frac{[AH^-]_{eq}}{[AH_2]_i} = \frac{K_{a1}}{K_{a1} + [H^+]} = \alpha \quad \text{e} \quad \frac{[AH_2]_{eq}}{[AH_2]_i} = \frac{[H^+]}{K_{a1} + [H^+]} = \beta \quad (\text{eq. 4.9})$$

onde, $\alpha + \beta = 1$ e os subscritos "eq" e "i" se referem à concentração de equilíbrio e à concentração inicial, respectivamente. Das equações (4.9), (4.4) e (4.5) em (4.6) temos:

$$A_{ft} = \frac{A_i}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_{a1}}\right) \left(1 + \frac{(1 + K_{a2}/[H^+])}{K_{e2}}\right)} + \frac{A_i}{\left(1 + \frac{K_{a1}}{[H^+]}\right) \left(1 + \frac{(1 + K_{a1}/[H^+])}{K_{e1}}\right)} \quad (\text{eq. 4.10})$$

A linha traçada na figura 4.4, foi ajustada com a equação (4.10) e foram encontrados os valores de K_{e1} , K_{e2} , pK_{a1} e pK_{a2} como sendo igual a $115,5 \pm 70$; $4,25 \pm 0,18$; $-0,39 \pm 0,14$; $3,45 \pm 0,03$ respectivamente.

O valor baixo do pK_{a1} deste diácido, está de acordo com a literatura⁷³, que mostra exemplos similares onde a formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular estabiliza a base conjugada do ácido, aumentando assim a acidez deste. A diferença de pK_a entre o segundo e o primeiro grupo ($\Delta pK_a = pK_{a2} - pK_{a1}$) para o ácido malêico é igual a 4,4, enquanto que para o ácido fumárico é de 1,5. No ácido fumárico não existe ponte de hidrogênio intramolecular. O ΔpK_a do diácido II seria igual a 3,84 se igualando em magnitude ao efeito encontrado no ácido malêico. Possivelmente da diferença entre o valor do $pK_{a2} \cong 5,0$ encontrado por Barros e o

reportado neste trabalho se origine devido a que na temperatura em que nos trabalhamos (50 °C) a ponte de hidrogênio que estabiliza o carboxilato, se encontra mais fraca.

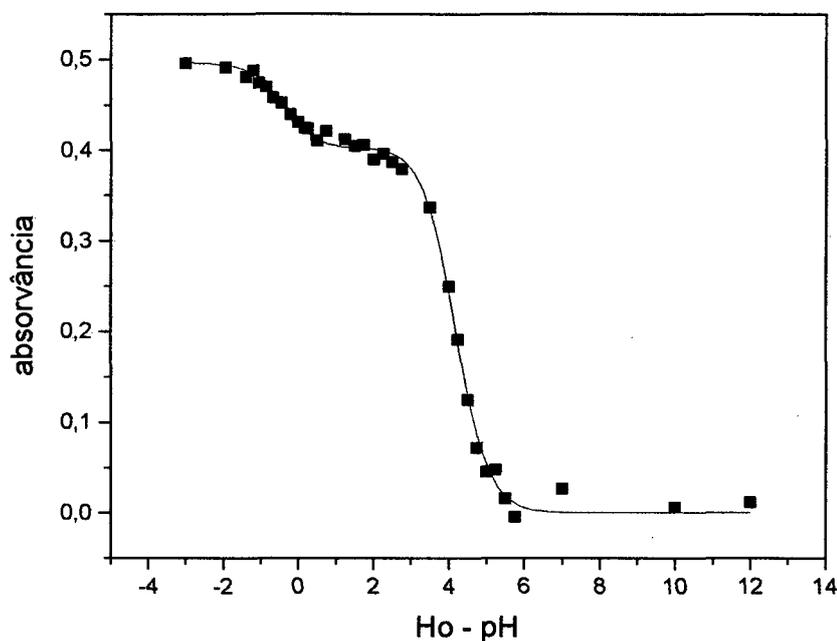


Figura 4.4 - Absorbância de equilíbrio a 340 nm para o equilíbrio anidrido - diácido em função do pH, a 50 °C em água. Para valores de pH < 0, a escala corresponde a H₀.

A velocidade observada nesta região vai ser:

$$V = k_{\text{obs}} [\text{Anh}]_t = k_{\text{obs}} [\text{A}^-]_t = k_{\text{AH}^-} [\text{AH}]_e$$

onde os subscritos “t” e “e” se referem à concentração total e de equilíbrio respectivamente. considerando o equilíbrio K_{a2} e K_{a1} esquema 4.4, temos:

$$K_{a2} = \frac{[\text{A}^-]_e [\text{H}^+]}{[\text{AH}]_e} \quad K_{a1} = \frac{[\text{AH}]_e [\text{H}^+]}{[\text{AH}_2]_e}$$

como:

$$[\text{A}^-]_t = [\text{A}^-]_e + [\text{AH}]_e + [\text{AH}_2]_e$$

temos que,

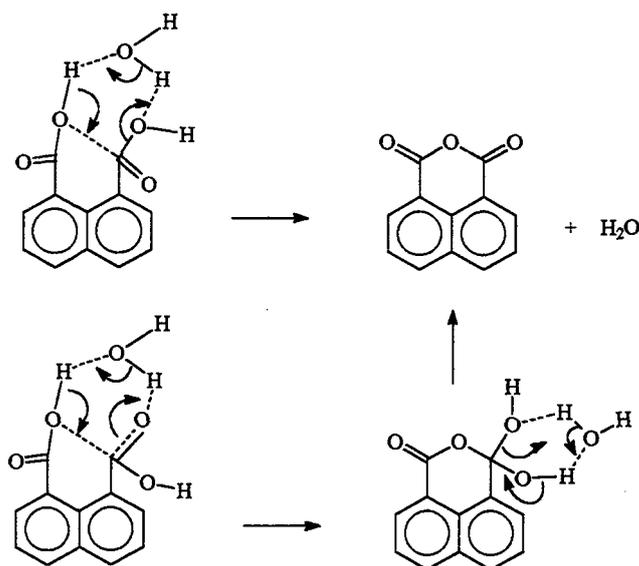
$$[AH^-]_e = [A^-]_t / (1 + K_{a2} / [H^+] + [H^+] / K_{a1})$$

logo:

$$k_{obs} = (k_1 + k_{-1}) = k_{AH^-} / (1 + K_{a2} / [H^+] + [H^+] / K_{a1}) \quad (\text{eq. 4.11})$$

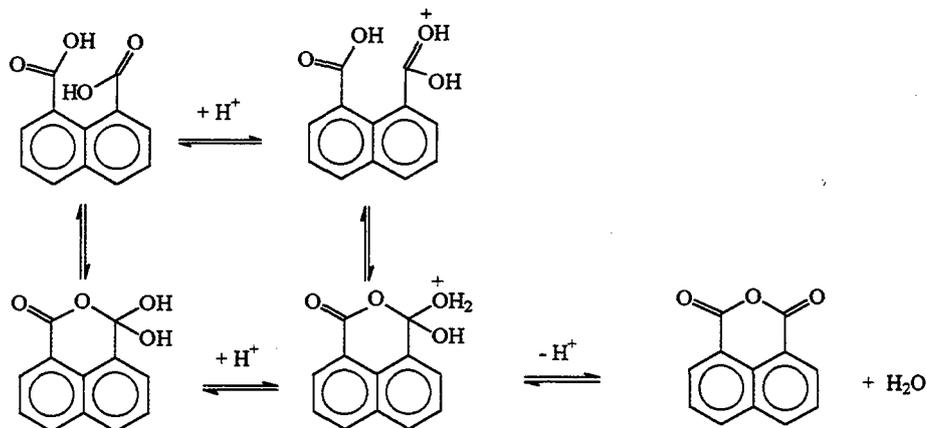
Região C:

Nesta região, a constante de velocidade observada se deve a constante de velocidade de ciclização do diácido a anidrido, uma vez que a contribuição da constante de velocidade de abertura é 100 vezes menor ($K_{e1}=10^2$). A catálise intramolecular pode ser postulada como sendo um mecanismo concertado de seis membros com a assistência de uma molécula de água em uma ou duas etapas, esquema abaixo:



O aumento de k_{obs} com a diminuição do H_0 nesta região se deve a uma catálise ácida pelo íon hidrônio, na reação de ciclização do diácido como mostrado no esquema 4.5. Como podemos ver tanto faz se a etapa determinante da reação é a formação do intermediário

tetraédrico, ou a saída da molécula de água na formação do anidrido, pois o hidrônio pode atuar nas duas etapas, catalisando a reação.



esquema 4.5

Fazendo o mesmo tratamento feito com o anidrido I na região A, podemos encontrar a constante de velocidade de segunda ordem devido ao hidrônio. Assim, graficando k_{obs} em função de $[H_3O^+]$, para a região C, onde o equilíbrio está deslocado completamente para a forma do anidrido, temos uma reta (figura 4.5) cuja inclinação corresponde à constante de velocidade de segunda ordem devido ao hidrônio k_H , que foi calculada como sendo $1,13 \times 10^{-3} M^{-1} s^{-1}$. O gráfico de $\log(k_{obs})$ em função do pH (inserto da figura 4.5), para a ciclização de II é linear com inclinação igual a 0,76.

O platô que deveria ser observado devido a forma diácida na catálise intramolecular na formação do anidrido, encontra-se sobreposta pelo efeito da catálise ácida pelo íon hidrônio.

Nesta região temos que:

$$\begin{aligned} k_{obs} [A^-]t &= k_H [AH_2]_e [H^+] + k_{AH_2} [AH_2]_e \\ &= k_C [AH_2]_e \end{aligned}$$

fazendo o mesmo tratamento feito para a região B temos que:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{C}} \left(\frac{[\text{H}^+]/K_{\text{a}_1}}{(1 + [\text{H}^+]/K_{\text{a}_1} + K_{\text{a}_2}/[\text{H}^+])} \right) \quad (\text{eq. 4.12})$$

onde $k_{\text{C}} = k_{\text{H}}[\text{H}^+] + k_{\text{AH}_2}$

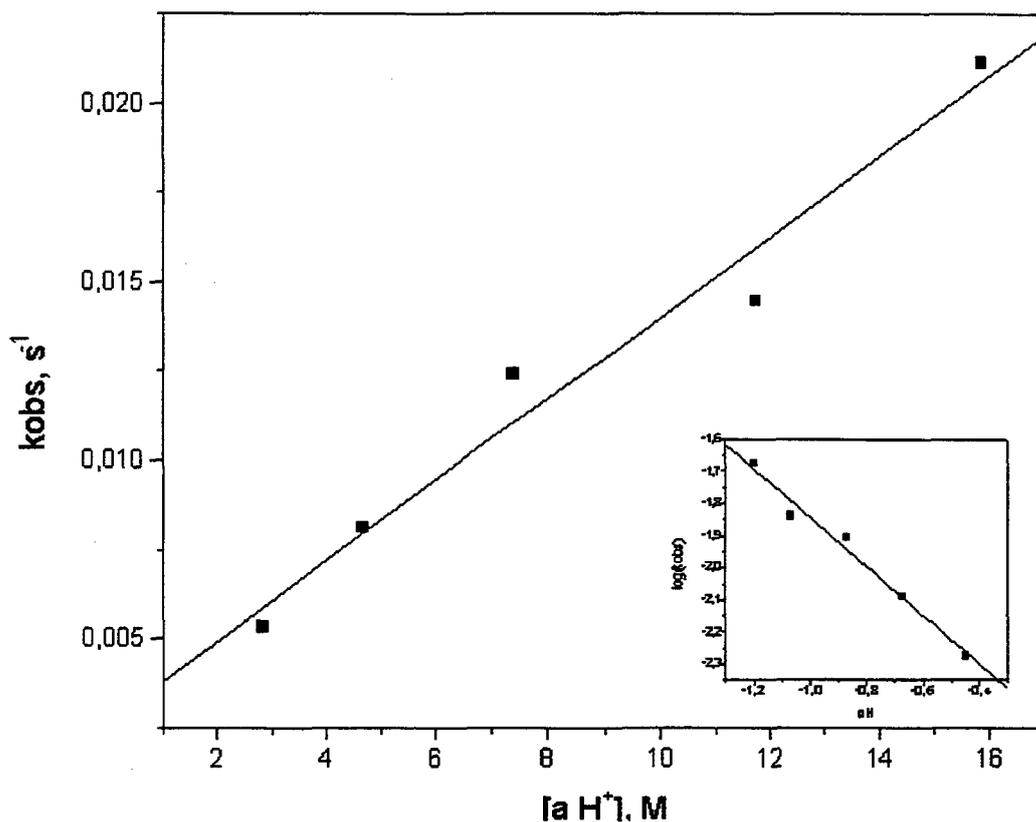


Figura 4.5 - Constante de velocidade observada (k_{obs}) para a hidrólise do anidrido I em função da $[\text{a H}^+]$, para a região C, onde ocorre catálise ácida pelo íon hidrônio ($k_{\text{H}} = 1,13 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Figura inserta corresponde a $\log(k_{\text{obs}})$ em função do pH.

conclusão:

Podemos agora escrever a equação completa que descreve a hidrólise do anidrido em toda a faixa de pH estudada, como sendo:

$$k_{\text{obs}} = (k_{\text{H}}[\text{H}^+] + k_{\text{AH}_2}) \left(\frac{[\text{H}^+]/K_{\text{a}_1}}{(1 + [\text{H}^+]/K_{\text{a}_1} + K_{\text{a}_2}/[\text{H}^+])} \right) + k_{\text{w}}$$

$$+ k_{\text{AH}^-} \left(\frac{1}{(1 + [\text{H}^+]/K_{\text{a}_1} + K_{\text{a}_2}/[\text{H}^+])} \right) + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-] \left(\frac{K_{\text{a}_2}/[\text{H}^+]}{(1 + [\text{H}^+]/K_{\text{a}_1} + K_{\text{a}_2}/[\text{H}^+])} \right)$$

a partir desta equação foi traçada a curva continua mostrada na figura 4.1, sendo que os valores das constantes obtidas no melhor ajuste desta curva se encontra na tabela abaixo:

Valores das constantes de velocidade e de equilíbrio de protonação para a hidrólise do anidrido 1,8-naftálico a 50°C em água.

pKa ₁	pKa ₂	k _H (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _{AH₂} (s ⁻¹)	k _{AH⁻} (s ⁻¹)	k _{OH} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _w (s ⁻¹)
-0,39	3,45	1,13 x 10 ⁻³	3,90 x 10 ⁻³	1,35 x 10 ⁻³	1,74 x 10 ⁴	3,30 x 10 ⁻⁴

É importante salientar que 10² é a maior constante de equilíbrio de ciclização, já reportada para um anidrido. O anidrido I se destaca dos outros anidridos já estudados, não apenas por este alto valor da constante de equilíbrio entre o diácido e o anidrido, mas também por ser o único anidrido em que foi reportado um equilíbrio (K_{e2} = 4,25) entre a forma monoácida e o anidrido.⁷⁴

Ao estudar-se o efeito da temperatura na reação de hidrólise do anidrido I a pH = 2,5, verificou-se uma dependência da Absorbância final com a temperatura, ou seja, a constante de equilíbrio varia com a temperatura. Observamos que a temperaturas mais altas o equilíbrio se desloca para a formação do anidrido, como descrito na literatura para outros anidridos aromáticos⁷⁰. A partir da equação 4.3 e conhecendo os valores da absorbância final do anidrido no equilíbrio, e da absorbância inicial, é possível calcular a constante de equilíbrio a cada temperatura, tabela 4.1.

Sabendo que:

$$\Delta G = -RT \ln K_{\text{eq}} \quad \text{e} \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

temos:

$$\ln K_{\text{eq}} = \Delta S/R - \Delta H/R * 1/T \quad (\text{eq. 4.13})$$

Tabela 4.1 Variação da constante de equilíbrio entre o monoácido e o anidrido a pH = 2,5

Temperatura (°C)	Kequilíbrio
30	3,398
35	3,506
40	3,815
45	4,028
50	4,199
55	4,290
60	4,480
65	4,794

Assim sendo, graficando os valores de $\ln(K_{eq})$ pelo inverso da temperatura absoluta, figura 4.6, podemos calcular os valores termodinâmicos para este equilíbrio, a partir da equação 4.13. Onde a inclinação da reta é igual a $-\Delta H/R$, e o intercepto com o eixo da ordenada, é igual a $\Delta S/R$. Os valores assim obtidos se encontram na tabela 4.2 .

Tabela 4.2 - Parâmetros termodinâmicos para a reação de ciclização do monoácido a anidrido.

Reagente	produto	ΔH (Kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG (Kcal/mol)
monoácido de II	Anidrido I	1,955	8,88	- 0,913
diácido do anidrido 3,6-ftálico	Anidrido 3,6- ftálico*	3,943	9,05	1,020

Parâmetros termodinâmicos a 50 °C e pH 2,5 para a reação de ciclização do monoácido a anidrido, calculados a partir das constantes de equilíbrio a cada temperatura. * Estimados a 50 °C pelos valores de Hawkins⁷⁰.

Hawkins estudando a hidrólise dos anidridos ftálico e 3,6-ftálico⁷⁰, observou que um diferia do outro no aspecto de que o anidrido 3,6-ftálico se encontra em equilíbrio com sua forma diácida, e o mesmo não acontece com o anidrido ftálico, pelo menos ao ponto de permitir ser medido espectrofotometricamente. Ele observa que, em água a 25 °C, o anidrido ftálico é hidrolisado cerca de 8 vezes mais rápido que o anidrido 3,6-ftálico, e que a etapa de ciclização é em torno de 6 vezes mais rápida para o anidrido 3,6-ftálico. Com isto ele conclui que a hidrólise mais lenta do anidrido 3,6-ftálico não se deve a um impedimento estérico à água devido aos dois grupos metilas, como se pensava até então, e sim que a força diretora da reação se encontra em um alívio de tensão estérica causada pelos dois grupos metilas na diácido quando comparado com o anidrido correspondente.

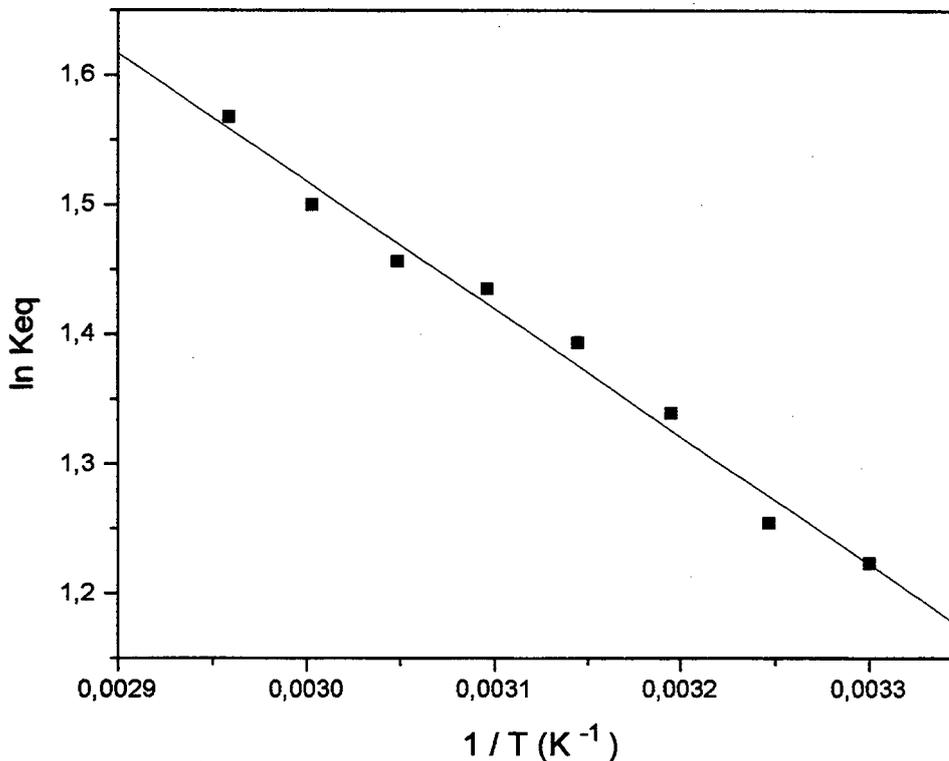


Figura 4.6 : Logaritmo natural da constante de equilíbrio para o anidrido a pH = 2,5, em função do inverso da temperatura absoluta.

Decompondo o valor de k_{AH_2} encontrado para a hidrólise do anidrido I a partir da constante de equilíbrio encontrada nesta região ($K_{e1} = k_1/k_{-1} \cong 1 \times 10^2$), obtemos uma constante de velocidade para a abertura do anidrido igual a $3,86 \times 10^{-5}$ e de ciclização igual a $3,86 \times 10^{-3}$.

Comparando estes valores da hidrólise do anidrido I com os valores obtidos por Hawkins para o anidrido 3,6-ftálico, em solução aquosa extrapolados a 50 °C, observamos que o anidrido 3,6-ftálico é hidrolisado cerca de 153 vezes mais rápido que o anidrido I, enquanto que a etapa de ciclização é em torno de 3 vezes mais rápida para o anidrido I. Fazendo a mesma comparação, só que para o equilíbrio entre o anidrido e sua forma monoácida, encontramos que a hidrólise do anidrido 3,6-ftálico é 23 vezes mais rápida, e sua ciclização é da mesma grandeza que a do anidrido I.

Concluimos, assim, que a alta concentração de anidrido no equilíbrio (constante de equilíbrio alta para a formação do anidrido) neste caso não está indicando uma etapa rápida de ciclização, correspondente a uma alta catálise intramolecular, indica sim, uma etapa lenta de abertura do anidrido, e isto está diretamente ligado a diferença de estabilidade conformacional entre o anidrido e o diácido.

Isto pode ser melhor observado quando se compara os valores termodinâmicos do equilíbrio de ciclização: ácido \rightleftharpoons anidrido, entre o monoácido de II e o diácido 3,6-ftálico (tabela 4.2). Pode-se observar pelos valores de ΔG , que a diferença no equilíbrio de ciclização ($\Delta G = -RT \ln K_{eq}$) não se deve à entropia, uma vez que ambas são semelhantes, se deve sim a uma diferença de estabilidade entálpica entre o anidrido e o ácido.

IV.2 HIDRÓLISE DOS MONOALQUILÉSTERES DO ANIDRIDO 1,8-NAFTÁLICO:

As cinéticas de hidrólise dos monoalquilésteres foram acompanhadas pela formação do anidrido I a um comprimento de onda de 340 nm, a 50 °C, com exceção do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico (III.t) que foi acompanhado, a 20 °C, por ser muito reativo. O espectro de absorção na região do UV dos ésteres se mostraram muito similares entre si, inclusive com o espectro do diácido II mostrado na figura 4.1 (A). Acompanhando a variação espectral em função do tempo, observa-se um ponto isobéstico bem definido em torno de 310 nm. A partir da variação da absorbância em função do tempo foram calculadas constantes de velocidade (k_{obs}) que se mostraram de primeira ordem, por no mínimo, 6 tempos de meia vida.

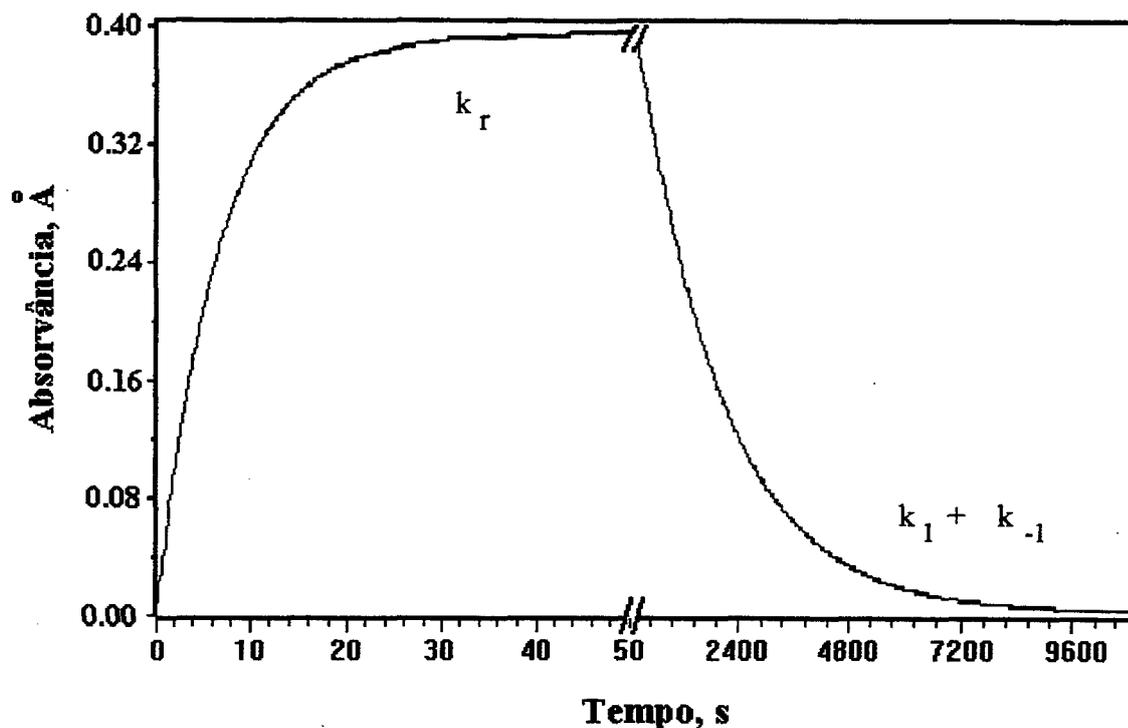
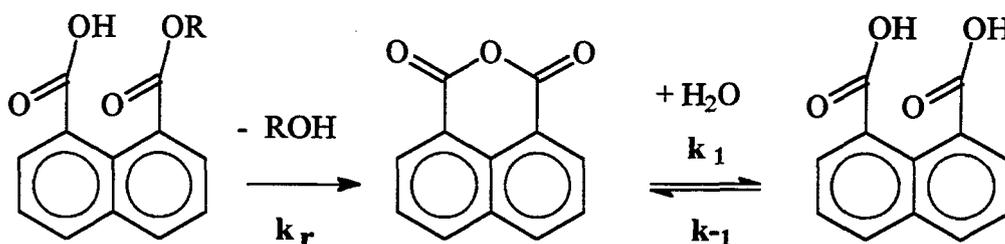


Figura 4.7 - Absorbância em função do tempo para a cinética de decomposição do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico, a 20 °C, pH 6,25, $\lambda = 340$ nm. Curva ascendente, representa a formação do anidrido 1,8-naftóico, intermediário da reação. Curva descendente, representa a hidrólise do anidrido.

Em todos os casos, o produto inicial da reação de hidrólise é o anidrido 1,8-naftálico, que subsequente se hidrolisa para produzir ácido 1,8-naftálico (esquema 4.6) ou suas espécies ionizadas. Isto pode ser bem evidenciado no caso da hidrólise do éster **III.t**. A velocidade de decomposição do éster **III.t** (k_r) é muito maior que a velocidade de decomposição do anidrido **I** ($k_1 + k_{-1}$) em toda a faixa de pH estudada, o que nos permite a demonstração da formação do intermediário. As constantes de velocidade calculadas para o decaimento da absorbância nas cinéticas de hidrólise de **III.t**, figura 4.7, são idênticas àquelas medidas para o anidrido 1,8-naftálico. Fica claro, então, que a hidrólise do éster **III.t** se dá via formação do anidrido **I** como intermediário da reação. A formação do anidrido também foi relatado por outros pesquisadores^{59, 68,75-79} como intermediário nas reações de hidrólise de ésteres e amidas pelo ataque intramolecular do grupo carboxílico. Pelo fato da constante de velocidade para a primeira etapa, a formação do anidrido naftóico, ser em torno de 2500 vezes mais rápida do que a hidrólise

do anidrido I, a constante de velocidade para a reação de trans-acilação pode ser obtida sem nenhuma interferência da segunda etapa, no caso do composto III.t (esquema 4.6).



esquema 4.6

Na figura 4.8 encontra-se o perfil de pH versus velocidade de hidrólise para o composto III.t. Neste perfil observamos um patamar entre H_0 -1,0 e pH 1,0, onde ocorre a catálise intramolecular pelo grupo carboxílico, seguido de um aumento da k_{obs} com o aumento de pH, e um outro patamar entre pH 4,5 e 8,0, que evidencia a desprotonação do grupo carboxílico,

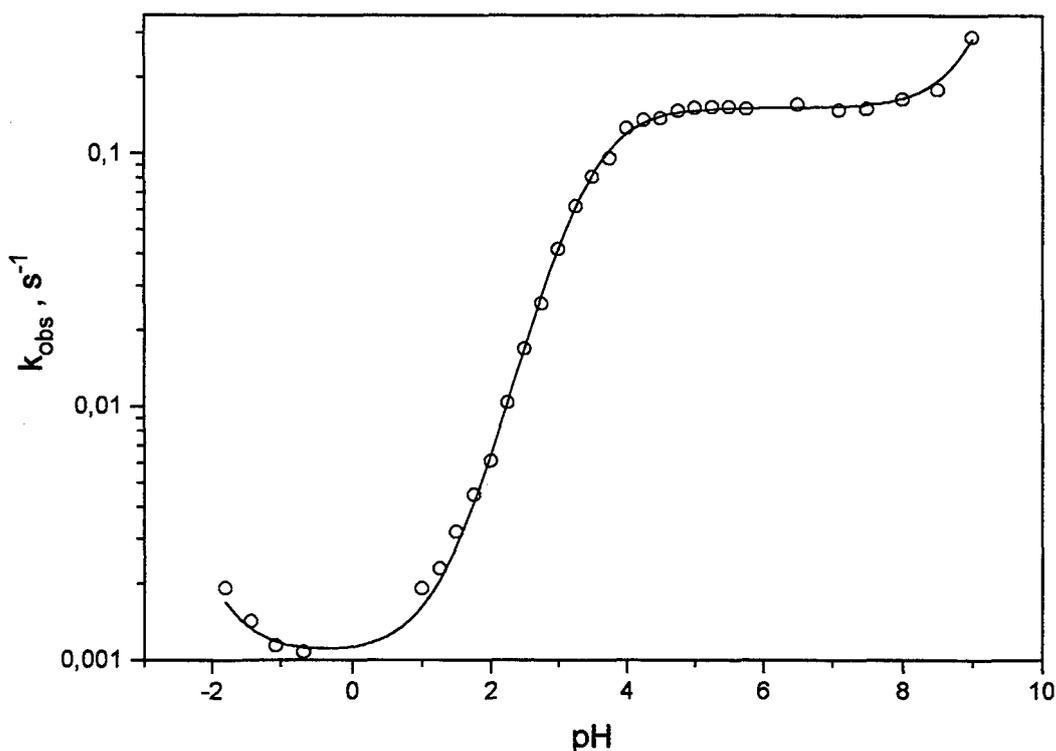


Figura 4.8: Variação da constante de velocidade de primeira ordem observada (s^{-1}), em função do pH, para a hidrólise do mono- 2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8naftálico, realizada a 20 °C. Para valores de pH menores que zero, a escala corresponde a H_0 .

com um pKa cinético aparente de 3,4, e a catálise intramolecular pelo íon carboxilato. Pode-se observar, para o éster **III.t**, que a catálise intramolecular pelo íon carboxilato é mais efetiva que a catálise intramolecular pelo grupo carboxílico. A pH abaixo de 1, e acima de 8, observa-se uma catálise ácida pelo íon hidrônio, e básica específica pelo íon hidróxido respectivamente.

A figura 4.9 mostra o perfil de pH versus logaritmo da constante de velocidade observada, para a hidrólise dos compostos **III.m**, **III.b** e **III.p**. Estes compostos mostram um comportamento semelhante, podendo-se observar que abaixo de pH 1 ocorre a catálise ácida pelo íon hidrônio. Entre pH 1 e 5 observa-se uma constante de velocidade de primeira ordem, independente do pH, evidenciando uma catálise intramolecular. Devido ao efeito retirante de elétrons do grupamento éster na posição 8 do anel naftálico, espera-se encontrar um pKa para o grupo carboxílico um pouco abaixo do pKa do ácido 1-naftóico⁷², 3,67. Observa-se então que nestes compostos a catálise pelo grupo carboxílico e pelo íon carboxilato são idênticas, uma vez que não existe variação da k_{obs} nesta região. Não foi possível acompanhar a catálise básica

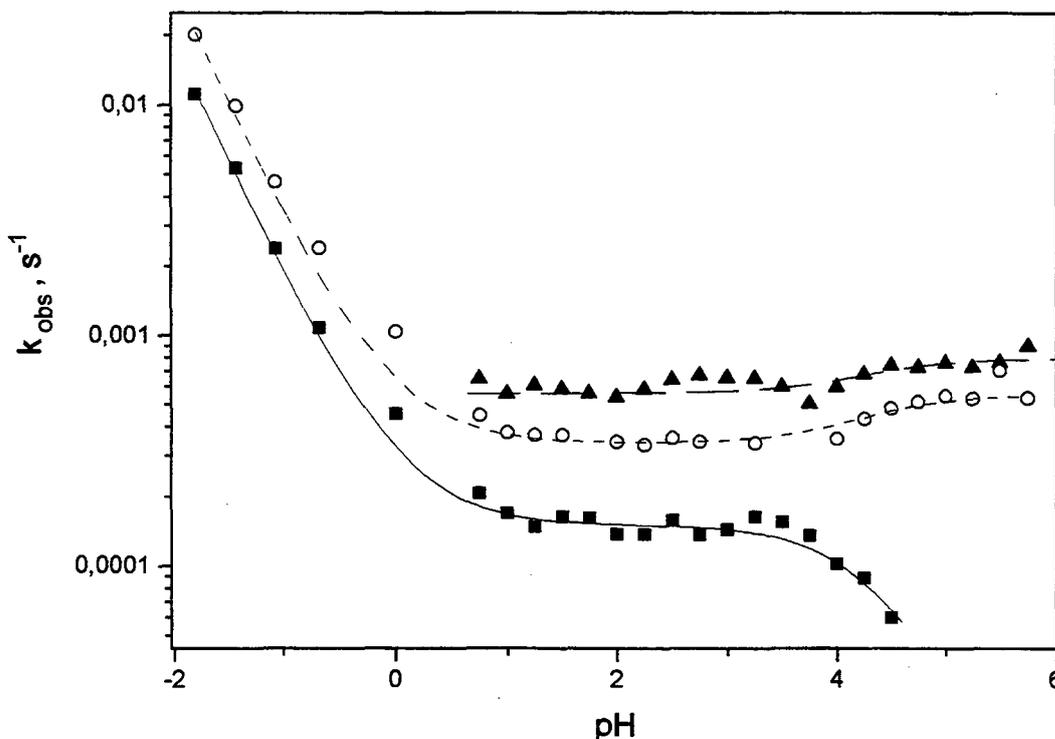
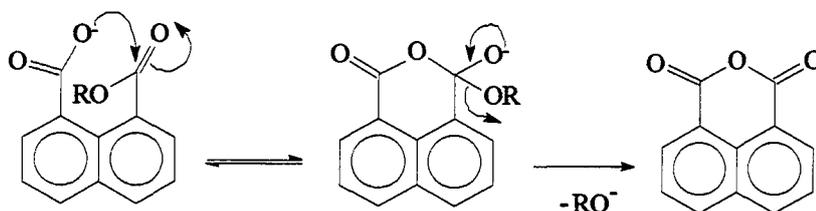


Figura 4.9: Variação da constante de velocidade de primeira ordem observada (s^{-1}) em função do pH, para a hidrólise dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico, realizadas a 50 °C. R = -metil (\blacktriangle); = -n-butil (\circ); = -isopropil (\blacksquare). Para valores de pH menores que zero, a escala corresponde a H_0 .

específica para estes compostos, pois em pH maior que 5, o equilíbrio anidrido \rightleftharpoons ácido, está todo deslocado para a forma aberta, que absorve no mesmo comprimento de onda do éster de partida, na região de UV.

A catálise pelo íon carboxilato é mais efetiva que a catálise pelo grupo carboxílico no composto **III.t**. Isto se deve ao fato do pKa do álcool 2',2',2'-trifluoretanol (pKa=12,19) ser menor que o pKa dos outros álcoois (pKa \approx 15,9) aumentando a nucleofugicidade do alcóxido na decomposição do intermediário tetraédrico, além disso, a carbonila no composto **III.t** é mais eletrofílica que nos compostos **III.m**, **III.b** e **III.p** facilitando o ataque do nucleófilo na formação do intermediário tetraédrico. Ou seja, não importa qual é a etapa determinante da reação, o efeito do pKa do trifluoretanol é manifestado em ambas etapas, esquema 4.7.



esquema 4.7

Estudou-se o efeito da temperatura nas regiões de catálise intramolecular pelo carboxilato (pH = 6,25) e pelo grupo carboxílico (pH = 0,0), e na região com catálise ácida pelo íon hidrônio para o éster **III.t**, bem como a região apresentando catálise pelo grupo carboxílico (pH = 2,0) para os ésteres **III.p** e **III.b**. Os dados de k_{obs} em função da temperatura foram tratados segundo a equação de Arrhenius na forma de:

$$\ln k_{obs} = \ln A - E_a / RT$$

A variação de $\ln(k_{obs})$ em função de $1/T$ é linear para todas as regiões estudadas (figura 4.10), onde a inclinação da reta é igual a E_a/R , e o intercepto com o eixo da ordenada é igual a $\ln A$. Os valores de ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger e ΔG^\ddagger se encontram reportados na tabela 4.3, e foram obtidos a partir das seguintes equações termodinâmicas:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT$$

$$\Delta S^\ddagger / 2,303 R = \log k - 10,753 - \log T + E_a / 2,303 RT \quad \text{ou}$$

$$\Delta S^\ddagger = R (\ln A - \ln T - 24,76)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$$

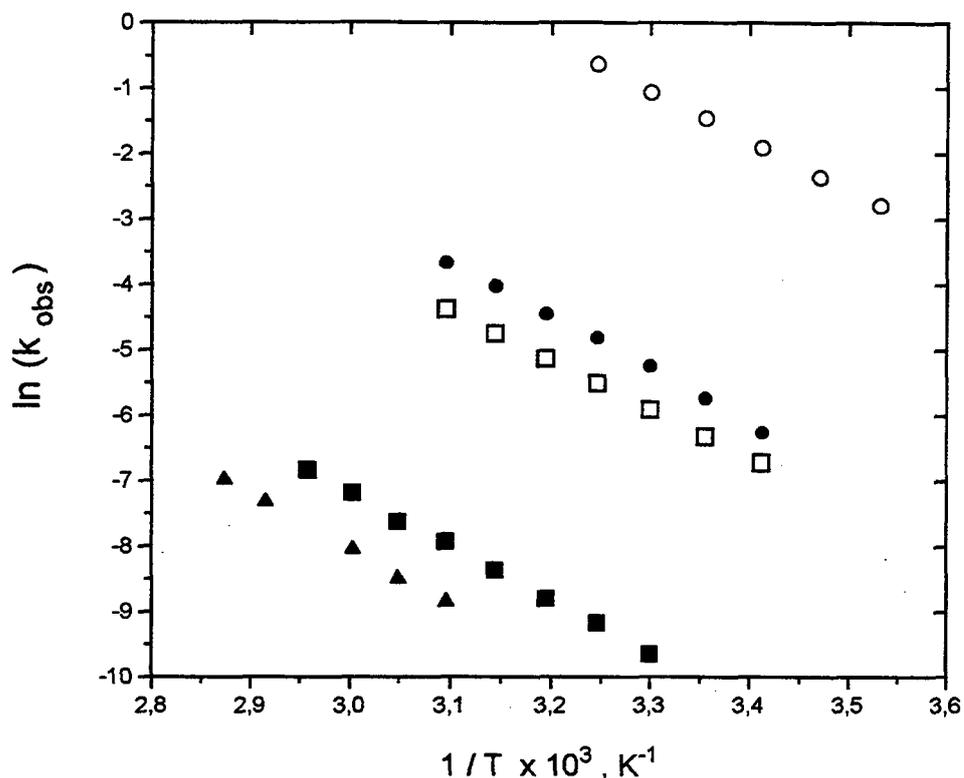


Figura 4.10 : Variação da constante de velocidade observada com a temperatura para os seguintes ésteres: (O) éster **III.t** a pH = 6,25; (●) éster **III.t** a pH = 0,00; (□) éster **III.t** a 5,00 M de HCl ; (▲) éster **III.p** a pH = 2,00; (■) éster **III.b** a pH = 2,00.

Tabela 4.3 - Parâmetros de ativação obtidos para as hidrólises dos ésteres **III.b**, **III.p** e **III.t** nas regiões de catálise pelo grupo carboxílico e carboxilato a 25 °C.

Composto	pH	Ea	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger	$T\Delta S^\ddagger$	ΔG^\ddagger
		kcal/mol	kcal/mol	cal/mol K	kcal/mol	kcal/mol
III.p	2,00	16,803	16,211	-26,100	7,778	23,989
III.b	2,00	16,184	15,592	-26,245	7,821	23,413
III.t	5M HCl	16,178	15,586	-17,631	5,254	20,840
III.t	0,00	14,764	14,171	-23,529	7,012	21,183
III.t	6,25	15,036	14,444	-12,982	3,869	18,313

O efeito isotópico do solvente ($k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$) foi obtido, fazendo a média das constantes de velocidade obtidas em, pelo menos, 8 cinéticas no pD desejado, sendo que a solução deuterada foi ajustada pela equação⁸⁰:

$$\text{pD} = \text{pH lido no pHmetro} + 0,4$$

Este efeito foi medido, para o éster **III.p**, na região de catálise pelo grupo carboxílico, e para o éster **III.t** nas regiões de catálise pelo grupo carboxílico e pelo grupo carboxilato. Os resultados encontram-se reportados na tabela 4.4.

Tabela 4.4

Composto	pD	Efeito isotópico do solvente
III.p ^a	2,4	2,54
III.t ^b	pD = 0,00	1,466
III.t ^b	pD=6,25	1,019

^a Efeito isotópico para o monoisopropiléster do ác. 1,8-naftálico a 50 °C. ^b Efeito isotópico para o 2',2',2'-trifluoretiléster do ác. 1,8-naftálico a 20 °C.

Os resultados descritos neste trabalho confirmam e estendem as conclusões alcançadas por Thanassi e Bruice⁵⁹ nos estudos da hidrólise de monoalquilésteres do ácido ftálico, e de Kirby e outros⁷⁹ no estudo de hidrólise de monoalquilésteres do ácido dialquilmaleático. Estes autores têm mostrado que o mecanismo de participação intramolecular do grupo carboxi na hidrólise dos ésteres varia em função do valor de pKa do grupo de saída. A mudança de mecanismo acontece quando o pKa do álcool que forma o éster é cerca de 13,50, no caso dos monoalquilésteres do ácido ftálico, e cerca de 13,55 no caso dos monoésteres do ácido maleático. Assim, ésteres cujo álcoois tiverem pKa maiores que 13,5 são hidrolisados intramolecularmente pela ação do grupo carboxílico, enquanto que aqueles com grupos de saída melhores são hidrolisados mais efetivamente pela ação do grupo carboxilato. Os ésteres formados por álcoois

cujo pKa se encontra na faixa de 13,5 são catalisados por ambos os grupos de igual forma. Nossas discussões mecanísticas podem ser aplicadas para estes e outros sistemas similares.

Sabe-se também que o grupo carboxilato pode atuar como um catalisador nucleofílico em reações bimoleculares de hidrólise de ésteres, quando o éster possui um grupo de saída extremamente bom⁸¹ (por exemplo o p-nitrofenila). O mecanismo de hidrólise bimolecular de uma série de arilacetatos, catalisada por acetato, depende do pKa do ácido conjugado do grupo de saída - o íon arilóxido. Assim sendo, o único mecanismo encontrado para os ésteres cujo grupo de saída possuíam pKa igual ou maior que 8,40 foi via catálise proteolítica. A catálise nucleofílica mostrou ser o mecanismo predominante para aqueles ésteres com grupo de saídas de pKa igual ou menor a 7,14. Além disso, sugeriu-se que a etapa limitante da reação que acontece via catálise intramolecular, é a quebra do intermediário tetraédrico inicialmente formado. Neste estudo⁸¹ da catálise nucleofílica intermolecular pelo carboxilato, conclui-se que a mudança de mecanismo ocorre quando ΔpK_a [pKa(grupo de saída) - pKa(carboxilato)] é maior que 3.

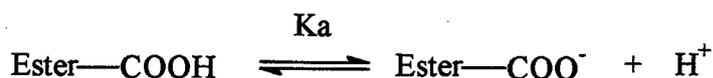
No caso da catálise nucleofílica intramolecular pelo grupo carboxilato, observa-se um comportamento um pouco semelhante. Dependendo do ΔpK_a , observa-se uma mudança na eficiência da catálise nucleofílica pelo grupo carboxílico frente a catálise nucleofílica pelo grupo carboxilato. No caso da série de monoésteres do ácido ftálico⁵⁹, o ΔpK_a é igual a 10,23, assim, quando o pKa do grupo de saída é menor que 13,55 observa-se que a catálise pelo grupo carboxilato é mais efetiva que a catálise pelo grupo carboxílico (pKa do grupo carbóxico do éster ftálico é igual a 3,32). Na série dos monoésteres do ácido maleático⁷⁹, o ΔpK_a é igual a 8,95.

Nos perfil de constante de velocidade observada versus o pH, observa-se a existência de uma região que vai por catálise ácida pelo íon hidrônio, quando o éster se encontra na forma não dissociada, e uma região onde existe catálise básica específica, quando se encontra na forma ionizada (figura 4.8). Este tipo de catálise também foi reportado por Kirby⁷⁹ no caso dos monoésteres do ácido maleático. Podemos então dizer que a velocidade de reação vai ser igual a:

$$\text{veloc.} = k_{\text{obs}} [\text{éster}]_t = (k_{\text{COOH}} + k_{\text{H}}[\text{H}^+])[\text{éster-COOH}]_e + (k_{\text{COO}^-} + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-])[\text{éster-COO}^-]_e$$

onde os subscritos “t” e “e” se referem a concentração total e a concentração de equilíbrio respectivamente.

Considerando o equilíbrio de desprotonação do monoéster do ácido naftálico, K_a :



é fácil mostrar que:

$$[\text{éster-COOH}]_e = [\text{éster}]_t / (1 + K_a/[\text{H}^+])$$

e que :

$$[\text{éster-COO}^-]_e = [\text{éster}]_t / (1 + [\text{H}^+]/K_a)$$

fazendo a substituição destes termos na equação da velocidade, temos:

$$k_{\text{obs}} = (k_{\text{COOH}} + k_{\text{H}}[\text{H}^+]) / (1 + K_a/[\text{H}^+]) + (k_{\text{COO}^-} + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-]) / (1 + [\text{H}^+]/K_a) \quad (\text{eq. 4.14})$$

Os valores das constantes de velocidade observados para os ésteres estudados, foram tratados com a equação 4.14, resultando nas curvas traçadas nas figuras 4.8 e 4.9. Os valores das constantes utilizados para fazer o ajuste da equação 4.14 aos valores da constante de velocidade observada, estão reportados na tabela 4.5.

Tabela 4.5 Valores das constantes catalíticas que atuam no sistema dos ésteres estudados

Composto	pKa	pKa do álcool ^{59,79}	k_{COOH} (s ⁻¹)	k_{COO^-} (s ⁻¹)	k_{H} (s ⁻¹)	k_{OH} (s ⁻¹)
III.m ^a	4,3	15,49	$5,6 \times 10^{-4}$	$7,3 \times 10^{-4}$	-	-
III.b ^a	4,3	15,90	$3,4 \times 10^{-4}$	$5,5 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-4}$	-
III.p ^a	4,3	16,57	$1,5 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-5}$	$1,8 \times 10^{-4}$	-
III.t ^b	3,43	12,36	$1,02 \times 10^{-3}$	$1,51 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-5}$	$13,19 \times 10^3$
III.t ^c		12,36	$1,25 \times 10^{-2}$	$1,65 \times 10^0$	-	-

^a medido a 50 °C. ^b medido a 20 °C. ^c calculado a 50 °C a partir dos dados termodinâmicos.

Esta correlação é uma forte evidência de que as formas dissociada e não dissociada do grupo carboxi estão atuando como catalisadores nucleofílicos. A ordem de reatividade encontrada nestes ésteres, para ambos os grupos catalisadores, é consistente com um mecanismo de adição-eliminação nucleofílica à carbonila do éster. Este mecanismo envolve uma adição nucleofílica ao grupo carbonílico para dar um intermediário tetraédrico, e uma posterior quebra deste intermediário com a expulsão do outro nucleófilo (grupo de saída). Logo, este mecanismo apresenta uma correspondência com os fatores eletrônicos e estéricos dos reagentes. Quanto menos volumoso for o grupo acila menor será o impedimento estérico enfrentado pelo nucleófilo no ataque à carbonila, e quanto mais ácido for o ácido conjugado do grupo de saída, maior sua nucleofugicidade, e mais rápida é a quebra do intermediário tetraédrico. O problema enfrentado neste mecanismo é saber qual é a etapa determinante da reação, se é a formação ou a quebra do intermediário tetraédrico formado.

Graficando os valores da constante catalítica calculada para o grupo carboxílico e para o grupo carboxilato versus o pKa do álcool (ácido conjugado do grupo de saída), tabela 4.5, obtém-se uma ótima correlação linear de energia livre para todos os ésteres estudados, figura 4.11. A partir desta correlação, botem-se um forte indicativo de que tanto a reação catalisada intramolecularmente pelo grupo carboxi não dissociado, quanto a reação catalisada pelo grupo carboxi dissociado, são dependentes do pKa do grupo de saída. No mesmo gráfico, pode ser observado, que a mudança na eficiência do catalisador acontece em torno de pKa 15,9. Sendo que o pKa aparente observado para o grupo carboxílico do éster naftálico, a 50 °C, é igual a 4,3, obtém-se um ΔpK_a igual a 11,6, a maior diferença já reportada para este tipo de reação.

Catálise pelo grupo carboxílico:

Os valores dos parâmetros de ativação encontrados para os ésteres **III.p**, **III.b** e **III.t**, para a hidrólise destes na região de pH onde ocorre a catálise intramolecular pelo grupo carboxílico (tabela 4.3), apresentam valores semelhantes, no entanto, mostram que a diferença nos fatores entálpicos entre o reagente e o estado de transição é mais importante que o ΔS^\ddagger , na reatividade apresentada para estes ésteres. Existe uma correlação entre os valores de ΔH^\ddagger e ΔG^\ddagger para os três ésteres, o mesmo não acontece entre os valores de ΔS^\ddagger e ΔG^\ddagger dos dois ésteres menos reativos. Reportamos mais um caso onde, ao contrário do que Jencks^{12, 28} propõe, os fatores entrópicos não são os maiores responsáveis pelos altos valores de EM encontrados. O efeito

isotópico de solvente é consideravelmente alto para o composto **III.p** (2,54 a 50 °C) e moderado para **III.t** (1,47 a 20 °C). Todos estes fatores, aliados a existência de uma catálise ácida pelo íon hidrônio, são consistentes com um mecanismo que envolve mais de uma molécula no estado de transição⁷⁹. Como as cinéticas são independentes do pH, o mecanismo proposto seria um em que o estado de transição seria formado por uma molécula do éster e uma molécula de água, solvente da reação.

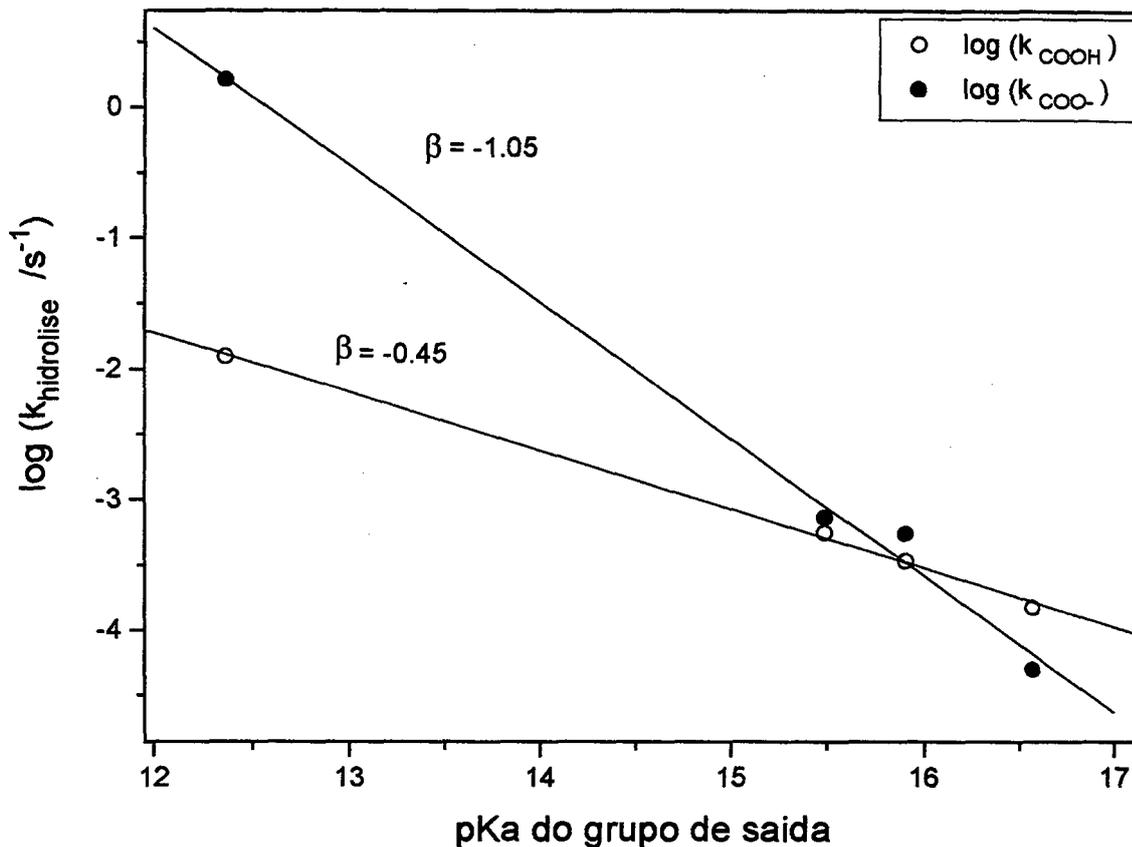
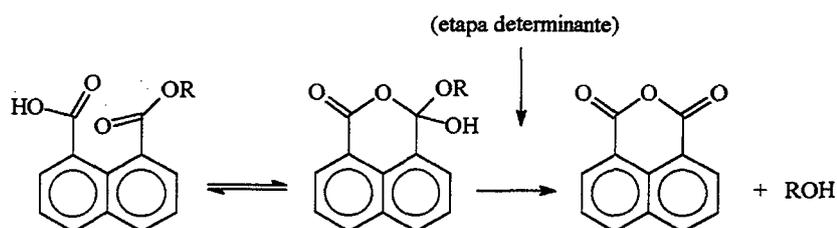


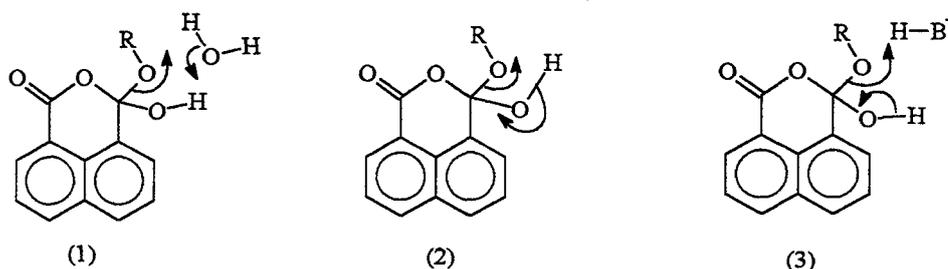
Figura 4.11 - Relação linear de energia livre entre a constante de velocidade de hidrólise do monoéster pelo grupo carboxílico (O) e pelo grupo carboxilato (●) versus o pKa do ácido conjugado ao grupo de saída, para os quatro ésteres estudados a 50 °C.

Eliminando os possíveis mecanismos que podem acontecer sem a formação do anidrido, tem-se um mecanismo de duas etapas, como mostrado no esquema a seguir. Uma vez que se espera que a saída do grupo carboxilato seja mais rápida que a saída do alcóxido, acredita-

se que a etapa determinante da reação seja a segunda, ou seja a quebra do intermediário tetraédrico, para a formação do anidrido.



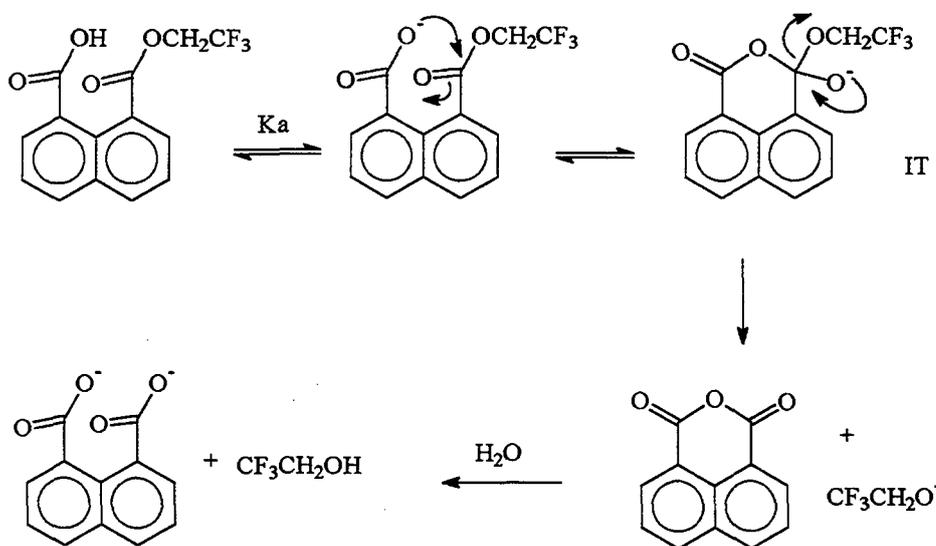
A etapa determinante da reação, seria então assistida por uma molécula de água como mostrado em (1) enquanto que a catálise ácida geral seria como mostrado em (3). A mudança do mecanismo (1) para o mecanismo (3), também pode ser acompanhada pela variação dos parâmetros de ativação encontrados para o éster III.t (tabela 4.3), onde pode-se observar um aumento de 1,41 kcal/mol no ΔH^\ddagger , e um aumento de 5,9 ue no ΔS^\ddagger , o que indica uma menor ordem no estado de transição (3) do que em (1) como é de se esperar. Um outro mecanismo coerente com os resultados experimentais seria um como apresentado em (2), que seria um processo nucleofílico-eletrofilico de quatro centro análogo ao proposto por Bender e outros⁸² para a hidrólise de ácido ftalâmicos.



Estes mecanismos estão de acordo com a baixa sensibilidade encontrada nesta reação para com a basicidade do grupo de saída, quando comparada à reação catalisada via carboxilato. Isto pode ser visto pela inclinação da reta na figura 4.11 ($\beta = -0,45$). Para um grupo de saída bom (base fraca) a quebra da ligação C-O deve ser facilitada, mas a transferência do próton para o oxigênio no grupo de saída, deve ser menos favorável.

Catálise pelo grupo carboxilato:

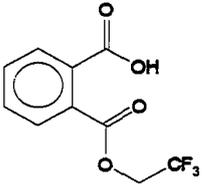
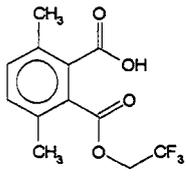
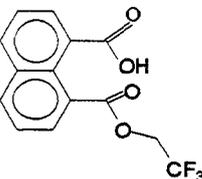
Os parâmetros de ativação da hidrólise dos monoésteres só foram obtidos para o éster **III.t**, que foi o maior alvo de nossos estudos, por ser o composto mais reativo. Pode-se observar na tabela 4.3 que a mudança de mecanismo para este éster está acompanhada de um aumento de 0,27 kcal/mol no ΔH^\ddagger , e um aumento de 10,55 ue no ΔS^\ddagger . A catálise pelo grupo carboxilato é mais efetiva ($\Delta G^\ddagger = 18,31$ kcal/mol) que a catálise pelo grupo carboxílico ($\Delta G^\ddagger = 21,18$ kcal/mol), neste éster, devido aos termos entrópicos mais favoráveis. A grande diminuição do entropia de ativação aliada ao quase inexistente efeito isotópico de solvente ($k_H/k_D = 1,019$ - tabela 4.4) encontrado nesta região, são fortemente coincidentes com um mecanismo unimolecular, para a reação de hidrólise catalisada pelo grupamento carboxilato, como mostrado no esquema 4.8.



esquema 4.8

A constante de velocidade catalítica calculada para esta reação ($k_{\text{COO}^-} = 0,151 \text{ s}^{-1}$ a 20 °C) é 10^4 vezes mais rápida que a constante de hidrólise catalisada intramolecularmente pelo grupo carboxilato do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido ftálico⁵⁹ (composto **IV.t**), e 150 vezes mais rápida que a hidrólise do mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 3,6-dimetilftálico⁷⁷ (composto **V.t**), e é uma das, se não a, mais rápida velocidade de hidrólise de éster já reportada, para um sistema contendo um grupo de saída fraco, e aparentemente não tensionado.

Tabela 4.6 Constantes de velocidade relativas ao mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido ftálico, obtidas na catálise intramolecular de exemplos selecionados na literatura.

Composto	Velocidade relativa $k_r(x)/k_r(\text{IV.t})$	EM, (M)
IV.t 	1	$1,0 \times 10^9$
V.t 	150	$1,5 \times 10^{11}$
III.t 	$1,04 \times 10^4$	$1,04 \times 10^{13}$

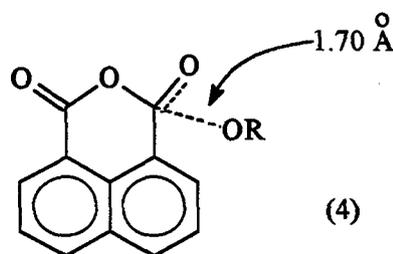
A pesar de todas as dificuldades encontradas em comparar reações bimoleculares e reações unimoleculares, existe um consenso geral de que pelo menos o mecanismo de reação das reações comparadas seja idêntico. Está claro, contudo, que utilizando a referência normalmente usada, o monometiléster do ácido ftálico⁶, a molaridade efetiva (EM) obtida para o composto **III.t** é maior que 10^{13} . O alto valor de molaridade efetiva encontrado, que está na ordem de grandeza da EM encontrada para as enzimas, coloca nossa reação em estudo, como um ótimo modelo não mimético que pode ajudar a aumentar um pouco mais a compreensão a respeito do mecanismo de ação da catálise enzimática.

Uma das primeiras lógicas usada para tentar explicar este alto valor de EM encontrado, seria a do aumento da nucleofilicidade do carboxilato devido a dessolvatação. Ou seja, o grupo carboxilato, e o grupo reativo do éster, se encontram suficientemente juntos, como para não permitir a presença das moléculas do solvente⁷³. Apesar de ser uma idéia, sem dúvida

correta, pode-se considerá-la como sendo de pouca importância neste caso, uma vez que foi reportado uma razão entre a velocidade de reação intermolecular - intramolecular para a hidrólise de ésteres catalisadas pelo acetato, versus a hidrólise de ésteres succínicos, catalisada intramolecularmente pelo carboxilato como sendo idênticas em água e em dimetilsulfóxido contendo uma concentração de água igual a 1 molar⁸³.

Seguindo o mesmo raciocínio utilizado na catálise pelo grupo carboxílico, pode-se esperar que a quebra do intermediário tetraédrico, a saída do alcóxido, seja a etapa limitante da reação. Se isto for verdade, então é de se esperar que o grau de quebra da ligação C-O do grupo alcóxido esteja bem elevado, considerando-se que a etapa de saída do alcóxido seja reversível, pois sabe-se, a partir de correlações de estrutura-reatividade, que a formação da ligação envolvida na adição de nucleófilos extremamente básicos, tipo alcóxidos, a grupos carbonilas reativos, é pequena no estado de transição: valores de β_N (coeficiente de correlação para o nucleófilo) igual a 0,3 são típicos⁸⁴. Nos encontramos uma ótima correlação linear de energia livre (figura 4.11) para os quatro ésteres estudados, e observamos que a reação é bastante sensível a basicidade do grupo de saída ($\beta_{GS} = -1,05$).

Comparando-se o valor de β obtido com o máximo valor de β possível para uma transferência de acila, $\beta=1,7$ ⁸⁵, encontra-se que a estrutura do estado de transição para a hidrólise do éster **III.t**, nesta região, vai possuir 63 % da ligação com o grupo de saída quebrada, ou uma ordem de ligação para esta ligação igual a 0,37. Substituindo este valor na equação de Pauling, e usando o valor do comprimento de ligação simples C-O de 1,41 Å, obtemos que o comprimento da ligação que está se quebrando no estado de transição vai ser igual a 1,70 Å, estrutura (4).



Para os compostos **III.m**, **III.b** e **III.p** encontrou-se uma velocidade de hidrólise 300 vezes maior do que para os monoésteres equivalentes do ácido ftálico⁵⁷, e para o composto **III.t**, uma velocidade 10.000 vezes maior. Isto se deve a uma maior aproximação do grupo de ataque sobre a carbonila do éster, observando-se, inclusive, um bom efeito catalítico do grupo

carboxílico. Estes resultados proporcionam uma melhor compreensão acerca da origem da força catalítica do grupo carboxilato no mecanismo de hidrólise enzimática de ésteres.

IV.3 CÁLCULOS TEÓRICOS A NÍVEL SEMI-EMPÍRICOS

As limitações técnicas impostas aos métodos experimentais impossibilitam que uma ampla caracterização da coordenada de reação de um sistema seja efetivada somente por estes métodos. Em especial, as geometrias das espécies intermediárias e transientes não são acessíveis aos atuais métodos experimentais. Deste modo, cálculos teóricos são a única ferramenta disponível para este tipo de caracterização. Para os sistemas propostos neste estudo, alguns parâmetros energéticos experimentais, como a variação de entalpia na reação, estão disponíveis. Esses parâmetros energéticos, assim como estimativas das barreiras aparentes de reação derivadas dos estudos cinéticos destes sistemas, nos proporcionam os instrumentos de aferição da qualidade dos cálculos teóricos.

A seleção da metodologia para a obtenção dos resultados almejados na caracterização da coordenada de reação está condicionada tanto pela natureza do sistema estudado quanto pelas limitações computacionais. O excessivo tempo computacional envolvido nos procedimentos de cálculos *ab initio*, impossibilitam a sua aplicação em sistemas maiores e mais usuais na química. Nesta situação a aplicação de métodos semi-empíricos é uma alternativa para este tipo de estudo. Diante da necessidade desta avaliação preliminar, realizamos uma avaliação das mais recentes metodologias semi-empíricas: os métodos AM1 e PM3, procurando estabelecer as potencialidades destes métodos no estudo da reação de hidrólise dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico.

Metodologia:

As geometrias das espécies estáveis (reagentes, produtos e intermediários tetraédrico (IT)) foram calculadas pela minimização da energia com respeito a todas suas variáveis geométricas, sem fazer suposições, usando o algoritmo Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) junto com a rotina do "Eigenvector Following" incorporadas no MOPAC 6.0⁸⁶.

Os estados de transição foram primeiramente localizados ao calcularmos a variação do calor de formação com a variação da distância entre os átomos (O...C) dos grupos reativos que formariam a ligação, no caso do ET1 e da ligação a ser cindida (C-O) no caso dos ET2 (figura 4.13). As estruturas dos ET's foram, então, refinadas pela minimização da norma do gradiente usando o rotina de minimização TS ⁸⁶ e também NLLSQ ⁸⁶ (Non-Linear Least Squares Gradient). Para assegurar a precisão dos resultados foram empregadas as palavras chaves PRECISE e GNORM=0,01. Todos os pontos estacionários foram caracterizados pelo cálculo das constantes de força. O cálculo das constantes de força também foram usadas para calcular as frequências de vibração e a energia de Gibbs das moléculas. Os ET's foram confirmados pelo cálculo de suas frequências de vibração imaginárias, a existência de uma única frequência de vibração negativa, é um indicativo de que estamos num ponto de sela. As opções para todos estes procedimentos estão incluídas no MOPAC 6.0

Seguindo a metodologia descrita acima, obtivemos as estruturas das espécies mais significativas (mínimos globais) da coordenada de reação da reação em estudo, utilizando os dois métodos semi-empíricos AM1 e PM3. Devido a grande quantidade de resultados que podem ser tirados dos cálculos teóricos, limitamos nossa análise ao composto **III.t**, dando maior ênfase ao estudo da catálise pelo grupo carboxilato, que corresponde a região onde observamos o maior efeito catalítico.

Para facilitar a interpretação dos resultados teóricos, é conveniente fazer-se uma numeração dos principais átomos que participam da reação. Na figura 4.12 se encontra o esqueleto dos ésteres estudados, com a numeração que irá ser adotada. Na figura 4.13 mostra-se uma representação esquemática da coordenada de reação encontrada para este mecanismo.

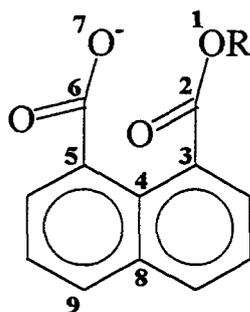


Figura 4.12 : Numeração do esqueleto hidrocarbônico da molécula dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico.

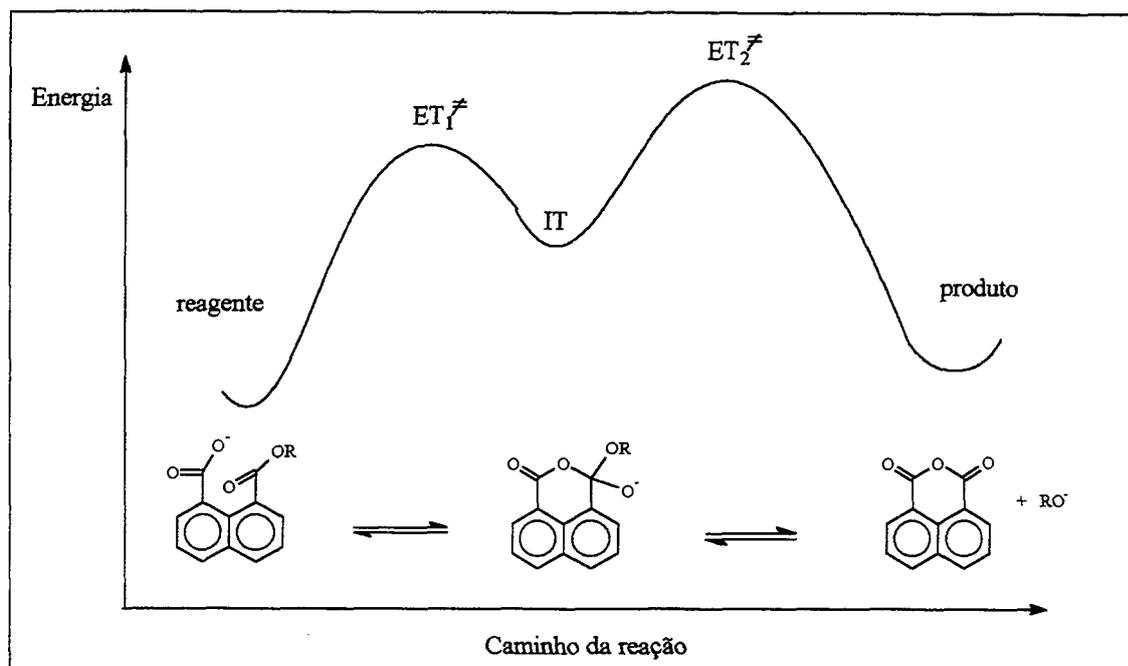
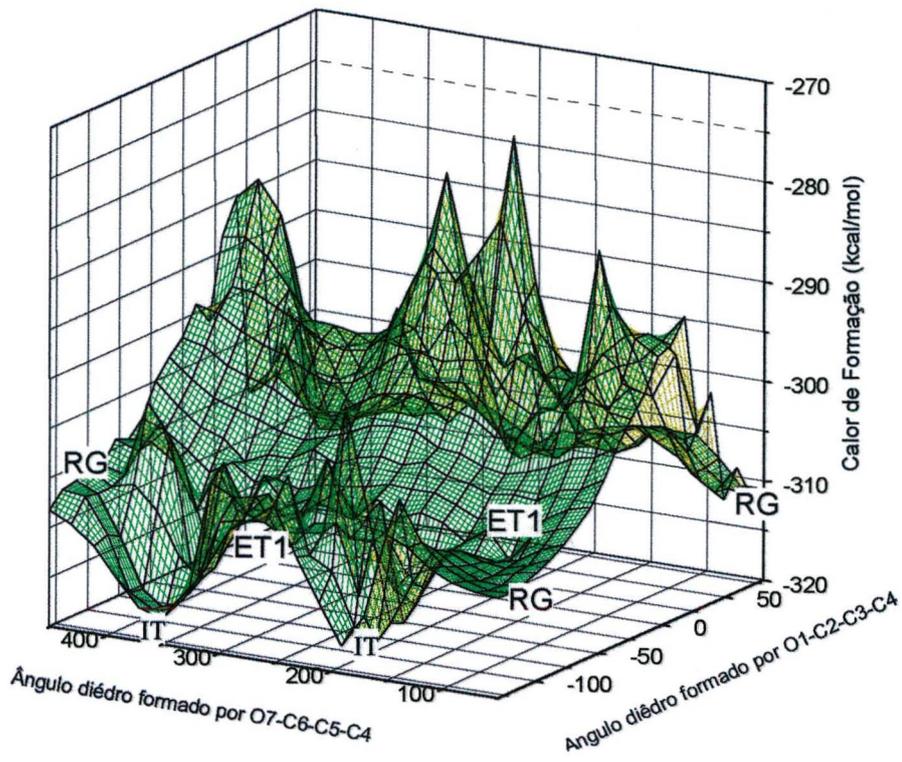


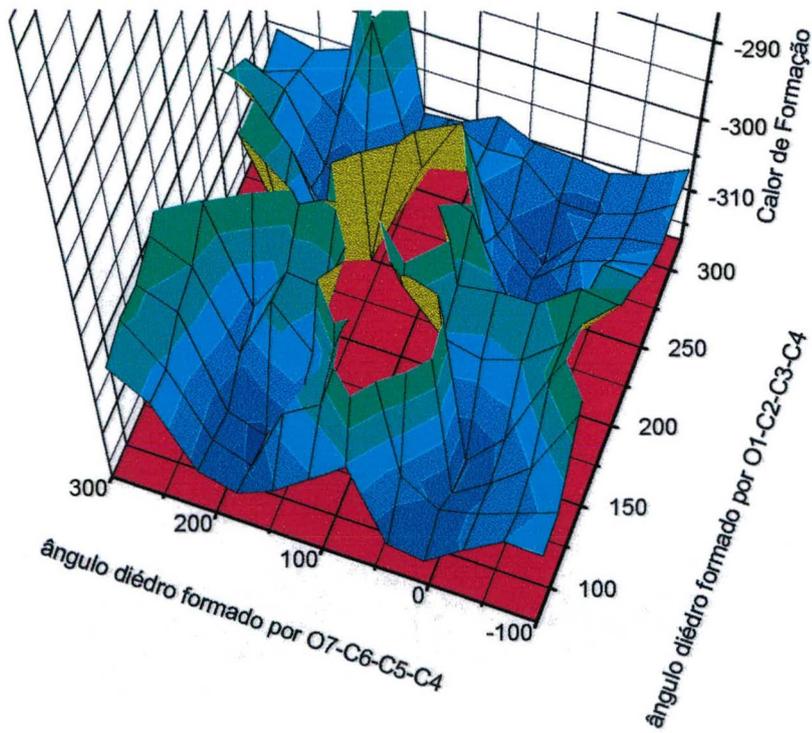
Figura 4.13 - Representação esquemática da coordenada de reação para a hidrólise dos monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico, catalisada intramolecularmente pelo grupo carboxi vizinho.

Apesar do grande número de átomos envolvidos na molécula, a minimização da energia com respeito à geometria, é facilitado pelo número restrito de ligações que apresentam livre rotação. Deste modo, imprimindo-se rotações de 10° num ciclo de 360° aos grupos éster e ácido e, calculando-se a energia da estrutura tridimensional resultante em cada etapa da rotação, foi construído um “diagrama de superfície de energia potencial”, Figura 4.14. Neste diagrama, podemos diferenciar os mínimos de energia locais do mínimo global para a estrutura do reagente e do intermediário tetraédrico.

Calculando o calor de formação para as estruturas obtidas pela aproximação do O7 ao C2, simultaneamente ao afastamento do O1 do C2, figura 4.15, pode-se observar que o mecanismo acontece em duas etapas, com a formação do IT, preferencialmente a um mecanismo concertado. Na figura 4.15(B) se encontra representado este mecanismo num estilo de diagrama de More O’Ferrall-Albery-Jencks; sendo que os cálculos foram feitos com PM3.



(A)



(B)

Figura 4.14 : Diagrama da superfície de energia potencial, devido a rotação dos grupos carbonílicos, calculado para o carboxilato do composto **III.t** . (A) cálculo com PM3; (B) cálculo com AM1.

Na tabela 4.7 encontram-se sumarizados os valores dos calores de formação e da energia livre de Gibbs calculados para as estruturas encontradas, no caminho da reação. Pelo fato dos cálculos considerarem a molécula em fase gasosa, enfrentamos um problema para encontrar o ET2 para a reação de hidrólise do éster **III.t** catalisada pelo grupo carboxilato, uma vez que a medida que o grupo alcóxido vai se afastando da carbonila, este vai interagindo com os hidrogênios aromáticos vizinhos, formando um complexo de menor energia que a soma das energias dos produtos da reação - o anidrido e o etóxido - isto se deve a que em fase gasosa a interação entre as cargas é muito maior, ainda mais numa molécula pequena como o etóxido, que não consegue estabilizar muito bem a carga negativa. Conseguimos encontrar um ET2 para esta reação, pela metodologia PM3 mantendo fixo o plano de saída do grupo alcóxido com o anel. Não foi possível encontrar o ET2, para esta reação, pela metodologia de AM1 mesmo usando todas as restrições possíveis no sistema.

O método PM3, é um método mais recente que se originou de uma reparametrização do AM1 para uma gama muito maior de compostos, o que leva o PM3 a prever com maior exatidão os compostos hipervalentes sendo que o erro no cálculo de calor de formação, foi reduzido em 40% com relação ao AM1. Aakeröy⁸⁷ calculou o calor de formação, e a afinidade ao próton de 27 ácidos carboxílicos (aromáticos e alifáticos) por MNDO, AM1 e PM3, e o comparou com dados experimentais, nos dois casos ele encontrou que a correlação foi melhor e o erro foi muito menor para os cálculos por PM3. Malwitz⁸⁸, por cálculos de PM3 encontra uma ótima correlação entre os cálculos de energia livre de Gibbs e a velocidade de reações segunda ordem de isocianetos aromáticos com compostos monofuncionais de hidrogênio ativo, e consegue fazer previsões a nível da reatividade de outros compostos. Livotto⁸⁹ no estudo de reações de S_N2, observa uma superioridade do método PM3 em relação aos outros métodos semi-empíricos, e atribui esta superioridade a uma maior eficiência no tratamento dos ânions por parte deste método.

Considerando estes motivos, resolvemos analisar apenas os resultados obtidos pelos cálculos com PM3. As geometrias obtidas para as estruturas estudadas pela metodologia de PM3, se encontram nas figuras 4.16 a 4.18.

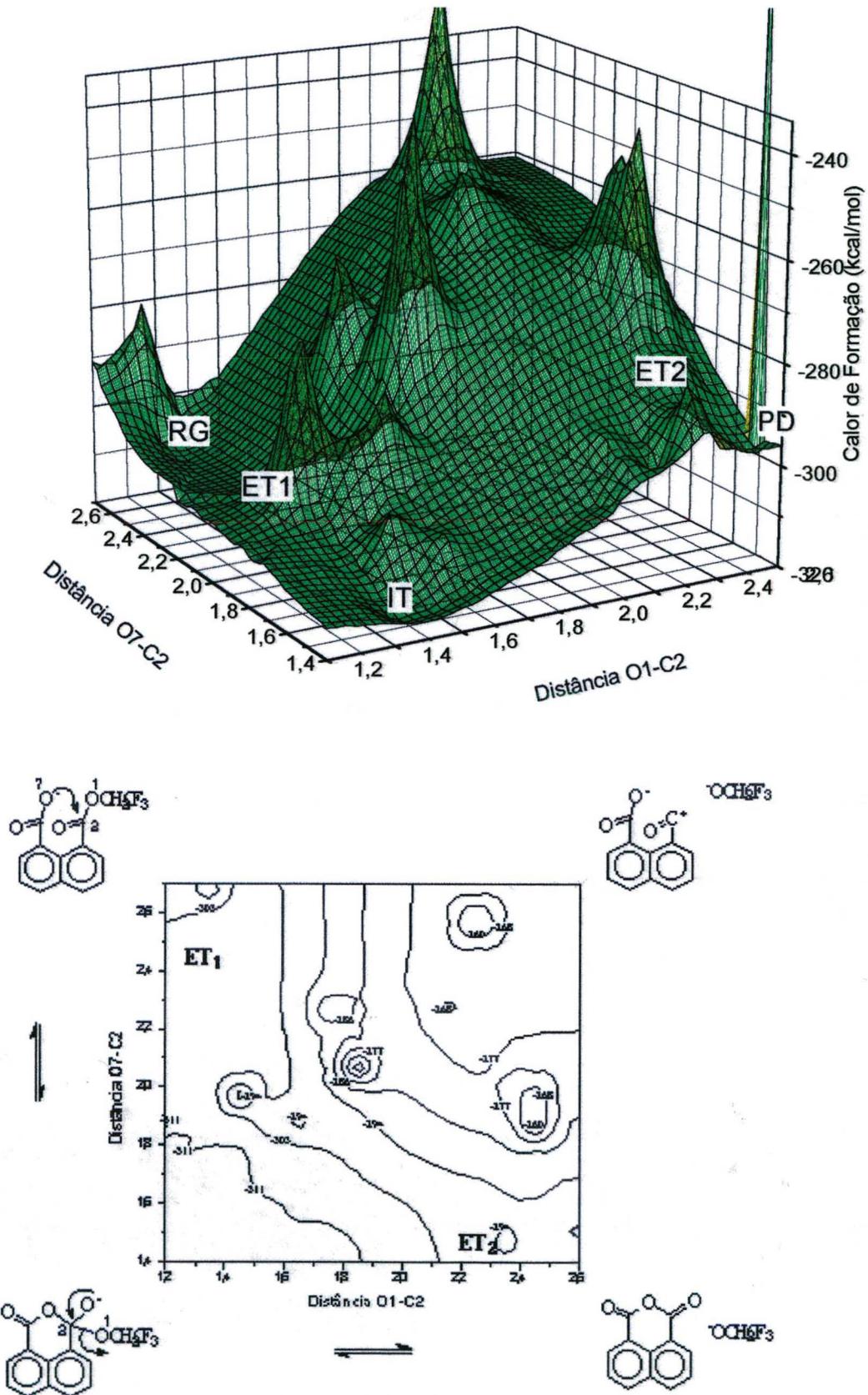


Figura 4.15 - (A) Diagrama da superfície de energia potencial, devido a variação das distância entre O7-C2 e O1-C2. (B) diagrama de More O'Ferrall-Albery-Jencks, para esta reação de **III.t**

Tabela 4.7 - Valores do calor de formação e da energia livre de Gibbs, calculados com os métodos semi-empíricos AM1 e PM3 para as espécies que participam da coordenada de reação, na hidrólise do mono-2'2'2-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico. Catalisada pelo grupo carboxilato.

	Energia de Gibbs PM3 (kcal/mol) ²⁹⁸	Calor de Formação (kcal/mol)	
		PM3	AM1
Reagente	-354,4894	-313,3848	-309,2497
ET1	-349,2487	-308,1952	-309,1714
Inter. tetraédrico (IT)	-358,6156	-318,7982	-315,3673
ET2	-341,4756	-299,3880*	
produtos: Anidrido	-104,6498	-75,1324	-62,3016
Trifluoretóxido	-250,9197	-226,4982	-228,0524
(anidrido + alcóxido)	(-355,5695)	(-301,630654)	(-290,3540)

* só foi possível alcançar este ET2, ao se fixar o plano de saída do etóxido.

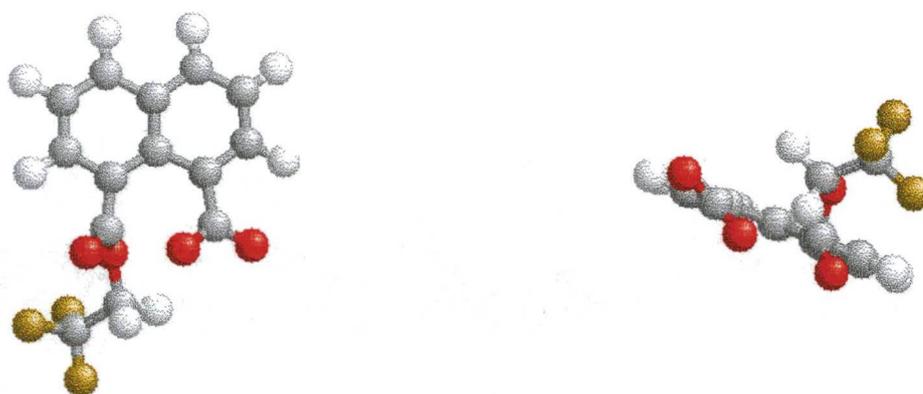


Figura 4.16: Geometria otimizada pelo método PM3 para o ET1 na reação de hidrólise do éster III.t via carboxilato. Vista no plano do anel e vista superior.

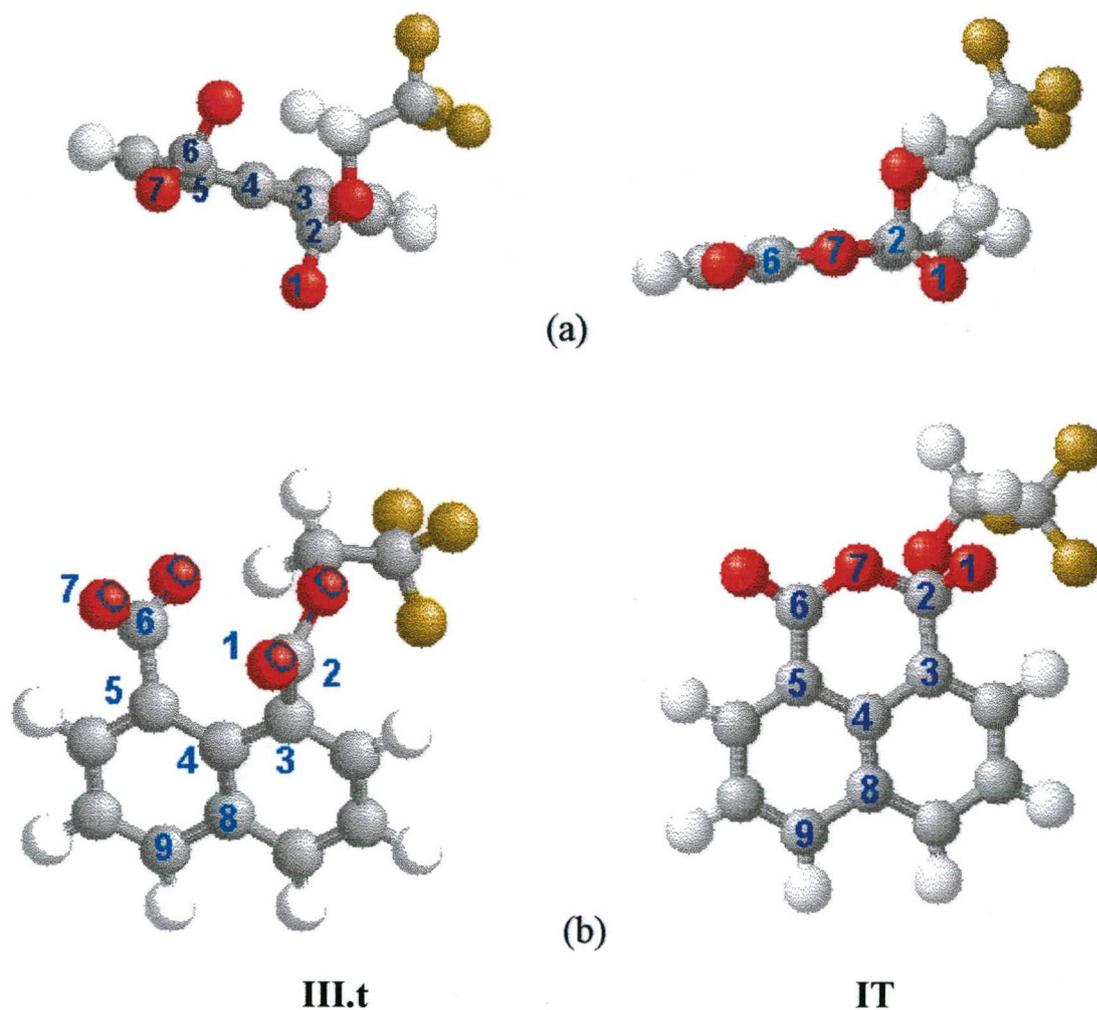


Figura 4.17 : Geometria otimizada pelo método PM3 para o éster **III.t** na forma ionizada e para o IT na reação de hidrólise do éster **III.t** via carboxilato. (a) Vista no plano do anel, (b) vista lateral superior.

Tabela 4.8 - Ângulos diedros selecionados das geometrias de **III.t** e do intermediário tetraédrico **IT**.

	Ângulos diedros selecionados (graus)	
	III.t	IT
O ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	80,2	131,1
O ₇ -C ₆ -C ₅ -C ₄	-114,9	-0,7
C ₅ -C ₄ -C ₈ -C ₉	-7,5	0,8
C ₃ -C ₄ -C ₈ -C ₉	172,8	-179,2

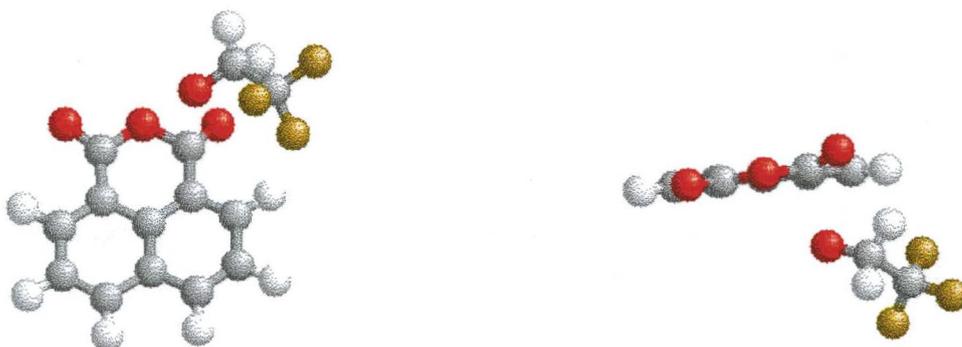


Figura 4.18 : Geometria otimizada pelo método PM3 para o ET2 na reação de hidrólise do éster **III.t** via carboxilato. Vista no plano do anel e vista superior.

Um exame das estruturas assim obtida é indicativo de que ambos os grupos, o grupo carboxilato e o grupo éster, no composto **III.t** se encontram fora do plano do anel naftálico como pode ser visto na tabela 4.8 (figura 4.17). Além disto, similarmente ao caso dos 1,8-diaminonaftalenos,⁸⁸ existe uma quebra da planaridade do anel. Esta quebra pode ser vista ao compararmos os valores dos ângulos diedros mostrados na tabela 4.16. Assim somando o ângulo diedro formado por C5-C4-C8-C9 (7,5) com o recíproco do ângulo formado por C3-C4-C8-C9 ($180 - 172,8 = 7,2$) observa-se um desvio da planaridade do anel em 14,7 graus. Para alcançar o ET1 (figura 4.16), o ânion carboxilato se aproxima da carbonila vizinha, esta vai adquirindo uma conformação tetraédrica (figura 4.16), a energia aumenta e é alcançado o estado de transição que levará ao intermediário tetraédrico. A entalpia de ativação calculada (5,19 kcal/mol) se encontra bastante abaixo do valor da energia de ativação determinada experimentalmente ($\Delta H = 14,45$ kcal/mol). Quando o intermediário tetraédrico é formado existe um alívio considerável de tensão, a soma dos ângulos diedros neste caso vai dar 1,6 graus ($0,8 + 180 - 179,2$), permitindo que o grupo carbonila fique no plano do anel (figura 4.17). Quando olhamos para a decomposição do IT, obtemos um valor de 19,41 kcal/mol, no entanto a energia da reação fica sendo igual a 13,99 kcal/mol ($H_{ET2} - H_{reag}$). Estes resultados, mostram claramente que a etapa determinante da velocidade desta reação de trans-acilação corresponde a decomposição unimolecular do IT. Como foi encontrado experimentalmente. Os cálculos das energias livres de Gibbs, conduzem a

resultados semelhantes quanto a etapa determinante da reação. O $\Delta G^\ddagger = 13,10$ kcal/mol, logo o ΔS^\ddagger vai ser igual a 2,98 ue. Isto indica que na fase gasosa a entropia do sistema é maior que em solução, o que vem ao encontro da lógica, uma vez que o sistema é carregado, vai existir um maior ordem em solução, devido à solvatação, do que na fase gasosa.

Neste caso, a altíssima velocidade de decomposição deriva de uma configuração especial do substrato. Pela geometria obtida pelos cálculos de PM3, para o éster **III.t**, pode-se observar que o volume estérico no sítio da reação é o suficiente para impedir a existência de moléculas de água no sítio reacional, culminado num oxigênio do grupo carboxilato, dessolvatado e altamente reativo. Ao alcançar o intermediário tetraédrico, uma parte considerável da tensão torcional é eliminada, e conseqüentemente a decomposição do intermediário tetraédrico se transforma na etapa determinante da reação.

Este alívio da tensão que está quebrando a planaridade do anel naftálico, logo desestabilizando a molécula por perda de aromaticidade, também é o responsável pela alta basicidade apresentada pelos 1,8-diaminonaftalenos⁸⁸. Nestes a captura de um próton pelo grupo amino faz com que o sistema recupere sua planaridade, conseqüentemente aumentando a estabilidade do ácido conjugado; devido a esta propriedade estes compostos são conhecidos como esponjas de próton. Nesses compostos os estudos geométricos por cálculos semi-empíricos a nível PM3 são compatíveis com as estruturas geométricas extraídas de estudos cristalográficos por raios X.

Estudou-se também, o mecanismo da catálise intramolecular pelo grupo carboxílico. Considerando que se está trabalhando em fase gasosa, resolveu-se estudar o mecanismo proposto em (2), que seria um processo nucleofílico-eletrofilico de quatro centros análogo ao proposto por Bender. O baixo valor de entropia de ativação apresentado por estas reações (catálise pelo grupo carboxílico), nos leva a pensar que a reação é catalisada pela ajuda de uma molécula de água, no entanto, um mecanismo com em (2), também pode ser justificado, pois para o ET ser alcançado, o sistema tem que ficar altamente ordenado.

Ao estudar-se este mecanismo teoricamente, observou-se que a reação se dá pela transferência do próton, do oxigênio hidroxílico, ao oxigênio do grupo de saída, o alcóxido. No estado de transição, temos o hidrogênio sendo transferido. Este fato, vem ao encontro do efeito de deutério encontrado (1,46 a 2,54), uma vez que a ligação a ser quebrada, corresponde a ligação O-D proveniente da auto-troca com o solvente. Sabe-se que a ligação O-D é mais forte

que a ligação O-H. O valor maior do efeito isotópico de deutério para os compostos com grupos de saída pobre ($k_H/k_D = 2,5$ a $2,34$), com relação ao composto **III.t** cujo grupo de saída é melhor, se deve a que no estado de transição o próton está menos transferido. Logo o mecanismo proposto por Bender têm fundamentos.

Na tabela 4.9 estão reportados os valores dos calores de formação e da energia livre de Gibbs calculados para as estruturas encontradas, para os composto **III.t**. Pelo fato de nesta reação não existirem estruturas carregadas, não enfrentamos o problema encontrado na saída do grupo alcóxido no ET2 do mecanismo via catálise por carboxilato. Logo a estrutura do ET2 pode ser alcançada.

Pode-se observar, neste mecanismo, que a barreira de ativação nas duas etapas são similares e obtém-se um $\Delta H^\ddagger = 43,70$ kcal/mol (figura 4.19). Sendo que pelos cálculos da energia livre de Gibbs observa-se um comportamento similar e um $\Delta G^\ddagger = 46,79$ kcal/mol. O $\Delta S^\ddagger = -10,369$ ue e mais uma vez os cálculos vem ao encontro dos resultados experimentais, onde observa-se uma entropia menor para o caso da catálise via carboxílico (tabela 4.3), e o fato de que se está observando uma inversão na etapa determinante da reação justifica o que já foi discutido, a catálise pelo grupo carboxílico é menos sensível ao pKa do grupo de saída do que a catálise pelo grupo carboxilato.

Tabela 4.9 - Valores do calor de formação e da energia livre de Gibbs, calculados com os métodos semi-empíricos AM1 e PM3 para as espécies que participam da coordenada de reação, na hidrólise do **mono-2'2'2-trifluoretiléster do ácido naftálico**. Catalisada pelo grupo carboxílico.

	Energia de Gibbs	Calor de Formação (kcal/mol)	
	PM3 (kcal/mol) ^{298K}	PM3	AM1
Reagente	-320,7490	-277,7560	-278,2694
Et1	-273,9575	-234,0490	-230,5075
Inter. tetraédrico	-327,0075	-286,3610	-284,6715
Et2	-276,3449	-235,0650	-229,0719
produtos: Anidrido	-104,6498	-75,1324	-62,3016
Trifluoretanol	-232,8213	-209,0630	-217,5194
(anidrido + álcool)	(-337,4711)	(-284,1954)	(-279,8210)

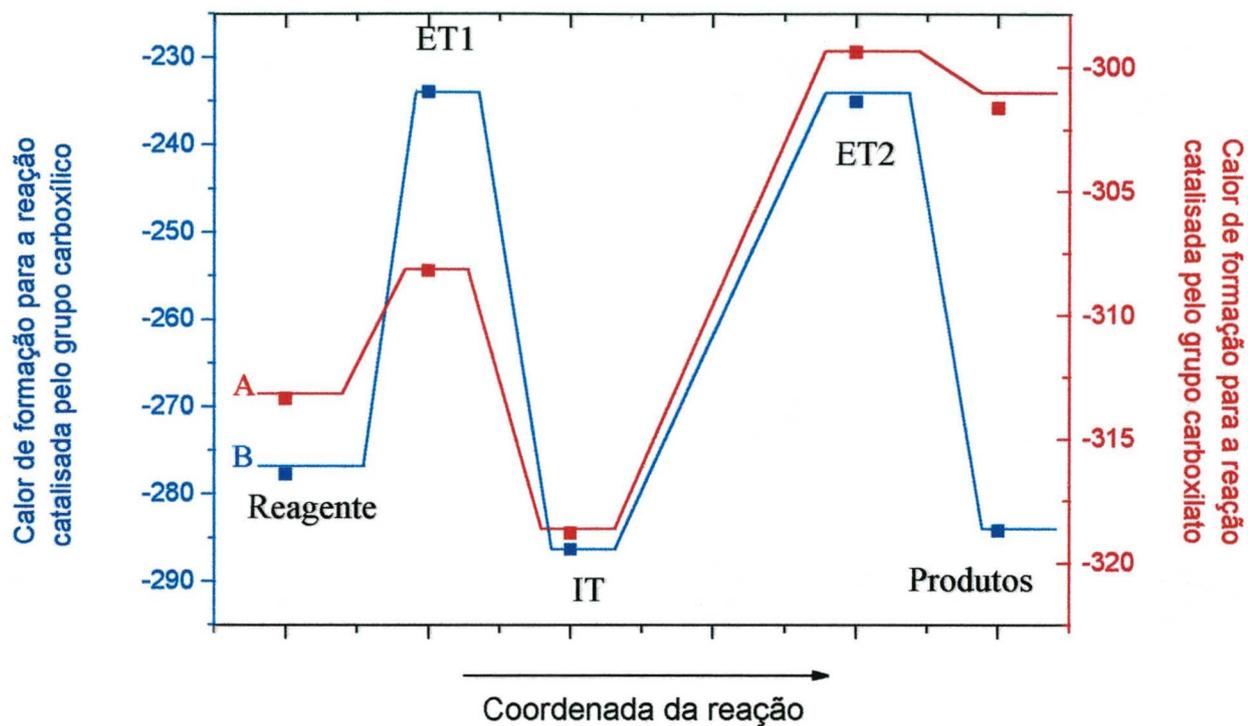


Figura 4.19 : Coordenada de reação, para o éster **III.t** (A) mecanismo com catálise intramolecular do grupo carboxilato; (B) mecanismo com catálise intramolecular do grupo carboxílico.

V CONCLUSÃO

Já em 1991, Barros fazia uma suposição de que a alta reatividade das amidas e do anidrido do ácido 1,8-naftálico deveria ser devido a fatores eletrônicos. Hoje com a ajuda da mecânica quântica temos uma prova deste fato. Prova esta não conclusiva, mas que está de acordo com os resultados experimentais até agora reportados para estes tipo de compostos, destacando-se assim esta poderosa arma que se encontra nas mãos dos químicos de hoje.

Assim observamos no caso da hidrólise do anidrido 1,8-naftálico, que este se encontra em equilíbrio com o diácido, com uma constante de equilíbrio igual a 100, a 50 °C. Observamos também, que o anidrido se encontra em equilíbrio com o monoácido com um $K_{e2} = 4,19$, a 50 °C. Este segundo equilíbrio, nunca foi reportado, e inclusive não existem análogos na literatura. Foi feito um ajuste matemático para o perfil da constante de velocidade observada em função do pH. Por este tratamento encontramos os pKa dos dois grupos ácidos ($pK_{a1} = -0,39$ e $pK_{a2}=3,45$), as constantes de catálise ácida pelo íon hidrônio e catálise básica específica, e as constantes catalíticas devido ao ataque intramolecular dos grupos carboxílico e carboxilato.

Estudamos também a hidrólise de monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico. Estes compostos se hidrolizam por dois mecanismo de catálise intramolecular: - pelo grupo carboxílico e - pelo grupo carboxilato vizinho. A catálise pelo grupo carboxílico é menos sensível à variação do grupo de saída ($\beta = 0,45$) do que a catálise pelo grupo carboxilato ($\beta = 1,05$) e existe uma mudança na efetividade da catálise entre os dois mecanismos que se dá quando o pKa do grupo de saída é igual a 13,89. A molaridade efetiva calculada para o mono-2',2',2'-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico é igual a $1,04 \times 10^{13}$, e é uma das maiores EM encontradas para a reação de hidrólise de ésteres com grupo de saída pobre.

Neste sistema observamos que a mudança de entropia vem acompanhada por uma mudança no mecanismo de reação. No entanto, nas reações que ocorrem pelo mesmo mecanismo, notamos que a variação na entropia não é importante, e que os termos entálpicos são dominantes, provavelmente devido a uma desestabilização dos reagentes. No caso da catálise pelo grupo carboxílico, observamos que na etapa determinante da reação pode existir molécula de água bem orientada participando da reação, logo a reação é bimolecular e mesmo assim apresenta uma alta

reatividade, que pode ser comparada ao mecanismo apresentado pela enzima aspartil protease, onde uma molécula de água participa da reação.

Evidentemente é um grande erro considerar que o estudo dos efeitos individuais observados em solução poderão explicar a totalidade dos fatores observados em enzimas. A idéia da dessolvatação dos centros reativos, com um posterior aumento da nucleofilicidade; ou as mudanças da nucleofilicidade, basicidade e acidez de reagentes, com a mudança do solvente ou do meio, como é o caso dos complexos de inclusão, ciclodextrinas, éteres coroa, micelas; ou fatores como proximidade e orientação; ou a tensão angular, todos são importantes.

Nos queremos chegar ao ponto, de mostrar que os grupos catalíticos que se encontram na enzima, que são relativamente pobres quando se encontram livres em solução estão fortemente ativos numa enzima, devido a uma somatória de efeitos que acontecem nela como um todo. Já foi mostrado no caso da lisozima, que assim que o substrato entra no sítio ativo da enzima, é imposto nele uma torção que facilita a quebra da ligação. É evidente, que se hipoteticamente pudermos retirar apenas os aminoácidos que participam da reação, do resto da cadeia polipeptídica da enzima, estes não apresentariam nenhum efeito catalítico. Isto também é evidenciado, no estudo direto da inibição à catálise enzimática, onde foram encontrados, compostos altamente inibidores, que se ligam num sítio da enzima completamente distante do “sítio ativo” da enzima. A conclusão tirada destes experimentos, é que estas substâncias se ligavam num sítio da enzima, que impedia sua mobilidade, e conseqüentemente a imposição de torção no substrato.

No modelo que nos apresentamos, é evidente que a alta molaridade efetiva encontrada, se deve aos fatores estéricos na molécula, que estão quebrando com a planaridade do anel, conseqüentemente estão desestabilizando o reagente por uma quebra de aromaticidade. O ponto que nos queremos chegar, com nossa discussão, é que depois que os fatores de proximidade e orientação estão alcançados, o fator de maior importância na alta reatividade das reações intramoleculares frente as intermoleculares, não são os fatores distância e tempo. Dado o fato do sistema encontrar-se numa distância apropriada, uma vez que em todos os casos os grupos reacionais se encontram ancorados numa estrutura rígida, logo por tempo ilimitado, e a uma distância menor que a soma dos seus raios de van der Waals, observamos então que a alta velocidade de hidrólise apresentada por estes ésteres, se deve a uma somatória complexa dos efeitos.

O ponto central desta nossa discussão, que tem levado a uma alta poluição de palavras em tentar definir a fonte da aceleração catálise intramolecular, sem dúvida, envolve o assunto tempo e distância. Aqui nós não propomos como Menger claramente postulou “reações intramoleculares acontecem com velocidades da ordem das velocidades enzimáticas quando um contato a uma distância do raio de van der Waals é imposto por um tempo finito sobre os grupos reativos”⁴³. Na verdade, para que qualquer reação ocorra, o centros reacionais devem atingir uma distância da soma de seus raios de van der Waals e proceder então para a distância de ligação de equilíbrio. Certamente uma considerável parte da aceleração de velocidade se deve a colocar os reagentes a uma distância apropriada para que a reação aconteça. Isto é, uma grande quantidade de energia é gasta para dessolvatar o grupo carboxilato. O ataque de um ácido carboxílico dissociado a um éster não ativo em água é essencialmente proibido em solução aquosa, e nenhuma exemplo desta reação foi descrito na literatura. A catálise básica geral é o mecanismo natural em soluções aquosa.

As enzimas e a natureza não definem proximidade em termos de um número finito de angstroms entre o resíduo do aminoácido que participa da reação e o centro reativo do substrato. Nitidamente, a química que atualmente ocorre em solução aquosa para as “reações bimoleculares análogas” está milhas de distância da química do nosso modelo. O que nos estamos colocando aqui, é que fatores catalíticos do tipo enzimático são experimentalmente obtidos somente quando uma variedade de fatores afetam a velocidade de reação. Em nosso caso em particular, contribuições importantes vem devido a um alívio de tensão de torção, que claramente inclui uma redistribuição eletrônica devido a diminuição no impedimento estérico à ressonância, e o fato da proximidade que significa dessolvatação do nucleófilo. Um claro melhoramento de nosso entendimento da catálise enzimática, através do estudo de sistemas modelos, envolve uma compreensão completa das mudanças globais na distribuição eletrônica na rota que vai ao caminho de transição. Para este sistema, portanto nossa proposta recupera algo da essência da teoria do estado de transição em que somente uma configuração bastante particular do reagente o leva a produto, a velocidades do tipo enzimáticas. Neste sentido, somente uma completa compreensão das Mudanças Globais Envolvidas na Reatividade Molecular irá enfim interpretar o entendimento da catálise enzimática.⁹¹

APÊNDICE

Apêndice 1 - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do anidrido 1,8-naftálico a 50,0 °C em tampão 0,1M.

pH	k_{obs} (s^{-1})	pH	k_{obs} (s^{-1})
-3,00	0,5223	2,00	0,00136
-1,94	0,07049	2,25	0,00155
-1,43	0,02674	2,50	0,00136
-1,20	0,02113	2,75	0,00148
-1,07	0,01455	3,00	0,0012
-0,87	0,01238	3,50	0,00086
-0,67	0,00751	4,00	0,00052
-0,45	0,00531	4,50	0,00039
-0,21	0,00382	5,00	0,00045
0,15	0,00472	5,50	0,00048
0,19	0,00246	6,00	0,00065
0,50	0,00246	6,50	0,00129
1,00	0,00166	7,099	0,00344
1,20	0,00165	7,50	0,00839
1,386	0,00167	8,00	0,01736
1,50	0,00155	8,50	0,05127
1,605	0,00158	9,00	0,1477
1,81	0,00163		

Apêndice 2 - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do monometiléster do ácido 1,8-naftálico a 50,0 °C em tampão 0,1M.

<i>pH</i>	<i>k_{obs} (s⁻¹)</i>
0,75	0,0006448
1,00	0,000557
1,25	0,000604
1,50	0,000583
1,75	0,000558
2,00	0,000535
2,25	0,000578
2,50	0,0006396
2,75	0,000666
3,00	0,000652
3,25	0,0006461
3,50	0,000596
3,75	0,0005023
4,00	0,000595
4,25	0,0006745
4,50	0,0007345
4,75	0,0007202
5,00	0,000751
5,25	0,0007179
5,50	0,000756
5,75	0,00089

Apêndice 3 - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do monoisopropiléster do ácido 1,8-naftálico a 50,0 °C em tampão 0,1M.

<i>pH</i>	<i>k_{obs}</i> (s ⁻¹)	<i>pH</i>	<i>k_{obs}</i> (s ⁻¹)
-1,8	0,0111	2,75	0,000136
-1,43	0,00532	3	0,000143
-1,07	0,00239	3,25	0,000163
-0,67	0,00108	3,5	0,000155
0	0,000458	3,75	0,000135
0,75	0,000206	4	0,000102
1	0,000169	4,25	8,85E-5
1,25	0,000148	4,5	5,95E-5
1,5	0,000163	4,75	0,000208
1,75	0,000161	5	0,0009
2	0,000137	5,25	0,00271
2,25	0,000137	5,5	0,0117
2,5	0,000158	5,75	0,00153

Apêndice 4 - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do monobutiléster do ácido 1,8-naftálico a 50,0 °C em tampão 0,1M.

<i>pH</i>	<i>k_{obs} (s⁻¹)</i>
-1,80	0,02016
-1,43	0,00983
-1,07	0,00465
-0,67	0,00240
0,00	0,00104
0,25	0,000847
0,50	0,000549
0,75	0,000451
1,00	0,000380
1,25	0,000375
1,50	0,000370
2,00	0,000344
2,25	0,000335
2,50	0,000359
2,75	0,000344
3,25	0,000344
4,00	0,000357
4,25	0,000435
4,50	0,000482
4,75	0,000514
5,00	0,000543
5,25	0,000531
5,50	0,000645
5,75	0,000534

Apêndice 5 - Valores da constante de velocidade observada em função do pH, da hidrólise do mono-2'2'2-trifluoretiléster do ácido 1,8-naftálico a 20,0 °C em tampão 0,1M.

<i>pH</i>	<i>k_{obs}</i> (s ⁻¹)	<i>pH</i>	<i>k_{obs}</i> (s ⁻¹)
-1,80	1,921 x 10 ⁻³	4,00	1,256 x 10 ⁻¹
-1,65	1,689 x 10 ⁻³	4,25	1,361 x 10 ⁻¹
-1,43	1,423 x 10 ⁻³	4,50	1,375 x 10 ⁻¹
-1,20	1,233 x 10 ⁻³	4,75	1,477 x 10 ⁻¹
-1,07	1,140 x 10 ⁻³	5,00	1,519 x 10 ⁻¹
-0,87	1,124 x 10 ⁻³	5,25	1,524 x 10 ⁻¹
-0,67	1,077 x 10 ⁻³	5,50	1,529 x 10 ⁻¹
-0,45	1,143 x 10 ⁻³	5,75	1,502 x 10 ⁻¹
0,75	1,907 x 10 ⁻³	6,25	1,487 x 10 ⁻¹
1,00	1,912 x 10 ⁻³	6,50	1,559 x 10 ⁻¹
1,25	2,297 x 10 ⁻³	6,75	1,537 x 10 ⁻¹
1,50	3,205 x 10 ⁻³	7,00	1,487 x 10 ⁻¹
1,75	4,488 x 10 ⁻³	7,25	1,563 x 10 ⁻¹
2,00	6,117 x 10 ⁻³	7,50	1,499 x 10 ⁻¹
2,25	1,040 x 10 ⁻²	7,75	1,652 x 10 ⁻¹
2,50	1,691 x 10 ⁻²	8,00	1,639 x 10 ⁻¹
2,75	2,542 x 10 ⁻²	8,25	1,770 x 10 ⁻¹
3,00	4,188 x 10 ⁻²	8,50	1,792 x 10 ⁻¹
3,25	6,200 x 10 ⁻²	8,75	2,183 x 10 ⁻¹
3,50	8,076 x 10 ⁻²	9,00	2,878 x 10 ⁻¹
3,75	9,552 x 10 ⁻²		

VI REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. PHILLIPS, D. C., The Three-dimensional Structure of an Enzyme Molecule. *Scientific American*, USA, v. 215, n. 5, p. 78-90, 1966.
02. LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A., *Metodologia do trabalho científico: Procedimentos básicos, pesquisa bibliográfica, projeto e relatório, publicações e trabalhos científicos*. 3. ed., São Paulo, Atlas, p. 161, 1990.
03. GANDOUR, R. D. *Transition states of biochemical processes*. New York: Plenum Press., 1978. p. 529-552.
04. BENDER, M. L., *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*, Wiley-Interscience, New York, 1971, Cap. 9.
05. KIRBY, A. J., Effective molarities for intramolecular reactions. *Adv. Phy. Org. Chem.*, v.17, p. 183-278, 1980.
06. BRUICE, T. C., Some pertinent aspects of mechanism as determined with small molecules. *Annu. Rev. Biochem.* v. 45, p. 331-373, 1976.
07. BRUICE, T. C., in: *The Enzymes*, 3. ed. (Boyer, P. D., ed.), v. 2, p. 217-279, Academic Press, New York, 1970.
08. KOSHLAND JR., D. E., The comparison of non-enzimic and enzymic reaction velocities, *J. Theor. Biol.*, v. 2, p. 75-86, 1962.
09. BRUICE, T. C.; PANDIT, U. K., Intramolecular models depicting the kinetic importance of "fit" in enzymatic catalysis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, v. 46, p. 402-404, 1960.
10. PAGE, M. I.; JENCKS, W. P. Entropic contributions to rate accelerations in enzymic and intramolecular reactions and chelate effect. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, v. 68, n. 8, p. 1678-1683, ago. 1971.
11. DELISI, C.; CROTHERS, D. M., The contribution of proximity and orientation to catalytic reaction rates. *Biopolymers*, v. 12, p. 1689-1704, 1973.

12. STORM, D. R.; KOSHLAND JR., D. E. A source for the special catalytic power of enzymes: orbital steering. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, v. 66, n. 2, p. 445-452, jun. 1970.
13. STORM, D. R.; KOSHLAND JR., D. E., Effect of small changes in orientation on reaction rate. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 5815-5825, 1972.
14. DAFFORN, A.; KOSHLAND JR., D. E. The sensitivity of intramolecular reactions to the orientation of reacting atoms. *Bioorg. Chem.*, v. 1, p. 129-139, 1971.
15. DAFFORN, A.; KOSHLAND JR., D. E. Theoretical aspects of orbital steering. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, v. 68, n. 10, p. 2463-2467, out. 1971.
16. STORM, D. R.; TJIAN, R.; KOSHLAND JR., D. E., Rate acceleration in the orientation of reacting atoms. Comparisons of lactonizations in bicyclo[2,2,2] and bicyclo[2,2,1] ring structures. *Chem Commun.*, p. 854-855, 1971.
17. CAPON, B., Orbital steering: An unnecessary concept. *J. Chem. Soc.*, p. 1207, 1971.
18. DETAR, D. F., Calculation of steric effects in reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 96, p. 1254-1255, 1974.
19. BRUICE, T. C.; BROWN, A.; HARRIS, D. O., On the concept of orbital steering in catalytic reactions. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, v. 68, p. 658-661, 1971.
20. HERSHFELD, R.; SCHMIR, G. L., Mechanism of acid-catalyzed thiolactonization. Kinetic evidence for tetrahedral intermediates, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 6788-6793, 1972.
21. PORT, G. N. J.; RICHARDS, W. G., Orbital steering and the catalytic power enzymes. *Nature*, LONDON, v. 231, p. 321-322, 1971.
22. HOARE, D. G., Significance of molecular alignment and orbital steering in mechanisms for enzymatic catalysis. *Nature*, LONDON, v. 236, p. 437, 1972.
23. UMEYAMA, H.; IMAMURA, A.; NAGATA, C.; HANANO, M., Molecular orbital study on the enzymic reaction mechanism of α -chymotrypsin. *J. Theor. Biol.*, v. 41, p. 485-502, 1973.
24. PAGE, M. I., Entropic rate accelerations and orbital steering. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 49, p. 940-944, 1972.

25. DAFFORN, A.; KOSHLAND JR., D. E., Proximity, entropy, and orbital steering. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 52, p. 779-785, 1973.
26. JENCKS, W. P.; PAGE, M. I., "Orbital steering", entropy, and rate accelerations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 57, p. 887-892, 1974.
27. MENGER, F. M.; GLASS, L. E., Contribution of orbital alignment to organic and enzymatic reactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 102, p. 5404-5406, 1980.
28. MILSTIEN, S.; COHEN, L. A., Stereopopulation control. I. Rate enhancement in the lactonizations of o-hydroxyhydrocinnamic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 9158-9165, 1972.
29. BORCHARDT, R. T.; COHEN, L. A., Stereopopulation control. II. Rate enhancement in intramolecular nucleophilic displacement. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 9166-9174, 1972.
30. HILLERY, P. S.; COHEN, L. A., Stereopopulation control VIII. Rate and equilibrium enhancement in the formation of homophthalic anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 105, p. 2760-2770, 1983.
31. MILSTIEN, S.; COHEN, L. A., Rate accelerations by stereopopulation control: Models for enzyme action. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, v. 67, p. 1143-1147, 1970.
32. BRUICE, T. C.; PANDIT, U. K., The effect of geminal substitution, ring size and rotamer distribution on the intramolecular nucleophilic catalysis of the hydrolysis of monophenyl esters of dibasic acids and the solvolysis of the intermediate anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 82, p. 5858-5865, 1960.
33. KARLE, J. M.; KARLE, I. L., Correlation of reaction rate acceleration with rotational restriction. Crystal-structure analysis of compounds with a trialkyl lock. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 9182-9189, 1972.
34. DANFORTH, C.; NICHOLSON, A. W.; JAMES, J. C.; LOUDON, G. M., Steric acceleration of lactonization reactions: an analysis of "stereopopulation control." *J. Am. Chem. Soc.*, v. 98, p. 4275-4281, 1976.

35. FRY, J. L.; BADGER, R. C., Evidence for a remote secondary kinetic deuterium isotope effect arising from a sterically congested ground state. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 97, p. 6276-6277, 1975.
36. WINANS, R. E.; WILCOX, C. F., A comparison of stereopopulation control with conventional steric effects in lactonization of hydrocoumarinic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 98, p. 4281-4285, 1976.
37. PAGE, M. I., Energetics of neighboring group participation. *Chem. Soc. Rev.*, v. 2, p. 295-323, 1973.
38. HERSHFIELD, R.; SCHMIR, G. L., Lactonization of ring-substituted coumarinic acids. Structural effects on the partitioning of tetrahedral intermediates in esterification. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 95, p. 7350-7369, 1973.
39. KNIPE, J. O.; COWARD, J. K., Role of buffers in a methylase model reaction. General base catalysis by oxyanions vs. nucleophilic dealkylation by amines. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 101, p. 4339-4348, 1979.
40. DETAR, D. F.; LUTHRA, N. P., Quantitative evaluation of steric effects in S_N2 ring closure reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 102, p. 4505-4512, 1980.
41. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L., Ring closure reactions of bifunctional chain molecules. *Acc. Chem. Res.*, v. 14, p. 95-102, 1981.
42. BENDER, M. L.; CHOW, Y. L.; CHLOUPEK, F., Intramolecular catalysis of hydrolytic reactions. II. The hydrolysis of phthalamic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 80, p. 5380-5384, 1958.
43. MENGER, F. M.; VENKATARAM, U. V. Proximity as a component of organic reactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 4706-4709, 1985.
44. MENGER, F. M., Directionality of organic reactions in solution. *Tetrahedron*, v. 39, p. 1013-1040, 1983.
45. MENGER, F. M., On the source of intramolecular and enzymatic reactivity. *Acc. Chem. Res.*, v. 18, p. 128-134, 1985.
46. FIRESTONE, R. A.; CHRISTENSEN, B. G., Vibrational activation I. A source for the catalytic power of enzymes. *Tetrahedron Lett.*, n. 5, p. 389-392, 1973.

47. BENESI, A. J., Theory of elementary bimolecular reactions in liquid solutions. 1. Time spacing of recollisions between nonreactive molecules in liquid solutions. *J. Phys. Chem.*, v. 86, p. 4926-4930, 1982.
48. BENESI, A. J., Theory of elementary bimolecular reactions in liquid solutions. 2. Prediction of bimolecular reaction rates from fundamental molecular parameters. *J. Phys. Chem.*, v. 88, p. 4729-4735, 1984.
49. SISIDO, M., Statistical treatment of the intramolecular reaction between two functional groups connected by a polymethylene chain. *Macromolecules*, v. 4, p. 737-42, 1971.
50. SCHEINER, S., Proton transfers in hydrogen-bonded systems. Cationic oligomers of water. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 103, p. 315-320, 1981.
51. MENGER, F. M., Directionality of proton transfer in solution. Three systems of known angularity. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 105, p. 4996-5002, 1983.
52. SHERROD, M. J.; MENGER, F. M., "Delivery-control" in organic reactivity. *Tetrahedron Lett.*, v. 31, p. 459, 1990.
53. HOUK, K. N.; TUCKER, J. A.; DORIGO, A. E. Quantitative modeling of proximity effects on organic reactivity. *Acc. Chem. Res.*, v. 23, p. 107-113, 1990.
54. MENGER, F. M.; SHERROD, M. J. Origin of high predictive capabilities in transition-state modeling. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 112, p. 8071-8075, 1990.
55. PAQUETTE, L. A.; KESSELMAYER, M. A.; ROGERS, R. D. Quantitation of proximity effects on rate. A case study involving dyotropic hydrogen migration within *syn*-sesquinorbornene disulfones carrying central substituents having different spatial demands. *J. A. Chem. Soc.* v. 112, p. 284-291, 1990.
56. PAQUETTE, L. A.; O'DOHERTY, G. A. Intramolecular reaction rate is not determined exclusively by the distance separating reaction center. The kinetic consequences of modulated ground state strain on dyotropic hydrogen migration in systems of very similar geometric disposition. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 113, p. 7761-7762, 1991.
59. THANASSI, J. W.; BRUICE, T. C., Neighboring carboxyl group participation in the hydrolysis of monoesters of phthalic acid. Dependence of mechanisms on leaving group tendencies., *J. Am. Chem. Soc.*, v. 88, p. 747-752, 1966.

60. DEWAR, M. J. S.; THIEL, W.; Ground States of Molecules. 38. The MNDO Method. Approximations and Parameters., *J. Am. Chem. Soc.*, v. 99, p. 4899 - 4906, 1977
61. DEWAR, M. J. S.; ZOEBISH, E.G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P.; AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 3902 - 3909, 1985.
62. STEWART, J. J. P.; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I. Method., *J. Comput. Chem.*, v. 10, p. 209-220, 1989.
63. BOYD, D. B.; LIPKOWITZ, K. B.; Molecular Mechanics, The Method and Its Underlying Philosophy, *J. Chem. Ed.*, v. 59, p. 269 - 274, 1982.
64. GOLEBIEWSKI, A.; PARCZEWSKI, A.; Theoretical Conformational Analysis of Organic Molecules, *Chemical Reviews*, v. 74, p. 519-530, 1974.
65. DEWAR, M. J. S.; STORCH, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 3898, 1985.
66. GESSER, J. C.; YUNES, S. F.; CLEMENTIM, R. M.; NOME, F., *Química Nova*, em publicação. - BRUCE, T. C.; BENKOVIC, S. J.; "Bio-organic Mechanism", Benjamin, New York, vol 1, 1966.
67. PAGE, M. I. and WILLIAMS, A., "Enzyme Mechanisms", 1ed, Royal Society of Chemistry, Burling House, London, 1987.
68. BARROS, T. C., "Formação e Decomposição de Naftalimidaz em solução aquosa: Dependência Estrutural e Efeito de Micelas", Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 1991.
69. FROST, A. A., PEARSON, R. G., "Kinetics and Mechanism", 2a ed, John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y., 1961.
70. HAWKINS, M. D., "Hydrolysis of Phthalic and 3,6-Dimethylphthalic Anhydrides"; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1975, 282-284.
71. EBERSON, L., WELINDER, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 22, 1971, 5821-5826.
72. MARTELL SMITH, *Critical Stability Constants*, V. 5, pg 442, First Supplement.

- 73 JENCKS, "Catalysis in Chemistry and Enzymology", McGraw-Hill, p. 328, New York (1969).
- 74 EBERSON, L., *Acta Chem. Scand.*, 18, 1276 (1964).
- 75 BENDER, M. L.; CHLOUPEK, F.; NEVEU, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5384 (1958).
- 76 GAETJENS, E.; MORAWETZ, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5328 (1960).
- 77 HAWKINS, M. D.; "Hydrolysis of 2,2,2-Trifluoroethyl Hydrogen 3,6-Dimethylphthalate"; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1975, 285-287.
- 78 BRUICE, T. C.; TURNER, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 11, 3422 (1960).
- 79 ALDERSLEY, M. F.; KIRBY, A. J.; LANCASTER, P. W.; *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1504 (1974).
- 80 GLASOE, P. K.; LONG, F. A.; *J. Phys. Chem.*, 64, 188 (1960).
- 81 GOLD, V., OAKENFULL, D. G.; RILEY, T.; *J. Chem Soc. B*, 515 - 519. (1968)
- 82 BENDER, M. L.; CHOW, Y. L.; CHLOUPEK, F.; *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5380 (1958).
- 83 BRUICE, T. C. and TURNER, A.; Solvation and approximation. Solvent effects on the bimolecular and intramolecular nucleophilic attack of carboxyl anion on phenyl esters, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3422-3428 (1970).
- 84 GILCHRIST, M. and JENCKS, W. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 2622. (1968).
- 85 GERSTEIN, J., JENCKS, W. P.; "Equilibria and rates for acetyl transfer among substituted phenyl acetates, acetylimidazole, O-acylhydroxamic acids and thiol esters"; *J. Am. Chem. Soc.*; v. 86, p. 4655-4663, 1964.
- 86 STEWARD, J. J. P.; *QCPE 455* (6.0) 10 (4) 1990.
- 87 AAKERÖY, C. B.; "Enthalpies of formation of carboxylic acids and proton affinities of carboxylate anions: a comparison of MNDO, AM1 and PM3"; *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, v. 281, p. 259-267. 1993
- 88 MALWITZ, N.; "Reaction Kinetic Modeling from PM3 Transition State Calculations"; *J. Phys. Chem.*, v. 99, p. 5291-5298. 1995
- 89 LIVOTTO, P. R.; "Estudos em estrutura e reatividade de reações S_N2 ", Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Química. 1992.

- 90 LLAMAS-SAlZ, A. L.; FOCES-FOCES, C; MARTINEZ, A.; ELGUERO, J.; "Semiempirical (AM1, PM3 and SAM1) calculations of the protonation enthalpies of proton sponges related to 1,8-diamino-naphthalene. Estimation of the aqueous basicity of new designed superbases"; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, v. 5, p. 923-927. 1995.
- 91 YUNES, S. F.; GESSER, J. C.; CHAIMOVICH, H.; NOME, F.; "Mechanistically Optimized Intramolecular Catalysis in the Hydrolysis of Esters. Global Changes Involved in Molecular Reactivity"; *J. Phy. Org. Chem.*, v. 10, p. 461-465, 1997.