



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Departamento de Química
Curso de Pós-Graduação em Química

(BU)

***Aminólise de Anidridos 1,8-Naftálicos
Substituídos em Solventes Apróticos***



03865801

DAVI DA SILVA

Orientador: Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera

Coorientador: Dr. Vanderlei Gageiro Machado

**FLORIANÓPOLIS - SC - BRASIL
2002**

DAVI DA SILVA

***Aminólise de Anidridos 1,8-Naftálicos
Substituídos em Solventes Apróticos***

Dissertação submetida como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Química. Curso de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera.

Coorientador: Dr. Vanderlei Gageiro Machado.

**FLORIANÓPOLIS - SC - BRASIL
2002**

DAVI DA SILVA

**AMINÓLISE DE ANIDRIDOS 1,8-NAFTÁLICOS SUBSTITUÍDOS
EM SOLVENTES APRÓTICOS**

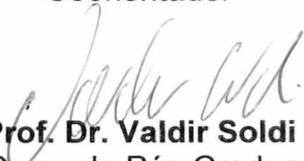
Esta dissertação foi julgada e aprovada na sua forma final pelo orientador,
coorientador e membros da banca examinadora.



Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera
Orientador



Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coorientador



Prof. Dr. Valdir Soldi
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Química

BANCA EXAMINADORA



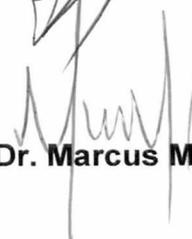
Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera



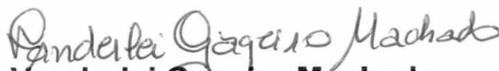
Prof. Dr. José Carlos Gesser



Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda Caro



Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá



Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado

***Aos meus filhos, Rafael e Gabriela,
pela saudade deixada durante todo
este trabalho;***

***À minha esposa Márcia, com a qual
dividi todos os momentos nos
últimos 14 anos procurando tornar
as tristezas em coragem para o
amanhã, todo o meu amor.***

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Faruk Nome, pela disponibilidade, paciência e competência com que me orientou;

Ao Professor Vanderlei Gageiro Machado, pela coorientação, apoio e sugestões que ajudaram a enriquecer mais este trabalho;

Aos membros da banca examinadora profs. Dr. José Carlos Gesser, Dr. Marcus Mendolesi Sá e Dr. Miguel Soriano Balparda Caro, pela contribuição para o enriquecimento desta dissertação.

Aos funcionários e funcionárias do departamento de química, em especial aos secretários do Curso de Pós-Graduação, Grace e Jadir pela presteza no atendimento, que contribuíram na realização deste trabalho;

Aos demais Professores e funcionários do Departamento de Química que contribuíram para minha formação;

Aos colegas do Laboratório 210: Josiel, Elisane, Marcos, Domingas, Anderson, Vânia, Clarice, Maurícia, Rosane, Fabrício, Zé Luiz, Paulo Mioto e Juan, pela amizade e disponibilidade durante a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1 - Introdução	1
1.1 - Enzimas e o seu alto poder catalítico	1
1.2 - Reações modelo para catálise enzimática	7
1.2.1 - Reações intramoleculares	8
1.2.2 - Reações de hidrólise intramolecular de amidas e ésteres derivados de anidridos 1,8-naftálicos	10
1.2.3 - Reações de derivados de ácidos carboxílicos com aminas	14
1.2.4.1 - Mecanismo de formação de amidas em solução aquosa	16
1.2.4.2 - Aminólise de ésteres em solventes apróticos	20
1.3 - Objetivos e justificativa	23
2 - Parte Experimental	24
2.1 - Reagentes	24
2.2 - Instrumentação	24
2.3 - Preparação dos anidridos 2 e 4-carbóxi 1,8-naftálico	25
2.4 - Estudos cinéticos	25
3 - Resultados e Discussão	27
3.1 - Aminólise de anidridos 1,8-naftálicos substituídos	27
3.1.1 - Efeito do meio sobre a aminólise do anidrido 4-nitro 1,8-naftálico	27
3.1.2 - Efeito do substituinte sobre a aminólise dos anidridos	30
3.1.3 - O efeito do nucleófilo sobre a aminólise	36
3.1.4 - Parâmetros de ativação	38
3.2 - Considerações gerais	41
4 - Conclusões	44
5 - Referências Bibliográficas	46

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

S	– Substrato
E	– Enzima
ES	– complexo enzima-substrato
S^\ddagger	– substrato no estado ativado
ES^\ddagger	– complexo enzima-substrato no estado ativado
k_m	– constante de Michael Mendes
k_{tx}	– constante de velocidade do análogo do estado de transição
k_{cat}	– constante de velocidade catalisada
k_{cat}^\ddagger	– constante de velocidade catalisada no estado ativado
k_0	– constante de velocidade não catalisada
k_0^\ddagger	– constante de velocidade não catalisada no estado ativado
k_{obs}	– constante de velocidade observada
ME	– Molaridade Efetiva
E. T.	– estado de transição
E_a	– energia de ativação
ΔH^\ddagger	– variação de entalpia de ativação
ΔS^\ddagger	– variação de entropia de ativação
ΔG^\ddagger	– energia livre de ativação
DEA	– Dietilamina
DPA	– <i>n</i> -dipropilamina
MFA	– Morfolina
MBA	– Metilbutilamina
PIPE	– Piperidina
T^\pm	– intermediário dipolar
T^+	– intermediário catiônico
T^-	– intermediário aniônico
h	– constante de Planck
k_B	– constante de Boltzmann

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 01** - O aumento da velocidade que uma enzima produz deve-se à sua maior afinidade com o estado de transição em comparação com sua afinidade pelo substrato no estado fundamental. _____ 3
- Figura 02** - Escala de valores de k_{cat} e k_0 para reações representativas a 25°C. 4
- Figura 03** - Estrutura do sítio ativo da enzima serina protease, que utiliza um resíduo de aminoácidos para catálise nucleofílica. _____ 6
- Figura 04** - O efeito do solvente na aminólise do anidrido 4-nitro 1,8-naftálico em DMSO, DMF, ACETONITRILA e TOLUENO. _____ 28
- Figura 05** - Efeito do substituinte sobre as reações de aminólise de anidridos na presença de **DEA**. _____ 33
- Figura 06** - Influência dos valores de $\Delta pK (4\alpha)$ sobre os valores de $\log k_1$ para a reação de **DEA** com anidridos 1,8-naftálicos substituídos. _____ 35
- Figura 07** - Influência dos valores de $\Delta pK (4\alpha)$ sobre os valores de $\log k_2$ para a reação de **DEA** com anidridos 1,8-naftálicos substituídos. _____ 35
- Figura 08** - Efeito do nucleófilo sobre as reações de aminólise do anidrido **1**. 36
- Figura 09** - Influência da temperatura sobre as constantes de velocidade observadas para as aminólises do anidrido 1,8-naftálico com várias aminas. _____ 40

ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela 1.** Comparação entre a velocidade de reações enzimáticas e intermoleculares similares. _____ 1
- Tabela 2.** Valores de Molaridade Efetiva para reações que procedem por catálise intra e intermolecular. _____ 9
- Tabela 3.** Parâmetros de ativação para os diferentes ácidos N,N-dialquilnaftalâmicos _____ 10
- Tabela 4.** Alguns substratos do tipo R_1COX que levam à formação de amida e as várias características desta reação. _____ 15
- Tabela 5.** Valores de k_{obs} para a reação do anidrido **3** com **DEA** em diferentes solventes apróticos a 25°C. _____ 29
- Tabela 6.** O efeito do meio sobre a aminólise do anidrido **3**. _____ 30
- Tabela 7.** Valores de k_{obs} para a reação de anidridos substituídos com **DEA** em DMSO a 25°C. _____ 32
- Tabela 8.** Efeito do substituinte sobre a aminólise dos anidridos **1 - 6** com **DEA** em DMSO a 25°C. _____ 33
- Tabela 9.** Valores de ΔpK de Taft para diferentes substituintes na posição 4α do ácido naftóico e de constantes de velocidade logarítmicas para os anidridos 1,8-naftálicos correspondentes. _____ 34
- Tabela 10.** Valores de k_{obs} para a reação do anidrido **1** com diferentes aminas em DMSO a 25° _____ 37
- Tabela 11.** Efeito do nucleófilo sobre a aminólise do anidrido **1** em DMSO a 25°C. _____ 37
- Tabela 12.** Constantes de velocidade observadas para as reações de aminólise do anidrido **1** em DMSO com vários nucleófilos e temperaturas diferentes. _____ 39
- Tabela 13.** Parâmetros de ativação para a aminólise do anidrido **1** com diferentes nucleófilos em DMSO. _____ 40

RESUMO

No presente trabalho, foram investigados aspectos cinéticos da formação de amidas a partir da aminólise do anidrido 1,8-naftálico e 4-nitro, 4-bromo, 4-amino, 4-carbóxi e 2-carbóxi substituídos, usando-se diferentes aminas secundárias e diferentes solventes. A reação de aminólise dos anidridos 1,8-naftálicos mostra que a polaridade do solvente e a natureza da amina influenciam fortemente o mecanismo da reação.

Os efeitos eletrônicos ($\rho = 1,1$ para k_1 e $\rho = 1,6$ para k_2) do substituinte sobre o anel aromáticos dos anidridos são consistentes com um mecanismo de adição-eliminação onde a primeira etapa é o ataque do nucleófilo à carbonila. Aminas apresentando impedimento estéreo produzem grande diminuição na velocidade da reação, seguindo a ordem de reatividade: piperidina > morfolina > metil-*n*-butilamina > dietilamina > di-*n*-propilamina.

As evidências cinéticas obtidas levam à consideração que, no processo, a amina realiza o ataque nucleofílico sobre a carbonila do substrato, formando um intermediário tetraédrico dipolar. O colapso deste intermediário pode ocorrer de duas maneiras: com ou sem a participação de uma segunda molécula de amina. Se um segunda molécula de amina participa, um estado de transição cíclico apresentando as cargas dispersa é formado, em um mecanismo concertado. Alternativamente, um intermediário é formado no mecanismo por etapas, o qual ganha importância crescente com a diminuição da polaridade do meio.

Finalmente, a etapa determinante da velocidade da reação é a decomposição do intermediário tetraédrico dipolar.

ABSTRACT

In this work, the kinetic aspects on the formation of amides from aminolysis of 1,8-naphthalic anhydride, and the substituted anhydrides 4-nitro, 4-bromo-, 4-amino, 4-carboxy and 2-carboxy, were investigated by using different secondary amines and different solvents. The reaction of aminolysis of the anhydrides showed that the solvent polarity and the nature of the amine strongly determines the mechanism of the reaction.

The electronic effects ($\rho = 1.1$ for k_1 and $\rho = 1.6$ for k_2) of the substituent in the aromatic ring of the anhydrides are consistent with an addition-elimination mechanism, where the first step is the nucleophilic attack on the carbonylic group. Sterically hindered amines produce great diminution of the reaction rate, in the following decreasing reactivity order: piperidine > morpholine > methyl-*n*-butylamine > diethylamine > di-*n*-propylamine.

The kinetic evidences obtained in this work suggest a process in which the amine performs a nucleophilic attack on the carbonyl group of the substrate, leading to the formation of a dipolar tetrahedral intermediate. The collapse of this intermediate can occur by two manners, with or without the participation of a second amine molecule. If a second amine molecule participates, a cyclic transition state having dispersion in the charges is formed in a concerted mechanism. Alternatively, an intermediate is formed in the mechanism by steps. This intermediate has increasing importance with the diminution of the medium polarity.

Finally, the determining step of the rate for this studied process is the decomposition of the dipolar tetrahedral intermediate.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – As enzimas e o seu alto poder catalítico

As amidas apresentam grande importância em processos biológicos. *Enzimas*¹ apresentando alta performance, tais como as proteinases aspárticas, realizam a hidrólise de amidas fácil e rapidamente, embora procedimentos químicos comuns envolvam geralmente condições drásticas.² Algumas amidas são hidrolisadas após 10 horas sob refluxo em HCl 1 mol L⁻¹. Por outro lado, as reações enzimáticas nas quais estão envolvidos os mesmos grupos funcionais ocorrem em segundos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Comparação entre a velocidade de reações enzimáticas e intermoleculares similares.

Enzima	Análogo não enzimático	Velocidade enzimática (V_e, s^{-1})	Velocidade não enzimática (V_o, s^{-1})	V_e / V_o
Lisozima	Hidrólises de acetais (catálise básica geral)	5×10^{-1}	3×10^{-9}	2×10^8
Quimotripsina	Hidrólise de amidas (catálise básica geral)	4×10^{-2}	4×10^{-5}	4×10^3
Fumarase	Hidratação de alcenos (catálise ácida geral)	5×10^2	3×10^{-9}	2×10^{11}

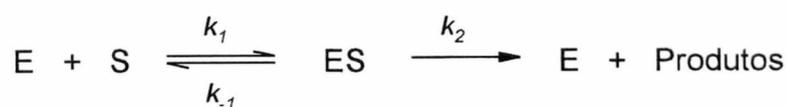
As reações biológicas acontecem rapidamente na presença de uma enzima. Entretanto, a sobrevivência de documentos de papel, e também de navios velhos submersos por longos períodos, revela que a ligação glicosídica da celulose, por exemplo, é muito resistente para ser hidrolisada na ausência de “celulases”; enzimas que catalisam a hidrólise da ligação glicosídica da celulose.³

A maioria das enzimas apresenta natureza protéica, com exceção de certas moléculas de RNA que também atuam como catalisadores. Embora as enzimas estejam sujeitas às mesmas leis da natureza que governam o

comportamento de outras substâncias, elas diferem dos catalisadores químicos comuns em vários aspectos importantes:

- a) as velocidades de reações catalisadas por enzimas apresentam tipicamente fatores da ordem de 10^6 a 10^{12} , ou maiores, quando comparados com as correspondentes reações não catalisadas;
- b) as reações catalisadas por enzimas normalmente ocorrem sob condições relativamente suaves: temperaturas baixas, pressão atmosférica e pH próximo a 7. Em contraste, uma catálise química freqüentemente requer temperatura e pressão elevadas, como também valores de pH extremos;
- c) as enzimas também mostram uma especificidade singular em relação aos substratos e produtos. Uma reação enzimática raramente produz subprodutos. Por exemplo, numa síntese enzimática de proteínas nos ribossomos, polipeptídios contendo mais de 1000 resíduos de aminoácidos são sintetizados livres de erros.

A reação enzimática ocorre num setor característico dentro da enzima conhecido como "sítio ativo". Dentro deste sítio, existe um centro de reconhecimento molecular ao qual o substrato (S) se liga por complexação não covalente à enzima (E), formando o complexo enzima-substrato (ES) que posteriormente reage liberando os produtos, conforme mostrado no **Esquema 1**.



ESQUEMA 1

Por que alguém iria querer saber a velocidade de uma reação biológica na ausência de uma enzima? Em primeiro lugar, esta informação permite aos biólogos apreciar o que a seleção natural realizou na evolução de enzimas como catalisadores e permite aos químicos comparar as enzimas com catalisadores artificiais produzidos no laboratório. Tal informação também pode ser de grande valor, considerando-se o "análogo do estado de transição", estudo associado à inibição do sítio ativo da enzima com o intuito de

desenvolver novas drogas para tratamento de doenças.* O aumento da velocidade que uma enzima produz deve-se à sua maior afinidade com o estado de transição em comparação com sua afinidade pelo substrato no estado fundamental (**Figura 1**).^{4,6}

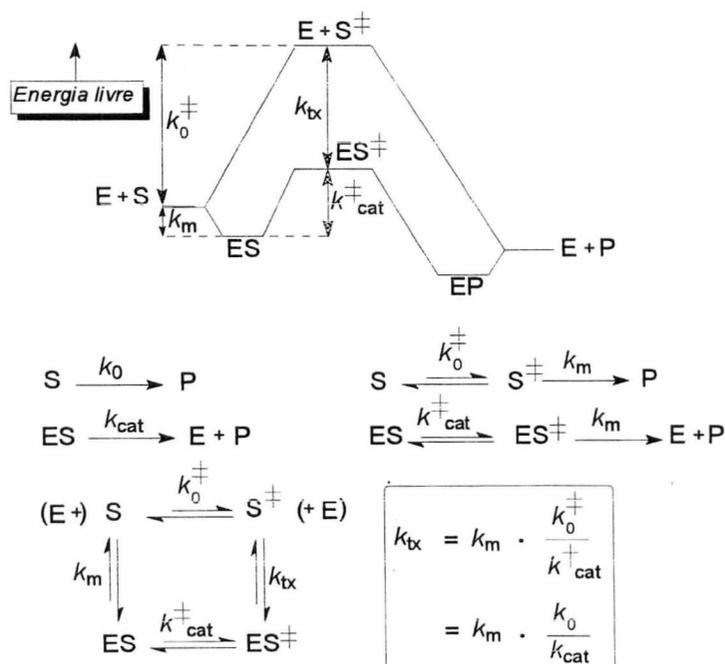


Figura 1. O aumento da velocidade que uma enzima produz deve-se à sua maior afinidade com o estado de transição em comparação com sua afinidade pelo substrato no estado fundamental.

Este princípio forneceu uma base para o modelo dos análogos do estado de transição, que são moléculas estáveis que exploram aquela afinidade especial. Foram descobertos recentemente exemplos destes análogos para enzimas de todas as classes, inclusive agentes que estão sendo usados para controlar a hipertensão, a expansão do HIV, a maturação dos insetos e o crescimento de ervas daninhas.⁷ Ao permitir verificar a ação “instantânea” da enzima, o análogo do estado de transição também mostrou ser uma ferramenta valiosa na investigação de estruturas e mecanismos enzimáticos, como por exemplo, o de formação de ligações peptídicas no centro do ribossomo.⁸

As velocidades observadas de reações biológicas devem-se ao poder catalítico de enzimas. Observou-se em alguns trabalhos uma diferença de velocidade de mais de 16 ordens de magnitude,⁹ com tempos de meia vida que variam de 5 segundos para a hidratação do CO₂^[10] até 1,1 bilhões de anos para a descarboxilação da glicina.¹¹ Os sítios ativos das enzimas evoluíram para permitir a estas mesmas reações acontecerem dentro de um tempo relativamente curto, com a maioria dos valores de k_{cat} entre 100 a 1000 s⁻¹. Assim, as enzimas diferem enormemente no aumento de velocidade (k_{cat}/k_0) que elas produzem e que varia de 10⁷ para 10¹⁹ (Figura 2).

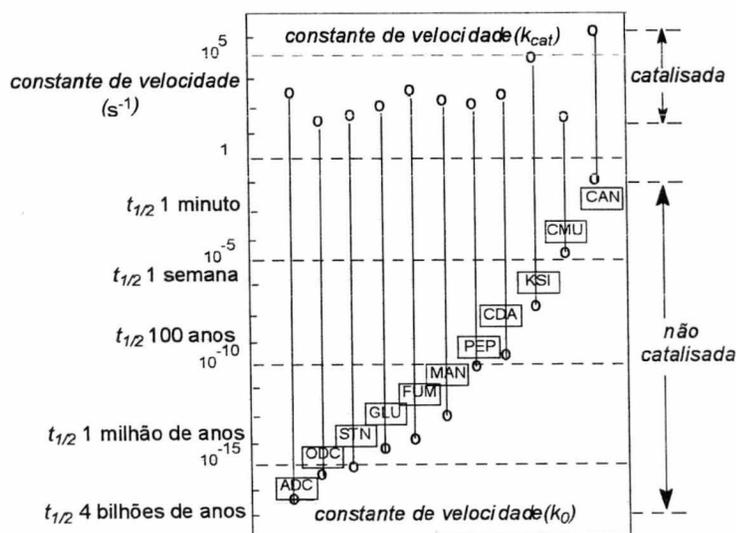


Figura 2. Escala logarítmica de valores de k_{cat} e k_0 para reações representativas a 25°C. A altura de cada barra vertical representa o aumento de velocidade por: ADC = arginina decarboxilase; ODC = oritidina 5'-fosfato decarboxilase; STN = estafilococo-nuclease; GLU = β -amilase; FUM = fumarase; MAN = mandelato racemase; PEP = carboxipeptidase; CDA = colicitidina deaminase; KSI = cetoesteroide isomerase; CMU = corismato mutase; CAN = anidrase carbônica.

O cálculo da constante de ligação de um inibidor análogo ideal do estado de transição (K_{tx}) é de interesse especial como uma medida da eficiência catalítica. Ele é obtido dividindo-se a constante de velocidade da reação não catalisada (k_0) por k_{cat}/K_m (**Figura 1**). Estes valores variam de 10^{-8} a 10^{-23} mol L⁻¹ e fixa um limite superior na constante de dissociação do complexo enzima-substrato alterado no estado de transição.

☞ 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 em uma posição onde os grupos responsáveis pela catálise no sítio ativo se encontram na proximidade e orientação adequadas para o ataque ao substrato. A proximidade dos grupos também é responsável pela dessolvatação, aumentando desta forma a possibilidade de ataque;

b) **distorção:** em muitas enzimas, a exemplo da lisozima, foi observado que quando o substrato se liga ao centro ativo, ocorre uma mudança de conformação forçando assim a ligação do substrato a ser rompida, 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;

c) **efeito do meio:** sendo a enzima uma macromolécula orgânica, o sítio ativo em muitos casos pode ser considerado como sendo um meio apolar. Assim, grupos reativos, como a hidroxila, sofrem um aumento enorme na sua nucleofilicidade (reatividade) ao perder a sua camada de solvatação. Além disso, a polaridade adequada fornece uma grande força motriz para a reação.

As limitações técnicas e o grande número de variáveis impostas pela complexidade das enzimas forneceram, a partir de meados do século passado, um impulso muito grande às pesquisas mecanísticas de reações-modelo que, tanto simulam a ligação no complexo enzima-substrato, como simulam as transformações químicas ocorridas no sítio ativo das enzimas. Tais modelos só puderam ser propostos e estudados a partir de informações sobre a natureza da composição do sítio ativo da enzima, obtida com o advento de técnicas tais como a cristalografia de raios-X (**Figura 3**).

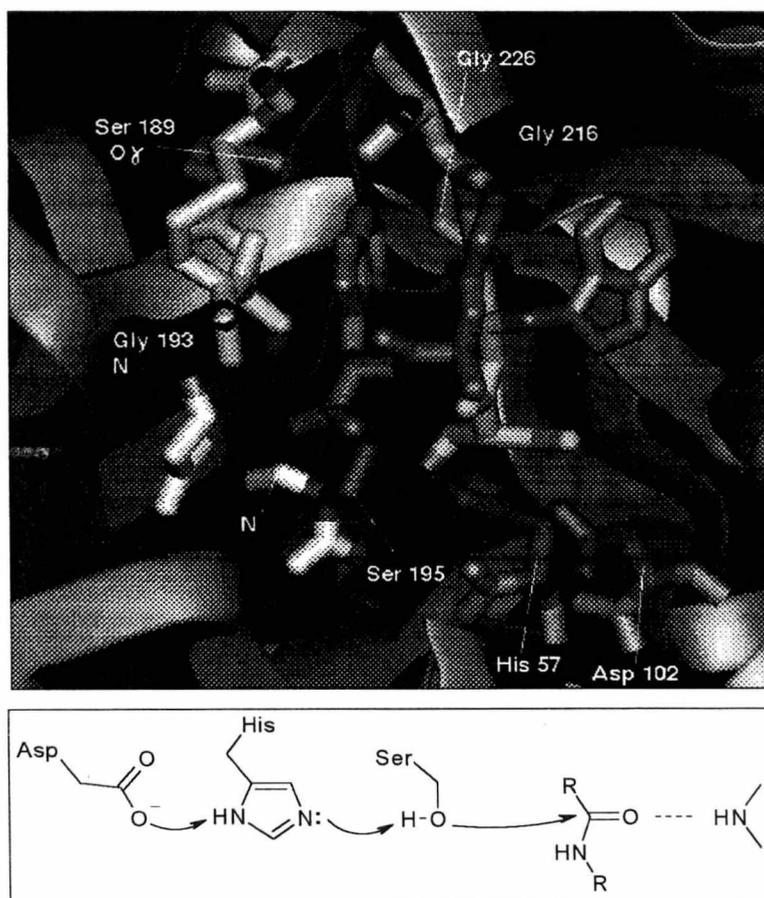


Figura 3. Estrutura do sítio ativo de uma enzima serina protease, que utiliza os resíduos serina, ácido aspártico e histidina para a catálise nucleofílica.

Considerando-se a necessidade do desenvolvimento de modelos de ação enzimática em reações químicas e em consonância com as linhas de pesquisa desenvolvidas no Laboratório de Catálise e Fenômenos Interficiais, este trabalho apresenta o estudo da reação de aminólise de anidridos 1,8-naftálicos substituídos em solventes apróticos, visando complementar trabalhos realizados anteriormente por um grupo de pesquisadores do Laboratório de Catálise e Fenômenos Interficiais do Departamento de Química da UFSC, os quais envolvem a hidrólise de ésteres e amidas derivadas de anidridos 1,8-naftálicos, e representam modelos não miméticos muito interessantes para a catálise enzimática. A seguir, apresentaremos uma revisão bibliográfica sobre o objeto da presente dissertação, que começa tratando das reações-modelo

para a catálise enzimática, em especial aquelas que derivam das hidrólises intramoleculares de ácidos *N,N*- dialquilnaftalâmicos. Finalmente, mostraremos alguns trabalhos que tratam das reações de derivados de ácidos carboxílicos com aminas e faremos algumas considerações mecanísticas sobre a formação de amidas em solventes apróticos.

1.2 – Reações modelos para catálise enzimática

“Um dos grandes desafios atuais das ciências naturais é um entendimento exato de como as enzimas trabalham. Em um certo nível nós podemos ‘entender’ a catálise enzimática, como uma enzima se liga ao substrato e estabiliza seletivamente o estado de transição para uma reação em particular”.¹² “Mas nosso nível atual de entendimento falha no teste prático mais severo, que é o de projetar e elaborar modelos artificiais com eficiência catalítica que simule as enzimas naturais”.¹³

Estes modelos artificiais, a que Kirby se refere, surgiram da necessidade de se estimar quantitativamente os vários fatores responsáveis pelo aumento na velocidade observado em reações enzimáticas em comparação com os seus análogos bimoleculares. Assim, quanto mais semelhantes forem as características físico-químicas do modelo com as da enzima em questão, mais informações este modelo proporciona.

Existem hoje vários modelos que tentam imitar as mais diversas características das enzimas. No presente trabalho, optou-se por dividir os modelos existentes em duas categorias: aqueles que tentam imitar e modelar o sítio ativo como um todo (modelos miméticos) e aqueles nos quais uma característica específica da ação enzimática é imitada (modelos não miméticos).¹⁴ Os modelos não miméticos podem ser subdivididos em duas categorias:

i) aqueles que analisam a interação do substrato com a enzima no complexo enzima-substrato, dando origem aos estudos dos compostos de inclusão formados essencialmente por ciclodextrinas e éteres-coroa;

ii) os direcionados para os princípios físico-químicos que governam as reações no sítio ativo das enzimas, abordados mais freqüentemente por reações intramoleculares. A seguir, serão discutidos aspectos referentes à esta última classe de modelos.

*1.2.1 - Reações intramoleculares

As reações intramoleculares são modelos simples em que os grupos reacionais estão vinculados à mesma estrutura molecular. A premissa básica é que os princípios sob os quais fundamentam-se tais modelos estabelecem que os mesmos parâmetros físico-químicos que governam a reatividade entre dois grupamentos funcionais em uma reação intramolecular estão também presentes nos mesmos grupamentos que constituem o sítio ativo da enzima.

* As reações intramoleculares, tais como as ciclizações, especificamente as reações intramoleculares nucleofílicas, são as únicas reações simples que podem competir com a catálise enzimática com velocidade equivalente. Partindo deste tipo de reações, podem-se obter sistemas em que grupos estáveis de natureza biológica (amidas, glicosídeos e ésteres que tipicamente possuem tempos de meia vida longos sob condições fisiológicas) são clivados em questão de segundos ou menos tempo.*

A eficiência da catálise intramolecular é convenientemente expressada em termos da Molaridade Efetiva (**ME**) do grupo catalítico.¹⁵ A **ME** é a razão da constante de velocidade de primeira-ordem para a reação intramolecular e a constante de velocidade de segunda-ordem para a reação intermolecular que procede pelo mesmo mecanismo sob as mesmas condições (**Equação 1**).

$$\text{ME} = \frac{k_{\text{intramolecular}} (\text{s}^{-1})}{k_{\text{intermolecular}} (\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1})} \quad \text{Equação 1}$$

A **ME** tem a dimensão em mol L⁻¹ e é facilmente entendida como a concentração do grupo catalítico, que será requerida em um processo intermolecular equivalente para igualar à velocidade da reação intramolecular. A **ME** pode dizer como a eficiência catalítica está relacionada com uma determinada estrutura em sistemas projetados para manter juntos grupos funcionais intimamente próximos, de forma semelhante a uma enzima com os mesmos grupos funcionais mantidos juntos em um complexo enzima-substrato.

Um método bastante fácil para saber qual mecanismo está ocorrendo em uma reação intramolecular deste tipo envolve a comparação dos valores de suas Molaridades Efetivas (**Tabela 2**).

Tabela 2. 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

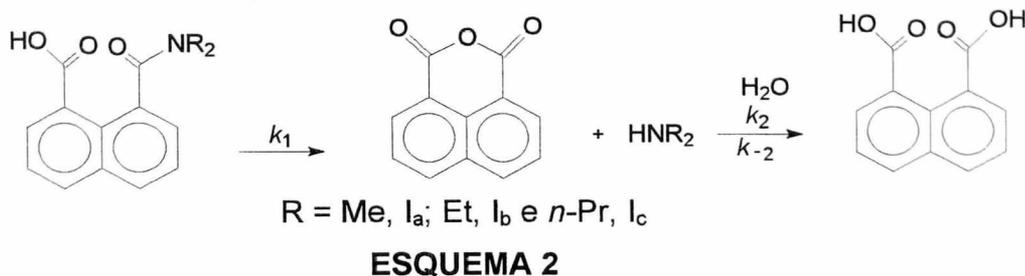
Existem muitas discussões sobre as causas do aumento de velocidade em sistemas enzimáticos. Do estudo principalmente de reações intramoleculares de lactonização e hidrólise de ésteres e amidas como modelos para a catálise enzimática, surgiram teorias como o Controle Estereopopulacional, o Direcionamento de Orbitais, e a Teoria Espaço-Temporal. Estas teorias, que já foram muito bem revisadas em vários trabalhos da literatura,¹⁶⁻²¹ reivindicam para si a primazia dos efeitos do aumento de velocidade observados em sistemas intramoleculares quando comparados às reações intermoleculares similares. A partir das discussões destas diferentes teorias, pode-se postular que todos os fatores mencionados devem contribuir de alguma maneira para os aumentos significativos observados nas constantes de velocidades de algumas reações químicas.

1.2.2 - Reações de hidrólise intramolecular de amidas e ésteres derivados de anidridos 1,8-naftálicos

Com o intuito de se desenvolver um modelo não mimético de catálise enzimática, foram estudadas as reações de hidrólise intramolecular de amidas e ésteres derivados de anidridos 1,8-naftálicos.¹⁶⁻²⁰

Na maioria das reações de hidrólise de amidas em meio ácido, a ausência da autotroca de oxigênio²² tem sido interpretada em termos da dissociação quase que exclusiva do intermediário tetraédrico (IT) por meio da quebra da ligação C-N. Como no IT o átomo de nitrogênio é o sítio mais básico, sua protonação ocorre preferencialmente e o grupo amino é eliminado na sua forma neutra.

Observou-se que a reação de hidrólise dos ácidos *N,N*-dietilnaftalâmicos ocorre de forma intramolecular em regiões de pH de 2,0 a 3,5 (**Esquema 2**).¹⁶



A ordem de reatividade observada para os diferentes ácidos nesta região de pH é I_a > I_b > I_c e está associada à variação de entalpia ligada à pequena modificação do aumento da cadeia alquílica na série homóloga investigada (**Tabela 3**).

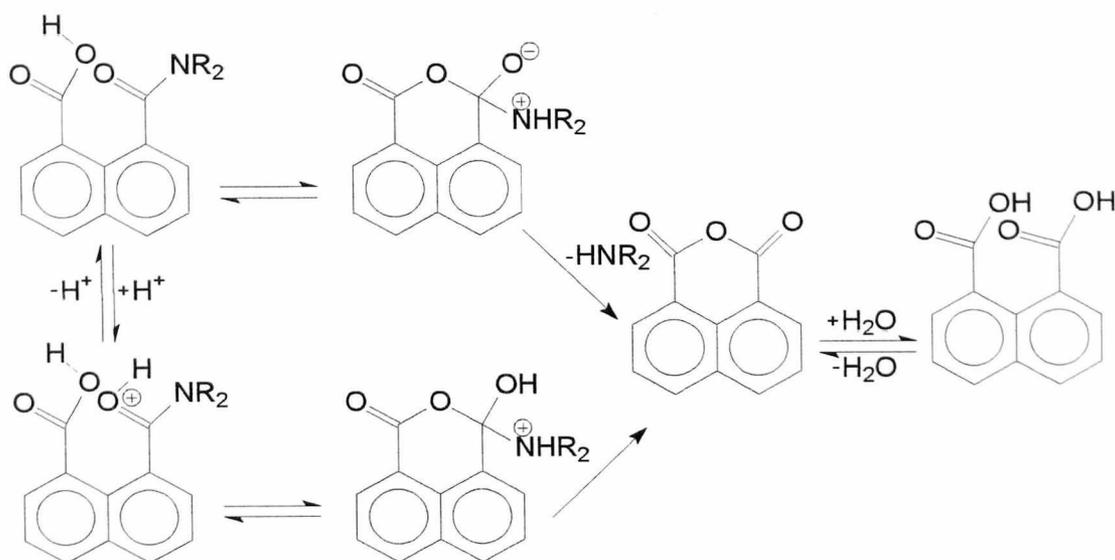
Tabela 3. Parâmetros de ativação para os diferentes ácidos *N,N*-dialquilnaftalâmicos.^a

Composto	10 ⁴ k _{obs} , s ⁻¹ (35°C)	ΔH [‡] , kcal mol ⁻¹	ΔS [‡] , u.e. (35°C)
Di- <i>n</i> -propil	7,635	20,94	-5,117
Dietil	14,42	20,40	-5,604
Dimetil	104,7	18,36	-8,282

^a Dados retirados da referência 16

O ácido mais reativo requer uma menor energia livre de ativação para que o estado de transição seja alcançado. Já os valores de variação de entropia de ativação indicam que, em todos os casos, o estado de transição está mais organizado que o reagente e não justificam, portanto, a alta reatividade do sistema quando comparada a análogos intermoleculares descritos na literatura.¹⁵ Outros autores têm criticado o uso de conceitos entrópicos para justificar a reatividade alta de sistemas intramoleculares com altos valores de Molaridade Efetiva. Há muitos casos nos quais o sistema mais reativo possui variação da entropia de ativação mais negativa, não parecendo haver uma relação direta entre a rapidez com que as reações de ciclização ocorrem e sua natureza entrópica.²³⁻²⁵

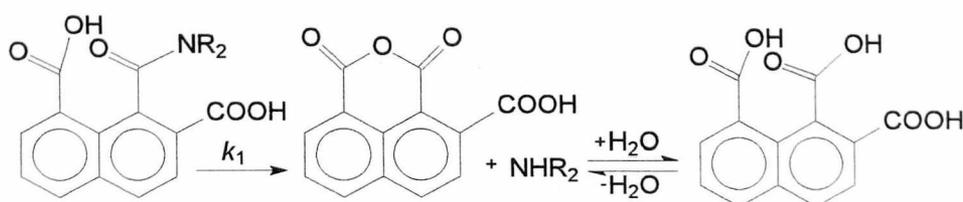
De qualquer modo, as investigações cinéticas sobre a natureza da reação para a decomposição dos ácidos *N,N*-dialquilnaftalâmicos são consistentes com o mecanismo mostrado no **Esquema 3**, no qual a forma não ionizada do ácido *N,N*-dialquilnaftalâmico ataca o carbono carbonílico do grupamento amida neutro ou protonado, dependendo do pH no qual a reação de hidrólise é efetuada.



ESQUEMA 3

De acordo com o esquema proposto, na região do patamar entre pH 2 e 3,5, o ataque dá origem a um intermediário dipolar iônico, e este sofre decomposição para formar o anidrido 1,8-naftálico, o qual por sua vez é hidrolisado para o respectivo ácido. Na região de concentração de ácido maior que $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, forma-se inicialmente um intermediário catiônico que pode decompor-se diretamente a produto.

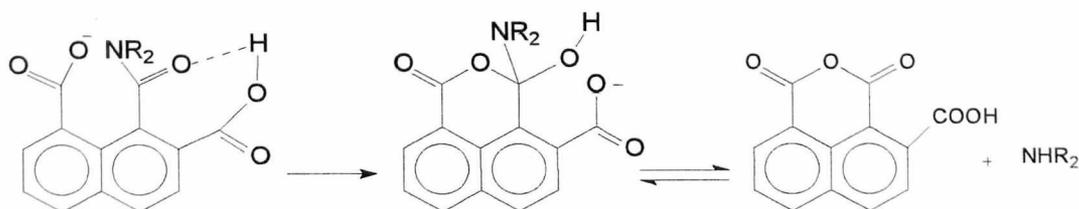
No estudo da hidrólise dos ácidos *N,N*-dialquilnaftalâmicos derivados dos anidridos 2 e 4-carboxi 1,8-naftálicos (**Esquema 4**), observou-se um perfil em forma de sino na faixa de pH entre 2,0 - 6,5.¹⁸



R = Et, DEA; *n*-Pr, DPA; morfolina, MFA e MeBu, MBA

ESQUEMA 4

Nesta região, foi observado um aumento da velocidade até alcançar um máximo em pH $\sim 4,0$ para todos os substratos e para valores de pH acima de 4,0 foi observada uma diminuição da velocidade com o aumento do pH, sendo a hidrólise intramolecular iniciada pela ionização do grupo na posição 8 devida à sua maior acidez. O grupo carboxilato na posição 8 ataca nucleoficamente o carbono carbonílico da amida, que tem sua nucleofilicidade aumentada através da formação de ligação de hidrogênio do grupo carboxílico não ionizado na posição 2 (**Esquema 5**).

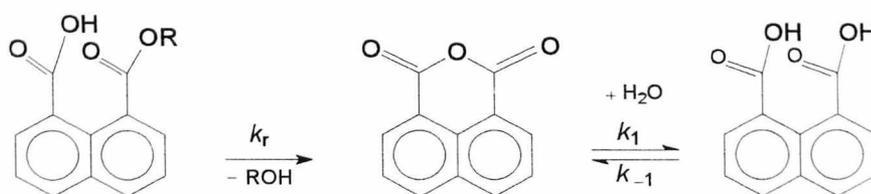


ESQUEMA 5

Comparando-se os resultados com os dados obtidos por Gesser, para a hidrólise da dietilamida derivada do anidrido 1,8-naftálico, observou-se que no patamar entre valores de pH de 2,0 a 2,75 a reação é 20 vezes mais lenta do que a hidrólise da dietilamida derivada do anidrido 2-carboxi-1,8-naftálico em pH 4,0. Na reação das diferentes amidas derivadas do ácido 1,8-naftálico, com o aumento da cadeia alquílica ocorre uma diminuição na reatividade.¹⁶ No entanto, o efeito observado não mostra uma diminuição de velocidade consistente com a magnitude proposta.^{26,27} No caso dos substratos derivados do anidrido 2-carboxi-1,8-naftálico,¹⁸ ocorre uma significativa diminuição da tensão conformacional com a saída do grupo amino.

O perfil observado de k_{obs} vs. pH no caso dos ácidos 2-carboxi-*N,N*-dialquilnaftalâmicos é semelhante com aquele característico de muitas proteinases aspárticas, nas quais a hidrólise de ligações amídicas se deve à participação de dois grupos carboxílicos. A ação catalítica para a maioria das proteases aspárticas acontece de forma mais eficiente na faixa de pH de 1,9 a 4,0 e os valores para um máximo de velocidade da reação intramolecular foram próximos a pH 4,0. Os valores de pK_a dos grupos carboxílicos nestas enzimas que participam da hidrólise das ligações amídicas são próximos a 1,4 e 4,5,²⁸ sendo compatíveis com os valores de pK_a para os substratos estudados, na faixa de pK_a de 3,3 a 4,5, o que sugere que os substratos estudados representam um bom modelo para as proteinases aspárticas.

No estudo da hidrólise de monoalquilésteres do ácido 1,8-naftálico,¹⁷ conclui-se que o valor da Molaridade Efetiva encontrada é maior que 10^{13} , o que torna esta reação um modelo não mimético que pode aumentar a compreensão a respeito do mecanismo de ação da catálise enzimática (**Esquema 6**).



R = -2,2,2-trifluoretil, III_a; -metil, III_b; -*n*-butil, III_c e -*i*-propil, III_d

ESQUEMA 6

Para os compostos III_b, III_c e III_d, encontrou-se uma velocidade de hidrólise 300 vezes maior do que para os monoésteres equivalentes do ácido ftálico²⁹ e para o composto III_a foi encontrada uma velocidade 10.000 vezes maior. Isto ocorre devido à uma maior aproximação do grupo de ataque sobre a carbonila do éster, observando-se um bom efeito catalítico do grupo carboxílico vizinho, o que proporciona uma melhor compreensão da origem da força catalítica do grupo carboxilato no mecanismo da hidrólise enzimática de ésteres.

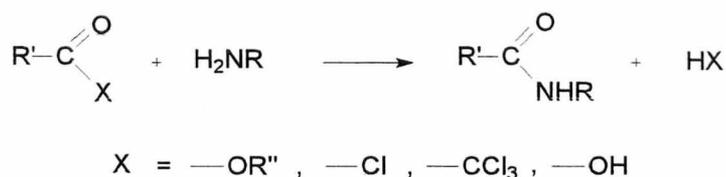
No modelo não mimético proposto,¹⁷ é evidente que o alto valor encontrado para a Molaridade Efetiva se deve aos fatores estéreos na molécula, que diminuem a planaridade do anel; conseqüentemente, estão desestabilizando o reagente por uma diminuição da aromaticidade.

Os fatores de maior importância na alta reatividade das reações intramoleculares frente às intermoleculares, não são a distância e o tempo, uma vez que em todos os casos os grupos reacionais se encontram em uma estrutura rígida por tempo ilimitado e à uma distância menor que a soma dos seus raios de van der Waals. Aparentemente o alívio de tensão de torção que acontece na formação do intermediário tetraédrico, efeito este que inclui uma redistribuição eletrônica e uma diminuição do impedimento estéreo à ressonância, são muito importantes para o efeito cinético observado. Ainda há um outro fator determinante da reatividade que não pode ser separado: o fato de que a proximidade dos grupos reativos resulta em um impedimento substancial à solvatação e portanto, em um aumento de nucleofilicidade.

1.2.3 – Reações de derivados de ácidos carboxílicos com aminas

Os compostos carbonílicos derivados de ácidos carboxílicos reagem com aminas, de maneira geral, formando amidas. Nestas reações, o grupo de saída X é substituído por um grupo —NHR ou —NR₂ dependendo das aminas serem primárias ou secundárias (**Esquema 7**).

As aminas em solução dificilmente reagem com ácidos para formar amidas a não ser em temperaturas muito elevadas. Os compostos carbonílicos



ESQUEMA 7

comumente mais usados são os derivados de ácidos carboxílicos, ésteres e cloretos de ácido (**Tabela 4**) embora as amidas possam ser obtidas a partir de cetonas, oximas e nitrilas. Os cloretos de ácido reagem muito rapidamente com as aminas para formar amidas.

Tabela 4. Alguns substratos do tipo R₁COX que levam à formação de amida e as várias características desta reação.

X	Função Orgânica	HX	pK _a / HX	Reatividade
- OH	ácido carboxílico	HOH	16	fraca
- Cl	cloreto de ácido	HCl	-6	boa
- N ₃	acilazida	HN ₃	3	boa
- OCOCH ₃	anidrido de ácido	HOCOCH ₃	4,75	moderada
- OCOOR	alquil carbonato	-	-	boa
- OCH ₂ CH ₃	éster	HOCH ₂ CH ₃	16	fraca
- OPh	éster	HOPh	9,89	moderada
- OPh _p -NO ₂	éster	HOPh _p -NO ₂	7,15	boa

No caso dos alquilcarbonatos (**Tabela 4**), trata-se de bons grupos de saída, que levam à formação de produtos mais estáveis (**Esquema 8**), razão pela qual o pK_a e a descrição de HX não foram incluídas na **Tabela 4**.



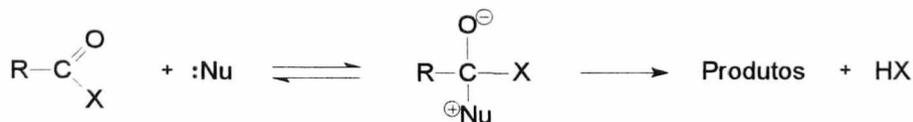
ESQUEMA 8

Estas reações seguem um mecanismo de substituição acílica nucleofílica, o que significa dizer que quanto melhor for X como grupo de saída, mais reativo será R₁COX. Esta característica pode ser definida pela força do ácido HX formado, ou seja, quanto mais forte for HX, melhor será X como grupo de saída. As reações são aceleradas por grupos que atraem elétrons e retardadas por grupos volumosos presentes na estrutura de derivados de ácidos.³⁰

Considerando-se a necessidade de saber mais sobre o mecanismo da reação de aminólise, serão apresentados alguns trabalhos que tratam das reações de derivados de ácidos carboxílicos com aminas.

1.2.3.1 – Mecanismo de formação de amidas em solução aquosa

O mecanismo destas reações muitas vezes envolve a adição reversível de um reagente nucleofílico ao carbono carbonílico, formando um intermediário tetraédrico que se decompõe a produtos. Em outras palavras, ocorre uma reação de substituição nucleofílica no carbono insaturado (**Esquema 9**).

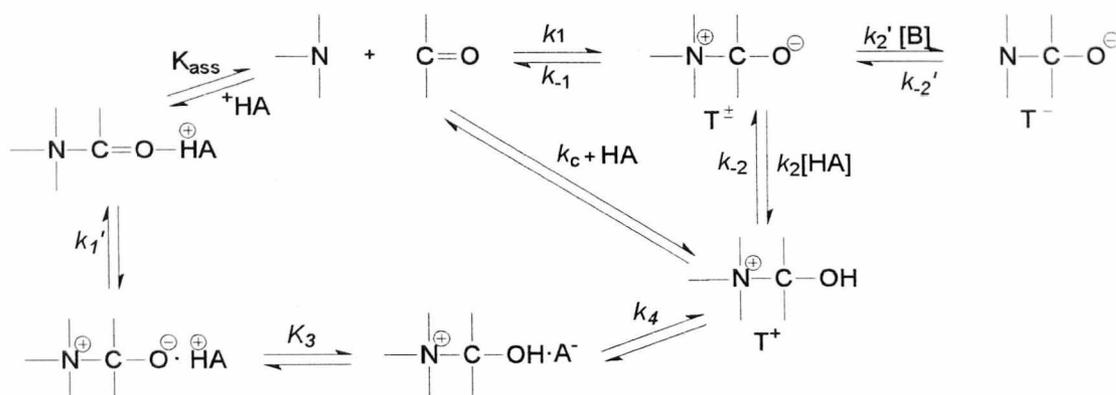


Esquema 9

Estas reações geralmente são definidas como complexas por envolverem a transferência de um ou mais prótons e seus mecanismos incluem etapas catalisadas por ácidos ou bases de forma geral e/ou específica.

A determinação mecanística da catálise para estas reações envolve vários aspectos; um dos primeiros a ser considerado é se ocorre a formação do

intermediário tetraédrico.³¹⁻³⁴ Estas reações geralmente apresentam mudanças na lei de velocidade em diferentes valores de pH. As quebras observadas no perfil das constantes de velocidade observadas versus pH sugerem a existência de pelo menos duas etapas seqüenciais na reação, e como uma ou outra é determinante da velocidade sob diferentes condições, torna-se evidente a existência de pelo menos um intermediário. A velocidade e o tempo de vida deste intermediário são outros fatores críticos.³⁵ Quando o intermediário tem tempo de vida suficiente para permitir a completa transferência do próton, nos casos em que a transferência de próton é a etapa determinante da velocidade (k_2 ou k_2'), ocorrerá catálise ácida ou básica geral. A catálise ácida geral ocorre quando houver doação de um próton do ácido (HA) ao átomo de oxigênio do intermediário dipolar T^\pm , formando diretamente o intermediário catiônico T^+ . A catálise básica geral acontecerá quando ocorrer abstração de um próton do átomo de nitrogênio de T^\pm por uma molécula de base (B), formando diretamente o intermediário aniônico T^- (**Esquema 10**).



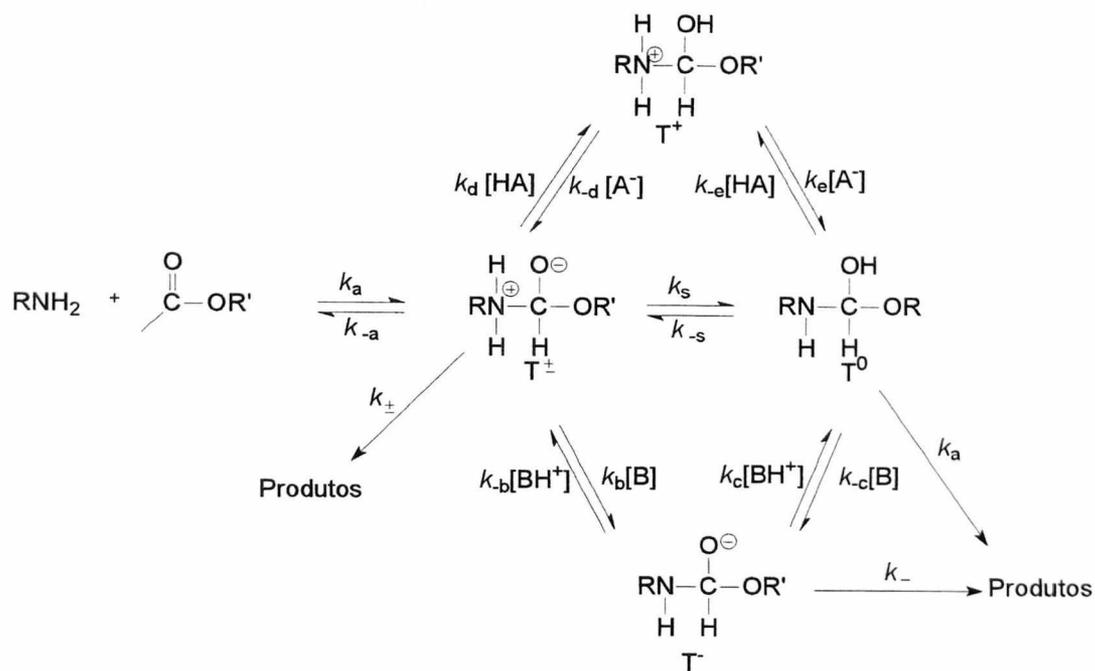
ESQUEMA 10

Existem muitas outras alternativas mecanísticas: por exemplo se o tempo de vida do intermediário T^\pm é da ordem de 10^{-11} a 10^{-13} s,³⁵ neste caso a reação provavelmente ocorre através de um mecanismo de pré-associação (K_{ass}), no qual todas as moléculas do reagente e catalisador estão reunidas num complexo de encontro antes que ocorra a primeira mudança covalente.³⁴ Finalmente, se o intermediário não é estável ($k_{-1} > 10^{13} \text{ s}^{-1}$) a reação ocorre por

um mecanismo concertado (k_c), formando diretamente o intermediário T^+ sem passar pelo intermediário dipolar T^\pm .

Uma mudança na acidez ou basicidade do reagente³⁶ e do catalisador³² também ocasiona mudança no mecanismo da reação. Assim, o ataque de nucleófilos fortemente básicos ao grupo carbonila resultará na formação de um intermediário dipolar relativamente estável, enquanto para um nucleófilo menos básico o intermediário dipolar será, contudo, menos estável e terá conseqüentemente um tempo de vida bem menor e a tendência é do mecanismo tornar-se concertado. Geralmente, substituintes elétron-doadores ligados à amina³² aumentam sua nucleofilicidade e basicidade. Se o passo determinante da velocidade da reação é a formação da ligação C – N, ocorre um aumento significativo na velocidade da reação devido à estabilidade do intermediário. Caso o passo determinante da velocidade da reação seja a transferência do próton, um substituinte elétron-doador ligado à amina desestabilizará o intermediário aniônico e estabilizará o intermediário catiônico.

As reações de aminólise de ésteres carboxílicos foram estudadas extensivamente por Jencks,^{33,35,37-39} quem observou uma dependência do pH na maior parte dos casos, o que revela uma mudança no passo determinante da velocidade e, conseqüentemente, do intermediário, indicando mecanismos diferentes (**Esquema 11**).



ESQUEMA 11

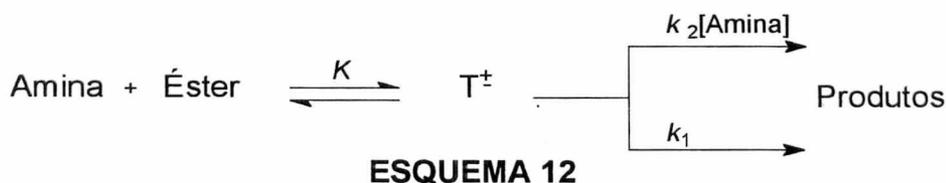
Pelo mecanismo proposto no **Esquema 11**, a formação do intermediário tetraédrico dipolar T^\pm (k_a), resultante da adição da amina ao composto carbonílico, é rápida e reversível para ésteres alquílicos e fenílicos pouco reativos.³³ A quebra deste intermediário para reações com aminas terciárias, onde não é possível a remoção do próton, é independente do tampão e do pH, tendo como passo determinante da velocidade a expulsão do íon fenolato de acetatos fenílicos (k_\pm). Se o grupo de saída for mais fraco, por exemplo em acetatos de alquila, a etapa determinante da velocidade é a transferência intramolecular do próton (k_s), convertendo T^\pm diretamente a T^0 .

Quando a catálise básica e ácida geral é observada,³⁶ o passo determinante da velocidade da reação é a remoção ou doação do próton por uma segunda molécula de amina, originando consecutivamente os intermediários T^- ($k_b[B]$) e T^+ ($k_d[HA]$). Do intermediário T^- resulta diretamente a amida, enquanto T^+ passa através do intermediário T^0 para formar o produto.

1.2.3.2 - Aminólise de ésteres em solventes apróticos

Em 1834, Liebig descobriu que as aminas reagem com ésteres para formar amidas. Aproximadamente por mais de um século vários pesquisadores se interessaram pelo mecanismo desta reação em solventes apróticos, gerando um número incomum de conclusões contraditórias e freqüentemente conflitantes.⁴⁰⁻⁴² Por exemplo, a aminólise de terceira ordem de ésteres em meio aprótico foi considerada por Hinshelwood e Day seguir um mecanismo cíclico concertado e um processo básico geral.^{42,43}

Uma teoria foi proposta por Menger^{37,41} e colaboradores que sugere o seguinte mecanismo para as reações de aminólise em solventes apróticos (**Esquema 12**):



Um intermediário tetraédrico dipolar, T^{\pm} , é formado e este se decompõe formando produtos por duas maneiras, com ou sem a participação de uma segunda molécula de amina $k_2[Am]$ ou k_1 , sendo geralmente o passo limitante da velocidade. O Esquema acima explica os dois termos da lei de velocidade (**Equação 2**) usualmente observados para a primeira e segunda molécula da amina em condições de primeira ordem.

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{Amina}] + k_2[\text{Amina}]^2 \quad \text{Equação 2}$$

Onde k_1 e k_2 referem-se às constantes de velocidade para as reações com uma e duas moléculas de amina, respectivamente.

Os mecanismos para reações de aminólise normalmente requerem um intermediário tetraédrico, embora um deslocamento direto sem passar pelo intermediário possa ser preferível. Discutiram-se as aminólises de segunda ordem considerando-se um estado de transição cíclico⁴⁴ e o fato de serem processos iônicos.⁴⁵ Foi sugerido⁴⁴ e negado⁴⁶ que aminas primárias e

secundárias reagem em solventes apróticos através de diferentes mecanismos. A catálise executada por aminas terciárias é considerada ao mesmo tempo nucleofílica⁴⁷ e básica geral. A aceleração através do grupo hidroxila na aminólise de salicilatos em meio não hidroxílico tem sido vista como uma catálise ácida geral⁴⁸ e como um efeito de par iônico.⁴⁹

A aminólise de ésteres de arila em solventes apróticos em condições de pseudo-primeira ordem obedece à uma lei de velocidade de dois termos. Foram determinadas as constantes de velocidade k_1 e k_2 através do gráfico de $k_{obs}/[amina]$ vs. $[amina]$ medindo-se o intercepto e a inclinação das retas. Em alguns casos, o termo k_1 estava ausente. Isto reflete a dificuldade experimental de se usar uma grande concentração de amina para avaliar ambos os processos competitivos.

A pirrolidina possui um próton variável em seu átomo de nitrogênio que é transferido a outro átomo quando a amina reage com um éster para formar uma amida. A transferência de próton é importante, determinando possivelmente a velocidade de qualquer mecanismo de aminólise. Por conseguinte, comparou-se a pirrolidina com um nucleófilo aniônico, íon azida, que não tem nenhum próton para doar. Assim, a azida de tetraetilamônio em acetonitrila foi feita reagir com duas classes de ésteres: (a) benzoatos de *orto*-nitrofenila substituídos na posição *para* da porção fenila e (b) benzoatos de *para*-nitrofenila substituídos na posição *para* da porção benzoato. Ambos os tipos de substratos exibiram cinéticas de segunda ordem.

A aminólise de ésteres e cloreto de ácidos em solventes apróticos é acelerada por ácidos carboxílicos.⁴⁶ Porém, não foi estabelecido se a catálise é causada pelo grupo carboxílico, pela amina protonada, pelo ânion carboxilato ou por ácido-amina. Para esclarecer esta incerteza, foi determinado o efeito de um aditivo ácido diferente, perclorato de pirrolidínio, sobre uma reação dos ésteres com pirrolidina em acetonitrila. O perclorato de pirrolidínio foi selecionado porque o cátion pirrolidínio é o ácido mais forte possível em uma solução de pirrolidina; além disso, o ânion perclorato é conhecido por não perturbar a velocidade da aminólise.⁴⁸ Pensava-se que aquele perclorato de pirrolidínio poderia inibir as reações de pirrolidina com *p*-nitrobenzoato de *p*-

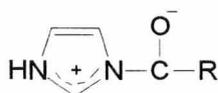
nitrofenila e *p*-nitrobenzoato de *p*-cianofenila. Em contraste com os resultados obtidos,³⁷ as reações de pirrolidina com *p*-nitrobenzoato de *p*-clorofenila e *p*-nitrobenzoato de fenila são catalisadas por perclorato de pirrolidínio. Assim, a catálise é observada com grupos de saída mais pobres enquanto a inibição acontece com os melhores grupos de saída.

Rivetti⁴⁹ estudou a cinética de imidazolise de ésteres em benzeno conforme o **Esquema 13**, verificando que para o caso da cinética de primeira ordem.

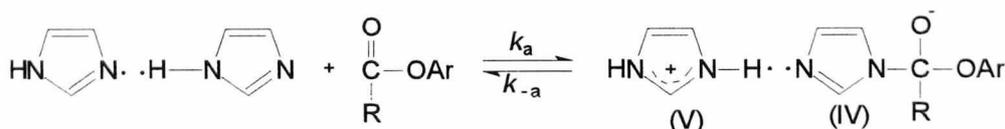


ESQUEMA 13

O termo da expressão da constante de velocidade k_{obs} sugere um intermediário tetraédrico dipolar mostrado abaixo, o qual decompõe-se formando produtos.



O tempo de vida do intermediário dipolar é muito curto em água^{50, 51} e, muito provavelmente, também muito curto em benzeno para permitir que uma segunda molécula de amina possa se colocar na posição correta para acontecer a transferência de próton conforme o **Esquema 14**.



ESQUEMA 14

No mecanismo em que envolve o estado de pré-associação, é visto que a reação somente procede entre o imidazol associado e o éster e que o ânion intermediário (IV) emparelhou-se significativamente a um íon imidazônio (V). O passo limitante da velocidade é o colapso de (IV) formando uma amida e o ânion *p*-nitrofenolato. Este mecanismo é consistente com o enorme efeito do grupo de saída observado por Menger e Vitale⁴¹.

1.3 – Objetivos e justificativa

O presente trabalho visa contribuir para com os trabalhos realizados por vários pesquisadores, em consonância com as linhas de pesquisa desenvolvidas pelo Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais, onde muitos esforços vêm sendo empregados para modelar o funcionamento de enzimas com o objetivo de se alcançar uma melhor compreensão sobre o seu mecanismo de ação. Dentre estes modelos (não miméticos), exemplos muito interessantes foram obtidos com a hidrólise de amidas derivadas do anidrido 1,8-naftálico.¹⁶⁻¹⁸

Assim, investigamos aspectos cinéticos da formação de amidas a partir da aminólise de anidridos 1,8-naftálicos com diferentes aminas secundárias em diferentes solventes, tendo como objetivos:

- a) aumentar o conhecimento na área de mecanismos de reações orgânicas e dos diferentes fatores que contribuem para a catálise enzimática através de estudos de modelos não-miméticos;
- b) preparar e caracterizar os anidridos obtidos a partir do acenafteno;
- c) determinar constantes de velocidade para a aminólise dos diferentes substratos com vários nucleófilos em diferentes solventes apróticos;
- d) propor um mecanismo para a reação de aminólise, visando contribuir para a elucidação do mecanismo de ação enzimática.

2 - PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - Reagentes

Os anidridos, 1,8-naftálico (**1**), 4-Br 1,8-naftálico (**2**), 4-nitro 1,8-naftálico (**3**) e 4-amino 1,8-naftálico (**4**) (Aldrich), para uso nas reações de acompanhamento cinético, foram empregados sem tratamento prévio, enquanto os sintetizados em laboratório foram caracterizados por espectroscopia de IV, UV/Vis e RMN de ^1H .

As aminas (Aldrich) foram destiladas em uma coluna capilar de fracionamento com 62 pratos teóricos (Ace Glass).

Os solventes usados para as reações de síntese foram purificados conforme a literatura⁵² e para a preparação das soluções estoque dos substratos foram usados a acetonitrila e o DMSO (Merck; Uvasol).

Os anidridos 4-carbóxi-1,8-naftálico (**5**) e 2-carbóxi-1,8-naftálico (**6**) foram preparados conforme o procedimento descrito na literatura.^{53,54,18}

2.2 - Instrumentação

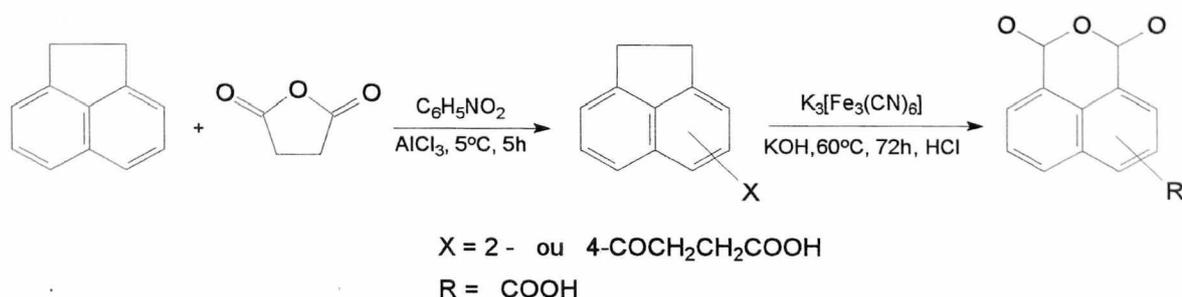
Os espectros de UV/Vis e os dados cinéticos foram obtidos em um espectrofotômetro HP modelo 8453 com arranjo de diodo, utilizando-se celas de quartzo de 3 mL de capacidade e 1 cm de caminho ótico, sendo termostatizadas com um banho de fluxo contínuo da Microquímica modelo MQBTC 99-20.

Um equipamento de BOMEM (Hartman & Braun, MB-series) foi usado para a obtenção de espectros de IV em pastilhas de KBr. Os espectros de RMN de ^1H foram registrados em um aparelho Bruker AC-200, tendo como referência interna tetrametilsilano e clorofórmio deuterado ou DMSO- d_6 como solvente.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de chapa quente tipo Fisher-Johns, modelo APF 301 da Microquímica.

2.3 – Preparação dos anidridos 4-carbóxi (5) e 2-carbóxi 1,8-naftálico (6)

Os anidridos 4-carbóxi (5) e 2-carbóxi 1,8-naftálico (6) foram preparados segundo métodos já descritos na literatura.^{54,55,18} O método de síntese consiste em duas etapas (**Esquema 15**). A primeira envolve a acilação do acenafteno, levando à formação dos ácidos β_1 e β_3 -acenaftoilpropiónico, que são na etapa seguinte oxidados para formar os ácidos tricarbóxicos.



ESQUEMA 15

2.4 – Estudos cinéticos

As cinéticas das reações de aminólise dos anidridos 1,8-naftálicos substituídos: anidrido 1,8-naftálico (1), anidrido 4-bromo 1,8-naftálico (2), anidrido 4-nitro 1,8-naftálico (3), anidrido 4-amino 1,8-naftálico (4), anidrido 4-carbóxi 1,8-naftálico (5) e anidrido 2-carbóxi 1,8-naftálico (6), foram acompanhadas por espectroscopia de UV/Vis pelo desaparecimento dos anidridos no comprimento de onda máximo de 340 nm.

Para cada corrida cinética adicionaram-se, em uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho ótico, 3 mL do solvente, um volume adequado de amina em μL (dependendo da amina e do solvente utilizados), deixando termostatar a $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. A seguir, adicionou-se 10 μL da solução estoque do anidrido, com concentração na ordem de $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ em DMSO, sendo que a

concentração final da solução para cada corrida cinética era da ordem de 10^{-5} mol L⁻¹. A solução foi rapidamente agitada e a reação acompanhada por no mínimo quatro tempos de meia vida e em média 250 leituras de absorbância foram adquiridas e processadas por um programa disponível no HP-8453. As constantes de velocidade foram calculadas com erros inferiores a 1%, sendo que o valor de k_{obs} representa a média de três experimentos.

Para o cálculo dos parâmetros de ativação foram determinadas as constantes de velocidade de aminólise do anidrido com diferentes aminas em DMSO em no mínimo cinco temperaturas diferentes.

Pode-se exprimir a equação de Eyring⁵⁵ na forma da **Equação 3**.

$$\ln(k_{obs}h/k_B T) = (\Delta S^\ddagger/R) - (\Delta H^\ddagger/RT) \quad \text{Equação 3}$$

De acordo com esta equação, k_{obs} representa a constante de velocidade, h a constante de Planck, k_B a constante de Boltzmann, T é igual a temperatura em Kelvin e R a constante universal dos gases. ΔS^\ddagger é a entropia de ativação e a entalpia de ativação é dada por ΔH^\ddagger . Um gráfico de Eyring de $\ln(k_{obs}h/k_B T)$ em função do recíproco da temperatura em Kelvin deve fornecer uma correlação linear onde $\Delta S^\ddagger/R$ é igual ao coeficiente linear e $-\Delta H^\ddagger/RT$ representa o coeficiente angular. A **Equação 4** fornece a energia de ativação de Arrhenius (E_a),

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad \text{Equação 4}$$

enquanto a energia livre de ativação (ΔG^\ddagger) pode ser calculada a partir da **Equação 5**.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad \text{Equação 5}$$

Um programa de tratamento de dados fundamentado nas **Equações 3 - 4** foi empregado na obtenção dos parâmetros de ativação, com coeficientes de correlação $r \geq 0,99$.

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- Aminólise de anidridos 1,8-naftálicos substituídos

3.1.1 – O efeito do meio sobre aminólise do anidrido 4-NO₂ 1,8-naftálico (3)

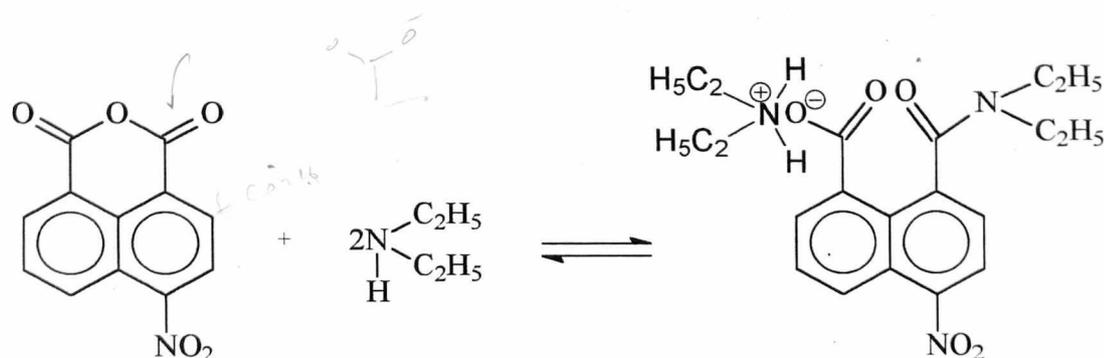
A influência que o solvente exerce sobre as reações químicas é bastante conhecida.⁵⁶ As propriedades comumente mais correlacionadas à reatividade são a constante dielétrica, o momento dipolar, a acidez e a basicidade. Esta questão do efeito do solvente sobre a reatividade química tem sido tratada de dois modos. O mais comum utiliza a teoria do estado de transição e considera a solvatação relativa dos estados inicial e de transição.⁵⁷ A solvatação de uma espécie em um determinado estado diminui sua energia livre, aumentando sua estabilidade. As interações intermoleculares, que podem ser polares e apolares, são responsáveis pela solvatação.

A outra maneira de tratar a questão tem como principal fator a coesão das moléculas do solvente com as espécies em reação. A teoria eletrostática, de Hughes⁵⁸ e Ingold,⁵⁹ assume que estas espécies reagentes geralmente alteram sua distribuição de carga quando passam ao estado de transição da reação. Assim, nas reações entre íons e naquelas em que se produzem íons a partir de moléculas neutras, o solvente exercerá grande influência. Se o estado de transição⁶⁰ contém mais carga iônica que o estado inicial, a reação será favorecida por solventes de alta polaridade. Os solventes menos polares aumentam a velocidade de reação em que o estado de transição é menos carregado que o estado inicial, conferindo-lhes assim uma maior estabilidade. Nas reações em que tanto reagentes quanto os produtos são neutros, o efeito do solvente é desprezível.⁵⁹

Em reações de substituição nucleofílica aromática, a interação do substrato e/ ou intermediário com as moléculas de solvente pode ser

complexa.^{61,62} De um modo geral, para estas reações, o mecanismo em duas etapas com a formação do intermediário carregado pode ser comprovado. Na transformação do intermediário aos produtos, o solvente pode modificar a velocidade relativa e até mesmo o mecanismo.⁶³ Um aumento na polaridade do solvente geralmente aumenta a velocidade deste tipo de reações.

Para avaliar a influência do meio sobre a reatividade dos anidridos 1,8-naftálicos, foi estudada a reação do anidrido **3** com dietilamina (DEA) em diferentes solventes apróticos, conforme o **Esquema 16**.



ESQUEMA 16

Este estudo foi realizado acompanhando-se espectroscopicamente o desaparecimento da banda de absorção correspondente à ligação do anidrido conjugado com os anéis do naftaleno. Os valores de k_{obs} versus [DEA] em dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tetraidrofurano (THF), acetonitrila (MeCN), tolueno e 1,4-dioxano são apresentados na **Tabela 5**. A **Figura 4** apresenta gráficos de k_{obs} em função da concentração de DEA em mol/L para a reação de **3** em alguns solventes, como exemplos estudados.

Tabela 5. Valores de k_{obs} para a reação do anidrido **3** com **DEA** em diferentes solventes apróticos a 25°C.

10^3 [DEA]	$10^4 k_{obs}$ MeCN	$10^4 k_{obs}$ DMSO	$10^4 k_{obs}$ DMF	$10^5 k_{obs}$ THF	$10^5 k_{obs}$ TOLUENO	$10^6 k_{obs}$ 1,4-DIOXANO
8,03	-	10,9	4,16	-	-	-
16,0	1,12	22,7	8,44	2,58	2,15	1,26
32,0	3,53	47,6	19,3	4,70	7,18	5,17
47,9	6,91	79,8	34,0	9,11	11,7	19,7
63,8	12,0	101	52,6	15,1	20,5	38,3
79,6	17,6	137	76,3	23,7	31,5	-
95,4	23,2	186	102	29,0	39,4	88,7
127	41,7	271	160	47,8	70,0	150
158	61,6	373	237	59,6	107	222
311	-	-	-	-	-	789

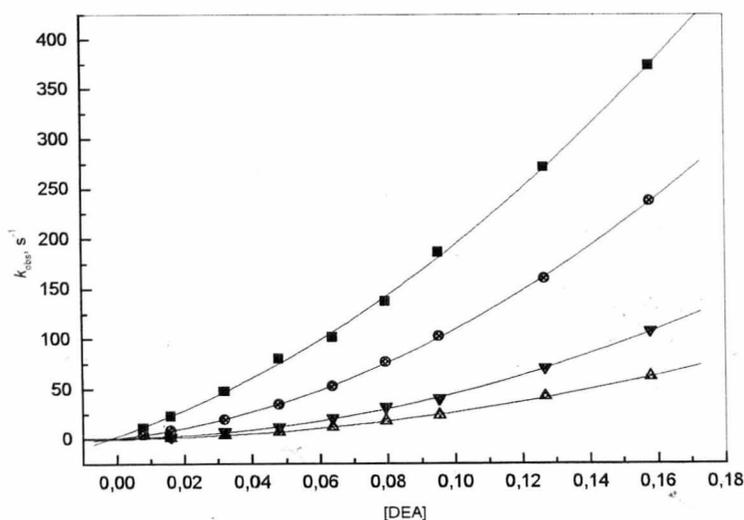


Figura 4. O efeito do solvente na aminólise do anidrido **3** em DMSO (■), DMF (●), MeCN (▲) e TOLUENO (▼).

Os dados na **Figura 4** mostram que a dependência de k_{obs} sobre a concentração de amina não é de primeira ordem. De fato a equação de velocidade para a reação de aminólise do anidrido 1,8-naftálico (**3**), mostrado

no **Esquema 16**, pode ser descrita pela **Equação 2** (ver item 1.2.3.2 da Introdução, página 20). Os valores calculados tratando-se os dados com a **Equação 2** encontram-se na **Tabela 6**.

Tabela 6. O efeito do meio sobre aminólise do anidrido **3**.

Solvente	$10^4 k_1, \text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$	$10^3 k_2, \text{L}^2 \text{mol}^{-2} \text{s}^{-1}$	r^2	k_2/k_1
DMSO	1115	754	0,9992	6,8
DMF	376	707	0,9998	19
MeCN	46,6	219	0,9994	47
THF	6,73	24,1	0,9997	36
TOLUENO	6,28	38,5	0,9991	62
1,4-DIOXANO	3,13	7,26	0,9998	23

Observa-se que os valores de k_2 são sempre maiores que k_1 , e que as razões k_2/k_1 estão relacionadas à polaridade do meio, sendo, por exemplo, iguais a 6,8 e 62 para o DMSO e para o tolueno. Considerando a teoria de Gould,⁶⁰ a qual indica que se o E.T. contém mais cargas iônicas do que no estado inicial a reação é favorecida por solventes de alta polaridade, os resultados sugerem que a reação de segunda ordem em amina provavelmente favorece intermediários não carregados e a de primeira ordem favorece o E.T. e intermediários iônicos.

3.2 – O efeito do substituinte sobre a aminólise dos anidridos

Hammett expressa uma relação linear de energia livre conforme a **Equação 6**, conhecida como a equação de Hammett.^{64,65} Ela pode ser aplicada para as constantes de velocidade de reações envolvendo compostos aromáticos substituídos, sendo útil para se obter informações sobre o mecanismo da reação.

$$\log k/k_0 = \sigma\rho$$

Equação 6

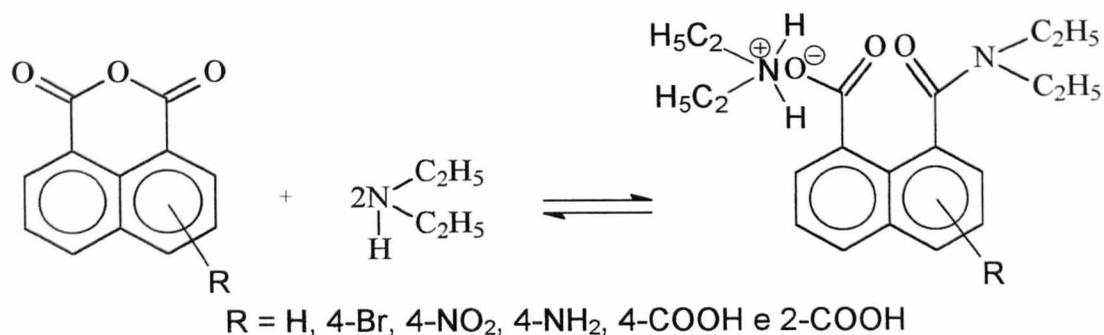
O termo σ é característico para o substituinte (no presente caso, os grupos 4-NO₂, 4-Br, 4-H, 4-COOH e 4-NH₂) e representa a capacidade para atrair ou repelir elétrons, por combinação de seus efeitos indutivo e mesomérico. O segundo termo ρ é característico da reação e mede a sensibilidade da reação frente à substituição.

Nas reações de substituição nucleofílica aromática que ocorrem por mecanismos do tipo adição-eliminação, observa-se uma aceleração provocada por grupos retiradores de elétrons quando os substituintes estão especialmente nas posições orto e para.

Menger³⁷ observou que para a aminólise de ésteres, o efeito do substituinte é bem mais pronunciado quando encontra-se no grupo de saída ($\rho = 4 - 6$), que na porção acil dos ésteres ($\rho = 1 - 2$). Os valores de ρ pequenos na aminólise de acetatos fenílicos são usados como uma evidência para um mecanismo cíclico concertado.⁶⁶

Os substituintes que retiram elétrons na porção acil do éster facilitam o ataque do nucleófilo por deixar o carbono carbonílico mais eletrofílico, mas dificultam a saída do grupamento alcoólico, justificando os valores de ρ pequenos. Os substituintes no grupo de saída que retiram elétrons, além de facilitar o ataque nucleofílico, facilitam também a decomposição do intermediário, que é a etapa determinante da velocidade da reação, originando valores altos de ρ .

Para observar este efeito, foram estudadas as reações de aminólise dos anidridos **1 - 6** com **DEA** em DMSO a 25°C, conforme o **Esquema 17**. Os valores de k_{obs} para os diferentes substratos encontram-se na **Tabela 7**.



ESQUEMA 17

Tabela 7. Valores de k_{obs} para a reação de anidridos substituídos com DEA em DMSO a 25°C.

10^2 [DEA], mol L ⁻¹	$10^4 k_{obs}$, s ⁻¹ 4-NO ₂	$10^4 k_{obs}$, s ⁻¹ 4-Br	$10^4 k_{obs}$, s ⁻¹ 2-COO ⁻	$10^5 k_{obs}$, s ⁻¹ 4-H	$10^4 k_{obs}$, s ⁻¹ 4-COO ⁻	$10^5 k_{obs}$, s ⁻¹ 4-NH ₂
0,80	10,9	-	-	-	-	-
1,60	22,7	1,98	-	1,92	-	-
3,20	47,6	4,31	-	9,00	-	-
4,79	79,8	7,53	-	14,8	-	-
6,38	101	11,1	2,51	21,7	-	-
7,96	137	15,4	5,45	29,5	-	-
9,54	186	20,4	8,99	38,5	-	-
12,7	271	31,9	13,7	55,1	-	-
15,8	373	44,3	18,3	82,6	-	-
18,9	-	-	24,4	-	-	-
22,0	-	-	31,0	-	-	-
25,0	-	-	37,4	-	-	-
28,1	-	-	46,0	-	-	-
31,1	-	-	55,6	217	2,30	2,97
38,9	-	-	-	-	3,27	-
45,9	-	-	-	-	5,45	4,11
53,1	-	-	-	-	7,01	-
60,2	-	-	-	-	8,92	6,23
67,2	-	-	-	-	10,1	-
74,2	-	-	-	-	11,5	8,18
80,9	-	-	-	-	14,8	-
87,6	-	-	-	-	17,2	8,82
94,2	-	-	-	-	19,7	-
101	-	-	-	-	-	13,0
113	-	-	-	-	-	17,5
126	-	-	-	-	-	23,3
134	-	-	-	-	-	28,0

Fazendo-se gráficos dos valores de k_{obs} versus [amina] pode-se observar que a reação não é de primeira ordem em relação à concentração da amina (**Figura 5**). Em todos os casos, os valores k_1 e k_2 foram obtidos ajustando os dados com o uso da **Equação 2**. Os valores de k_1 e k_2 encontram-se na **Tabela 8**.

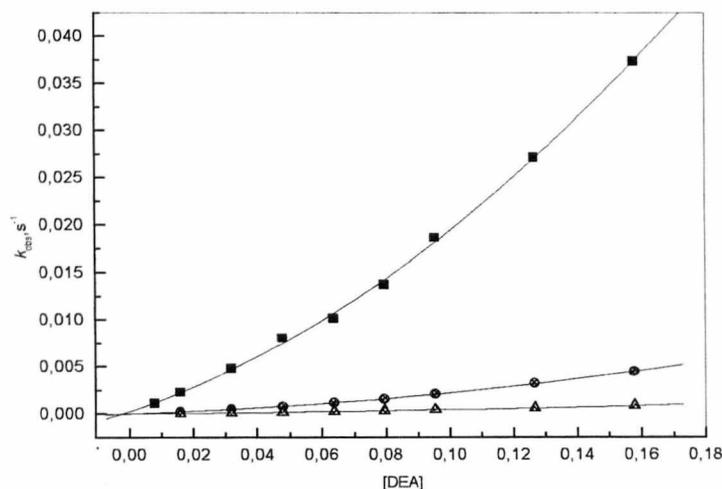


Figura 5. Efeito do substituinte sobre as reações de aminólise de anidridos na presença de DEA [4-NO₂ (■); 4-Br (●); 4-H (▲)].

Tabela 8. Efeito do substituinte sobre a aminólise dos anidridos 1 - 6 com DEA em DMSO a 25 °C.

Substrato	$10^3 k_1, \text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$	$10^2 k_2, \text{L}^2 \text{mol}^{-2} \text{s}^{-1}$	r^2
AN-4-NO ₂ -1,8-NAF (3)	111	75,5	0,9992
AN-4-Br-1,8-NAF (2)	10,9	11,0	0,9997
AN-2-COO ⁻ -1,8-NAF (6)	4,55	4,14	0,9995
AN-1,8-NAF (1)	3,10	1,28	0,9992
AN-4-COO ⁻ -1,8-NAF (5)	0,18	0,19	0,9962
AN-4-NH ₂ -1,8-NAF (4)	0,14	0,02	0,9948

Os dados cinéticos obtidos (**Tabela 8**) mostraram que a reatividade dos substratos segue a ordem: **3 > 2 > 6 > 1 > 5 > 4**. Como pode ser observado, à medida que os grupos doadores de elétrons são trocados por grupos retiradores de elétrons do anel, os valores das constantes de velocidade

observadas aumentam. Por exemplo, o efeito do grupo NO₂ na posição *para* é muito maior do que do grupo NH₂ na mesma posição, o que se justifica pelo fato de o grupo nitro ser forte retirador de elétrons, enquanto o grupo amino doa elétrons para o anel aromático.

Fazendo-se os gráficos dos logaritmos de k_1 e k_2 versus σ correspondentes, foi aplicada uma relação de Hammett e Taft para se determinar o efeito do substituinte sobre a reatividade do sistema naftaleno.⁶⁷ Foram usados, como valores de σ , valores de ΔpK colhidos da literatura para ácidos naftóicos 4 α -substituídos.⁶⁸ Usando-se os dados da **Tabela 9**, foi possível obter os valores dos coeficientes angulares (**Figuras 6 - 7**).

Tabela 9. Valores de ΔpK de Taft para diferentes substituintes na posição 4 α do ácido naftóico e de constantes de velocidade logarítmicas para os anidridos 1,8-naftálicos correspondentes.

Substrato	ΔpK (4 α) ^c	$\log k_1$	$\log k_2$
<i>p</i> -NH ₂	-1,09	-3,85	-3,68
<i>p</i> -H	0,00	-2,51	-1,89
<i>p</i> -Br	0,45	-1,96	-0,96
<i>p</i> -COO ⁻	-	-3,42	-2,73
<i>p</i> -NO ₂	1,25	-0,95	-0,12

^c Dados retirados da ref. 68.

Pode-se observar uma relação linear com coeficiente de correlação $r > 0,99$ para o gráfico de $\log k_1$ versus σ (**Figura 6**), o qual apresenta um valor de $\rho = 1,2$. No entanto, o gráfico do $\log k_2$ versus σ (**Figura 7**) apresenta um coeficiente de correlação linear $r > 0,99$ e um valor de $\rho = 1,6$. O grupo 4-COO⁻ não foi incluído no cálculo desta correlação linear por não apresentar valores de σ tabelados para o sistema naftaleno. Um valor de ρ apresentando esta magnitude é razoável para uma reação que inclui um ataque por um nucleófilo à carbonila. Foi demonstrado que este tipo de reação é normalmente favorecido por grupos que retiram elétrons do anel, tornando o carbono carbonílico mais elétron-positivo, o que favorece o ataque nucleofílico.⁶⁹

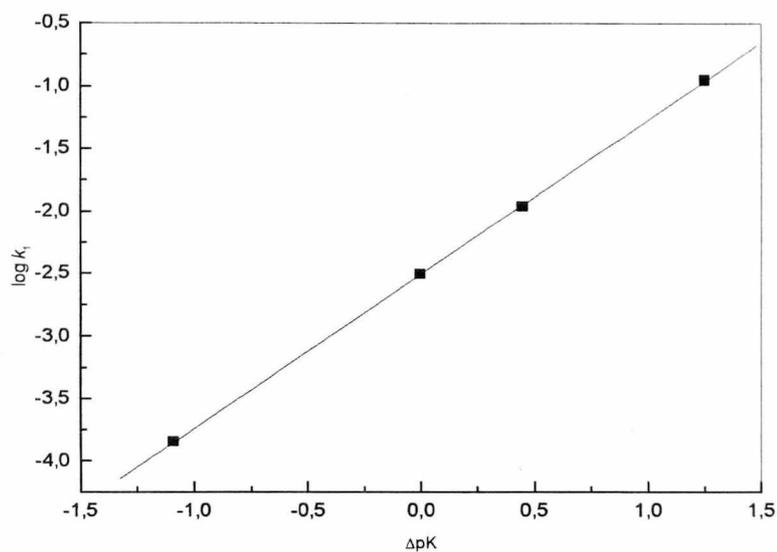


Figura 6. Influência dos valores de ΔpK (4α) sobre os valores de $\log k_1$ para a reação de DEA com anidridos 1,8-naftálicos substituídos.

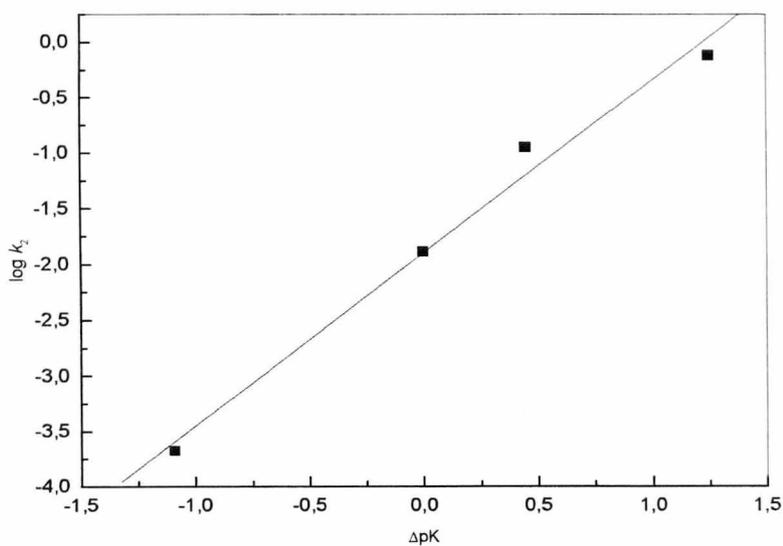


Figura 7. Influência dos valores de ΔpK (4α) sobre os valores de $\log k_2$ para a reação de **DEA** com anidridos 1,8-naftálicos substituídos.

3.3 – O efeito do nucleófilo sobre a aminólise

Os compostos aromáticos possuem um esqueleto de ligações dentro de um sistema difuso de elétrons, dispostos em orbitais moleculares cíclicos com forte caráter ligante.⁵⁹ Como consequência, estes compostos possuem grande tendência para sofrer reações de substituição por adição-eliminação.

A presença, em posição adequada, de substituintes que retiram elétrons, pode facilitar a formação de ligação do átomo de carbono do anel com o reagente nucleofílico e estabilizar o estado de transição.

A ocorrência de catálise básica em reações de substituição nucleofílica aromática com aminas tem sido extensivamente pesquisada desde que foi descoberta por Bunnett e seus colaboradores.⁷⁰⁻⁷³

Para verificar o efeito do nucleófilo sobre a aminólise dos anidridos foram estudadas as reações do anidrido **1** com piperidina (**PIPE**), morfolina (**MFA**), metilbutilamina (**MBA**), dietilamina (**DEA**), di-*n*-propilamina (**DPA**) em DMSO a 25°C. Os valores de k_{obs} obtidos encontram-se mostrados na **Tabela 8**. Os gráficos de k_{obs} versus [Amina] são apresentados na **Figura 8** e sugerem que, à medida que aumenta a concentração da amina, o valor da constante de velocidade observada aumenta de forma não linear.

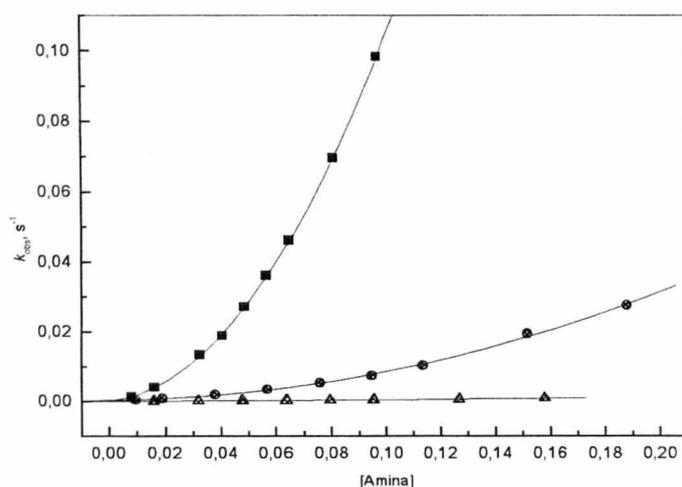


Figura 8. Efeito do nucleófilo sobre as reações de aminólise do anidrido **1** [PIPE (■); MFA (●); DEA (▲)].

Tabela 10. Valores de k_{obs} para a reação do anidrido **1** com diferentes aminas em DMSO a 25°C.

[PIPE] ^a ×10 ³	10 ³ k_{obs}, s^{-1}	[MFA] ^a ×10 ³	10 ⁴ k_{obs}, s^{-1}	[MBA] ^a ×10 ³	10 ⁴ k_{obs}, s^{-1}	[DEA] ^a ×10 ³	10 ⁵ k_{obs}, s^{-1}	[DPA] ^a ×10 ³	10 ³ k_{obs}, s^{-1}
8,16	1,35	9,55	3,74	7,03	2,16	16,0	1,92	235	1,02
16,3	4,04	19,1	7,40	14,1	5,59	32,0	9,00	292	1,39
32,6	13,4	38,1	18,6	28,1	15,1	47,9	14,8	347	1,83
40,7	18,8	57,1	34,1	42,0	29,4	63,8	20,2	392	2,26
48,8	27,2	75,9	52,9	55,9	50,2	79,6	29,5	456	2,09
56,9	36,0	94,8	73,6	69,9	70,6	95,4	38,5	509	3,48
64,9	46,0	114	103,3	83,6	98,0	127	55,1	561	4,16
81,0	69,5	152	194,1	97,4	125	158	82,6	612	4,78
97,1	98,2	188	274,9	111	157	311	217	235	1,02

^a Concentração em mol L⁻¹

Os resultados de k_1 e k_2 obtidos para estas reações estão contidos na **Tabela 11**.

Tabela 11. Efeito do nucleófilo sobre a aminólise do anidrido **1** em DMSO a 25°C.

Amina	10 ³ $k_1, L mol^{-1} s^{-1}$	10 ² $k_2, L^2 mol^{-2} s^{-1}$	r^2	pK _a
PIPE	93,2	945	0,9999	11,3
MFA	10,1	725	0,9982	8,49
MBA	2,74	10,5	0,9996	10,9
DEA	3,10	1,28	0,9992	11,1
DPA	1,98	0,96	0,9998	11,0

Verifica-se a seguinte ordem de reatividade: **PIPE > MFA > MBA > DEA > DPA**, que acompanha a ordem crescente de impedimento estérico, sugerindo a ocorrência de uma grande compressão estérica na formação da amida correspondente. Este resultado é o que se espera para uma reação com duas ou mais moléculas de amina participando do E.T., onde um aumento do volume do grupo alifático ligado à amina resulta em uma inibição significativa da reação.

3.4 – Parâmetros de ativação

Para fins de cálculos dos parâmetros de ativação, foram realizadas corridas cinéticas para as reações do anidrido 1,8-naftálico com **PIPE, MFA, MBA, DEA e DPA** em DMSO a 25, 30, 35, 40, 50, 55 e 60°C. Os dados experimentais obtidos para esta reação em função da mudança da temperatura para diferentes aminas apresentando a mesma concentração estão contidos na **Tabela 12**.

Por simples verificação dos dados tabelados, nota-se que as constantes de velocidade observadas aumentam com o aumento gradual da temperatura. O mesmo ocorre com o aumento gradual da concentração da amina, efeito verificado anteriormente no estudo do efeito do nucleófilo.

Os parâmetros de ativação foram calculados através das **Equações 3-5**, segundo a metodologia descrita no Capítulo 2 para as reações de aminólise do anidrido 1,8-naftálico na presença de diferentes aminas em DMSO. Os parâmetros de ativação para as reações de aminólise do anidrido são mostrados na **Tabela 13**. Os gráficos de Eyring, como os mostrados para a aminólise do anidrido 1,8-naftálico na **Figura 9**, forneceram coeficientes de correlação maiores que 0,99.

Tabela 12. Constantes de velocidade observadas para as reações de aminólise do anidrido **1** em DMSO com vários nucleófilos e temperaturas diferentes.

Amina	$t, ^\circ\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^5, \text{s}^{-1}$
DPA	25,0	4,94
	30,0	6,58
	40,0	12,9
	50,0	16,4
	55,0	18,8
	60,0	23,3
DEA	25,0	29,4
	30,0	30,7
	35,0	35,4
	40,0	38,3
	50,0	65,8
	55,0	75,2
MBA	25,0	247
	30,0	265
	40,0	308
	50,0	380
	55,0	429
	60,0	478
MFA	25,0	133
	30,0	148
	40,0	182
	50,0	218
	55,0	234
	60,0	240
PIPE	25,0	404
	30,0	418
	40,0	464
	50,0	515
	55,0	561
	60,0	586

Handwritten notes and calculations:

- $k_{\text{obs}} = \frac{4,94}{10^5}$
- $k_{\text{obs}} = 4,94 \times 10^{-5}$
- $2106 \cdot 10^{-5}$
- $3136 \cdot 10^{-5}$
- $5102 \cdot 10^{-5}$
- $4,94 \times 10^{-5}$
- $1,174$
- $5 = 1,174$

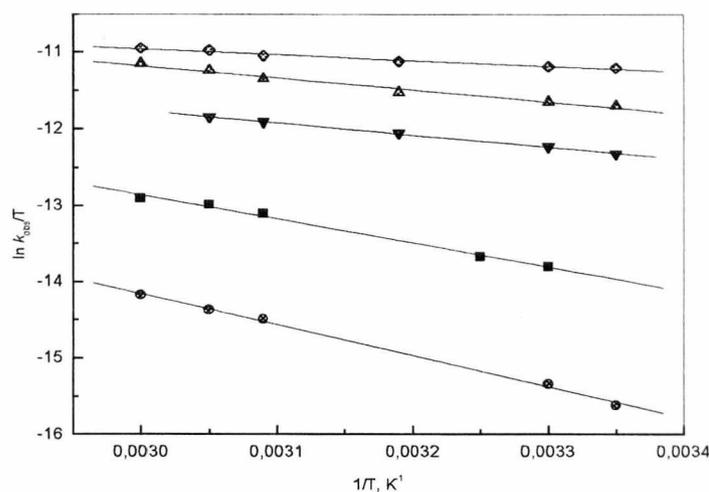


Figura 9. Influência da temperatura sobre as constantes de velocidade observadas para as aminólises do anidrido **1** com várias aminas: DEA (■); DPA (●); MBA (▲); MFA (▼); PIPE (◆).

Tabela 13. Parâmetros de ativação para a aminólise do anidrido **1** com diferentes nucleófilos em DMSO.

Amina	E_a , kJ mol ⁻¹	ΔH^\ddagger , kJ mol ⁻¹	ΔS^\ddagger , J K ⁻¹ mol ⁻¹	ΔG^\ddagger , kJ mol ⁻¹
PIPE	9,07	6,43	- 269	86,7
MFA	15,8	13,2	- 256	89,4
MBA	15,7	13,1	- 251	88,0
DEA	29,4	26,8	- 224	93,6
DPA	36,3	33,6	- 214	97,5

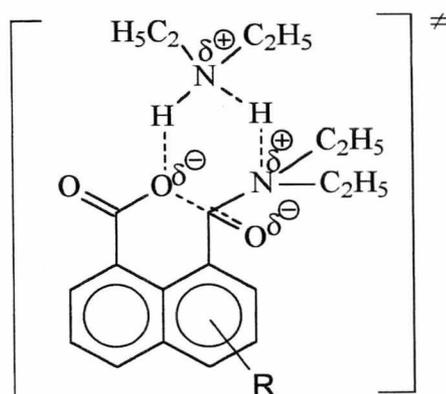
Na **Tabela 13** estão apresentados os parâmetros de ativação para as reações de aminólise do anidrido 1,8-naftálico na presença de várias aminas. As variações de entalpia de ativação (ΔH^\ddagger) são maiores para os processos em que aumenta o impedimento estérico causado pelas aminas e existe uma compensação entre os fatores entálpico e entrópico. Todos os valores para as variações de entropia de ativação (ΔS^\ddagger) se mostraram negativos. A comparação das variações de energia livre de ativação (ΔG^\ddagger) para as aminólises do anidrido estudado revela modificações na ordem de magnitude de 10 KJ quando as aminas foram variadas, enquanto os valores de ΔH^\ddagger mudaram cerca de 25 KJ.

3.6 – Considerações gerais

* Os compostos-modelo foram preparados com o principal objetivo da realização dos estudos cinéticos. Assim, nas sínteses, após a obtenção de quantidades suficientes dos produtos para este fim, não nos preocupamos com a otimização dos rendimentos.*

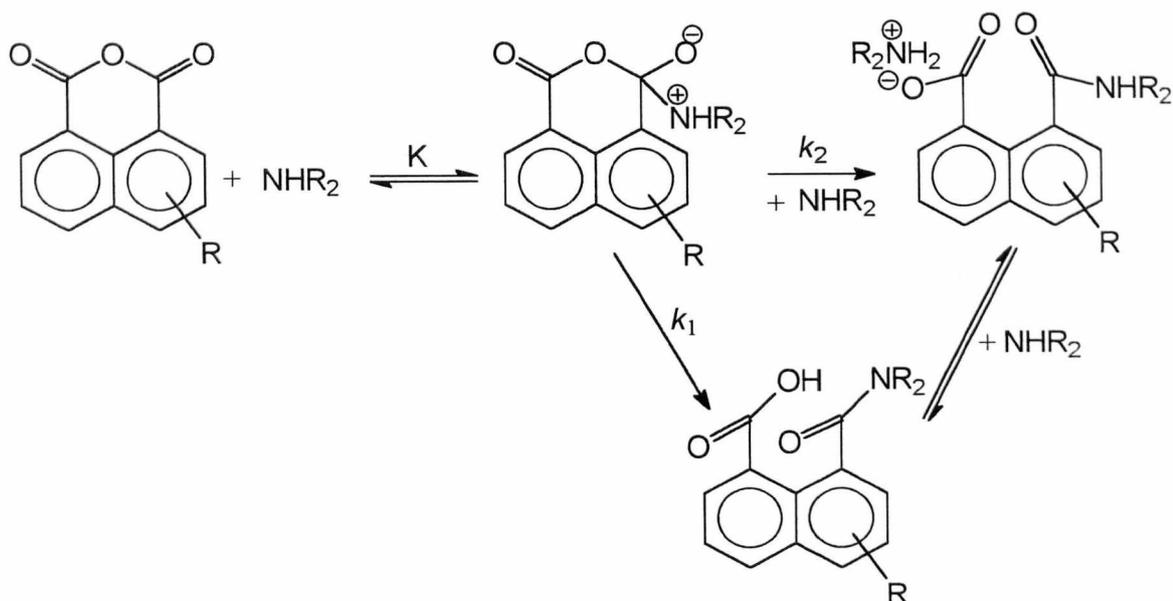
A presença do grupo carboxila na posição 2 do grupamento naftálico do anidrido 1,8-naftálico presumidamente atuaria assistindo anquimericamente a aminólise, aumentando a velocidade quando comparado com o grupo carboxila na posição 4 do grupamento naftálico do anidrido 1,8-naftálico. Estes compostos foram sintetizados para servirem de estudo para as aminólises resultando em modelos não miméticos para a catálise enzimática.

As evidências cinéticas obtidas levam-nos a considerar o processo em que a amina realiza o ataque nucleofílico sobre a carbonila do substrato, formando um intermediário tetraédrico dipolar. O colapso deste intermediário pode ocorrer de duas maneiras, com ou sem a participação de uma segunda molécula de amina conforme o **Esquema 18**. Se ela participa, um E.T. cíclico apresentando as cargas dispersas é formado, em um mecanismo concertado, semelhante à estrutura **7**. Alternativamente, um intermediário é formado por um mecanismo em etapas, sendo que este intermediário ganha importância crescente com a diminuição da polaridade do meio.



7

Embora se possa supor que o intermediário tetraédrico dipolar, T^\pm , resultante do ataque de nucleófilos, como as aminas alifáticas, ao grupo carbonila é relativamente reativo em solventes de alta polaridade, trata-se de um intermediário de alta energia em solventes de baixa polaridade. Druzian et al.⁷⁴ verificaram que as velocidades de reações de aminólise de 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas com aminas em vários solventes apróticos permitem uma separação mecanística em dois grupos de solventes. No primeiro grupo, observa-se que as reações em diclorometano e heptano são de terceira ordem com relação à amina, pelo fato destes solventes não formarem ligações de hidrogênio (quanto menor a capacidade de interação do solvente, maior deve ser a assistência necessária das moléculas de amina para que a reação possa ocorrer). O segundo grupo é formado pelas reações em **MeCN, 1,4-DIOXANO e THF**. Nestes casos, os processos são de segunda ordem com relação à amina, pois estes são considerados solventes básicos ou de basicidade moderada, que favorecem a formação de intermediários carregados e estabilizam cargas e o complexo ativado, diminuindo assim a barreira energética e aumentando, conseqüentemente, a velocidade da reação.



ESQUEMA 18

Valores de ρ pequenos têm sido usados como evidências para um mecanismo concertado em reações de ésteres com aminas. No presente trabalho, a aminólise dos anidridos 1,8-naftálicos em DMSO resultaram em constantes de velocidades k_1 e k_2 com valores de ρ iguais a 1,2 e 1,6, respectivamente.

Para o estudo com nucleófilos, os resultados obtidos indicam que o impedimento estéreo é acentuado com o aumento da cadeia da amina. Jencks⁵⁰ afirma que a aminólise de compostos carbonílicos ocorre com catálise básica geral, com a participação de uma segunda molécula de amina e que não ocorre por um mecanismo concertado se um intermediário tetraédrico resultar da adição da amina. Estas considerações da literatura, juntamente com os resultados aqui obtidos, sugerem o mecanismo por etapas em solventes que não formam ligações de hidrogênio (verificar na literatura). Considerando-se que o mecanismo concertado requer o encontro orientado de duas moléculas de amina no estado de transição, o impedimento estéreo da segunda molécula de amina não poderia de forma alguma ser irrelevante.

Finalmente, pode-se dizer que embora considerando-se que o intermediário T^\pm tenha uma estabilidade moderada, e que os resultados para as reações de aminólise dos anidridos mostram evidências para um mecanismo concertado, eles não são suficientes para eliminar totalmente a possibilidade alternativa do mecanismo por etapas, pois os dois são cineticamente indistinguíveis.

4 - CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no estudo cinético revelaram que é evidente a participação na assistência anquimérica do grupo carboxila na aminólise do anidrido 2-carbóxi-1,8-naftálico. O anidrido 2-carbóxi 1,8-naftálico é aproximadamente 22 vezes mais reativo que o anidrido 4-carbóxi 1,8-naftálico, sendo que os dois compostos reagem por mecanismo semelhante.

O efeito do solvente mostra que a polaridade do solvente aprótico influencia fortemente no mecanismo da reação de anidridos 1,8-naftálicos substituídos, afetando significativamente a ordem da reação em relação à concentração de amina.

O efeito dos substituintes no anel segue a ordem dos substratos: **4-NO₂** > **4-Br** > **4-H** > **4-COO⁻** > **4-NH₂**. Assim, grupos retiradores de elétrons aumentam a constante de velocidade do processo estudado.

O efeito do nucleófilo sobre a aminólise de anidridos 1,8-naftálicos substituídos mostra impedimento estéreo em relação ao aumento do volume do grupo alifático ligado à amina, resultando em uma inibição significativa da reação. A ordem de reatividade: **PIPE** > **MFA** > **MBA** > **DEA** > **DPA** sugere a ocorrência de uma grande compressão estérea na formação da amida correspondente.

As evidências cinéticas obtidas levam-nos a considerar o processo em que a amina realiza o ataque nucleofílico sobre a carbonila do substrato, formando um intermediário tetraédrico dipolar. O colapso deste intermediário pode ocorrer de duas maneiras, com ou sem a participação de uma segunda molécula de amina. Se ela participa, um E.T. cíclico apresentando as cargas dispersas é formado, por um mecanismo concertado ou, alternativamente, um intermediário é formado via um mecanismo por etapas. Este último intermediário ganha importância crescente com a diminuição da polaridade do meio.

A influência da temperatura sobre as reações de aminólise do anidrido 1,8-naftálico mostra que os valores das variações de entalpia de ativação (ΔH^\ddagger) são maiores para os processos em que aumenta o impedimento estéreo

causado pelas aminas. Os valores para as variações de entropia de ativação (ΔS^\ddagger) se mostraram negativos e as variações de energia livre de ativação (ΔG^\ddagger) são maiores conforme o aumento do grupo alifático ligado à amina.

5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VOET, D.; VOET, J. *Biochemistry*, 2ª edição, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995.
2. MENGER, F.M.; LADIKA, M. Fast Hydrolysis of an Aliphatic Amide at Neutral pH and Ambient –Temperature – A Peptidase Model *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6794-6796.
3. FRICK, L.; MAC NEELA, J. P.; WOLFENDEN, R. Transition State Stabilization by Deaminases: Rates of Nonenzymatic Hydrolysis of Adenosine and Cytidine. *Bioorg. Chem.*, 1987, 100 -108.
4. WOLFENDEN, R. Transition State Analogs for Enzyme Catalysis. *Nature*, 1969, 223, 704.
5. WOLFENDEN, R. Analog Approaches to the Structure of the Transition State in Enzyme Reactions. *Acc. Chem. Res.*, 1972, 5, 10.
6. LIENNARD, G. E. Enzymic Catalysis and Transition-State Theory. *Science*, 1973, 180, 149 –154.
7. MADER, M. M.; BARTLETT, P. A. Binding Energy and Catalysis: The Implications for Transition-State Analogs and Catalytic Antibodies. *Chem. Rev.*, 1997, 97, 1281 – 1301.
8. NISSEN, P.; HANSEN, N.; MOORE, P. B.; STITZ, T. A. The Structural Basis of Ribosome Activity in Peptide Bond Synthesis. *Science*, 2000, 289, 920 – 930.
9. WOLFENDEN, R.; SNIDER, M., The Depth of Chemical Time and the Power of Enzymes as Catalysts. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 938-945.
10. ROUGHTON, J. W. The Kinetics and Rapid Thermochemistry of Carbonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 2930-2394.

11. SNIDER, M.; WOLFENDEN, R. The Rate of Spontaneous Decarboxylation of Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 11507-11508.
12. FERSHT, A. R. *Enzyme Structure and Mechanism*, 2ª edição, Freeman, New York, 1985.
13. KIRBY, A. J. Enzyme Mimics, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 551-553.
14. GANDOUR, R. D. *Transition States of Biochemical Processes*, Plenum Press, New York, 1978, p. 529.
15. KIRBY, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1980, 17, 183.
16. GESSER, J. C. Reação de hidrólise intramolecular de ácidos N,N-dialquilnaftalâmicos: Um modelo não mimético de catálise enzimática. Florianópolis, 1997. 97 p. Tese de Doutorado em Química - Departamento de Química, UFSC, 1997.
17. YUNES, S. F. Assistência anquimérica pelo grupo carboxílico na hidrólise de monoalquil ésteres do ácido 1,8-naftálico. Estudo do mecanismo de reação por métodos experimentais e métodos teóricos com cálculos semi-empíricos. Florianópolis, 1997. Tese de Doutorado em Química - Departamento de Química, UFSC, 1997.
18. CLEMENTIN, R. M. Estudo de hidrólise de amidas derivadas do anidrido 2-carbóxi-1,8-naftálico. Efeito do grupo vicinal na velocidade de reação. Florianópolis, 2000. Tese Doutorado em Química – Departamento de Química, UFSC, 2000.
19. 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. Phys. Org. Chem.*, 1997, 10, 461- 465.

20. GESSER, J. C.; YUNES, S. F.; CLEMENTIN, R. M.; NOME, F. Reações Intramoleculares como Modelos não Miméticos de Catálise Enzimática. *Quím. Nova*, 1996, 15,
21. DOMINGOS, J.B. Reações intramoleculares de amidas e ésteres derivados da oxima do ácido 9-fluorenona-1-carboxílico. Síntese dos compostos modelo e estudo mecanísticos. Florianópolis, 1999. Dissertação de Mestrado em Química - Departamento de Química, UFSC, 1999.
22. McCLELLAND, R. A., Benzamide Oxygen-Exchange Concurrent With Acid-Hydrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5281-5282.
23. ILLUMINATTI, G.; MANDOLINI, L. Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules. *Acc. Chem. Res.*, 1981, 14, 95 – 102.
24. KIRBY, A. J.; LANCASTE, P. W. Structure and Efficiency in Intramolecular and Enzymic Catalysis – Catalysis of Amide Hydrolysis by Carbonyl – Group of Substituted Maleamic Acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1972, 2, 1206.
25. KNIPE, J.O.; COWARD, J. K. Role of Buffers in a Methylase Model Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 4339 – 4348.
26. KOSHLAND, D. E. A Source for the Special Catalytic Power of Enzymes: Orbital Steering. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1970, 66, 445-452.
27. DAFFORN, A.; KOSHLAND, D.E. Theoretical Aspects of Orbital Steering. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1971, 10, 2463.
28. CLEMENT, G. E. *Progr. Bioorg. Chem.*, 1973, 2, 177
29. THANASI, 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.*, 1966, 88, 747 – 752.

30. ROBERTS, J.D.; CASERIO, M.C. Basic Principles of Organic Chemistry. 2^a ed. Califórnia, Benjamin, 1977
31. SMAKUKA, E.; JENCKS, W. P. Mechanism of the Reaction of Imido Esters with Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 84, 3514.
32. BLACKBURN, G.M.; JENCKS, W. P. The Mechanism of the Aminolysis of Methyl Formate. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2638-2645.
33. JENCKS, W.P.; SATTERTHWAIT, A. C. The Mechanism of the Aminolysis of Acetate Esters. 1974, 96, 7018-7031.
34. JENCKS, W.P.; COX, M. M., Catalysis of the Methoxyaminolysis of Phenyl Acetate by a Preassociation Mechanism with a Solvent Isotope Effect Maximun. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 572-580.
35. JENCKS, W. P. Requirements for General Acid-Base Catalysis of Complex Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4731-4734.
36. KIRSCH, J. F.; KLINE, A. Acyl Substituent Effects in the General Base Catalyzed Ammonolysis Reactions of Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 1941-1945.
37. MENGER, F. M.; SMITH, J.M. Mechanism of Ester Aminolysis in Aprotic Solvents. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3824-3829.
38. HINE, J.; KOKESH, F.C. Rate and Equilibrium Constants for Each Step in the Reaction of Trimethylammonium Ions with Formaldehyde to Give Formocholine Cations in Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 4383-4388 .
39. JENCKS, W. P. Enforced General Acid-Base Catalysis of Complex Reactions and its Limitation. *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 425-432.

40. MENGER, F.M. Aminolysis and Amidinolysis of *p*-Nitrophenyl Acetate in Chlorobenzene – A Facile Bifunctional Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3081-3086.
41. MENGER, F. M.; VITALE, A. C. Anion-Catalysed Ester Aminolysis in a Hydrocarbon Solvent. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 4931-4934.
42. WALLENBERG, G.; BOGER, J.; HAAKE, P. Catalysis in Dipolar Aprotic Solvent – Proton-Relay Mechanism Resembling Mechanism of Action of Serine Enzymes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 4938-4942.
43. GORDON, M.; MILLER, J. G.; DAY, R. Effect of Structure on Reactivity. 2. Influence of Solvents on Ammonolysis of Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 1245-1250.
44. SAMI, A.; SHAWALI, A. S.; BIECHLER, S.S. Aminolysis of Esters. I. Kinetics and Mechanism in Anhydrous Dioxane. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 3020-3023.
45. ANDERSON, H.; SU, C.; WATSON, J. W., Aminolysis Reactions. I. Mechanism of Aminolysis and Amidinolysis of *p*-Nitrophenyl Acetate in Chlorobenzene. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 482-494.
46. SATCHELL, D.P.N.; SECEMSKI, I. I. Acylation. 29. Mechanism of Ester Aminolysis in Non-Hydroxylic Media and Effect of Nitrogen-Containing Leaving Groups. *J. Chem. Soc. B.* 1969, 130-133.
47. SATCHELL, D.P.N.; SECEMSKI, I. I. Acylation. 31. Preferred Transition States for Ester Aminolysis in Non-Hydroxylic Solvent. *J. Chem. Soc. B.*, 1970, 1013-1018.
48. MENGER, F.M.; SMITH, J. H. Aminolysis of Phenyl Salicylate in Acetonitrile. A Study of Intramolecular Catalysis in an Aprotic Solvent. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5346-5354.

49. RIVETTI, F.; TONELLATO, U. Kinetics of Ester Imidazolysis in Benzene. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1977, 1176-1179.
50. SATTERTHWAIT, A. C.; JENCKS, W. P. Mechanism of Aminolysis of Acetate Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7018-7031.
51. JENCKS, W. P. General Acid-Base Catalysis of Complex Reactions in Water. *Chem. Rev.*, 1972, 72, 705-710.
52. FURNISS, B.S.; HANNAFORD, A. J.; SMITH, P.W.G.; TATCHEL, A. R. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5^a ed., Longman: London, 1989.
53. FIESER, L. F.; PETERS, M. A. Condensations and Ring Closures in the Naphthalene Series. III. Peri-Succinoylacenaphthene. *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 4347 – 4356.
54. DOZEN, Y. Syntheses of All Isomers of Naphthalenetetracarboxylic Acids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1972, 45, 519-523.
55. MASKILL, H. Rates of Simple Chemical Reactions. In: The Physical Basis of Organic Chemistry, New York, Oxford University Press, 1985, 216-267.
56. KAMLET, M.J.; ABOUD, M. L.; TAFT, R. W. An Examination of Linear Solvation Energy Relationships. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1981, 13, 485.
57. DARCK, M.R.J. Solutions and Solubilities. Part II. Techniques of Chemistry, New York, vol. 3, 1976.
58. HUGHES, E. D.; INGOLD, C. K. Discussion of Constitutional and Solvent Effects on the Mechanism, Kinetics, Velocity and Orientation of Substitution. *J. Chem. Soc.*, 1935, 244.
59. INGOLD, C. K. Structure and Mechanism in Organic Chemistry. 2^a ed. Cornell, U.P., Ithaca, 1953.

60. GOULD, E.S. Mechanisms and Structures in Organic Chemistry. New York, Kapelusz, 1966.
61. MANCINI, P. M.E.; MARTINEZ, R. D.; VOTERO, L.R. Solvent Effects on Aromatic Nucleophilic Substitution. Part 3. The Kinetics of the Reaction of 2,4-Dinitrochlorobenzene with Piperidine in Aprotic Solvents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1984, 1133-1138.
62. MARTINEZ, R. D.; MANCINI, P. M.E.; VOTERO, L.R. Solvent Effects on Aromatic Nucleophilic Substitutions. Part 4. Kinetics of the Reaction of 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene with Piperidine in Protic Solvents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1986, 1427-1431.
63. BUNNETT, J.F.; MORATH, R.J. The Ortho:Para Ratio in Activation of Aromatic Nucleophilic Substitution by the Nitro Group. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 5051-5055.
64. JOHNSON, C. D. The Hammett Equation. New York, University Press, 1973.
65. HAMMETT, L. P. Physical Organic Chemistry. New York, McGraw-Hill, 1940.
66. BRUICE, T. C.; MAYAHI, M. F. The Influence of the Leaving Tendency of the Phenoxy Group on the Ammonolysis and Hydrolysis of Substituted Phenyl Acetates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 3067-3071.
67. PRICE, C.C.; MERTZ, E.C.; WILSON, J. Acid Dissociation Constants and Saponification Rate Constants for Some 1-Naphthoic and Thenoic Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 5131-5132.
68. STREITWISER, A. JR.; TAFT, R. W. *Progr. Phys. Org. Chem.*, 1968, 6, 245-255.

69. STEWART, R. A investigação de compostos orgânicos, Editora Edgard Blucher, São Paulo, 1969.
70. BUNNETT, J. F.; GARST, R.H. Base Catalysis of the Reaction of Piperidine with 2,4-Dinitrophenyl Phenyl Ether. Further Substantiation of the Intermediate Complex Mechanism for Aromatic Nucleophilic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3879-3882.
71. BUNNETT, J. F.; GARST, R. H. Kinetics of Reactions of Aniline and *n*-Butylamine with 2,4-Dinitrofluorbenzene. Search for Evidence of Catalysis by Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3875-3879.
72. BUNNETT, J. F.; BERNASCONI, C. Kinetics of Reactions of Piperidine with Ethers of 2,4-Dinitrophenol in 10% Dioxane – 90% Water. Dependence of Base Catalysis on the Group Displaced. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5209-5213.
73. ORNIK, J. A.; BUNNETT, J. F. Kinetics of the Separately Observable Formation and Decomposition of Intermediate Complex in Aromatic Nucleophilic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2417-2420.
74. DRUZIAN, J.; ZUCCO, C.; REZENDE, M.C.; NOME, F. Aminolysis of 2,2,2-Trichloro-1-Arylethanones in Aprotic Solvents. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4767-4771.