UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

CÁLCULOS DE SOLVATAÇÃO DE REAGENTES, INTERMEDIÁRIOS E COMPLEXOS ATIVADOS DE REAÇÕES DE HIDRÓLISE

Karina Shimizu Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. João Pedro Simon Farah

SÃO PAULO 31/08/2001

Ficha Catalográfica Elaborada pela Divisão de Biblioteca e Documenação do Conjunto das Químicas da USP.

Shimizu, Karina Cálculos de solvatação de reagentes, intermediários e complexos ativados de reações de hidrólise / Karina Shimizu. -- São Paulo, 2001. 90p.
Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Farah, João Pedro Simon
1. Físico química : Orgânica 2. Computador (Programa) aplicado à química 3. Composto carbonílico : Química orgânica I. T. II. Farah, João Pedro Simon, orientador.

"Cálculos de Solvatação de Reagentes, Intermediários e Complexos Ativados de Reações de Hidrólise"

KARINA SHIMIZU

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências - Área: Físico-Química.

Aprovado por: Prof. Dr. JOÃO PEDRO SIMON FARAH IQ - USP (Orientador e Presidente) Prof. Dr. JOSÉ MANUEL RIVEROS NIGRA IQ - USP

Profa. Dra: FLORÂNGELA MAIONCHI UEM

SÃO PAULO 31 DE AGOSTO 2001.

Agradecimentos

ao Prof. Dr. João Pedro Simon Farah, pela orientação e principalmente pela amizade durante esses anos;

ao Adilson, pelo incentivo em todos os momentos e por estar sempre ao meu lado;

aos colegas de laboratório, Sérgio e Augusto pelas discussões nem sempre proveitosas, mas divertidas;

ao Prof. Dr. Frank Hebert Quina, pela colaboração com livros, equipamentos e pela amizade;

ao Luís G. Dias, pela ajuda, amizade e troca de idéias;

à FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela bolsa concedida (projeto no. 99/00011-3).

Agradecimentosi
Índice de Tabelas iii
Índice de Figurasiv
Símbolos e Abreviaturas vii
Resumoix
Abstractxi
1. Introdução1
1.1 Reações de transferência de acila11.2 Hidrólise de carbonatos de diarila61.3 Efeitos do substituinte na reatividade91.4 Misturas de solventes15
2. Objetivos
3. Metodologia computacional
3.1 Programas183.2 Recursos computacionais183.3 Construção das moléculas183.4 Otimização de geometria193.5 Cálculos de solvatação22
4. Resultados e discussão:
4.1 Formaldeído
5. Conclusões
6. Bibliografia

Índice

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação dos oito mecanismos de reação de hidrólise.
Tabela 2-1: Distância de ligação C-O em moléculas com heteroátomos (Å)ª21
Tabela 2-2: Distância de ligação em complexos de ligações de Hidrogênio (Å) ^a 21
Tabela 3: Valores de energia livre calculados no AMSOL e dados da literatura
calculados por diferentes métodos (Wolfe et al., 1995)
Tabela 4: Energias livres (G) na fase gasosa e na água para reagentes e estados de
transição46
Tabela 5: Valores experimentais dos parâmetros em diferentes valores de a _{água} 50
Tabela 6: Valores de pK _a para os ácidos carboxílicos (Sarmini & Kenndler, 1999)58
Tabela 7: Valores de pK_a para o amilorida determinados por Barbosa et al. (1998)58
Tabela 8: Coeficientes e resultados estatísticos do ajuste dos pKs a polinômios de 2°
grau para a série de ácidos carboxílicos e para os duas ionizações da amilorida62
Tabela 9: Valores deG _{calc} para os ácidos benzóicos <i>m</i> -substituídos
Tabela 10: Valores deG_{calc} para as protólises da amilorida68
Tabela 11: Valores dos coeficientes da equação $G_{calc} = a + b + c_{2} + d_{2} da$
energia de solvatação pelos parâmetros solvatocrômicos para ácidos benzóicos e
para a amilorida

Índice de Figuras

Figura 1: Gráfico de k _{obs} verus ⁻ para a reação de formação do semicarbazona14
Figura 2: Estrutura do intermediário tetraédrico contendo 3 moléculas de água27
Figura 3: Estado de transição (ET2) para o formaldeído, mostrando os deslocamentos
dos prótons das moléculas de água protonando o oxigênio da carbonila, cujo
carbono sp² planar transforma-se no intermediário tetraédrico. A animação do
modo vibracional imaginário na coordenada de reação conecta o estado de
transição com o reagente e o produto. O método utilizado para o cálculo foi
pBP86/DN**, apresentando uma frequência imaginária igual a 889 cm ⁻¹ (estrutura
4)29
Figura 4: Esquema de estrutura de formaldeído com duas moléculas de água33
Figura 5: a) Estrutura do carbonato de difenila, onde estão apresentadas as distâncias
(Å) O […] H de duas ligações de hidrogênio; b) Superfície de densidade do Homo,
onde a cor azul representa carga negativa
Figura 6: a) Estrutura do carbonato de bis(2,4-dinitrofenila), onde estão apresentadas
as distâncias (Å) O H de duas ligações de hidrogênio; b) Superfície de densidade
do Homo, onde a cor azul representa carga negativa
Figura 7: CDNF com as 3 águas + duas águas mostrando as ligações cujo
comprimento foi variado
Figura 8: Gráfico com a curva da busca do estado de transição, onde a distância de
ligação C-O está em Å
Figura 9: Gráfico das cargas eletrostáticas versus distância da ligação (Å) carbono
carbonílico com o oxigênio da água41

Figura 10: a) Estado de transição para o carbonato CDNF com 3 águas solvatando
mais 2 águas atacando; b) Superfície de densidade do Homo42
Figura 11: Complexo dos reagentes para o carbonato com 2 águas mostrando as
ligações que estão sendo variadas44
Figura 12: Gráficos entre os valores experimentais interpolados dos parâmetros ₂ ,
$_{\rm 2},~$, , $n_{\rm D},$ e Atividade da água e os valores correspondentes obtidos pela
Equação 9 (adição pesada pela composição de misturas água/acetonitrila)51
Figura 13: Gráficos entre os valores experimentais interpolados dos parâmetros ₂ ,
$_2$, , n_D , e atividade da água versus os valores correspondentes obtidos pela
adição pesada pela composição de misturas água/acetonitrila, usando a atividade
da água53
Figura 14: Gráficos entre os valores experimetais interpolados dos parâmetros ₂ ,
$_{2}$, , n_{D} , e X_{agua} e a atividade da água, mostrando a região de inflexão em cada
caso, entre 0,75 e 0,8054
Figura 15: Gráficos entre os valores experimetais interpolados dos parâmetros ₂ ,
$_2,\ ,n_D,\ ea_{\acute{a}gua}$ versus a fração molar de água56
Figura 16: Gráficos entre os valores experimetais de $pK_a e X_{agua,}$ a fração molar de
água; as curvas representam ajustes a polinômios de 2º grau60
Figura 17: Gráfico entre os resíduos dos ajustes a polinômios de 2º grau e os valores
de pK _a dos ácidos e dos dois pKs da Amilorida63
Figura 18: Comparação entre os perfis de variação de $pK_1(\blacksquare) e pK_2(\bullet)$ em função de
X _{água} para a amilorida65
Figura 19: Ajustes a funções sigmoidais dos pKs dos ácidos m-substituídos,
semelhantes ao segundo pK da amilorida66

Figura 20: $G_{calc}/kcal.mol^{-1}$ calculados em função de $X_{água}$
Figura 21: Gráficos de $G_{calc}/kcal.mol^{-1}$ calculados em função dos pKs
experimentais71
Figura 22: Gráficos de $G_{calc}/kcal.mol^{-1}$ calculados em função de $E_T(30)$ e $E_T(30)$
em função de X_{agua}
Figura 23: Gráficos dos pKs experimentais versus E _T (30)73
Figura 24: Carbonato de dinitrofenila solvatado em misturas de W/AN mais três
moléculas de água solvatadas em misturas de W/AN (kcal/mol) x o Carbonato de
dinitrofenila com três moléculas de águas solvatado em misturas de W/AN
(kcal/mol)78
Figura 25: Carbonato de dinitrofenila solvatado em misturas de W/AN mais duas
moléculas de água solvatadas em misturas de W/AN (kcal/mol) x o Carbonato de
dinitrofenila com duas moléculas de águas solvatado em misturas de W/AN
(kcal/mol)79
Figura 26: Gráfico do G (kcal/mol) calculado pela diferença entre o estado de
transição com as três solvatando e as duas águas de ataque e o carbonato CDNF
versus G [#] experimental em kcal/mol81
Figura 27: A) Gráfico do $G^{\#}$ experimental (kcal/mol) versus a fração molar X_{agua} ; B)
Gráfico do G calculado (kcal/mol) por X _{água} 82
Figura 28: Carbonato de CDNF com 3 + 2 moléculas de água no estado de transição
menos carbonato de CDNF com 3 + 2 moléculas de água reagente (kcal/mol) e
Carbonato de CDNF com 2 moléculas de água no estado de transição menos
carbonato de CDNF com 2 moléculas de água reagente (kcal/mol) x X_{agua} , na faixa
de fração molar de água 0,40 a 1,0083

Símbolos e Abreviaturas

CF	carbonato de difenila
CNF	carbonato de bis (4-nitrofenila)
CDNF	carbonato de bis (2,4-dinitrofenila)
	constante do substituinte de Hammett
	constante da reação de Hammett
k _{obs}	constante de velocidade da reação
2/	capacidade de doar ligações de hidrogênio
2/	capacidade de receber ligações de hidrogênio
	polaridade/polarizabilidade
LSER	relações lineares de energia livre de solvatação
R	reagente
ET	estado de transição
Р	produto
CR	complexo do reagente com três moléculas de água
TS	estado de transição com três moléculas de água
СР	complexo do produto com três moléculas de água
Es	energia de solvatação
W/AN	mistura água/acetonitrila
X _{água}	fração molar de água
	tensão superficial
n _D	índice de refração
	constante dielétrica

Xacetonitrila fra	ção molar	de acetonitrila
-------------------	-----------	-----------------

aw atividade	da água
--------------	---------

- E_T(30) fenolato de 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenil-N-piridínio)
- SCF self-consistent field (campo auto-consistente)
- DFT density functional theory (teoria do funcional de densidade)
- pBP perturbative Becke-Perdew (Becke-Perdew perturbativo)

Resumo

Além do interesse intrínseco pelos seus aspectos mecanísticos, as reações de hidrólise de compostos carbonílicos apresentam também a interessante particularidade da reação pelo próprio solvente, a água. Dentre estas reações, conhecidas como "reações de água" (Robertson, 1967; Johnson, 1967), estudou-se neste trabalho a hidrólise de carbonatos, através do cálculo das energias de transferência da fase gasosa para o solvente, de reagentes (R), estado de transição (ET) e produtos (P). O estudo da solvatação de modelos moleculares para R e ET indica uma correlação entre reatividade e estrutura molecular.

Os resultados usando o enfoque de "super-molécula" mostram maior concordância com os dados experimentais do que o cálculo de solvatação da molécula simples e indicam que a solvatação dos modelos de ET é mais eficiente que para R e, portanto, há um aumento da reatividade.

O estudo mais detalhado das estruturas de R, ET e P, em misturas água/acetonitrila para carbonatos de difenila e bis(2,4-dinitrofenila), sugere a existência de duas ligações de hidrogênio: entre o oxigênio da água do "cluster" e um dos hidrogênios dos anéis aromáticos (CF e CDNF), e entre o hidrogênio da água e o oxigênio do grupo nitro do outro anel aromático (CDNF).

A consequente diminuição da liberdade conformacional em relação à fase gasosa, provocada por estas ligações de hidrogênio (CF e CDNF), expõe um dos hemisférios da carbonila ao ataque da água, provocando então uma aceleração entrópica do processo. Os efeitos eletrônicos, devidos às ligações de hidrogênio, estão de acordo com a maior acidez esperada dos hidrogênios dos anéis do CDNF em relação ao CF. Também mostram uma compensação no CDNF, pouco contribuindo para alterar a densidade eletrônica no seu carbono carbonílico, enquanto que indica uma soma de efeitos no CF, contribuindo então para um aumento desta densidade eletrônica no CF, de acordo com sua conhecida baixa reatividade.

O trabalho permite ainda concluir sobre o relativo sucesso do uso de método semi-empírico PM3 e modelo relativamente simples de solvatação (Cramer & Truhlar, 1991), para o cálculo de energia de transferência em misturas de água/acetonitrila, na faixa de fração molar da água (0,40 a 1,00) onde o método apresenta resultados concordantes com os valores experimentais.

Abstract

In addition to their intrinsic mechanistic interest, hydrolysis reactions of carbonyl compounds in aqueous media exhibit the interesting peculiarity of direct reaction with the solvent itself, *i.e.*, water. In the present work, we have investigated a representative example of one of these "water reactions" (Robertson, 1967; Johnson, 1967), the hydrolysis of carbonates, via quantum chemical calculation of the free energies of transfer of the reagents (R), the transition state (TS) and the products (P) from the gas phase to water. A model study of the solvation of R and TS points to a correlation between reactivity and molecular structure.

Results using the "super-molecule" approach show greater agreement with experiment than solvation calculations on the isolated molecule and imply that the solvation of the TS is more effective than that of R in increasing reactivity.

A more detailed study of the structures of R, TS and P for diphenyl- (DPC) and bis(2,4-dinitrophenyl)carbonates (DNPC) in acetonitrile/water mixtures suggests the existence of two possible types of hydrogen bonds, *i.e.*, between oxygen of the water cluster and an aromatic ring hydrogen (DPC and DNPC) or, in the case of DNPC, between the protons of water and the oxygens of the nitro group of the second aromatic ring. The decrease in conformational degrees of freedom relative to the gas phase provoked by these hydrogen bonds exposes one of the hemispheres of the carbonyl group to attack by water, resulting in an entropic acceleration of the reaction.

The electronic effects on the hydrogen bonds are in line with the greater acidity of the aromatic ring hydrogens of DNPC relative to those of DNP. In DNPC, there is a compensation effect, with very little alteration of the electron density on the carbonyl carbon, while in DPC a sum of effects increases the electron density on the carbonyl carbon, in line with the known lower reactivity of the latter.

This work points to the relative success of the semi-empirical PM3 method combined with relatively simple solvation models (Cramer & Truhlar, 1991) for calculating free energies of transfer involving acetonitrile/water mixtures in the water mole fraction range from 0.40-1.00.

1. Introdução

1.1 Reações de transferência de acila

As reações de transferência de acila catalisadas enzimaticamente são essenciais para a vida. O estudo de hidrólise de ésteres catalisada por base é muito importante em muitos processos biológicos, como por exemplo, o metabolismo do neurotransmissor acetilcolina e a degradação da cocaína (Zhan et al., 2000). A descoberta de que certas enzimas podem ligar-se covalentemente com seus substratos para formar intermediários do tipo enzima-substrato, sugere que o mecanismo de ação das enzimas não é fundamentalmente diferente de outras reações químicas (Jencks, 1969). Portanto, o estudo de reações em meio homogêneo pode servir de modelo para a compreensão dos processos enzimáticos (Bell, 1966; Huskey & Schowen, 1987; Tewari et al., 1995).

A hidrólise de derivados de ácidos carboxílicos ocorre de forma espontânea somente quando o grupo acila é ativado por grupos receptores de elétrons e/ou quando o grupo abandonador é pouco básico, ou seja, quando o p K_a é baixo (Jencks, 1961). Os derivados de ácidos carboxílicos reagem caracteristicamente por substituição, pois os grupos –OH, –OR, –NH₂, –OCOR, e –SR são pouco básicos e portanto bons grupos abandonadores (Carroll, 1998). Quando não se tem um bom grupo abandonador, a hidrólise de ésteres torna-se menos reativa; portanto para se aumentar a reatividade pode-se usar a catálise ácida ou a básica.



Esquema 1: Esquema geral para a catálise (A) ácida e (B) básica.

Na catálise básica, a espécie de ataque ao carbono carbonílico é o nucleófilo OH⁻. A catálise ácida da reação torna o carbono carbonílico mais positivo e portanto mais propício ao ataque por um grupo nucleófilo. O Esquema 1 apresenta de forma geral as reações de hidrólise catalisadas por base e por ácido.

Ingold classificou a catálise ácida e básica de hidrólise de ésteres em oito possíveis mecanismos, dependendo dos seguintes critérios:

- catálise ácida ou básica;
- reação unimolecular ou bimolecular;
- clivagem acila ou alquila.

sendo que todos os oito mecanismos ou são dos tipos $S_N 1$, $S_N 2$ ou mecanismo do tipo tetraédrico. Na Tabela 1 encontram-se os vários mecanismos, a sua classificação e o tipo de mecanismo envolvido (March, 1992).

Tabela 1: Classificação dos oito mecanismos de reação de hidrólise.		$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$R = C = OR' \xrightarrow{H^+}{\longrightarrow} R = C = OR' \xrightarrow{H^+}{\longrightarrow} R = C = OH + R^+ \xrightarrow{H_2O}{B} \bigoplus_{lenta} R = R'OH$	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$R = C = OR' \xrightarrow{\text{lenta}} R = C = OR' \xrightarrow{\text{OH}^{-}} R = C = OH + OR'^{-} \xrightarrow{\text{OH}^{-}} R = C = OH + OR'^{-} \xrightarrow{\text{OH}^{-}} R = C = O^{-} + R'OH$	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$R \longrightarrow C \longrightarrow OR' \xrightarrow{\text{lenta}} R \longrightarrow C \longrightarrow O^{-} + R'^{+} \longrightarrow R'OH_{2} \longrightarrow R'OH_{2} \longrightarrow R'OH$	$\begin{bmatrix} 0 \\ R^{-}C^{-}OR^{-} & \frac{OH^{-}}{R^{-}} \end{bmatrix}$
Tabela				R—(<u> </u>	ico R(R—(
	Tipo	$S_{\rm N}1$	Tetraédri	$S_N 1$	$S_N 2$	$S_{N}1$	Tetraédri	$S_N 1$	$S_N 2$
	Nome Ingold	A _{AC} 1	$A_{AC}2$	$A_{\rm AL}1$	$A_{AL}2$	$B_{AC}1$	$B_{AC}2$	$B_{AL}1$	$B_{AL}2$
		Clivagem acila		məgevil) alquila		vagem acila Julia		vilD ols	
		Catálise ácida				Catálise básica			

مناكياته لم 7 · ٤ ζ

3

O mecanismo mais comum para a catálise básica é o $B_{AC}2$, que apresenta mecanismo do tipo tetraédrico e clivagem acila-oxigênio. O mecanismo $B_{AC}2$ pode ser comprovado através de estudos com isótopos marcados. A hidrólise de benzoatos de etila, isopropila ou t-butila marcados no ¹⁸O do grupo carbonílico mostra que pouco do ¹⁸O marcado é perdido do éster. Este resultado é mais facilmente explicado por um mecanismo envolvendo um intermediário tetraédrico.

A hidrólise alcalina de éster pode ocorrer por catálise básica geral (Esquema 2) ou nucleofílica (Esquema 3) e não somente pelo ataque do íon hidróxido apresentado até o momento. Para esta catálise utiliza-se usualmente a forma básica de um tampão, como por exemplo, o imidazol. O tampão pode agir tanto na catálise básica geral como na catálise nucleofílica; o que determina qual tipo de catálise irá ocorrer é o grupo abandonador. Bons grupos abandonadores, por exemplo acetato de p-nitrofenila favorecem a catálise nucleofílica, já maus grupos abandonadores, como por exemplo acetato de etila, favorecem a catálise básica geral.

O ataque do nucleófilo à carbonila do éster é o passo limitante da reação quando o grupo abandonador é bom, pois para que o mecanismo nucleofílico possa ocorrer é necessário que a basicidade do grupo abandonador seja baixa. Conforme a basicidade do grupo abandonador aumenta, a etapa lenta vai mudando, pelo fato do ataque do nucleófilo tornar-se mais rápido do que a saída do grupo abandonador. Neste ponto a catálise nucleofílica torna-se pouco eficiente e então a catálise básica geral passa a atuar.



Esquema 2: Esquema para catálise básica geral.



Esquema 3: Esquema para catálise nucleofílica.

No caso de catálise ácida, o mecanismo mais comum é o $A_{AC}2$, que pode ser observado utilizando-se estudos com substâncias isotopicamente marcadas, como no caso da catálise básica. A transferência interna de próton como apresentada nas estruturas A e B da Tabela 1 pode não ocorrer diretamente, mas sim através do solvente. O mecanismo de hidrólise de ésteres catalisada por ácido depende da estrutura do éster e das condições da reação. Yates (1971) concluiu que a hidrólise de éster primário ocorre pelo mecanismo $A_{AC}2$ abaixo de 90% de H₂SO₄, mas muda para o mecanismo $A_{AC}1$ em solução com concentrações mais altas de ácido sulfúrico, ou seja baixa concentração de água.

O aspecto mais interessante destes estudos em água é a possibilidade de ocorrer reação pelo próprio solvente, atuando assim como reagente de adição à carbonila e como solvente simultaneamente, como está apresentado no Esquema 4. Estas reações conhecidas como "reações de água" apresentam água neutra como reagente e o trabalho de dessolvatar os reagentes parece simplificado já que aparentemente somente o composto carbonílico hidratado passaria de reagente para estado de transição (Robertson, 1967; Johnson, 1967).

1.2 Hidrólise de carbonatos de diarila

Os carbonatos são uma classe particular de ésteres. O Esquema 5 mostra a hidrólise básica de carbonatos de diarila com duas etapas, sendo que a primeira etapa é a determinante da velocidade da reação.



Esquema 4: Esquema genérico para uma "reação de água".



Esquema 5: Representação do mecanismo de reações de hidrólise básica de carbonatos de diarila.

Fife e McMahon (1970) determinaram que para a hidrólise do carbonato de bis (4-nitrofenila), CNF, invariavelmente produz dois mols de p-nitrofenol a partir de um mol de carbonato, sendo que a primeira etapa é a etapa lenta. El Seoud et al. (1997) também determinaram que a hidrólise do carbonato de bis (2,4-dinitrofenila), CDNF, produz dois mols de 2,4-dinitrofenol para cada mol de carbonato hidrolisado e, por analogia com o CNF, concluíram que a primeira etapa é a etapa limitante da reação. Outra contribuição para esta conclusão foi a não determinação do primeiro intermediário.

Essas reações de hidrólise apresentam uma faixa de pH onde a velocidade é pH independente, ou seja não há catálise básica ou ácida. Nesta faixa a hidrólise é espontânea e a água atua como "base geral".

Os carbonatos CNF e CDNF apresentam estruturas muito semelhantes, além de valores semelhantes dos seus efeitos isotópicos cinéticos. Gopalakrishvan e Hogg (1984) propuseram um estado de transição do CNF possuindo uma molécula do carbonato e duas moléculas de água, sugerindo então, por analogia que o estado de transição do CDNF contém além do carbonato duas moléculas de água também. A estrutura do Esquema 6 é a estrutura proposta para o estado de transição para carbonatos de diarila.



Esquema 6: Esquema do estado de transição da hidrólise espontânea de carbonato de diarila.

Nesta representação uma molécula de água age como uma "base geral", para outra molécula de água atuar como nucleófilo de ataque ao carbono carbonílico do carbonato. O próton H_a contribui com um efeito isotópico primário, enquanto que os dois prótons H_b contribuem com um efeito isotópico secundário. O próton H_c não contribui para o efeito isotópico, pois quase não há mudanças na sua ligação química.

Outro fator que sugere que há duas moléculas de água no estado de transição tanto para CNF como para CDNF é o estudo de inventário protônico, que novamente apresentou duas águas no estado de transição para ambos os carbonatos (Menger et al, 1976; Gopalakrishnan & Hogg, 1984; El Seoud et al., 1997).

Estas reações de hidrólise de carbonatos CNF e CDNF são exemplos bastante interessantes das "reações de água", pois permitem estudos sobre as propriedades da água.

1.3 Efeitos do substituinte na reatividade

O estudo dos efeitos que diferentes substituintes possuem na reação, ajuda a entender o mecanismo destas reações. A correlação linear mais empregada é a apresentada por Hammett, onde foram relacionados apenas os efeitos eletrônicos dos substituintes com a reatividade, pois uma correlação que envolva os efeitos eletrônicos e estéricos simultaneamente é muito complexa.

A equação proposta por Hammett correlaciona a posição de equilíbrio com o efeito do substituinte, como apresentada na equação 1.

$$\log \left(K/K_0 \right) = \tag{1}$$

9

onde K_0 é a constante de equílibrio para a reação tendo o hidrogênio como substituinte, K é a constante de equilíbrio para a reação com um substituinte X no lugar do hidrogênio, é a constante do substituinte, que mede o efeito eletrônico do substituinte X naquela posição em específico e é a constante da reação, que mede a sensibilidade da reação em relação ao efeito eletrônico do substituinte naquela posição.

Esta equação apresenta quatro incógnitas, ou seja, K não pode ser determinada sem se conhecer K_0 , para o substituinte presente e desta reação. A maneira encontrada por Hammett para solucionar esse impasse foi considerar para a dissociação de derivados de ácido benzóico em água a constante da reação sendo igual a um. A constante de equilíbrio K_0 é a constante de dissociação do próprio ácido benzóico, então a equação pode ser simplificada para a equação 2.

$$= \log (K/K_{\rm H}) \text{ para} = 1$$
 (2)

No caso do substituinte ser o hidrogênio, Hammett considerou sendo igual a zero. Para os outros substituintes estudados o foi calculado a partir da fórmula apresentada na equação 2. Utilizando-se os valores de obtidos através desta abordagem é possível a análise quantitativa dos efeitos do substituinte em outras reações, sejam elas de equilíbrio ou processos cinéticos (Carroll, 1998), supondo que os grupos exerçam sempre o mesmo efeito.

O mesmo substituinte pode ter valores de diferentes dependendo da posição onde ele se encontra, ou seja, se ele está na posição *para* ou *meta*; por exemplo o grupo NH_2 possui _p igual a – 0,66 e _m igual a – 0,16 (McDaniel et al., 1958). Isto deve-se ao fato de que o grupo NH_2 é um grupo doador de eletróns e como o efeito de ressonância

é mais pronunciado na posição *para* do que na posição *meta*, a magnitude do aumenta quando o substituinte está em *para*. Em outras palavras os efeitos indutivos e de ressonância são diferentes para os substituintes na posição *para* e na posição *meta* e são estes efeitos que determinam a magnitude do .

Outro ponto importante que deve ser lembrado é que em reações de compostos aromáticos p-substituídos que apresentam um centro reacional fortemente doador de elétrons, o efeito de substiuintes receptores de elétrons possuem um efeito de ressonância maior do que é refletido nos valores de $_p$. Deste modo deve-se utilizar valores especiais de , conhecidos com $_$. O mesmo ocorre para reações que possuem centro reacional agindo como aceptores de elétrons, na presença de grupos doadores de elétrons na posição, sendo então necessário utilizar-se uma nova escala de valores de , conhecido como $^+$. A necessidade de se utilizar valores especiais de sugere que quando são usados valores de $_$ é que pode ser formada e estabilizada uma carga negativa no estado de transição da etapa limitante da velocidade, enquando que a utilização de $^+$ sugere que uma carga positiva está sendo formada e estabilizada no estado de transição da etapa limitante da velocidade.

Sabendo-se dos valores de para os diferentes substituintes pode-se então construir um gráfico de log (K/K₀) por . Se este gráfico resultar em uma correlação linear podemos dizer que temos a correlação linear de Hammett e o coeficiente angular desta reta é a constante da reação, . Esta correlação linear indica que a reação é influenciada de forma consistente por substituintes doadores ou receptores de elétrons. Existem duas interpretações para a análise da magnitude de . A primeira delas sugere que um valor positivo de significa que a constante de equilíbrio ou a velocidade da reação aumenta com substituintes receptores de elétrons, por outro lado um valor 11

negativo de indica que a reação é favorecida por substiuintes doadores de elétrons. A segunda interpretação sugere que um valor positivo de indica que uma carga negativa está sendo formada (ou há uma diminuição da carga positiva) no estado de transição para processos cinéticos ou no produto para reações de equilíbrio, e um valor negativo de indica que uma carga positiva está sendo formada (ou há uma diminuição da carga negativa) no estado de transição da carga negativa) no estado de transição ou no produto. Valores de muito pequenos sugerem que pouca ou nenhuma carga está sendo formada.

Outra informação importante que pode-se obter a partir do gráfico de log (K/K₀) ou log k_{obs} por é sobre a determinação de mecanismo de reação. Em alguns casos a correlação de Hammett não é linear, e isto acontece quando temos uma reação que envolve mais de uma etapa. Nestes casos um substituinte doador de elétrons, por exemplo, pode ajudar um das etapas tornando a outra etapa da reação como limitante da velocidade. O Esquema 7 mostra uma reação que a sua primeira etapa é favorecida tanto no seu equílibrio como na velocidade por substituintes receptores de elétrons no aldeído, enquanto que a segunda etapa é favorecida por substituintes doadores de elétrons no aldeído (Anderson & Jencks, 1960). Esta reação em pH igual a 3,9 apresenta a primeira etapa como limitante da velocidade para substituintes receptores de elétrons, mas a etapa limitante muda para a segunda etapa para substituintes doadores de elétrons, portanto a correlação de Hammett não é linear, como demonstra a Figura 1.



Esquema 7: Esquema do mecanismo de reação de formação do semicarbazona a partir de benzaldeído e semicarbazida.



Figura 1: Gráfico de k_{obs} verus - para a reação de formação do semicarbazona.

1.4 Misturas de solventes

As misturas binárias aquosas são usadas com diferentes objetivos, dentre os quais está a utilização em cromatografia líquida como fase móvel (Barbosa et al., 1997), sínteses orgânicas, estudos cinéticos, etc. A importância então de se estudar a solvatação em misturas de solventes é procurar elucidar os seus efeitos na reatividade das reações químicas, como por exemplo, o seu efeito na constante de velocidade da reação, na variação do valor de pK_a, pH e no equilíbrio da reação (Barbosa et al., 1997; Engberts, 1982; Reichardt, 1994). Iniciando o estudo com as observações feitas para solvente puro, onde já se tem um ambiente bastante complexo.

O uso de misturas de solventes abre um campo muito grande de possibilidades como a solvatação preferencial e efeitos de variações de algumas propriedades solvatocrômicas específicas do meio, como sua capacidade de doar átomos de hidrogênio para a formação de ligações de hidrogênio, medido por ₂, sua capacidade de aceitar ligações de hidrogênio, ou ₂, sua polaridade/polarizabilidade, , etc. (Marcus & Migron, 1991a).

Misturas binárias de água-acetonitrila são miscíveis em toda a faixa de composição e parecem macroscopicamente homogêneas, mas acredita-se que as moléculas dos solventes não estão distribuídas igualmente por toda a solução, mas sim que a composição da vizinhança imediata do soluto sempre difere da composição do seio da mistura (Wakisaka et al., 1995). A solvatação preferencial é descrita como o excesso ou a escassez de uma das espécies nesta vizinhança imediata.

A análise da entalpia da mistura pode nos fornecer dados importantes sobre o comportamento das forças de interações entre as moléculas das duas espécies. Uma

entalpia negativa da mistura geralmente indica que as interações mútuas dos dois solventes se sobrepõem às auto-interações, já quando a entalpia da mistura é positiva são as auto-interações que se sobrepõem às interações mútuas, dividindo a mistura em duas fases. No caso da mistura água-acetonitrila as auto-interações são beneficiadas em relação às interações mútuas. A água prefere auto-interações quando ela é o maior componente da mistura, já quando a acetonitrila é o maior componente, ou seja, as moléculas de água estão completamente envolvidas pelas moléculas de acetonitrila, a água interações mútuas. Este comportamento deve-se ao efeito hidrofóbico que mantém as estruturas das ligações de hidrogênio preservadas (Marcus, 1989).

2. Objetivos

O presente projeto teve por objetivos estudar alguns aspectos das reações de hidrólise de ésteres, especificamente os carbonatos, simulando os efeitos da solvatação em misturas de água/acetonitrila através de cálculos semi-empíricos de energia de solvatação.

3. Metodologia computacional

3.1 Programas

Babel é um programa de livre distribuição desenvolvido por Pat Walters e Matt Stahl; Molgen4.0 é um programa de livre distribuição desenvolvido por P. Baricic, M. Mackov e J. E. Slone; Molden3.5 é um pacote para visualização de densidades eletrônicas escrito por G. Schaftemar e de livre distribuição; AMSOL6.6 é um programa SCF que inclui energias livres de solvatação desenvolvido pela Universidade de Minnesota e de livre distribuição somente para fins acadêmicos; MacSpartan Pro e Spartan5.1 são programas comerciais desenvolvidos pela Wavefunction Inc.

3.2 Recursos computacionais

Os cálculos foram efetuados nos computadores Cray-J90, EL98, estações Silicon Graphics e DecAlpha no CCE-USP e estações de trabalho DecAlpha disponíveis no IQUSP, através de acesso remoto.

3.3 Construção das moléculas

A construção dos "inputs" das estruturas a serem utilizadas nos cálculos foi efetuada utilizando-se os programas Molgen4.0, Molden3.5 e MacSpartan. O programa Babel para IBM-PC, Macintosh e Unix permite a interconversão das estruturas geradas pelos vários programas. O uso dos vários programas para a construção tem por objetivo possibilitar o uso de qualquer microcomputador (Macintosh ou IBM-PC) e/ou estação de trabalho.

3.4 Otimização de geometria

As estruturas tiveram sua geometria otimizada inicialmente utilizando mecânica molecular (campos de força MMFF no Spartan ou MM2 no Molgen) e critério de convergência por energia e/ou gradiente, aquele que primeiro for satisfeito. O gradiente é a derivada parcial da energia eletrônica em função de cada parâmetro ajustável e costuma-se admitir, para pré-otimizações utilizando mecânica molecular e moléculas do tamanho dos carbonatos deste trabalho, que o maior gradiente calculado deve ser menor que 0,1 kcal/u, onde u representa uma distância (Å) ou um ângulo (radiano) e o critério de energia como sendo a diferença entre as duas últimas geometrias menor que 0,1 kcal.

Uma vez que existia alguma liberdade conformacional na molécula estudada (complexos de reagentes e estados de transição) foi feita uma análise conformacional utilizando ainda mecânica molecular para apontar os possíveis mínimos da hipersuperfície com alguma precisão. Este trabalho foi efetuado submetendo-se ao Spartan vários "jobs" para cada molécula com diferentes geometrias iniciais e submetendo-as à pesquisa dos mínimos utilizando um mapeamento baseado no método de Monte Carlo. Este procedimento mapeia aleatoriamente o hiperespaço conformacional ("chuta" novos valores para parâmetros cujos gradientes são maiores) e reotimiza a geometria, aceitando novos mínimos quando surgem, deste modo foi possível obter várias conformações. Os cálculos mais custosos foram as análises para os ciclos (reagente, por exemplo, formaldeído e três moléculas de água).

As estruturas pré-otimizadas escolhidas da análise conformacional, são então submetidas a nova otimização por PM3, utilizando agora o critério de mínima norma do gradiente, que é a variança dos gradientes de todos os parâmetros ajustados na molécula. Este critério ou é ajustado diretamente no programa utilizado ou é monitorado manualmente, calculando-se a norma e aceitando-se ou não o cálculo. Este critério da norma depende muito do número de parâmetros ajustados já que é a soma dos quadrados dos desvios da média sobre estes parâmetros. Neste trabalho utilizamos para o carbonato de bis(2,4-dinitrofenila), a maior molécula, o valor de 0,01, um critério muito rigoroso que envolveu, em alguns casos (como nas otimizações com o AMSOL em água), muito tempo de computação.

O uso de cálculo DFT na estrutura de "cluster" de água no formaldeído teve por objetivo estudar o ciclo em fase gasosa para comparação com dados da literatura (Wolfe et al., 1995). Esta comparação garantiu que as estruturas discutidas na literatura, obtidas por cálculo e não por construção da geometria publicada, fossem usadas nos cálculos de solvatação, prática que em estudos envolvendo cálculos quânticos é bastante recomendável.

Os cálculos utilizando funcional de densidade (DFT) foram efetuados com o duplo objetivo de obter geometrias e energias relativas de boa qualidade para "clusters" de água (Sadhukhan et al., 1999) com um custo computacional bastante reduzido. Os resultados de concordância do método pBP implementado no Spartan (Tabelas 2-1 e 2-2) são muito bons comparados ao custo computacional de um cálculo MP2, produzindo resultados semelhantes.

Ligação	SVWN/	pBP/	pBP/	B3LYP/6-	HF/	MP2/	Expt.
Molecular	DN*	DN*	DN**	311+G	6-311+G	6-311+G	
formamida	1,214	1,225	1,226	1,211	1,188	1,218	1,193
ácido fórmico	1,202	1,211	1,212	1,198	1,176	1,205	1,202
formaldeído	1,203	1,212	1,213	1,200	1,178	1,213	1,208
acetaldeído	1,209	1,219	1,220	1,205	1,182	1,215	1,216
acetona	1,215	1,224	1,224	1,211	1,187	1,220	1,222

Tabela 2-1: Distância de ligação C-O em moléculas com heteroátomos (Å)^a.

^a Hehre & Lou (1997).

Tabela 2-2: Distância de ligação em complexos de ligações de Hidrogênio (Å)^a.

Molécula	Ligação	SVWN/	pBP/	pBP/	B3LYP/6	HF/	MP2/	Expt.
		DN*	DN*	DN**	-311+G	6-311+G	6-311+G	
H-0	00	2,72	2,88	2,88	2,91	3,02	2,92	2,98
F − H O. F H H	OF	2,51	2,63	2,63	2,63	2,72	2,65	2,69
F F F	FF	2,56	2,70	2,70	2,73	2,81	2,77	2,79
	ClF	3,09	3,28	3,28	3,32	3,47	3,34	3,37
F <mark>∕ H</mark> N ≡ C − H	NF	2,63	2,76	2,73	2,75	2,87	2,77	2,80

^a Hehre & Lou (1997).
Nesta fase foram feitos os cálculos de frequência, a derivada segunda da energia para garantir a existência de mínimos (estados estacionários não apresentando frequências imaginárias) ou máximos (uma só frequência imaginária para estados de transição) em todas as substâncias estudadas.

Os estados de transição não foram otimizados em fase condensada já que esperamos apenas uma variação pequena no grau de transferência de prótons em relação à fase gasosa. Esta suposição é bastante razoável já que mostramos que a solvatação por PM3 no AMSOL produz pequenas energias de transferência para os "clusters", resultado obviamente esperado se estas estruturas representam bem o complexo solvatado.

3.5 Cálculos de solvatação

Os cálculos de solvatação foram feitos no AMSOL6.6 com o hamiltoniano PM3, utilizando o keyword TRUES que procede a otimização na fase gasosa e condensada e portanto permite o cálculo da energia de solvatação ou transferência entre a fase gasosa e a condensada. Este método, abaixo descrito em detalhes, apresenta uma melhor concordância com resultados experimentais, relativamente a outros e ainda permite testar a hipótese de cálculos de solvatação em misturas e avaliação de solvatação preferencial de modo simples, rápido e preciso. A possibilidade de um cálculo de solvatação por dinâmica ou simulação ou ainda utilizando cálculos HF/MP2 ou DFT seria útil para a otimização de geometria, onde é conhecida a insensibilidade do AMSOL. Por outro lado, considerando o alto custo computacional e ainda mais importante, que as diferenças que levam a conclusões serem muito maiores que as oriundas desta imprecisão da geometria, resolveu-se comparar as geometrias obtidas pelo AMSOL nas fases gasosa e condensada e pelo método DFT em fase gasosa. Esta comparação mostra claramente que o ganho em qualidade seria mínimo utilizando métodos mais sofisticados que o semi-empírico.

O cálculo de energias de solvatação idealizado por Cramer e Truhlar (1991), incorporado no programa AMSOL, agrega a energia livre de hidratação no Hamiltoniano PM3. O termo de solvatação envolve uma combinação de efeito de cavidade, interações dispersivas e efeitos de polarização (modelo de Born). A energia fornecida pelo método é o calor de formação do soluto na presença do solvente mais a energia de solvatação da estrutura otimizada.

A energia livre padrão de solução pode ser dividida em dois termos: G_{ENP} e $G^0_{\mbox{ CD}}$:

$$G^0_{S} = G_{ENP} + G^0_{CD}$$
(3)

O primeiro engloba energia eletrônica, de repulsão nuclear e polarização; o segundo leva em conta um termo de cavitação, as interações dispersivas soluto-solvente e movimentos nucleares. Como os métodos de cálculo de energia molecular SCF (auto-consistentes) em fase gasosa já levam em conta a energia eletrônica e de repulsão nuclear, devem ser adicionados somente o termo de polarização, $G_P e G^0_{CD}$. Cramer e Truhlar derivaram a seguinte expressão para G^0_{CD} :

$$G_{CD}^{0} = \sum_{k=1}^{N} (\sigma_{k}) A_{k}$$
⁽⁴⁾

23

onde $_{k}$ é um parâmetro característico do átomo k, A_{k} é sua área acessível e N é o número de átomos. Aplicando o modelo de Born para G_{P} os autores chegam à seguinte expressão:

$$G_{P} = -\frac{1}{2} 1 - \frac{1}{\varepsilon} \sum_{k=1}^{N} q_{k} q_{j} \gamma_{kj}$$
⁽⁵⁾

onde $q_k e q_j$ representam as cargas dos átomos, é a constante dielétrica do meio e $_{kj}$ é a integral de Coulomb, dada por:

$$\gamma_{kj} = \frac{1}{\alpha_k} \tag{6}$$

sendo _k um raio atômico efetivo. Os trabalhos de Still et al. e Cramer e Truhlar parametrizaram valores de _{kj} possibilitando o uso da aproximação de Hartree-Fock para os orbitais de valência do soluto e o cálculo de G^0_s a partir de :

$$G_{S}^{0} = \frac{1}{2} \prod_{\mu=1}^{m} P_{\mu\nu} \left[H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}^{0} \right]$$
(7)

Os valores da tensão superficial atômica () foram obtidos através do estudo da dependência de parâmetros que descrevem bem as interações mais importantes na solvatação como constante dielétrica (), índice de refração (n_D), tensão superficial (), e , que são respectivamente acidez e basicidade com relação à formação de ligações de hidrogênio, como mostra a equação abaixo:

$$\boldsymbol{\sigma}_{j} = \sum_{i=j}^{3004} \boldsymbol{\sigma}_{ij} \boldsymbol{P}_{i}$$
⁽⁸⁾

onde $_{j}$ é a tensão superficial atômica, $_{ij}$ é o peso dos parâmetros obtidos por dependência linear dos parâmetros e P_i são os parâmetros (Giesen et al., 1997).

Os critérios de convergência utilizados foram os seguintes: o máximo gradiente permitido (0,05 kcal/ur, onde ur é unidade reduzida e corresponde a 1 Å ou um radiano, dependendo do parâmetro ser uma distância ou um ângulo) e/ou diferença de energia entre dois ciclos menor que o limite de 0,05 kcal.mol⁻¹.

4. Resultados e discussão:

4.1 Formaldeído

O cálculo de energias de reação e ativação com o intuito de investigar mecanismos de reações constitui objeto de muitos estudos, dentre os quais os de hidratação de formaldeído merecem destaque pelo nível de detalhe atingido, em grande parte devido ao reduzido número e complexidade dos átomos envolvidos. Tratando-se do estudo de hidrólise de compostos carbonílicos, o caso mais simples e bem estudado serve como calibração dos métodos utilizados nesta dissertação.

Além do cálculo de energias de transferência pelo método de Cramer e Truhlar (interações específicas na cavidade e um meio dielétrico contínuo no exterior – modelo de Born), utilizou-se o enfoque de "super-molécula", onde são adicionados à estrutura molecular algumas moléculas do solvente, que interagem de modo específico com sítios do soluto. Assim solvata-se uma estrutura composta de várias moléculas, "supermolécula", que dirige de algum modo as interações intermoleculares conhecidas ou esperadas. A literatura apresenta uma série de exemplos de uso deste enfoque (Haeffner et al., 1999; Zhan et al., 2000) e exemplos específicos para compostos carbonílicos utilizam o formaldeído e aglomerados de duas a quatro moléculas de água (Wolfe et al., 1995).

As estruturas mais prováveis para o reagente de acordo com dados da literatura (Wolfe et al., 1995), estado de transição e intermediário tetraédrico da hidratação de formaldeído em meio neutro são compostas de três moléculas de água interligadas ao formaldeído, por ligações de hidrogênio (Figura 2).



Figura 2: Estrutura do intermediário tetraédrico contendo 3 moléculas de água

O Esquema 8 mostra uma sequência de etapas da hidratação do formaldeído baseada em dados experimentais (Dahn & Aubort, 1968; Haldna et al., 1968; Sorensen, 1976; Bell et al., 1968, 1971, 1972) mostrando que em água o oxigênio carbonílico apresenta-se solvatado, formando uma ligação de hidrogênio e que, provavelmente, esta ligação é associada a um "cluster" de ao menos mais uma molécula de água. Apesar da literatura estudar diretamente R2, utilizamos o cálculo DFT (BP96 perturbativo e base equivalente a 6-311G** ou pBP/DN**//pBP/DN** implementado no programa Spartan5.1), para otimizar a estrutura R1, composta de três moléculas de água associadas por ligações de hidrogênio e a carbonila do formaldeído.



Esquema 8: Sequência de hidratação do formaldeído, onde os valores de energia das estruturas estão em hartree.

Neste mecanismo cooperativo, as estruturas dos estados de transição ET1 e ET2 foram testadas através da conexão com o reagente e produto correspondentes, feita pela animação da frequência imaginária na coordenada da reação . As estruturas 4 e 5 da Figura 3 mostram etapas da transferência dos prótons durante a coordenada de reação para o ET2.





Figura 3: Estado de transição (ET2) para o formaldeído, mostrando os deslocamentos dos prótons das moléculas de água protonando o oxigênio da carbonila, cujo carbono sp² planar transforma-se no intermediário tetraédrico. A animação do modo vibracional imaginário na coordenada de reação conecta o estado de transição com o reagente e o produto. O método utilizado para o cálculo foi pBP86/DN**, apresentando uma frequência imaginária igual a 889 cm⁻¹ (estrutura 4).

A Tabela 3 apresenta um resumo dos resultados obtidos neste trabalho e na literatura, salientando as grandes diferenças nos valores absolutos das energias de ativação e de equilíbrio, tanto nas comparações entre os métodos e bases quanto com relação aos valores experimentais (Zavitsas et al., 1970; Williams et al., 1983) que são de 16 kcal.mol⁻¹ e – 4,6 kcal.mol⁻¹ respectivamente, para a hidratação em meio neutro. Os termos CR, TS e CP significam complexo do reagente, estado de transição e complexo do produto, respectivamente, onde estão presentes o formaldeído mais três moléculas de água.

Estas diferenças definem o critério adotado neste trabalho, como sendo o de analisar apenas o comportamento das energias calculadas em função da composição das misturas W/AN, não levando em conta valores absolutos e energias comuns às reações como por exemplo a energia de solvatação de um próton.

Fase	Método	CR-TS ^a	TS-CP ^b	CR-CP ^c
Gás	HF/3-21G//3-21G	6,51	-20,68	-14,17
Gás	MP2/6-31G*//3-21G	20,37	-27,56	-7,19
Gás	AMSOL	66,24	-81,40	-15,17
Água	HF/3-21G//3-21G	5,20	-20,67	-15,47
Água	MP2/6-31G*//3-21G	19,33	-27,03	-7,70
Água	AMSOL	66,87	-81,40	-14,54
\mathbf{G}^{d}	AMSOL	0,63	-1,62	-0,99

Tabela 3: Valores de energia livre calculados no AMSOL e dados da literatura calculados por diferentes métodos (Wolfe et al. 1995)

^a Valores de G (kcal.mol⁻¹) para a reação do complexo de reagente (CR) formando o estado de transição

(TS) ^b Valores de G (kcal.mol⁻¹) para a reação do estado de transição (TS) formando o complexo do produto (CP)

^c Valores de G (kcal.mol⁻¹) para o complexo de reagente formando o complexo do produto.

d G (kcal.mol⁻¹) é a diferença entre o G de solvatação do complexo de reagente e o estado de transição no primeiro caso, a diferença entre o G de solvatação do estado de transição e o complexo do produto no segundo caso e no terceiro é a diferença entre o G de solvatação do complexo de reagente e o complexo do produto.

4.2 CDNF em água

A estrutura escolhida para os complexos de reagente e estado de transição para a hidrólise dos carbonatos deveria levar em conta apenas duas moléculas de água, de acordo com dados de inventário protônico em misturas W/AN (El Seoud et al., 1997). Um mecanismo cooperativo, análogo ao utilizado para a hidratação do formaldeído, com apenas duas moléculas de água, apresenta requisitos espaciais mais rigorosos que o de três, pois o fechamento do anel pelo oxigênio da segunda molécula de água gera um anel muito tensionado comparando-se com o anel formado por três moléculas de água, como mostra a Figura 4.

Por outro lado as estruturas para os carbonatos de difenila e 2,4-dinitrofenila contendo três moléculas de água apresentam grande estabilidade devido a ligações de hidrogênio relativamente fortes (Steiner & Saenger, 1993; Desiraju, 1996), como atestado pelas distâncias mostradas nas Figuras 5 e 6. Então, considerando que os resultados do inventário protônico (El Seoud et al., 1997) refletem apenas o número de prótons cujas ordens de ligações variam durante a reação, pode-se admitir a hipótese de, ainda no estado de reagente, existir um aglomerado de três moléculas de água e uma de carbonato, associadas por ligações de hidrogênio, que seriam "atacadas" por duas moléculas de água adicionais no estado de transição.



Figura 4: Esquema de estrutura de formaldeído com duas moléculas de água.



Figura 5: a) Estrutura do carbonato de difenila, onde estão apresentadas as distâncias (Å) O^{...}H de duas ligações de hidrogênio; b) Superfície de densidade do Homo, onde a cor azul representa carga negativa.



Figura 6: a) Estrutura do carbonato de bis(2,4-dinitrofenila), onde estão apresentadas as distâncias (Å) O^{...}H de duas ligações de hidrogênio; b) Superfície de densidade do Homo, onde a cor azul representa carga negativa.

A busca de estruturas com três águas nos complexos de estados de transição e reagentes além das duas "atacantes", por cálculo semi-empírico, resultou em uma estrutura com ligações de hidrogênio impedindo o ataque ao carbono carbonílico num hemisfério, mas abrindo um outro lado relativamente desimpedido para o ataque de outra molécula de água, talvez catalisada por mais uma, de acordo com os dados experimentais. As estruturas com três moléculas de água encontram-se nas Figuras 5 e 6 para os dois carbonatos.

Este é um aspecto muito interessante do presente trabalho, diferentemente do proposto em trabalhos utilizando o formaldeído como modelo de composto carbonílico (Wolfe et al., 1995, 1998). Pode-se propor que o ataque da água ao carbono carbonílico é facilitado pela possibilidade de formação de ligações de hidrogênio entre o oxigênio da água e o próton do anel e entre o oxigênio do grupo nitro e o próton da água, expondo o outro hemisfério e "fixando" ou tornando muito menor a frequência dos movimentos conformacionais da estrutura.

Por outro lado as ligações de hidrogênio com os anéis do CDNF não deve influenciar muito a densidade eletrônica no carbono carbonílico pois, se um dos anéis "recebe elétrons" do oxigênio da água, o outro "doa-os" através do oxigênio do grupo nitro em *orto*, como pode ser visto na Figura 6b. Nota-se que a diferença da força de ligação, avaliadas pelas distâncias na Figura 6a é pequena.

No caso do carbonato de difenila nota-se que as distâncias das ligações de hidrogênio são bem maiores (cerca de 0,7 Å) que as do CDNF, mesmo para aquela entre o hidrogênio do anel e o oxigênio da água, comum às estruturas dos dois carbonatos. Este fato é coerente com a menor acidez esperada dos hidrogênios dos anéis do primeiro. Pode-se também observar a concordância com sua menor reatividade, já que neste caso os dois anéis estão "recebendo elétrons", diminuindo a densidade do carbono carbonílico em relação ao mesmo no CDNF (Figura 5b).

Estas estruturas propostas para os "clusters" dos reagentes mostram que o efeito dos substituintes pode ser bastante complexo e que os estudos para um tipo de composto carbonílico, como o formaldeído por exemplo, não podem ser generalizados.

A hipótese apresentada aqui para as estruturas dos carbonatos em água reagindo pelo lado oposto ao do ciclo pode ser possível e existem propostas semelhantes na literatura (Guthrie, 2000). O possível estado de transição seria então composto deste ciclo de um lado da molécula e de uma molécula de água (catalisada por outra) atacando o carbono pelo hemisfério estericamente desimpedido.

El Seoud et al. (1997) determinaram, por inventário protônico, que para o CDNF são necessárias duas moléculas de água no estado de transição, assim como o CNF. Analogamente espera-se para o carbonato de difenila o mesmo: duas moléculas de água no estado de transição. Isto também está de acordo com a constatação experimental de que trata-se de "reações de água", onde uma molécula de água age como "base geral", para a outra molécula de água atuar como nucleófilo. Portanto, o estado de transição dos carbonatos de difenila e CDNF devem conter além do carbonato solvatado mais duas moléculas de água atacando o carbono carbonílico.



Figura 7: CDNF com as 3 águas + duas águas mostrando as ligações cujo comprimento foi variado.



Figura 8: Gráfico com a curva da busca do estado de transição, onde a distância de ligação C-O está em Å.

Na busca de estados de transição para os carbonatos variou-se o comprimento de duas ligações simultaneamente, sendo uma a ligação do oxigênio da água com o carbono carbonílico e a outra a ligação de hidrogênio de uma molécula de água com o oxigênio da outra água, como mostra a Figura 7. Esta variação simultânea permitiu encontrar um estado de transição a partir de um complexo de reagentes, onde a carbonila ainda está no plano, indo para o produto, que é um intermedário tetraédrico. O estado de transição é o ponto máximo da curva de energia por distância de ligação (Figura 8).

Para encontrar a estrutura mais próxima do estado de transição foi necessário fazer uma análise mais precisa da curva próxima do seu ponto mais alto, ou seja, variase as duas ligações descritas em razões menores para se obter mais pontos na parte superior da curva. Uma indicação de que esta estrutura obtida no máximo da curva é uma boa tentativa para o estado de transição foi a análise da curva de cargas por distância da ligação, que apresenta um pico também neste ponto (Figura 9).

A estrutura obtida a partir desta busca foi usada como modelo para o cálculo do estado de transição dos carbonatos. O estado de transição encontrado possui uma frequência imaginária (1120 cm⁻¹), de acordo com o valor esperado para estas ligações de hidrogênio. A animação da vibração de frequência imaginária apresenta conectividade entre o reagente e o produto, uma vez que é a partir do estado de transição que verifica-se a maior passagem do carbono sp² para o carbono sp³ (Figura 10).

40



Figura 9: Gráfico das cargas eletrostáticas versus distância da ligação (Å) carbono carbonílico com o oxigênio da água.



а



b

Figura 10: a) Estado de transição para o carbonato CDNF com 3 águas solvatando mais 2 águas atacando; b) Superfície de densidade do Homo.

Outra possibilidade estudada está apresentada na Figura 11, onde temos duas moléculas de águas ligadas ao carbonato, de acordo com os estudos de inventário protônico. Nesta estrutura uma das moléculas de água atua como "base geral" para que a outra molécula de água ataque o carbono carbonílico. Assim como no caso do anel de três moléculas de água, as duas moléculas de água presentes no complexo de reagentes não fecham, ou seja, no complexo dos reagentes a molécula de água que atua como nucleófilo ainda não ligou-se ao carbono carbonílico. A explicação para isto é novamente as ligações de hidrogênio que são formadas entre as moléculas de água e os grupos nitro do carbonato.



Figura 11: Complexo dos reagentes para o carbonato com 2 águas mostrando as ligações que estão sendo variadas.

A busca de um estado de transição para esta nova estrutura foi realizada de acordo com o procedimento já descrito, que é a variação dos comprimentos de duas ligações simultaneamente. Neste caso variou-se a ligação entre o oxigênio da água e o carbono carbonílico e entre este mesmo oxigênio e o hidrogênio desta mesma molécula de água (Figura 11). Esta variação permitiu encontrar o estado de transição no ponto mais alto da curva de energia versus distância de ligação, que liga o complexo dos reagentes com o complexo dos produtos. Um resumo dos resultados para as duas hipóteses é mostrado na Tabela 4 e no Esquema 9. Ali estão as diferenças de energia entre ETs e Rs, que correspondem às energias de ativação para as reações em fase gasosa e em água, para o caso onde existe o ciclo de três águas e na sua ausência.

Fica claro que o efeito da solvatação nos ETs é maior que aquele nos reagentes, em ambas as hipóteses de estruturas de solvatação. Também parece evidente que a hipótese contendo o ciclo de 3 águas apresenta energia de ativação mais concordante com o resultado experimental (20 kcal.mol⁻¹), embora o erro aqui seja maior que a diferença entre as duas possibilidades.

transição							
Composto	Fase gasosa/kcal. mol ⁻¹	Água/kcal. mol ⁻¹	G/kcal. mol ⁻¹				
Complexo do reagente	-110,63	-126,33	-15,70				
com 2 águas							
Estado de transição com	-77,52	-102,30	-24,78				
2 águas							
Complexo do reagente	-282,51	-305,31	-22,80				
com 5 águas							
Estado de transição com	-249,56	-283,75	-34,19				
5 águas							

Tabela 4: Energias livres (G) na fase gasosa e na água para reagentes e estados de transição



Esquema 9: Diagramas de energia relativa para as hipóteses de estruturas de CDNF solvatadas com duas e cinco moléculas de água; "R" e "ET" referem-se a reagente e estado de transição e "g" e "w" a fases gasosa e aquosa respectivamente.

4.3 Misturas de solventes

O cálculo de energias de solvatação em misturas água/acetonitrila foi efetuado utilizando-se o programa AMSOL (Cramer & Truhlar, 1991). Este programa, para um solvente simples, utiliza valores para constante dielétrica (), índice de refração (n_D), tensão superficial (), acidez e basicidade de ligações de hidrogênio, ₂ e ₂ para o cálculo da energia de transferência da fase gasosa para o referido solvente, como detalhadamente descrito no ítem 3.5. O mesmo conjunto de parâmetros pode ser medido para uma mistura de solventes de determinada composição, definindo um solvente hipotético, de modo a fornecer uma energia de transferência. Este procedimento pode ser testado através da comparação com resultados experimentais de constantes de equilíbrio e de velocidade ou quaisquer outras propriedades onde a solvatação exerça papel preponderante.

Esta definição de um "super-solvente" comportando-se como uma mistura de solventes de determinada composição não leva em conta as contribuições da solvatação preferencial, importantes em muitos casos e dependentes do soluto. Esta dificuldade pode ser contornada pela modulação dos parâmetros da mistura na vizinhança do soluto em relação ao seio do solvente, permitindo a proposição de um modelo de solvatação preferencial que pode ser verificado quando dispõe-se de dados experimentais confiáveis. A obtenção de um conjunto de parâmetros para este "super-solvente" pode ser efetuada através da composição da mistura como mostra a equação 9:

super-solvente =
$$X_{\text{água}} * _{\text{água}} + (1 - X_{\text{água}}) * _{\text{acetonitrila}}$$
 (9)

onde _{super-solvente} é o parâmetro em questão, $X_{água}$ é a fração molar, _{água} é o parâmetro para água e _{acetonitrila} para acetonitrila. Esta método "pesa" a propriedade pela

composição do solvente, supondo a mesma composição da mistura na camada de solvatação e portanto nenhuma solvatação preferencial. Além disto a hipótese de que as propriedades da mistura podem ser reproduzidas pela adição das propriedades de cada componente é uma aproximação bastante grosseira e nem mesmo válida para misturas ideais.

Uma alternativa a este procedimento é o ajuste de uma função adequada aos dados experimentais de cada parâmetro em função da composição, que levaria em conta eventuais particularidades estruturais da solução, como a conhecida microheterogeneidade (formação de microdomínios na solução) das misturas águaacetonitrila (Gorbunov & Naberukhin, 1972, 1975; Matteoli & Lepori, 1984; Blandamer et al., 1990; Rowlen & Harris, 1991).

Dispondo de valores experimentais de energias de solvatação em misturas, sua comparação com os resultados das duas possibilidades acima poderia elucidar questões importantes relacionadas à solvatação preferencial e micro-heterogeneidades em processos em solução.

Os valores experimentais dos parâmetros para misturas água/acetonitrila estão apresentados na Tabela 5, em função da fração molar de água, $X_{água}$. A Figura 12 mostra as grandes diferenças obtidas pelo uso da aditividade pela composição (Eq. 9) e os valores dos parâmetros experimentais. Estes desvios da idealidade são bastante conhecidos mas é digno de nota os comportamentos de $_2$ e $_2$, definindo regiões de composição onde ocorrem inversões e inflexões, indicando a existência de mudanças estruturais microscópicas, sem dúvida relevantes para explicar o efeito desta mistura binária em constantes de equilíbrio e cinética de reações.

labela 5: Valores experimentais dos parametros em diferentes valores de aágua.									
	$a_{\acute{a}gua}^{a}$	$X_{ m água}$	b	с	с	n_D^d	e		
-	-0,0179	0,000	41,19	0,29	0,47	1,3421	35,87		
	0,1707	0,025	41,26	0,40	0,48	1,3423	36,39		
	0,3239	0,050	41,34	0,48	0,50	1,3425	36,83		
	0,4465	0,075	41,41	0,55	0,51	1,3427	37,22		
	0,5426	0,100	41,49	0,60	0,53	1,3428	37,60		
	0,6162	0,125	41,57	0,64	0,54	1,3429	37,98		
	0,6712	0,150	41,64	0,68	0,56	1,3431	38,38		
	0,7107	0,175	41,72	0,70	0,57	1,3432	38,80		
	0,7380	0,200	41,80	0,72	0,58	1,3434	39,26		
	0,7556	0,225	41,88	0,74	0,59	1,3436	39,75		
	0,7658	0,250	41,96	0,75	0,59	1,3438	40,27		
	0,7707	0,275	42,04	0,76	0,60	1,3440	40,83		
	0,7719	0,300	42,12	0,77	0,60	1,3443	41,42		
	0,7709	0,325	42,20	0,78	0,60	1,3445	42,03		
	0,7688	0,350	42,29	0,79	0,60	1,3447	42,68		
	0,7663	0,375	42,38	0,80	0,60	1,3449	43,34		
	0,7641	0,400	42,47	0,80	0,60	1,3451	44,03		
	0,7627	0,425	42,57	0,81	0,61	1,3453	44,75		
	0,7623	0,450	42,67	0,81	0,61	1,3454	45,49		
	0,7630	0,475	42,78	0,82	0,61	1,3455	46,26		
	0,7649	0,500	42,90	0,82	0,61	1,3456	47,07		
	0,7680	0,525	43,04	0,83	0,61	1,3457	47,91		
	0,7720	0,550	43,20	0,83	0,61	1,3458	48,81		
	0,7769	0,575	43,39	0,84	0,61	1,3458	49,76		
	0,7826	0,600	43,61	0,84	0,61	1,3458	50,77		
	0,7890	0,625	43,88	0,85	0,61	1,3458	51,86		
	0,7960	0,650	44,22	0,85	0,62	1,3458	53,04		
	0,8036	0,675	44,64	0,86	0,62	1,3458	54,31		
	0,8119	0,700	45,18	0,87	0,62	1,3457	55,68		
	0,8209	0,725	45,87	0,87	0,62	1,3456	57,17		
	0,8308	0,750	46,77	0,88	0,62	1,3454	58,77		
	0,8418	0,775	47,95	0,88	0,62	1,3452	60,48		
	0,8541	0,800	49,50	0,89	0,63	1,3448	62,31		
	0,8678	0,825	51,54	0,90	0,63	1,3443	64,24		
	0,8831	0,850	54,25	0,91	0,63	1,3437	66,26		
	0,9001	0,875	57,83	0,92	0,63	1,3428	68,35		
	0,9185	0,900	62,60	0,93	0,62	1,3417	70,47		
	0,9381	0,925	68,95	0,96	0,61	1,3402	72,59		
	0,9581	0,950	77,42	0,99	0,60	1,3383	74,66		
	0,9775	0,975	88,70	1,04	0,58	1,3359	76,61		
	0,9947	1,000	103,8	1,11	0,55	1,3328	78,36		

Tabela 5: Valores experimentais dos parâmetros em diferentes valores de aágua.

^aWakisaka et al. (1992) ^bCRC Handbook of Chemistry and Physics (1966). ^cMarcus & Migron (1991). ^dCunningham & Vidulish (1967). ^eMoreau & Douheret (1976).



Figura 12: Gráficos entre os valores experimentais interpolados dos parâmetros 2, 2, , , n_D, e Atividade da água e os valores correspondentes obtidos pela Equação 9 (adição pesada pela composição de misturas água/acetonitrila).

Uma variação deste procedimento usa a atividade da água em lugar da sua fração molar, na Equação 9. A Figura 13 mostra estes resultados graficamente e nota-se que o uso da atividade não corrige o desvio em nenhum caso, embora mude o perfil de cada parâmetro. Estes gráficos mostram mudanças de comportamento e até mesmo inflexões, dividindo as dependências em duas funções monotônicas.

Estas mudanças mostradas na Figura 13 podem ser avaliadas em termos de atividade da água na Figura 14, que apresenta em todos os casos, inflexões na faixa de atividade entre 0,75 e 0,80, definindo então três regiões, a primeira e a última apresentando variações mais suaves enquanto a do meio mais bruscas. Este comportamento pode ser entendido através da análise da dependência entre atividade e fração molar, que apresenta na faixa do meio uma quase constância da atividade.



Figura 13: Gráficos entre os valores experimentais interpolados dos parâmetros 2, 2, nD, e atividade da água versus os valores correspondentes obtidos pela adição pesada pela composição de misturas água/acetonitrila, usando a atividade da água.



Figura 14: Gráficos entre os valores experimetais interpolados dos parâmetros $_2$, $_2$, $_n$, $_n$, $_n$, $_x$ e X_{água} e a atividade da água, mostrando a região de inflexão em cada caso, entre $_0,75$ e $_0,80$.

As faixas de inflexão correspondem, em termos de fração molar (Tabela 5) a 0,20 - 0,80, resultado totalmente concordante com observações provenientes da utilização de outras técnicas (Rowlen & Harris, 1991).

Na Figura 15 estas faixas são salientadas para cada parâmetro em função da fração molar de água, indicando que não existe nenhuma mudança brusca e que cada parâmetro apresenta sua própria sensibilidade para cada região.

Inicialmente, à medida que a concentração de água (W) em acetonitrila (AN) aumenta, as interações W/AN livre e W/AN aglomerada ou W/(AN)n, vão se tornando mais importantes e esta situação perdura até que exista água suficiente para probabilisticamente, começar a ocorrer interações W/W, perto de fração molar de água 0,20.



Figura 15: Gráficos entre os valores experimetais interpolados dos parâmetros $_2$, $_2$, $_2$, $_n$, $_n$, $_n$, $_n$, $_n$ e $_{agua}$ versus a fração molar de água.

Deste ponto em diante, passam a existir dois domínios microscópicos: W/(AN)n e AN/(W)n cujas proporções vão se alterando até que em torno de $X_{água}$ 0,80, exista grande predominância do segundo tipo, AN/(W)n, ou seja, toda a acetonitrila ocupe os espaços da estrutura da água comum (El Seoud et al., 1997 e referências ali citadas).

O teste do método do "super-solvente" implica no cálculo de energias de solvatação que permitam avaliar a posição de equilíbrio de compostos cuja solvatação seja o mais semelhante possível à dos carbonatos estudados cineticamente. Um estudo teórico cinético apresenta a dificuldade intrínseca da determinação da estrutura e energia de uma espécie efêmera, não definida como estado estacionário. A escolha da ionização de ácidos benzóicos substituídos em misturas W/AN apresenta todos os requisitos desejados, desde a semelhança estrutural das carbonilas até a existência de dados experimentais numa ampla faixa de composição das misturas W/AN. Os parâmetros da Tabela 6 foram então utilizados para o cálculo das energias de solvatação de uma série $mX-(C_6H_4)COOH$, onde X = H, OH, Me, NO₂ e Cl e da *amilorida*, a N–Amidino– 3,5–diamino–6–cloro-pirazinacarboxamida (Esquema 10). Os valores de pK_a experimentais estão nas Tabelas 6 e 7.
pK_a							
$X_{ m água}$	0.447	0,672	0,819	0,923	1,000		
benzóico	6,36	5,74	5,18	4,53	4,12		
3-OH	6,20	5,63	5,09	4,47	4,03		
3-Me	6,45	5,85	5,30	4,64	4,24		
3-Cl	5,72	5,18	4,67	4,07	3,82		
3-NO ₂	5,16	4,67	4,18	3,68	3,46		

Tabela 6: Valores de pK_a para os ácidos carboxílicos (Sarmini & Kenndler, 1999).

Tabela 7: Valores de pK_a para o amilorida determinados por Barbosa et al. (1998).

pK_a							
$X_{ m \acute{a}gua}$	0,494	0,695	0,774	0,842	0,954		
pK ₁	9,67	9,28	9,04	8,90	8,37		
pK_2	12,76	12,34	11,56	10,93	10,57		



Esquema 10: N–Amidino–3,5-diamino–6–cloropirazinacarboxamida (*amilorida*) e Ácido benzóico *m*-substituído

Além do fato de existirem dados de pK_a destas substâncias em misturas W/AN, os ácidos foram escolhidos pela similaridade entre sua solvatação e a de ésteres, com liberdade conformacional bastante restrita, facilitando os cálculos de otimização de geometria e da interpretação dos resultados. A amida foi utilizada para averiguar a validade da idéia para um caso onde a hipótese de solvatação preferencial, em misturas W/AN, é admitida para explicar a variação de pK em função de X_{água} (Barbosa et al., 1998), além de abranger uma faixa mais ampla de pH. Os gráficos de pK_a experimentais contra X_{água} mostram uma dependência não linear com a composição, como é visto na Figura 16.



Figura 16: Gráficos entre os valores experimetais de pK_a e X_{água,} a fração molar de água; as curvas representam ajustes a polinômios de 2º grau.

As curvas mostradas foram obtidas por ajuste dos dados a um polinômio de segundo grau. No caso da dissociação dos ácidos e do primeiro pK da amilorida o ajuste é de boa qualidade, como pode ser atestado pelos resultados estatísticos na Tabela 8.

A grande diferença entre o segundo pK da amilorida e os ajustes restantes pode ser atribuída às diferenças nas duas protólises mostradas no Esquema 11. As interações eletrostáticas são muito diferentes, sendo a carga positiva apenas transferida no primeiro, enquanto no segundo o reagente neutro forma produtos carregados.



Esquema 11: Protólises da amilorida protonada, pK1 e da espécie neutra, pK2.

Esta diferença na proporção em que os fatores eletrostáticos participam na solvatação provavelmente gera as diferenças observadas entre os perfis de pK_a da amilorida. Uma análise dos gráficos de resíduos dos ajustes na Figura 17 mostra três grupos: o dos ácidos à esquerda, o do primeiro pK_a da amilorida ao centro e o da direita, apresentando muito maior dispersão, correspondendo aos do segundo pK.

${ m X}_{{ m água}}$	R^2		F	с	a±e	b±e
benzóico	0,9992	0,05	646	6,24	2,2±1	-4,33±0,7
3-OH	0,9995	0,04	951	5,87	$2,8\pm0,8$	-4,6±0,6
3-Me	0,9990	0,06	508	6,26	2,4±1	-4,45±0,8
3-Cl	0,9974	0,08	192	5,85	1,2±2	-3,3±1
3-NO ₂	0,9978	0,06	231	5,42	0,6±1	-2,6±0,9
Amil/pK1	0,9972	0,05	180	9,33	2,5±1	-3,6±1
Amil/pK ₂	0,9709	0,31	16	12,91	2±9	-5±6

Tabela 8: Coeficientes e resultados estatísticos do ajuste dos pKs a polinômios de 2°
grau para a série de ácidos carboxílicos e para os duas ionizações da amilorida. $pK_a = c + a \cdot X_{água} + b \cdot X_{água}^2$



Figura 17: Gráfico entre os resíduos dos ajustes a polinômios de 2º grau e os valores de pK_a dos ácidos e dos dois pKs da Amilorida.

A precisão das medidas de pK_a apresentada pelos autores (Sarmini & Kenndler, 1999; Barbosa et al., 1998) não permite a suposição de que os desvios sejam erros experimentais. De fato uma análise mais detalhada dos resíduos mostra que para todos os ácidos, os dois últimos pontos sempre desviam para o mesmo lado, sugerindo um leve comportamento sigmoidal quando a porcentagem molar de água é muito alta, o que pode ser visto na Figura 17. Este também é o caso do segundo pK da amilorida, onde um reagente neutro separa cargas nos produtos e uma função sigmoidal ajusta-se perfeitamente aos dados. As Figuras 18 e 19 mostram estas semelhanças.



Figura 18: Comparação entre os perfis de variação de $pK_1(\blacksquare)$ e $pK_2(\bullet)$ em função de $X_{água}$ para a amilorida.



Figura 19: Ajustes a funções sigmoidais dos pKs dos ácidos *m*-substituídos, semelhantes ao segundo pK da amilorida.

Nota-se que os ácidos e o segundo equilíbrio da base comportam-se da mesma maneira, diferindo apenas no grau de inflexão da sigmóide, diferentemente do primeiro equilíbrio da amilorida. Apesar da aparente simplicidade do argumento utilizado para explicar estas diferenças, as interações soluto-solvente não estão restritas somente aos efeitos eletrostáticos. A complexidade destas interações é aumentada pela ocorrência da solvatação preferencial, que poderia ser provocada por vários fatores, dentre os quais a parcela eletrostática para os casos onde a separação de cargas é importante.

As energias de solvatação destas substâncias em W/AN foram calculadas como diferenças de energias de transferência entre a fase gasosa e a condensada, para os reagentes e produtos, excetuando-se os prótons dissociados no produto (Tabelas 9 e 10).

Baseando-se na análise efetuada dos dados experimentais, a comparação com os dados teóricos apresenta concordância bastante razoável. A Figura 20 mostra gráficos de G_{calc} em função de $X_{água}$ e pode-se verificar ainda perfil sigmoidal para os ácidos e pK₂, e comportamento distinto para o primeiro pK da amilorida.

Tabela 9: Valores deGcalc para os ácidos benzóicos m-substituídos							
G _{calc} /kcal.mol ⁻¹							
$X_{\acute{a}gua}$	0.447	0,672	0,819	0,923	1,000		
benzóico	-64,51	-64,74	-64,93	-65,05	-65,10		
3-OH	-61,99	-62,21	-62,38	-62,50	-62,53		
3-Me	-64,70	-64,94	-65,13	-65,25	-65,29		
3-Cl	-60,87	-61,09	-61,26	-61,38	-61,41		
3-NO ₂	-54,47	-54,66	-54,81	-54,91	-54,94		

Tabela 10: Valores deG_{calc} para as protólises da amilorida

$G_{calc}/kcal.mol^{-1}$							
$X_{ m água}$	0,494	0,695	0,774	0,842	0,954		
pK_1	48,51	48,64	48,69	48,74	48,73		
pK_2	-45,93	-46,11	-46,19	-46,27	-46,43		



Figura 20: $G_{calc}/kcal.mol^{-1}$ calculados em função de $X_{água}$.

Apesar da concordância dos perfis, podemos notar pela análise dos resíduos que a simulação apresenta desvios dependentes da composição. A Figura 21 abaixo mostra claramente isto, sugerindo que a solvatação preferencial deve exercer papel importante nos equilíbrios estudados.

Apesar destas diferenças, a comparação entre energias de solvatação calculadas e valores experimentais de $E_T(30)$ (Novaki, 1995) mostra uma faixa de dependência linear ($X_{água}$ entre 0,50 e 0,85), acima da qual G_{calc} praticamente não varia, como mostra a Figura 22 para os ácidos benzóicos *m*-substituídos. Já para a amilorida verifica-se um comportamento semelhante, ou seja, a faixa linear é a mesma, porém acima desta faixa ocorre uma mudança mais brusca do que a apresentada pelos ácidos benzóicos.

Aparentemente G_{calc} responde a uma mudança estrutural da mistura W/AN perto de $X_{água}$ 0,85, a partir de onde varia muito pouco, ao contrário dos pKs da amilorida e $E_T(30)$, como é observado no último gráfico da Figura 23 abaixo.



Figura 21: Gráficos de $G_{calc}/kcal.mol^{-1}$ calculados em função dos pKs experimentais.

71



 $\begin{array}{lll} \mbox{Figura 22: Gráficos de} & G_{calc}/kcal.mol^{-1} \mbox{ calculados em função de } E_{T}(30) \mbox{ e } E_{T}(30) \mbox{ em função de } X_{água}. \end{array}$

72



Figura 23: Gráficos dos pKs experimentais versus $E_T(30)$.

73

Em relação a $E_T(30)$, os pKs experimentais também se comportam de maneira semelhante ao G_{calc} , exceto quanto ao desvio da linearidade já observado nas dependências mostradas na Figura 21.

As relações lineares de energia de solvatação (LSER), utilizadas por Kamlet et al. (1983, 1988) para estudar as interações soluto-solvente em função de parâmetros solvatocrômicos, representam outro enfoque diferente do cálculo baseado numa composição dos mesmos parâmetros, como o utilizado acima. Foram correlacionados os $pK_{a}s$ experimentais e os valores obtidos de G_{calc} com parâmetros solvatocrômicos para os ácidos benzóicos e para a amilorida. As equações estão apresentadas na Tabela 11, tendo como fórmula geral:

$$G_{calc} = a + b + c + c + d = 2$$

$$(10)$$

onde a, b, c e d são os coeficientes da regressão múltipla da energia de solvatação pelos parâmetros solvatocrômicos.

	Coeficientes				Resultados da regressão		
Soluto	а	b	с	d	R^2		F
m - Me	-59,794	-1,728	-4,65	-0,769	0,997	0,011	1717
m - H	-59,435	-1,603	-5,087	-0,781	0,997	0,011	1923
m - Cl	-56,108	-1,51	-4,77	-0,725	0,997	0,01	1883
$m-NO_2$	-50,368	-1,36	-4,127	-0,553	0,997	0,009	1930
m - OH	-57,299	-1,527	-4,627	-0,698	0,997	0,01	1921
$Amil/pK_1$	44,121	0,879	5,923	0,022	0,998	0,007	2475
Amil/pK ₂	-42,883	-1,24	-1,113	-1,768	0,997	0,007	1830

Tabela 11: Valores dos coeficientes da equação $G_{calc} = a + b + c_2 + d_2 da$ energia de solvatação pelos parâmetros solvatocrômicos para ácidos benzóicos e para a amilorida.

Todas as regressões são estatisticamente muito boas (altos coeficientes de correlação e F de Fisher e desvios muito baixos). Uma análise dos coeficientes mostra a coerência esperada entre as capacidades de doar e receber prótons do solvente (medidas por e respectivamente), tanto para a amilorida quanto para os ácidos benzóicos: para a amilorida/pK₁ os coeficientes são de mesma magnitude e de sinal contrário aos correspondentes dos ácidos, já para a amilorida/pK₂ os coeficientes mostram-se semelhantes em magnitude e no sinal. Mesmo a diferença dos coeficientes de , um parâmetro que reflete diferenças de momento dipolar e polarizabilidade, nota-se a influência da estrutura menos polar da amilorida em relação aos ácidos (Esquema 11).

A existência destas correlações sugere que os desvios entre G_{calc} e os valores de pK_a medidos em misturas W/AN não devem ser atribuídos a problemas com a parametrização do AMSOL ou erros nos parâmetros solvatocrômicos utilizados. Sugere também que tais parâmetros apresentam validade para misturas de solventes em geral, mesmo baseados em sondas solvatocrômicas sujeitas a solvatação preferencial, uma questão ainda em aberto e alvo de vários estudos atuais (Barbosa et al., 1998; Marcus & Migron, 1991a, 1991b).

As boas concordâncias obtidas tanto com $E_T(30)$ como com LSER indicam então que os solventes distribuem-se diferentemente na vizinhança das sondas e no seio da solução. A investigação quantitativa desta diferença, a partir da inflexão das curvas da Figura 21 e da possibilidade de calibrar pesos dos parâmetros para linearizá-las, foge dos objetivos desta dissertação.

Pode-se concluir que o método de simulação de misturas de solventes proposto apresenta resultados que permitem aplicá-lo no estudo mecanístico da hidrólise espontânea dos carbonatos em misturas W/AN apresentado a seguir. 4.4 Carbonatos em misturas de solventes

O modelo proposto para misturas de solventes pode ser usado no estudo das "super-moléculas" do carbonato de CDNF. Esta análise serve tanto para verificar o comportamento do modelo em moléculas com interações específicas e também para comparar os resultados das "super-moléculas" com dados experimentais existentes na literatura.

O estudo das "super-moléculas" indica que o efeito da composição do solvente é proporcional em toda a faixa de W/AN, quando comparados os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para três moléculas de água [(M)w + (3w)w] com os valores de G de solvatação do CDNF com três moléculas de água presentes na "super-molécula" [(M+3w)w]. Isto pode ser visto na Figura 24, onde observa-se duas retas, sendo que na faixa mais rica em água (região mais alta do gráfico) o efeito do solvente é mais pronunciado. O mesmo efeito pode ser verificado para o CDNF com duas moléculas de água, ou seja, a construção de um gráfico com os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação para o CDNF mais os valores de G de solvatação com duas moléculas de água presentes na "super-molécula" [(M+2w)w] apresenta duas retas também, sendo que na faixa de fração molar mais rica em água o efeito é mais pronunciado, como apresentado na Figura 25.

A Figura 26 permite a comparação entre os resultados calculados e experimentais de energia de ativação para o CDNF. Nota-se que para as regiões de baixa concentração de água, existe uma boa concordância entre o G_{calc} obtido



Figura 24: Carbonato de dinitrofenila solvatado em misturas de W/AN mais três moléculas de água solvatadas em misturas de W/AN (kcal/mol) x o Carbonato de dinitrofenila com três moléculas de águas solvatado em misturas de W/AN (kcal/mol).



Figura 25: Carbonato de dinitrofenila solvatado em misturas de W/AN mais duas moléculas de água solvatadas em misturas de W/AN (kcal/mol) x o Carbonato de dinitrofenila com duas moléculas de águas solvatado em misturas de W/AN (kcal/mol).

subtraindo-se da Es do estado de transição o valor de Es do CDNF, indicando que à medida que existe mais água disponível, o CDNF passa a formar complexos com o solvente antes de reagir. Isto pode ser atestado também comparando-se os dois perfis da Figura 27. Este comportamento pode ser justificado, pois o efeito da composição do solvente é proporcional em toda a faixa de fração molar de água, como demonstrado nas Figuras 24 e 25.

A análise dos resultados da simulação da solvatação da "super-molécula" de CDNF com três mais duas águas e também do CDNF com duas moléculas de água mostra que o G_{calc} , a partir da diferença entre as energias da fase condensada do estado de transição e do reagente, possui um perfil muito semelhante ao encontrado para os ácidos benzóicos. A Figura 28 mostra que as duas estruturas propostas para o CDNF com três mais duas moléculas de água e apenas com duas moléulas de água possuem um comportamento semelhante entre si na faixa de fração molar de 0,40 a 1,00 diferindo apenas por uma constante de normalização.

As estruturas propostas para os reagentes e estados de transição baseadas no conceito de "super-molécula", incluem somente moléculas de água, ignorando a acetonitrila, que pode participar dos "clusters" de água e portanto deve também participar na solvatação das espécies em solução. Apesar disto, a possibilidade de solvatação preferencial depende da concentração de água. Pelo fato de promover interações mais fortes espera-se um acúmulo de água na vizinhança dos sítios mais polares do soluto, notadamente a carbonila e os grupos nitro do CDNF. Em concentrações maiores de acetonitrila deve prevalecer o trabalho de cavitação, muito facilitado pelo fato das interações intermoleculares do solvente serem menores que na região mais rica em água. Isto explica então o perfil mostrado na Figura 26.



Figura 26: Gráfico do G (kcal/mol) calculado pela diferença entre o estado de transição com as três solvatando e as duas águas de ataque e o carbonato CDNF versus G[#] experimental em kcal/mol.



A



B

Figura 27: A) Gráfico do $G^{\#}$ experimental (kcal/mol) versus a fração molar $X_{água}$; B) Gráfico do G calculado (kcal/mol) por $X_{água}$.

82



Figura 28: Carbonato de CDNF com 3 + 2 moléculas de água no estado de transição menos carbonato de CDNF com 3 + 2 moléculas de água reagente (kcal/mol) e
Carbonato de CDNF com 2 moléculas de água no estado de transição menos carbonato de CDNF com 2 moléculas de água reagente (kcal/mol) x X_{água}, na faixa de fração molar de água 0,40 a 1,00.

5. Conclusões

Os resultados para os carbonatos CDNF e CF mostraram que a hipótese da existência de ligações de hidrogênio apresenta boa concordância com a energia de ativação experimental.

O CF apresenta duas ligações de hidrogênio, entre os oxigênios do ciclo de três águas e os hidrogênios dos anéis aromáticos. Espera-se que aumentem a densidade eletrônica nos anéis, diminuindo assim a reatividade da carbonila. Apesar das distâncias O^{...}H razoavelmente longas e portanto ligações relativamente fracas, a pequena diferença (0,15Å) já provoca diferenças na densidade eletrônica dos anéis (cores azuis no anel de distância mais curta representa um centro relativamente negativo).

O modelo para o CDNF apresenta também duas ligações de hidrogênio, uma delas aumentando a deficiência eletrônica de um dos anéis enquanto a outra "joga elétrons" no outro anel. Aqui as duas ligações são muito mais intensas que no CF, de acordo com a maior acidez esperada no CDNF. Apesar da diferença de apenas 0,09Å em valor absoluto, menor que no CF, a diferença de densidade eletrônica nos anéis é maior que no CF (nota-se a cor azul bastante mais intensa na Figura 6 comparada à da Figura 5). Isto ocorre pois as diferenças aqui envolvem efeitos opostos. O mesmo comportamento é observado no modelo de ET do CDNF.

Aparentemente o efeito eletrônico total é o de doar elétrons ao carbono carbonílico do CF e compensação no CDNF.

O outro efeito é o do aumento da exposição de um dos hemisférios da carbonila ao ataque da água. Provavelmente existe uma grande perda de liberdade conformacional do CDNF em água, comparativamente à fase gasosa. Isto deve representar um grande alívio entrópico para a energia de ativação já que este trabalho já foi feito nos reagentes.

Este dois resultados mostram então um efeito "super-cooperativo", e aumenta à medida em que a mistura fica mais rica em água, em concordância com os dados experimentais.

O trabalho ainda permite concluir sobre o relativo sucesso do uso de método semi-empírico PM3 e modelo relativamente simples de solvatação (Cramer e Truhlar, 1991; Giesen et al., 1997) para o cálculo em misturas de solventes. É surpreendente a faixa de fração molar de água nas misturas onde o método apresenta resultados bastante concordantes com os valores experimentais, principalmente levando em conta que foi calibrado em uma região bem mais estreita, de fração molar entre 0,40 e 1,00 de água.

É razoável entretanto supor que este sucesso deva-se ao fato da acetonitrila e da água participarem de "clusters" mistos, cuja composição deve depender da concentração relativa.

6. Bibliografia

- 1. Anderson, B. M.; Jencks, W. P. (1960) J. Am. Chem. Soc., 82, 1773).
- 2. Barbosa, J.; Barrón, D.; Beltrán, J. L.; Butí, S. (1998) Talanta, 45, 817.
- Barbosa, J.; Barrón, D.; Bergés, R.; Sanz-Nebot, V.; Toro, I. (1997) J. Chem. Soc. Faraday Trans., 93, 1915.
- 4. Bell, R. P. (1966) Adv. Phys. Org. Chem., 4, 1.
- 5. Bell, R. P.; Critchlow, J. E. (1971) Proc. R. Soc. London Ser. A, 325, 35.
- Bell, R. P.; Millington, J. P.; Pink, J. M. (1968) Proc. R. Soc. London Ser. A, 303, 1.
- 7. Bell, R. P.; Sorensen, P. E. (1972) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1740.
- Blandamer, M. J.; Blundell, N. J.; Burgess, J.; Cowles, H. J.; Horn, I. M. (1990)
 J. Chem. Soc. Faraday Trans., 86, 277.
- 9. Carroll, F. A. (1998) Perspective on Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Brooks/Cole Publishing Co., CA, 371.
- 10. Cramer, J. C.; Truhlar, D. G. (1991) J. Am. Chem. Soc., 113, 8305.
- 11. CRC Handbook of Chemistry and Physics; 46th Edition; CRC Press, 1966.
- Cunningham, G. P.; Vidulish, G. A. (1967) J. Chem. Engineering Data, 13 (<u>3</u>), 336-337.
- 13. Dahn, H.; Aubort, J.-D. (1968) Helv. Chim. Acta, 51, 1348.
- 14. Desiraju, G. R. (1996) Acc. Chem. Res., 29, 441.
- El Seoud, O. A.; El Seoud, M. I.; Farah, J. P. S. (1997) J. Org. Chem., 62(17), 5928.
- 16. Engberts, J. B. F. N. (1982) Pure Appl. Chem., 54, 1797.

- 17. Fife, T. H.; McMahon, D. M. (1970) J. Org. Chem., 35, 3699.
- Giesen, D. J.; Hawkins, G. D.; Liotard, D. A.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. (1997) *Theor. Chem. Acc.*, **98**, 85.
- 19. Gopalakrishnan, G.; Hogg, J. L. (1984) J. Org. Chem., 49, 3161.
- 20. Gorbunov, D. Z.; Naberukhin, Y. I. (1972) J. Mol. Struct., 14, 113.
- 21. Gorbunov, D. Z.; Naberukhin, Y. I. (1975) J. Struct. Chem., 16, 755.
- 22. Guthrie, J. P. (2000) J. Am. Chem. Soc., 122, 5529.
- 23. Haeffner, F.; Hu, C.-H.; Brinck, T.; Norin, T. (1999) J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 459, 85.
- 24. Haldna, U. L.; Erreline, L. E.-J.; Kuura, H. J. (1968) Org. React. (URSS), 5, 202.
- 25. Hehre, W. J.; Lou, L. (1997) A Guide to Density Functional Calculations in Spartan, Wavefunction, Inc.: Irvine, CA.
- 26. Huskey, W. P.; Schowen, R. L. (1987) Gazzetta Chimica Italiana, 117, 409.
- 27. Jencks, W. P. (1969) Catalysis in Chemistry and Enzymology, McGraw-Hill, NY, 608.
- 28. Jencks, W. P.; Carriuolo, J. (1961) J. Am. Chem. Soc., 83, 1743.
- 29. Johnson, S.L. (1967) Adv. Phys. Org. Chem., 5, 237.
- Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Abraham, M. H., Taft, R. W. (1983) J. Org. Chem., 48, 2877.
- Kamlet, M. J.; Doherty, R. M.; Abraham, M. H.; Marcus, Y.; Taft, R. W. (1988)
 J. Phys. Chem., **92**, 5244.
- 32. March, J. (1992) Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, NY.
- 33. Marcus, Y. (1989) J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1, 85, 381.
- 34. Marcus, Y.; Migron, Y. (1991a) J. Phys. Chem., 95, 400.

- 35. Marcus, Y.; Migron, Y. (1991b) J. Chem. Soc. Faraday Trans., 87, 1339.
- 36. Matteoli, E.; Lepori, L. (1984) J. Phys. Chem., 80, 2856.
- 37. McDaniel, D.H.; Brown, H. C. (1958) J. Org. Chem., 23, 420.
- 38. Menger, F.M.; Venkatasubban (1976) J. Org. Chem., 41, 1868.
- 39. Moreau, C.; Douheret, G. (1976) J. Chem. Thermodynamics, 8, 403.
- 40. Novaki, L. P. (1995) Tese de Doutoramento, IQUSP.
- 41. Reichardt, C. (1994) Chem. Rev., 94, 2319.
- 42. Robertson, R. E. (1967) Prog. Phys. Org. Chem., 4, 213.
- 43. Rowlen, K. L.; Harris, J. M. (1991) Anal. Chem., 63, 964.
- 44. Sadhukhan, S.; Muñoz, D.; Adamo, C.; Scuseria, G. E. (1999) Chem. Phys. Letters, **306**, 83.
- 45. Sarmini, K.; Kenndler, E. (1999) J. Chromatogr. A, 833, 245.
- 46. Sorensen, P. E. (1976) Acta Chem. Scand. Ser. A, 30, 673.
- 47. Steiner, T.; Saenger, W. (1993) J. Am. Chem. Soc., 115, 4540.
- 48. Still, W. C.; Tempczak, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. (1990) J. Am. Chem. Soc., 112, 6127.
- Tewari, Y. B.; Shantz, M. M.; Pandey, P. C.; Rekharsky, M. V.; Goldberg, R. N.
 (1995) J. Phys. Chem., 99, 1594.
- 50. Wakisaka, A.; Shimizu, Y.; Nishi, N.; Tokumaru, K.; Sakuragi, H. (1992) J. Chem. Soc. Faraday Trans., 88, 1129.
- Wakisaka, A.; Takahashi, S.; Nishi, N. (1995) J. Chem. Soc. Faraday Trans.,
 91, 4063.
- Williams, I. H.; Spangler, D.; Femec, D. A.; Maggiora, G. M.; Schowen, R. L. (1983) J. Am. Chem., 105, 31.

- 53. Wolfe, S.; Kim, C.-K.; Yang, K.; Weinberg, N.; Shi, Z. (1995) J. Am. Chem. Soc., 117, 4240.
- 54. Wolfe, S.; Shi, Z.; Yang, K., Ro, S.; Weinberg, N.; Kim, C. (1998) Can. J. Chem., 76, 114.
- 55. Yates, K. (1971) Acc. Chem. Res., 4, 136.
- 56. Zavitsas, A. A.; Coffiner, M.; Wiseman, T. Zavitsas, L. R. (1970) J. Phys. Chem., 74, 2746.
- 57. Zhan, C.-G.; Landry, D. W.; Ornstein, R. L. (2000) J. Am. Chem. Soc., 122, 2621.

CURRICULUM VITAE

Nome: Karina Shimizu

Local e Data de Nascimento: 19 de fevereiro de 1975, São Paulo - SP

Educação Ensino Médio: Escola São Teodoro de Nossa Senhora de Sion, São Paulo, SP, 1992 Formação Acadêmica: Instituto de Química – USP – São Paulo, SP Bacharelado em Química – Opção Industrial, 1998 Mestre em Físico-Química, 2001

Bolsista: FAPESP

Publicações:

Nery, A. L. P.; Quina, F. H.; Moreira Jr., P. F.; Medeiros, C. E. R.; Baader, W. J.; Shimizu, K.; Catalani, L. H.; Bechara, E. J. H. (2001) *Photochem. and Photobiol.*, **73** (3), 213.