

Aula 3.1 – Relações lineares de energia livre

Aspectos fundamentais do estudo de mecanismos
de reações orgânicas

<https://dl.dropboxusercontent.com/u/12282019/ref2.zip>

Anslyn e Dougherty **Cap. 8**

Lowry e Richardson **Cap. 2**

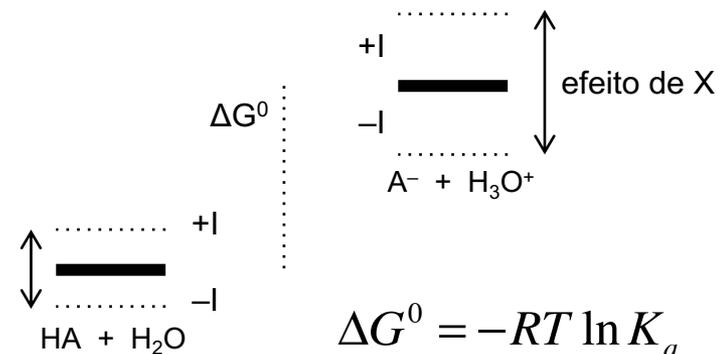
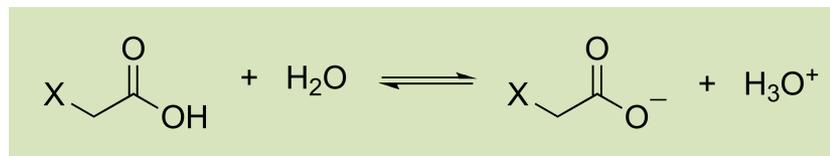
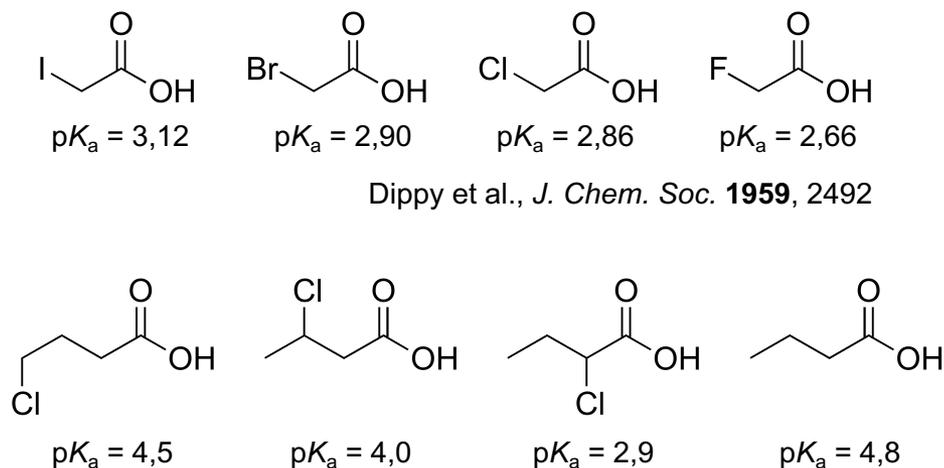
Carey e Sundberg **Cap. 3**

Isaacs **Cap. 4**

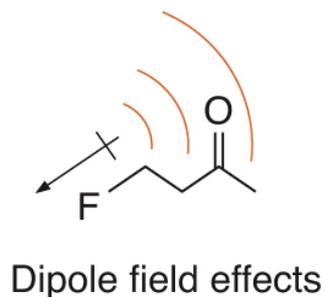
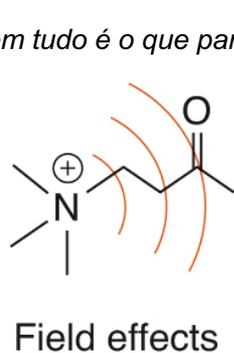
Hansch, Leo and Taft, *Chem Rev.* **91**:165 (1991)

Efeitos estruturais e do meio sobre a acidez e basicidade

Efeito indutivo (-I/+I)



nem tudo é o que parece



Efeitos de campo

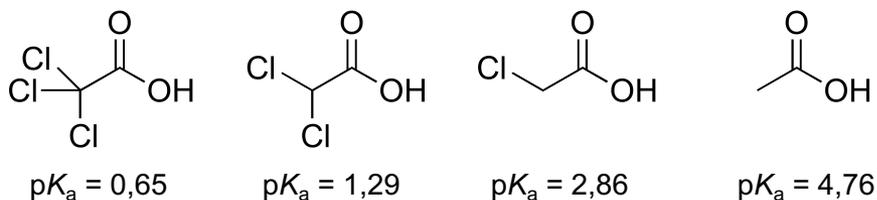
HF	HCl	HBr	HI	
pK _a = 3,2		pK _a = -9		
	pK _a = -7		pK _a = -10	
3,98	3,16	2,96	2,66	$\chi^{\text{Pauling}} (X)$

Efeitos de polarizabilidade

Efeitos estruturais e do meio sobre a acidez e basicidade

Efeito indutivo (-I/+I)

nem tudo é o que parece



+0,9

+3,9

+6,5

ΔG^0 (kcal mol⁻¹)

+1,5

-1,1

-0,1

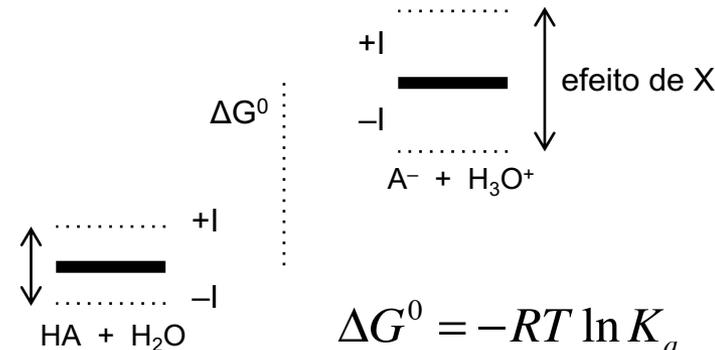
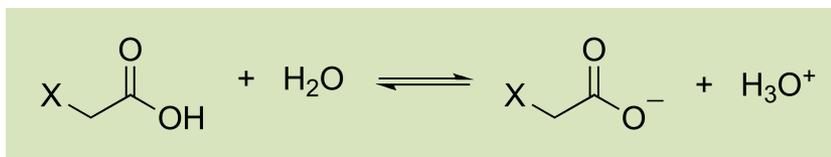
ΔH^0 (kcal mol⁻¹)

+0,6

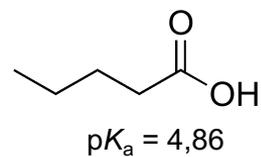
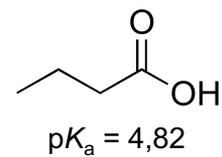
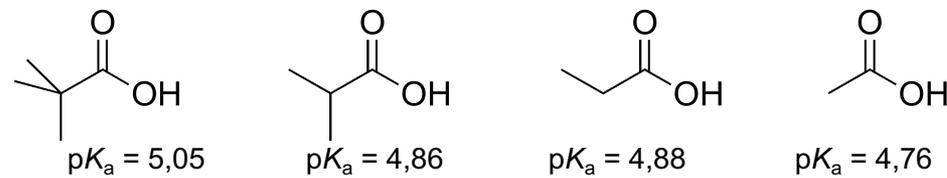
-5,0

-6,6

$T\Delta S^0$ (kcal mol⁻¹)



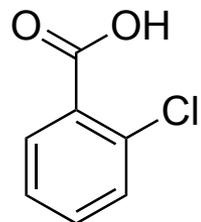
$$\Delta G^0 = -RT \ln K_a$$



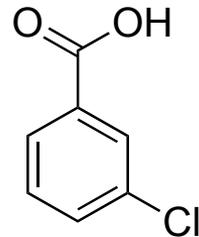
Efeitos estruturais e do meio sobre a acidez e basicidade

Efeito mesomérico (-M/+M)

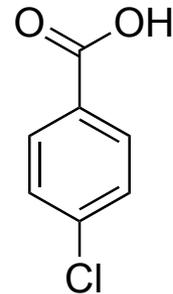
nem tudo é o que parece



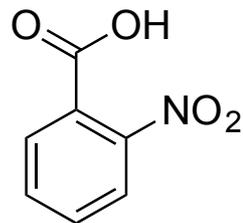
$pK_a = 2,94$



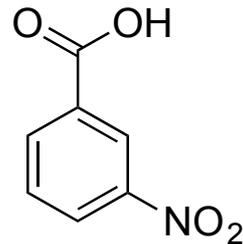
$pK_a = 3,83$



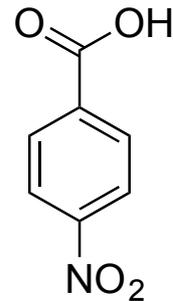
$pK_a = 3,99$



$pK_a = 2,17$

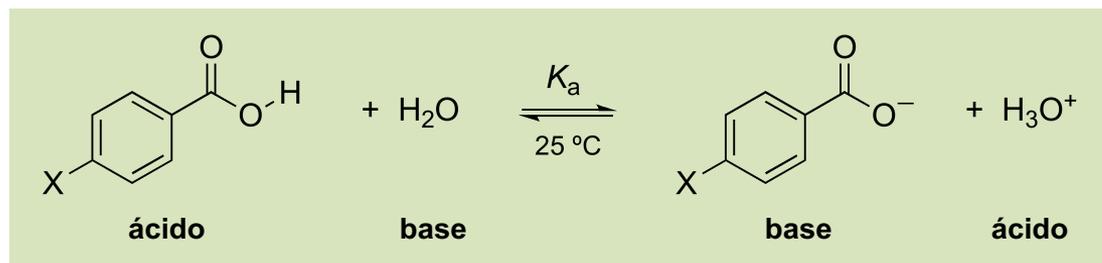


$pK_a = 3,45$



$pK_a = 3,44$

Acidez relativa e constante de Hammett

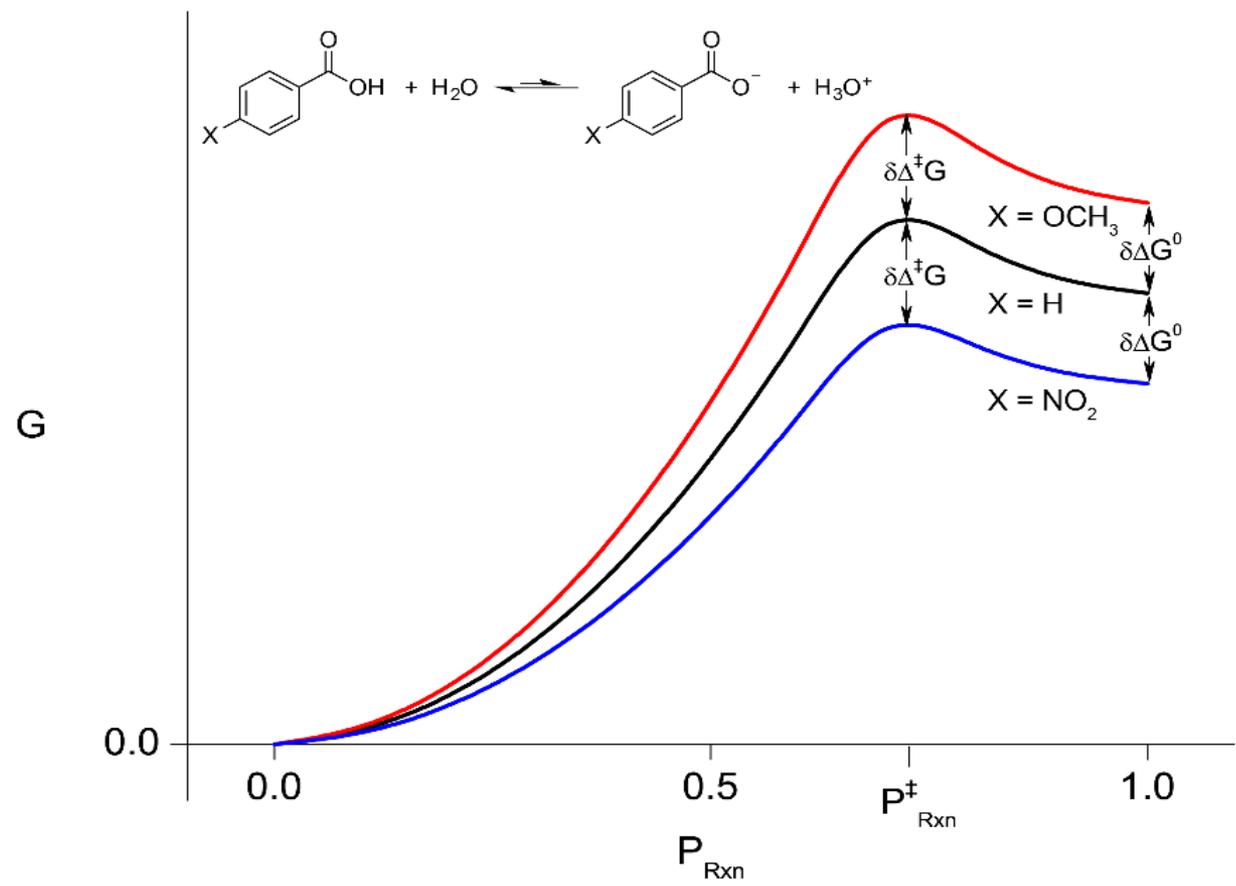


X	K_A	$\text{p}K_A$	$\log K_A$	$\sigma_X = \text{p}K_a^H - \text{p}K_a^X$
NO_2	3.55×10^{-4}	3.45	-3.45	0.75
CN	2.75×10^{-4}	3.56	-3.56	0.64
Cl	1.00×10^{-4}	4.00	-4.00	0.20
H	6.31×10^{-5}	4.20	-4.20	0.00
Me	4.27×10^{-5}	4.37	-4.37	-0.17
OMe	3.39×10^{-5}	4.47	-4.47	-0.27

Hammett, *Chem Rev* **17**:125 (1935)

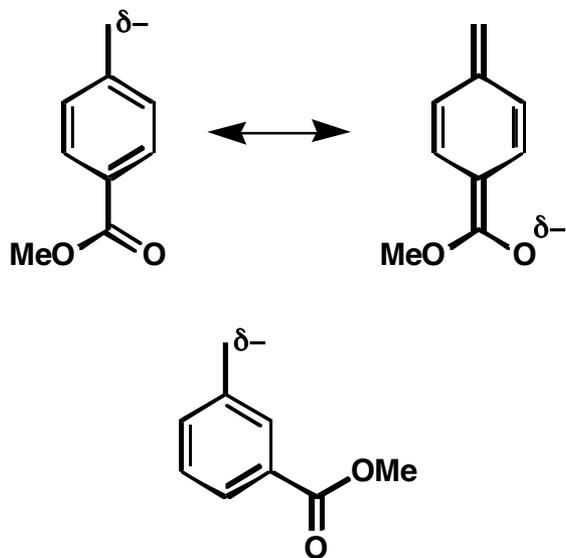
$$\sigma_X = \log \frac{K_a^X}{K_a^H}$$

$$\therefore \sigma_X = \log K_a^X - \log K_a^H$$



What Contributes to σ ?

Resonance effects



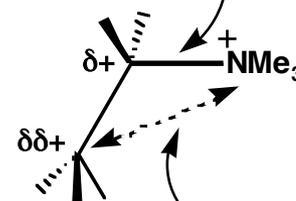
cannot be stabilized
by resonance

Electron-withdrawing groups: $+\sigma$

Electron-donating groups: $-\sigma$

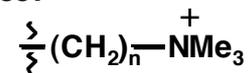
Inductive effects

Classical inductive
effect (through-bond)



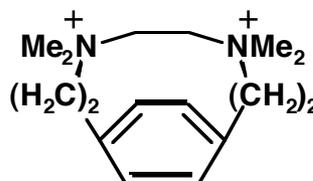
Field effect
(through-space)

Through-bond evidence:

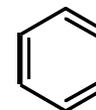


n	0	1	2	3
σ_m	1.04	0.4	0.16	0.06
σ_p	0.88	0.44	0.13	0.02

Through-space evidence:



deuterates
 10^5 slower
than



- utilizado valores de σ_p e σ_m e não valores de σ_o : *evitar efeitos estéricos!*
- σ **negativo**: substituinte doador de elétrons (EDG, +I / +M); ($K_a^X < K_a^H$)
- σ **positivo**: substituinte atraente de elétrons (EWG, -I / -M); ($K_a^X > K_a^H$)
- |valor| de σ : **magnitude do efeito**: $|\sigma| \uparrow = \text{efeito eletrônico} \uparrow$
- σ indica o efeito eletrônico total do substituinte

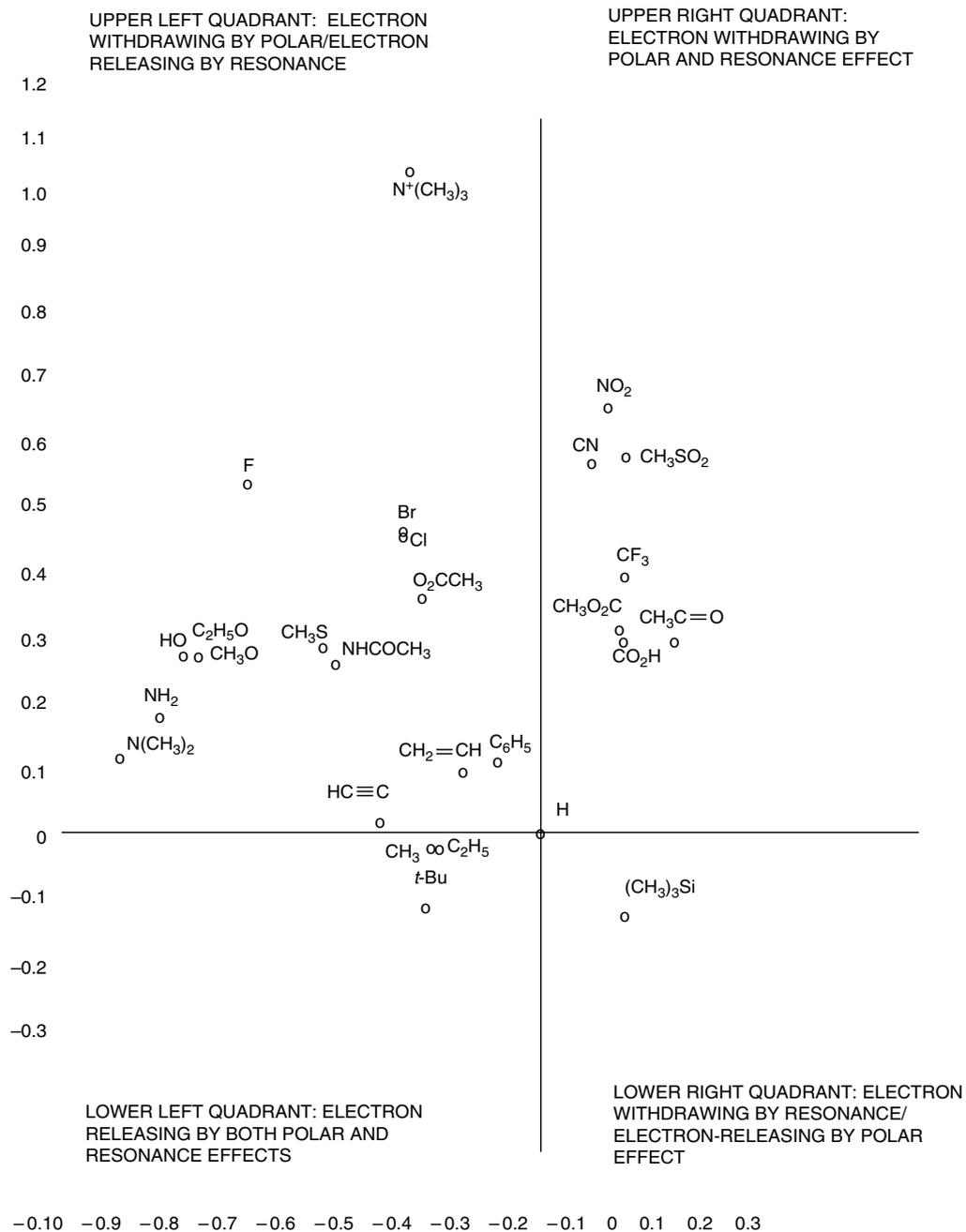
OH e NH₂	+M e -I; compare σ_m e σ_p
O⁻ e OH	OH: +M e -I ; , O ⁻ : +M e +I
Me e Ph	efeito atraente (Ph) e doador (Me) de elétrons
halogênios	-I e +M; o efeito -I prevalece; observe que os valores ficam relativamente constantes;
carbonílas	atraentes de elétrons

Scheme 3.1. Classification of Substituent Groups

<u>Substituent</u>	<u>Resonance</u>	<u>Polar</u>
<u>Alkyl</u> CH ₃ , C ₂ H ₅ , (CH ₃) ₃ C, etc	ERG	ERG (small)
<u>Vinyl and aryl</u> CH ₂ =CH, C ₆ H ₅ , etc	ERG or EWG	EWG (small)
<u>Ethynyl</u> HC≡C, etc	ERG or EWG	EWG
<u>Alkoxy, Acyloxy, Amino, Acylamido</u> RO, RCO ₂ , R ₂ N, RCONH, etc	ERG	EWG
<u>Carbonyl</u> HC=O, RC=O, ROC=O, R ₂ NC=O, etc.	EWG	EWG
<u>Halogens</u> F, Cl, Br, I	ERG	EWG
<u>Polyhaloalkyl</u> CF ₃ , CCl ₃ , etc.	EWG	EWG
<u>Other Nitrogen Groups</u> CN, NO ₂ , R ₃ N ⁺ , etc.	EWG	EWG
<u>Sulfur Groups</u> RS RSO RSO ₂	ERG ERG EWG	EWG EWG EWG
<u>Silyl Groups</u> R ₃ Si	ERG	ERG

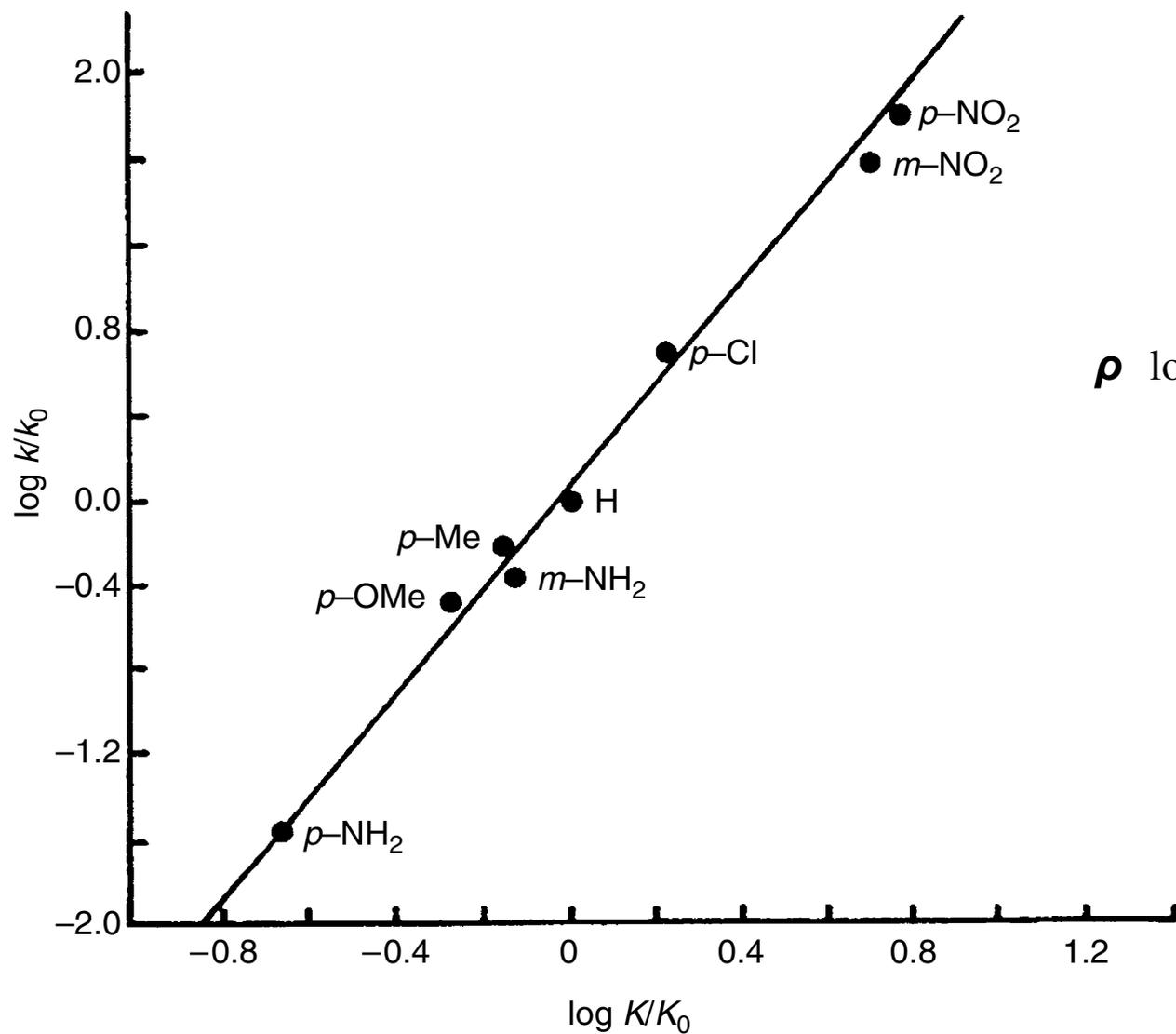
Carey p. 299

Scheme 3.5. Relationship between σ_I and σ_R Substituent Constants



Carey p. 343

Correlação entre o $\log(K_a^X/K_a^H)$ ($p\text{-XC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$) e $\log(k^X/k^H)$ ($p\text{-XC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et} + \text{HO}^-$)



$$\rho \log \frac{K}{K_0} = \log \frac{k}{k_0}$$

Carey p. 336

Equação de Hammett

- **Equação de Hammett:** correlaciona os valores de σ para substituintes, definidos pelas constantes de dissociação de ácidos benzóicos (**valores termodinâmicos**), com as constantes de velocidade de reações (**valores cinéticos**).
- A **Equação de Hammett** representa um exemplo (provavelmente o primeiro e mais conhecido) de uma **correlação linear de energia livre**.

$$\log \frac{k^X}{k^H} \propto \log \frac{K_a^X}{K_a^H} \therefore \log \frac{k^X}{k^H} = \rho \log \frac{K_a^X}{K_a^H}$$

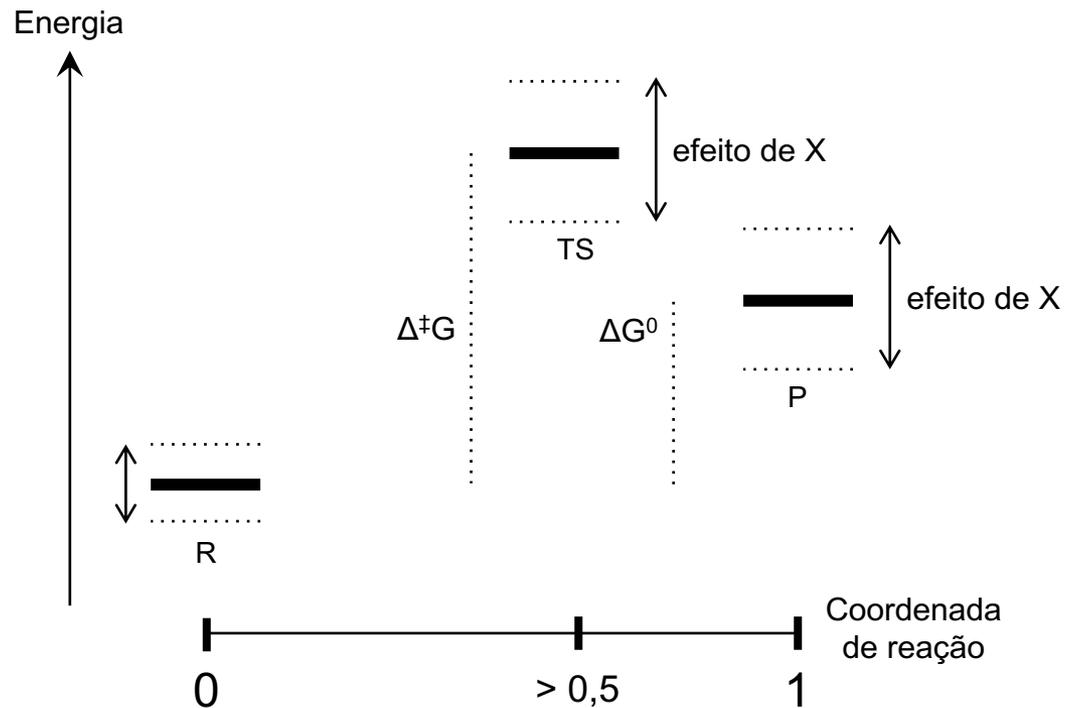
com : $\log \frac{K_a^X}{K_a^H} = \sigma_X$

$$\log \frac{k^X}{k^H} = \rho \sigma_X$$

k_H, k_X : constantes de velocidade com o reagente substituído por H e X;
 σ_X : constante do substituinte de Hammett (vide acima);
 ρ : constante de proporcionalidade, característica para a reação;
constante de Hammett da reação.

Relações Lineares de Energia Livre (RLEL)

Linear free-energy relationships (LFERs)



$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

Relações Lineares de Energia Livre (RLEL)

Linear free-energy relationships (LFERs)

$$m(\log K - \log K_0) = \log k - \log k_0$$

$$m(-\Delta G/2.3RT + \Delta G_0/2.3RT) = \Delta G^\ddagger/2.3RT + \Delta G_0^\ddagger/2.3RT$$

$$m(-\Delta G + \Delta G_0) = -\Delta G^\ddagger + \Delta G_0^\ddagger \quad (3.43)$$

$$m\Delta\Delta G = \Delta\Delta G^\ddagger$$

ΔG e ΔG^\ddagger combinam termos entálpico e entrópico e RLELs podem ocorrer quando:

- i. ΔH é constante e ΔS é proporcional em uma série;
- ii. ΔS é constante e ΔH é proporcional em uma série;
- iii. ΔH e ΔS correlacionam-se linearmente

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

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

$$\log \frac{k^X}{k^H} = \rho\sigma$$

σ sigma de Hammett constante do substituinte

- Medida da capacidade de influenciar as características eletrônicas
- Valores inicialmente descritos por Hammett
- Hidrogênio como referência ($\sigma = 0$)
- Valores têm sido determinados com diversas séries de reações-modelo para aumentar a sua aplicação

ρ rho de Hammett constante da reação

- Medida da sensibilidade da reação à influência eletrônica dos substituintes
- Única para cada reação
- Referência: equilíbrio ácido benzóico/benzoato a 25 °C ($\rho = 1,00$)
- Magnitude e sinal podem ser diagnóstico do mecanismo de reação

Some Basic Math

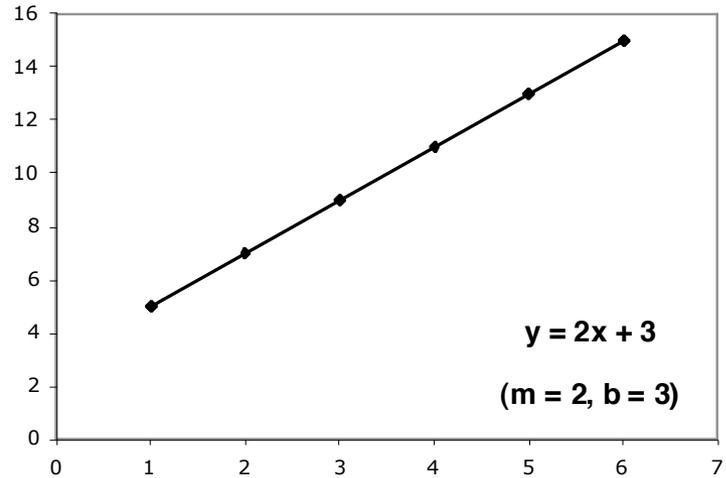
Logarithm Rules:

$$\log(xy) = \log x + \log y$$

$$\log \frac{x}{y} = \log x - \log y$$

$y = mx + b$

m: slope
b: y-intercept



In the context of the Hammett Equation...

$$\log \frac{k_Y}{k_0} = \rho \sigma$$

$$= \log k_Y - \log k_0$$

$$\log k_Y = \rho \sigma + \log k_0$$

σ : x-variable

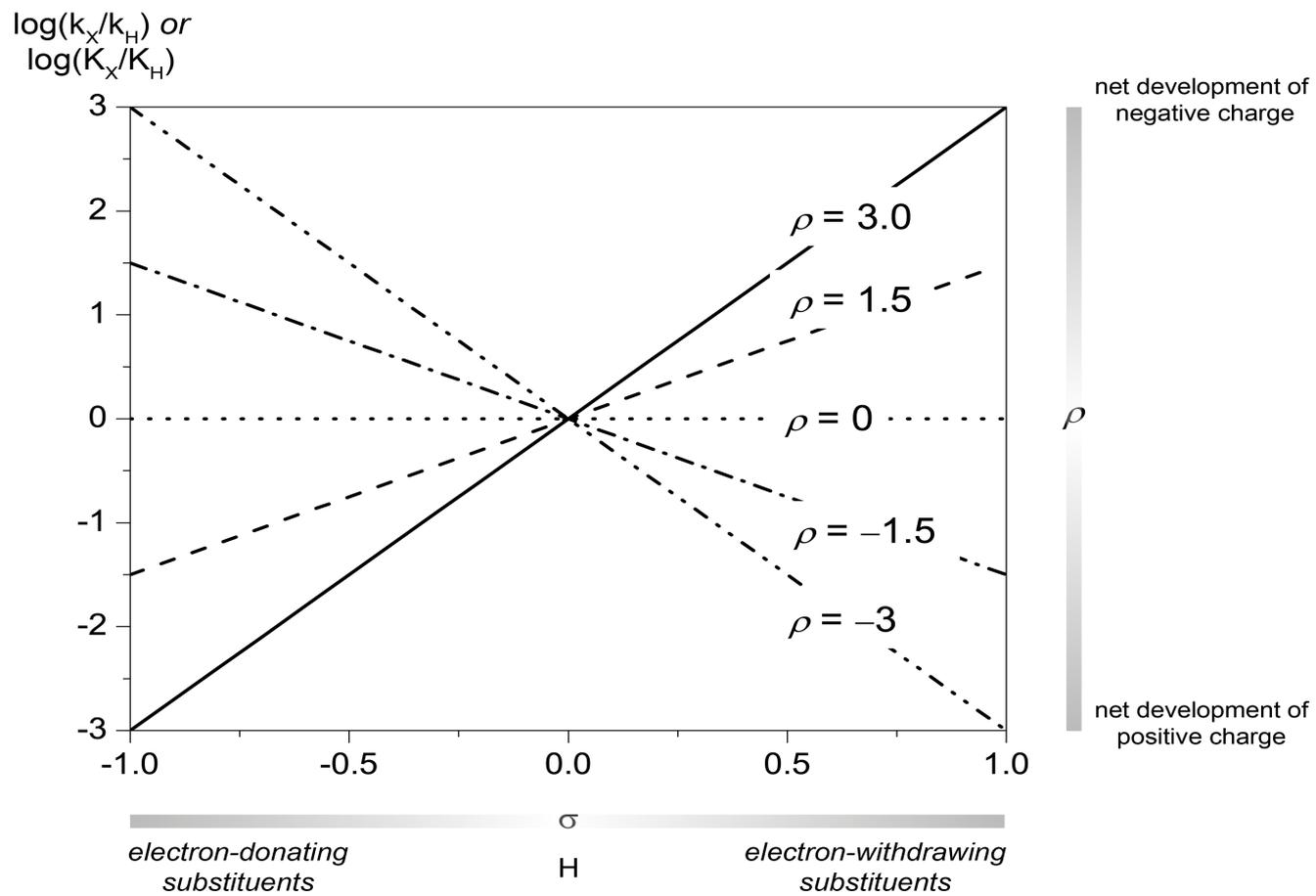
$\log k_Y$: y-variable

$\log k_0$: y-intercept

ρ : slope

Most people will plot σ vs. $\log(k_Y/k_0)$.

Therefore, the y-intercept is meaningless, and only the slope of the line will give information.



A Summary of the Most Common LFERs Used*

LFER	Substituent constant	Reference reaction	Used to study	Reaction constant and its meaning relative to the reference reaction
Hammett	σ	Ionization of benzoic acid	Inductive effects	$\rho > 1$, more sensitive $0 < \rho < 1$, less sensitive $\rho = 0$, not sensitive $\rho < 0$, positive charge created
Hammett	σ^-	Ionization of phenol	Resonance in addition to induction	Same as above
Hammett	σ^+	Ionization of phenyldimethyl chloromethane	Resonance in addition to induction	Same as above

Valores de Efeitos de Substituintes σ_x

Substituinte	σ_p	σ_m	σ_p^+	σ_m^+
O ⁻	-0.81	-0.47		
NMe ₂	-0.63	-0.10	-1.7	
NH ₂	-0.57	-0.09	-1.3	-0.16
OH	-0.38	+0.13	-0.92	
OMe	-0.28	+0.10	-0.78	
CMe ₃	-0.15	-0.09	-0.26	-0.06
Me	-0.14	-0.06	-0.31	-0.10
H	0	0	0	0
Ph	+0.05	+0.05	-0.18	0
COO ⁻	+0.11	+0.02	-0.02	-0.03

σ_p e σ_m : valores para substituintes em *para* e *meta*;

σ^+ : ressonância direta do substituinte com um centro reacional com carga positiva;

σ^- : ressonância direta do substituinte com um centro reacional com carga negativa ;

Substituente	σ_p	σ_m	σ_p^+	σ_m^+	σ_p^-
F	+0.15	+0.34	-0.07	+0.35	
Cl	+0.24	+0.37	+0.11	+0.40	
Br	+0.26	+0.37	+0.15	+0.41	
I	+0.28	+0.34	+0.14	+0.36	
COOH	+0.44	+0.35	+0.42	+0.32	+0.73
COOR	+0.44	+0.35	+0.48	+0.37	+0.68
C(O)Me	+0.47	+0.36			+0.87
CF₃	+0.53	+0.46		+0.57	
NH₃⁺	+0.60	+0.86			
CN	+0.70	+0.62	+0.66	+0.56	+1.00
SO₂Me	+0.73	+0.64			
NO₂	+0.81	+0.71	+0.79	+0.73	+1.27
NMe₃⁺	+0.82	+0.88	+0.41	+0.36	
N₂⁺	+1.93	+1.65 ²⁰	+1.88		

Correlações de Hammett: CONSEQUÊNCIAS

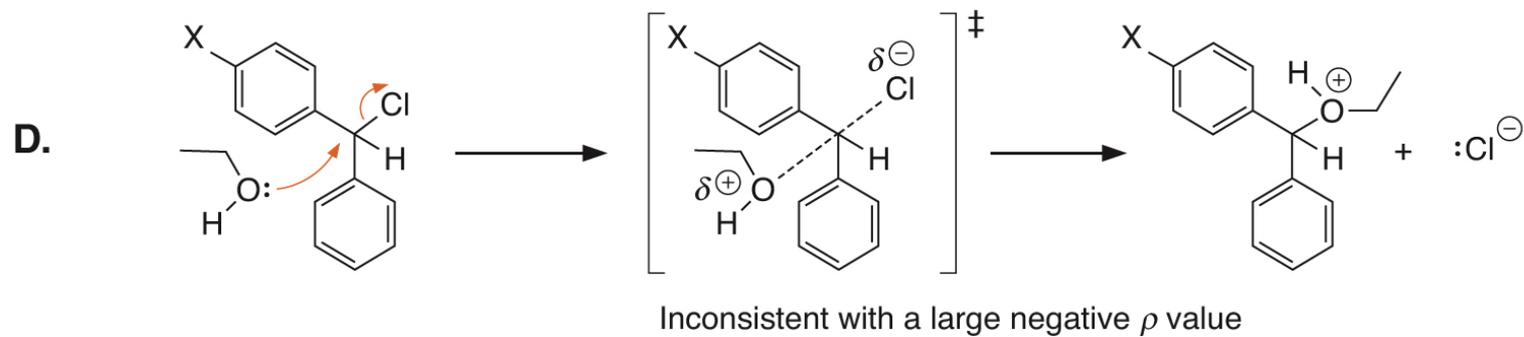
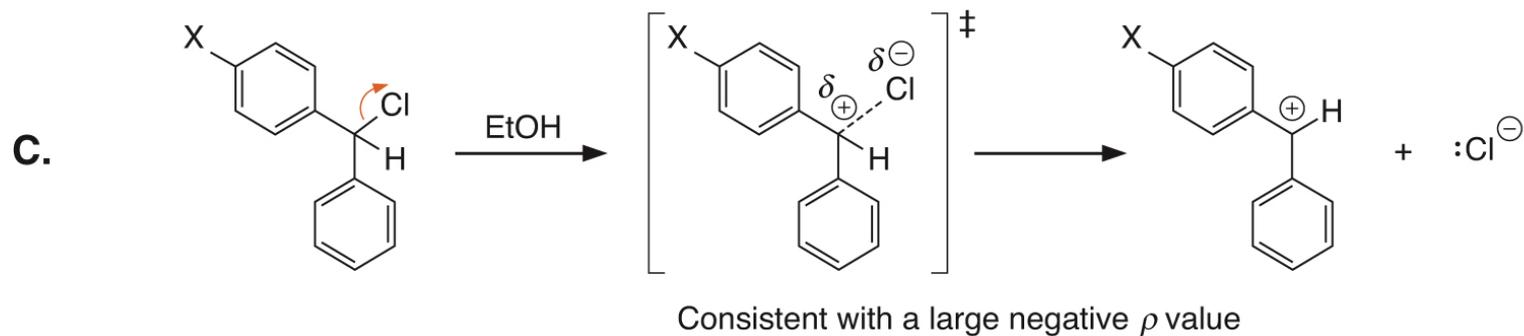
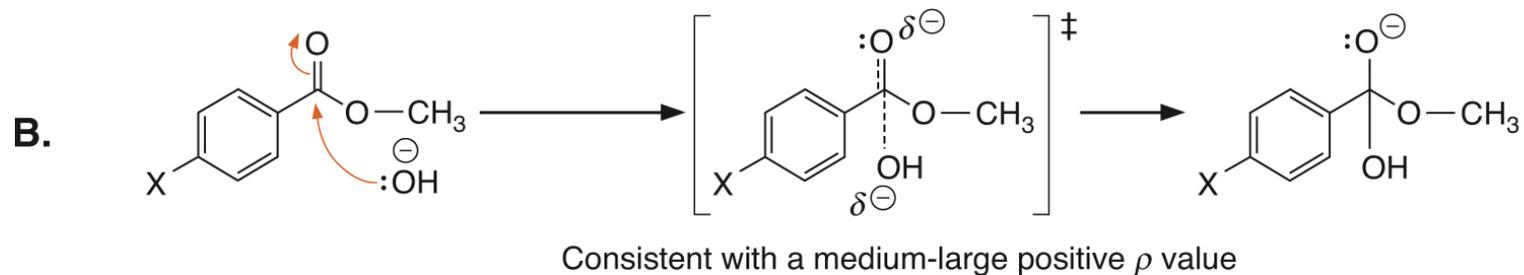
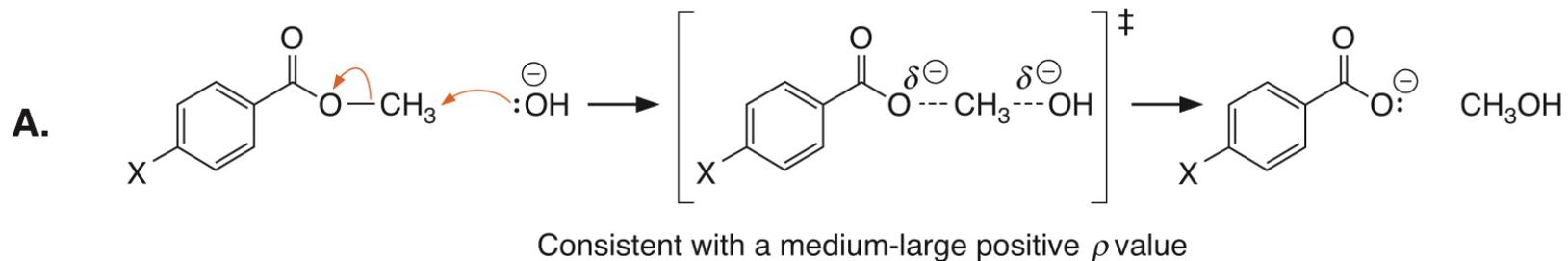
$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \sigma$$

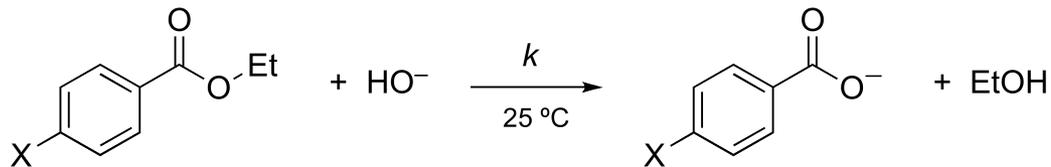
- Uma vez **estabelecida a correlação de Hammett para uma certa reação** pode-se **prever a constante de velocidade da reação** (ou a constante de equilíbrio) para o reagente com **qualquer substituinte com um valor de σ conhecido**
- O valor de σ para a reação é obtido com medidas de k para alguns substituintes e com os valores de σ tabelados.
- Pode-se calcular os valores de k para outros substituintes com valores de σ conhecidos.
- Existem mais de 200 reações para as quais são relatadas valores de σ e valores de σ para mais de 500 substituintes (isso já em 1953!!).

Interpretação Mecanística

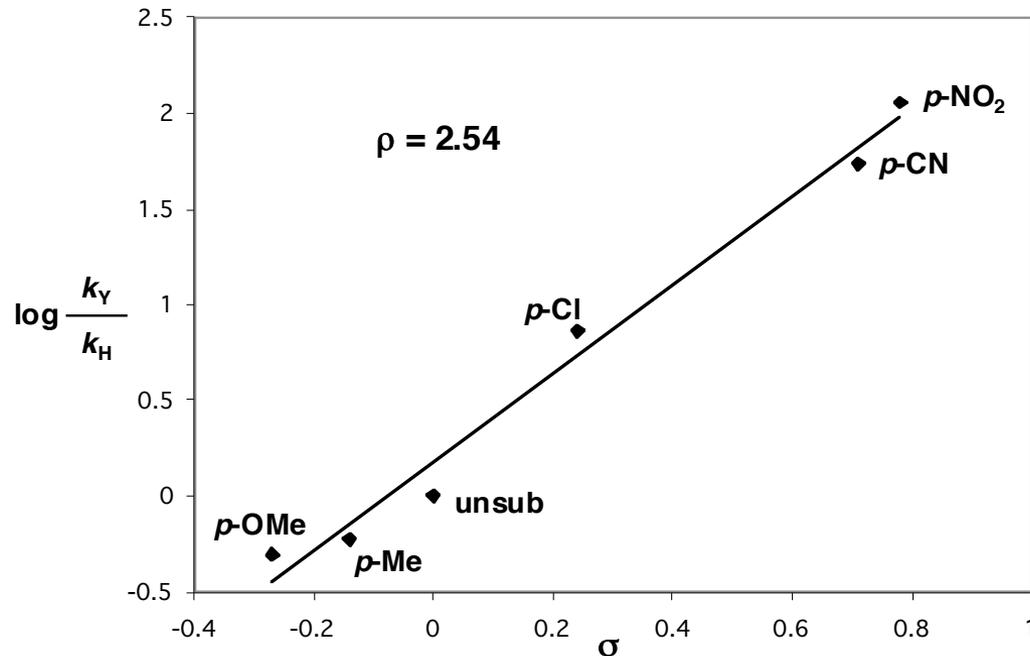
- $\rho (+)$: carga negativa desenvolvida no estado de transição ou diminuição de carga positiva no estado de transição.
- $\rho (-)$: carga positiva desenvolvida no estado de transição ou diminuição de carga negativa no estado de transição.
- **magnitude de ρ** : extensão da mudança de carga; sensibilidade da reação a efeitos de substituintes.
- **correlação com (σ^+ e σ^-)**: indica o desenvolvimento de alta densidade de carga, em conjugação com a sonda ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{-X}$).
- **Estudo Mecanístico de Hammett:**

Elucidar a influência da mudança de um parâmetro, como p.ex. o solvente, a temperatura, o nucleófilo, o grupo de partida etc., do sistema sobre o valor de ρ .





Y	σ	$k(\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
NO_2	0.78	32.9
CN	0.71	15.7
Cl	0.24	2.10
H	0.00	0.289
Me	-0.14	0.172
OMe	-0.27	0.143

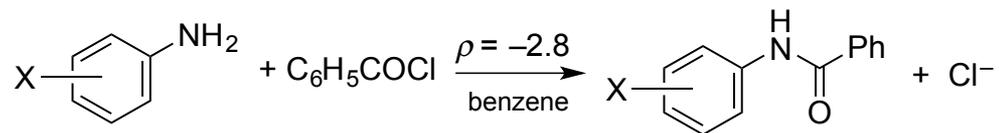
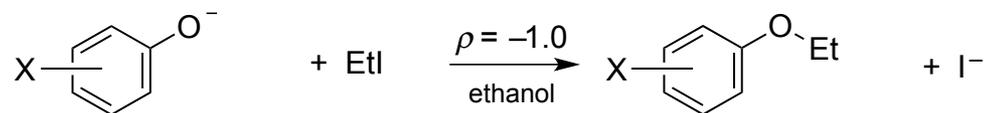
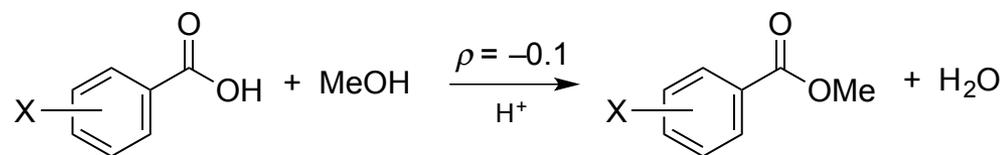
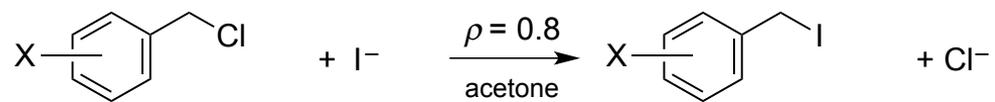
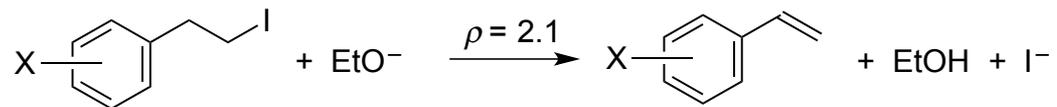


(σ values readjusted to more recent average relative to benzoic acid equilibria)

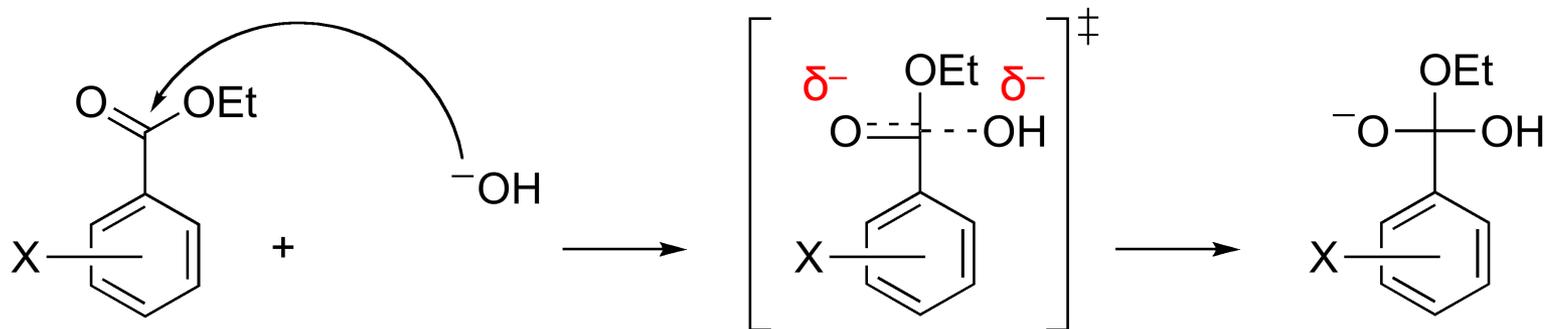
Value of ρ (>1) tells that reaction is more susceptible to electronic perturbation

Hammett, L. P. *Chem. Rev.* 1935, 17, 125.

Consistent with mechanism of hydroxide ion attack at carbonyl center



Hidrólise de benzoatos com catálise básica

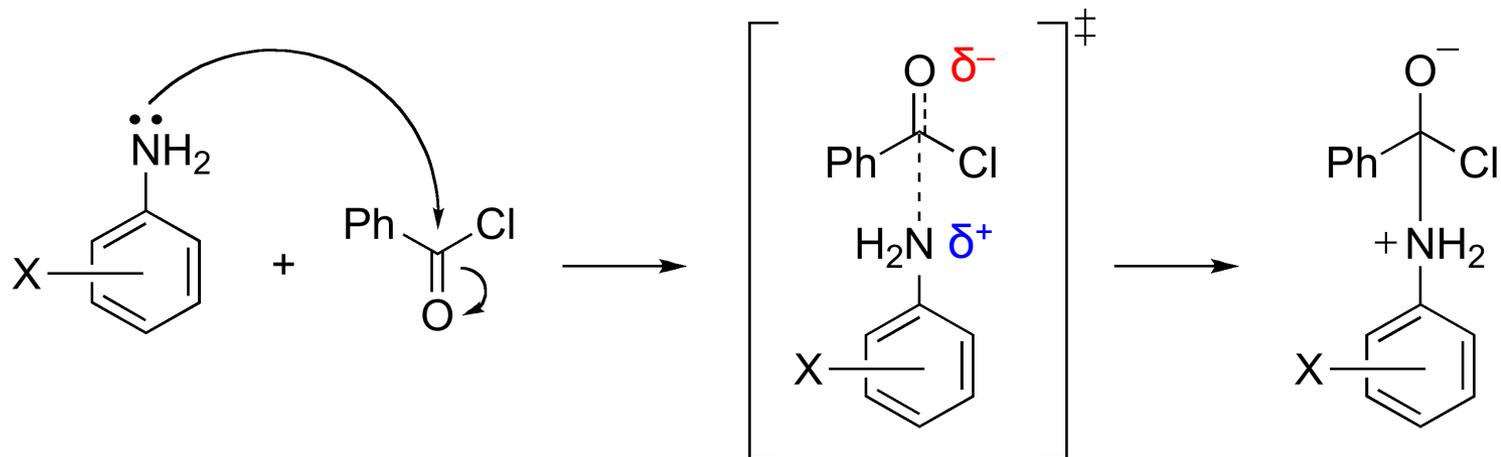


$$\rho = +2,51$$

|valor| de ρ é **alto (> 1)** e **positivo**:
desenvolvimento de **carga negativa** no TS do rds

Substituintes atraentes de elétrons (SAe⁻)
estabilizam o TS e favorecem a reação
(efeito similar àquele da dissociação de ácido
benzóico)

Adição de anilinas a cloreto de benzoíla



$$\rho = -2,16$$

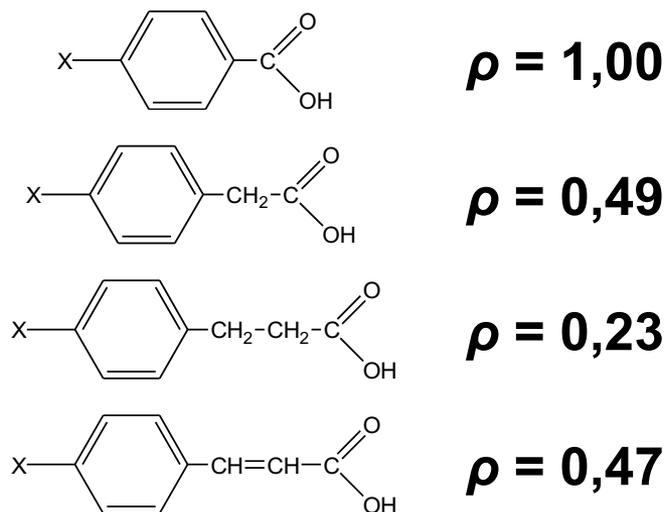
|valor| de ρ é **alto** (> 1) e **negativo**:
desenvolvimento de **carga positiva** no TS do rds

Substituintes doadores de elétrons (SDe⁻)
estabilizam o TS e favorecem a reação
(efeito contrário àquele da dissociação de ácido
benzóico)

Dependência do Valor de σ com a Distância

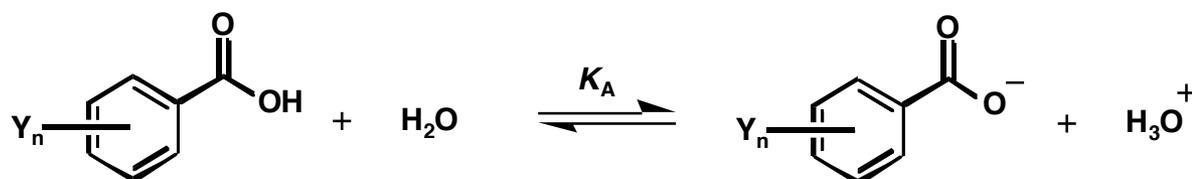
- O valor de ρ depende também da **distância do anel aromático contendo o substituinte** (a ‘sonda’) do **centro da reação**.

Valores de ρ para a constante de dissociação de ácidos carboxílicos



- Maior distância da “sonda” ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$) do centro reacional diminui o ρ ;
- efeito transmitido também por ligações σ ;
- conjugação pela dupla no último exemplo é mais eficiente e ρ maior.

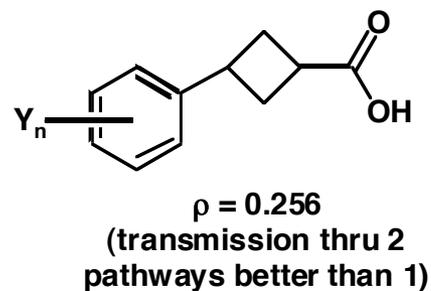
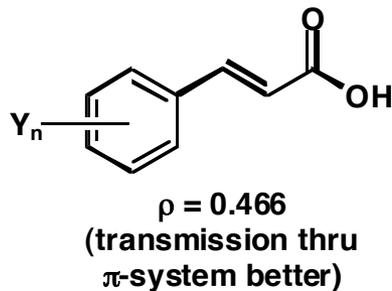
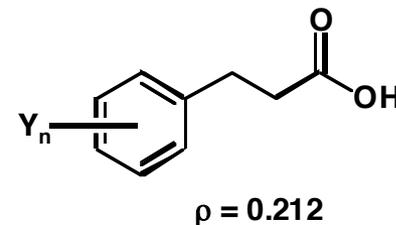
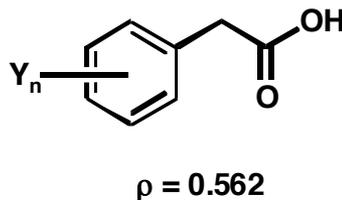
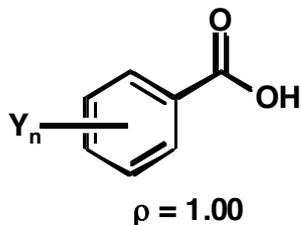
Magnitude of ρ can be Important (other cases)



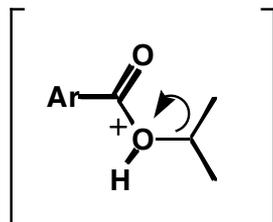
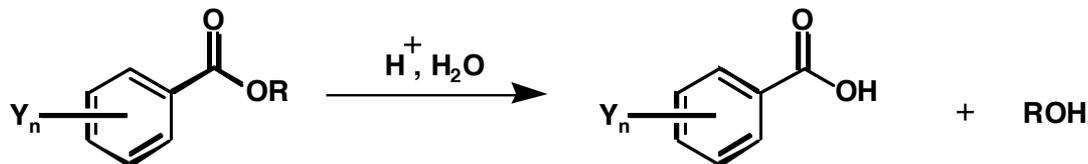
	ρ
water, 25 °C	1.00
50% aq. EtOH	1.52

sensitive to rxn conditions
(solvent, temperature, etc.)

Ionization of acids in water at 25 °C:



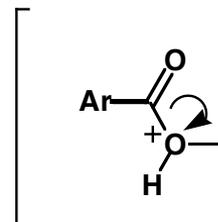
Sign of ρ can be Diagnostic of Mechanism



A_{A1} mechanism

Electrons going toward
aromatic ring

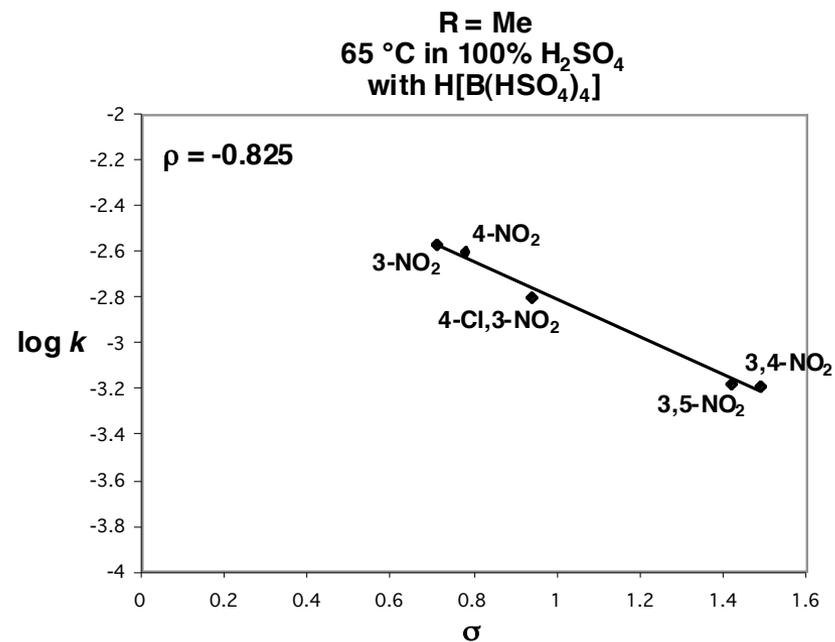
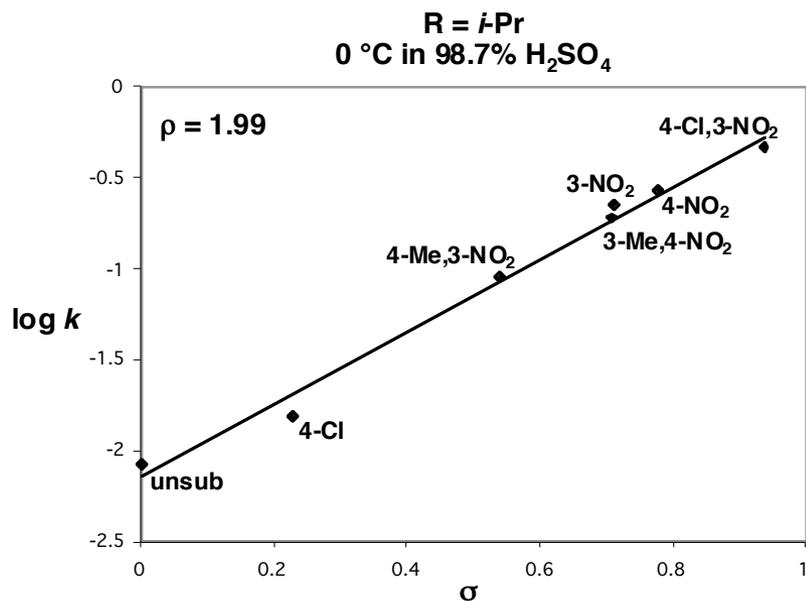
Increased by EWG ($+\sigma$)



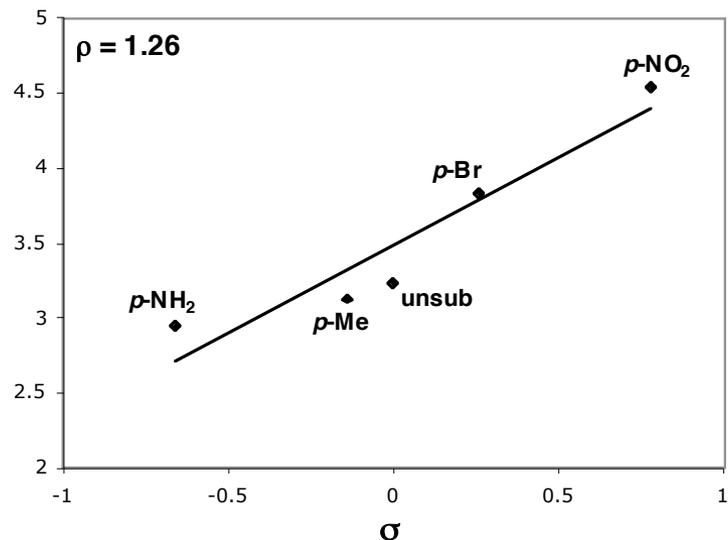
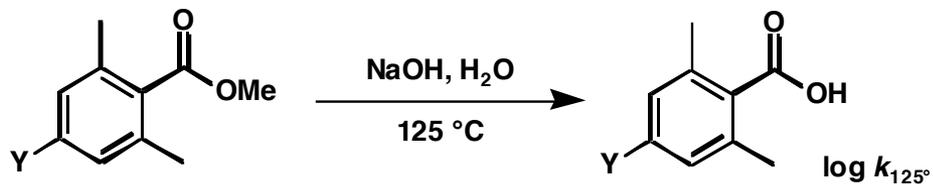
A_{AC} mechanism

Electrons going away
from aromatic ring

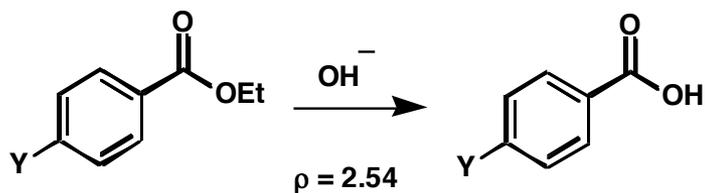
Increased by EDG ($-\sigma$)



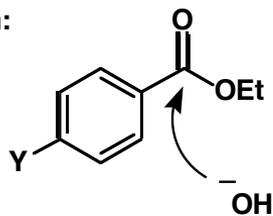
Magnitude of ρ Value can be Important



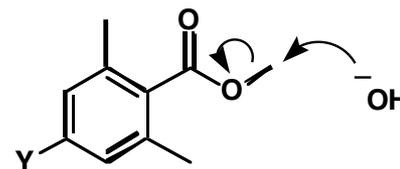
Recall:



consistent with:



Hypothesis:

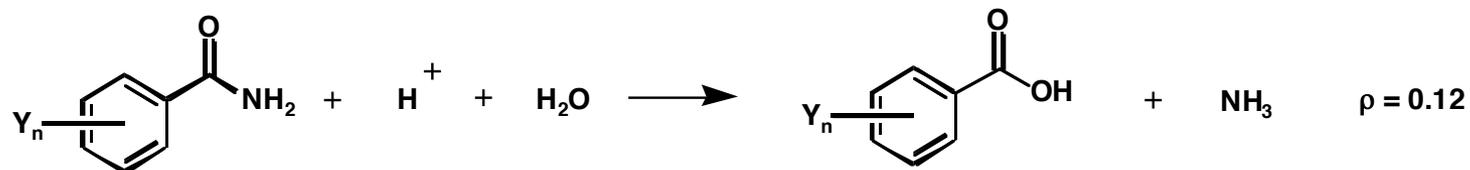


Smaller ρ value, therefore electronic effect is more removed from benzene ring.

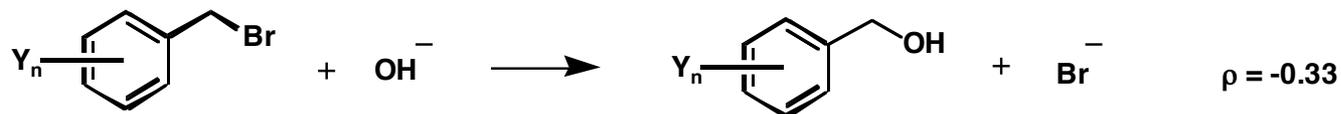
¹⁸O studies confirmed mechanism

(Note ortho-substitution—ok for comparison purposes only!)

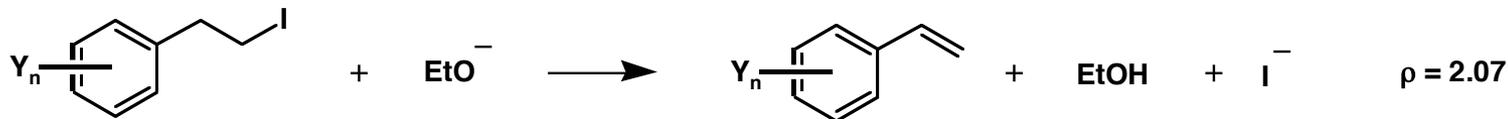
Magnitude of ρ can be Important (other cases-compensating effects)



Pre-equilibrium protonation makes negative contribution to ρ , but nucleophilic attack makes a positive contribution. Two effects cancel each other out.

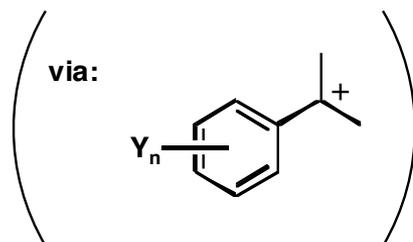
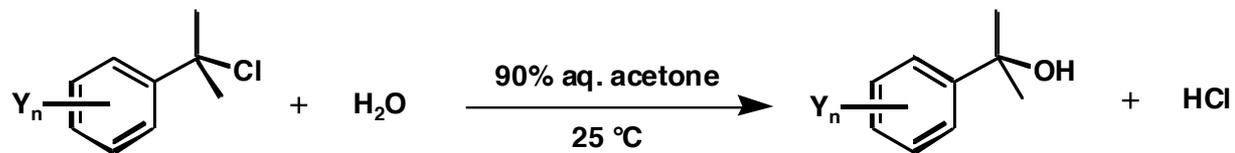


Attack of hydroxide facilitated by EWG, but bromide leaving facilitated by EDG. Effects cancel, leaving a small reaction constant.



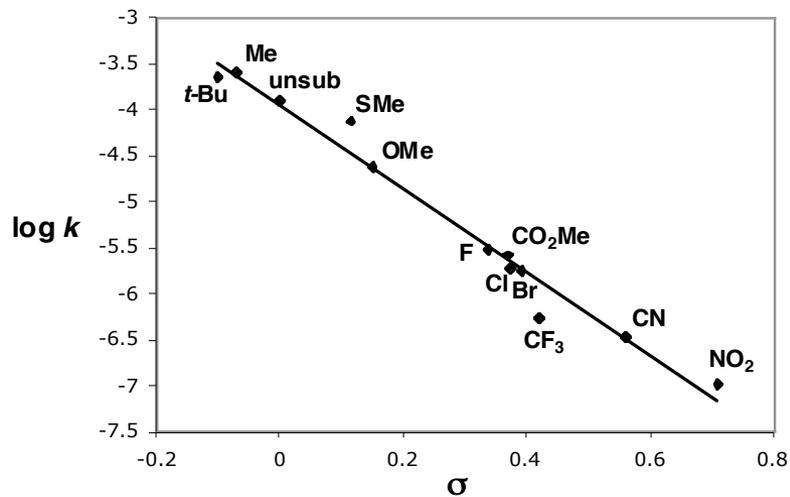
Deprotonation assisted by EWG, but iodide leaving assisted by EDG. However, compensating effect of halide release is small due to more remote positioning.

Initial Hammett Values Inadequate for Some Reactions

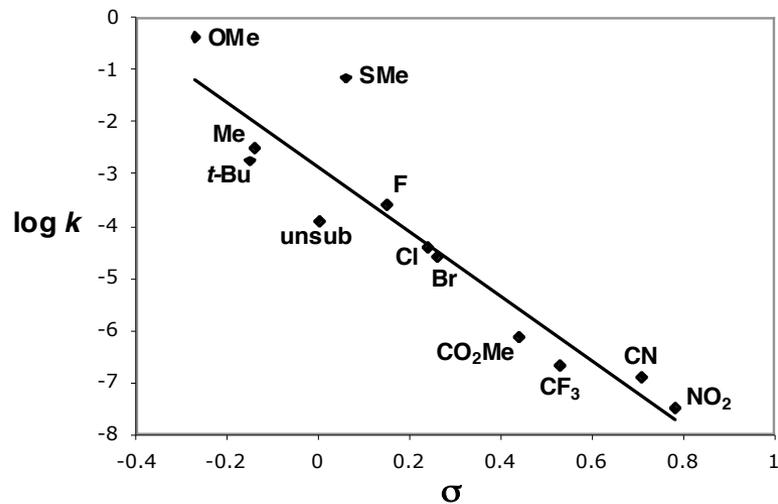


Correlations are not that good, especially with para substitution

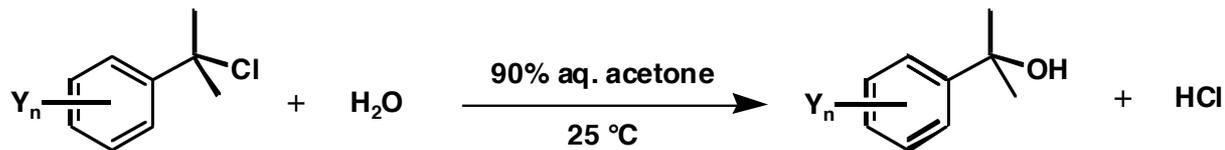
meta-substitution



para-substitution



Brown Introduces σ^+



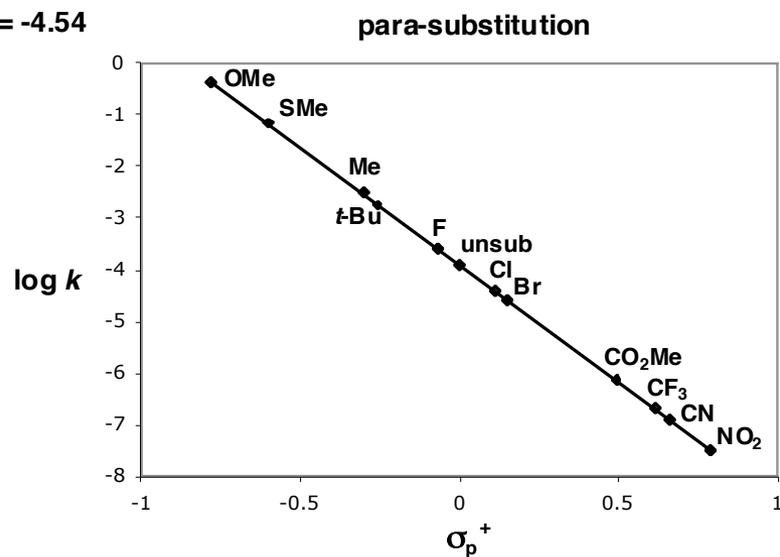
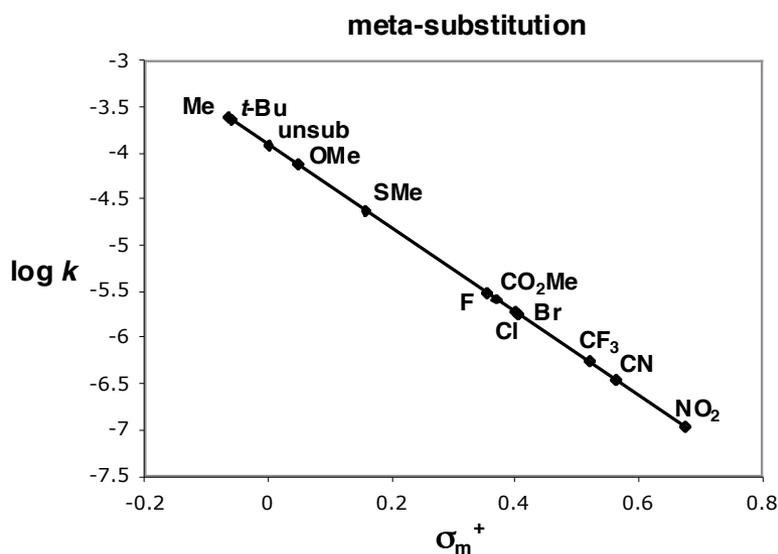
Brown's modification of the Hammett Equation:

$$\log \frac{k_Y}{k_0} = \rho^+ \sigma^+$$

Applied to reactions where a cation or near-cation is developed

Meta values relatively close to Hammett σ values

Para values for EDG differ greatly from Hammett σ values due to resonance stabilization



Values are calculated from this reaction, but several reactions correlate well with these numbers.

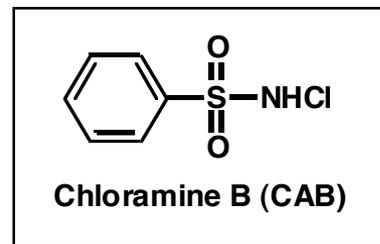
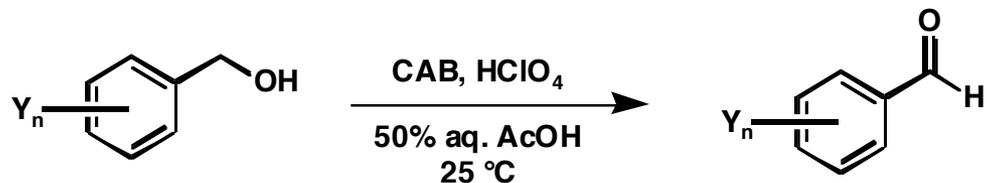
Brown, H. C.; Okamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 1913.
 Stock, L. M.; Brown, H. C. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1963, 1, 35.

A Summary of the Most Common LFERs Used*

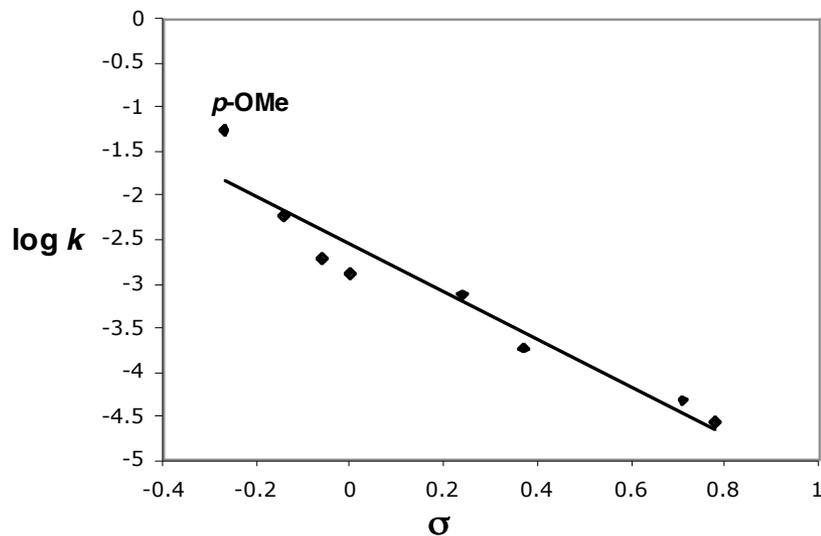
LFER	Substituent constant	Reference reaction	Used to study	Reaction constant and its meaning relative to the reference reaction
Hammett	σ	Ionization of benzoic acid	Inductive effects	$\rho > 1$, more sensitive $0 < \rho < 1$, less sensitive $\rho = 0$, not sensitive $\rho < 0$, positive charge created
Hammett	σ^-	Ionization of phenol	Resonance in addition to induction	Same as above
Hammett	σ^+	Ionization of phenyldimethyl chloromethane	Resonance in addition to induction	Same as above

σ^+ Applications

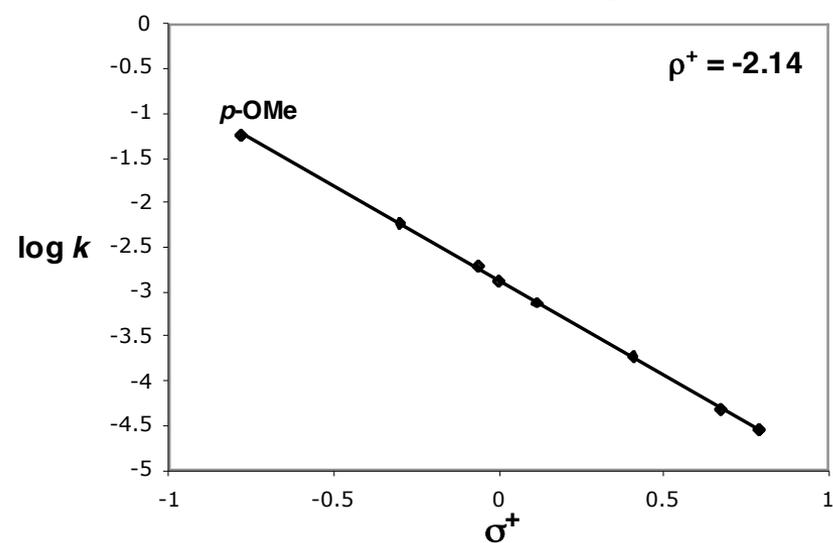
Benzylic alcohol oxidation:



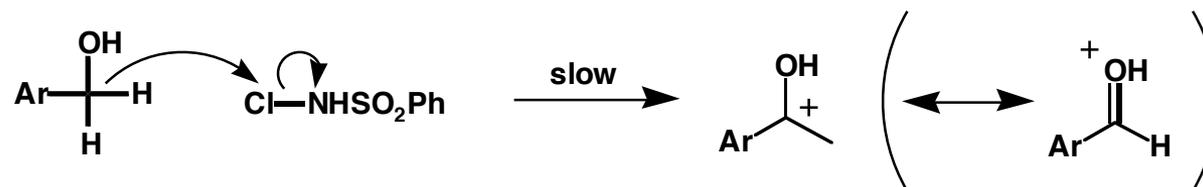
correlation with σ



correlation with σ^+

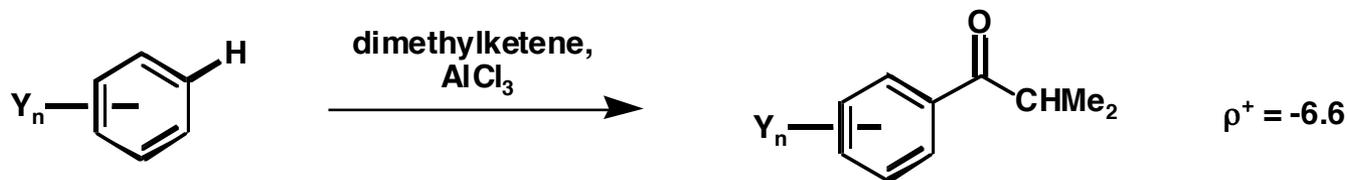


Mechanism thus proposed involves cationic intermediate:

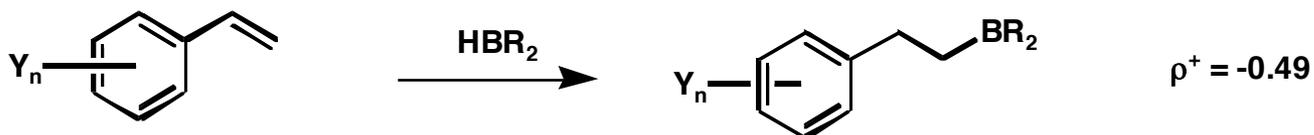


Mukherjee, J.; Banerji, K. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1980, 676.

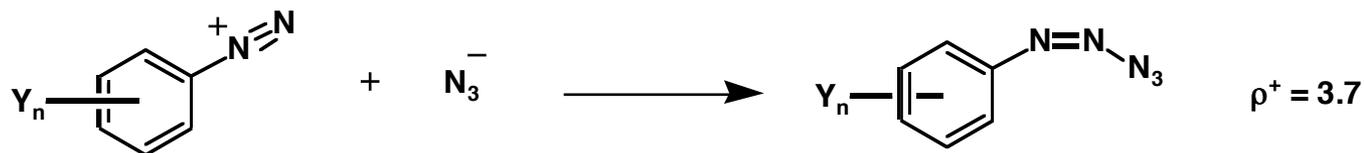
σ^+ Applications



Dramatic effects and high correlations can be seen when reaction center is on ring.



EDG will accelerate attack on boron, while EWG will facilitate hydride addition at the benzylic carbon. Effects will cancel each other out.



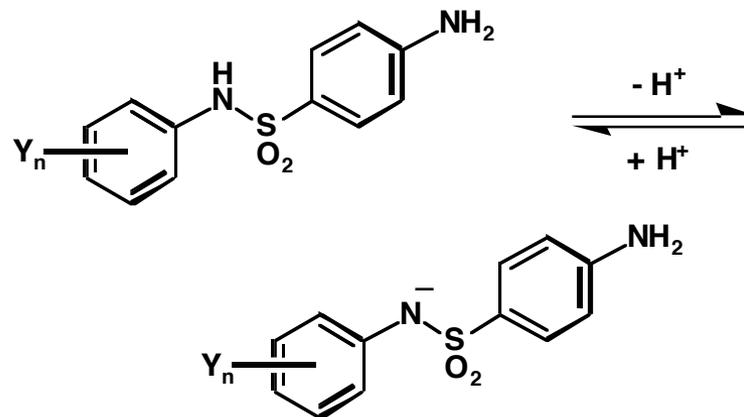
Positive reaction constant due to cationic intermediate in the reactant rather than the product.

What About Anions?

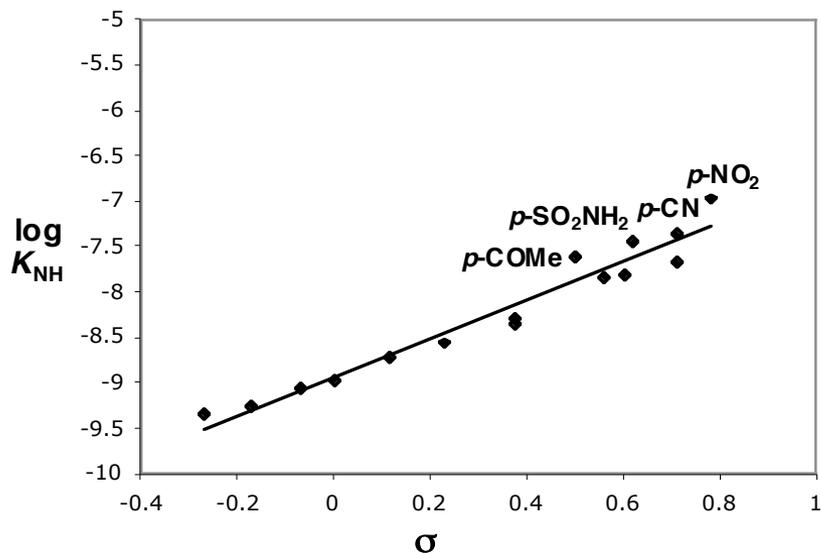
Analogous modification of the Hammett Equation for anionic centers:

$$\log \frac{k_Y}{k_0} = \rho^- \sigma^-$$

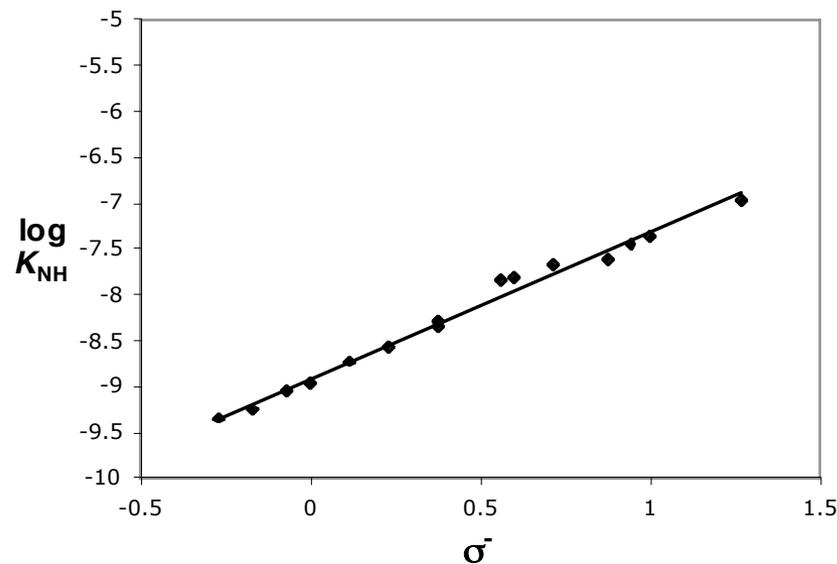
Values determined based on several reactions involving phenols and anilines (anionic in transition state).



Correlation with σ



Correlation with σ^-



Values much closer to σ values than σ^+ is to σ . Only noticeable difference is in highly EWG in para positions.

RESUMO

- O valor de ρ é uma medida para a mudança da densidade de carga entre o reagente e o estado de transição (ET).
 - Sinal negativo: desenvolvimento de carga parcial positiva ou diminuição de carga parcial negativa;
- Sinal positivo: desenvolvimento de carga parcial negativa ou diminuição de carga parcial positiva;
- Valor numérico: diferença da densidade de carga desenvolvida entre o reagente e o estado de transição,
- $-1.00 < \rho < +1.00$: reação menos sensível ao efeito de substituinte do que a reação padrão;
- $\rho < -1.00$; $\rho > +1.00$: reação mais sensível ao efeito de substituinte do que a reação padrão.
- Distância: A magnitude do valor de ρ depende também da distância entre o anel aromático contendo o substituinte ('sonda') e o centro de reação.

Aula 3.2 – Relações lineares de energia livre

Aspectos fundamentais do estudo de mecanismos
de reações orgânicas

<https://dl.dropboxusercontent.com/u/12282019/ref2.zip>

Anslyn e Dougherty **Cap. 8**

Lowry e Richardson **Cap. 2**

Carey e Sundberg **Cap. 3**

Isaacs **Cap. 4**

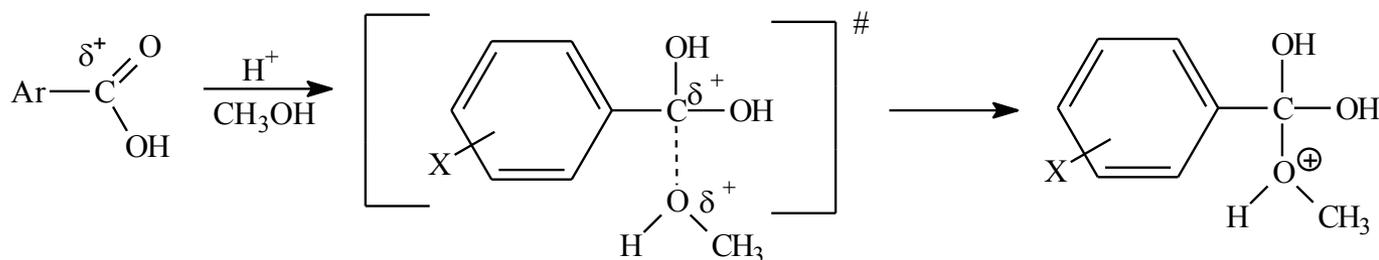
Hansch, Leo and Taft, *Chem Rev.* **91**:165 (1991)

Correlações de Hammett: Ferramentas no Estudo Mecanístico

- Hammett: distribuição de cargas no estado de transição.
- *Nem sempre se obtêm correlações lineares.*
- Efeitos eletrônicos dos substituintes vs. efeitos estéricos
- Correlação não linear com σ ; mas correlação linear com σ^+ ou σ^- : conjugação direta.
- O efeito do substituinte (ρ) aumenta com a diminuição da polaridade do solvente (menor solvatação, maior concentração de carga).
- Combinação de efeitos indutivos e mesoméricos não descrita adequadamente pela correlação de Hammett: correções: Yukawa- Tsuno, Swain-Lupton.
- Sistemas alifáticos: maior importância de efeitos estéricos: correlação de Taft.
- Observação de gráficos curvos ou com duas (ou mais) regiões lineares: indicativo de uma mudança de mecanismo ou do rds.

Esterificação de ácidos benzóicos catalisada por ácido: $\rho = -0.09$

- O baixo valor de ρ observado nesta reação significa que o efeito do substituinte sobre a velocidade desta reação é **pequeno**.
- Podemos concluir que **há pouco envolvimento de carga parcial** no estado de transição do passo lento desta reação.
- O sinal **negativo** parece indicar o desenvolvimento de carga parcial **positiva**, porém a **densidade de carga é muito baixa** e podemos concluir que **não há mudança de carga parcial**.



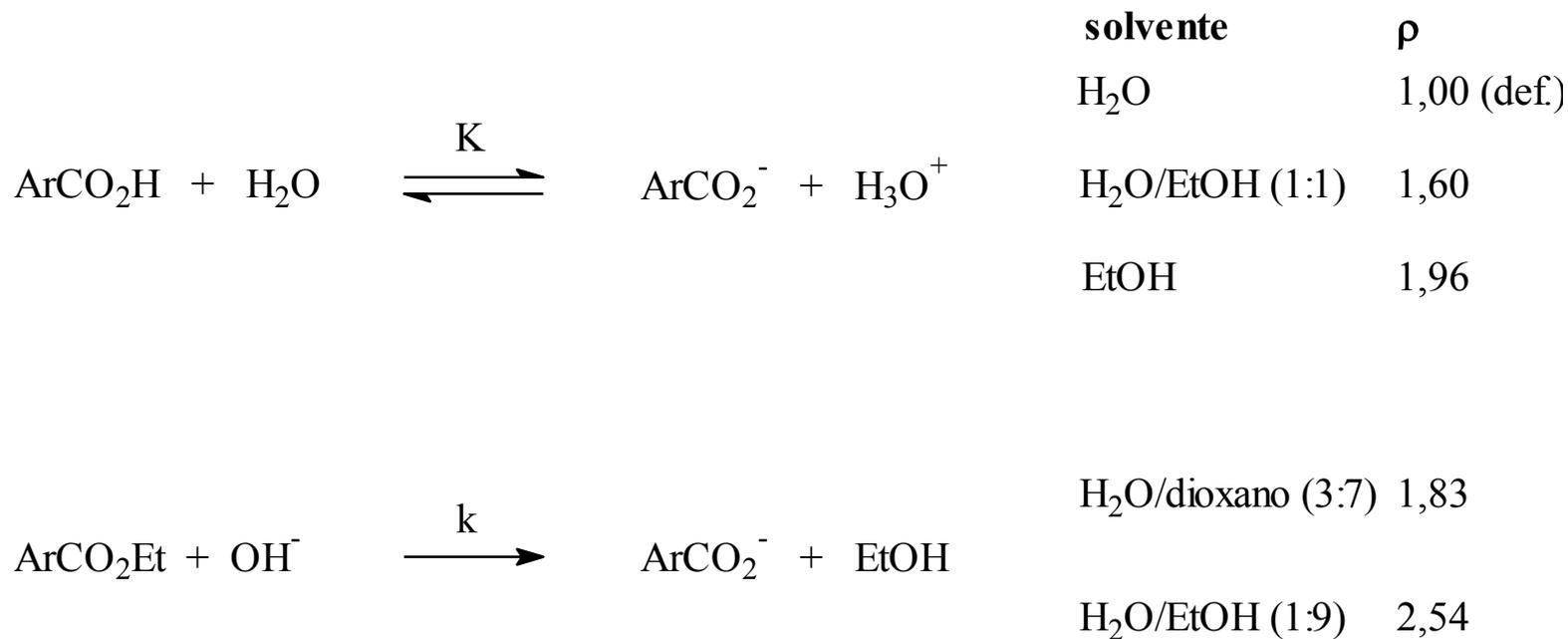
Carga parcial positiva no estado de transição: **porque valor baixo de ρ ?**

ρ indica a mudança de carga parcial não o valor absoluto: carbono carbonílico já possuía carga parcial positiva!

O sinal e a magnitude do valor de ρ indicam a mudança de carga parcial no centro de reação, não algum valor absoluto de carga

Efeito do solvente sobre os valores de ρ

- A solvatação pode estabilizar ou desestabilizar o *estado de transição em relação aos reagentes* e o valor de ρ pode mudar com o solvente, obtendo-se disso *informações mecanísticas*.



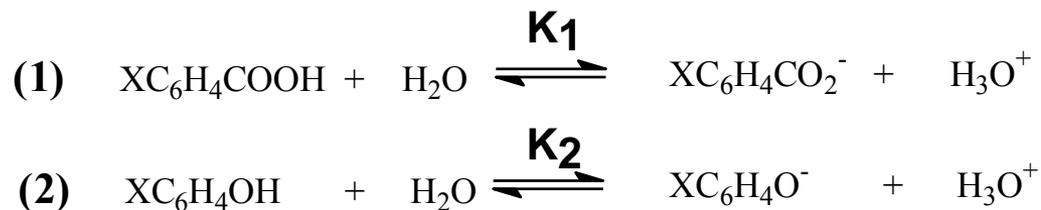
O efeito do substituinte (ρ) aumenta com a diminuição da polaridade do solvente (menor solvatação, maior concentração de carga).

Ajuste da equação de Hammett para efeitos de ressonância direta

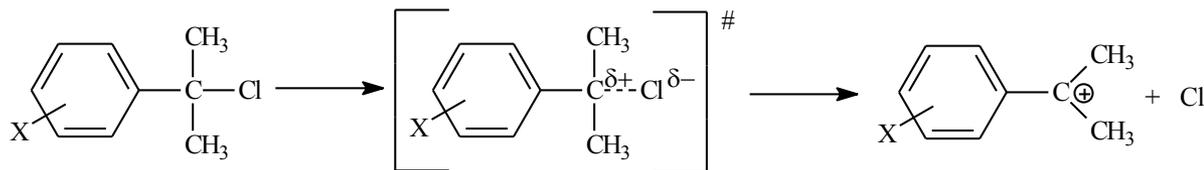
Algumas reações com desenvolvimento considerável de cargas parciais no ET mostram desvios significativos nos seus gráficos de Hammett com substituintes fortes doadores ou aceptores de elétron quando a sonda encontra-se próximo ao centro reacional.

Para este tipo de reação foram definidos valores de σ^- e σ^+ que consideram efeitos eletrônicos maiores de substituintes do que os esperados pelos valores de σ normais.

Valores de Substituintes σ^- : dissociação de fenóis.



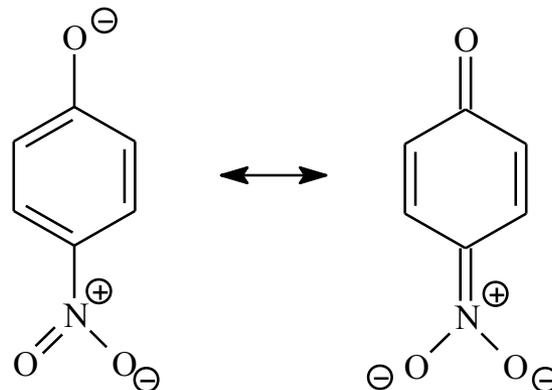
Valores de Substituintes σ^+ : reação $\text{S}_{\text{N}}1$ de cloretos de benzila



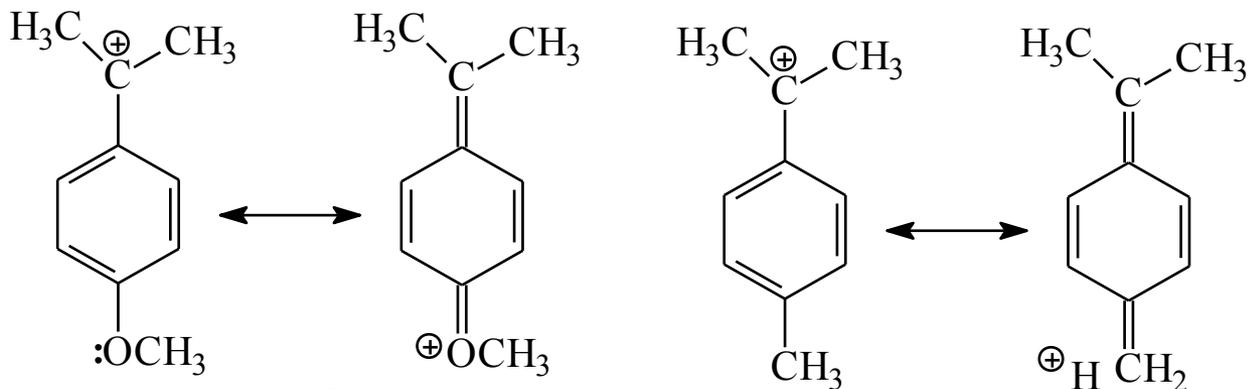
- O desvio da reta para os substituintes p -OCH₃ e p -CH₃ pode ser explicado pela ocorrência de uma **conjugação direta** entre o **substituinte** e o **centro reacional**.
- Neste caso há o desenvolvimento de uma **carga parcial positiva**, e os substituintes que mostram o desvio são **doadores** de elétrons.

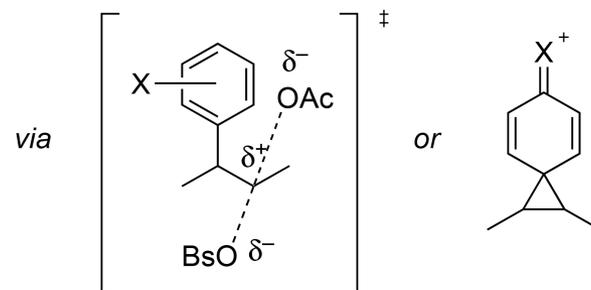
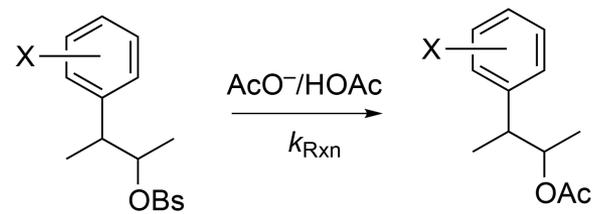
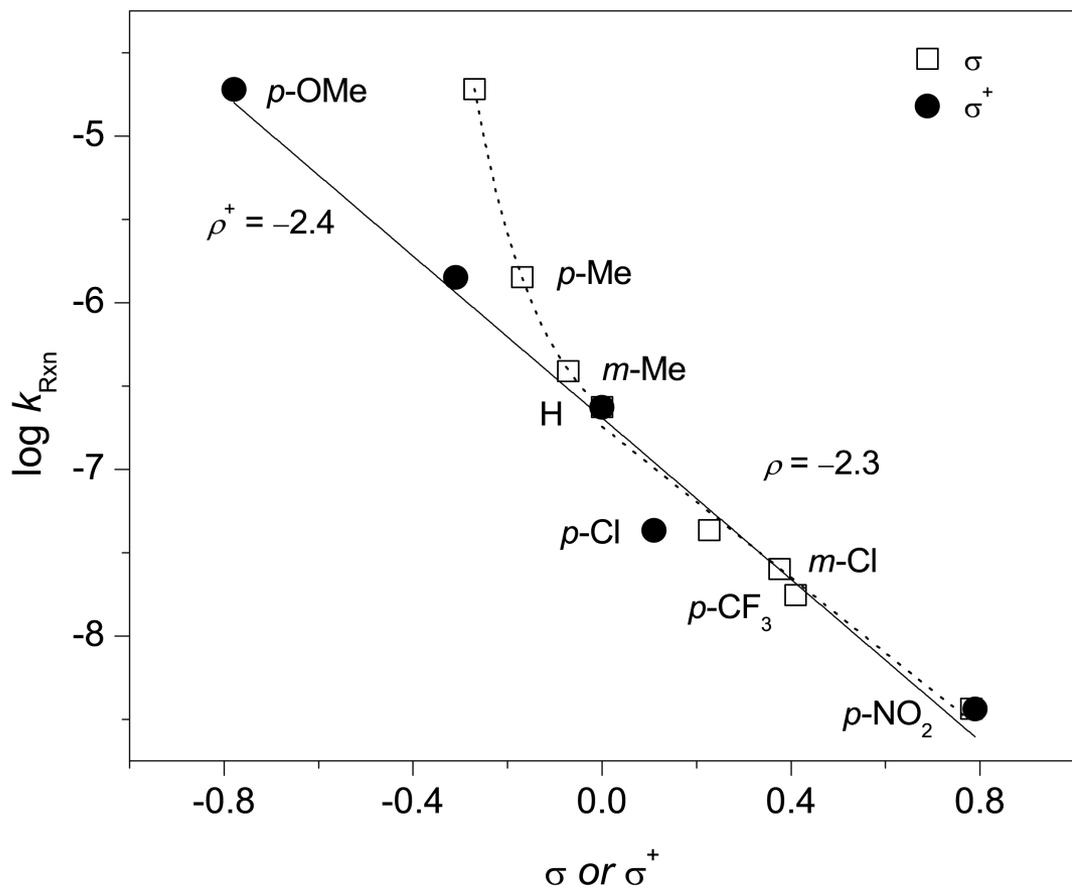
Conjugação Direta

centro reacional negativo:
substituinte atraente



centro reacional positivo:
substituinte doador





Equação de Yukawa-Tsuno

- Desenvolvida para poder incluir efeitos de ressonância (conjugação) direta (conjugação-túnel)

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho [\sigma_X + r(\sigma_X^+ - \sigma_X)] \quad (1)$$

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho [\sigma_X + r(\sigma_X^- - \sigma_X)] \quad (2)$$

σ_X^+ e σ_X^- : parâmetros para conjugação direta para substituintes doadores e aceptores de elétron, respectivamente.

r = parâmetro de proporcionalidade para a importância da conjugação direta

Reação padrão para a eq. 1: ***solvólise de 2-aril-2-cloropropano, $r = 1,00$*** ;

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X^+ \quad (3) \quad \text{equação normal de Hammett com } \sigma^+$$

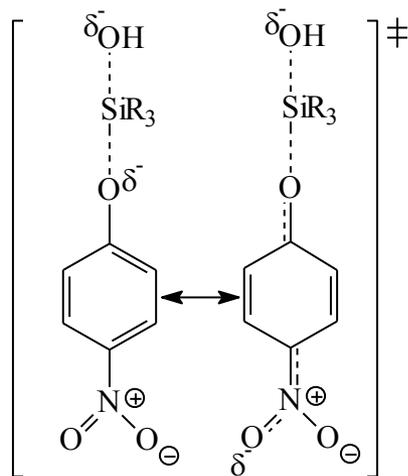
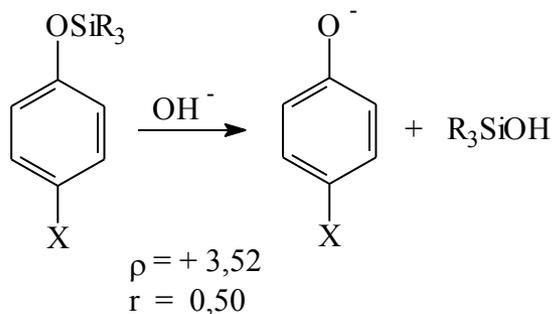
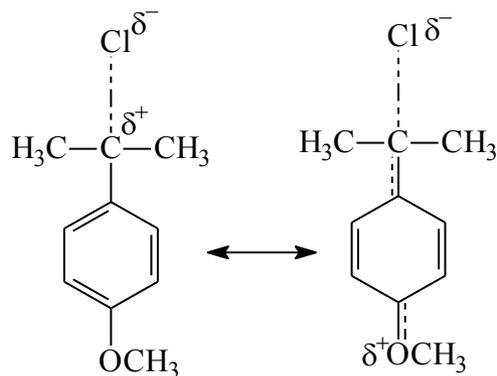
Obtenção dos valores para ρ e r :

• ajuste **não linear** direto com k_X , k_H e σ_X , σ_X^+ (ou σ_X^-) tabelados: **dois parâmetros independentes!**

• obtenção do valor de ρ_m pela equação normal de Hammett e determinação de r_p utilizando-se de σ_X , σ_X^+ (ou σ_X^-) tabelados e o valor de ρ determinado.

Exemplo: hidrólise de sililaril éteres

reação padrão: $r = 1,0$ (por definição) e $\rho = -4,54$



- r : contribuição da conjugação direta para a estabilização do ET e extensão da quebra de ligação;
- no ET da hidrólise de sililaril éteres, a clivagem da ligação é menos progredida ($r = 0,5$) do que na reação de S_N1 dos cloretos terciários;

Reconciliation Between σ , σ^+ , and σ^- : The Yukawa-Tsuno Equation

For all practical purposes, the three parameters (σ , σ^+ , and σ^-) are satisfactory for correlating reactions.

Attempts have been made, however, to quantify the contributions between "normal" and "enhanced" resonance effects.

Yukawa-Tsuno Equation

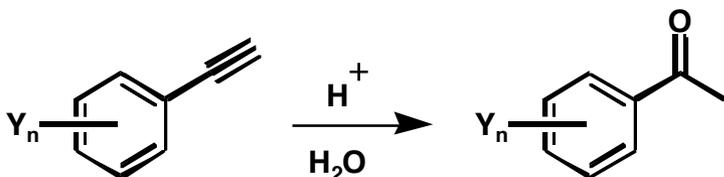
$$\log \frac{k_Y}{k_H} = \rho(\sigma + r(\sigma^+ - \sigma))$$

The constant r expresses the degree of enhanced resonance

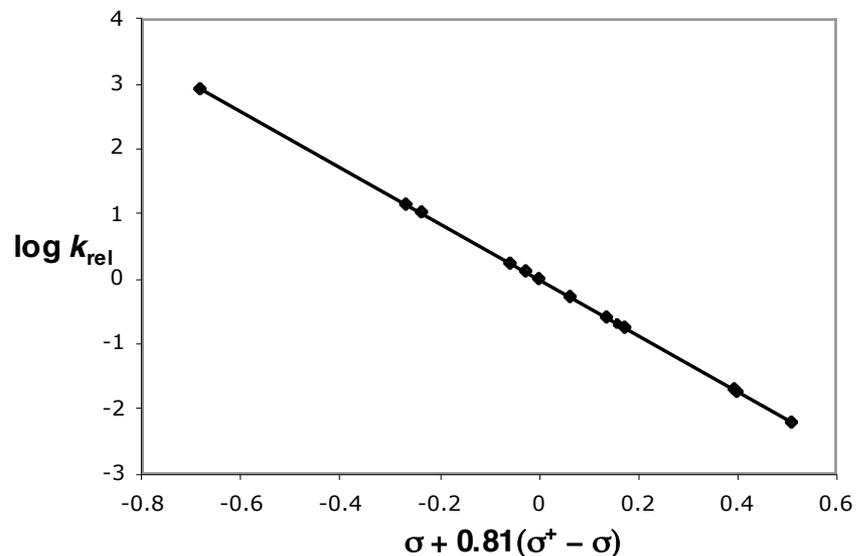
$r = 0.00$ for benzoic acid hydrolysis

$r = 1.00$ for cumyl chloride hydrolysis (how σ^+ was defined)

Analogous σ^- equation applied to anionic-type reactions



$r = 0.81$: value indicates a largely-developed cation as the intermediate

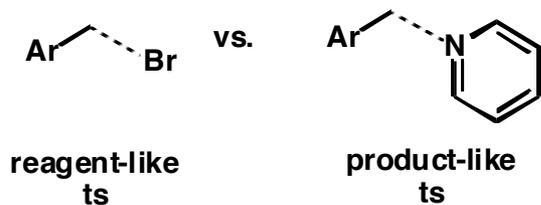


Deviations from Hammett Correlations: Concave Up

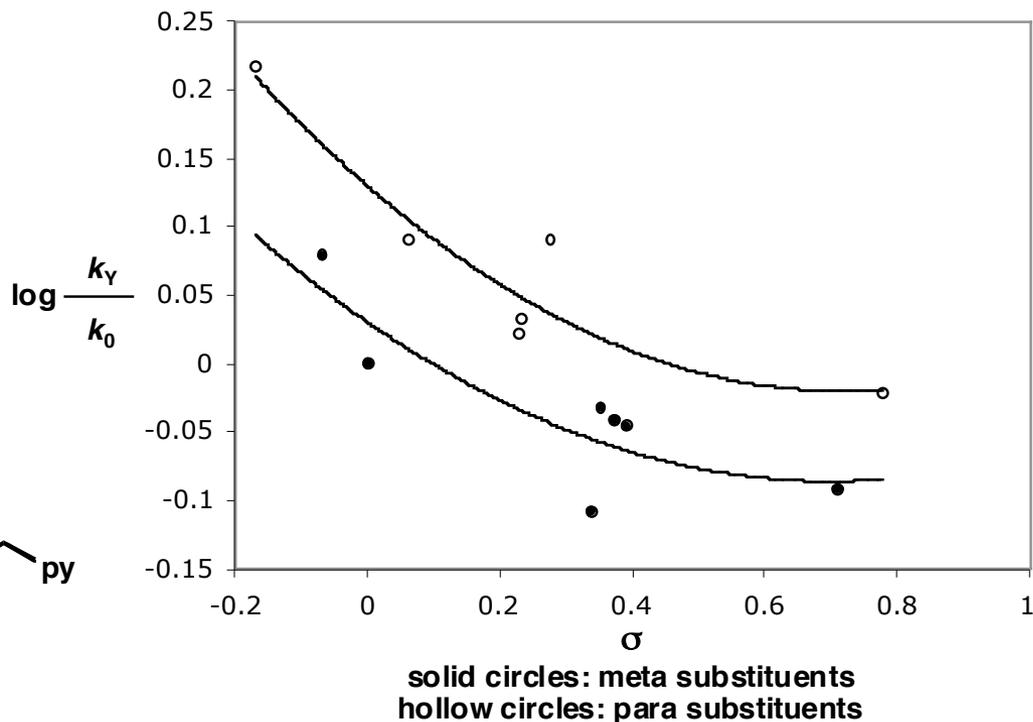
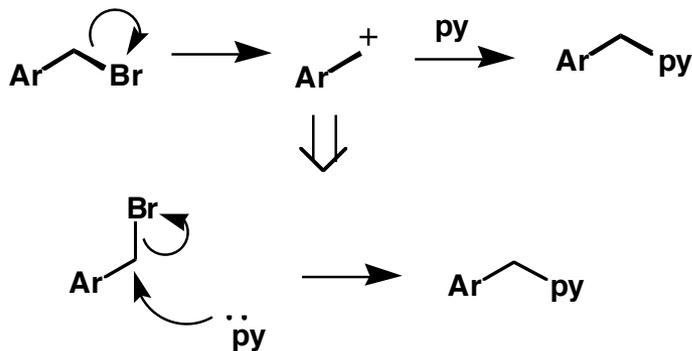


Two possibilities:

1) Gradual change in transition state structure

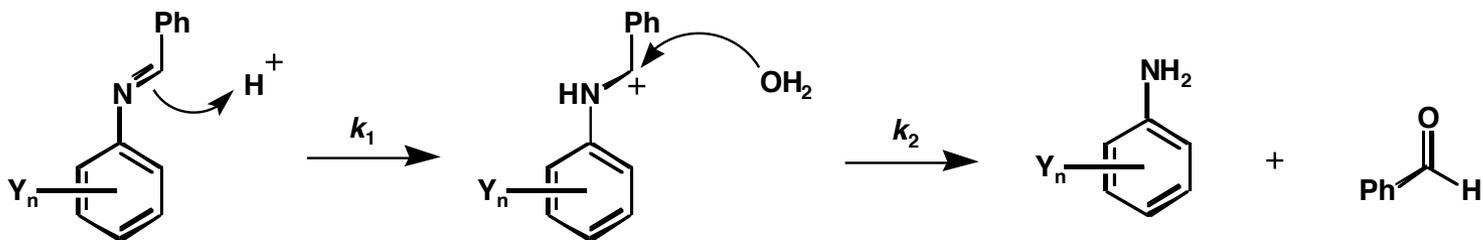


2) Complete change in mechanism (e.g. $\text{S}_{\text{N}}1$ to $\text{S}_{\text{N}}2$)



Note: meta and para substituents should be divided in these situations due to their differing inductive and resonance contributions to reactivities.

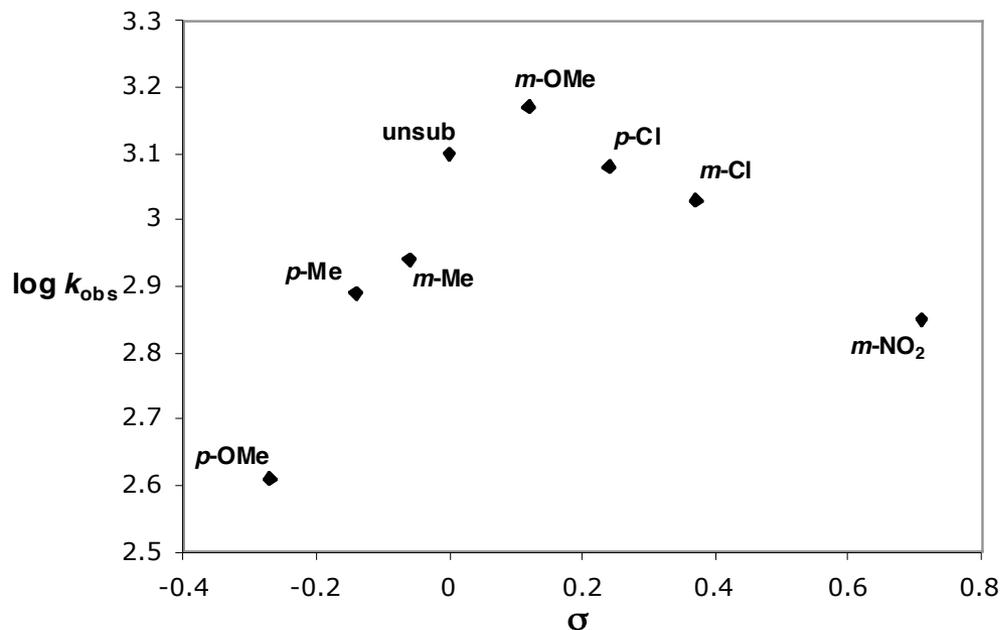
Deviations from Hammett Correlations-Concave Down

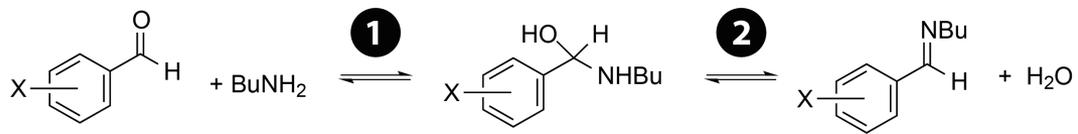


A concave down Hammett curve is indicative of a change in rate determining step.

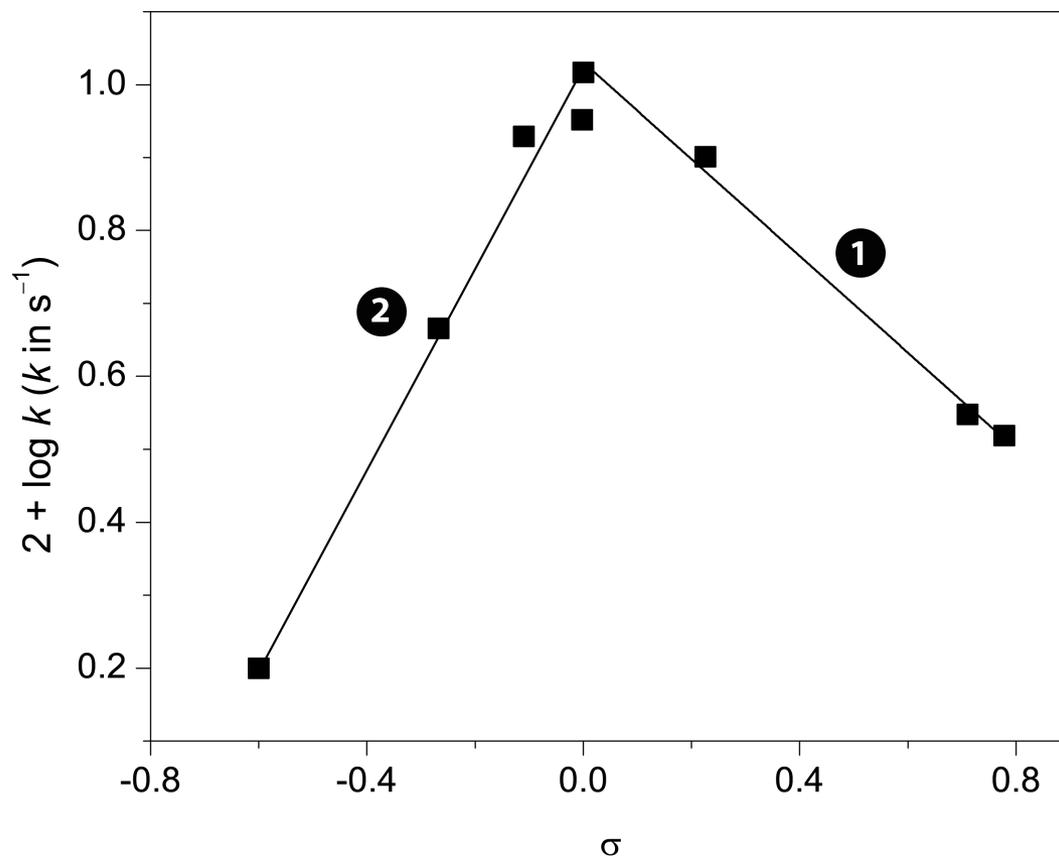
Electron-rich groups will assist in step 1, making step 2 rate-limiting.

Alternatively, electron-withdrawing groups will ultimately increase the rate of step 2, making step 1 rate-determining.

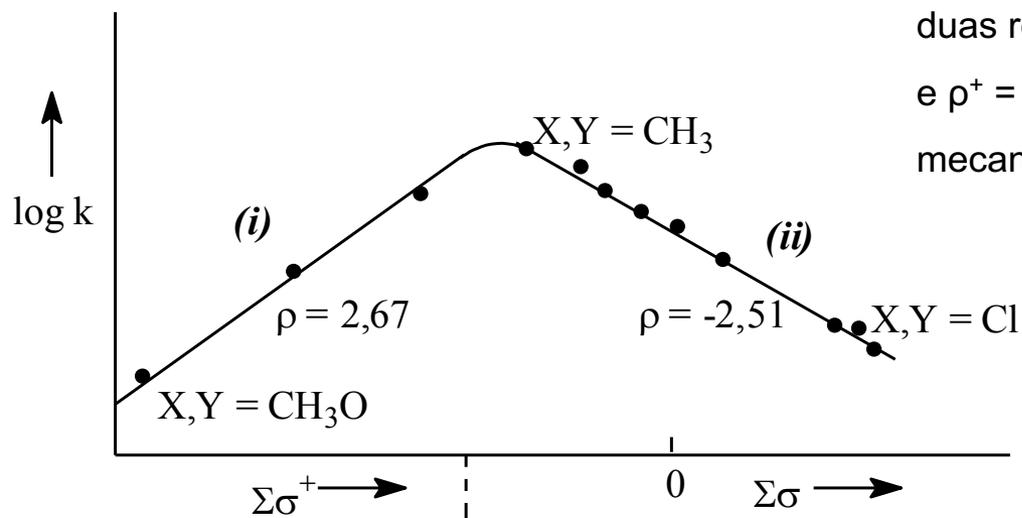
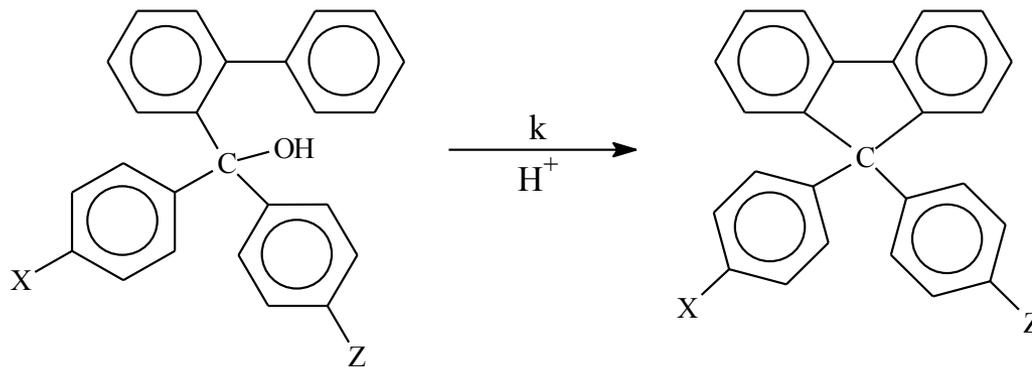




X = EWG or EDG

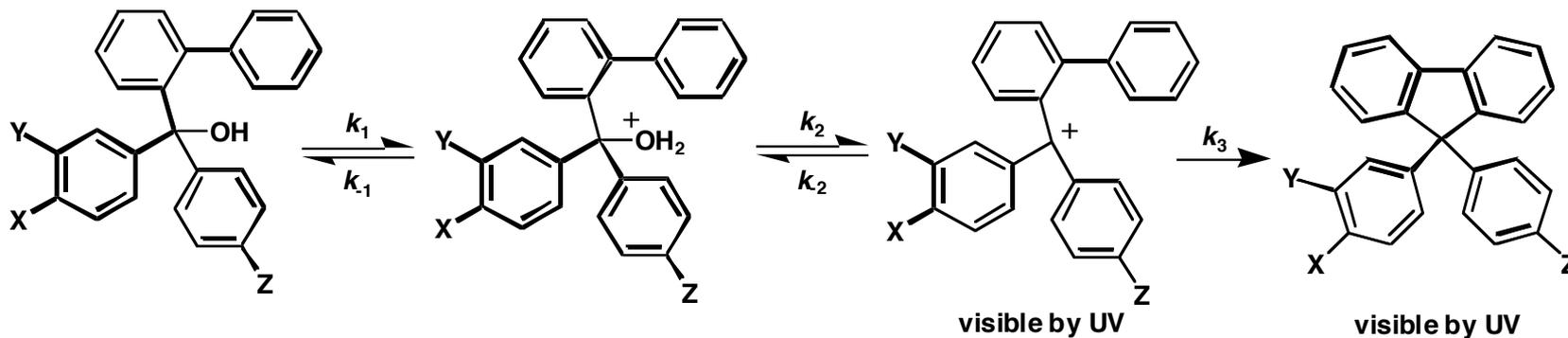


S_EAr intramolecular



O gráfico de Hammett para esta reação mostra duas regiões lineares com valores de $\rho = -2.51$ e $\rho^+ = +2.67$, indicando uma mudança do mecanismo ou do passo lento.

Deviations from Hammett Correlations-Concave Down



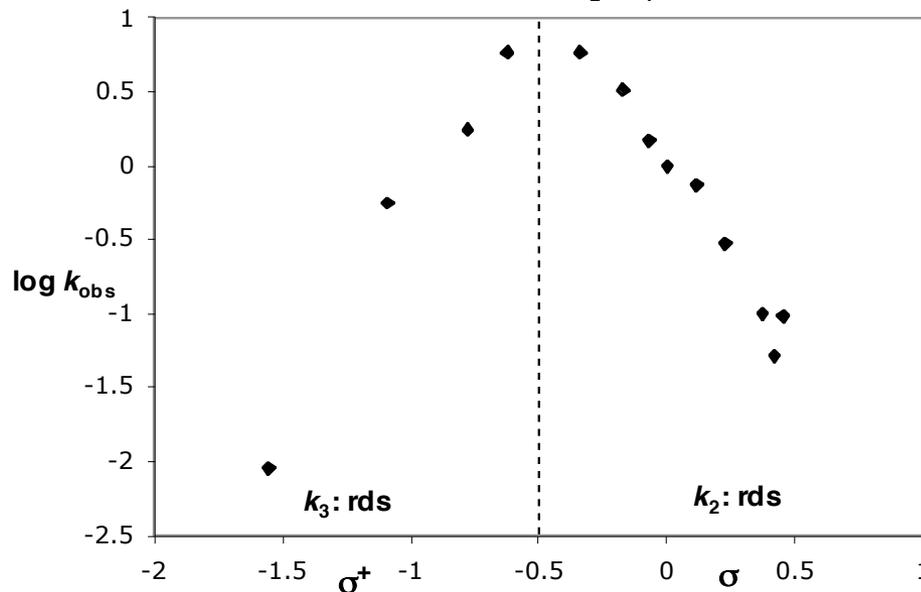
80% aq. AcOH w/ 4% H₂SO₄ at 25 °C

X,Y,Z variously substituted-- σ and σ^+ values determined by simple summation of individual values

Right side of plot: Ionization to carbocation is rate limiting. Not surprising, since EWG cannot stabilize this structure.

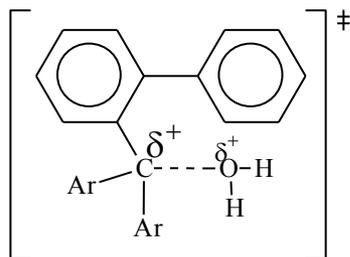
Left side of plot: EDG can stabilize the carbocation through induction and/or resonance.

Positive ρ^+ since the cation is the reactant (as in the aryldiazo-azide case)



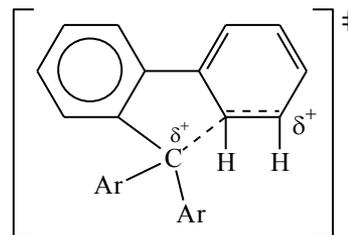
Estados de transição para os passos (2) e (3)

(2): Formação de Carga Positiva



carga positiva
aumenta

(3): Transferência da Carga Positiv

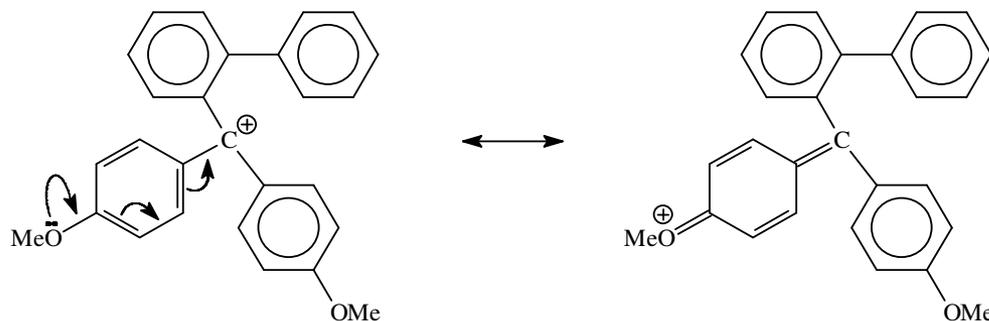


carga positiva
diminui

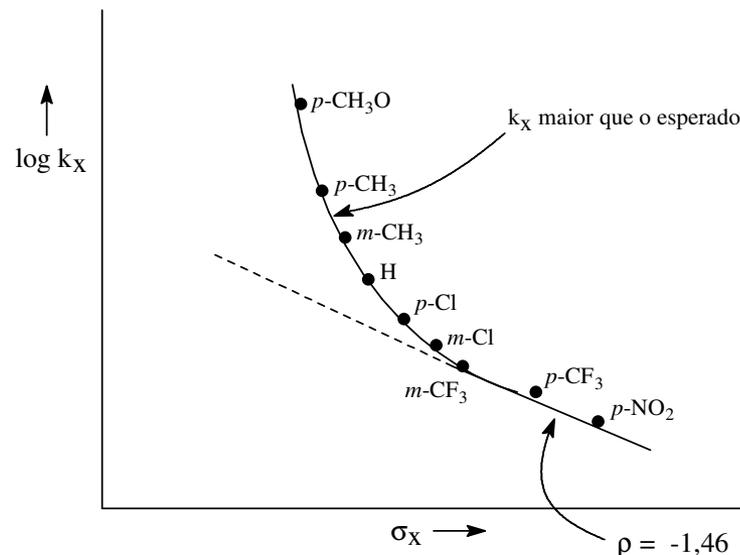
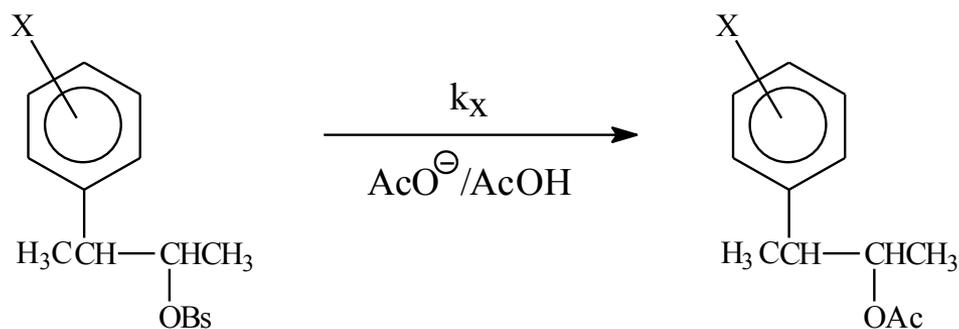
ET (2): Formação de carga positiva, compatível com um ρ negativo. Na região (ii) do gráfico, com substituintes atraentes de elétrons, este passo deve ser o passo lento.

ET (3): Diminuição de carga positiva, compatível com um ρ positivo. Na região (i) do gráfico, com substituintes doadores de elétrons, este passo deve ser o passo lento.

Correlação com σ^+ em (i):
conjugação direta com os
substituintes doadores de elétrons
na formação do carbocátion.



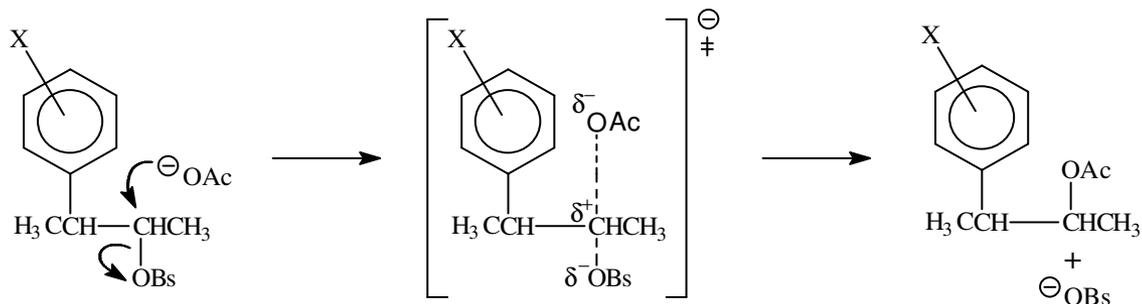
Substituição nucleofílica em α -aryl brosilatos



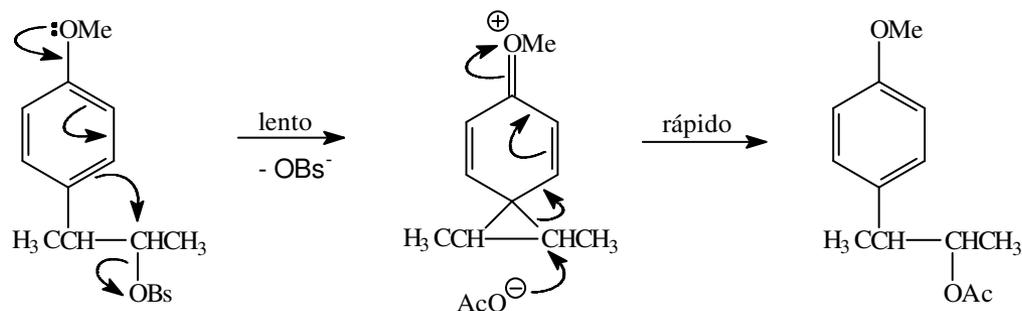
- gráfico de Hammett curvo, com uma **região linear para substituintes atraentes de elétrons; $\rho = -1.46$** ,
- desenvolvimento de **carga parcial positiva** no estado de transição;
- $\text{S}_{\text{N}}2$ onde a saída do grupo de partida antecipa o ataque do nucleófilo;

$\rho = -1.46$: possibilidades mecânicas

(i) Substituição Nucleofílica S_N2 :



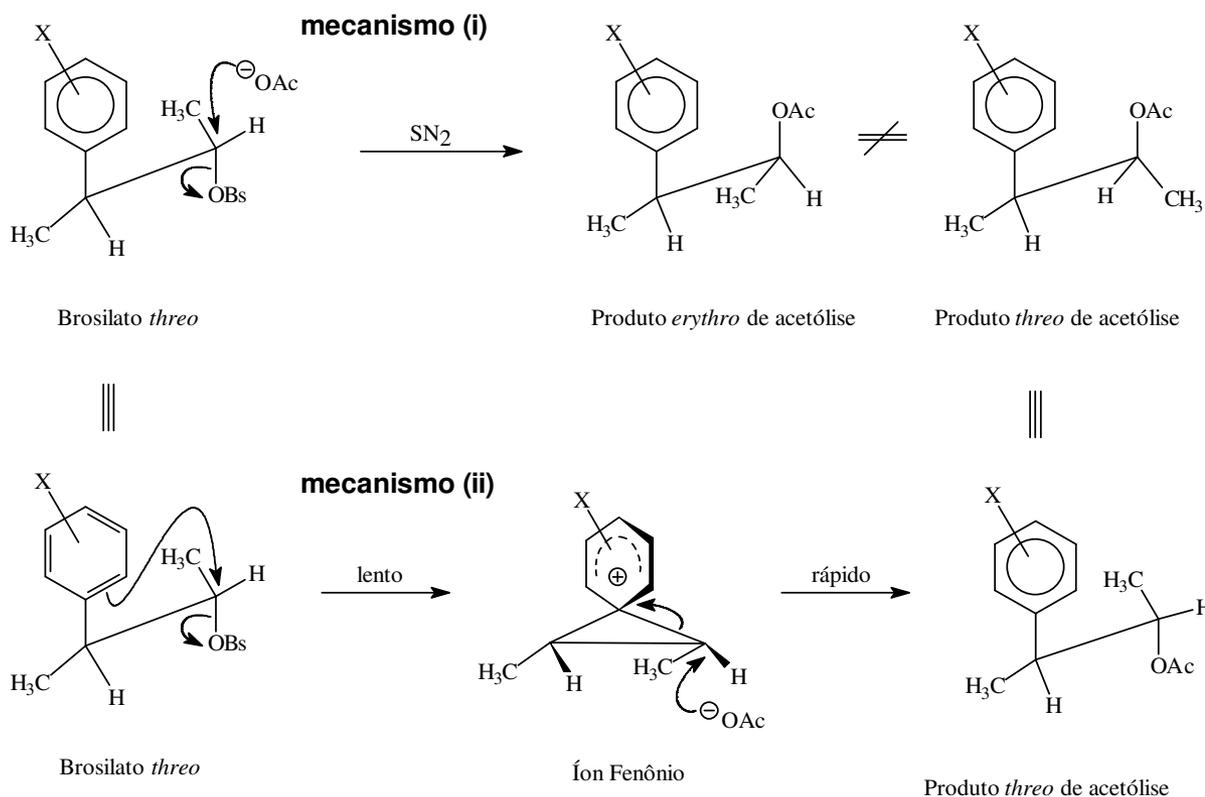
(ii) Assistência Anquimérica pelo Grupo Aril:



- substituintes doadores de elétrons: anel aromático mais nucleofílico: mecanismo (ii).
- efeito de substituinte maior: conjugação direta entre o centro da reação e o substituinte no passo lento (vide ii acima);

Estereoquímica da Reação

Estereoquímica da Reação:



- reação S_N2 (mecanismo i): **inversão** no carbono do centro reacional;
- assistência anquimérica (mecanismo ii): **dupla inversão** leva ao produto com **retenção de configuração**.

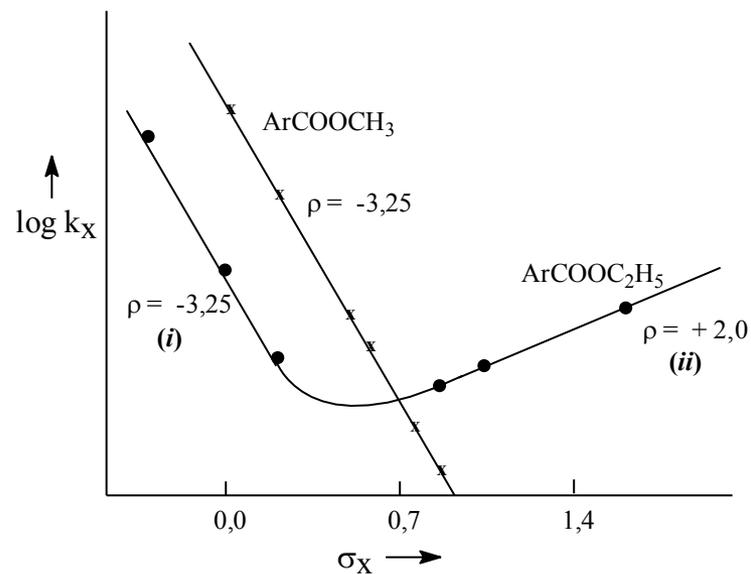
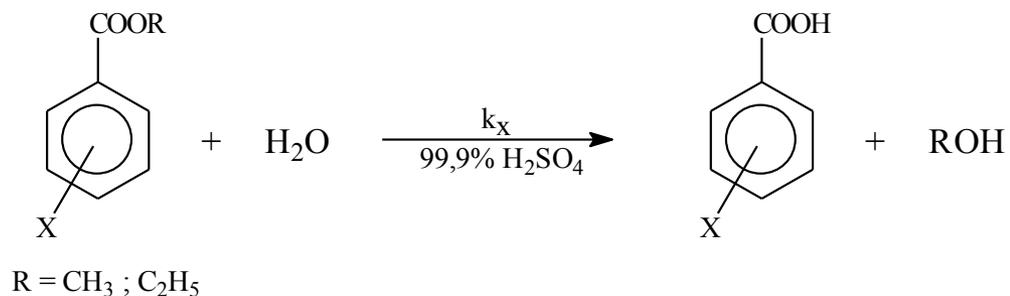
Distribuição de produtos: brosilato treo com acetato

Substituinte X	% produto treo
p-OCH ₃	100
p-CH ₃	88
m-CH ₃	68
H	59
p-Cl	39
m-Cl	12
m-CF ₃	6
p-NO ₂	1

doadores de elétrons: a reação ocorre principalmente pelo **mecanismo ii** (no caso do grupo metoxi exclusivamente).

aceptores de elétrons, o mecanismo operante é principalmente **S_N2, mecanismo i.**

Hidrólise de benzoatos em ácido sulfúrico concentrado

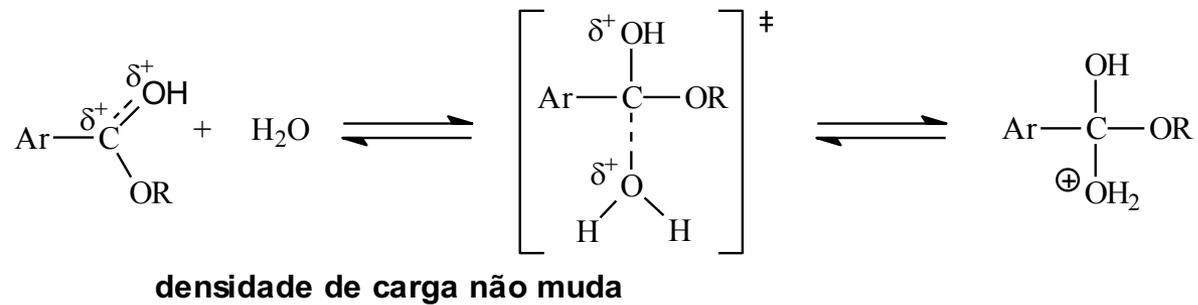


- O gráfico de Hammett para esta reação mostra uma reta no caso do metil éster com $\rho = -3.25$
- ... e duas regiões no caso do etil éster com valores de $\rho = -3.25$ e $\rho = +2.00$, indicando uma mudança do mecanismo (ou *a priori* do passo lento).

Mecanismos de Hidrólise de Ésteres

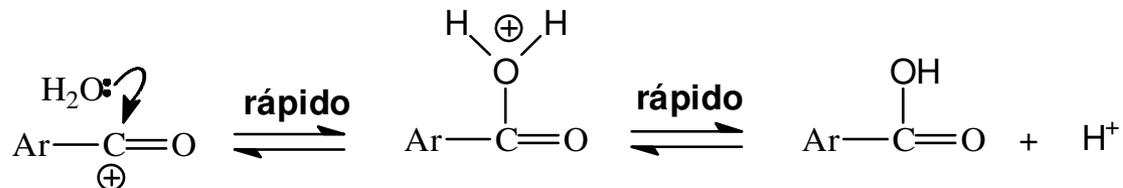
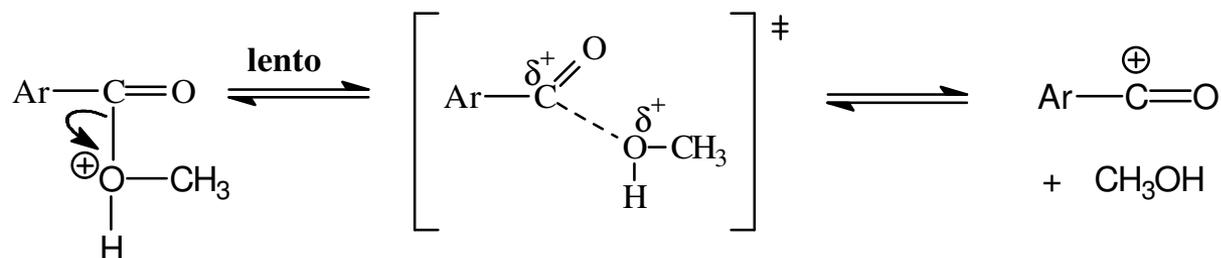
Mecanismo $A_{AC}2$ operante em meio ácido diluído

Hidrólise de Éster ("normal"): $A_{AC}2$: $\rho = +0,03$

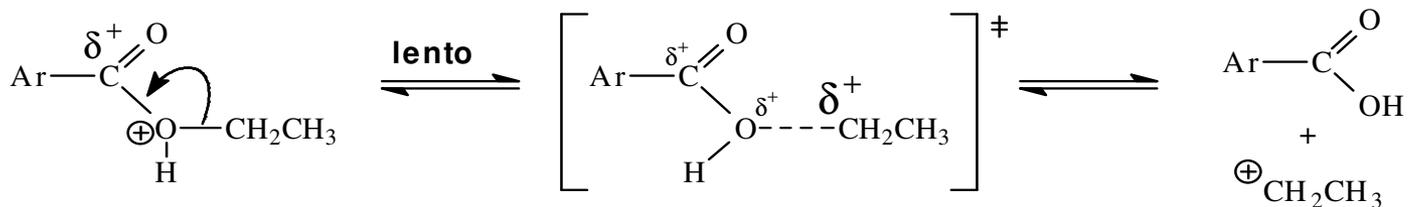


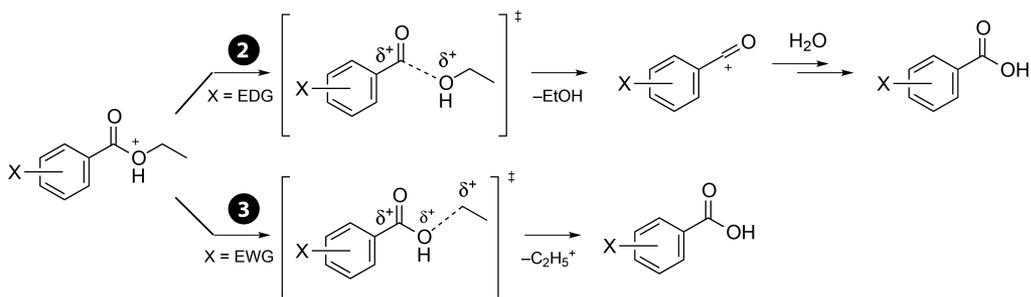
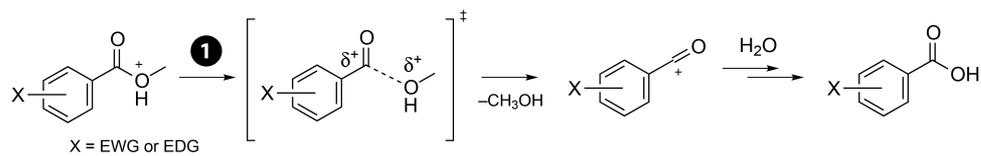
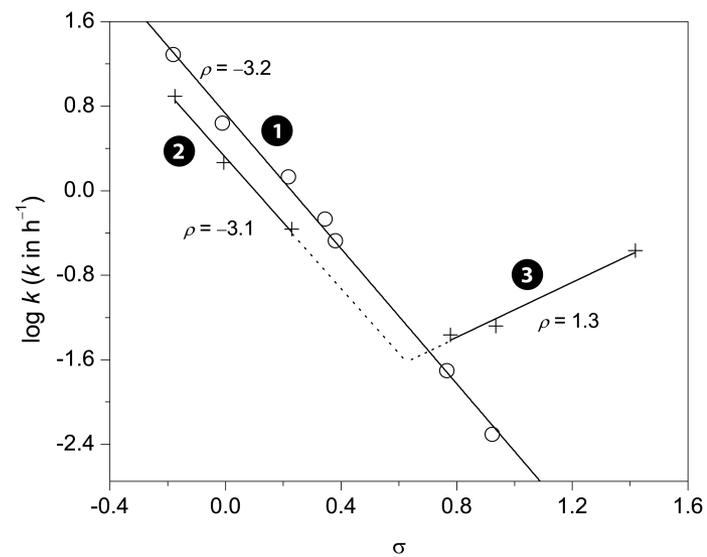
Mecanismos de Hidrólise de Ésteres

Mecanismo $A_{AC}1$



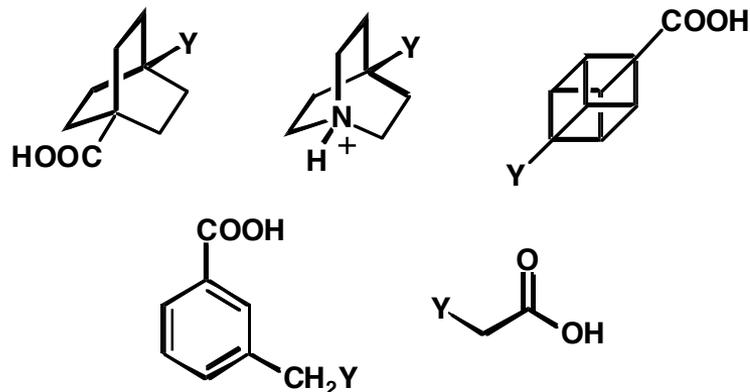
Mecanismo $A_{AL}1$





New Models for Quantitative Analysis of Substitution Patterns

The approach to developing modern σ_I and σ_R scales:



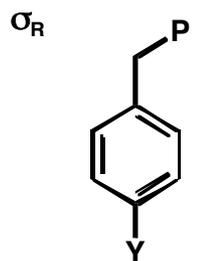
$$\log \frac{K_Y}{K_H} = \alpha \sigma_I$$

- All compounds should have minimal resonance contributions
- Found α for each ionization
- Averaged to find σ_I

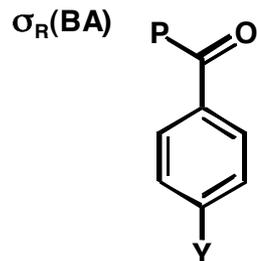
Fit reactions to equation:

$$\log \frac{k_Y}{k_H} = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R$$

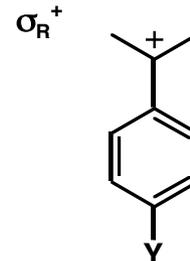
with one of four types of σ_R
where reaction occurs at
center P



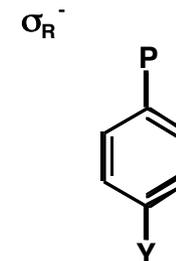
No direct
resonance



Weak
interaction



Strong
acceptor



Strong
donor

Note: even though this equation has two variable parameters, the correlation can be displayed in a linear graph via linear combinations.

The dual-parameter approach has been moderately effective in correlations involving ortho substituents, and reactions through heterocyclic, olefinic, and aliphatic cores.

New Models for Quantitative Analysis of Substitution Patterns

Relatively unused by experimental chemists--either poor correlations across reactions or too complex to be practical

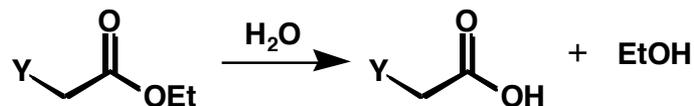
However, physical organic chemists sought to solidly divide substituents into separate resonance and inductive components

The Taft-Ingold Equation:

$$\log \frac{k_Y}{k_{Me}} = \rho^* \sigma^* (+ \rho_s E_s)$$

σ^* : substituent constant (almost of complete inductive nature)

E_s : steric constant



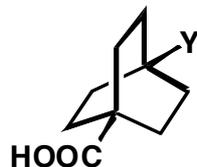
- Based on aliphatic systems

- Resonance contribution essentially negligible

Wells, P. R.; Ehrenson, S.; Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1968, 6, 147.

Roberts-Moreland work:

Measured acid dissociation constants of structures where resonance could not contribute:



Defined an inductive substituent constant: \mathcal{F}

Swain-Lupton extension:

Defined \mathcal{R} as the resonance substituent constant and fit several reactions to the equation:

$$\log \frac{k_Y}{k_{Me}} = f \mathcal{F} + r \mathcal{R}$$

Interestingly:

$$\sigma_m = 0.57 \mathcal{F} + 0.14 \mathcal{R} \quad \sigma^+ = 0.34 \mathcal{F} + 0.54 \mathcal{R}$$

$$\sigma_p = 0.49 \mathcal{F} + 0.30 \mathcal{R} \quad \sigma^- = 0.46 \mathcal{F} + 0.66 \mathcal{R}$$

Roberts, J. D.; Moreland, J.
J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2167.

Swain, C. G.; Lupton, E. C.
J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4328.

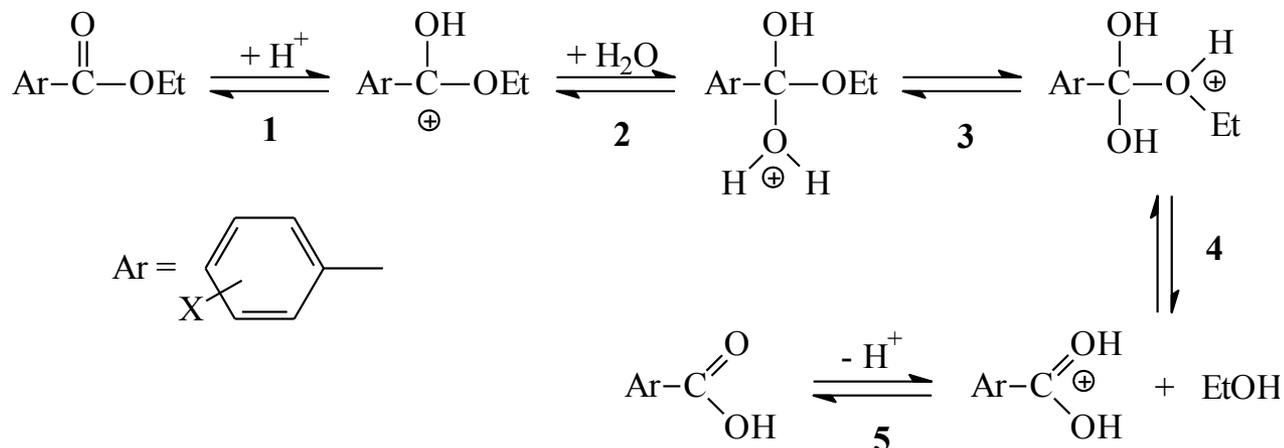
Efeitos Estéricos: Equação de Taft

- Na equação de Hammett são considerados somente os derivados *meta* e *para* substituídos, para evitar efeitos estéricos;
- Não são considerados derivados *orto* e compostos alifáticos.

Modificações para poder correlacionar compostos alifáticos:

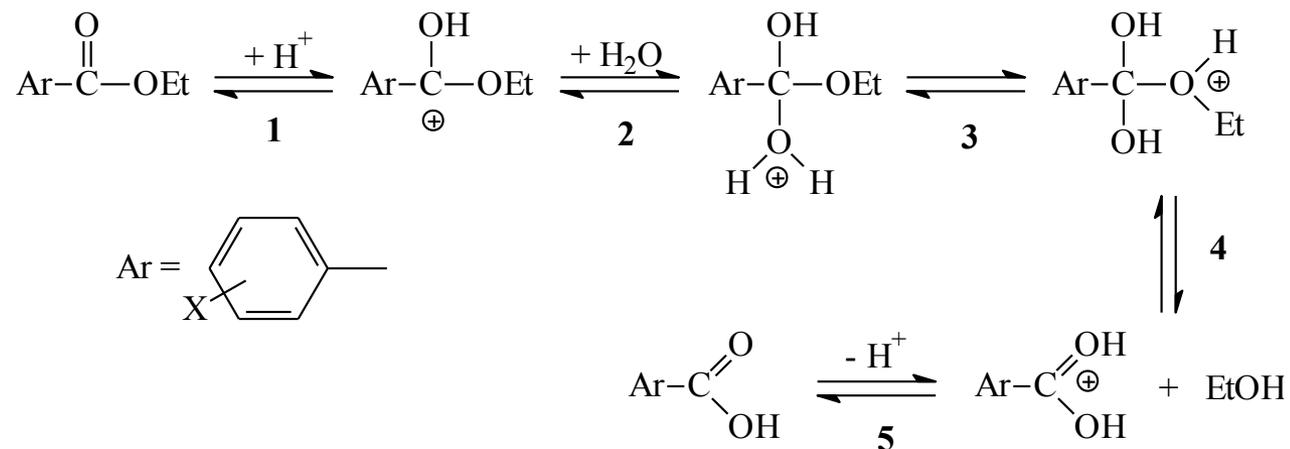
Reações padrão: hidrólise de ésteres benzóicos, com X *para* e *meta*.

Catálise ácida (A_{AC}2): ρ = 0,03

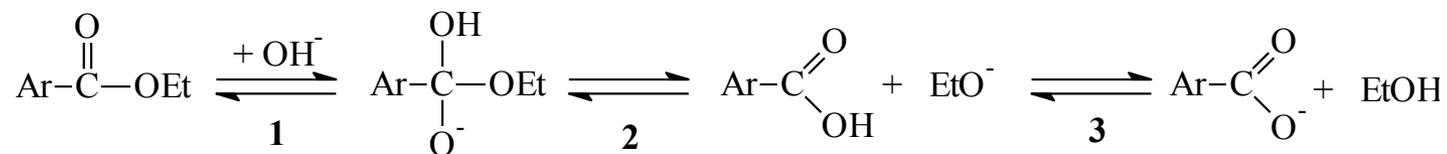


Catálise ácida: valor de **ρ baixo**: velocidade da reação determinada pelo equilíbrio 1 (K₁) e constante de velocidade em 2 (k₂), efeitos de substituinte contrários!

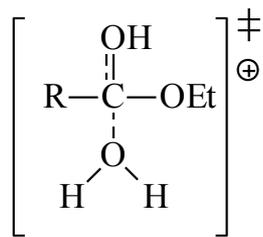
Hidrólise de ésteres benzóicos com catálise ácida via $A_{AC}2$: $\rho = 0,03$



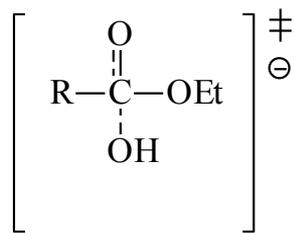
Catálise básica via $B_{AC}2$: $\rho = 2,51$



Estados de transição com geometria similar e efeitos eletrônicos contrários



A_{AC}2: passo 2



B_{AC}2: passo 1

Os ET dos *passos lentos* são similares do ponto de vista *estereoquímico*. Ambos são tetraédricos e *diferem apenas no número de prótons*.

O efeito estérico de substituintes sobre ambos deve ser o mesmo.

Equação de Taft descreve somente o **efeito polar de substituintes R**:

$$\log \left[\frac{k_R}{k_0} \right]_{\text{base}} - \log \left[\frac{k_R}{k_0} \right]_{\text{ácido}} = \rho^* \sigma_R^*$$

Utilizada para **ésteres alifáticos** e benzoatos **orto** substituídos.

Efeitos estéricos se anulam e obtém-se somente os **efeitos eletrônicos** dos substituintes R.

Valores de σ^*_R e ρ^* :

$$\rho^* = \rho_{\text{base}} - \rho_{\text{ácido}} = 2,48$$

- usando **acetatos** como padrão (R = Me) ($\sigma^*_R = 0,0$), obtêm-se os valores de σ^*_R para os substituintes R;
- estes valores (σ^*_R) podem ser utilizados agora para a determinação dos valores de ρ^* para uma vasta gama de reações com compostos alifáticos:

$$\log \frac{k_R}{k_{\text{Me}}} = \rho^* \sigma^*_R \quad \text{\textit{Equação de Taft}}$$

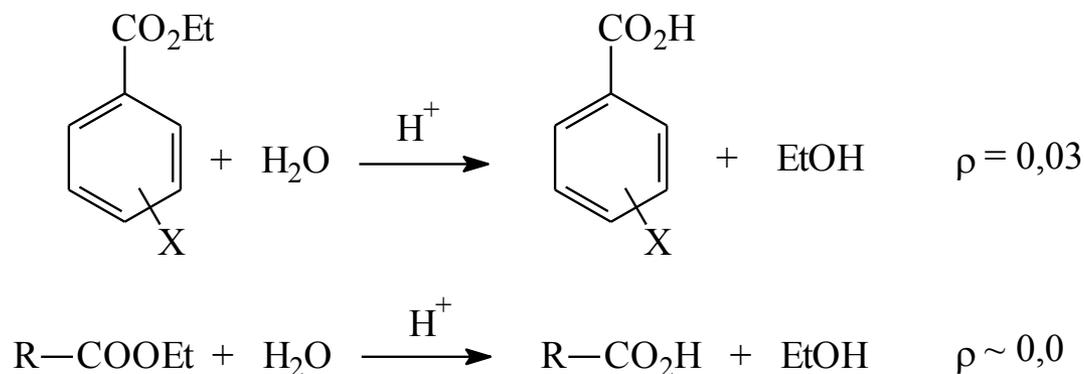
Valores de σ^*_R de Taft:

R	H	CH ₃	C ₂ H ₅	t-Bu	C ₆ H ₅	NO ₂	OCH ₃	F	Cl	Br	I
σ^*_R	0,49	0,00	-0,10	-0,30	0,60	0,97	-0,22	0,41	0,37	0,38	0,38

Com estes valores obtêm-se gráficos lineares para um conjunto de reações diferentes utilizando-se compostos alifáticos.

Parâmetros Estereoquímicos E_S e δ

- hidrólise ácida de benzoatos de etila possui ρ aprox. **0,0**;
- hidrólise ácida de ésteres alifáticos **deve ser** independente do efeito eletrônico do substituinte;
- **variação da velocidade** deve ser causada pelo **efeito estérico do substituinte**;



Definição de **parâmetro estereoquímico** de substituintes **ES**:

• reação de **hidrólise ácida de ésteres alifáticos** padrão: acetatos (R = Me);

$$\log \left[\frac{k_R}{k_{\text{Me}}} \right]_{\text{ácido}} = E_S$$

Valores de E_s

R em RCO_2Et	E_s	R em RCO_2Et	E_s
H	+ 1,24	$\text{Me}(\text{CH}_2)_2$	- 0,39
Me	0,00 (def.)	Me_2CHCH_2	- 1,13
Et	- 0,07	Me_3C	- 1,54
ClCH_2	- 0,24	Me_3CCH_2	- 1,74
ICH_2	- 0,37	Ph_2CH	- 1,76
PhCH_2	- 0,38	Et_3C	- 3,81

•Parâmetro estérico E_s aplicado para outras reações, junto com o parâmetro de proporcionalidade δ , que mede a susceptibilidade da reação aos efeitos estéricos;

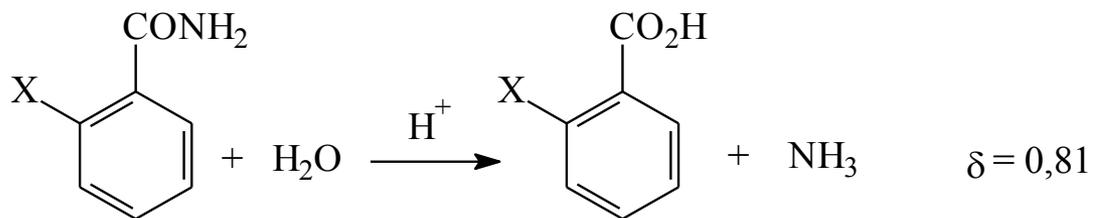
Reação influenciada por efeitos eletrônicos e estéricos:

$$\log \frac{k_R}{k_{\text{Me}}} = \rho^* \sigma_R^* + \delta E_s$$

Equação de Taft considerando-se efeitos estéricos e eletrônicos dos substituintes

Aplicação para reações com compostos aromáticos *orto*-substituídos

Hidrólise de benzamidas *orto*-substituídas, catalisada por ácido:



reação das benzamidas um ***pouco menos susceptível*** aos **efeitos estéricos** que a reação **padrão** (hidrólise de ésteres alifáticos).

