

PARTE 1: Conceitos Básicos para o Estudo de Mecanismos de Reações Orgânicas

Josef Wilhelm Baader

<i>Capítulo</i>		<i>pág.</i>
1	<i>Introdução ao Estudo Mecânico das Reações Orgânicas</i>	02
2	<i>Interpretação Molecular das Equações Cinéticas</i>	13
3	<i>Acidez e Basicidade de Compostos Orgânicos</i>	24
4	<i>Efeitos Isotópicos</i>	45
5	<i>Efeitos Eletrônicos de Substituintes</i>	60



Introdução ao Estudo Mecanístico das Reações Orgânicas

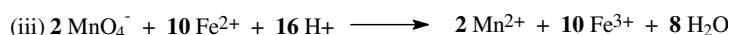
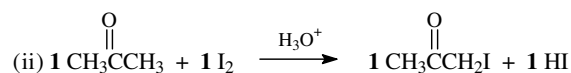
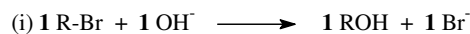
Principais Fundamentos de Físico-Química: Estequiometria, Cinética Química e Termodinâmica

Define-se mecanismo como a "maneira" como ocorre uma reação em nível molecular. Por quê é importante saber isso e como se pode elucidar o mecanismo de uma reação orgânica são perguntas a serem respondidas no decorrer do capítulo.

Estequiometria

Em primeiro lugar é necessário saber o que está acontecendo, o "como" vem depois. A relação estequiométrica entre os reagentes e produtos formados é determinada através da análise da mistura final de reação

Exemplos:



ALGUMAS QUESTÕES PARA "MEDITAR":

- De que depende a velocidade de reação?
- O que é velocidade de reação: $v = ?$
- Como vai mudar a velocidade se é aumentada a concentração de um dos reagentes acima?
- O que é complexo ativado (estado de transição, TS, ‡)
- Qual a importância do TS para a velocidade?
- Como será o TS nos casos (i) e (ii)?; e no caso (iii)? - (TS com 28 partículas?)

IDENTIFICANDO

SÍMBOLOS

Informação importante

Teste seu conhecimento

Exercício

Livro texto

Referências recomendadas

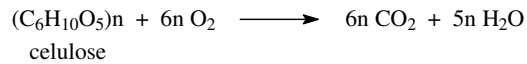
Nível avançado

Energética de Reação - Termodinâmica


Energia Livre de Reação (ΔG^0)

A energia livre de reação (ΔG^0) determina "até quanto" vai a reação. Reações com ΔG^0 negativo são chamadas de "reações espontâneas". Isso significa que elas acontecem de imediato (rapidamente)?

Exemplo:



$\Delta G^0 < 0 \rightarrow K \gg 1$ Porém, a **velocidade** desta reação é muito **baixa** a t.a.

 O que é ΔG^0

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$$

Energia Livre "reação ocorre ou não" determina a constante de equilíbrio K (endorgônico/exorgônico)	Entalpia é determinada pela energia das ligações quebradas e formadas (endotérmico/exotérmico)	Entropia relacionada ao grau de ordem da reação (aumento/diminuição de graus de liberdade do sistema)
---	--	---

Relação de ΔG^0 com a Constante de Equilíbrio K

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

$\Delta G^0 = 0$	K = 1	Sistema em equilíbrio:	V → = V ←
$\Delta G^0 > 0$	K < 1	Equilíbrio deslocado:	←
$\Delta G^0 < 0$	K > 1	Equilíbrio deslocado:	→

A relação entre o ΔG^0 e a constante de equilíbrio K é logarítmica:

Exemplo:

$$\Delta G^0 = -42 \text{ kJ/mol } (\sim 18 \text{ kcal/mol}) \rightarrow K \sim 10^7$$

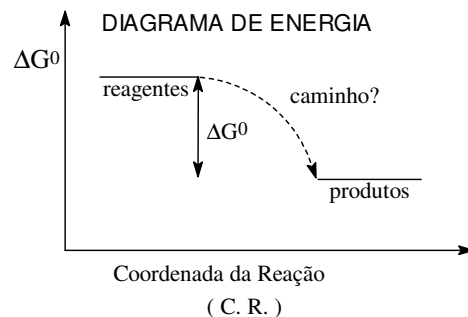


Qual a relação de ΔG^0 e K com a velocidade (v) e a constante de velocidade (k)?

Velocidade de Reação: Energia de Ativação

O que é velocidade de reação (v)?

$$v = - \frac{d[R]}{dt} = + \frac{d[P]}{dt} \quad (M s^{-1})$$



Reação com ΔG^0 negativo ocorre instantaneamente, sem necessitar energia? (caminho----->)

O CAMINHO É ESTE? NÃO !!!!!!!

MECANISMOS DE REAÇÃO

DIAGRAMA DE ENERGIA: É uma apresentação qualitativa da energia do sistema reacional durante o percurso da reação ("caminho da reação"), representado pela coordenada da reação (C.R.).

Espero que vocês perceberam que o DIAGRAMA DE ENERGIA anterior não é o mais adequado para uma reação orgânica "comum"!!! (Para que tipo de reação poderia se obter um diagrama destes?)

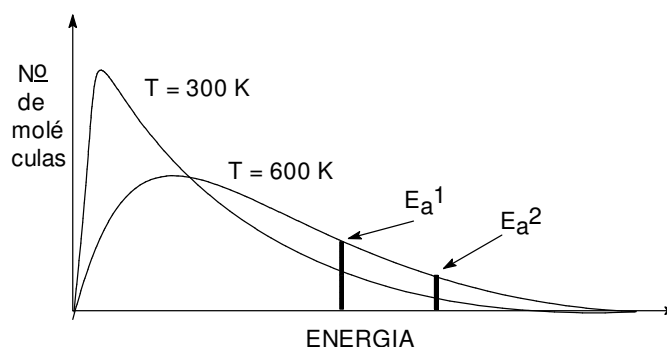


Compare o diagrama de energia de uma reação com o diagrama energético da rotação de hidrocarbonetos!

Teoria da Colisão ("choque")

As moléculas tem que colidir ("se chocar") para que uma reação possa ocorrer, contendo energia cinética suficiente (ΔH^0) e com a orientação (ΔS^0) certa.

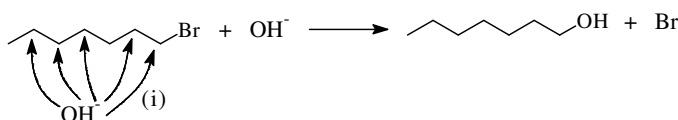
Distribuição de Energia Cinética:



A distribuição de energia cinética de moléculas nas diferentes temperaturas acima mostra que na temperatura mais alta existem mais moléculas com energia suficiente para a ocorrência de uma reação, ou seja com energia acima da energia de ativação (E_a). Isto significa que a velocidade de reação (probabilidade de choques com energia suficiente) aumenta com a T. Isto é verdade para reações endotérmicas e exotérmicas.

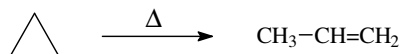
Importância da Orientação:

Porém, a energia cinética das moléculas acima na E_a não é condição suficiente para a ocorrência de uma reação num choque entre duas partículas. Além disso, a orientação espacial do choque tem importância essencial:



Na figura acima, somente o encontro com a orientação (i) leva a reação. Ou seja, o choque entre os reagentes tem que acontecer no lugar e com a orientação certa.

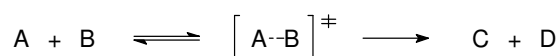
Uma limitação análoga pode ser observada no caso de uma reação unimolecular:



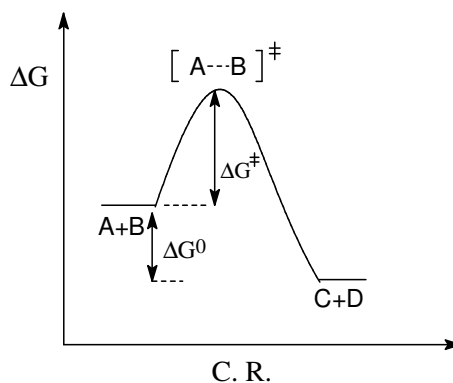
Neste caso, a energia de vibração da molécula, distribuída em 9 ligações, precisa ser "concentrada" numa única ligação. Esta ligação - no caso uma ligação C-C - precisa conter a energia suficiente para a sua ruptura

Teoria do Estado de Transição

Nesta teoria trata-se o estado de transição como uma espécie real (o que não é bem verdade) e formula-se um equilíbrio entre os reagentes (A e B) e este estado de transição (A...B):



MECANISMOS DE REAÇÃO



O tratamento termodinâmico desta reação leva à correlação entre a constante de equilíbrio K^\ddagger , a constante de velocidade da reação k_2 e a energia livre de ativação ΔG^\ddagger :

$$K^\ddagger = \frac{[A \cdots B]^\ddagger}{[A][B]}; \text{ com } \Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger; e k_2 = \frac{kT}{h} K^\ddagger$$

$$\text{obtem-se: } k_2 = \frac{kT}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$



Para um tratamento mais elaborado da teoria do estado de transição refira-se aos livros de Físico Química.

Em resumo: A constante de velocidade de uma reação (k_2) é determinada pela energia livre de ativação (ΔG^\ddagger), a qual é determinada pela energia do estado de transição (ou melhor, pela diferença entre a energia do estado de transição dos reagentes). Esta energia livre do estado de transição depende por sua vez da estrutura deste, ou seja, do tipo de reação ocorrendo. Por outro lado, a energia livre de ativação é correlacionada com a entalpia de ativação e a entropia de ativação:



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

Determina a velocidade e constante de velocidade	Formação/Ruptura de ligação no T.S.	Fator de "Probabilidade" grau de ordem do T.S. (relativo aos R)
--	-------------------------------------	---

O Estudo Cinético de Reações Orgânicas

Determinação da Velocidade de Reação

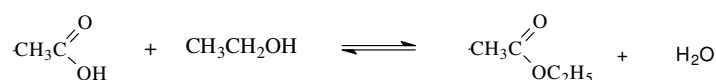
Velocidade de reação (v): A velocidade de uma transformação química é definida de maneira geral como a mudança de concentração com o tempo. No caso específico a velocidade de uma certa reação é determinada pelo desaparecimento do(s) reagente(s) com o tempo e/ou o aparecimento do(s) produto(s) com o tempo:

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = \frac{d[D]}{dt} \text{ (mol L}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{) ou (M s}^{-1} \text{)}$$

Cinética: Observação de mudança na concentração dos compostos (produto(s) ou reagente(s)) com o tempo.

Exemplos de como determinar a concentração vs. tempo:

(i) Titulação



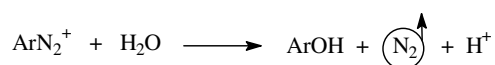
HOAc : titulação (diminui-se a velocidade da reação diluindo-a, em seguida titula-se a quantidade de ácido acético que ainda há na reação).

H₂O: Dean-Stark; determinação da quantidade de água liberada com tolueno como solvente.

Da estequiometria:

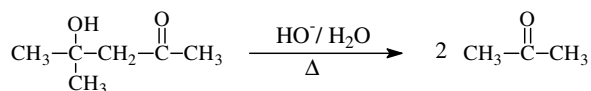
$$\frac{d[\text{HOAc}]}{dt} = \frac{d[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]}{dt} \text{ e } \frac{d[\text{ROAc}]}{dt} = \frac{d[\text{H}_2\text{O}]}{dt}$$

(ii) Determinação de volume de gás:



determinação por volumetria da quantidade de N₂ produzido;

$$\frac{d[\text{N}_2]}{dt} = -\frac{d[\text{ArN}_2^+]}{dt}$$

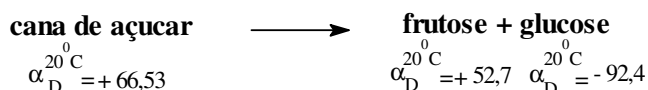


na fase gasosa medir a dilatação de volume

(1 mol de reagente → 2 mol de produto)

(iii) Métodos Ópticos:

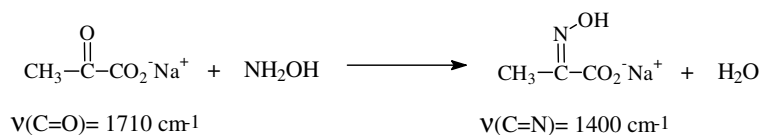
a) Polarimetria: mede-se a mudança de rotação óptica



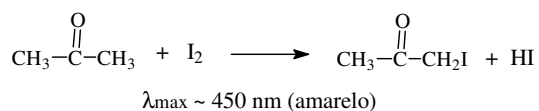
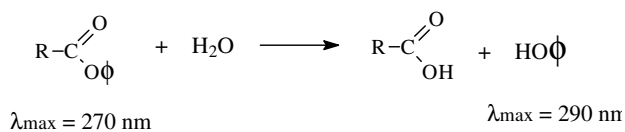
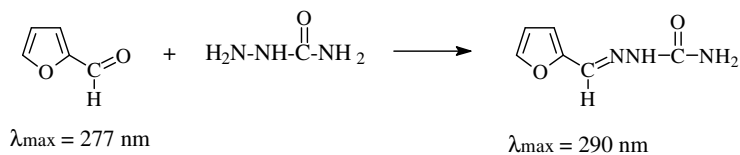
Mutarotação de glucose (experiência clássica de cinética na físico-química)

b) Infravermelho (IV)

principalmente para compostos contendo carbonilas



c) Espectrofotometria no Ultravioleta (UV) e Visível:

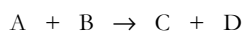


(iv) Outras Propriedades Físicas:

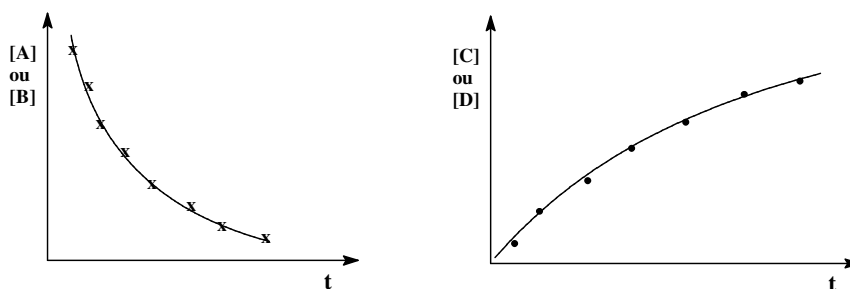
- viscosidade (polimerização);
- índice de refração;
- condutividade (formação ou desaparecimento de íons).

Ordem de Reação

A ordem de reação é definida como a dependência da velocidade de uma reação da concentração dos reagentes. Numa reação:



obtem-se de medidas cinéticas o percurso da concentração dos reagentes e produtos com o tempo, conforme mostrado abaixo:



Como se pode destes resultados experimentais determinar a ordem de reação e obter as constantes de velocidade da reação?

Determinação da Ordem de Reação e das Constantes de Velocidade (k)

Reação de 1ª Ordem

Definição: A velocidade de uma reação de primeira ordem depende da concentração de um (dos) reagente(s).

$$V = - \frac{d[A]}{dt} = - \frac{d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = \frac{d[D]}{dt} \sim [A]$$

Forma diferencial da equação de velocidade:

$$v = - \frac{d[A]}{dt} = k [A] \quad \text{k: constante de velocidade}$$

Integração: $\ln[A] = -kt + \text{const.}$

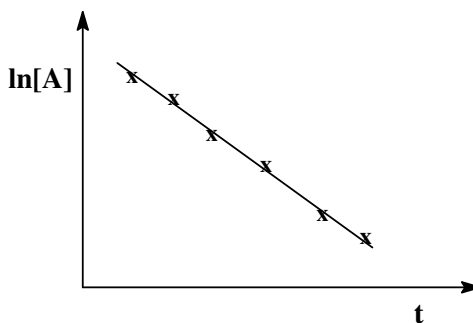
como: $[A] \text{ em } t = 0 : A_0$

Forma integrada da equação de velocidade: $\ln[A] = -kt + \ln[A_0]$

Verificar se uma reação é de 1ª Ordem:

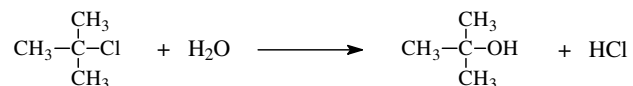
De medidas cinéticas obtém-se os valores de $[A]$ e t , colocados na equação acima calcula-se o valor de k , se k for constante em vários valores de $[A]/t \Rightarrow$ primeira ordem

Ou melhor: gráfico $\ln[A] \times t$



Uma reta (regressão linear) indica uma cinética de primeira ordem; da inclinação obtém-se $k \text{ (s}^{-1}\text{)}$

Exemplo:



Método de obtenção da cinética:

- (i) Interrompe-se a reação, diluindo-a, em vários intervalos de tempo e titula-se o HCl formado.
- (ii) Adicionam-se várias concentrações diferentes de uma base (não nucleofílica) apropriada, utilizando-se um indicador (por ex: azul de bromofenol) e mede-se o tempo necessário para que ocorra a neutralização.

Do gráfico $\ln[\text{HCl}] \times t$ ou $\ln[(\text{CH}_3)_3\text{CCl}] \times t$ obtém-se uma reta, que indica uma cinética de 1ª Ordem, da qual pode-se calcular a constante de velocidade k , de acordo com a explicação acima.

Porém, neste caso, a água serve também como solvente !? (*Qual o problema?*)



Reação de 2ª Ordem

A velocidade da reação depende da concentração de dois reagentes:

$$v = -\frac{d[A]}{dt} \approx [A][B]; v = -\frac{d[A]}{dt} = k[A][B]$$

Derivação:

Com: $[A] = [B] = c$

$$-\frac{dc}{dt} = kc^2$$

Integração:

$$\frac{1}{c} = kt + \text{const}$$

Com: $c(t=0) = c_0$:

$$k = \frac{c_0 - c}{c \cdot c_0} \frac{1}{t} \quad \text{eq 1}$$

Aplicação: Com os dados de C/t é construído um gráfico de $1/C$ x t . A obtenção de uma reta indica uma cinética de segunda ordem, da inclinação desta reta obtém-se o valor de k .

Na equação $A + B \rightarrow C + D$ o resultado acima significa que a velocidade depende do quadrado de um dos reagentes $v = k[A]^2$ ou $v = k[B]^2$. Para distinguir entre as possibilidades fazer as concentrações de A e B diferentes ($[A] \neq [B]$).

O caso mais comum, porém com a solução matemática mais complexa, é a dependência da velocidade das concentrações de dois reagentes diferentes:

$$v = k[A][B]$$

No caso de $C_A^0 = C_B^0$ aplica-se a eq 1:

Para $C_A^0 \neq C_B^0$:

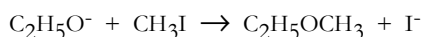
$$-\frac{dC_A}{dt} = k C_A C_B$$

Integração, etc. leva a obtenção da seguinte equação:

$$\log \frac{C_B}{C_A} = (c_B^0 - c_A^0) kt + \log \frac{c_B^0}{c_A^0} \quad \text{eq.2}$$

O gráfico $\log C_B/C_A$ versus t fornece uma reta da qual obtém-se o valor de k .

Exemplo:



Como seguir a cinética aqui?

Qual o gráfico para a determinação da ordem de reação e do valor de k ?

Unidades: $v (M s^{-1}) = k (M^{-1} s^{-1}) [A] (M) \cdot [B] (M)$

Comparação entre constantes de primeira ordem (k_1) e segunda ordem (k_2):

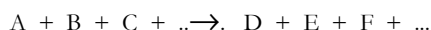
$$k_1 \approx k_2 [X]$$

Importante se houver concorrência entre reação bi- e unimolecular.



Exemplos de Reações com outras Ordens

Geral:

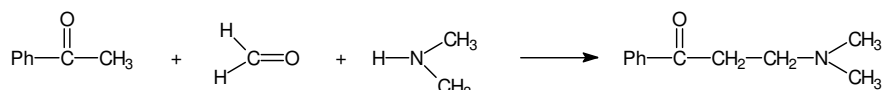


$$V = k [A]^x [B]^y [C]^z \dots$$

$$x, y, z, \dots: 1, 2, \dots; 0; -1; n, m \text{ (p.e. 1,5)}$$

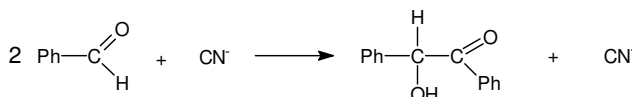
REAÇÕES DE 3ª ORDEM

Como exemplo de uma reação cuja velocidade depende da concentração de três reagentes diferentes vamos conhecer a Reação de Mannich:



$$v = k [\text{PhC(O)CH}_3] [\text{CH}_2\text{O}] [\text{HN(CH}_3)_2]$$

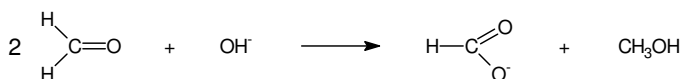
No caso da Condensação Benzoínica, observa-se também uma cinética de terceira ordem, porém, a velocidade depende do quadrado de concentração de um reagente e linearmente da concentração do outro reagente, ou seja, a reação é de 2ª ordem com respeito ao aldeído e de 1ª ordem com respeito ao cianeto, com uma ordem de reação total de três.



$$v = k [\text{PhCHO}]^2 [\text{CN}^-]$$

REAÇÕES DE 4ª ORDEM

Um exemplo para uma reação que depende da quarta potência dos reagentes constitui a Reação de Cannizzaro, a qual depende do quadrado da concentração do aldeído e do quadrado da concentração do hidróxido, sendo que a ordem total da reação é quatro.



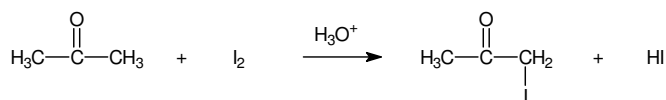
$$v = k [\text{CH}_2\text{O}]^2 [\text{OH}^-]^2$$



Nestas reações de ordem superior, como será o estado de transição do passo limitante? Será que a reação ocorre por um encontro (num passo elementar) das três ou quatro partículas?

REAÇÕES DE 0ª ORDEM

Como um exemplo de uma reação de 0ª ordem em um dos reagentes podemos citar a α -halogenação de compostos carbonílicos, como por exemplo a iodação de acetona:



$$V = k [\text{acetona}] [\text{H}_3\text{O}^+]$$

Nesta reação, a velocidade não depende da concentração do iodo, apesar de que este obviamente participa da reação. Com isso podemos concluir que o iodo não participa no passo limitante para a velocidade de reação.

Reações de zero ordem em um ou vários reagentes são muito observados em reações radicalares e em reações fotoquímicas.



Cite um outro exemplo de uma reação "simples" que é de zero ordem em um dos reagentes.

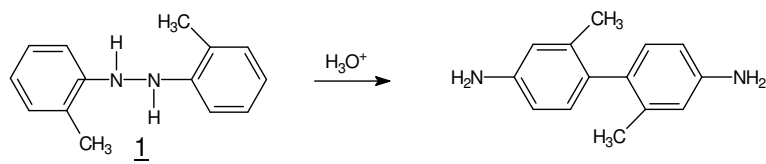
REAÇÕES COM ORDENS NÃO INTEIRAS

Existem várias reações cuja ordem não é um número inteiro. Este fato, em primeira vista surpreendente, pode ser causado por várias razões. Vamos conhecer dois tipos de reações que mostram leis cinéticas com ordens não inteiros:

Reações com vários caminhos concorrentes:

Neste caso existem numa reação vários caminhos com ordens de reação diferentes ocorrendo ao mesmo tempo em concorrência. A ordem global da reação vai ser a soma das ordens dos diferentes caminhos, levando assim à ordens de reação não inteiros:

Rearranjo de Hidrazolbenzeno para Benzidina:

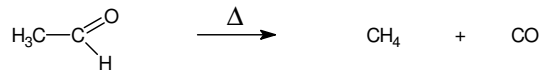


$$v = k [1] [H_3O^+]^{1.6}$$

$$v = k_1 [1] [H_3O^+] + k_2 [1] [H_3O^+]^2$$

Reações de Cadeia Radicalar:

No caso de uma reação em cadeia radicalar existem várias reações consecutivas e paralelas, ou que muitas vezes leva a ordens de reação quebradas. Como por exemplo a termólise de acetaldeído:



$$v = k [CH_3CHO]^{1.5}$$

A ordem de reação de 1,5 mostra que no mecanismo desta reação estão envolvidas reações unimoleculares e bimoleculares.

Constantes de Velocidade e Energia de Ativação

A velocidade de uma reação, e com isso a constante de velocidade (k), aumenta com a temperatura. Da dependência da constante de velocidade com a temperatura pode-se obter a energia de ativação.



A grande sensibilidade, perante a temperatura, indica uma alta energia de ativação, baixa sensibilidade indica baixa energia de ativação. Insensibilidade com a temperatura indica uma reação com energia de ativação zero - sem barreira de ativação (você pode dar um exemplo?).

Relações Quantitativas para Determinar os Parâmetros de Ativação

EQUAÇÃO DE ARRHENIUS

Inicialmente uma relação empírica, postulada por Arrhenius (1889), que pode ser entendida pela "teoria de colisão":

$$k = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad \text{eq.4}$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} - \frac{1}{T} \quad \text{eq.5}$$

Do gráfico de $\ln k$ versus $1/T$ obtém-se o valor da energia de ativação E_a da inclinação, e o fator pré-exponencial A do intercepto. O fator pré-exponencial está relacionado com a probabilidade de que o choque entre as moléculas leve à reação, mas não tem significado físico direto.

EQUAÇÃO DE EYRING



Baseada na "teoria do estado de transição" (vide livros de físico-química):

$$k_2 = \frac{k' T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{eq. 6}$$

- k_2 : constante de velocidade (bimolecular)
 k' : constante de Boltzmann
 h : constante de Planck
 R : constante de Rydberg

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

$$k_2 = \frac{k' T}{h} e^{\Delta S^\ddagger / R} e^{-\Delta H^\ddagger / RT} \quad \text{eq. 7}$$

$$\ln \frac{k_2}{T} = \ln \frac{k'}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} \quad \text{eq. 8}$$

Um gráfico de $\ln (k_2/T)$ versus $1/T$ fornece uma reta; da inclinação obtém-se a entalpia de ativação ΔH^\ddagger e do intercepto a entropia de ativação ΔS^\ddagger .

ΔS^\ddagger indica o "grau de ordem" do T.S. relativo aos reagentes:

$\Delta S^\ddagger : \sim 0 \quad \rightarrow \quad$ ordem não muda

$\Delta S^\ddagger : < 0 \quad \rightarrow \quad$ ordem aumenta $A + B \rightarrow [A \cdots B]^\ddagger \rightarrow$ produtos

$\Delta S^\ddagger : > 0 \quad \rightarrow \quad$ ordem diminui $A-B \rightarrow [A \cdots B]^\ddagger \rightarrow$ produtos

ΔH^\ddagger é correlacionado a E_a : $E_a = \Delta H^\ddagger + 2RT$

($2 RT \sim 1 \text{ kcal/mol}$ a 300K, t.a.)



Procure alguns exemplos de reações com valores de ΔS^\ddagger positivos, negativos e perto de zero. Quais tipos de reação devem mostrar entropias de ativação com valores altos positivos e negativos?

Interpretação Molecular das Equações Cinéticas

Aspectos cinéticos e termodinâmicos estão intimamente ligados à interpretação de mecanismos de reações orgânicas.

O resultado experimental obtido da cinética é a **ORDEM DE REAÇÃO**. A interpretação mecanística tem como objetivo deduzir deste resultado experimental a **MOLECULARIDADE** de um passo elementar no mecanismo da reação, ou seja, do passo limitante para a velocidade da reação (passo lento).

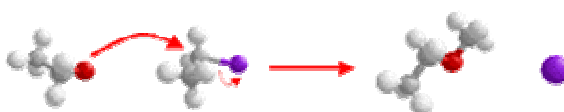
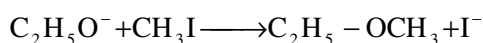
Ordem de Reação e Molecularidade



A **MOLECULARIDADE** não é necessariamente idêntica à **ORDEM DE REAÇÃO**. **ORDEM DE REAÇÃO** é um conceito macroscópico e expressa simplesmente o resultado da cinética. **MOLECULARIDADE** é um conceito microscópico e relaciona-se ao número de moléculas que participam do estado de transição do passo limitante no mecanismo proposto. Porém, em primeiro instante, o resultado cinético sendo de 2^a ordem, pode-se deduzir que duas partículas devem participar no estado de transição do passo limitante (até que se prove o contrário).

A seguir alguns exemplos de reações orgânicas com diferentes ordens de reação:

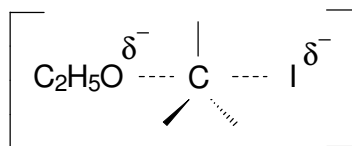
Reação de 2^a Ordem



De experimentos cinéticos pode-se obter a seguinte lei de velocidade para esta reação:

$$V = k[\text{CH}_3\text{I}][\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]$$

Desta equação podemos, em primeiro instante, concluir que no passo lento da reação deve haver a participação dos dois reagentes, o que leva ao estado de transição bem conhecido, formulado abaixo. Deve-se destacar que este estado de transição não pode ser deduzido somente de dados cinéticos. Outros resultados, como p.e. a estereoquímica da reação foram também levados em conta para a formulação do mecanismo S_N2



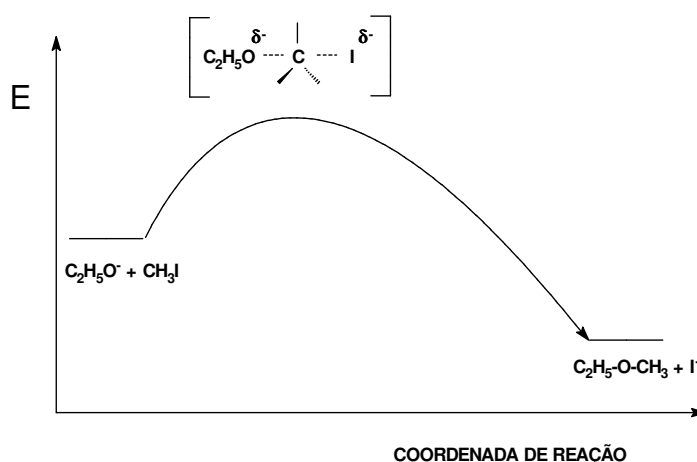
Segundo este mecanismo, a reação ocorre em um passo, sem o envolvimento de um intermediário, e o complexo ativado (estado de transição) contém os dois reagentes. O bem conhecido **DIAGRAMA DE REAÇÃO** desta transformação é mostrado a seguir:

Da **Ordem de Reação** (resultado experimental da cinética) queremos chegar à **Molecularidade da Reação** (número de reagentes participando do estado de transição, **nível molecular**). Com isso estamos **interpretando** o resultado experimental. Como toda interpretação, também a nossa pode ser **errada**.

Ordem de Reação e Molecularidade não são necessariamente idênticas !!!!

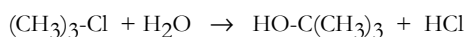


Um mecanismo não pode ser *provado* experimentalmente, mas pode ser *reprovado* experimentalmente, quando um fato experimental não está de acordo com o mecanismo postulado.



Reações de 1ª Ordem

Numa reação de primeira ordem, a velocidade de reação depende somente da concentração de um dos reagentes. Com isso podemos concluir que somente um dos reagentes participa do passo limitante. Como exemplo consideramos a reação S_N1 :



$$v = k[(\text{CH}_3)_3\text{Cl}] \Rightarrow \text{mecanismo } S_{N1}$$

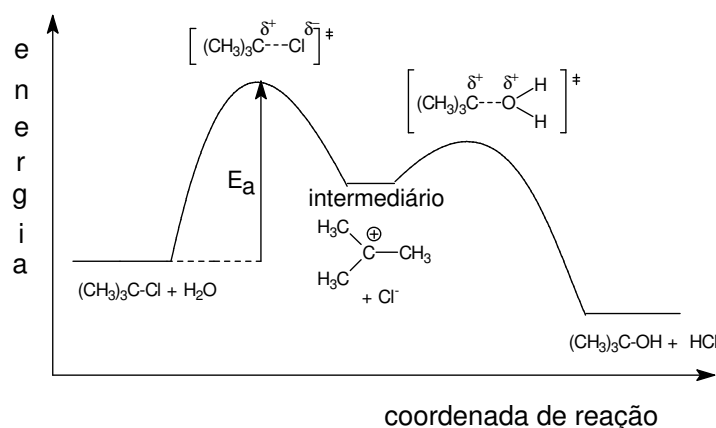
Da lei cinética podemos concluir que somente o haleto de alquila participa do passo limitante e o nucleófilo não participa do estado de transição deste passo, o que levou à formulação do conhecido mecanismo para a reação S_N1 .



No diagrama de energia desta reação (a seguir) observa-se que o intermediário está num mínimo relativo de energia.



Definição: Um intermediário encontra-se num mínimo relativo de energia potencial, enquanto que o estado de transição fica num máximo relativo de energia potencial (compare com a curva de energia potencial dos isômeros de rotação de alcanos). Assim sendo, o tempo de vida de um intermediário deve ser mais longo do que o de um estado de transição e o intermediário pode ser eventualmente detectado e identificado, o estado de transição, porém, não é detectável.



Propriedades que definem exatamente o *intermediário* e o *estado de transição*:

	INTERMEDIÁRIO	ESTADO DE TRANSIÇÃO
tempo de vida ($t_{1/2}$ ou τ)	$\geq 10^{-12}$ s	$\leq 10^{-12}$ s (tempo de vibração)
Identificação	detectável espectroscopia seqüestro	não detectável!

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PARA "MEDITAÇÃO":

Os resultados cinéticos comprovam o mecanismo S_{N1} ?

Problema: água como solvente, em grande excesso, mudança de concentração ?

Outras Indicações:

- formação de alcenos como produtos laterais
- adição de base (OH^-) não altera a velocidade
- formação de éteres em presença de álcool
- estereoquímica !!!
- EXPLIQUE !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Reações de 3ª Ordem

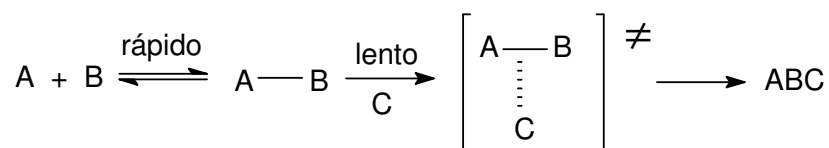
Como exemplo de uma reação de terceira ordem vamos usar a Condensação Benzoinica. Como mostrado anteriormente, a velocidade desta reação depende da concentração do aldeído ao quadrado e da concentração do cianeto:

$$v = k[\text{PhCHO}]^2[\text{CN}^-]$$

O passo elementar envolve colisão de 3 moléculas ?

$$\Delta S^\ddagger \text{ seria muito negativo} \Rightarrow \Delta G^\ddagger \uparrow$$

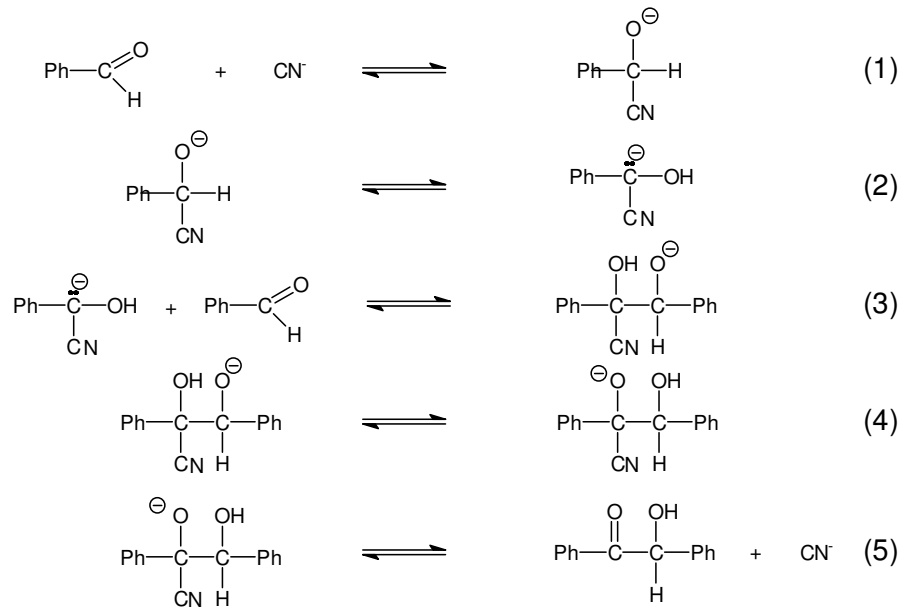
Como se pode então explicar o resultado experimental de uma terceira ordem:



O esquema acima mostra que três partículas participam do T.S. do passo limitante, porém, o encontro entre estas não ocorre em um passo. Primeiramente há a associação entre duas

partículas num passo rápido, e o complexo formado interage com a terceira partícula no passo lento.

Mecanismo da Condensação Benzoinica:



Qual é o passo lento no esquema mecanístico acima ?

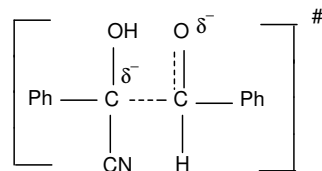
No esquema acima, o passo (1), a adição de cianeto ao benzaldeído não pode ser o passo lento, devido à lei cinética observada. O mesmo aplica para o passo (2), a transferência intramolecular de próton. De acordo com a cinética observada, um dos passos (3) a (5) deve ser o passo lento.

Cada um destes passos apresenta um estado de transição envolvendo duas moléculas de benzaldeído e uma molécula de cianeto.

Da cinética não podemos decidir qual é o passo lento. Vamos usar então o "bom senso químico":

- | | | |
|------------|---|--------|
| passo (4): | transferência de próton entre hetero-átomos → | rápido |
| passo (5): | reverso da adição de cianeto → | rápido |
| passo (3): | o único que resta → | lento |

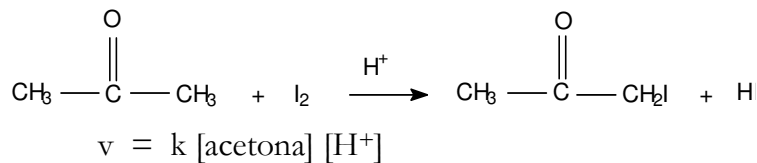
O mecanismo colocado acima está de acordo com os resultados experimentais da cinética e o passo (3) deve ser a etapa lenta da seqüência. O estado de transição desta etapa está exposto a seguir:



"Lição de casa" : Construir o diagrama energético para toda a seqüência de condensação benzoinica com base no exposto acima.

Reações de Ordem Zero em um dos Reagentes

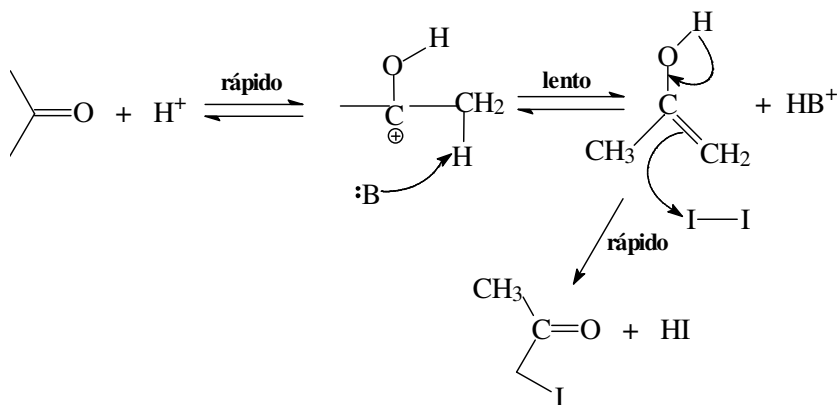
Como exemplo de uma reação de Ordem Zero em um dos reagentes pode-se citar a conhecida halogenação de compostos carbonílicos. Vamos ver agora o mecanismo desta reação, cuja formulação foi baseada, entre outros, nos resultados da cinética.



Isso significa que o I₂ não participa no passo limitante da reação.



Qual será a estrutura do intermediário ?



A formação, catalisada por ácido, do intermediário I - a forma enólica do composto carbonílico - é o passo lento da reação. O I₂ participa somente num passo rápido, o qual não é "observado" na cinética.

Obs : A reação "produz" um ácido e é catalisada por ácido.

ou seja, produz o catalisador : reação autocatalítica;

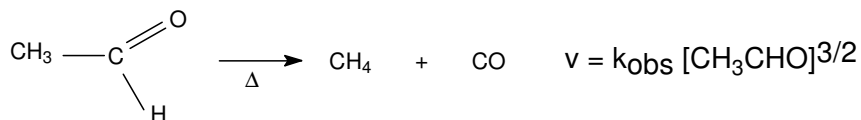
a velocidade da reação $v = k[\text{H}^+][\text{cetona}]$ aumenta com o tempo !!

importante na bioquímica.

Ordens de Reação não Inteiras (Quebradas)

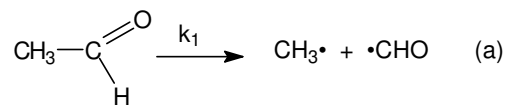
Reações de Cadeia Radicais:

Já conhecemos a reação de decomposição térmica de acetaldeído, como exemplo de reação com uma ordem não inteira. Vamos ver agora como isso pode ser explicado pelo mecanismo de reação:

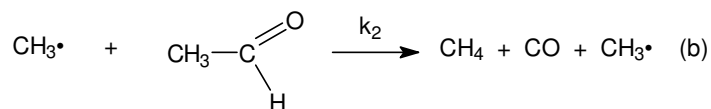


Mecanismo da Reação em Cadeia Radicalar:

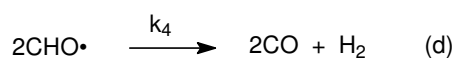
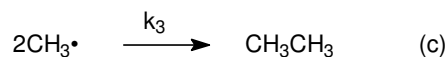
iniciação :



propagação :



terminação :



Derivação da Lei Cinética: Com base no mecanismo acima.

Equações diferenciais para cada composto:

$$d[\text{aldeído}]/dt = -k_1[\text{aldeído}] - k_2[\text{aldeído}][\text{CH}_3\cdot] \quad (1)$$

$$d[\text{CH}_3\cdot]/dt = k_1[\text{aldeído}] - k_3[\text{CH}_3\cdot]^2 \quad (2)$$

$$d[\text{CH}_4]/dt = k_2[\text{CH}_3\cdot][\text{aldeído}] \quad (3)$$

$$d[\text{CO}]/dt = d[\text{CH}_4]/dt \quad (4)$$

Para "resolver" este sistema de equações diferenciais, vamos usar uma aproximação, "um truque": A Aproximação do Estado Estacionário.

Aproximação do Estado Estacionário:

Nesta aproximação coloca-se a concentração de um dos intermediários (I) de reação como constante ("*estado estacionário*") e, com isso a velocidade ($d[I]/dt$) não se altera, ou seja, $d[I]/dt = 0$. Esta condição pode ser aplicada para intermediários reativos, os quais permanecem em concentração baixa, que não muda após um período de iniciação, quando o sistema atinge o estado estacionário.

Expressão para a velocidade da reação:

$$v = d[\text{CH}_4]/dt = k_2[\text{CH}_3\cdot][\text{aldeído}]$$

Para obter a $[\text{CH}_3\cdot]$, expressa pelas concentrações dos reagentes, aplica-se a aproximação do estado estacionário para o radical metila:

$$[\text{CH}_3\cdot] \text{ no EE} = \text{constante} \Rightarrow d[\text{CH}_3\cdot]/dt = 0$$

$$\text{com isso : } k_1[\text{aldeído}] = k_3[\text{CH}_3\cdot]^2 \quad (5)$$

$$[\text{CH}_3\cdot] = \left(\frac{k_1}{k_3}[\text{aldeído}] \right)^{1/2} \quad (6)$$

substituindo a eq. 6 na eq. 3, obtêm-se para a formação dos produtos:

$$v = k_2[\text{aldeído}] \left(\frac{k_1}{k_3}[\text{aldeído}] \right)^{1/2}$$

$$v = k_2 \left(\frac{k_1}{k_3} \right)^{1/2} [\text{aldeído}]^{3/2}$$

A constante de velocidade observada na cinética é composta das constantes dos passos elementares:

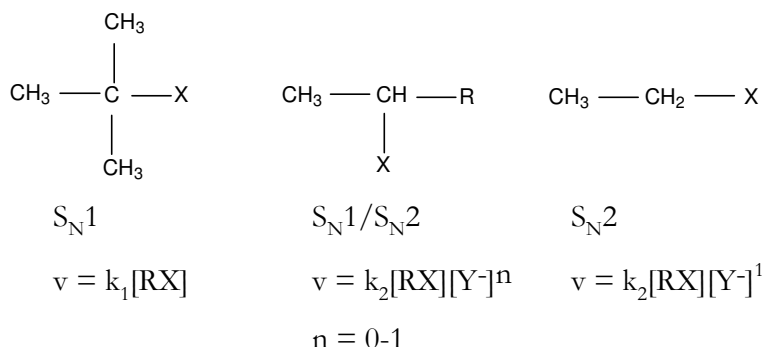
$$k_{\text{obs}} = k_2 \left(\frac{k_1}{k_3} \right)^{1/2}$$

Reações contendo passos laterais:

Exemplos: Rearranjo Benzédínico (vide anterior)

Substituição nucleofílica em haletos de alquila

Em haletos terciários ocorre principalmente S_N1 , em secundários ambos os mecanismos podem operar, e em haletos primários observa-se principalmente S_N2 :



Com haletos secundários obtêm-se uma concorrência entre S_N1 e S_N2 :

$$v = k_1[\text{R-X}] + k_2[\text{R-X}][\text{Y}^-]$$

A contribuição relativa (valor de n) depende:

do substrato (estrutura, qualidade do grupo de partida, etc.)

do solvente (polaridade)

da natureza do nucleófilo (Y^-) - nucleofilicidade

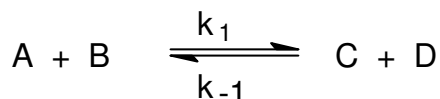
da concentração do nucleófilo $[\text{Y}^-]$

$$[\text{Y}^-] \downarrow v = k_1[\text{R-X}] \quad [\text{Y}^-] \uparrow v = k_2[\text{R-X}][\text{Y}^-]$$

determinação independente dos valores de k !!

Reações Reversíveis

Por simplicidade muitas reações são consideradas como irreversíveis para a derivação das leis cinéticas (quando a reação inversa é muito lenta). Porém vamos ver como a lei cinética muda quando a reação inversa é considerada:



$$v = -d[\text{A}]/dt = k_1[\text{A}][\text{B}] - k_{-1}[\text{C}][\text{D}]$$

No início: $[\text{A}]_0 = [\text{B}]_0$; $[\text{C}] = [\text{D}] = 0 \Rightarrow v_{\text{inicial}} = k_1[\text{A}][\text{B}]$

Em equilíbrio: $d[\text{A}]/dt = 0 \Rightarrow k_1[\text{A}][\text{B}] = k_{-1}[\text{C}][\text{D}] \quad (v \rightarrow = v \leftarrow)$

$$k_1/k_{-1} = [\text{C}][\text{D}] / [\text{A}][\text{B}] = K_{\text{eq}} \text{ portanto } K_{\text{eq}} = k_1/k_{-1}$$

O valor de k_{-1} pode ser determinado dos valores de k_1 (v_{inicial}) e de K_{eq} .

Princípio da "reversibilidade microscópica": O mecanismo ("caminho") em uma direção de uma reação tem que ser o mesmo que na direção inversa !!

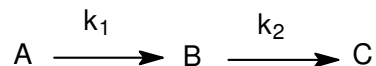
Com isso pode-se obter informações mecanísticas de uma reação a partir do estudo da reação inversa, ex:

hidrólise de ésteres \Rightarrow esterificação

Reações Consecutivas

Evidentemente, a maioria das reações orgânicas não ocorre em um único passo, mas em vários passos consecutivos, apesar de que os estudos cinéticos podem, em muitos casos, "observar" somente um único passo, o passo lento. Vamos ver o formalismo de uma reação unimolecular irreversível e uma reversível em dois passos.

Reações Consecutivas Irreversíveis :



$$d[A]/dt = -k_1[A] \quad \Rightarrow [A]_t = [A]_0 e^{-k_1 t} \quad (1)$$

$$d[B]/dt = +k_1[A] - k_2[B]$$

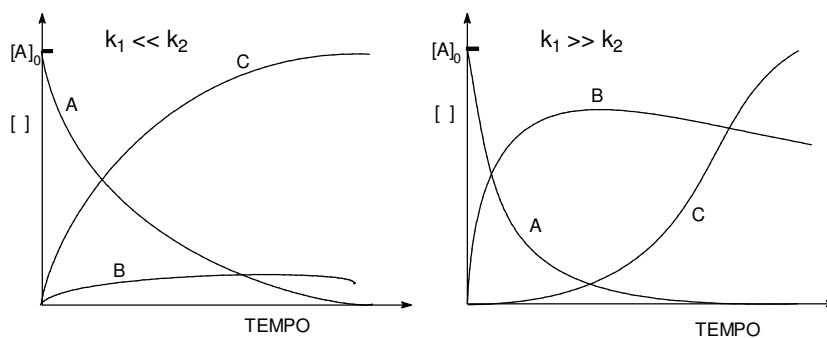
$$d[C]/dt = k_2[B]$$

Aproximação do Estado Estacionário: $d[B]/dt = 0$ $[B] = \text{constante}$

Justificativa : se (i) $k_1 \ll k_2$ $[B]$ baixa, fica aproximadamente constante,

se (ii) $k_1 \gg k_2$ $[B]$ alta, após início, fica aprox. constante

Com isso, a concentração de B fica aproximadamente constante, como pode ser visto nos gráficos mostrados abaixo para as duas situações extremas:



Perfil Qualitativo de Concentração para a Reação Consecutiva : $A \rightarrow B \rightarrow C$:

Sendo $d[B]/dt = 0$, $k_2 [B] = k_1 [A]$ e $[B] = k_1/k_2 [A]$

Substituindo-se $[B]$ em: $v = d[C]/dt = k_2 [B]$

obtém-se: $v = k_1 [A]$

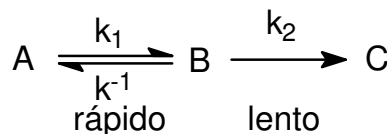
e com (1) (acima): $v = k_1 [A]_0 e^{-k_1 t}$

após integração obtém-se:

$$\ln \left[\frac{[C]_{\infty} - [C]_t}{[C]_{\infty}} \right] = -k_1 t$$

Reações Consecutivas Reversíveis:

Consideramos aqui o caso de um equilíbrio rápido no primeiro passo, seguido por uma reação irreversível e lenta. Uma cinética muito comum na química orgânica, por exemplo em reações catalisadas por ácido ou base:



$$d[A]/dt = -k_1[A] + k_{-1}[B] \quad \text{e} \quad [A]_t = [A]_0 e^{-k_1 t} \quad (1)$$

$$d[B]/dt = +k_1[A] - k_{-1}[B] - k_2[B]$$

$$d[C]/dt = k_2[B]$$

com: $d[B]/dt = 0$ (estado estacionário em B)

$$k_1[A] = (k_{-1} + k_2)[B] \quad \text{e} \quad [B] = \left(\frac{k_1}{k_{-1} + k_2} \right) [A]$$

$$v = \frac{d[C]}{dt} = k_2 \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} [A]$$

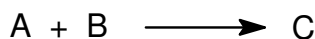
com: $k_1 \text{ e } k_{-1} \gg k_2$:

$$v = \frac{d[C]}{dt} = k_2 \frac{k_1}{k_{-1}} [A] = k_2 K [A]$$

A equação cinética acima corresponde a uma equação de 1ª Ordem e a constante de velocidade observada na cinética corresponde a: $k_{\text{obs}} = k_2 k_1 / k_{-1} = k_2 K_{\text{eq}}$

Reações de Pseudo-Primeira Ordem

Em estudos cinéticos de reações de ordem superiores utiliza-se freqüentemente condições, nas quais estas reações exibem um comportamento cinético de “aparentemente” 1ª ordem, chamado de pseudo 1ª ordem. Numa reação de 2ª ordem:



Com a equação cinética: $v = -d[A]/dt = k_2[A][B]$

e com $[B] \gg [A]$ $[B] = \text{constante}$ - a concentração de B não muda (excesso)

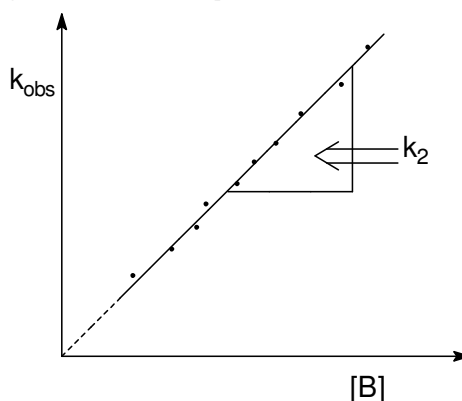
Com isso, a equação cinética pode ser simplificada para:

$$v = k_{\text{obs}} [A] \quad \text{com: } k_{\text{obs}} = k_2[B]$$

A equação cinética é de 1ª ordem, apesar de que a reação segue uma lei de 2ª ordem; com isso temos uma reação de pseudo 1ª ordem.

Como determinar k_2 ?

Com $k_{\text{obs}} = k_2[B]$, pode-se calcular a constante direto; ou variar $[B]$ (deixando sempre $[B] \gg [A]$) e construindo um gráfico $[B]$ versus tempo:



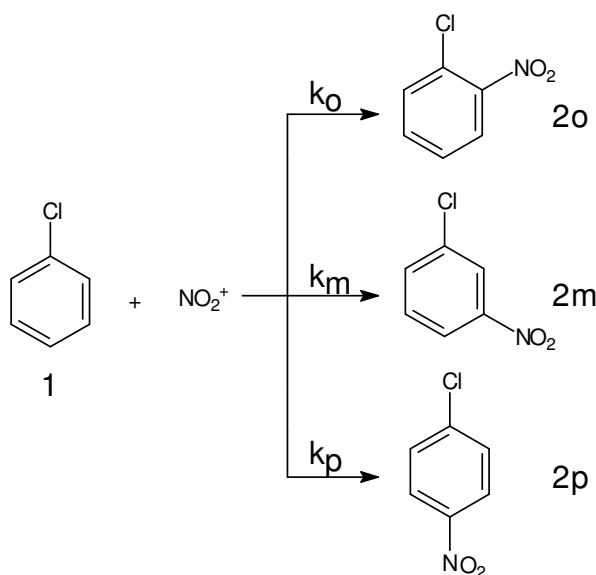
Como já mencionado acima, este “truque” de deixar um dos reagentes em grande excesso (na prática no mínimo 10 vezes) para obter uma cinética *mais simples* é muito usado para a obtenção de constantes de velocidade.

Controle Termodinâmico e Cinético

No controle termodinâmico, a distribuição de produtos é determinada pela estabilidade termodinâmica dos produtos. O fator importante é o ΔG^0 para a formação de cada produto. No controle cinético, a distribuição dos produtos é determinada pela energia de ativação para a formação de cada produto, o fator importante é a energia do estado de transição, o qual leva ao produto.

A seguir, alguns exemplos para ilustrar o controle termodinâmico e o controle cinético:

Nitração de Clorobenzeno:



$$-\frac{d[1]}{dt} = k[1][\text{NO}_2^+]$$

$$\frac{d[2o]}{dt} = k_o[1][\text{NO}_2^+]; \quad \frac{d[2m]}{dt} = k_m[1][\text{NO}_2^+]; \quad \frac{d[2p]}{dt} = k_p[1][\text{NO}_2^+];$$

$$k = k_o + k_m + k_p$$



Determinação das constantes de velocidade de formação de produtos:

- (i) Determinar a cinética de formação de cada produto.
- (ii) Determinar a cinética de desaparecimento do reagente e a relação dos produtos.

Com: $[1o] : [1m] : [1p] = k_o : k_m : k_p$ e a equação acima.

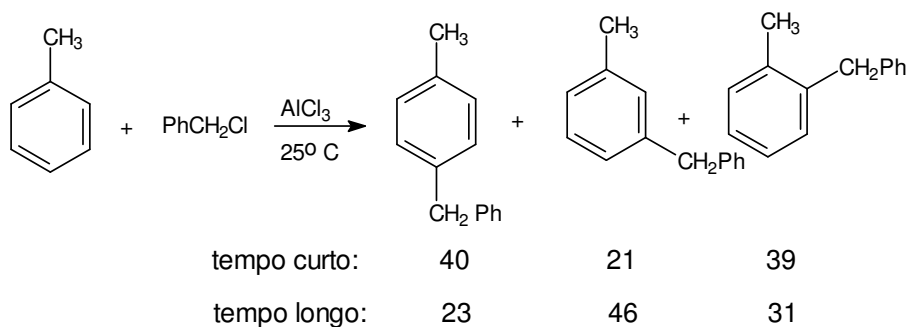
O método (ii) pode ser aplicado somente quando houver controle cinético (por que?)

Verificar se há controle cinético:



Determinar a distribuição de produtos em vários tempos. Se não há alteração na relação dos produtos com o tempo, tem-se controle cinético. (por que?)

Reação de Friedel Crafts: Tolueno com cloreto de benzila

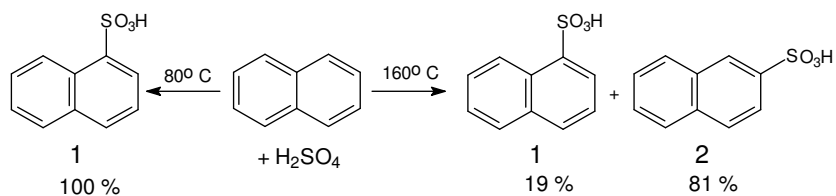


Neste caso, a relação dos produtos muda com o tempo, o que indica um controle termodinâmico. Explique !

Com base nos resultados expostos acima, mostre o diagrama de energia desta reação.

Sulfonação de Naftaleno

Produtos: Ácido 1-naftilssulfônico (1) e ácido 2-naftilssulfônico (2)



Em baixa temperatura forma-se exclusivamente **1**, o que indica que este é o produto cinético. A alta temperatura forma-se principalmente **2**, o que indica este último como o produto termodinâmico.



Explique estes fatos através das estabilidades relativas de **1** e **2** e da energia dos estados de transição que levam aos dois produtos (estruturas de ressonância). Construir um diagrama de energia.

Outros exemplos:

Adição eletrofílica a dienos: adição 1,4 vs. adição 1,2.

Adição de bromo a propeno: adição iônica vs. adição radicalar

Eliminação de Hoffmann vs. Eliminação de Saytzeff



Formule as reações mencionadas acima e explique, baseado em diagramas de energia.

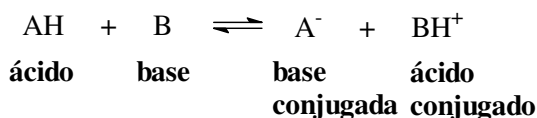
Acidez e Basicidade de Compostos Orgânicos

Os conceitos de ácido e base, efeito de substituintes e catálise são fundamentos para toda a Química Orgânica.

Definições

(i) Ácidos e Bases de Brønsted:

Segundo a teoria de ácidos e bases de Brønsted (*J.N. Brønsted, 1923*), um ácido é uma substância que pode doar um próton, e uma base é uma substância que pode aceitar um próton:



Esta definição, apesar de ser bem antiga, serve para a maioria das reações de ácido/base em química orgânica.

(ii) Ácidos e Bases de Lewis:

Uma definição mais genérica foi proposta por Lewis (*G.N. Lewis, 1923*) no mesmo ano:

Um ácido é um aceptor de pares de elétrons.

Uma base é um doador de pares de elétrons.

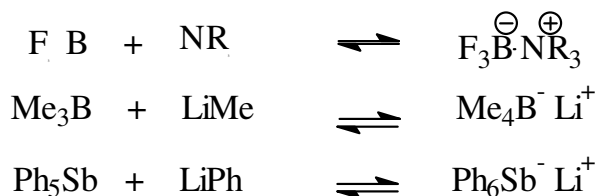
Consequentemente, ácidos são substâncias deficientes em elétrons e bases são substâncias ricas em elétrons (com pares de elétrons livres).

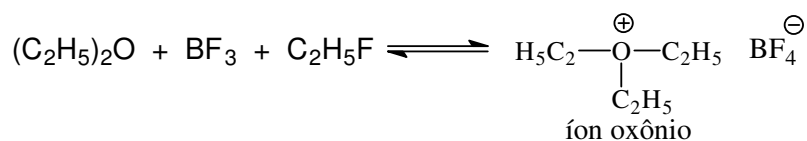
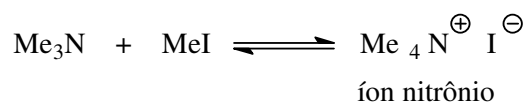
Exemplos de Ácidos e Bases de Lewis:

Ácidos: BF_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , haletos de alquila, eletrófilos

Bases: NR_3 , OR_2 , compostos organo-metálicos, nucleófilos

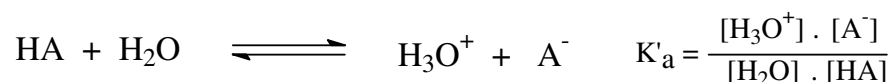
Observe que a maioria destes compostos não está contida na definição de Brønsted.





Ácidos e Bases de Brønsted:

Definição: Constante de Equilíbrio e pK_a



$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad ; \quad \text{pK}_a = -\log K_a$$

Exemplo: $\text{pK}_a(\text{MeCO}_2\text{H}) = 4.76 \quad K_a = 1.79 \times 10^{-5}$

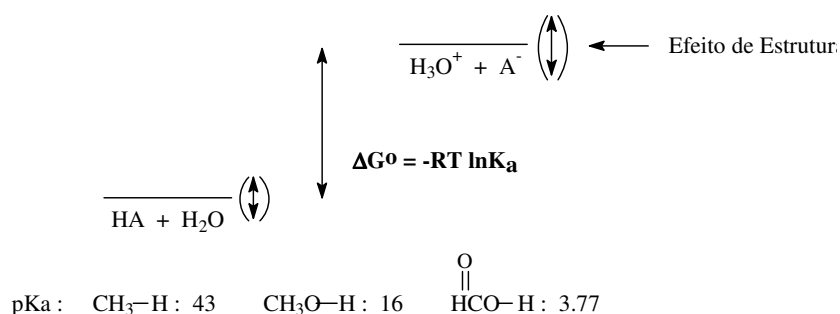


Ácidos com $\text{pK}_a \geq 16$ não podem ser medidos em água (por que?);

Ácidos fortes estão completamente dissociados em água;

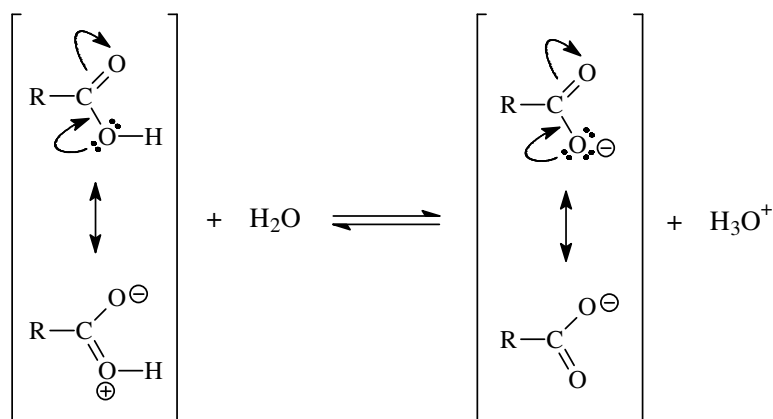


Força de Ácidos Orgânicos. A força de um ácido depende, na definição de Brønsted, da sua constante de equilíbrio ácido base em água, ou seja do seu valor de pK_a . A constante de equilíbrio é determinada pela estabilidade relativa do ácido e da base conjugada:



Ácidos Carboxílicos

Os ácidos carboxílicos são os ácidos orgânicos mais conhecidos; por que esta classe de compostos, com o grupo funcional -COOH, apresenta uma acidez maior do que p.e. álcoois?



As estruturas de ressonância acima explicam a maior acidez de um carboxilato comparado com uma hidroxila: Apesar de que é possível escrever duas estruturas de ressonância para o ácido não dissociado, a segunda estrutura tem menos importância ("contribui muito menos" para a estrutura "verdadeira") do que a primeira, devido à separação de cargas nesta estrutura. Com isso, a estabilização por ressonância no caso do ácido é muito baixa. Já no carboxilato (base conjugada), as duas estruturas de ressonância são idênticas; com isso, a estabilização por ressonância é máxima.

O exposto acima significa que, por causa da estabilização por ressonância do carboxilato, a energia da base conjugada (carboxilato) é mais baixa do que a do ácido. Isto resulta no aumento da constante de equilíbrio.

Álcoois

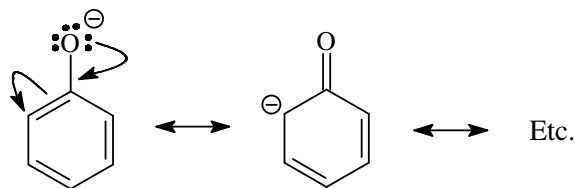
Álcoois ($pK_a \sim 16$) são muito menos ácidos do que ácidos carboxílicos ($pK_a \sim 4$), um fato que pode ser explicado facilmente pela ausência de uma estabilização por ressonância da base conjugada de álcoois (íon alcoxi).



Tente escrever estruturas de ressonância de um íon alcoxi.

Fenóis

Por outro lado, fenóis ($pK_a \sim 10$) são mais ácidos do que álcoois devido às estruturas de ressonância mostradas a seguir:



pK_a (fenol) = 9.95

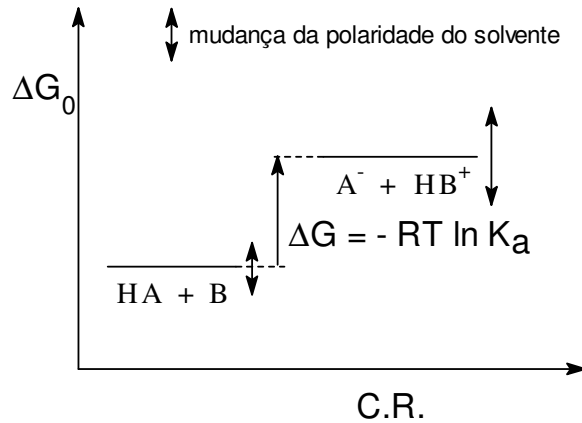
Mais ácido do que álcoois alifáticos, mas menos ácido do que os ácidos carboxílicos !?



Efeito do Solvente

A constante de equilíbrio ácido base depende, além da estrutura do composto, também do meio, especificamente da polaridade do solvente:

Efeito da Polaridade do Solvente sobre a Energia do Ácido e da Base Conjugada:



A estabilização, por um aumento da polaridade do solvente, da base conjugada (cargas) deve ser maior do que a do ácido (neutro). Com isso, o ácido deve ser mais dissociado em solventes mais polares.

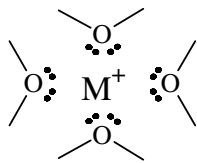
A eficiência da solvatação de íons depende (entre outros) da polaridade do solvente. Um parâmetro macroscópico para medir a polaridade é a constante dielétrica ϵ . Como referência usa-se água neste caso, com uma constante dielétrica de $\epsilon_{\text{H}_2\text{O}} = 80$.

Uma maior polaridade do solvente garante uma melhor solvatação dos íons, e com isso uma estabilização destes.

Porém, a solvatação é um processo microscópico (formação de uma camada de solvatação), e a eficiência da solvatação não é necessariamente paralela à constante dielétrica.

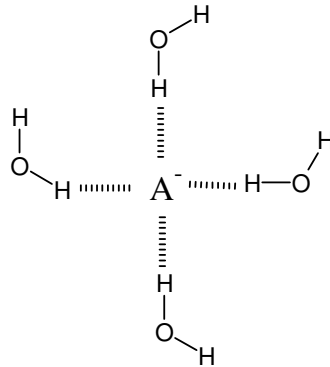
Solvatação de cátions e de ânions:

Cátions



Pares de Elétrons

Ânions



Pontes de Hidrogênio

Cátions são solvatados por solventes polares contendo pares de elétrons (solventes polares próticos e solventes dipolares apróticos). Porém, ânions podem ser solvatados somente por solventes que podem agir como "doadores" para a formação de pontes de hidrogênio (solventes polares próticos).

Acidez em Fase Gasosa:

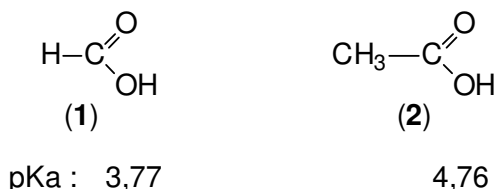
A acidez de um composto em fase gasosa pode ser muito diferente da sua acidez em solução. O equilíbrio ácido base em fase gasosa é determinado somente pela estabilidade relativa do ácido e da base conjugada. Em solução tem-se também o efeito de solvatação.

Efeito de Substituintes sobre a Acidez

Nesta parte vamos discutir o efeito de substituinte sobre o equilíbrio ácido base de algumas classes de compostos orgânicos, importantes como ácidos ou bases. Este capítulo serve também como uma repetição de efeitos de substituintes.

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Ácidos Mono-Carboxílicos Alifáticos: Ácido fórmico (1) e ácido acético (2):



O ácido fórmico é mais ácido do que o ácido acético. Em primeiro instante podemos explicar este fato pelo efeito indutivo doador de elétrons (+I) do grupo metila no ácido acético, o qual vai desestabilizar a base conjugada e com isso diminuir a acidez do ácido acético.

Porém, vamos verificar os parâmetros termodinâmicos deste equilíbrio:

Parâmetros termodinâmicos do equilíbrio ácido - base do ácido fórmico e ácido acético:

	HCOOH	CH ₃ COOH
K _a	1,76x10 ⁻⁴	1,79x10 ⁻⁵
ΔG ^o	5,2	6,5
ΔH ^o	-0,07*	-0,13*
ΔS ^o	-18 u.e.	-22 u.e.
TΔS ^o 25°C	-5,17 kcal**	-6,6 kcal**

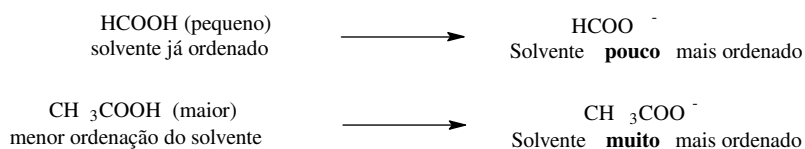
Na tabela acima se pode observar que:

Os valores de ΔH^o são próximos nos dois casos (*) e perto de zero.

A energia de dissociação da ligação O-H (D^o(O-H)) é compensado pela solvatação.

Porém, a diferença entre os dois casos explica-se pelo termo entrópico. (**)

Explicação: O solvente fica mais ordenado quando solvata o ânion, com isso, a entropia do processo vai ser negativa (vide **). A diferença de pK_a entre os dois ácidos pode ser explicada pelo tamanho diferente:



Neste caso, a diferença de pK_a é determinada pela entropia (ΔS^o), com isso esta deve mudar com a temperatura.

Ácidos cloro-acéticos			
ácido	acético	cloro-acético	triclouro-acético
pK _a	4.76	2.86	0.65

Podemos explicar estes valores com facilidade pelo efeito indutivo acceptor de elétrons (-I) do substituinte cloro. Substituição de hidrogênio por cloro vai aumentar a estabilidade da base conjugada e com isso aumentar a acidez. Porém, vamos ver aqui também os parâmetros termodinâmicos:

Valores termodinâmicos para ácidos cloro-acéticos:

Ácido	pK _a	ΔG ₀ (kcal/mol)	ΔH ₀ (kcal/mol)	TΔS ₀ (kcal/mol)
CH ₃ COOH	4.76	+ 6.5	- 0.1	- 6.6
ClCH ₂ COOH	2.86	+ 3.9	- 1.1	- 5.0
Cl ₃ CCOOH	0.65	+ 0.9	+ 1.5	+ 0.6

Pode-se ver da tabela que o equilíbrio é determinado principalmente pelo fator entrópico, ou seja, pela solvatação. Já vimos que uma maior solvatação leva a uma maior ordem do sistema e com isso diminui a entropia (ΔS₀ negativo). Por outro lado, a solvatação estabiliza os íons e contribui para a diminuição do valor de ΔH₀ (tornando-o mais negativo). A diminuição da ordem do sistema no caso do ácido tricloro-acético pode ser explicada pela alta distribuição da carga através dos átomos de cloro. Com isso, o solvente é menos ordenado em volta do carboxilato de que em volta do ácido.

Ácidos alifáticos saturados:

CH ₃ —COOH	CH ₃ CH ₂ —COOH	(CH ₃) ₂ CH—COOH	(CH ₃) ₃ C—COOH
4,76	4,88	4,86	5,05
	CH ₃ (CH ₂) ₂ —COOH		
	4,82		
	CH ₃ (CH ₂) ₃ —COOH		
	4,86		

Efeito +I causado por cada substituinte alquila diminui a acidez.

Ácidos alifáticos não saturados:

sp ³	sp ²	sp
CH ₃ CH ₂ —COOH	H ₂ C=CH—COOH	HC≡C—COOH
4,88	4,25	1,84

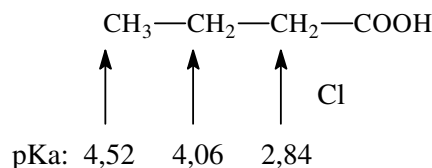
A hibridação sp² e sp no carbono aumenta a acidez devido à maior eletronegatividade de um carbono com maior caráter s.

Ácidos alifáticos com substituintes -I:

CH ₃ COOH	FCH ₂ COOH	ClCH ₂ COOH	BrCH ₂ COOH	ICH ₂ COOH
4,76	2,57	2,86	2,90	3,16
		Cl ₂ CHCOOH		
		1,25		
		Cl ₃ CHCOOH		
		0,65		

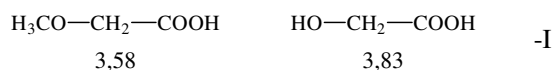
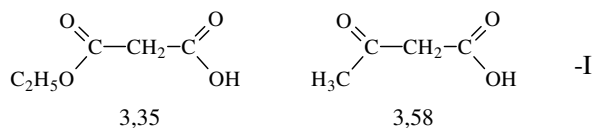
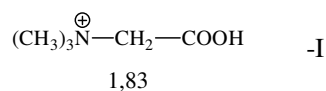
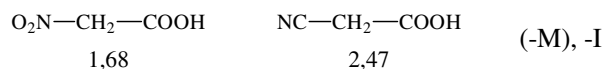
Em primeiro instante pode-se explicar com facilidade os valores acima pelo efeito indutivo atraente de elétrons (-I) dos halogênios. Porém, deve-se ter cuidado com a interpretação.

Efeito da distância:



O efeito do substituinte é mais eficiente quanto mais perto do centro reacional.

Outros exemplos:



Substituintes com efeito atraente de elétrons (-I) diminuem o pK_a de ácidos carboxílicos alifáticos devido a maior estabilidade das bases correspondentes. Observe que β -ceto-ácidos e mono ésteres de ácidos 1,3-dicarboxílicos são mais ácidos do que ácidos alifáticos comuns. Além disso, neste caso os grupos hidróxi e metoxi mostram somente o efeito -I, e aparentemente o efeito de ressonância (mesomérico) doador de elétrons (+M) não está agindo.

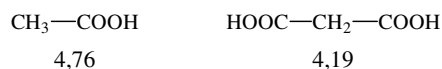
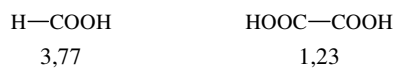
ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

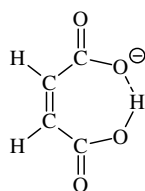
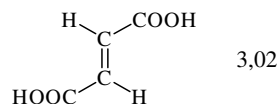
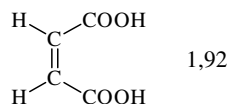
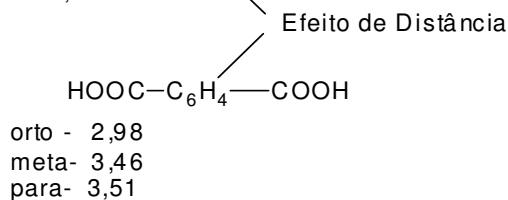
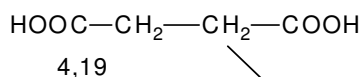
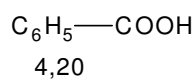
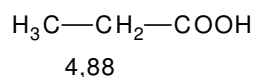
O primeiro pK_a de ácidos dicarboxílicos é geralmente mais baixo de que de ácidos monocarboxílicos análogos. Este fato pode ser explicado:

(i) pelo efeito -I do substituinte carboxila;

(ii) pela formação de ponte de hidrogênio na base conjugada entre o carboxilato e a carboxila não substituída:

Exemplos:





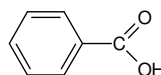
pK_a^2 (maléico) : 6,23
 pK_a^2 (fumárico) : 4,38



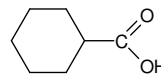
Discuta os exemplos dados acima.

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS

Os ácidos benzóicos são mais ácidos do que o ácido ciclo-hexanocarboxílico:



$\text{pK}_a = 4.20$

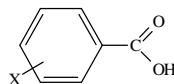


$\text{pK}_a = 4.87$

A maior acidez do ácido benzóico pode ser explicada pelo efeito -I de um C-sp² comparado com um C-sp³. Podemos atribuir também ao substituinte fenila um efeito -I. Observe que neste caso não existe ressonância entre o anel aromático e o carboxilato da base conjugada do ácido benzóico.

Ácidos benzóicos substituídos:

(i) Substituintes doadores de elétrons por efeito indutivo (+I):



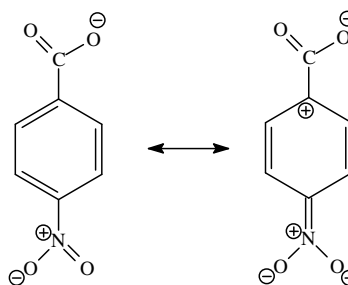
X	pK_a
H	4.20
m-CH ₃	4.24
p-CH ₃	4.34

Observa-se um aumento do pK_a com substituintes doadores de elétrons, porém o efeito é pequeno.

(ii) Substituintes atraentes de elétrons (-I/-M):

X	pK _a
o-NO ₂	2.17
m-NO ₂	3.45
p-NO ₂	3.43
3,5-(NO ₂) ₂	2.83

Comparando o derivado *orto* e *para*, pode-se verificar o efeito da distância sobre o efeito -I. O derivado *para* é um pouco mais ácido de que o *meta*, devido as estruturas de ressonância abaixo:



Porém é importante mencionar que não existe ressonância direta entre o anel aromático e o carboxilato.

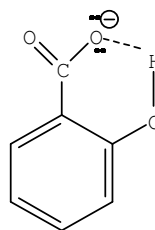
(iii) Substituintes -I e +M:

X	H	Cl	Br	OCH ₃	OH
o	4,20	2,94	2,85	4,09	2,98 (-I)*
m	4,20	3,84	3,81	4,09	4,08
p	4,20	3,99	4,00	4,47	4,58 (+M)



Neste caso, os dois efeitos (-I e +M) atuam contrariamente. Explique !!

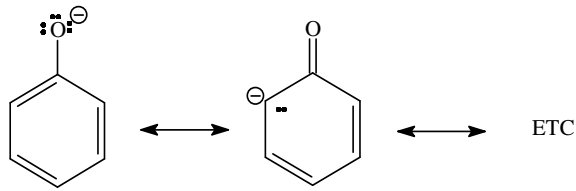
*Estrutura do ácido o-hidroxibenzoico desprotonado:



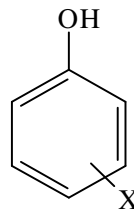
ácido 2,6-di-hidroxibenzoico: pK_a = 1.30; Explique !!

Fenóis

A maior acidez de fenóis ($pK_a \sim 10$) comparada com a de álcoois ($pK_a \sim 16$) é devido às estruturas de ressonância mostradas abaixo:



Nitrofenóis:



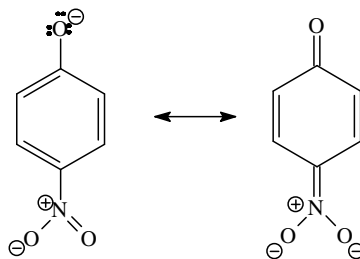
	pK_a
H	9,25
o-NO ₂	7,23
m-NO ₂	8,35
p-NO ₂	7,14
2,4-(NO ₂) ₂	4,01(mais ácido do que o ácido acético!!!)
2,4,6-(NO ₂) ₃	1,02 (tão ácido quanto o ácido tricloroacético!!!)



Explique os valores de pK_a expostos acima.

Importante saber que neste caso, ao contrário dos ácidos benzóicos, existe uma ressonância direta do fenolato com o anel aromático (vide as estruturas de ressonância acima). Com isso, substituintes com efeitos -M podem entrar também em ressonância direta com o fenolato.

Estruturas de ressonância do p-nitrofenol:



Doadores de elétrons (+I):

X	pK_a
H	9,95
o-CH ₃	10,28
m-CH ₃	10,19
p-CH ₃	10,08

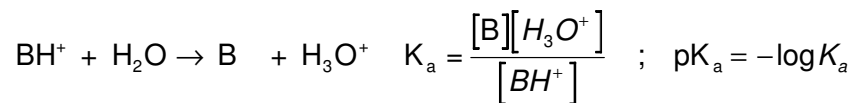
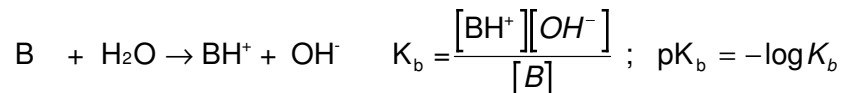
Também neste caso o efeito de substituintes +I sobre o pK_a é pequeno.

Bases Orgânicas



Definição: pK_b e pK_a de Bases

Análogo ao pK_a de ácidos pode-se definir a constante de associação de uma base com um próton, o pK_b . Porém a maioria dos livros apresenta os valores de dissociação dos ácidos correspondentes das bases, pK_a (pK_a de uma base significa pK_a do ácido correspondente da base, ou seja, pK_{BH^+}), ao invés dos valores de pK_b :



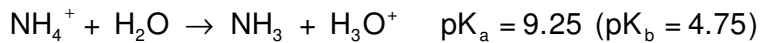
Relação entre pK_a e pK_b :

$$K_a \times K_b = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]} \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]} = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{1} = K_w$$

$$\text{com isso: } pK_a + pK_b = 14$$

Aminas: Bases Orgânicas

BASICIDADE DA AMÔNIA



$$\Delta G^\circ = 12.6 \text{ kcal/mol}, \quad \Delta H^\circ = 12.4 \text{ kcal/mol}, \quad T\Delta S^\circ = -0.2 \text{ kcal/mol} \quad (25^\circ\text{C})$$

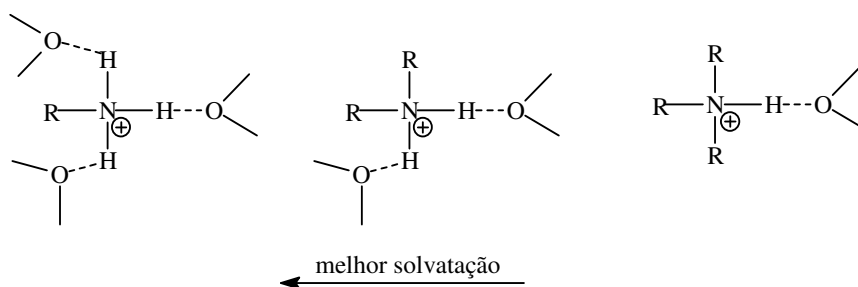
Os dados acima mostram que este equilíbrio é determinado pela entalpia, ao contrário do que foi observado no caso dos ácidos carboxílicos, nos quais o termo entrópico é o mais importante.

Explicação: Ambos os lados estão com carga positiva; portanto não há mudança na solvatação.

AMINAS ALIFÁTICAS			
	pK_a		pK_a
NH ₃	9,25		
CH ₃ NH ₂	10,64	C ₂ H ₅ NH ₂	10,67
(CH ₃) ₂ NH	10,77	(C ₂ H ₅) ₂ NH	10,93
(CH ₃) ₃ N	9,80	(C ₂ H ₅) ₃ N	10,76

Aminas alifáticas são mais básicas de que amônia devido ao efeito doador de elétrons (+I) dos grupos alquila. A menor basicidade da trietilamina, comparada com as outras metilaminas, é devido à menor solvatação causada pelos substituintes alquila.

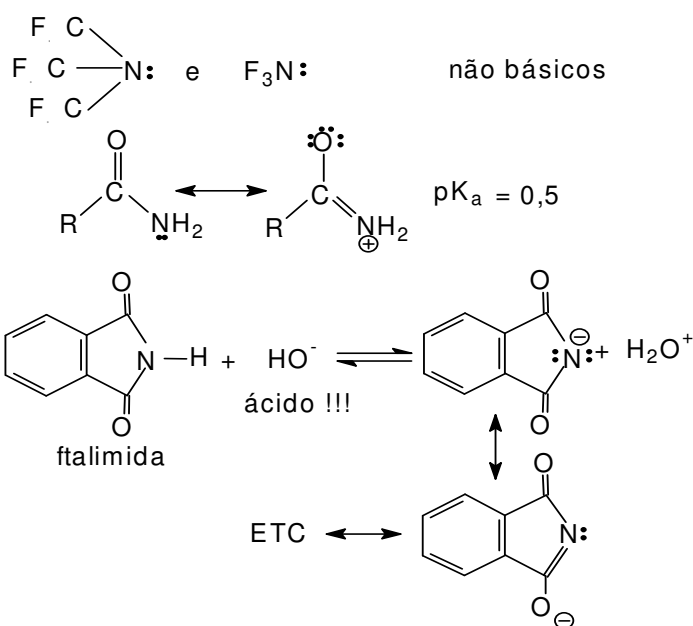
Quanto mais átomos estiverem ligados ao N, maior será a possibilidade de solvatação, via ligação de hidrogênio.



Em solventes apróticos e não polares, a basicidade é determinada somente pelos efeitos indutivos e aminas terciárias são mais bases fortes de que secundárias e primárias:

Basicidade: $\text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH} < \text{R}_3\text{N}$

EFEITO DE SUBSTITUÍNTES



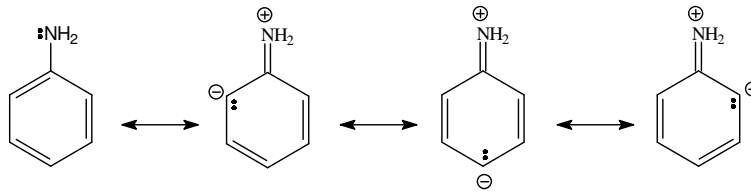
Conforme mostrado, a trifluoramina e tris(trifluorometil)amina não agem como base devido ao efeito -I dos átomos de flúor. Amidas também têm uma basicidade reduzida devido à estrutura de ressonância mostrada. A ftalimida representa um caso extremo de uma amina que até comporta-se como ácido.

AMINAS AROMÁTICAS

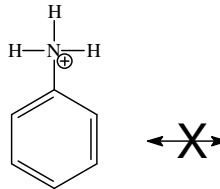
Aminas aromáticas são menos básicas do que os análogos alifáticos devido a deslocalização do par de elétrons pelo do anel aromático:

	pK_a
NH_3	9,25
ciclohexilamina	10,68
anilina	4,62

Deslocamento do par de elétrons na anilina :



na anilina protonada não há mais ressonância :



Efeito de substituintes:

Alguns exemplos:

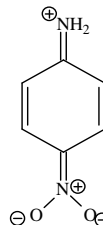
AMINA	pK _a	AMINA	pK _a
PhNH ₂	4.62	PhNH ₂	4.62
Ph ₂ NH	0.8	PhNHCH ₃	4.84
Ph ₃ N	não básico	PhN(CH ₃) ₂	5.15

Maior número de grupos aromáticos diminui a basicidade; restos alquílicos (metila) aumentam a basicidade.

AMINA	pK _a	AMINA	pK _a
<i>o</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂	- 0.28	<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	4.38
<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂	2.45	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	4.67
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂	0.98	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	5.17

Nitroanilinas são menos básicas que anilina, sendo que o efeito do grupo nitro é maior nas posições *orto* e *para*; com as toluidinas (CH₃C₆H₄NH₂) não há uma regularidade do efeito de substituinte.

Estrutura principal da *p*-nitroanilina des-protonada:

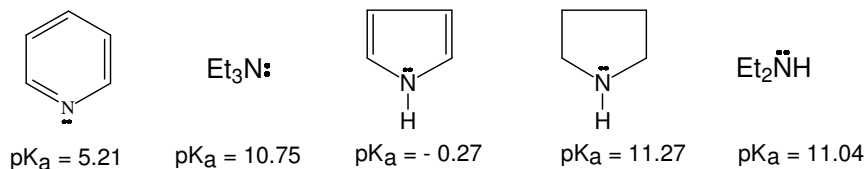


A estrutura de ressonância acima explica a basicidade reduzida da *p*-nitroanilina; esta estrutura mostra a maior estabilidade da base. No ácido conjugado não é possível escrever estrutura de ressonância (vide acima).



Por que a estrutura mostrada acima é a estrutura principal?

A basicidade das aminas, heterocíclicas, aromáticas com anéis de 6 e 5 membros, piridina e o pirrol, é indicada abaixo em comparação com a trietilamina, a pirrolidina e a dietilamina:



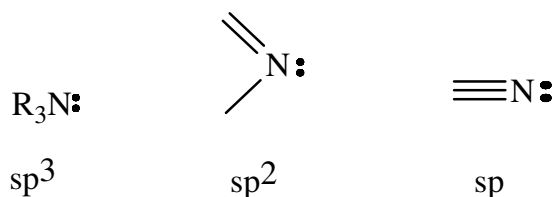
Ambos os compostos heterocíclicos são menos básicos do que as aminas alifáticas; sendo que o pirrol pode ser considerado não básico.

Explicação:

(i) pirrol: A baixa basicidade não pode ser causada pelo anel de 5, porque o composto análogo não aromático, a pirrolidina, possui um pK_a parecido com o da dietilamina. Porém, o par de elétrons do nitrogênio no pirrol é deslocalizado no anel aromático fazendo parte do sistema aromático (aromático: 6 elétrons π ; 4 elétrons das duas $\text{C}=\text{C}$ + 2 elétrons do par de elétrons do nitrogênio). Com isso, o par de elétrons não é disponível.

(ii) piridina: O par de elétrons não participa do sistema aromático (6 elétrons π das três $\text{C}=\text{C}$). A basicidade reduzida da piridina é devido à hibridização sp^2 do nitrogênio:

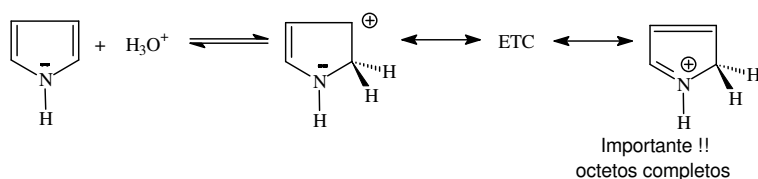
Hibridização do nitrogênio:



Exemplos: alquilamina ($pK_a = 10$); piridina ($pK_a = 5.21$); acetonitrila; ($pK_a = -4.3$)

A basicidade diminui com o aumento do caráter s, já que o par de elétrons em sp está mais atraído pelo núcleo e, portanto, está menos disponível.

Acima explicamos a baixa basicidade do pirrol com o envolvimento do par de elétrons do nitrogênio no sistema aromático. Quando o pirrol é exposto à condições fortemente ácidas ocorre protonação, porém o próton é adicionado ao carbono 2:

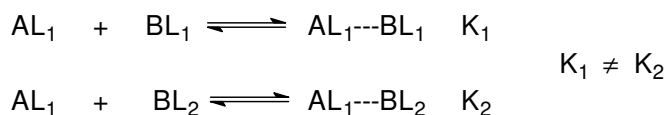


Subseqüentemente ocorre a polimerização do pirrol. Formule esta reação.

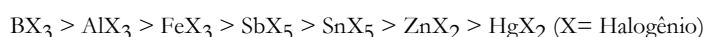
TABELA 1: Valores de pK_a de alguns compostos importantes em Química Orgânica. (J. March “Advanced Organic Chemistry” 4^o edição, págs. 250 e 251).

A Força de Ácidos e Bases de Lewis:

A força de ácidos (e bases) de Lewis é mais dificilmente determinada quantitativamente que no caso de ácidos (e bases) de Brønsted, porque a "força" de um ácido (uma base) de Lewis depende da base (do ácido) particular usado como contraparte. Ou seja, a constante de equilíbrio da reação ácido/base de Lewis depende das propriedades do ácido e da base de Lewis utilizados (AL = ácido de Lewis; BL = base de Lewis):



Sendo assim, não é possível estabelecer uma escala do tipo da escala de pK_a para ácidos e bases de Lewis. De uma maneira qualitativa, a força de ácidos de Lewis segue a seguinte ordem:



Deve-se destacar que esta seqüência pode mudar dependendo da base de Lewis utilizada.

Conceito de Ácidos/ Bases Duros e Moles

Este conceito foi desenvolvido para poder comparar, de uma maneira qualitativa a força de ácidos e bases de Lewis. Especificamente, para poder prever a "força" de um certo ácido frente a uma certa base.

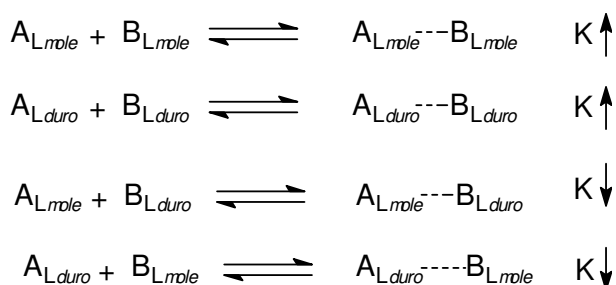
Para este fim, ácidos e bases de Lewis foram classificados como duros e moles, dependendo das características dos seus átomos centrais:

Classificação de Ácidos e Bases Duros e moles:

Base mole	EN(↓)	P(↑)	facilmente oxidável	PE não ligado
Base dura	EN(↑)	P(↓)	não oxidável	PE muito ligado
Ácido mole	EN(↓)	P(↑)	densidade de carga + (↓)	PE orbitais p ou d (átomo central grande)
Ácido duro	EN(↑)	P(↓)	densidade de carga + (↑)	não tem PE (átomo central pequeno)

EN: Eletronegatividade; P: Polarizabilidade; (↓): baixo; (↑): alto; PE: Par de Elétron

A utilidade desta classificação é baseada no princípio de que um ácido duro interage melhor com uma base dura, e um ácido mole interage melhor com uma base mole, ou seja, as interações entre um ácido de Lewis / base de Lewis duro/duro e mole/mole possuem constantes de equilíbrio altas:



Este princípio é chamado de "*Hard Soft Acid Base Principle - HSAB*", ou seja (em língua civilizada) o "Princípio de Ácidos e Bases Duros e Moles - ABDM".

A seguir a classificação de alguns ácidos e bases de Lewis:

Tabela 2. Ácidos e Bases Duros e Moles:

Bases Duras	Bases Moles	Bases Intermediárias
H ₂ O OH ⁻ F ⁻	R ₂ S RSH RS ⁻	ArNH ₂ C ₅ H ₅ N
AcO ⁻ SO ₄ ²⁻ Cl ⁻	I ⁻ R ₃ P (RO) ₃ P	N ₃ ⁻ Br ⁻
CO ₃ ²⁻ NO ₃ ⁻ ROH	CN ⁻ RCN CO	NO ₂ ⁻
RO ⁻ R ₂ O NH ₃	C ₂ H ₄ C ₆ H ₆	
RNH ₂	H ⁻ R ⁻	
Ácidos Duros	Ácidos Moles	Ácidos Intermediários
H ⁺ Li ⁺ Na ⁺	Cu ⁺ Ag ⁺ Pd ²⁺	Fe ³⁺ Co ²⁺ Cu ²⁺
K ⁺ Mg ²⁺ Ca ²⁺	Pt ²⁺ Hg ²⁺ BH ₃	Zn ²⁺ Sn ²⁺ Sb ³⁺
Al ³⁺ Cr ³⁺ Fe ³⁺	GaCl ₃ I ₂ Br ₂	BMe ₃ SO ₂ R ₃ C ⁺
BF ₃ B(OR) ₃ AlMe ₃	CH ₂ (carbenos)	NO ⁺ C ₆ H ₅ ⁺
AlCl ₃ AlH ₃ SO ₃		
RCO ⁺ CO ₂		
HX (moléculas com ponte de hidrogênio)		

Com respeito à tabela anterior chama-se a atenção para alguns pontos:

- ▶ *A "moleza" das bases diminui na seguinte ordem.*



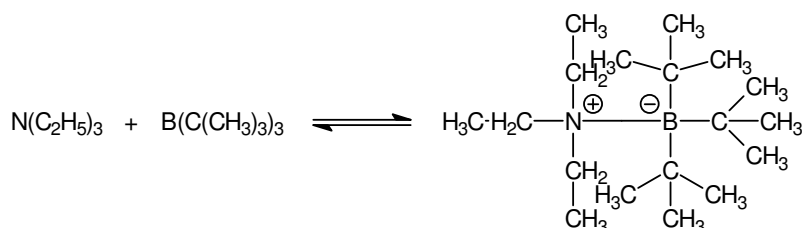
De acordo com o aumento de eletronegatividade e diminuição da polarizabilidade.

- ▶ *Alcenos e anéis aromáticos são bases moles* (formam complexos com Ag⁺, Pt²⁺ e Hg²⁺, mas não com Na⁺, Mg²⁺ e Al³⁺).
- ▶ *Carbânions e o hidreto são bases moles.*
- ▶ *Bases com oxigênio e nitrogênio como átomo central são duros; com fósforo, enxofre e carbono como átomo central são moles.*
- ▶ *Anilinas e piridinas são bases intermediárias.*
- ▶ *Cátions pequenos são ácidos duros; cátions grandes são ácidos moles.*
- ▶ *Chama-se atenção ao fato de que o próton é um ácido de Lewis duro.*
- ▶ *Carbenos são ácidos moles, e carbocátions são ácidos intermediários.*

Efeito Estérico sobre o Equilíbrio Ácido Base:

No caso da protonação de uma base de Brønsted, efeitos estéricos são de menor importância devido ao fato do próton ser muito pequeno. Por outro lado, usando-se um ácido de Lewis, o equilíbrio ácido base vai depender do tamanho do ácido e da base. A tabela abaixo mostra que a basicidade relativa de alquil aminas depende do tamanho do ácido usado.

Aumentando a força da base ↓	Ácido de referência			
	H ⁺ ou BH ₃	BMe ₃	B(CMe ₃) ₃	
	NH ₃	Et ₃ N	Me ₃ N	Et ₃ N
	Me ₃ N	NH ₃	Me ₂ NH	Et ₂ NH
	MeNH ₂	Et ₂ NH	NH ₃	EtNH ₂
	Me ₂ NH	EtNH ₂	MeNH ₂	NH ₃



Com o ácido maior, a basicidade é determinada somente pelo impedimento estérico, e não mais pelos fatores eletrônicos.

Catálise ácida e básica

Catálise

Sabemos que a catálise leva a uma aceleração da reação, sem mudar a constante de equilíbrio. De maneira geral, a catálise homogênea abaixa a energia de ativação da reação, mudando o mecanismo do processo. Este fato pode ser visualizado no diagrama de energia a seguir:

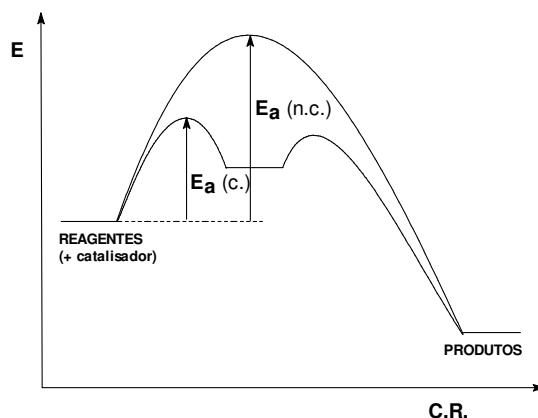
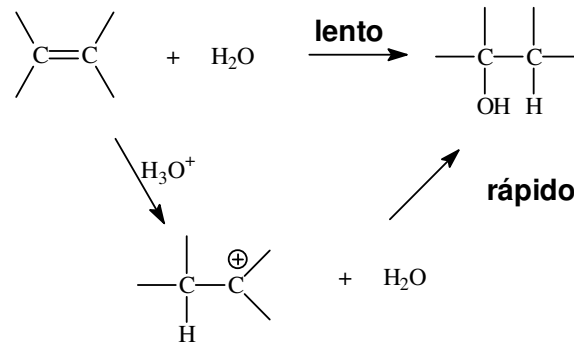


Diagrama de Energia para uma Reação não Catalisada e uma Reação Catalisada:

O "caminho da reação", ou seja, o mecanismo da reação muda na presença do catalisador. A energia de ativação da reação catalisada ($E_a(c.)$) é mais baixa do que a energia de ativação da reação não catalisada ($E_a(n.c.)$).

Exemplo: *Adição de água a alcenos.*



A adição de água a olefina é extremamente lenta na ausência de catalise ácida. Porém, com o catalisador H_3O^+ , a reação ocorre rapidamente. O mecanismo da reação envolve primeiramente a formação do alceno protonado, ao qual a água é adicionada numa reação rápida.



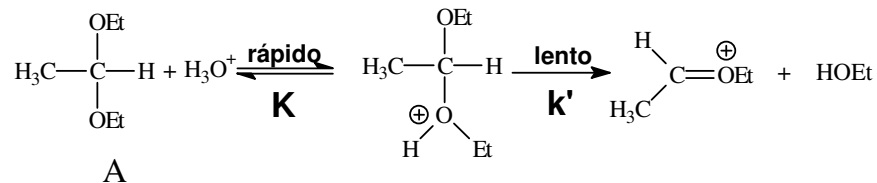
Procure outros exemplos de catalise.

A seguir vamos conhecer dois tipos distintos de catalise ácida e basica; a catalise específica e a catalise geral.

Catalise Ácida Específica (CAE)

A catalise ácida específica é o tipo de catalise ácida mais comum. A protonação ocorre neste caso num equilíbrio rápido. Em meio aquoso, a única espécie catalisadora é o íon H_3O^+ , o ácido mais forte e de maior concentração em meio aquoso. Por isso o nome "específico", pois somente H_3O^+ age como catalisador.

Exemplo: Hidrólise de Acetais.



Na reação acima, a transferência de próton ocorre num equilíbrio rápido, seguido pela saída do álcool num passo lento. A lei cinética desta reação é:

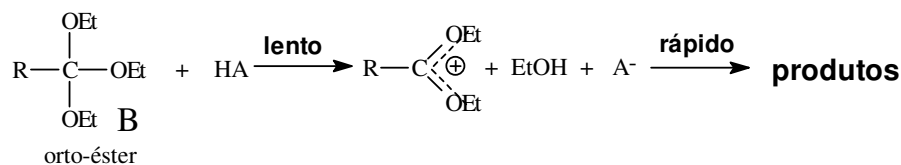
$$\begin{array}{ll}
 v = k[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}] & v \sim \text{pH} \\
 v = K k' [\text{A}] & K \sim \text{pH} \quad k_{\text{obs}} = K k'
 \end{array}$$

Com isso, a velocidade da reação depende da concentração de prótons, ou seja, do pH, uma característica típica da catalise ácida específica.

Catálise Ácida Geral (CAG)

Na catálise ácida geral, ao contrário da específica, a protonação ocorre num passo lento, seguido por passos mais rápidos. Neste tipo de catálise todos os ácidos presentes no sistema agem como catalisador (por isso o nome "geral").

Exemplo: *Hidrólise de orto-ésteres*

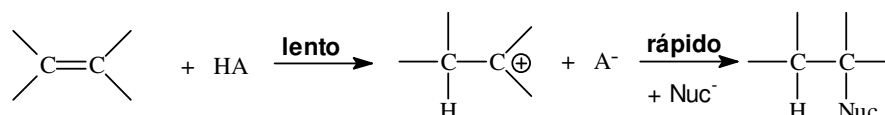


$$v = k_{\text{H}_3\text{O}^+} [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{B}] + k_{\text{HA}} [\text{HA}] [\text{B}]$$

A lei de velocidade contém dois termos, a catálise por H_3O^+ e a catálise por HA, que pode ser qualquer ácido orgânico. Com um aumento do pH (diminuição da concentração de H_3O^+) e aumento da concentração de HA, o termo da catálise com HA vai ficar mais importante.

No mecanismo da reação acima ocorre a transferência de próton e a saída do grupo de partida (EtOH) num único passo. Com isso, a transferência de próton pode ser envolvida no passo lento, apesar de que se trata de uma transferência entre hetero-átomos.

Exemplo: Adição de H-Nuc a alcenos



Nesta reação, a transferência de próton ocorre no passo lento, seguido por uma rápida adição do nucleófilo (Nuc⁻). Observe que aqui a transferência de próton ocorre para um átomo de carbono.

Lei de velocidade: $v = k [\text{alceno}] [\text{HA}]$

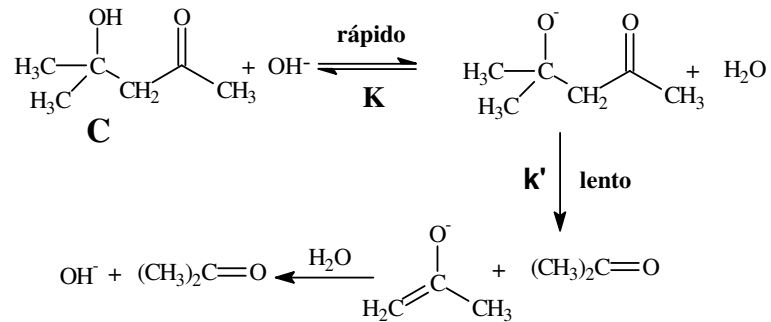
Verificar a ocorrência de catálise ácida geral:

- ▶ velocidade de reação depende da concentração de HA (com pH constante);
- ▶ velocidade de reação depende do pK_a de HA (se HA for um ácido mais forte, a transferência de próton, que ocorre no passo lento, deve ser mais rápida);
- ▶ observação de um efeito isotópico de solvente normal.

Catálise Básica Específica (CBE)

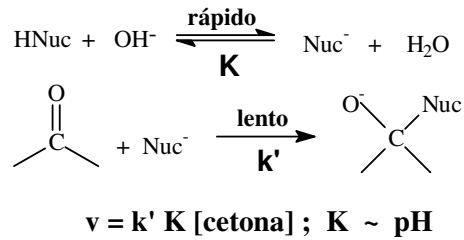
Em analogia com a catálise ácida específica, na catálise básica específica, a abstração de próton ocorre num equilíbrio rápido, seguido por uma reação mais lenta. A espécie catalisadora neste caso é o íon hidróxido (OH^-), a base mais forte e em maior concentração em meio aquoso.

Exemplo: *Reação retro-aldol*.



$$v = k[\text{OH}^-][\text{C}]; \quad v = Kk'[\text{C}]; \quad K \sim \text{pH} ([\text{OH}^-])$$

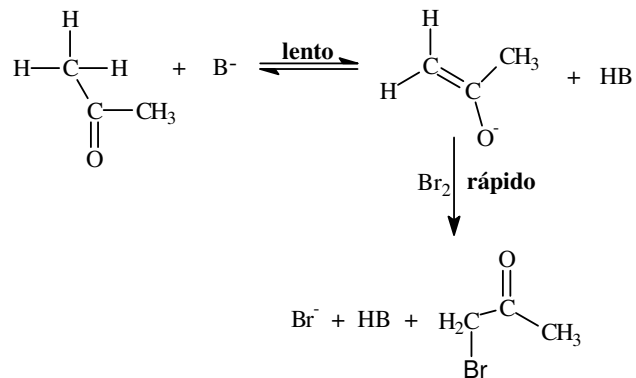
Exemplo: *Adição nucleofílica a compostos carbonílicos*.



Catálise Básica Geral (CBG)

Análogo à catálise ácida geral, na catálise básica geral, a abstração do próton ocorre no passo lento, e a velocidade da reação depende da concentração da base e do pK_a da base.

Exemplo: Bromação de acetona em tampão de acetato:



$$v = k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] [\text{cetona}] + k_{\text{Ac}^-} [\text{Ac}^-] [\text{cetona}]$$

Como no caso da catálise ácida geral, a lei cinética consiste de dois termos, um de catálise específica (catálise por OH^-), e um de catálise geral, o qual depende da concentração do acetato.



Descreva de que maneira pode-se verificar a ocorrência de uma catálise básica geral.

- Do que depende a velocidade de reação?

Efeitos Isotópicos

A utilização do efeito isotópico, através da marcação isotópica em métodos cinéticos e não cinéticos na elucidação de mecanismos.

Os chamados *efeitos isotópicos* constituem instrumentos importantes para o esclarecimento de mecanismos de reações orgânicas. De maneira geral, a metodologia envolve a substituição de um ou vários átomos do reagente por um isótopo.

Nos *métodos cinéticos* estuda-se o efeito da substituição isotópica sobre a velocidade de reação. Na maioria dos casos estudam-se reações que envolvam **quebra da ligação** ou a **formação da ligação** de um isótopo. Isótopos muito usados em química orgânica são os de **hidrogênio** (D e T) e de **carbono** (^{13}C e ^{14}C). Para aplicações mais específicas podem ser utilizados ^{17}O , ^{18}O , ^{19}F , ^{35}S , ^{15}N .

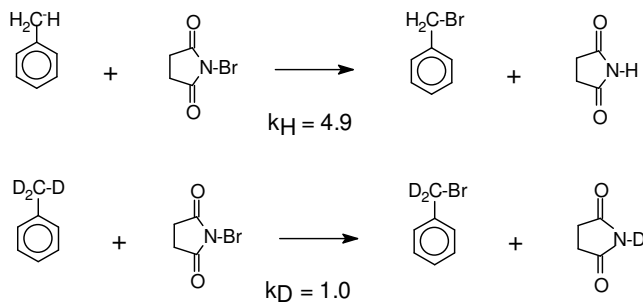
Nos *métodos não cinéticos* utiliza-se a **marcação isotópica** no reagente (ou num dos reagentes) para poder seguir o "destino" de um certo átomo.

Métodos Cinéticos

Efeitos Isotópicos Primários

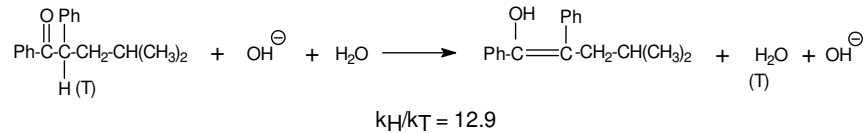
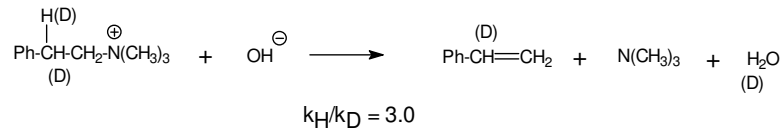
Efeitos isotópicos primários podem ser observados quando uma reação envolve a **quebra** ou a **formação** da ligação de um átomo que foi substituído por seu isótopo. Para obter o efeito isotópico determina-se a velocidade da reação com o reagente não marcado (p.e. com H, ^{12}C , ^{16}O) (constante de velocidade k_{H} , etc.) e a compara com a velocidade da reação do reagente marcado isotopicamente (p.e. com D, T, ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O) (constante de velocidade k_{D} , etc.). O efeito isotópico é definido como o quociente das constantes de velocidade $\text{EI} = k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$.

A maior parte dos estudos trata do efeito isotópico na substituição de hidrogênio (^1H) por seus isótopos deutério (D) e trítio (T). A seguir alguns exemplos de reações onde observa-se um efeito isotópico na substituição de H por D ou T:



A velocidade da reação do tolueno (H₃-metilbenzeno) com a N-bromosuccinimida é 4.9 vezes mais rápida do que a reação do derivado deuterado no grupo metila (D₃-metilbenzeno) nas mesmas condições reacionais. O efeito isotópico desta reação é então: $k_H/k_D = 4.9$.

Outros exemplos são mostrados abaixo (o D ou T “indica” a substituição do correspondente átomo de hidrogênio por deutério trítio para determinar o EI):



A observação de um efeito isotópico indica que no passo limitante das reações ocorre a clivagem da ligação C-H ou C-D.



Formule um mecanismo para cada reação acima, compatível com este fato.



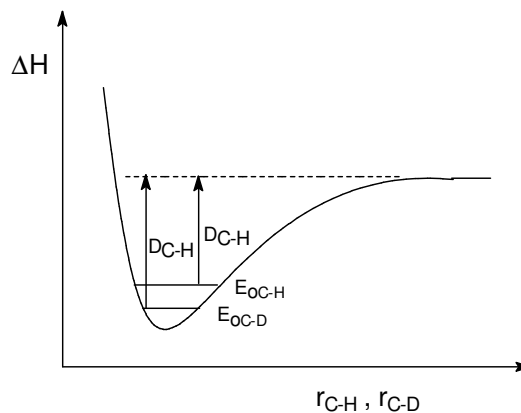
Base Física do Efeito Isotópico Primário. Em primeiro instante parece surpreendente a observação de um efeito isotópico, já que os isótopos têm características químicas idênticas e diferem somente na massa atômica. A seguir vamos tratar o EI no exemplo da substituição de H por D. Deutério, apesar de quimicamente idêntico ao hidrogênio, tem uma massa atômica duas vezes maior que o H. Com isso, a **força da ligação C-D** vai ser **maior** que a da **ligação C-H**. A diferença na energia de ligação se deve ao fato que a ligação C-D possui uma **energia de vibração zero** mais baixa que a ligação C-H. **Mas por que isso?**

A **energia de vibração zero** depende da **frequência da vibração** e esta da **constante de força** da vibração e da **massa reduzida μ** :

$$E_0 = \frac{1}{2} h\nu = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{K(m_1 + m_2)}{m_1 m_2}}$$

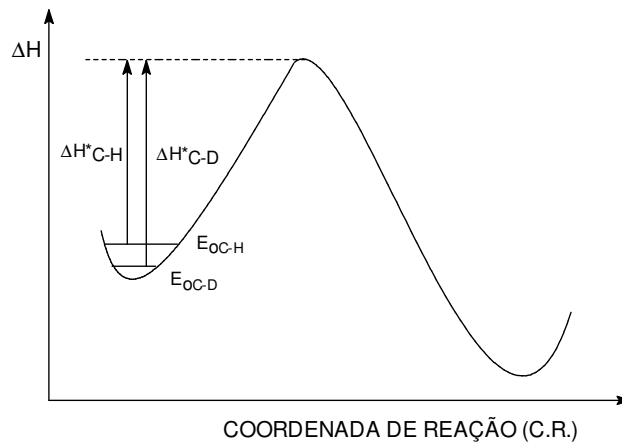
$$\text{com: } \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} ; E_0 = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{K}{\mu}}$$

Como pôde-se observar na equação acima, a massa reduzida de uma ligação C-D é maior que a de uma ligação C-H (no caso, m_1 é a massa atômica de C e m_2 a massa atômica de H ou de D). Conseqüentemente, a energia de vibração zero E_0 é **menor** para a ligação C-D que para a ligação C-H, e com isso, a energia de dissociação da ligação C-D (D_{C-D}) é **maior** que a energia de dissociação da ligação C-H (D_{C-H}), conforme mostrado no **diagrama de energia potencial** a seguir:

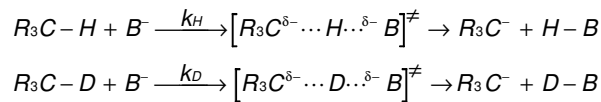


Constatamos então que devido a menor energia de vibração zero da ligação C-D, a energia de dissociação desta ligação é mais alta que a da ligação C-H.

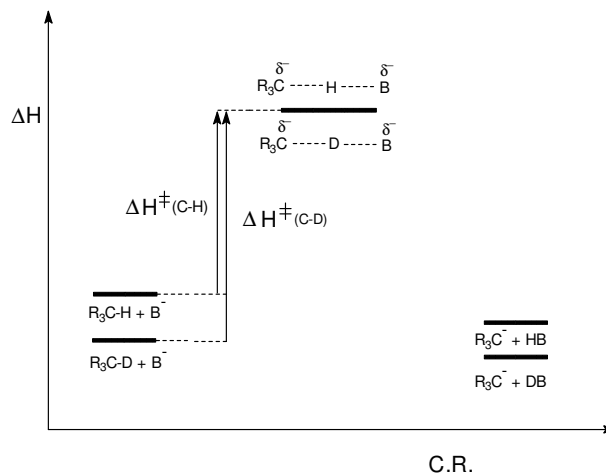
Vamos agora considerar a clivagem da ligação C-D comparada com a clivagem da ligação C-H. **A energia de ativação para a clivagem da ligação C-D é mais alta do que para a clivagem da ligação C-H**, conforme mostrado no diagrama abaixo:



No diagrama acima, a energia do estado de transição foi considerada igual para os dois processos, uma suposição que requer uma explicação mais detalhada. Para isso vamos considerar uma reação de abstração de um próton (deutério) de uma ligação C-H (C-D) por uma base:

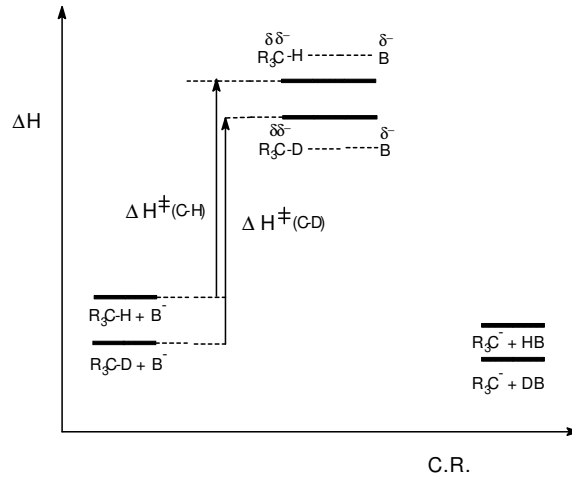


Os estados de transição acima foram formulados como **simétricos**, ou seja, a **transferência do H (D)** do carbono para a base (B) tem **ocorrido somente pela metade**. Isso significa que o **H, ou o D**, encontra-se no **centro de massa** de uma vibração C -- H(D) -- B, por isso, a **energia de vibração zero (E₀) não depende da massa do H ou D** (a massa atômica de H ou D não vai contribuir no cálculo da massa reduzida). Conseqüentemente, a **energia do estado de transição vai ser idêntica para os dois casos (H e D)**, entretanto, a **energia de ativação para a abstração de um próton é mais baixa do que a energia de ativação para a abstração de um deutério**. Em conseqüência, a velocidade de reação vai ser mais alta para a abstração de H do que a para a abstração de D. Devido ao exposto acima espera-se observar um EI expresso por k_H/k_D . O gráfico abaixo ilustra estes fatos:

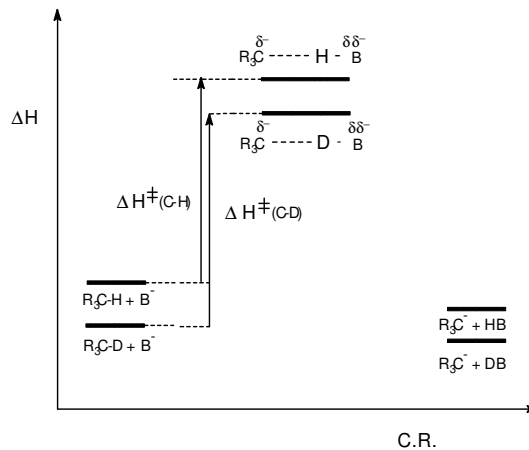


Transferência de Próton (Deutério) num Estado de Transição Simétrico: O H (D) é transferido parcialmente ("...na metade do caminho") para a base. Observa-se um EI máximo; maior diferença entre as energias de ativação e conseqüentemente maior diferença entre as constantes de velocidade k_H e k_D ; k_H/k_D alto.

Constatamos que no caso de haver um **estado de transição simétrico** numa reação que envolve a transferência de um próton (deutério) no passo limitante, deve-se observar um efeito isotópico com um k_H/k_D alto. Vamos agora considerar dois casos extremos de **estados de transição não-simétricos**. Um estado de transição **precoce** (H pouco transferido) e um **tardio** (H quase completamente transferido):

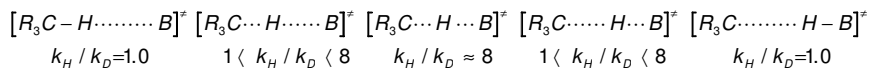


Transferência de Próton (Deutério) num Estado de Transição Precoce: O H (D) é pouco transferido para a base no estado de transição. A ligação C-H está quase completamente intacta. A diferença das energias de ativação é baixa; $k_H/k_D \sim 1$.



Transferência de Próton (Deutério) num Estado de Transição Tardio: O H (D) é quase completamente transferido para a base no estado de transição. A ligação C-H está quase completamente quebrada. A diferença das energias de ativação é baixa; $k_H/k_D \sim 1$.

Do exposto acima fica claro que o EI esperado é máximo para um estado de transição simétrico, ao passo que um EI menor deve ser observado para um estado de transição precoce ou tardio; e em casos extremos este pode não mais ser observado ($k_H/k_D = 1.0$):



O efeito isotópico máximo teórico pode ser calculado pela equação abaixo:

$$\Delta\Delta H_{H/D}^\ddagger = \Delta E_0 = E_{0(C-H)} - E_{0(C-D)} = -\frac{hc}{2}(v_{C-H} + v_{C-D})$$

Da diferença máxima de energia de ativação $\Delta\Delta H^\ddagger$ obtém-se o quociente k_H/k_D ; este valor depende da temperatura. Abaixo alguns exemplos de valores do EI de ligações X-H a diferentes temperaturas:

Valores de efeitos isotópicos em diferentes temperaturas:

LIGAÇÃO	ΔE_0 (cal)	TEMP. (°C)	k_H/k_D
C-H	1100 – 1200	0	8.3
		25	6.9
		100	4.7
		200	3.4
		300	2.7
		500	2.1
N-H	~ 1270	0	10.3
		25	8.5
		100	5.5
		200	3.9
		300	3.0
		500	2.2
O-H	~ 1400	0	12.6
		25	10.6
		100	6.6
		200	4.4
		300	3.4
		500	2.5

Efeitos isotópicos máximos calculados para outros elementos:

C-H	k_H/k_T	16
C-C	k_{12C}/k_{14C}	1,10
C-O	k_{16O}/k_{18O}	1,06
C-S	k_{32S}/k_{35S}	1,015

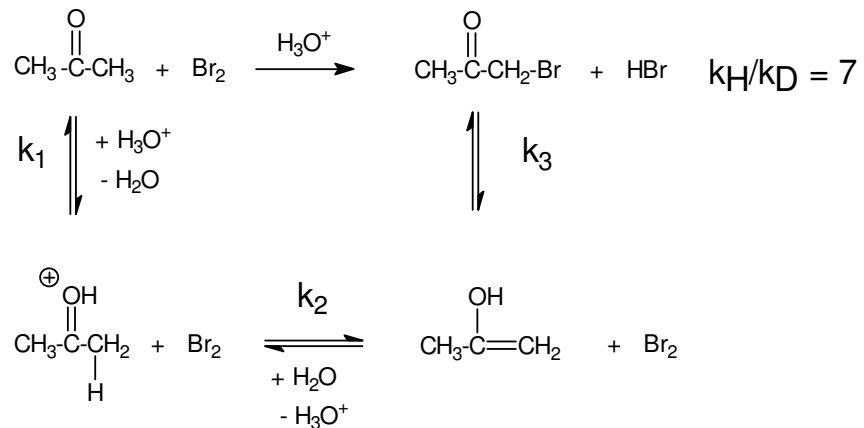
Dos valores acima se pode ver que os EI para **elementos diferentes de hidrogênio são extremamente baixos** (são os efeitos **máximos**), e dificilmente serão observados experimentalmente. Com isso, a maior parte dos casos trata do efeito isotópico utilizando-se isótopos de hidrogênio.

Efeitos Isotópicos Primários como Ferramentas para o Estudo Mecanístico

Conhecendo-se agora a "base teórica" do efeito isotópico, deve ficar clara a sua aplicação em estudos mecanísticos. Da observação, ou não, de um EI, e do seu valor, pode-se obter informações com respeito a **estrutura do estado de transição**, especificamente no que diz respeito à extensão da clivagem da ligação do elemento que foi substituído pelo isótopo. Isto é, principalmente com respeito à formação ou quebra de ligações C-H.

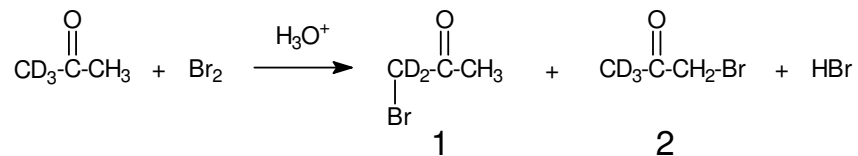
A seguir são apresentados alguns exemplos de como o EI pode contribuir para o esclarecimento do mecanismo de uma reação:

BROMAÇÃO DE ACETONA



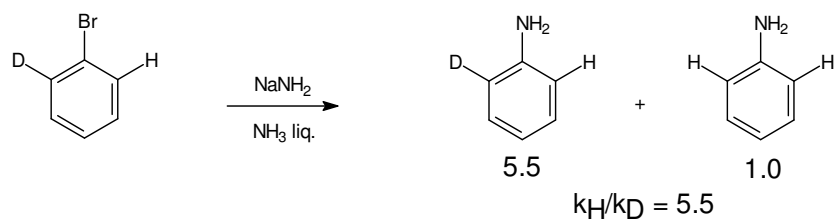
A reação de **bromação de acetona** mostra um **EI de cerca de 7**, o que indica que a **ligação C-H é quebrada no passo limitante**. De acordo com o mecanismo acima, o passo limitante da velocidade de reação é então a **enolização (passo k_2)**. Isso está de acordo com a lei cinética para esta reação: $v = k [\text{acetona}] [\text{H}_3\text{O}^+]$ (vide Capítulo 1).

Para determinar este EI compara-se a velocidade de reação de bromo com d_6 -acetona e com h_6 -acetona em condições de reação idênticas. Uma outra possibilidade de determinar o EI constitui a reação de d_3 -acetona com bromo e a análise dos produtos obtidos (vide equação abaixo). A relação entre 1 e 2 leva ao EI:

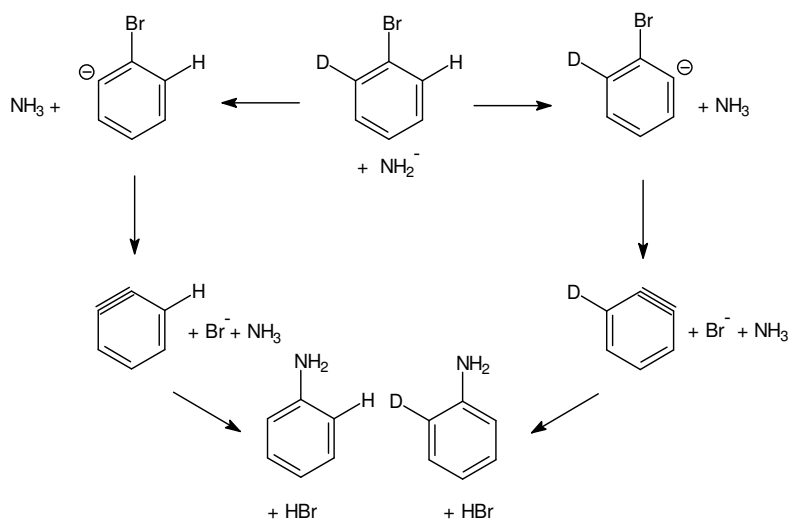


$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = [2]/[1] = 7.0/1.0 = 7.0$$

SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA



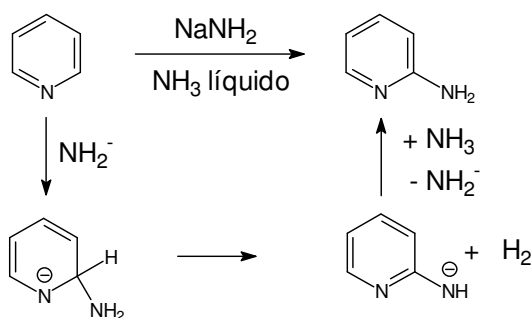
Aqui, o EI foi determinado por um **experimento de concorrência**, que mostra que o **hidrogênio é 5,5 vezes mais rapidamente abstraído do que o deutério**. Isso indica que a **retirada do hidrogênio** (deutério) ocorre no **passo limitante** da reação. Baseado neste fato pode-se formular o seguinte mecanismo:



De acordo com o EI, o passo de **abstração de próton pelo amideto** é o **passo lento** desta reação. Evidentemente, o EI não pode dar **nenhuma indicação** para a **ocorrência do benzino** (arino) como intermediário.

Como obter indicações com respeito ao intermediário?

REAÇÃO DE CHICHIBABIN



$$k_H/k_D = 1.0$$

O EI de 1.0, ou seja, a **não observação de um efeito isotópico**, indica que neste caso a **abstração de um próton não ocorre no passo limitante**, o que indica que o **passo lento deve ser o primeiro**, a adição do amideto.

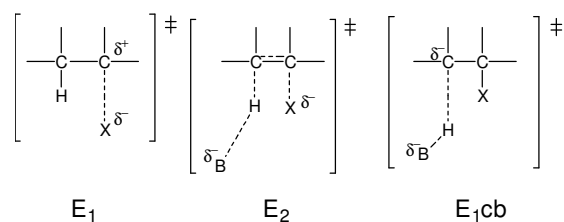
Quais os reagentes usados para a determinação do EI ?

- Qual seria o reagente para determinar o EI pelo método de competição ?
- Compare este mecanismo com o do exemplo acima.

ELIMINAÇÃO E₂ – INTERPRETAÇÃO DA MAGNITUDE DO EFEITO ISOTÓPICO

Primeiramente deve-se lembrar os **estados de transição** para os diferentes mecanismos de **eliminação**:





Os estados de transição do passo limitante dos três mecanismos diferem-se principalmente com respeito a **extensão da quebra das ligações C-H e C-X**:

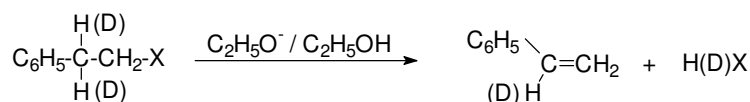
No mecanismo E_1 a **ligação C-X está muito alongada**, enquanto que a **ligação C-H está intacta**.

Já no mecanismo E_{1CB} (eliminação via base conjugada) a **ligação C-H está sendo quebrada**, enquanto que a **ligação C-X mantêm-se intacta**.

No mecanismo E_2 **ambas as ligações quebram da maneira simultânea**.

Importante mencionar que existem **vários mecanismos intermediários entre E_1 e E_2 e entre E_2 e E_{1CB}** (mecanismo E_2 parecido com E_1 ; mecanismo E_2 parecido com E_{1CB}), os quais mostram uma **cinética de segunda ordem**.

Na reação de eliminação mostrada abaixo foram determinados os **efeitos isotópicos para vários substituintes X**. Observa-se uma variação substancial do EI com o substituinte:



X	k_H/k_D
Br	7,1
OTos	5,7
$\text{S}(\text{CH}_3)_3^+$	5,1
F	4,5
$\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$	3,0

Observamos um **EI grande, próximo ao máximo, para Br** e uma **diminuição do EI na mudança do substituinte X até $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$** .

Isso pode significar que **com este substituinte a ligação C-H está menos rompida ou mais rompida do que com Br**.

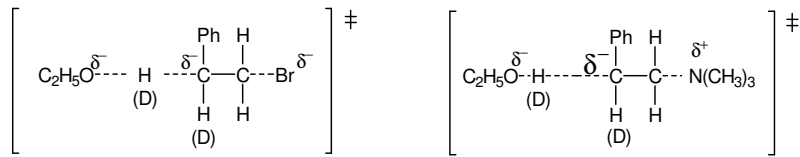
Baseando-se apenas no EI não há como decidir entre as duas possibilidades.

Porém, considerando-se o fato de que **Br é o melhor grupo de partida** e a **qualidade de grupo de partida está diminuindo na série até o $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$** , pode-se concluir que **no caso de Br, o T.S. deve ser mais parecido com E_1** , e **no caso de $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, o T.S. deve ser mais parecido com E_{1CB}** .

Evidentemente, os **outros substituintes** constituem **casos intermediários** correspondentes aos valores dos EI's.

Deve-se observar que nos **dois T.S. mostrados abaixo** para os casos extremos, a **magnitude da carga parcial desenvolvida** (expresso pelo tamanho do δ) é diferente.

Nos vamos ainda conhecer uma **metodologia para poder diferenciar mecanismos pela magnitude e o sinal de carga desenvolvida no TS.**



Em resumo podemos constatar que a observação de um efeito isotópico (EI), na substituição de hidrogênio por deutério, de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ entre 2 e 8 constitui um efeito isotópico primário, o que indica que no passo limitante da reação ocorre a clivagem da ligação C-H.

Pode-se utilizar também trítio (T) em vez de D, o que leva a um EI máximo de ca. de 12.

Da magnitude do EI pode-se obter informações com respeito a estrutura do estado de transição, ou seja, à extensão da clivagem da ligação C-H no estado de transição.

Efeitos isotópicos com outros elementos podem também ser observados, porém, a magnitude do efeito máximo é consideravelmente menor nestes casos.

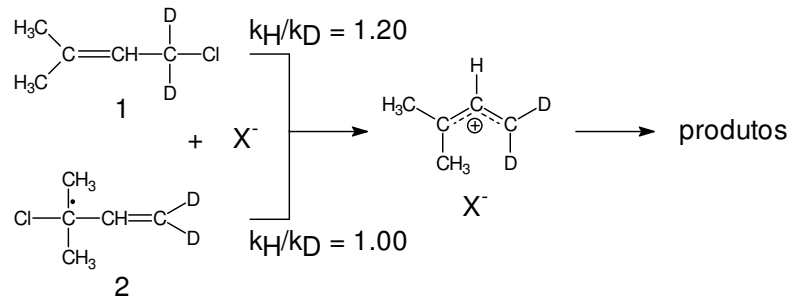
Efeitos Isotópicos Secundários

Em alguns casos pode-se observar um efeito isotópico embora a reação não envolva a clivagem de uma ligação com o isótopo. Estes efeitos são somente observados na substituição de hidrogênio por deutério ou trítio, e somente em casos onde um (ou mais) H foi substituído por deutério ou trítio na vizinhança do centro reacional. Estes efeitos são menores do que os EI primários, e geralmente $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ está na ordem de 1.0 a 2.0. A seguir vamos conhecer dois casos nos quais pode-se observar um efeito isotópico secundário.

Re-Hibridização no Carbono que Contém o Isótopo

Um efeito isotópico secundário pode ser observado em reações cujos estados de transição do passo limitante envolvem uma mudança de hibridização no carbono substituído por deutério.

Exemplo: Substituição Nucleofílica Alílica:



Ambas as reações ocorrem pelo mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. No estado de transição da reação de 1, ocorre uma re-hibridização de sp^3 para sp^2 no carbono substituído por deutério para a formação do carbocátion. Entretanto, no caso da reação de 2, a hibridização no carbono contendo deutério permanece sp^2 . O efeito isotópico observado está relacionado com estes fatos.

Explicação para a Observação de um Efeito Isotópico Secundário na Re-hibridização:

O exemplo acima mostra que numa reação na qual ocorre uma mudança de hibridização no carbono que contém deutério ao invés de hidrogênio no estado de transição do passo limitante, observa-se um efeito isotópico, apesar de pequeno (geralmente entre 1.0 e 2.0). A razão para a ocorrência deste efeito não é muito clara. A explicação mais convincente é a seguinte:



Na mudança de hibridização sp^3 , com um ângulo de ligação de $109,4^\circ$, para uma hibridização sp^2 , com um ângulo de ligação de 120° , o grau de liberdade de vibração da ligação C-H é aumentado devido ao aumento do ângulo. Este efeito causa uma maior facilidade para vibrações de dobramentos da ligação C-H, diminuindo desta maneira a energia zero de vibração (E_0) da ligação $C(sp^2)$ -H. Como a ligação C-D é mais curta que a ligação C-H, a amplitude de vibração da ligação C-D é menor que a da ligação C-H. Por isso, a diminuição de E_0 na mudança de hibridização de sp^3 para sp^2 vai ser maior no caso de uma ligação C-H do que numa ligação C-D. A consequência disso é que os níveis de energia (E_0) das ligações C-H e C-D vão ficar mais próximos num carbono com hibridização sp^2 do que num carbono com hibridização sp^3 , conforme exposto na Figura 1.

Como no estado de transição a re-hibridização já ocorreu parcialmente, o exposto acima se aplica também para as energias relativas dos estados de transição. A consequência final disso é que a energia de ativação para um processo que envolve a mudança de hibridização de sp^3 para sp^2 vai ser menor no caso de um carbono substituído com hidrogênio (C-H) do que para um substituído com deutério (C-D). Ou seja, a reação com C-H vai ser mais rápida do que a reação com C-D, conforme mostrado na Figura 1. Com isso, temos a observação de um efeito isotópico secundário normal, causado pela re-hibridização sp^3 para sp^2 ($1.0 < k_H/k_D < 2.0$).

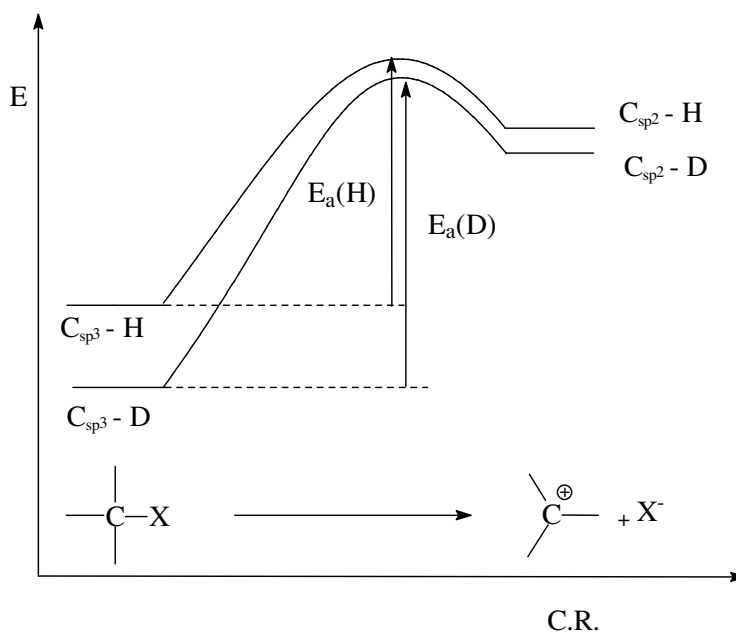


Figura 1: Diagrama de Energia de uma Reação que Envolve a Mudança de Hibridização de sp^3 para sp^2 em Carbonos com Ligações C-H e C-D:

A energia de ativação no caso C-H vai ser menor de que a energia de ativação no caso C-D:

$$E_a(H) < E_a(D)$$

Isso significa uma reação mais rápida no caso C-H que no caso C-D, o que constitui um efeito isotópico secundário normal.

Vamos agora considerar o caso de uma reação na qual ocorre a re-hibridização de sp^2 para sp^3 . Conforme a Figura 2, a situação neste caso é inversa.

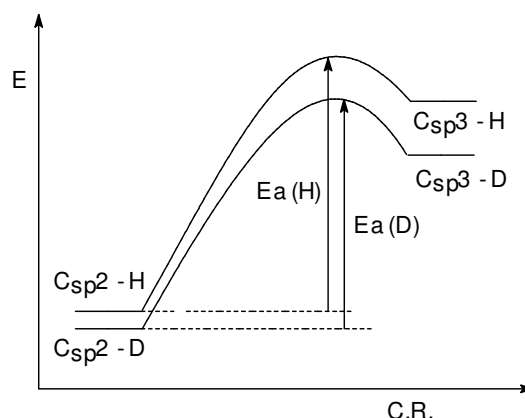


Figura 2: Diagrama de Energia de uma Reação que Envolve a Mudança de Hibridização de sp^2 para sp^3 em Carbonos com Ligações C-H e C-D:

A energia de ativação no caso C-H será maior do que a energia de ativação no caso C-D

$$E_a(H) > E_a(D)$$

Isso significa uma reação mais lenta no caso C-H do que no caso C-D, o que constitui um efeito isotópico secundário inverso.

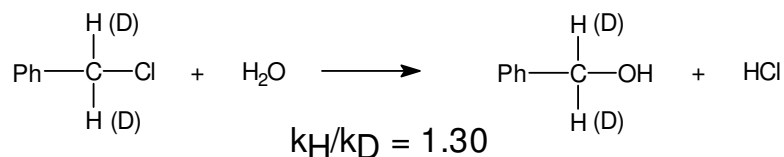
Seguindo-se os argumentos expostos acima, a energia de ativação no caso C-H é mais alta do que no caso C-D. Com isso, um composto substituído com hidrogênio no carbono que sofre a mudança de hibridização de sp^2 para sp^3 reage mais lentamente do que o composto análogo substituído por deutério (Figura 2). Ou seja, o efeito isotópico, expresso por k_H/k_D vai ser menor que um, o que constitui um efeito isotópico secundário inverso. Observam-se geralmente valores entre 0.87 e 1.0.

Em resumo, podemos constatar que efeitos isotópicos secundários podem ser observados nos casos onde ocorre uma re-hibridização no carbono substituído por deutério. Estes EI são também chamados de efeitos isotópicos secundários α , porque a substituição isotópica foi feita no carbono onde ocorre a reação. Quando ocorre a mudança de hibridização de sp^3 para sp^2 observam-se EI's de $1.0 < k_H/k_D < 2.0$, ou seja um efeito isotópico secundário normal. Quando ocorre a mudança de hibridização de sp^2 para sp^3 observam-se EI's de $0.87 < k_H/k_D < 1.0$, ou seja um efeito isotópico secundário inverso.

Importante mencionar ainda que, em princípio, a partir da magnitude do EI pode-se tirar uma conclusão com respeito ao grau de re-hibridização ocorrido no estado de transição, ou seja, identificar um T.S. precoce ou tardio.

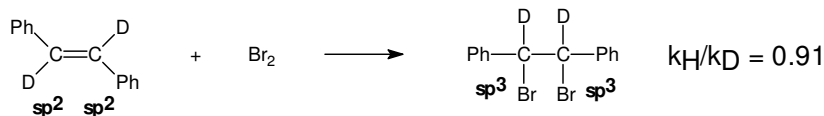
A seguir mais alguns exemplos nos quais foram observados EI's secundários, devido a re-hibridização:

Substituição Nucleofílica S_N1 :



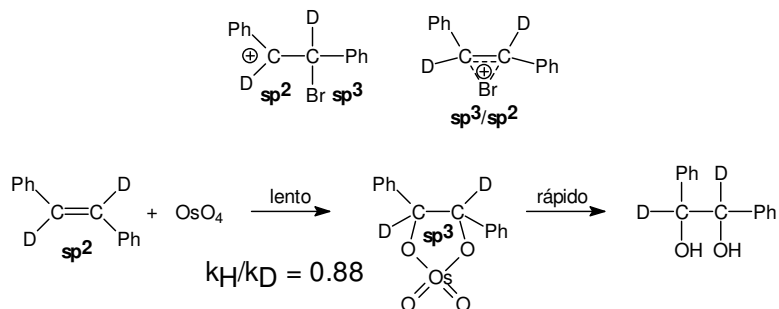
A observação de um efeito isotópico secundário normal nesta reação indica uma mudança de hibridização de sp^3 para sp^2 no estado de transição do passo limitante. Este fato está de acordo com o mecanismo S_N1 .

Adição a Ligação C=C:



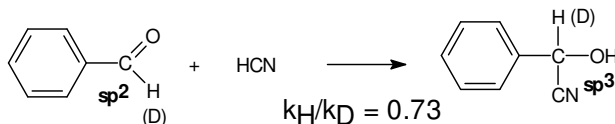
Nesta reação de **adição de bromo a *trans*-estilbeno** ocorre obviamente uma re-hibridização de sp^2 para sp^3 , fato que é suportado pelo EI secundário inverso observado. Este resultado está de acordo com ambos os possíveis intermediários mostrados a seguir, e indica que a adição é o passo lento da reação.

Possíveis Intermediários:



Nesta reação de **formação de glicol com tetróxido de ósmio**, o EI de 0.88 observado indica o primeiro passo, a adição do tetróxido à olefina, como etapa lenta. O menor valor neste caso, comparado com a adição de bromo, pode ser indicativo de um estado de transição mais tardio na adição de OsO_4 , do que na adição de bromo. No estado de transição já ocorreu uma maior mudança de hibridização.

Adição Nucleofílica a Compostos Carbonílicos:



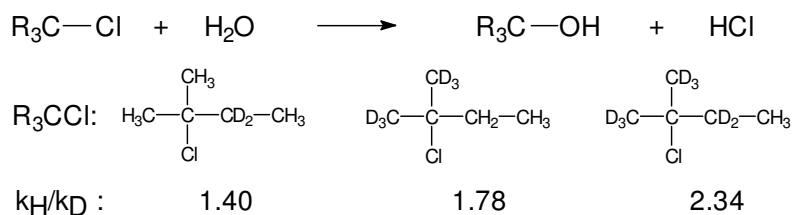
Na adição de HCN a benzaldeído observa-se um EI secundário inverso de 0.73, em acordo com uma re-hibridização de sp^2 para sp^3 no passo limitante. O valor do EI indica um estado de transição tardio. Formule o mecanismo desta reação.

Efeito Isotópico Secundário Devido a Hiperconjugação

Uma segunda condição pela qual pode-se observar efeito isotópico secundário é no caso onde um intermediário de reação pode ser estabilizado por hiperconjugação. Vamos ver o exemplo da hidrólise de diferentes haletos terciários, nos quais foram introduzidos vários átomos de deutério no carbono vizinho (carbono β) ao carbono contendo o haleto.

Pelos EI dados a seguir pode-se observar que nesta reação $\text{S}_{\text{N}}1$ os reagentes com deutério reagem mais lentamente do que os análogos com hidrogênio. O efeito é aditivo, ou seja, com mais deutérios nos carbonos β , a velocidade fica menor, ou seja o EI é maior.

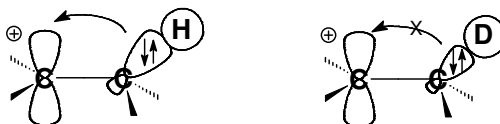
Obviamente, neste exemplo não ocorre a quebra de uma ligação C-H(D) e nem uma re-hibridização do carbono contendo o isótopo. Porém, no carbono do centro reacional ocorre a formação de um carbocátion no passo limitante da reação.



Deve-se suspeitar que este EI deve estar relacionado com a estabilização do carbocátion por hiperconjugação, e que a estabilização por hiperconjugação é mais eficiente através de ligações C-H do que através de ligações C-D.



Para tentar explicar isso, temos que saber primeiramente o que é a tal de **hiperconjugação**. O conceito de hiperconjugação é usado para explicar a maior estabilidade de carbocátions mais substituídos. Imagina-se que esta estabilização é causada pela **transferência parcial dos elétrons da ligação C-H (do carbono vizinho ao carbocátion) para o orbital p vazio do carbocátion** (vide figura abaixo). Desta maneira ocorre uma diminuição da carga positiva no carbono, o que contribui para uma maior estabilização.

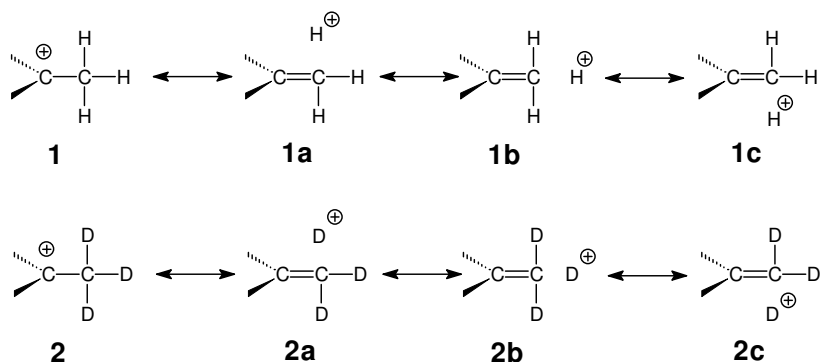


No caso de uma substituição de **hidrogênio por deutério**, a interação entre o orbital sp^3 da ligação C-D com o orbital p vazio do carbono vizinho é **menos eficiente** devido a **menor distância da ligação C-D comparada com a da ligação C-H** (a ligação C-D é cerca de 0.01 mais curta que a ligação C-H), conforme indicado na representação acima. Expresso de outra maneira, a **sobreposição entre o orbital p vazio e o orbital da ligação C-D é menos eficiente** que a sobreposição do orbital p vazio com o orbital da ligação C-H.

Uma outra maneira de explicar o efeito de hiperconjugação é através de **estruturas de ressonância** conforme mostrado abaixo; Isso é uma explicação **mais antiga** e parece **menos convincente**, porque nestas estruturas de ressonância é necessário quebrar uma ligação C-H. Importante mencionar que as **estruturas 1a, 1b etc. contribuem menos** que a estrutura 1 (vide abaixo).

Entretanto, com este conceito também é possível explicar o EI por hiperconjugação. As estruturas de ressonância **2a, 2b etc.** (onde H é substituído por D) são menos importantes do que as estruturas **1a, 1b etc.**, porque a **ligação C-D é mais forte que a ligação C-H**.

Com isso, a **quebra da ligação C-D eleva mais a energia das estruturas 2a, 2b etc.** e estas estruturas **vão contribuir menos** para a estrutura do que as formas **1a, 1b etc.** O efeito de estabilização por hiperconjugação vai ser menor no caso de D do que com H.



Em suma podemos constatar que efeitos isotópicos secundários podem ser observados



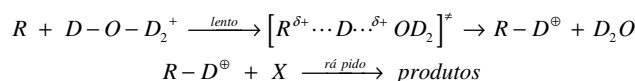
(i) em sistemas onde ocorre re-hibridização no carbono contendo o isótopo (efeito isotópico secundário α); os valores de k_H/k_D variam entre 0.87 e 1.26; na re-hibridização sp^3 para sp^2 o EI varia entre 1.0 e 1.26 constituindo um EI secundário *normal*; na re-hibridização sp^2 para sp^3 o EI varia entre 0.87 e 1.0 constituindo um EI secundário *inverso*; (ii) em sistemas onde ocorre estabilização por hiperconjugação efeitos isotópicos secundários *normais* são observados na substituição isotópica no carbono β (efeito isotópico secundário β). Neste caso os valores podem ser maiores que 2.0.

Efeitos Isotópicos do Solvente

Estes efeitos isotópicos podem ser observados quando um solvente **prótico** é substituído por um solvente contendo **deutério** (ou trítio). De maneira geral, compara-se a velocidade de uma reação em H_2O (ou, menos freqüentemente, em ROH) com a velocidade em D_2O (ou ROD) sob condições idênticas. O uso desta metodologia limita-se normalmente ao estudo de reações nas quais ocorre uma transferência de próton em algum passo. Pode-se ter duas situações: (i) a transferência de próton ocorre no passo limitante e, (ii) a transferência de próton ocorre num pré-equilíbrio rápido. Estas duas situações podem ser diferenciadas pelo efeito isotópico do solvente:

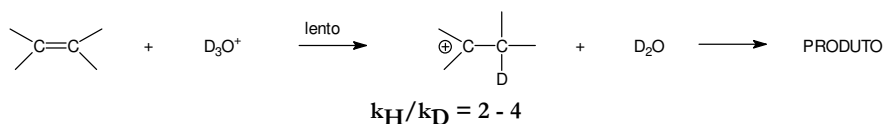
(i) Protonação no Passo Limitante (lento):

Neste caso, a protonação do reagente (catálise ácida) ocorre num passo lento, o qual é o limitante para a velocidade da reação:



Como ocorre a clivagem da ligação O-H ou O-D no passo limitante espera-se observar um efeito isotópico primário, conforme explicado anteriormente. Ou seja, neste caso espera-se obter um **efeito isotópico do solvente de k_H/k_D entre 2.0 e 8.0**.

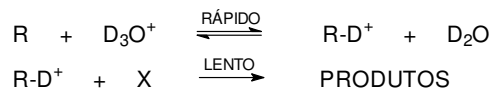
Exemplo: Adição Eletrofílica a Ligação C=C:



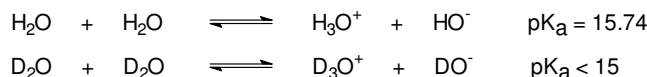
A observação de um efeito isotópico do solvente nesta reação de adição de água catalisada por ácido a alcenos, indica a protonação do reagente como o passo lento. Da magnitude do efeito pode-se tirar uma conclusão com respeito à estrutura do estado de transição.

(ii) Protonação num Pré-Equilíbrio Rápido:

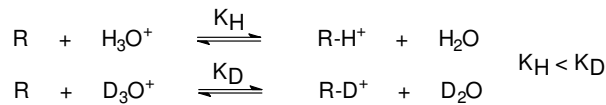
Neste caso, a transferência de próton ocorre num passo rápido e as reações subseqüentes são mais lentas e determinantes da velocidade de reação. Isso ocorre principalmente quando o próton é transferido de um hetero-átomo para outro (entre O, S, N). Tais reações são extremamente rápidas, "**controladas por difusão**" ("controlada por difusão" significa que o fator limitante para a reação é somente a difusão das partículas).



Para reações que seguem o esquema acima se observa um **efeito isotópico de solvente inverso**. Ou seja, a reação ocorre mais rapidamente no solvente deuterado do que no solvente prótico. Isso pode ser explicado pelo fato de que D_2O possui um pK_a mais baixo do que H_2O , ou seja, água deuterada é mais dissociada do que água normal:

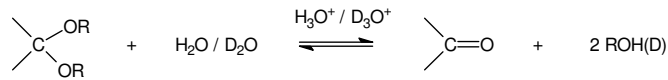


Isso significa que o equilíbrio de protonação de um certo composto está mais deslocado para a direita com D_3O^+ do que com H_3O^+ :



Com isso, a concentração do reagente protonado, o qual vai reagir subsequentemente, é mais alta em D_2O do que em H_2O . Consequentemente, a reação vai prosseguir mais rapidamente no solvente deuterado, o que leva a observação de um EI do solvente **inverso**.

Exemplo: Hidrólise de Cetais e Acetais:



$$k_D/k_H = 2 \text{ a } 3 \text{ (efeito inverso)}$$



Em resumo podemos constatar que através do efeito isotópico do solvente pode-se decidir se numa reação a transferência de próton ocorre no passo limitante ou num equilíbrio rápido. A observação de um EI normal ($k_H/k_D > 1.0$) indica uma transferência de próton lenta, um EI inverso ($k_H/k_D < 1.0$ ou $k_D/k_H > 1.0$) indica a protonação num equilíbrio rápido.

Marcação Isotópica – Métodos não-Cinéticos)

Neste método, o isótopo é usado como um tipo de **rótulo** para poder identificar a posição exata onde um certo átomo fica numa reação. Este método foi muito utilizado antigamente para o esclarecimento de mecanismos de reações, onde usou-se por ex. ^{14}C e T para poder saber o destino de um certo átomo durante uma transformação. A presença destes átomos pode facilmente ser detectada por sua radioatividade. Rotulação com ^{14}C ainda está sendo muito usada em estudos farmacológicos e bioquímicos do metabolismo de drogas *in vivo* e *in vitro*.



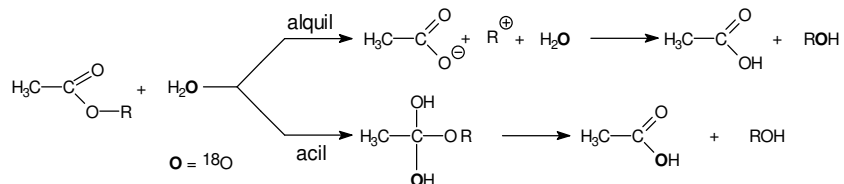
Procure alguns exemplos do uso da rotulação isotópica para o esclarecimento de mecanismos de reações. Aqui vamos nos limitar a um exemplo clássico: o estudo do mecanismo da clivagem de ésteres através da rotulação com ^{18}O .

Distinção entre a clivagem alquil e acil na hidrólise de ésteres:



A reação de hidrólise de um acetato mostrada acima pode ocorrer a princípio por uma clivagem acil ou uma clivagem alquil conforme indicado acima. **Formule o mecanismo "comum" da hidrólise de ésteres catalisada por ácido e por base, e verifique o tipo de clivagem que ocorre. Procure nos livros exemplos da clivagem "não comum".**

Executando-se a hidrólise em água contendo ^{18}O , é possível indicar o tipo de clivagem que ocorre pelo destino do átomo de ^{18}O , ou seja determinando "a onde" se encontra o oxigênio rotulado, no ácido ou no álcool:



Qual resultado você espera no caso da hidrólise do éster em meio ácido ou básico diluído? Uma alternativa para o método exposto acima é o uso de um éster rotulado com ^{18}O na hidrólise. Formule a reação neste caso e explique o resultado esperado. Qual dos dois métodos você acha mais fácil?

Efeitos Eletrônicos de Substituintes

“Relações quantitativas de estrutura e reatividade”

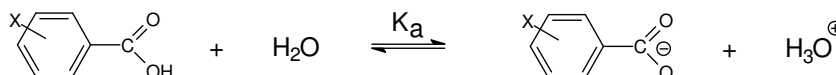
Neste capítulo vamos conhecer uma maneira de determinar **quantitativamente** o **efeito de substituinte**; ou seja, dar um **valor numérico** para o efeito de substituinte. Utilizando-se estes *valores* para o efeito de substituinte, podemos **estudar mecanismos** de reação, e obter também um *valor* para a **sensibilidade** de uma reação perante um determinado **substituinte**.

Com esta *ferramenta* obtêm-se informações sobre o envolvimento de **cargas parciais** no estado de transição do passo limitante daquela reação. Pode-se determinar o sinal da carga e a magnitude desta. Com isso teremos um *instrumento poderoso* para deduzir a **estrutura do estado de transição** do passo limitante de uma reação.

A Correlação de Hammett

1. DEFINIÇÃO: Efeitos de Substituintes Quantitativos

Como reação padrão para uma descrição quantitativa do efeito de substituinte foi usada por *Hammett* a **dissociação de ácidos benzóicos substituídos**.



Evidentemente, a **constante de equilíbrio K_a** depende do **substituinte X**. Sabemos que substituintes doadores de elétrons vão diminuir K_a , e substituintes aceptores de elétrons vão aumentar K_a .

Neste **sistema aromático** temos a possibilidade de observar (medir) o **efeito eletrônico de substituinte livre da influência de efeitos estéricos**. Porém, isso somente no caso de substituintes nas posições *meta* e *para*.

DEFINIÇÃO: Efeito do Substituinte X: σ_X

$$\sigma_X = \log \frac{K_a^X}{K_a^H}; \quad \sigma_X = \rho K_a^H - \rho K_a^X$$

Com isso, pode-se **atribuir um valor**, o valor do σ_X de Hammett, **ao efeito de substituinte de X**, valor este definido como o logarítmico do quociente da constante de dissociação do ácido benzóico substituído por X pela constante de dissociação do ácido benzóico não substituído.

A seguir alguns valores de σ_X de Hammett para alguns substituintes mais comuns:

TABELA 3: Valores de Efeitos de Substituintes segundo a Definição de HAMMETT:

Substituinte	σ_p	σ_m	σ_p^+	σ_m^+	σ_p^-
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	0
Ph	+0.05	+0.05	-0.18	0	
COO ⁻	+0.11	+0.02	-0.02	-0.03	
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
CF ₃	+0.53	+0.46		+0.57	
NH ₃ ⁺	+0.60	+0.86			
CN	+0.70	+0.62	+0.66	+0.56	+1.00
SO ₂ Me	+0.73	+0.64			
NO ₂	+0.81	+0.71	+0.79	+0.73	+1.27
NMe ₃ ⁺	+0.82	+0.88	+0.41	+0.36	
N ₂ ⁺	+1.93	+1.65	+1.88		

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

O significado e a aplicação dos parâmetros σ^+ e σ^- serão discutidos posteriormente.

Observações com respeito à tabela:

valores de σ_p e σ_m e não valores de σ_o : efeitos estéricos!

σ negativo: X doador de elétrons ($K_a^X < K_a^H$)

σ positivo: X aceptor de elétrons ($K_a^X > K_a^H$)

Discutir os valores de σ expostos na tabela, especificamente para os substituintes com efeitos indutivos e mesoméricos contrários. Verifique as diferenças entre valores *para* e *meta*.

Constantes de Substituintes σ :

Uma inspeção da tabela de valores de σ , dada anteriormente, revela o significado dos valores da constante de substituintes:

valor positivo de σ : substituinte atraente de elétrons (-I / -M)

valor negativo de σ : substituinte doador de elétrons (+I / +M)

O valor numérico indica a magnitude do efeito eletrônico do substituinte. Valores maiores gerados por substituintes com maior efeito eletrônico.

O valor de σ indica o efeito total do substituinte, ou seja, a soma dos efeitos mesoméricos (M) e indutivos (I). Verifique na tabela os efeitos do substituinte.

Alguns exemplos interessantes:

OH e NH ₂	+M e -I; compare σ_m e σ_p
O ⁻ e OH	ao contrário de OH, O ⁻ possui efeitos -M e -I
Me e Ph	efeito atraente (Ph) é doador (Me) de elétrons
halogênios	I e +M; o efeito -I prevalece; observe que os valores ficam relativamente constantes.
carbonilas	atraentes de elétrons



Deve-se sempre lembrar a definição da constante de substituinte de Hammett através da constante de dissociação de ácidos benzóicos substituídos. Um substituinte doador de elétrons vai diminuir a constante de dissociação, levando a um valor negativo de σ , um substituinte atraente de elétrons vai aumentar a constante de dissociação, levando a um valor positivo de σ .

Efeito de Substituinte sobre a Velocidade de Reação:

Vamos comparar primeiramente o efeito do substituinte sobre a posição do equilíbrio e sobre a velocidade de reação conforme exposto abaixo para dois exemplos:

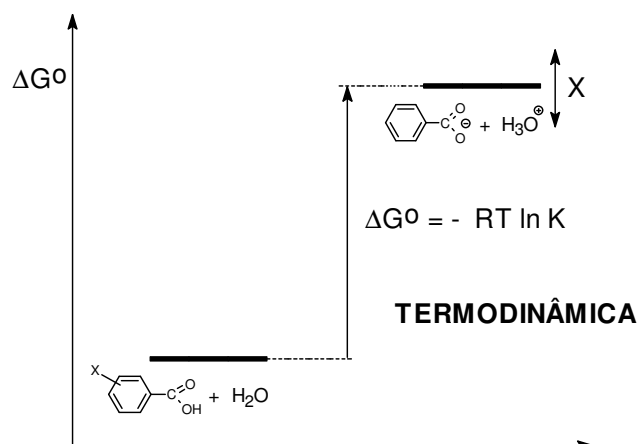


Diagrama de Energia para a Dissociação de Ácidos Benzóicos: O ΔG^0 da reação, e com isso a constante de equilíbrio K, variam em função do substituinte X (definição de σ).

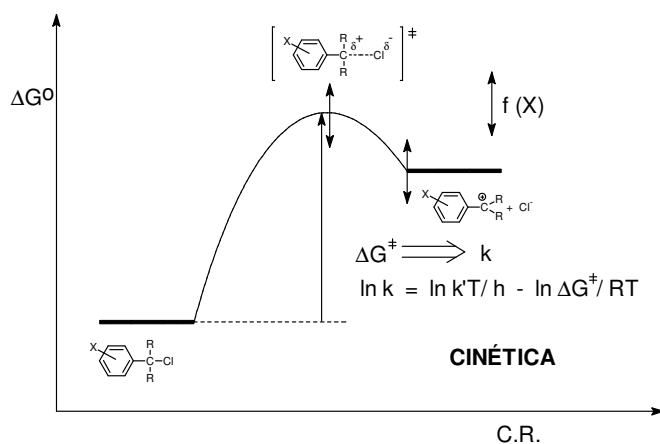


Diagrama de Energia para a Reação S_N1 : A energia de ativação, juntamente com a velocidade da reação, variam em função do substituinte X ($f(X)$). Qualitativamente k aumenta com X = doador de elétrons e diminui com X = receptor de elétrons.

Conforme exposto acima, o substituinte X exerce uma influência sobre a energia do intermediário e sobre a energia do estado de transição para a sua formação. No caso, ambas as influências são paralelas, ou seja, substituintes que estabilizam o carbocátion intermediário também estabilizam o estado de transição, e vice versa. Isto porque no estado de transição ocorre a formação de uma carga parcial positiva.

O exposto acima é uma aplicação do **Postulado de Hammond** (não troquem este com o Hammett!!). Vamos abrir um **parêntese** e rever este tal de **Postulado de Hammond**.

Exemplificação do Postulado de Hammond:

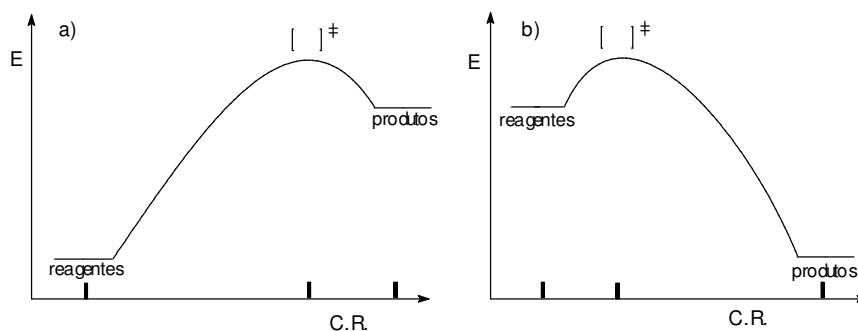


Diagrama de Energia para uma reação endotérmica (a) e uma reação exotérmica (b).

Postulado de Hammond: Numa reação endotérmica (endergônica), a estrutura do estado de transição é parecida com a do(s) produto(s) (**reação a**). Entretanto, numa reação exotérmica (exergônica), a estrutura do estado de transição é parecida com a estrutura do(s) reagente(s) (**reação b**). Vide as barras nas coordenadas de reação nos diagramas acima.

EQUAÇÃO DE HAMMETT:

Vimos anteriormente no exemplo de reação S_N1 que a estabilidade do estado de transição é influenciada pelos mesmos fatores que estabilizam o intermediário.

A **Equação de Hammett** simplesmente **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**.

atitude 
catastrófica
na nota.

Hammett faz com isso exatamente o que vocês não devem fazer: "misturar" termodinâmica e cinética.

$$\log \frac{k^X}{k^H} \propto \log \frac{K_a^X}{K_a^H}; \text{ com: } \log \frac{K_a^X}{K_a^H} = \sigma_X$$

$$\log \frac{k^X}{k^H} = \rho \sigma_X \quad \text{EQUAÇÃO DE HAMMETT}$$

k^H, k^X : constantes de velocidade com o reagente substituído por H e por X;

σ_X : constante do substituinte de Hammett (vide acima);

ρ : constante de proporcionalidade, característica para a reação;
constante de Hammett da reação.

"Justificativa" Termodinâmica:

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

$$\text{com: } \log K = -\frac{\Delta G^0}{2.3 RT} \text{ e } \log k = -\frac{\Delta G^*}{2.3 RT} + \log \frac{k' T}{h}$$

$$\frac{\Delta G^*}{2.3 RT} - \frac{\Delta G_0^*}{2.3 RT} = \rho \left(\frac{\Delta G}{2.3 RT} - \frac{\Delta G_0}{2.3 RT} \right)$$

$$\Delta G^* - \Delta G_0^* = \rho (\Delta G - \Delta G_0)$$

$$\Delta \Delta G^* = \rho \Delta \Delta G$$

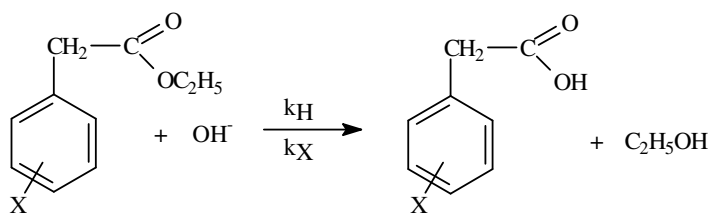
Expresso em palavras, significa dizer que a mudança no valor de ΔG^\ddagger de uma reação, introduzida pela substituição do reagente com o substituinte X (a qual pode ser medida pela variação da velocidade de reação) é proporcional à mudança no valor de ΔG_0 da dissociação do ácido benzóico, introduzida pela substituição com X (medido pela variação da constante de dissociação (K_a) do ácido benzóico substituído com X).

Com isso tem-se uma **correlação entre a cinética e a termodinâmica**. A **energia livre de ativação (ΔG^\ddagger)**, a qual determina a **constante de velocidade** da reação (k), é correlacionada com a **energia livre (ΔG_0)** de uma **reação padrão** (a da dissociação do ácido benzóico), a qual determina a **constante de equilíbrio (K)**.

Este tipo de relação é chamado de **CORRELAÇÃO LINEAR DE ENERGIA LIVRE**.

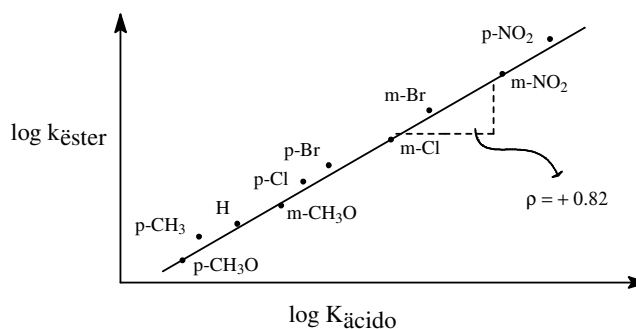
APLICAÇÃO DE UM ESTUDO DE HAMMETT:

Como é determinado o valor de ρ de uma reação;



A velocidade da saponificação de etil ésteres de ácidos fenilacéticos substituídos no anel aromático, catalisada por base, é determinada em função do substituinte X. O gráfico do logaritmo da constante de velocidade da hidrólise do éster ($\log k_{\text{éster}}$) versus o logaritmo da constante de dissociação do ácido benzóico substituído por X ($\log K_{\text{ácido}}$) leva a uma reta.

Na prática, usam-se diretamente os **valores de σ de Hammett** tabelados para este gráfico. A **inclinação da reta** obtida fornece o valor de ρ que é **característico para cada reação** (vide acima, equação de Hammett).



Do sinal e da magnitude do valor de ρ pode-se deduzir informações com respeito à estrutura do estado de transição do passo limitante da reação, em específico sobre a distribuição de carga no átomo contendo a fenila substituída. 3.

EXEMPLOS de reações com valores de ρ medidos para constantes de velocidade (k) e de equilíbrio (K) são dados na **Tabela 1**.

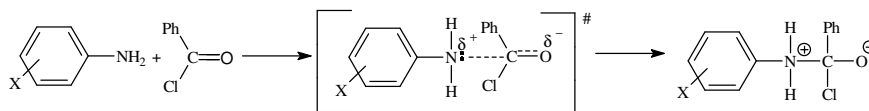
Significado da Constante de Hammett (ρ)

Vamos discutir o significado dos valores de ρ , utilizando-se os exemplos dados na **Tabela 1**:

Exemplo (2): Adição de anilinas substituídas a Cloreto de Benzoíla. $\rho = -2.69$

O valor de ρ **negativo** significa que os substituintes exercem um **efeito eletrônico sobre esta reação** que é **contrário** ao efeito sobre a **dissociação do ácido benzóico**. Para isso, lembre-se como é obtido o valor de ρ .

O **valor numérico alto** quer dizer que existe um **efeito do substituinte pronunciado** ("forte") sobre a velocidade desta reação. Um valor maior que 1.00 significa que o efeito de substituinte sobre esta reação é mais pronunciado do que o efeito de substituinte sobre a dissociação de ácido benzóico.

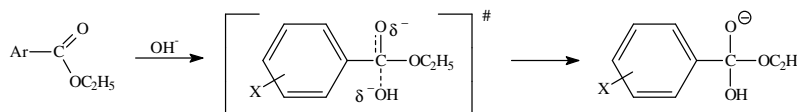


O **estado de transição** da adição de anilina ao cloreto de ácido envolve a **formação de uma carga parcial positiva** no nitrogênio. Isso significa que o **estado de transição** deve ser **estabilizado por substituintes doadores de elétrons** e **desestabilizado por substituintes atraentes de elétrons**. Exatamente o **contrário** do caso da dissociação do ácido benzóico.

Deste exemplo conclui-se que a **observação experimental** de um **valor de ρ negativo** indica a **formação de uma carga parcial positiva** no **estado de transição do passo limitante da reação**. No exemplo acima podemos concluir que o **passo lento** desta reação deve ser a **adição da anilina** no primeiro passo. O **valor numérico alto** indica a **formação de uma densidade de carga consideravelmente alta**.

Exemplo (13): Hidrólise de benzoatos substituídos por catálise básica. $\rho = +2.51$

Nesta reação observa-se um valor alto e positivo de ρ , o que significa que o efeito do substituinte é na mesma direção que no caso da dissociação de ácido benzóico; além disso, o efeito é maior sobre esta reação do que sobre a reação padrão.

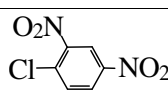
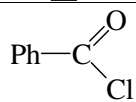
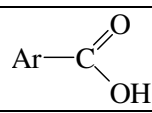
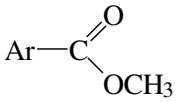
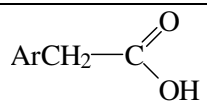
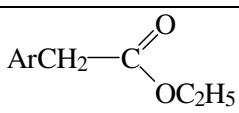
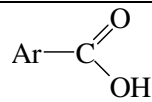
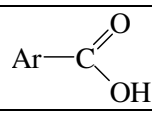


O estado de transição acima mostra o **desenvolvimento de uma carga parcial negativa** na adição do íon hidroxí ao éster. Com este estado de transição podemos facilmente explicar o

fato da observação de um valor de ρ positivo. Substituintes doadores de elétrons devem desestabilizar o estado de transição, e substituintes atraentes de elétrons devem estabilizar este último.

O valor numérico alto significa o desenvolvimento de uma carga parcial energeticamente alta no estado de transição. O efeito do substituinte nesta reação é mais pronunciado do que na reação padrão (valor maior que 1.00).

Tabela 1: Exemplos de Reações com valores de ρ determinados:

	REAGENTES	CONDIÇÕES	ρ (K ou k)
1.	ArNH ₂ 	EtOH / 25 °C	- 3,19 (k)
2.	ArNH ₂ 	Benzeno / 25 °C	- 2,69 (k)
3.	ArCH ₂ Cl H ₂ O	Acetona / 70 °C	- 1,88 (k)
4.	ArO ⁻ C ₂ H ₅ I	EtOH / 25 °C	- 0,99 (k)
5.	 MeOH	H ⁺ / 25 °C	- 0,09 (k)
6.	 H ²⁰	MeOH / H ⁺ 25 °C	+ 0,03 (k)
7.	 H ₂ O	H ₂ O / 25 °C	+ 0,47 (K)
8.	ArCH ₂ Cl I ⁻	Acetona / 20 °C	+ 0,79 (k)
9.	 H ₂ O	EtOH / OH ⁻ / 30 °C	+ 0,82 (k)
10.	 H ₂ O	H ₂ O / 25 °C	+ 1,00 (K) <i>Padrão</i>
11.	ArOH H ₂ O	H ₂ O / 25 °C	+ 2,01 (K)
12.	ArCN H ₂ O	EtOH / OH ⁻ / 61 °C	+ 2,14 (k)
13.	 OH ⁻	EtOH / H ₂ O / 25 °C	+ 2,51 (k)
14.	ArNH ₃ ⁺ H ₂ O	H ₂ O / 25 °C	+ 2,75 (k)

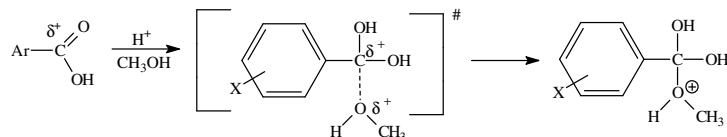
k e **K** acima significam que a correlação foi obtida para a constante de velocidade ou a constante de equilíbrio respectivamente.

Ar nos reagentes indica um anel aromático no qual foram utilizados vários substituintes para a obtenção dos valores de ρ .

Observamos que o valor de ρ nos exemplos acima cobre uma grande faixa de -3.19 a + 2.75, correspondente ao efeito de substituinte sobre a reação estudada.

Exemplo (5): 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. Com os conhecimentos adquiridos dos exemplos anteriores podemos concluir que há pouco envolvimento de carga parcial no estado de transição do passo lento desta reação. A velocidade da reação sofre pouca influência dos substituintes. O sinal negativo significa o desenvolvimento de carga parcial positiva, porém a densidade de carga é muito baixa (devido ao baixo valor numérico).

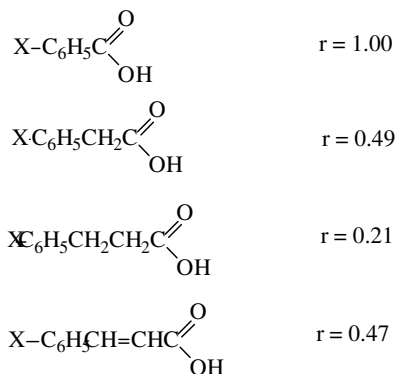


O estado de transição mostrado acima indica claramente uma carga parcial positiva no carbono ligado ao anel aromático contendo o substituinte X. Esta aparente contradição pode ser facilmente desvendada considerando-se o fato de que o **carbono carbonílico** do reagente (ácido benzóico) contém já uma considerável carga parcial positiva. Com isso, a carga parcial neste carbono (o carbono no centro reacional, no qual está ligado a anel aromático contendo o substituinte) não muda substancialmente no "caminho" do reagente para o estado de transição.

Deste exemplo podemos concluir que 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.

Além disso, o valor de ρ depende também da distância do anel aromático contendo o substituinte do centro da reação. Como pode ser verificado nos exemplos abaixo:

EXEMPLOS: Valores de ρ para a constante de dissociação de ácidos carboxílicos:



A maior distância do anel aromático substituído (a sonda) do centro da reação, neste caso do **carbono carboxílico**, diminui o efeito de substituinte, ou seja o valor de ρ . A reação, neste caso a constante de equilíbrio da reação, é menos influenciada pelo substituinte quando este se encontra mais distante do centro reacional.

O maior valor do ρ no último exemplo, comparado com o penúltimo, é devido à **conjugação através da ligação dupla**.

Observem que o efeito do substituinte é transmitido também através de ligações *sigma*.

RESUMO

Sinal e Magnitude do Valor de ρ :

O valor de ρ é uma medida para a mudança de densidade de carga entre o reagente e o estado de transição.

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: densidade de carga desenvolvida, ou extensão da diminuição de carga.

-1.00 < ρ < +1.00: Reação menos sensível ao efeito de substituinte do que a reação padrão

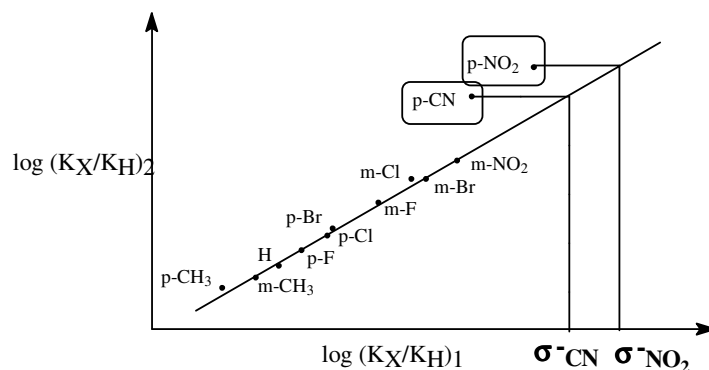
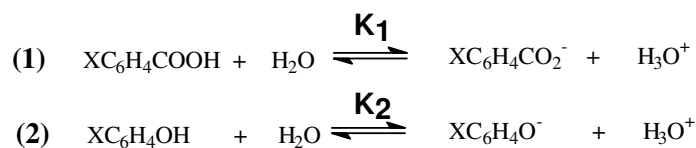
$\rho < -1.00$; $\rho > +1.00$: Reação mais sensível ao efeito de substituinte do que a reação padrão.

Distância: A magnitude do valor de ρ depende também da distância do anel aromático contendo o substituinte do centro de reação.

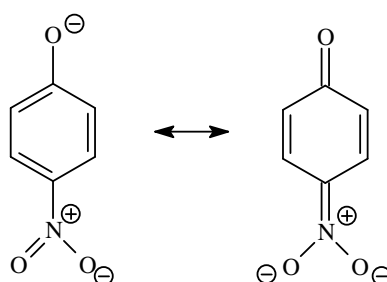
Valores de Substituintes σ^- e σ^+ :

Valores de Substituintes σ^- :

Para estes fins comparamos o efeito do substituinte sobre a constante de dissociação de ácidos benzóicos com a constante de dissociação de fenóis. O gráfico das constantes de dissociação dos fenóis substituídos ($\log(K_X/K_H)_2$) versus as constantes de dissociação dos ácidos benzóicos substituídos ($\log(K_X/K_H)_1 = \sigma$) deve fornecer uma relação linear:



Conforme observamos no gráfico acima, os valores para os substituintes p-nitro e p-ciano mostram um desvio considerável da reta obtida para os outros substituintes. Neste caso, o efeito do substituinte é maior do que o esperado devido ao valor de σ deste substituinte (obtido pela constante de dissociação do ácido benzóico). Este efeito maior pode ser explicado pela participação de uma conjugação direta entre o substituinte e o centro reacional conforme exposto abaixo:



Os valores de σ podem ser obtidos da seguinte maneira:

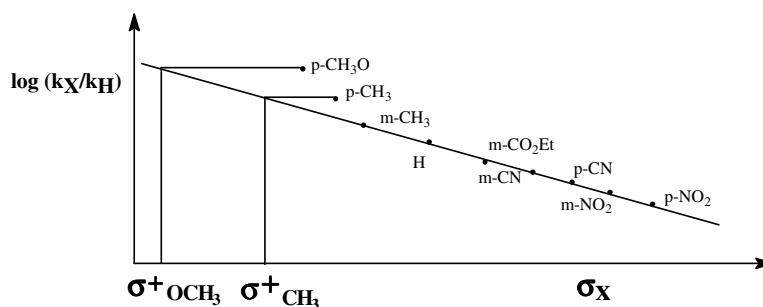
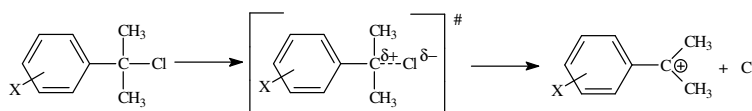
Numa reação na qual pode haver **conjugação direta** entre o substituinte e o centro reacional constroem-se o **gráfico de Hammett** com substituintes em *meta*.

Subseqüentemente mede-se o valor de **K** ou **k** para os substituintes em *para* que podem entrar em **conjugação direta**.

A **extrapolação**, conforme mostrado no gráfico acima, **leva aos valores de σ** para os substituintes.

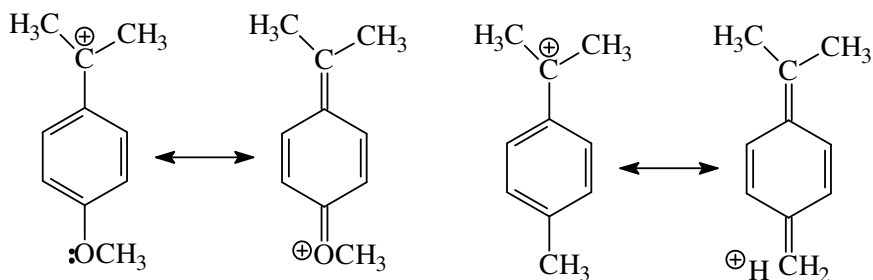
Valores de Substituintes σ^+ :

Para a explicação dos valores de substituintes σ^+ consideramos a reação S_N1 de um haleto de benzila. No passo limitante ocorre a formação de um carbocátion, conforme mostrado abaixo:



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**.

Abaixo são mostradas as **estruturas de ressonância** que explicam a **conjugação direta**. Usaram-se **cargas totais** ao invés de **cargas parciais** (o cátion intermediário) por **simplicidade**, porém o efeito é o mesmo para **cargas parciais** (o estado de transição). A **hiperconjugação** do grupo metila foi mostrado através de **estruturas de ressonância**, mas pode também ser exemplificado pela **sobreposição dos orbitais**.



Obtenção de valores de substituintes σ^+ :

De maneira análoga à obtenção dos valores σ pode-se obter os valores σ^+ de uma reação na qual é desenvolvida uma carga parcial positiva no estado de transição. Também neste caso **extrapola-se os valores dos substituintes** que podem entrar em **ressonância direta** para a **reta obtida com substituintes em posição meta** (*vide* gráfico acima).

Exemplos de valores de substituinte σ^+ :

Substituinte X	σ_p^+	σ_m^+
C ₆ H ₅	-0.18	-0.01
CH ₃	-0.31	-0.17
CH ₃ O	-0.78	-0.27
NH ₂	-1.30	-0.66
N(CH ₃) ₂	-1.70	-0.83

Observe que os valores de σ^+ são sempre maiores do que os valores de σ .



O Uso das Constantes de Substituintes σ^- e σ^+ :

As constantes σ^- e σ^+ são usadas nos casos onde há a **formação de uma alta densidade de carga** (negativa ou positiva) numa reação em **conjugação direta com o substituinte**.

Na prática usa-se o **conjunto de valores (σ , σ^- ou σ^+)** que leva a uma **correlação melhor dos resultados experimentais**.

Por outro lado, do fato da obtenção de uma **correlação com valores de σ^- (σ^+)**, e não com os valores de σ , pode-se concluir que no estado de transição desta reação ocorre o **desenvolvimento de uma alta densidade de carga negativa (positiva)** em **conjugação com o substituinte**.

Equação de Yukawa-Tsuno

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

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho [\sigma_X + r(\sigma_X^+ - \sigma_X)] \quad (1) \quad \log \frac{k_X}{k_H} = \rho [\sigma_X + r(\sigma_X^- - \sigma_X)] \quad (2)$$

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

A reação padrão para a eq. 1 é a **solvolise de 2-aryl-2-cloropropano**, para a qual o parâmetro r foi definido como r = 1,00; com isso obtém-se a eq. 3:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X^+ \quad (3)$$

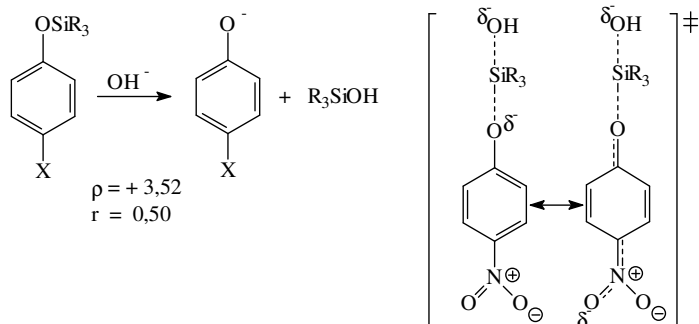
Evidentemente, esta **eq. 3** nada mais é que a equação normal de Hammett para substituintes que mostram conjugação direta.

Obtenção dos valores para **p** e **r** das eq. 1 e 2:

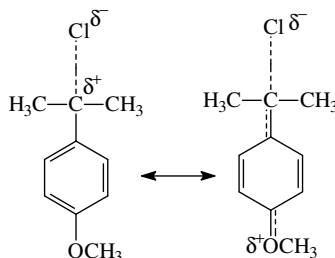
- ▶ Ajuste direto a partir dos valores experimentais k_X e k_H com os valores tabelados de σ_X e σ_X^+ (ou σ_X^-); porém isso não funciona bem normalmente (ajuste de dois parâmetros independentes em equação não linear, a partir de dados experimentais contendo erros relativamente grandes)

- ▶ Usar derivados com substituintes em *meta* para a obtenção do valor de ρ pela equação normal de Hammett, e determinação de r com derivados com substituintes em *para*, utilizando-se os valores tabelados de σ_x e σ_x^+ (ou σ_x^-) e o valor de ρ determinado anteriormente;

Exemplo: Hidrólise de sililaril éteres:



- ▶ valor de r indica a contribuição da conjugação direta para a estabilização do estado de transição e com isso também a extensão da quebra de ligação no estado de transição;
- ▶ para a reação padrão, o $r = 1,0$ (por definição) e $\rho = -4,54$



- ▶ no estado de transição da hidrólise de sililaril éteres, a clivagem da ligação é menos progredida ($r = 0,5$) do que na reação de SN1 dos cloretos terciários;

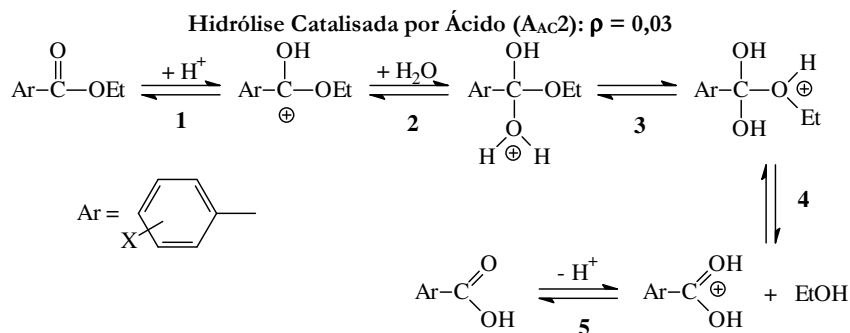
Efeitos Estéricos:

- ▶ 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

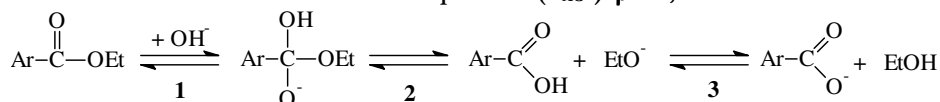
Equação de Taft

Modificações para poder correlacionar compostos alifáticos;

Reações padrão: hidrólise de ésteres benzóicos substituídos, catalisada por ácido (AAC2) e base (BAC2) com substituintes para e meta.



Hidrólise Catalisada por Base (B_{AC}2): ρ = 2,51

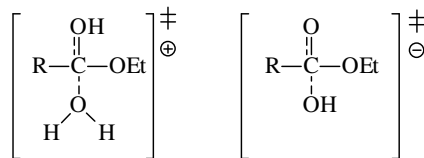


Catálise ácida: valor de ρ baixo, porque a velocidade da reação é determinada pelo equilíbrio 1 (K₁) e a constante de velocidade em 2 (k₂), efeitos de substituinte contrários;

Catálise básica: valor de ρ alto e positivo: carga negativa desenvolvida.

Os estados de transição dos passos lentos são similares do ponto de vista **estereoquímico**.

Ambos são tetraédricos e diferem apenas no número de prótons, efeito estérico de substituintes sobre ambos deve ser o mesmo.



A_{AC}2: passo 2

B_{AC}2: passo 1

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

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

Para ésteres alifáticos (e benzoatos orto substituídos):

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

Determinação dos valores de σ_R^* :

- ▶ $\rho^* = \rho_{\text{base}} - \rho_{\text{ácido}} = 2,48$
- ▶ usando acetatos como padrão (R = Me) ($\sigma_{\text{Me}}^* = 0,0$), obtém-se os valores de σ_R^* para os substituintes;
- ▶ estes valores (σ_R^*) podem ser utilizados agora para a determinação dos valores de ρ^* para uma vasta gama de reações com compostos alifáticos, utilizando-se a equação abaixo:

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

Valores de σ_R^* de Taft:

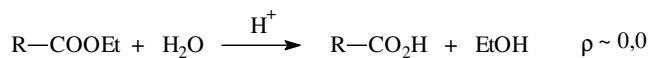
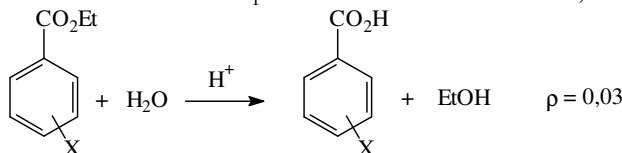
R	H	CH ₃	C ₂ H ₅	t-Bu	C ₆ H ₅	NO ₂	OCH ₃	F	Cl	Br	I
σ_R^*	0,49	0,00	-0,10	-0,30	0,60	0,97	-0,22	0,41	0,37	0,38	0,38

- ▶ obtém-se gráficos lineares para um conjunto de reações diferentes;

Parâmetros Estereoquímicos E_s e δ

A hidrólise, catalisada por ácido, de benzoatos de etila possui um valor de ρ ≅ 0,0; com isso pode-se deduzir que também a velocidade da hidrólise ácida de ésteres alifáticos deve ser independente do efeito eletrônico do substituinte;

A variação da velocidade deve ser causada pelo efeito estérico do substituinte;



Com isso pode-se definir um parâmetro estereoquímico de substituintes **E_s**; com base na reação de hidrólise, catalisada por ácido, de ésteres alifáticos (utilizando-se acetatos como padrão, R = Me);

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

Valores de E_S :

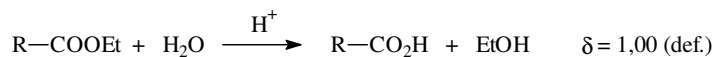
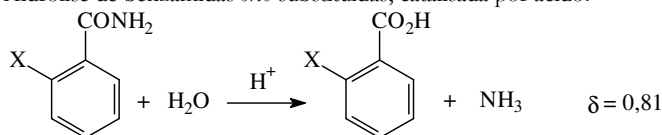
R em RCO ₂ Et	E _S	R em RCO ₂ Et	E _S
H	+ 1,24	Me(CH ₂) ₂	- 0,39
Me	0,00 (def.)	Me ₂ CHCH ₂	- 1,13
Et	- 0,07	Me ₃ C	- 1,54
ClCH ₂	- 0,24	Me ₃ CCH ₂	- 1,74
ICH ₂	- 0,37	Ph ₂ CH	- 1,76
PhCH ₂	- 0,38	Et ₃ C	- 3,81

Este parâmetro E_S pode agora ser aplicado para outras reações, junto com o parâmetro de proporcionalidade δ , que mede a susceptibilidade da reação aos efeitos estéricos; Para uma reação que é influenciada tanto por efeitos eletrônicos quanto por efeitos estéricos vale a equação abaixo:

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

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).

Efeito do Solvente

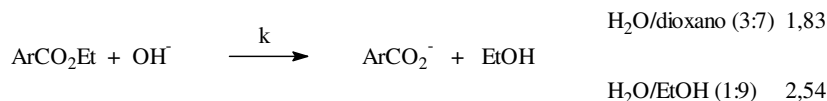
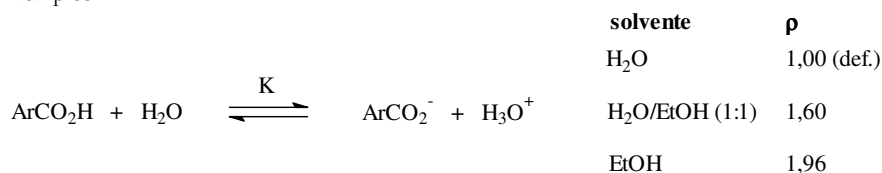
Como já sabemos, o solvente tem um papel crucial em muitas reações, principalmente aquelas que envolvem estados de transição nos quais a distribuição de carga muda relativamente aos reagentes.

A solvatação pode estabilizar ou desestabilizar o estado de transição em relação aos reagentes;

Com isso espera-se que o valor de ρ de Hammett pode mudar com o solvente;

Desta mudança pode-se também obter informações mecanísticas;

Exemplos:



- ▶ em solvente menos polar (menor solubilização do ânion carboxilato por pontes de hidrogênio) o efeito de substituinte sobre o K é mais pronunciado (ρ maior);
- ▶ efeito do substituinte (ρ) aumenta com a diminuição da constante dielétrica do solvente;
- ▶ o meso vale para a hidrólise, na qual o estado de transição será melhor solvatado no meio contendo mais água, conseqüentemente o efeito de substituintes será menor (ρ menor).

Aplicação das Correlações de Hammett

Cálculo de Valores para Constantes de Velocidade e de Equilíbrio:

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:

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

O valor de ρ para a reação é obtido com medidas de k para alguns substituintes e com os valores de σ tabelados. Sendo assim 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 ρ e valores de σ para mais de 500 substituintes (isso já em 1953 !!).

Correlações de Hammett como Ferramentas no Estudo Mecanístico:

Observações Gerais:

Do exposto anteriormente já deve ter ficado bem claro que as correlações de Hammett constituem ferramentas muito úteis para a elucidação de mecanismos de reações orgânicas. Com esta metodologia pode-se deduzir a distribuição de cargas no estado de transição.

Em conjunto com medidas cinéticas e a observação de efeitos isotópicos primários e secundários, as correlações de energia livre constituem instrumentos essenciais nos estudos mecanísticos em físico química orgânica.

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 $(\sigma^+$ e $\sigma^-)$ em conjugação com a sonda (C_6H_4-X) indica o desenvolvimento de alta densidade de carga,

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

Nem sempre se obtêm correlações lineares

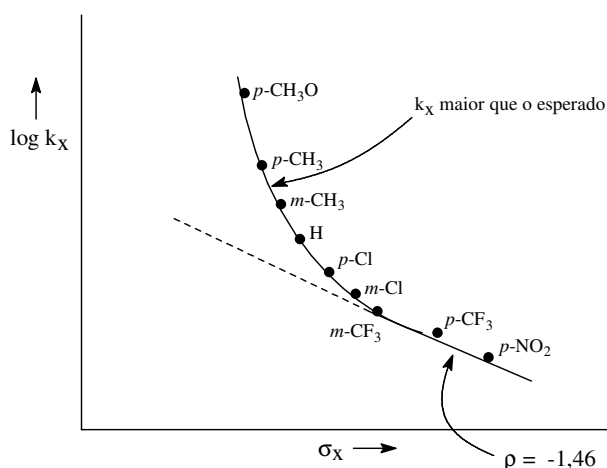
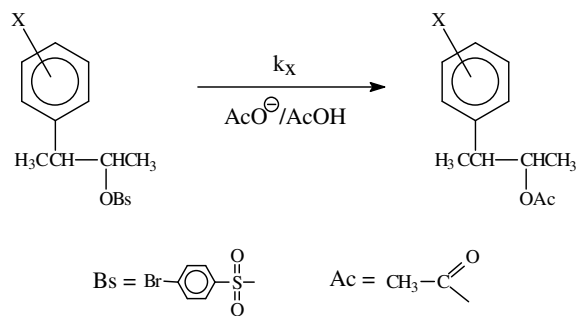
- ▶ A Reação não depende dos efeitos eletrônicos dos substituintes (por exemplo: efeitos estéricos mais importantes).
- ▶ Correlação não linear com σ ; mas correlação linear com σ^+ ou σ^- : Conjugação direta.
- ▶ Combinação de efeitos indutivos e mesoméricos não descrita adequadamente pela Correlação 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.

Exemplos da Utilização das Correlações de Hammett para Estudos Mecanísticos:

Primeiramente, vocês deveriam discutir os valores de ρ obtidos nos 14 exemplos dados na parte inicial de apostila. Deve-se formular o mecanismo de cada reação e o estado de transição do passo lento. Esta proposta mecanística deve ser verificada pela concordância (ou não) com os valores de ρ obtidos experimentalmente.

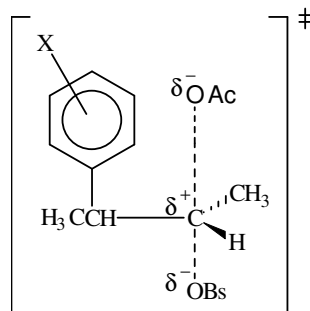
Nesta parte vamos conhecer mais alguns exemplos de reações nas quais a correlação de Hammett foi usada para a elucidação do mecanismo.

Exemplo 1: Substituição Nucleofílica em α -Aril Brosilatos:



A reação acima mostra um gráfico de Hammett curvo, porém com uma **região linear para substituintes atraentes de elétrons**. A região linear mostra uma inclinação de $\rho = -1.46$, o que indica o desenvolvimento de uma **carga parcial positiva no estado de transição**.

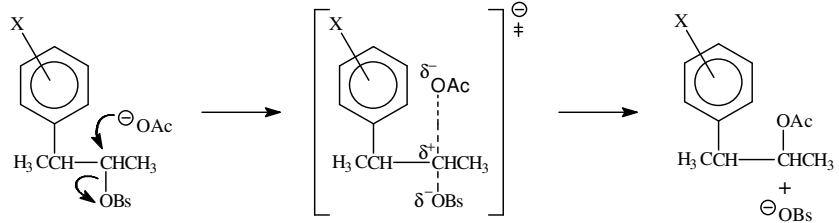
A saída do grupo de partida antecipa o ataque do nucleófilo.



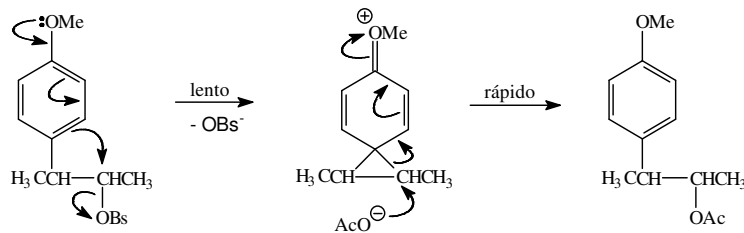
ρ negativo

O desvio da linearidade do gráfico para **substituintes doadores** de elétron indica uma **mudança de mecanismo** para o caso destes substituintes. Consideramos **duas possibilidades** mecanísticas:

(i) Substituição Nucleofílica S_N2:



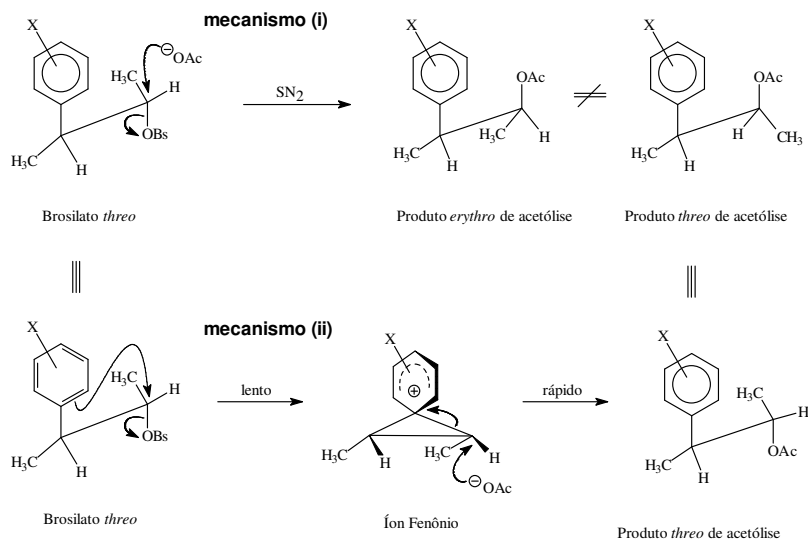
(ii) Assistência Anquimérica pelo Grupo Aril:



Com os substituintes **doadores de elétrons**, o anel **aromático vai ficar mais nucleofílico** e com isso a reação ocorrerá pelo **mecanismo (ii)**. Neste caso, o **efeito de substituinte será maior** porque existe uma **conjugação direta** entre o **centro da reação e o substituinte** no estado de transição para a **formação do intermediário** (vide ii acima). Segundo a correlação de Hammett, este passo, a formação do intermediário, deve ser o passo lento da reação.

Evidentemente, para esta **mudança de mecanismo** deve também ter uma **implicação estereoquímica**. Enquanto que na **reação S_N2** (mecanismo i) espera-se uma **inversão** no carbono do centro reacional, no caso da **assistência anquimérica** (mecanismo ii), a **dupla inversão** (S_N2 intra-molecular pelo resto aril e S_N2 inter-molecular) leva a um produto com **retenção da estereoquímica**.

Estereoquímica da Reação:



Distribuição de Produtos na Dependência do Substituinte:

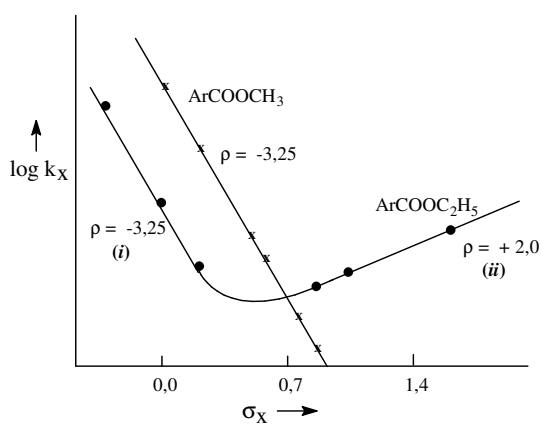
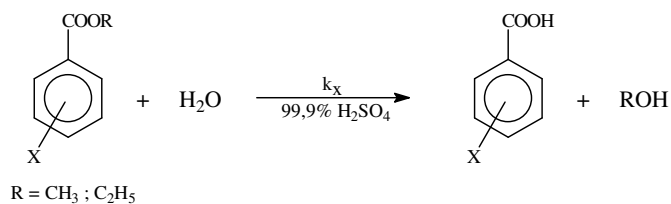
Substituinte X	% produto treó
p-OCH ₃	100
p-CH ₃	88
m-CH ₃	68
H	59
p-Cl	39
m-Cl	12
m-CF ₃	6
p-NO ₂	1

A distribuição dos produtos indica que com substituintes **doadores de elétrons**, a reação ocorre **principalmente pelo mecanismo ii** (no caso do grupo metoxi exclusivamente). Com grupos **aceptores de elétrons**, o mecanismo operante é principalmente o **mecanismo i**. Nos **casos intermediários**, ambos os mecanismos devem ocorrer **em paralelo**.



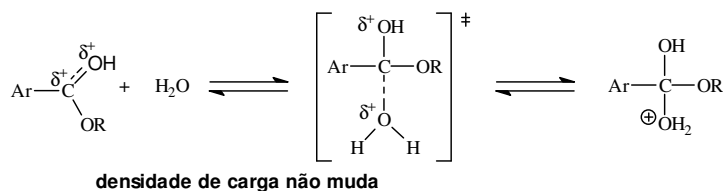
Descreva como um estudo cinético poderia também **contribuir para o estudo dos dois mecanismos concorrentes** (Ordem de Reação).

Exemplo 4: Hidrólise de Benzoatos em Ácido Sulfúrico Concentrado.



O **mecanismo mais comum da hidrólise de ésteres catalisada por ácido**, que opera em meio **ácido diluído**, é o chamado **mecanismo A_{AC}2**, no qual a **adição do nucleófilo** (no caso água) ao **éster protonado** ocorre no **passo lento** da reação. Os valores de **ρ de Hammett** são tipicamente em torno de **0.0** (vide Exemplo 4 acima).

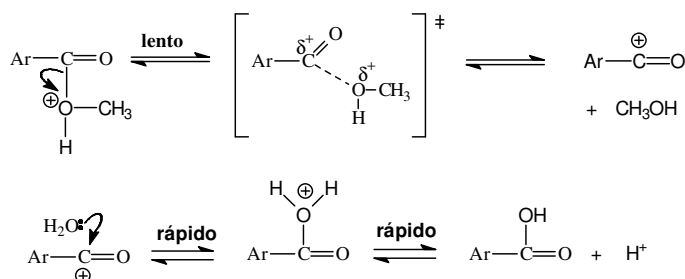
Hidrólise de Éster ("normal"): A_{AC2}: ρ = +0,03



Como podemos então explicar o gráfico de Hammett observado nesta reação de hidrólise em meio fortemente ácido?

Em meio fortemente ácido a nucleofilicidade é extremamente baixa. Com isso, não existe um nucleófilo suficientemente forte para atacar o éster protonado. Neste caso, o passo inicial da reação, que também é o passo lento, é a saída do grupo de partida do éster protonado. Isso pode ocorrer via uma clivagem acil ou via uma clivagem alquil, constituindo os mecanismos A_{AC1} e A_{AL1} (A: Catálise Ácida; AC: clivagem acil; AL: clivagem alquil; 1: primeira ordem).

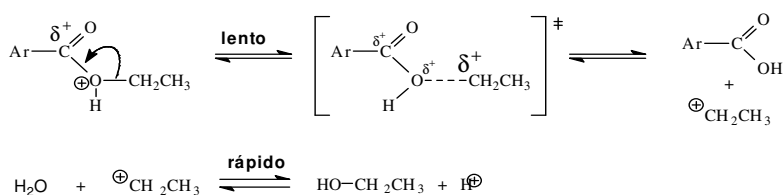
(i) Mecanismo A_{AC1}:



No mecanismo acima ocorre um aumento da densidade de carga positiva no estado de transição do passo lento, devido à saída do álcool e a formação do íon acílio (escreva as estruturas de ressonância para o íon acílio). A reação deve ser favorecida por substituintes doadores de elétrons e desfavorecida por substituintes aceptores de elétrons, ou seja, deve mostrar um ρ negativo.

Este mecanismo deve estar operando no caso da hidrólise de metil ésteres e para etil ésteres com substituintes doadores de elétrons.

(ii) Mecanismo A_{AL1}:



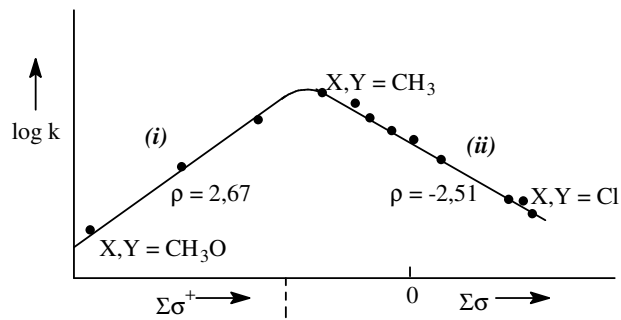
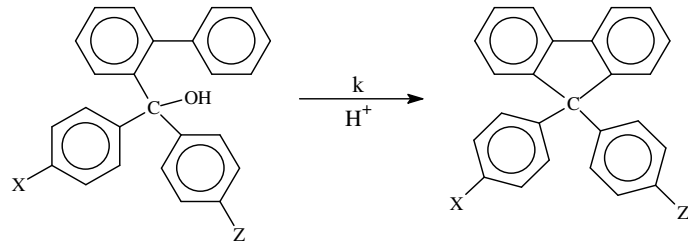
A clivagem alquil no passo lento deste mecanismo diminui a densidade de carga positiva no estado de transição; o ρ esperado é negativo. Este mecanismo ocorre para os etil ésteres com substituintes atraentes de elétrons.



A diferença entre etil e metil ésteres explica-se pela maior estabilidade do carbocátion etil comparado com o carbocátion metil. **EXPLIQUE !!**

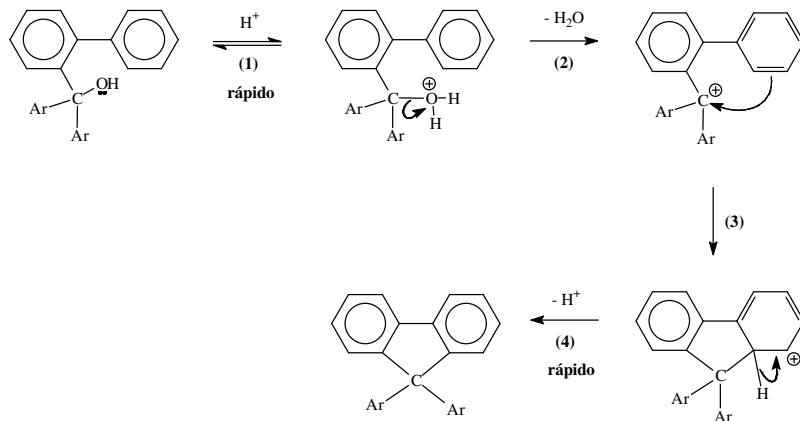
Verifique outros meios de comprovar estes mecanismos.

Exemplo 5: Substituição Eletrofilica Aromática Intra-Molecular.



O gráfico de Hammett contém **duas regiões distintas**: (i) para **substituintes doadores** de elétrons, mostrando correlação com a **soma dos valores σ^+** para X e Y, e levando a um **ρ positivo**; e (ii) para **substituintes atraentes** de elétrons, mostrando correlação com a **soma dos valores σ** para X e Y, e levando a um **ρ negativo**. **Mudança do Mecanismo ! ?**

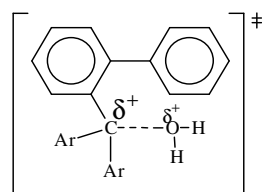
Mecanismo:



O mecanismo acima contém dois passos que devem ser **rápidos**, as **transferências de próton nos passos (1) e (4)**. O **passo lento** pode ser o **passo (2) ou o passo (3)**, e o **passo lento** pode mudar de (2) para (3) dependendo do substituinte.

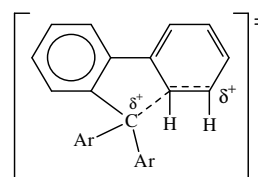
Abaixo são mostrados os estados de transição para os passos (2) e (3):

(2): Formação de Carga Positiva



carga positiva
aumenta

(3): Transferência da Carga Positiva



carga positiva
diminui

Estado de Transição (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**.

Estado de Transição (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**.



Explique porque o passo lento muda com a mudança do substituinte.

A correlação obtida com os valores σ^+ na **região (i)** pode ser explicada pela ocorrência de **conjugação direta** com os **substituintes doadores de elétrons** na **formação do carbocátion**:

