



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

# **INFLUÊNCIA DE EFEITOS ESTÉRICOS NA HIDRÓLISE ÁCIDA DE O-ALQUIL ACETAIS DO BENZALDEÍDO.**

ALUNO: ALEXANDERS TADEU DAS NEVES BELARMINO  
ORIENTADOR: PROF. DR. DINO ZANETTE

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
I.1 – Hidrólise Ácida de Acetais .....	01
I.2 – Correlação Estrutura-Reatividade .....	09
I.2.1 – Influência de Efeitos Estéricos .....	12
I.3 – Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear ...	15
1.3.1 – Efeitos estéricos e eletrônicos em ressonância magnética nuclear, RMN .....	18
I.4 – Modelagem Molecular .....	23
I.4.1 – Métodos Mecânico-Moleculares .....	25
I.4.2 – Métodos Mecânicos Quânticos .....	28
<b>II. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>30</b>
II.1 – Materiais .....	30
II.1.1 – Preparação dos Substratos .....	31
II.2 – Métodos .....	33
II.2.1 – Ressonância Magnética Nuclear .....	33
II.2.2 – Espectrometria de Massa .....	33
II.2.3 – Cinéticas de hidrólise dos acetais .....	34
II.2.4 – Cálculos Computacionais .....	35
<b>III. RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
III.1 – Dados espectrométricos .....	38
III.1.1 – Espectrometria de massa .....	38
III.1.2 – Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio .....	41
III.1.3 – Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 .....	45
III.2 – Cinética de Hidrólise Ácida dos Acetais .....	49
III.2.1 – Acetais com substituintes derivados de álcoois primários .....	50
III.2.2 – Acetais com substituintes derivados de álcoois secundários e terciários .....	51
III.2.2.1 – Cálculo das constantes de velocidade de segunda ordem para tampões de ácidos monopróticos e correlato .....	52

III.2.2.2 - Cálculo das constantes de velocidade de segunda ordem para o ácido succinico (diprótico) .....	57
III.3 - Dados computacionais .....	64
<b>IV. DISCUSSÃO .....</b>	<b>67</b>
IV.1 - Análise Estrutural .....	67
IV.1.1 - Correlação dos parâmetros estruturais com parâmetros estéricos .....	81
IV.2 - Análise dos dados cinéticos .....	87
<b>V. CONCLUSÕES .....</b>	<b>101</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>103</b>
<b>VII. ANEXO I .....</b>	<b>111</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1:	Exemplos de acetais que apresentam catálise ácida geral, bem como os fatores determinantes .....	05
TABELA 2:	Principais picos encontrados nos espectros de massa dos substratos estudados .....	40
TABELA 3:	Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ), em ppm, de $^1\text{H}$ -RMN, dos substratos estudados, em $\text{CDCl}_3$ .....	44
TABELA 4:	Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ), em ppm, de $^{13}\text{C}$ -RMN, dos substratos estudados, em $\text{CDCl}_3$ .....	47
TABELA 5:	Valores dos deslocamentos químico ( $\delta$ ) e de constante de acoplamento spin $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ( $^1J_{\text{CH}}$ ) do carbono central, em $\text{CDCl}_3$ .....	48
TABELA 6:	Valores dos deslocamentos químico do átomo do carbono central em ETOD e das constantes de acoplamento spin $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ( $^1J_{\text{C-H}}$ ).....	49
TABELA 7:	Valores de $k_{\text{obs}}$ para os acetais BBA, BIPA e BTBA em função da concentração do tampão succinato, a $25\text{ }^\circ\text{C}$ .....	50
TABELA 8:	Valores de $\text{pK}_a$ dos ácidos monopróticos e correlato (ácido fosfórico) .....	54
TABELA 9:	Valores de $k_{\text{H}}$ e $k_{\text{HA}}$ determinados para os acetais com substituintes secundários e terciários em tampões de ácidos monopróticos e correlato .....	57
TABELA 10:	Valores de $k_{\text{H}}$ , $k_{\text{H}_2\text{A}}$ e $k_{\text{HA}}$ obtidos para as reações de hidrólise dos acetais estudados em tampão succinato, com substituintes alquilas secundários e terciários .....	64
TABELA 11:	Valores dos comprimentos das ligações C-O e O-H, determinados computacionalmente pelo método PM3 nos estados fundamentais e de transição .....	65
TABELA 12:	Valores dos momentos dipolos calculados computacionalmente por DFT para os estados fundamental ( $\text{dip}_{\text{Reag}}$ ) e de transição ( $\text{dip}_{\text{ET}}$ ) .....	66

TABELA 13:	Valores das constantes de acoplamento spin $^1J_{C-H}$ para o átomo de carbono central, em ETOD e $CDCl_3$ , e a estimativa do número de pares de elétrons desirmanados dos oxigênios em posição <i>gauche</i> em relação ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono central .....	76
TABELA 14:	Valores teóricos dos comprimentos das ligações C*-O e a variação entre as ligações ...	79
TABELA 15:	Valores dos parâmetros estéricos $v_x$ e $\mathfrak{S}$ , para os substituintes usados no presente estudo ...	82
TABELA 16:	Valores de alfa ( $\alpha$ ) de Bronsted para os acetais derivados do benzaldeído .....	92
TABELA 17:	Valores das diferenças entre o comprimento da ligação O-H, que se forma no Estado de Transição e o valor referência .....	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1:	Representação esquemática da formação do íon carboxonium, etapa determinante na hidrólise dos acetais .....	06
FIGURA 2:	Gráfico da relação entre a ligação C*-O, de 2-ariloxitetrahidropiranos e o pK <sub>A</sub> do ácido conjugado do grupo de saída .....	08
FIGURA 3:	Correlação das interações repulsivas de Van der Waals com o valor das diferenças de deslocamento químico em <sup>17</sup> O, mostrados no trabalho de Baumstark .....	23
FIGURA 4:	Esquema estrutural do Estado de Transição (Acetal ... H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ) para o BMA .....	36
FIGURA 5:	Espectro de massa do BBA .....	39
FIGURA 6:	Espectro de massa do BTBA .....	39
FIGURA 7:	Espectro de <sup>1</sup> H-RMN do BBA, em CDCl <sub>3</sub> .....	43
FIGURA 8:	Espectros de <sup>13</sup> C-RMN, acoplado com hidrogênios, em CDCl <sub>3</sub> a 25 °C, do BBA (8A ), BIPA (8B) e BTBA (8C) .....	46
FIGURA 9:	Gráfico de k <sub>obs</sub> /[H <sup>+</sup> ] versus [HA]/[H <sup>+</sup> ], para o BSBA, para o ácido fórmico .....	55
FIGURA 10:	Gráfico de k <sub>obs</sub> /[H <sup>+</sup> ] versus [HA]/[H <sup>+</sup> ], para o BTBA em tampão formiato .....	56
FIGURA 11:	Gráfico de k <sub>obs</sub> /[HA <sup>-</sup> ] versus [H <sup>+</sup> ]/[HA <sup>-</sup> ], para a hidrólise do BTBA em ácido succínico, em pHs de 5,50 e 5,73 .....	59
FIGURA 12:	Gráfico da equação 25, linearizada, de Y <sub>HA</sub> versus [H <sup>+</sup> ]/[HA <sup>-</sup> ], do BTBA em tampão succínico, na faixa de pH de 4,67 a 5,21 .....	62
FIGURA 13:	Gráfico da equação 26, linearizada, de Y <sub>H<sub>2</sub>A</sub> versus [H <sup>+</sup> ]/[HA <sup>-</sup> ], do BTBA em tampão succínico, na faixa de pH de 5,50 a 5,71 .....	63
FIGURA 14:	Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos, em CDCl <sub>3</sub> , do carbono central (C*) e do hidrogênio (H-*C), usando o BMA (R=Metil) como composto referência .....	68
FIGURA 15:	Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos, em CDCl <sub>3</sub> , 25 °C, do carbono central (*C) e do átomo de carbono adjacente (C <sub>IP</sub> ), usando o BMA (R=Metil) como referência .....	72

FIGURA 16:	Gráfico da relação entre o comprimento médio das ligações C*-O dos acetais ( $d_{\text{méd}}(\text{C}^*\text{-O})$ ) e o deslocamento químico do carbono central ( $\delta_{13\text{C}}^*\text{C}$ ) .....	80
FIGURA 17:	Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos do carbono central (Tabela 5), e o parâmetro estérico de Charton, $v_x$ .....	83
FIGURA 18:	Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos do carbono central (Tabela 5), e o parâmetro estérico baseado na Mecânica Molecular, $\mathfrak{S}$ .....	84
FIGURA 19:	Gráfico da relação entre a constante de acoplamento $^1J_{\text{C-H}}$ (Tabela 6) e o parâmetro de Charton .....	85
FIGURA 20:	Gráfico da relação entre o comprimento médio das ligações C*-O dos acetais cujas estruturas foram minimizadas (Tabela 11) e o parâmetro de Charton .....	86
FIGURA 21:	Gráficos de More O'Ferrall-Jencks para a hidrólise ácida dos acetais. <b>a)</b> Transferência completa do próton para posterior cissão da ligação C-O do acetal, catálise ácida específica, mecanismo A1, <b>b)</b> Processo concertado da quebra da ligação C-O com a transferência do próton para o acetal, catálise ácida geral, mecanismo A- $S_{\text{E}}2$ .....	89
FIGURA 22:	Gráfico de Bronsted para o BIPA, BSBA, BTBA e BTPA .....	91
FIGURA 23:	Gráfico do perfil de pH, em relação ao logaritmo da constante de velocidade observada quando $[\text{Tampão}] = 0$ , para o BTBA.	95
FIGURA 24:	Gráfico da relação entre o alfa de Bronsted e o valor do momento dipolo elétrico ( $\mu$ ) .....	97
FIGURA 25:	Gráfico da relação entre o logaritmo das razões dos valores médios das constantes de velocidade para a catálise pelo íon hidrônio, entre o acetal e o composto de referência (BMA, R=Metil) e o referido parâmetro de Charton para o grupo substituinte .....	98

FIGURA 26: Gráfico da relação entre o logaritmo das razões dos valores médios das constantes de velocidade para a catálise pelo íon hidrônio, entre o acetal e o composto de referência (BMA, R=Metil) e as variações dos deslocamentos químicos do carbono central ... 100

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1:	Representação da reação de aldeídos com álcoois para a geração de acetais .....	01
ESQUEMA 2:	Representação da molécula de sacarose (+) .	02
ESQUEMA 3:	Representação esquemática de uma seqüência de etapas de hidrólise de acetais.	03
ESQUEMA 4:	Representação esquemática do anômero $\alpha$ do isopropenil glucopiranosídeo .....	07
ESQUEMA 5:	Modelo esquemático da reação de ionização de ácidos benzóicos substituídos .....	10
ESQUEMA 6:	Representação esquemática do resultado do modelo triparamétrico aplicado a hidrólise alcalina de metil ésteres alifáticos .....	15
ESQUEMA 7:	Representação das séries de compostos estudados por Robinson e colaboradores <sup>25</sup> , onde é indicado o átomo de carbono $\beta$ (*) na molécula .....	19
ESQUEMA 8:	Representação esquemática de uma molécula imaginária onde um grupo volumoso (R) se encontra próximo a um átomo de hidrogênio, aumentando a perturbação estérica sobre a ligação C-H .....	20
ESQUEMA 9:	Representação da molécula de 2 t-butil antraquinona, onde pode ser observado a carbonila estericamente impedida (a) .....	22
ESQUEMA 10:	Representação do ângulo diedro ( $\omega$ ) definido por quatro átomos (A, B, C e D) .....	27
ESQUEMA 11:	Listagem dos acetais sintetizados e estudados neste trabalho .....	31
ESQUEMA 12:	Esquema reacional da rota de preparação dos di-O-alkil derivados do benzaldeído .....	31
ESQUEMA 13:	Lista dos principais fragmentos observados nos espectros de massa dos acetais estudados .....	41
ESQUEMA 14:	Estruturas esquemáticas dos centro reacionais dos acetais estudados mostrando o efeito $\gamma$ - <i>gauche</i> sobre o átomo de hidrogênio .....	70
ESQUEMA 15:	Representação esquemática do efeito $\gamma$ - <i>gauche</i> , com as setas apontando o deslocamento da densidade de carga eletrônica dos átomos adjacentes .....	74

ESQUEMA 16:	Representação esquemática de um acetal do tipo $RCH(OR')_2$ , com dois pares de elétrons em posição <i>anti</i> e dois <i>gauche</i> , em relação ao átomo de hidrogênio do carbono carbonílico .....	75
ESQUEMA 17:	Representação simplificada dos mecanismos de catálise ácida específica e catálise ácida geral para um substrato S reagindo com B para formação de produto P .....	88

## **AGRADECIMENTOS**

- **Em especial a minha Esposa Andréia Gorges Belarmino pelo seu apoio, cooperação e carinho, sem os quais não teria conseguido concluir este trabalho, pelas dificuldades impostas.**
- **A minha mãe Gessy e irmãos Junior e Isabela pelo auxílio e pela crença na minha pessoa.**
- **Ao meu pai Eraldo (*in memoriam*) pelos ensinamentos de vida que me passou.**
- **Ao meu orientador Prof. Dino Zanette pela paciência e sabedoria que foram necessárias para conclusão do trabalho.**
- **Ao meu amigo Sandro Froehner pelo auxílio no trabalho e principalmente pelo companheirismo.**
- **Aos meus amigos no laboratório, principalmente Ângelo Gean, Fabiane e Elisane.**
- **A todos meus amigos Peritos da Seção de Criminalística do Departamento de Polícia Federal no Rio Grande do Sul, pelo apoio para a conclusão da tese, aprendizado e troca de conhecimentos.**
- **Aos Profs. Bunton e Larry pela colaboração.**
- **Ao Prof. Faruk Nome pelos ensinamentos e por ter sido a primeira pessoa do Departamento de Química a me dar um voto de confiança.**
- **A Coordenadoria de Pós-Graduação em Química, principalmente a Graça e Jadir.**

## RESUMO

Este trabalho se deteve na investigação por técnicas espectrométricas de ressonância magnética nuclear e cinéticas, aliadas a cálculos computacionais, do efeito estérico sobre a reação de hidrólise ácida de O-alkil acetais do benzaldeído.

Pôde ser observado, conforme já descrito na literatura, um aumento na reatividade com o aumento da carga estérica sobre o centro reacional. O di(t-butil) acetal do benzaldeído apresentou constantes de velocidade na ordem de  $\sim 10^2$  vezes maior que o di(metil) acetal do benzaldeído.

Além do aumento da reatividade evidenciou-se a catálise ácida geral pelo tampão nos acetais que apresentavam substituintes alquilas secundários e terciários, contrário aos substituintes alquilas primários onde não foi detectada a catálise ácida geral, mas tão somente a específica, numa clara evidência de mudança mecanística, de um mecanismo A1, postulado para a maioria dos acetais, para um mecanismo concertado do tipo A-SE2, onde a transferência do próton passa a ser mais importante, considerando a formação do íon carboxonium como etapa determinante, conforme o mecanismo clássico. Apesar de Trabalhos anteriores postularem que o BTBA apresentaria como etapa determinante a quebra do hemiacetal, os dados deste trabalho não são suficientes para suportar esta Teoria.

Estudos de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 e de Hidrogênio, mostraram claramente uma perturbação eletrônica no centro reacional, devido a fatores de origem predominantemente, senão exclusivamente estérica, sendo que estes dados podem ser facilmente relacionados aos dados cinéticos em questão. Houve um aumento na densidade eletrônica do carbono carbonílico em contraposição à diminuição da densidade eletrônica do anel.

Os valores dos deslocamentos químicos do carbono carbonílico podem vir a serem utilizados como parâmetros de medida de demanda estérica para outras reações.

Os cálculos computacionais, considerando a etapa de formação do íon carboxonium como etapa determinante apresentaram concordância com os dados cinéticos. Foi verificada uma diminuição na diferença do momento dipolo entre o Estado de Transição e o reagente com o aumento do volume do grupo substituinte, que indica a configuração do E.T. é mais próximo ao reagente para o BTPA do que para o BMA. Aliado a isto verificou-se que a distância O-H, referente a ligação que se forma no Estado de Transição é maior com o aumento do volume grupo substituinte, que indica que a transferência do próton passa a ter papel mais importante, de acordo com os valores de  $\alpha$  de Brønsted obtidos.

## **ABSTRACT**

In this work it was studied the influence of steric factors over the acid hydrolysis of Benzaldehyde O-alkyl acetals by NMR, computational and kinetics techniques.

It was observed an increase in reactivity with the greater steric demand on the reaction center. For example the hydrolysis for BTBA is two order of magnitude higher than BMA. Beside this, it was obtained general acid catalysis for acetals with secondary and tertiary alkyl substituents against only specific acid catalysis to primary groups.

The NMR results showed a perturbation on the reaction center with change on conformational settings and mainly in the electronic density around the central carbon. These results are in agreement with the kinetics results and the chemical shifts of central carbon could be used as steric parameter for other reactions and properties.

The analysis of computational data pointed out to grown in the importance of proton transfer on formation of the carboxonium ion and the conformation of E.T. closer to the reagents for steric crowded acetals like BTBA and BTPA.

## NOMENCLATURA

- d - Deslocamento químico.  
Á - Parâmetro Estérico definido por Mecânica Molecular.  
s - Ligação sigma.  
s - Constante de substituinte de Hammett.  
a - Coeficiente alfa de Brönsted.  
r - Constante de Reação de Hammett e equações relacionadas.  
Y - Função de Onda do Orbital Molecular.  
y - Constante de demanda estérica, para a reação ou propriedade observada, de uma LFER triparamétrica.  
g - Raio Giroscópio do Núcleo.  
w - Ângulo diedro.  
x - Mínimo da função de Energia da equação de Lennard-Jones.  
m - Momento dipolo.  
Dd - Variação do deslocamento químico (que de forma genérica é igual a  $\delta_1 - \delta_2$ )  
s<sup>+</sup> - Constante de substituinte que expressa propriedades de aumento de efeito mesomérico (introduzida por Brown e Okamoto).  
**(C-O)<sub>1ET</sub>** e **(C-O)<sub>2ET</sub>** - Comprimentos das duas ligações C-O do acetal no Estado de Transição para a formação do íon carboxonium.  
**(C-O)<sub>1R</sub>** e **(C-O)<sub>2R</sub>** - Comprimentos das duas ligações C-O do acetal no estado inicial.  
**Ddip** - Variação do momento dipolo entre o reagente e o Estado de Transição.  
**DG** - Variação da Energia Livre de Gibbs.  
**DG<sup>1</sup>** - Variação da Energia Livre de Gibbs para alcançar o Estado de Transição.  
s<sub>I</sub> - Constante de substituinte relativa a efeitos indutivos, utilizada em LFER bi e triparamétricas.  
q<sub>ij</sub> - Ângulo de ligação.  
mL - microlitro.  
s<sub>N</sub> - Fator de Blindagem do núcleo.  
**(O-H)<sub>ET</sub>** - Distância entre os átomos O-H no Estado de Transição, referente a ligação em formação.  
**(O-H)<sub>R</sub>** - Distância entre os átomos O-H no estado inicial, referente a ligação que em formação. Este valor é tomado como igual a infinito já que esta ligação não está presente nos reagentes.

$s_R$  - Constante de substituinte relativa a efeitos mesoméricos, utilizada em LFER bi e triparamétrica.

$n_R$  - Frequência de Ressonância de um dado núcleo.

$n_S$  e  $n_{ST}$  - Frequência de precessão do núcleo alvo e do núcleo padrão, respectivamente.

$n_x$  - Parâmetro estérico de Charton.

\***C** ou **C\*** - Carbono carbonílico ou carbono central do acetal.

[**H<sup>+</sup>**] - Concentração molar hidrogeniônica.

[**H<sub>2</sub>A**] - Concentração molar da espécie doadora de prótons diprotonica

[**HA**] - Concentração molar da espécie doadora de prótons monoprotônica.

Å - Angstrom

**B<sub>0</sub>** - Campo magnético aplicado

**B** - Identificação de reagente no Esquema 17.

**B2MBA** - di-(2-metilbutil) acetal do benzaldeído.

**BBA** - di-(n-butil) acetal do benzaldeído.

**BEA** - di-(etil) acetal do benzaldeído.

**BIPA** - di-(i-propil) acetal do benzaldeído.

**BTBA** - di-(t-butil) acetal do benzaldeído.

**BMA** - di-(metil) acetal do benzaldeído.

**BPA** - di-(n-pentil) acetal do benzaldeído.

**BSBA** - di-(s-butil) acetal do benzaldeído.

**BTPA** - di-(t-pentil) acetal do benzaldeído.

**CDCl<sub>3</sub>** - Clorofórmio deuterado.

**CG/MS** - Cromatografia gasosa com detector seletivo de massa.

**C<sub>i</sub>** - Constante de proporcionalidade entre as funções de onda do orbital atômico *i* e do orbital molecular.

**f<sub>i</sub>** - Função de onda do orbital atômico.

**C<sub>IP</sub>** - Carbono do anel benzênico ligado ao carbono carbonílico (carbono ipso).

**dip** - Momento dipolo.

**d<sub>max</sub>(C-O)<sub>BTBA</sub>** e **d<sub>max</sub>(C-O)<sub>BTBA/ET</sub>** - Comprimentos de ligação máximo das ligações C-O no reagente e no Estado de Transição, respectivamente.

**d<sub>med</sub>(C-O)** - Comprimento médio da ligação C-O

**D<sub>R-Met</sub>** - Energia de dissociação entre a ligação do grupo R com o radical metila.

**D<sub>R-t-But</sub>** - Energia de dissociação entre a ligação do grupo R com o radical t-butila.

**E** - Energia

**E.T.** - Estado de Transição.

**E<sub>Ang</sub>** – Fator de contribuição à Energia “de repulsão estérica” devido a fatores angulares.

**E<sub>Lig</sub>** – Fator de contribuição à Energia “de repulsão estérica” devido aos comprimentos de ligação.

**E<sub>NLig</sub>** – Fator de contribuição à Energia “de repulsão estérica” devido interação entre átomos não ligados quimicamente.

**E<sub>Rep</sub>** – Energia de “repulsão estérica”.

**E<sub>S</sub>** – Parâmetro estérico de Taft-Ingold.

**ETOD** – Etanol Deuterado

**E<sub>Tor</sub>** – Fator de contribuição à Energia “de repulsão estérica” devido as conformações das moléculas, fatores torsionais.

**f** - Frequência

**g** – grama.

**H** – Operador Hamiltoniano.

**HA<sub>1</sub>, HA<sub>2</sub>, ... , HA<sub>n</sub>** – Espécies doadoras de prótons

**HOMO** – Orbital molecular ocupado de maior energia (*Highest Occupied Molecular Orbital*).

**Hz** – Hertz.

**I** – Efeito Indutivo

**I** – Número Quântico spin do núcleo.

**k** ou **k'** – Constante de velocidades da reação alvo.

**K<sub>A</sub>** – Constante de acidez, ou dissociação, do ácido tampão.

**K<sub>A1</sub>** – Primeira constante de dissociação do ácido poliprótico (ác. succínico) usado como tampão.

**K<sub>A2</sub>** – Segunda constante de dissociação do ácido poliprótico (ác. succínico) usado como tampão.

**KCl** – Cloreto de Potássio.

**k<sub>H</sub>** – Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalizada pelo íon hidrônio.

**k<sub>H2A</sub>** – Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalisada pela espécie diprótica de um ácido poliprótico (succínico).

**k<sub>HA</sub>** – Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalisada por uma espécie doadora monoprotica ou correlata.

**k<sub>i</sub>** – Constante de proporcionalidade, ou constante de força, entre a E<sub>Lig</sub> e a variação do comprimento de ligação.

**k<sub>ij</sub>** – Constante de proporcionalidade, ou constante de força, entre a E<sub>Ang</sub> e a variação do ângulo de ligação

**k<sub>obs</sub>** – Constante de velocidade de pseudo primeira ordem observada.

**L** - litro

**l<sub>i</sub>** – Comprimento da ligação.

**LUMO** – Orbital Molecular desocupado de menor energia (*Lowest Occupied Molecular Orbital*).

**M** – Molar (mol/L).

**m/z** – Razão Massa por carga do fragmento.

**mL** - mililitro

**NaOH** – Hidróxido de Sódio.

**P** - Identificação de produto no Esquema 17

**pH** – logaritmo do inverso da concentração hidrogenionica.

**pK<sub>A</sub>** – logaritmo do inverso da constante de acidez (dissociação).

**ppm** – partes por milhão.

**R** – Efeito de ressonância.

**R** – Substituinte.

**r** – Raio de Van der Walls

**r** – Coeficiente de regressão linear.

**R<sub>g</sub>** - Substituinte na posição  $\gamma$ .

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**s** - segundo

**S** - Substrato

**SCN** – Grupo Tiocianato.

**T<sub>1</sub>** – Tempo de Relaxação.

**V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> e V<sub>3</sub>** – Constantes de campo de força usadas no cálculo de E<sub>Tor</sub> em função do ângulo diedro.

**X** - Substituinte

**Y<sub>H2A</sub>** – Variável linearizada, mostrada na Equação 26, para o cálculo das constantes de velocidade pelo método iterativo

**Y<sub>HA</sub>** – Variável linearizada, mostrada na Equação 25, para o cálculo das constantes de velocidade pelo método iterativo

**k<sub>H</sub><sup>X</sup>** – Valor médio da constante de velocidade de segunda ordem do íon hidrônio para a hidrólise de O-alkil acetal do benzaldeído, com substituinte X.

**k<sub>H</sub><sup>Me</sup>** – Valor médio da constante de velocidade de segunda ordem do íon hidrônio para a hidrólise de O-alkil acetal do benzaldeído, com substituinte Metila.

**<sup>1</sup>H-RMN** – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.

**<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub>** – Constante de acoplamento spin carbono próton.

**<sup>13</sup>C-RMN** – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13.

**<sup>17</sup>O-RMN** – Ressonância Magnética Nuclear de Oxigênio-17.

**UV** – Ultravioleta.

**Vis** – Visível.

**LFER** – Relação linear com a Energia Livre (*Linear Free Energy Relationship*).

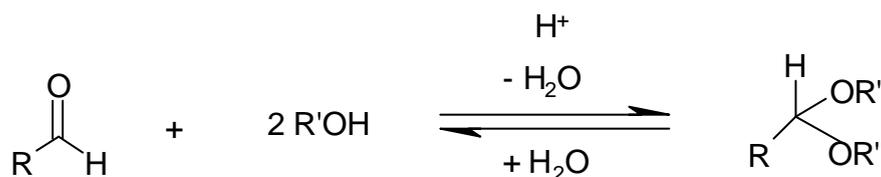
**SAR** – Relação Estrutura-Atividade (*Structure-Activity Relationship*).

**PAR** - Relação Propriedade-Atividade (*Property-Activity Relationship*).

# I. INTRODUÇÃO

## I.1 – Hidrólise Ácida de Acetais

Acetais são compostos orgânicos derivados da reação de adição nucleofílica de duas moléculas de grupo álcool a um aldeído. De forma semelhante as cetonas reagem para produzir cetais. Nestes compostos pode-se observar no átomo de carbono central, também conhecido por carbono central, a presença de duas ligações C- O típicas de éteres (Esquema 1).<sup>1,2</sup>



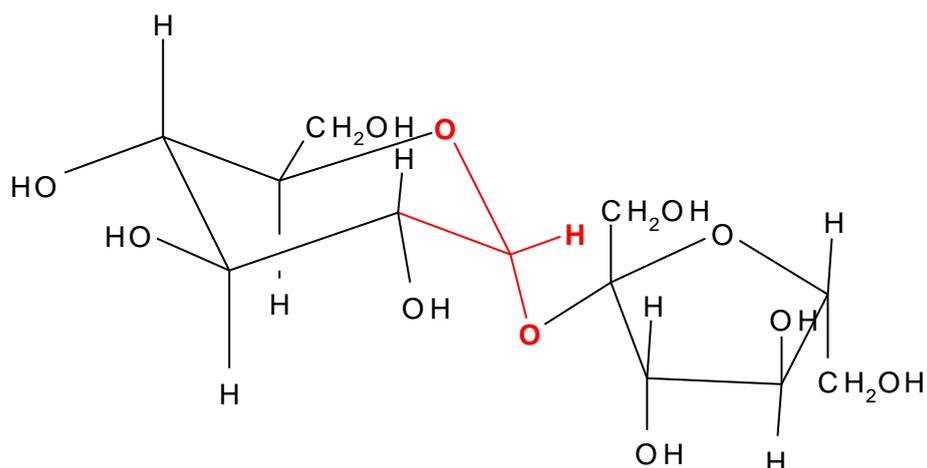
Esquema 1 – **Representação da reação de aldeídos com álcoois para a geração de acetais**

Como abordado anteriormente, os acetais têm estrutura típica dos éteres e, por isso, eles apresentam comportamentos similares, assim:

- São estáveis em meio básico e em presença de agentes oxidantes e redutores;
- Sofrem cisão ácida, diferenciando-se dos éteres devido à maior facilidade da cisão em presença de soluções diluídas dos ácidos minerais e/ou orgânicos.

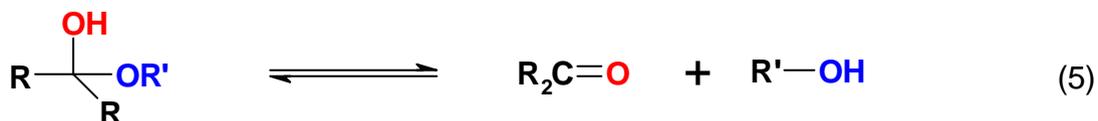
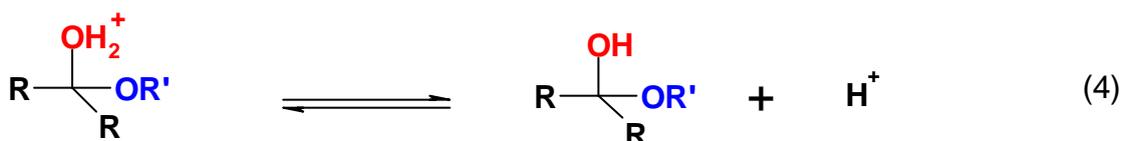
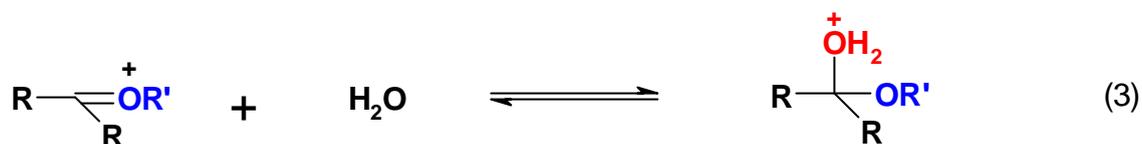
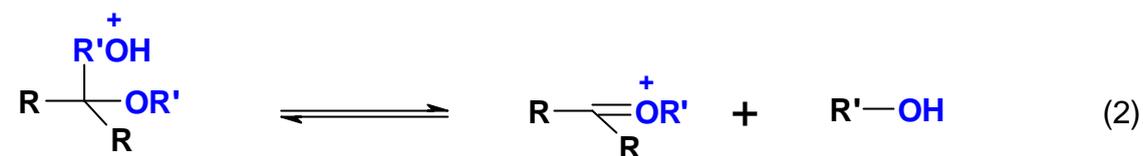
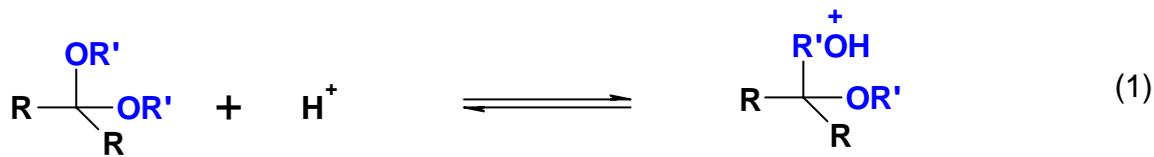
Por causa destes fatores, os acetais são extremamente utilizados em síntese orgânica como grupos protetores de carbonilas.

No entanto, não é somente pelo fato de ser utilizado como grupo protetor em sínteses que torna estes compostos objetos de investigação e importância na química, bem como em outras áreas da ciência. Acetais e cetais estão estruturalmente relacionados com outras classes de compostos. Dentre estas classes, cita-se aquela dos compostos glicosídeos que são de grande importância para os seres vivos, e cujas estruturas revelam que são acetais formados pela interação de álcoois com o grupo carbonila dos hidratos de carbono (Esquema 2).<sup>1</sup>



**Esquema 2** – Representação da molécula de sacarose (+).

Tem-se descrito a reação completa de hidrólise dos acetais envolvendo a ruptura de duas ligações carbono – oxigênio, a adição de uma molécula de água ao substrato e várias reações de transferência de prótons.<sup>3</sup> Assim, num primeiro momento, é importante verificar qual o passo determinante da reação, bem como a influência do processo de transferência de prótons.



**Esquema 3** – Representação esquemática de uma seqüência de etapas de hidrólise de acetais.

Sabe-se ainda que, em geral, o passo determinante na hidrólise dos acetais refere-se à formação do íon carboxonium<sup>3</sup> (Passo 2 do Esquema 3). Em alguns casos ocorre a clivagem da ligação C-O entre o carbono relativo a molécula do álcool e o oxigênio, conduzindo à formação de um alquil carbocátion.<sup>4</sup>

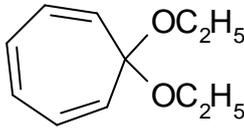
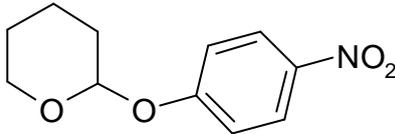
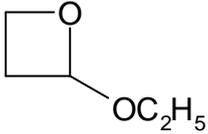
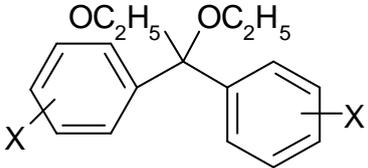
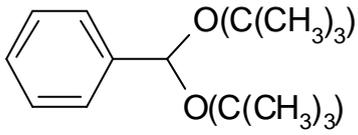
Para a grande maioria dos acetais, no entanto, a hidrólise ocorre via catálise ácida específica, com um mecanismo do tipo A1, envolvendo um pré-equilíbrio rápido de protonação da molécula do acetal, seguido de uma etapa determinante, unimolecular, que corresponde à quebra da ligação C-O, com a decomposição do intermediário formando uma molécula de álcool e um íon carboxônio (Passos 1 e 2 do Esquema 3).<sup>3</sup>

Entretanto, efeitos estereo-eletrônicos fazem com que determinadas moléculas de acetais apresentem catálise ácida geral pelo tampão<sup>3,5,6</sup>. Fife e Anderson<sup>5</sup> observaram este efeito na hidrólise do di t-butil acetal do benzaldeído. Eles postularam que a catálise ácida geral é observada para esta molécula devido à alta compressão estérica, facilitando a clivagem da ligação C-O.

Para os acetais que apresentam catálise ácida geral, a interpretação dos dados *via* mecanismo A1 é falho e, portanto, deve-se considerar alternativas mais complicadas. Por exemplo, acompanhando a hidrólise de 2-(*para*-fenil substituídos)-4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolanos, Fife<sup>7</sup> observou a presença de catálise ácida geral e, em conjunto com outras evidências observadas, apontou um possível mecanismo A2 com a assistência nucleofílica do solvente (água) sendo que, em geral, não é aceito o envolvimento da água como nucleófilo no Estado de Transição.<sup>3</sup>

Na Tabela 1 são listados uma série de acetais que apresentam catálise ácida geral pelo tampão, bem como, o fator determinante apontado como responsável por este efeito.

**Tabela 1** – Exemplos de acetais que apresentam catálise ácida geral, bem como os fatores determinantes.<sup>2</sup>

Substrato	Fator Determinante
	<p>Formação de íon carboxônio bastante estável</p>
	<p>Bom grupo de saída</p>
	<p>Tensão estérica do anel</p>
	<p>Substituintes arilas estabilizam o íon carboxônio formado</p>
	<p>Compressão estérica</p>

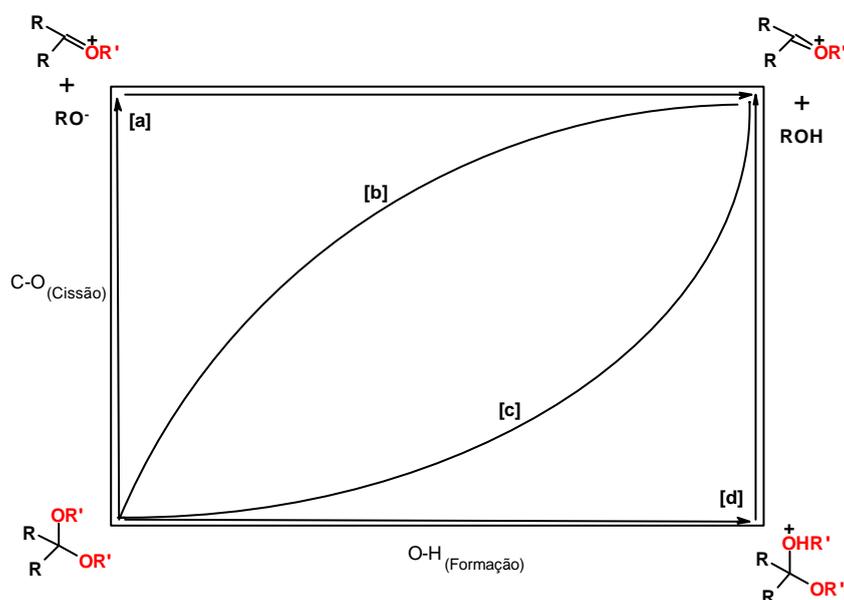
Desta forma, pode-se imaginar que a protonação do substrato na etapa determinante seja parcial ou completa, com a transferência do próton (protonação) ocorrendo em um passo distinto da quebra da ligação C-O (conforme o Esquema 3). Por outro lado, considera-se (é um postulado aceito) que a transferência do próton para o oxigênio ocorra de

maneira concertada com a quebra da ligação carbono-oxigênio, não sendo, porém, necessariamente simétrica nos acetais que apresentam catálise ácida geral.

Considera-se, portanto, os dois extremos no mecanismo geral:

1. O próton é completamente transferido e então a molécula de álcool é liberada formando o íon carboxonium.
2. Por ionização, o acetal pode formar um íon alcóxido e um carboxonium, sendo o alcóxido protonado em um segundo passo.

O diagrama esquemático de Moore-O'Feral demonstra o acima exposto, bem como o mecanismo ocorrendo de maneira concertada.

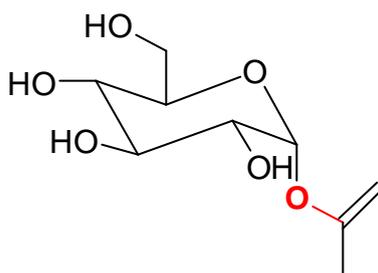


**Figura 1** – Representação esquemática da formação do íon carboxonium, etapa determinante na hidrólise dos acetais.

Assim o caminho de formação do íon carboxonium, que é referente a etapa determinante no processo de hidrólise, pode passar por: (a) que

representa a quebra da ligação C-O, com a formação do íon carboxonium e um alcóxido correspondente; (b) onde ocorre um mecanismo concertado com a quebra da ligação C-O conduzindo a formação da ligação O-H; (c) havendo o mecanismo concertado com a formação da ligação O-H conduzindo a quebra da ligação C-O e (d) com a transferência total do próton (Mecanismo A1).

Entretanto, para a hidrólise de acetais derivados do isopropenil glucopiranosídeos, não ocorre o mecanismo clássico com a formação do íon carboxonium, pois a quebra da ligação C-O, ocorre no carbono enólico, sendo a etapa determinante a protonação do carbono  $\beta$  da dupla ligação.<sup>4</sup>

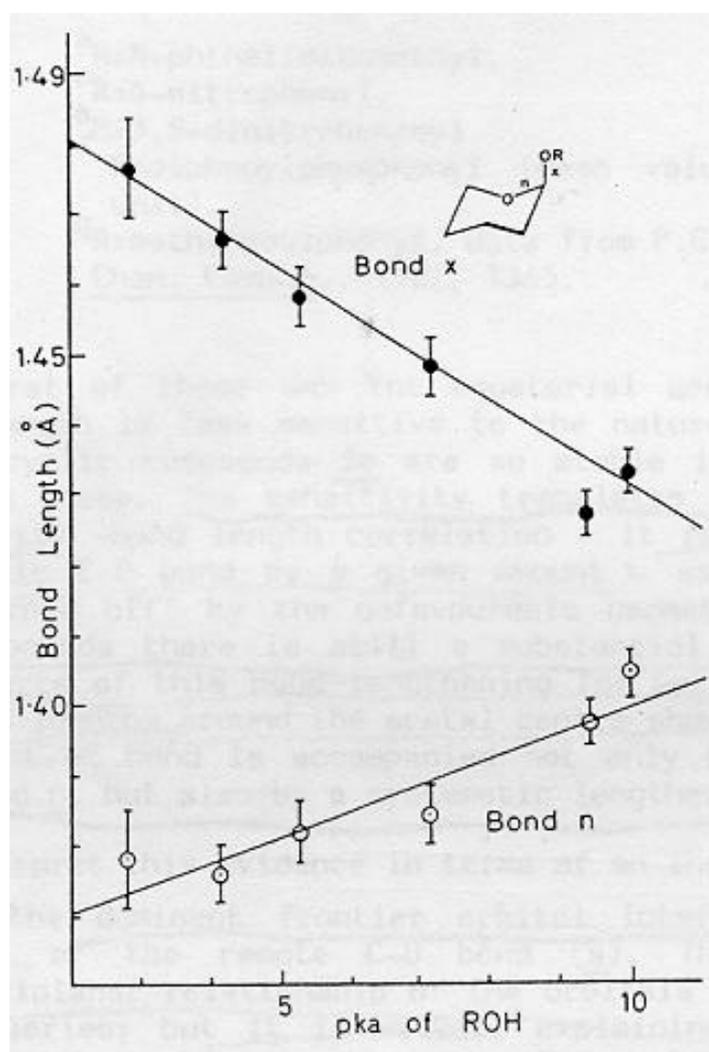


**Esquema 4** – Representação esquemática do anômero  $\alpha$  do isopropenil glucopiranosídeo.

Neste trabalho<sup>4</sup> os autores observam catálise ácida geral pelo tampão, além do fato de correlacionar a reatividade e os dados de deslocamentos químicos em  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN. A diferença de reatividade entre os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  é atribuída a efeitos de origem estérica, que tendem a fazer com que o anômero  $\alpha$  possua uma maior conjugação com a dupla ligação (aumento de efeito de ressonância).

A reatividade dos acetais está diretamente ligada a fatores estéricos e eletrônicos. Kirby<sup>8</sup> estudou a influência destes efeitos nos comprimentos

de ligações de algumas classes de compostos, tendo verificado que acetais, derivados de compostos 2-ariloxitetrahidropirano, apresentavam uma relação linear entre os comprimentos de ligação C\*-O, determinadas por cristalografia, no centro reacional, com o pK<sub>A</sub> do ácido conjugado do grupo de saída. Sendo que o pK<sub>A</sub> do ácido conjugado do grupo de saída está relacionado com a reatividade destes compostos, pois grupos retiradores de elétrons tornam os grupos arilas melhores grupos de saída.



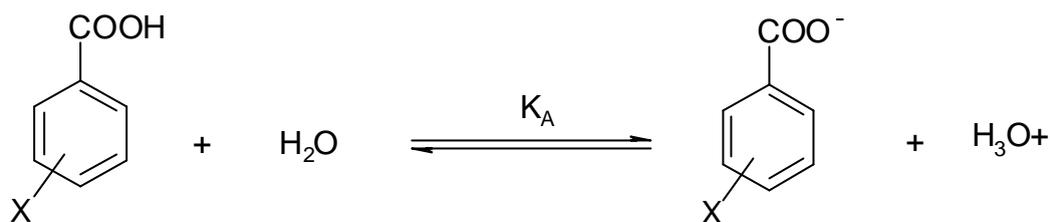
**Figura 2** - Gráfico da relação entre a ligação C\*-O, de 2-ariloxitetrahidropiranos e o pK<sub>A</sub> do ácido conjugado do grupo de saída.

## I.2 – Correlação Estrutura-Reatividade

Variações estruturais nas vizinhanças do centro de reação de compostos orgânicos modificam a reatividade das moléculas, alterando suas características eletrofilicas e nucleofilicas. Assim sendo, torna-se possível verificar o efeito da substituição na reatividade. O grau que uma dada reação responde à perturbação eletrônica, é uma medida da demanda eletrônica da reação, que é dependente do mecanismo.<sup>9</sup>

Nas reações polares, pode-se dizer que estas ocorrem pela interação entre um nucleófilo e um eletrófilo. A força da interação e a afinidade da reação é governada pela nucleofilicidade e eletrofilicidade dos reagentes, sendo que a inserção de grupos substituintes afetam estas propriedades influenciando, assim, a reação.

Entretanto, para que seja inferido a demanda eletrônica, é necessário que seja adotada e parametrizada uma metodologia. Louis Hammett<sup>11</sup> é responsável pelo desenvolvimento de uma técnica, amplamente difundida, para medir a influência eletrônica sobre a reação. Para tanto, foi utilizado uma reação modelo, no caso a ionização de ácidos benzóicos substituídos (Esquema 5). Foi adotado o átomo de hidrogênio como substituinte referência, desta forma, as constantes de substituinte de Hammett,  $\sigma$ , são definidas pela diferença entre os logaritmos das constantes de acidez ( $K_a$ ) do composto substituído com o ácido benzóico (substituinte = hidrogênio).<sup>9</sup>



**Esquema 5** – Modelo esquemático da reação de ionização de ácidos benzóicos substituídos.

O logaritmo da relação entre as constantes de dissociação do composto substituído e do composto referência é conhecido como constante do substituinte de Hamett ( $\sigma_X$ ), sendo diretamente proporcional a diferença entre as energias livres dos compostos, conforme exposto na equação 1:

$$\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0 \propto \log (K_{AX}/K_{AH}) = \sigma_X \quad (1)$$

Hammett observou que o plot logarítmico da constante de velocidade de segunda ordem,  $k$ , para a hidrólise de ésteres, em função da constante de dissociação dos ácidos benzóicos substituídos,  $K_{AX}$ , era linear para os casos onde os substituintes estavam em posições *meta* e *para* do anel benzênico, resultando a seguinte expressão:

$$\log K_{rel} \propto \log k'_{rel} = \rho\sigma \quad (2)$$

onde  $K_{rel}$  é a razão entre as constantes de acidez do composto frente a um composto de referência ( $K_{AX}/K_{AH}$ ) e  $k'_{rel}$  é a razão das constantes de velocidade da reação estudada, para o mesmo par de substrato ( $k'_X/k'_H$ ). O termo  $\rho$  é conhecido como constante da reação e é uma estimativa da

sensibilidade da reação estudada frente às mudanças estruturais, de origem eletrônica, se tratando de uma estimativa da demanda eletrônica da reação.

A equação 2 é, usualmente, denominada de equação de Hammett e é uma forma de correlacionar as mudanças produzidas na estrutura de um substrato frente à variação na Energia Livre de Ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ). Expressões deste tipo são conhecidas como LFER (Relação Linear da Energia Livre).

Obviamente, a equação de Hammett, não apresenta boa correlação em todas as reações testadas e apresenta desvios, em alguns casos, devido a fatores como os de origem estérica, entrópica e variação de ressonância.<sup>10</sup>

Um exemplo clássico é a solvólise de haletos de alquila terciários ( $\text{Ar-CR}_2\text{-Cl}$ ), cuja etapa determinante é ionização do composto. Neste caso, somente para grupos substituintes retiradores de elétrons a aplicação do modelo de Hammett resulta em boa correlação. Neste caso, observou-se que substituintes com pares de elétrons isolados e grupos alquilas, que exercem efeito mesomérico do tipo +R, aumentam a velocidade da reação de tal forma que o gráfico de Hammett não é linear.

Assim, Brown e Okamoto<sup>11</sup> definiram uma nova série de constantes de substituintes,  $\sigma^+$ , aplicável nesta situação e em outras reações similares,<sup>9</sup> que expressa o aumento da velocidade de reação devido a efeitos mesoméricos +R.

Posteriormente, observou-se a necessidade de separar os efeitos de substituintes, quando de origem eletrônica, em dois fenômenos físicos, indutivos (I) e mesoméricos (R), criando-se as correlações biparamétricas (*Dual-parameter correlation*), cuja expressão pode ser assim representada:<sup>12,13</sup>

$$\log k_{\text{rel}} = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R \quad (3)$$

onde os índices I e R referem-se aos termos indutivos e mesoméricos, ou de ressonância, esta diferenciação é de extrema utilidade, pois além de ajudar a esclarecer os mecanismos de interação do composto em função da substituição auxilia na interpretação da influência destes dois efeitos na estabilização do Estado de Transição da reação.

### I.2.1 – Influência de Efeitos Estéricos

Os efeitos estéricos, atribuídos à inserção de grupos substituintes na molécula, estão relacionados ao requisitos espaciais, podendo originar repulsões entre átomos não ligantes, tensões angulares e outros.

Mudanças entre as energias estéricas ( $E_{\text{rep}}$ ) dos reagentes e do estado de transição afetarão a energia de ativação e por conseqüência a velocidade de reação.

Pode-se citar três principais fontes de tensão estérica:

I – **Tensão Prelog**: Resultante de forças intramoleculares repulsivas de van der Waals, através do “*povoamento*” de determinada região da molécula com átomos ou grupos volumosos. Este tipo de tensão pode provocar deformações permanentes, como mudanças do comprimento de ligação.

II – **Tensão de Baeyer**: Distorções dos ângulos de ligação, isto pode ser originário de certos tipos de estrutura, como ciclopropano, ou repulsões entre átomos vizinhos.

III – **Tensão de Pitzer**: Deformações torsionais por rotações da ligação  $\sigma$ .

Efeitos estéricos podem influenciar a reação de formas diversas, podendo ser enumeradas, alguns exemplos:<sup>9</sup>

- a) Efeito de *orto* substituintes em anéis benzênicos: De maneira geral, a inserção de grupos volumosos na posição *orto* ao centro reacional, produz efeitos de origem estérica que tendem a inibir reações de substituição produzindo, então, desvios na equação de Hammett. Pode-se citar, como exemplo, a reação de nitração de alquil benzenos.
- b) Efeitos de Tensão F (direta = 'front'):<sup>14</sup> Neste caso observa-se inibição da reação. Pode gerar, em alguns casos, mudanças do mecanismo ou do próprio centro reacional (seleção estérica do sítio reacional), quando grupos alquilas volumosos próximo ao centro de reação são inseridos. Este fato dificulta o ataque do reagente ao sítio. Este tipo de efeito estérico é observado, por exemplo, em reações de substituição nucleofílica do tipo S<sub>N</sub>2 e reações de Diels-Alder.
- c) Inibição de efeitos de ressonância: Ocorre a redução do efeito mesomérico por efeito estérico. Um exemplo é a diminuição do efeito conjugativo de p-nitro compostos em anéis aromáticos, através da inserção de grupos alquilas em posições adjacentes ao grupo nitro.
- d) Aceleração estérica: Ocorre uma aceleração da taxa de reação, podendo em alguns casos ocorrer uma mudança do mecanismo reacional, devido à liberação (alívio) da tensão estérica ao passar de reagentes para o estado de transição. A compressão estérica inerente entre três grupos alquilas no substrato é denominado de tensão B (inversa= 'back').<sup>15</sup>

O efeito estérico sobre as taxas de reação é resultado das diferenças de energia de repulsão estérica entre os reagentes e o estado de transição (efeito estérico primário), permitindo aproximações que possibilitam correlacionar a taxa de reação a efeitos estéricos.

O modelo de Taft-Ingold<sup>16</sup>, que utilizou-se de reações de hidrólise de ésteres alifáticos sobre condições ácidas e básicas, introduziu o parâmetro  $E_s$ , que é uma medida do efeito estérico de um substituinte X em relação a um composto de referência, no caso em que o substituinte é o grupo metila, X=Me. Ingold propôs que em condições de hidrólise ácida os efeitos indutivos e mesoméricos podem ser desprezados, relacionando o parâmetro  $E_s$  diretamente com a diferença logarítmica das constantes de velocidade, conforme exposto a seguir

$$\log (k''_X/k''_{Me}) = E_s \quad (4)$$

onde  $k''$  é a constante de velocidade de hidrólise ácida de ésteres alifáticos reação estudada por Taft-Ingold.

Charton<sup>17,18</sup> introduziu um novo parâmetro para estimar os efeitos estéricos,  $v_X$ , que é baseado no tamanho intrínseco do substituinte.

$$v_X = r_X - r_H \quad (5)$$

onde  $r$  representa o raio médio de Van der Waals, e os sub-índices X e H referem-se ao substituinte e ao átomo de hidrogênio, respectivamente.

Dentro desse novo conceito, Charton agregou este parâmetro estérico em conjunto com os parâmetros de origem indutiva e mesomérica, num modelo de equação triparamétrica, que pode ser escrita na forma

$$\log (k_X/k_{Me}) = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + \psi V_X \quad (6)$$

onde  $\psi$  é uma constante que está relacionada a demanda estérica na reação.

Um exemplo de correlação triparamétrica, é obtida para a hidrólise alcalina de metil ésteres alifáticos:<sup>19, 20</sup>



$$\log k_Y = 3,14 + 1,75 \sigma_I + 3,75 \sigma_R - 2,90 \psi$$

**Esquema 6** – Representação esquemática do resultado do modelo triparamétrico aplicado a hidrólise alcalina de metil ésteres alifáticos.

### I.3 – Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

A espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) fundamenta-se no momento magnético do núcleo (associado ao spin nuclear) de certos elementos que permite a estes núcleos atômicos, apresentarem um número quantizado de orientações quando colocados em um campo magnético, cada qual com um certo nível de energia.

No estado mais baixo de energia a orientação do núcleo investigado estará o mais alinhada quanto possível com o campo magnético externo aplicado, enquanto que, no maior nível de energia adquirido pelo núcleo, a orientação deste estará o mais desalinhada possível em relação ao campo externo. O fenômeno de ressonância magnética nuclear envolve as transições entre estes níveis, que se dá pela absorção de energia.

O número de orientações adquiridas por um núcleo é dado por  $2I + 1$ , onde  $I$  é o número quântico spin. Núcleos como  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , por exemplo, possuem  $I = 1/2$ , podendo adotar duas orientações em um campo magnético, porém alguns núcleos como o  $^{12}\text{C}$  e o  $^{16}\text{O}$ , que possuem  $I = 0$ , não se orientam de acordo com o campo e são “invisíveis” em RMN.

A transição entre os níveis de energia, relativos às orientações do núcleo no campo magnético, pode ser induzida por absorção de rádio frequência, que é medida na forma de um sinal, convencionalmente denominado de deslocamento químico. A frequência ( $\nu_R$ ) que um dado núcleo entra em ressonância depende do núcleo, do campo magnético aplicado ( $B_0$ ) e do ambiente químico no qual o núcleo se encontra, conforme a equação de Larmor, a seguir exposta.<sup>21</sup>

$$\nu_R = \frac{\gamma B_0 (1 - \sigma_N)}{2\pi} \quad (7)$$

onde  $\gamma$  é o raio giroscópico do núcleo e  $\sigma$  é o fator de blindagem, primariamente é independente do campo magnético, mas é uma função do ambiente químico onde se encontra o núcleo, ou seja, é dependente de fatores eletrônicos, estéricos, de solvatação e outros.

Um dos motivos principais das diferenças de frequência de ressonância de dois núcleos distintos de um mesmo elemento é a nuvem eletrônica circulante ao redor do núcleo, que “blinda” ou “protege” este. A circulação destes elétrons resulta na geração de um campo magnético induzido, que se orienta em sentido oposto ao campo magnético aplicado. Assim cada núcleo, em função da circulação de elétrons em seu redor, experimenta um campo magnético distinto, diferente do campo aplicado.

O movimento dos elétrons ainda pode promover um efeito secundário, conhecido como anisotropia diamagnética, por exemplo, nas duplas ligações, o movimento dos elétrons tende a produzir um campo oposto ao aplicado no centro da ligação, mas reforça o campo magnético externo nas periferias.

Com a finalidade de facilitar a investigação dos núcleos estudados criou-se um parâmetro para medir o sinal de RMN, visto que a frequência de precessão é função do campo magnético aplicado. Desta forma, convencionou-se o deslocamento químico como sendo:

$$\delta = \frac{\nu_s - \nu_{ST}}{f} \quad (8)$$

onde  $\delta$  é o deslocamento químico do núcleo, dado em ppm,  $\nu_s$  e  $\nu_{ST}$  são as frequências de precessão do núcleo estudado e do padrão (Tetrametil silano (TMS) para  $^1\text{H}$  RMN) , respectivamente, dados em Hz, e  $f$  é a frequência operante do instrumento, dada em MHz.

Quando se analisa um espectro de RMN muitas vezes não se observa um único sinal no deslocamento químico referente a espécie do átomo em estudo, mas sim dois, três ou mais picos. Esta multiplicidade dos sinais se deve a um acoplamento spin-spin, em outras palavras o desdobramento dos sinais se deve a uma interação entre o núcleo alvo e os núcleos nas suas proximidades.

Deste desdobramento de sinais temos um outro parâmetro bastante útil em Ressonância Magnética Nuclear, a constante de acoplamento, a qual é determinada pela distância entre os picos num multipletto, e mede a eficiência do acoplamento spin-spin.

A constante de acoplamento é função de vários fatores e dentre eles podemos citar a hibridização da ligação, principalmente no caso da  $^1J_{C-H}$ , fatores estruturais e a carga nuclear efetiva.<sup>22 e 23</sup>

### **1.3.1 – Efeitos estéricos e eletrônicos em ressonância magnética nuclear, RMN**

Sabe-se que efeitos eletrônicos e estéricos têm influência marcante no sinal de RMN. A introdução de grupos substituintes numa molécula pode produzir o deslocamento do sinal observado devido a fatores de origem indutiva, mesomérica ou estérica, estando este último ligado a interações de repulsão de Van der Waals e mudanças na conformação da molécula.

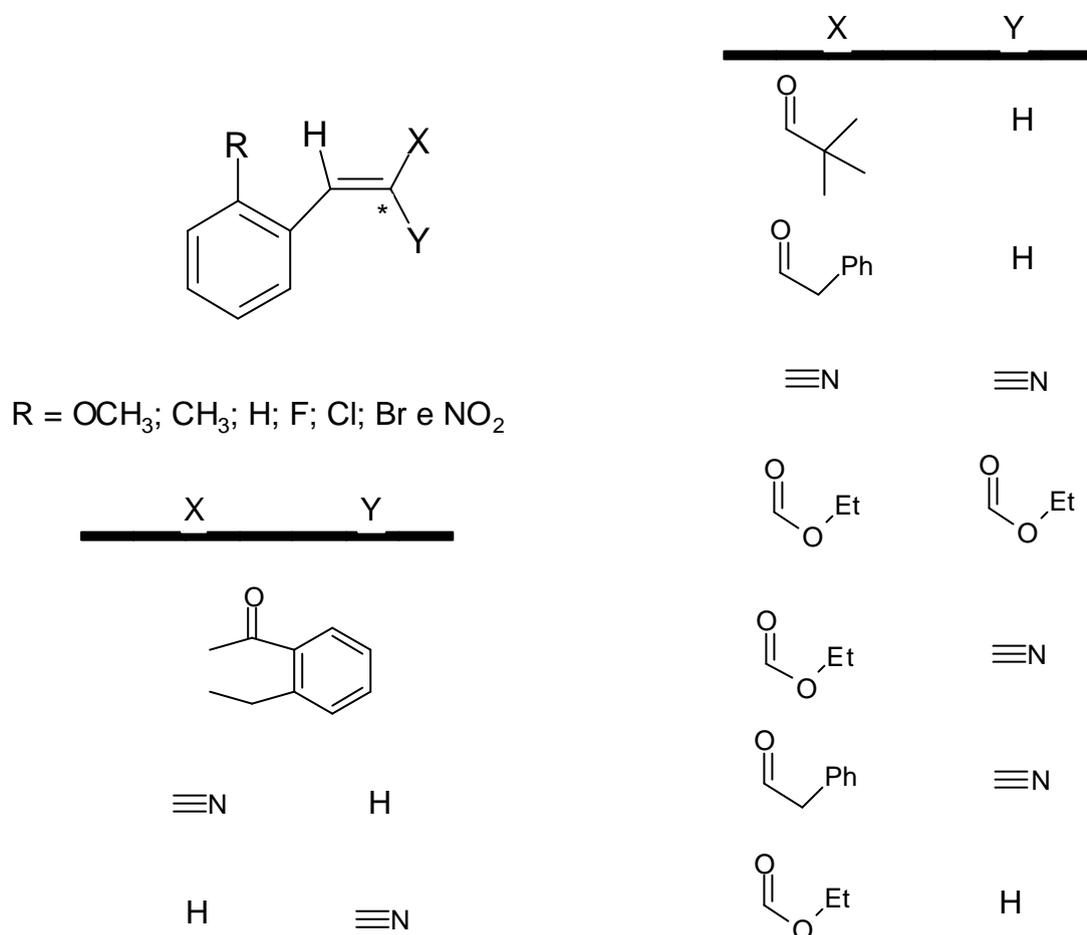
Robinson e col.<sup>24</sup>, por exemplo, analisaram a influência dos substituintes no deslocamento químico de  $^{13}C$  do átomo de carbono  $\beta$  em séries de estirenos orto-substituídos, conforme mostrado no Esquema 7.

Neste trabalho, Robinson e col.<sup>24</sup> utilizaram duas metodologias para a análise e correlação dos dados: o tratamento biparamétrico padrão, segundo o modelo de Taft e Lewis<sup>13</sup>, com parâmetros de origem mesomérica e indutiva, e o tratamento de uma equação triparamétrica, onde é adicionado a estes um parâmetro de origem estérica.

Foi verificado que a utilização de equações biparamétricas não satisfaziam completamente as mudanças observadas no deslocamento químico do núcleo alvo, apresentando coeficientes de correlação máximos de 0,950.

Entretanto, a utilização de equações triparamétricas, com a inclusão de parâmetros de origem estérica, mostrou uma melhora significativa no

tratamento dos dados, tornando os coeficientes de correlação na ordem de 0,987 a 0,992.

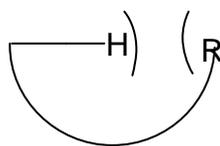


**Esquema 7** – Representação das séries de compostos estudados por Robinson e colaboradores<sup>24</sup>, onde é indicado o átomo de carbono β (\*) na molécula.

Como ponto relevante do trabalho, os autores observaram que a influência dos efeitos estéricos pode comprometer de 10 a 30 % do total da influência do grupo substituinte no deslocamento químico do carbono β nas séries dos estirenos orto-substituídos estudados.

Entretanto, a maneira como os efeitos de origem estérica atuam sobre o centro estudado dependerá de como a estrutura da molécula irá variar de acordo com a perturbação provocada, influenciando o espectro de ressonância magnética nuclear e seus parâmetros. Um exemplo típico é o estudo realizado por Baliah<sup>25</sup>, onde foi observada, para as moléculas de 2-alkil anisóis, a diminuição nos tempos de relaxação longitudinal ( $T_1$ ) em RMN de  $^{13}\text{C}$  do átomo de carbono do grupo metóxi com o aumento de carga estérica, relacionando este fator com uma restrição da rotação da ligação  $\text{O-C}_{\text{Ar}}$  e um aumento da ressonância devido a fatores estéricos. Entretanto, os anisóis 2,6-dissubstituídos apresentavam um aumento do tempo de relaxação ( $T_1$ ) em relação aos compostos 2-substituídos, o que foi atribuído a posição do grupo metóxi fora do plano do anel benzênico.

A influência de fatores estéricos nos deslocamentos químicos de determinados núcleos pode ser explicada pela polarização induzida de uma ligação por interações repulsivas de Van der Waals. No caso do aumento da perturbação estérica sobre uma ligação C-H, através do aumento da carga estérica ao redor dos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono, há um movimento de elétrons do átomo de hidrogênio para o átomo de carbono, implicando na blindagem do núcleo de  $^{13}\text{C}$ .<sup>21 e 23</sup>



**Esquema 8** – Representação esquemática de uma molécula imaginária onde um grupo volumoso (R) se encontra próximo a um átomo de hidrogênio, aumentando a perturbação estérica sobre a ligação C-H.

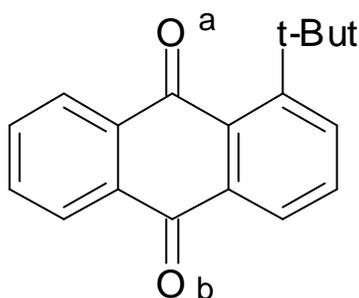
Guy e colaboradores<sup>26</sup>, trabalhando com moléculas de tiocianobenzenos 2 e 2,4 substituídos, observaram influência marcante de efeitos de origem estérica sobre o deslocamento químico do átomo de carbono do grupo SCN, que foi atribuído a um mecanismo de desblindagem por interações repulsivas de Van der Waals. Neste caso, a densidade de elétrons  $\pi$  ao redor do átomo de carbono do grupo SCN seria reduzida por repulsões eletrostáticas entre os orbitais do grupo substituinte e aqueles da ligação  $C\equiv N$ .

Gschwendter e Schneider<sup>27</sup> observaram distorções de origem estérica no deslocamento químico de certos núcleos em  $^1H$  RMN de alguns esteróides mono substituídos (3- e 5- colestanos e  $17\alpha$ - estrenos), as quais podem ser atribuídas a alterações nas geometrias das moléculas, que mudam o mecanismo de blindagem sobre o núcleo estudado. Neste caso, os autores atribuíram as mudanças, originadas por fatores estéricos, a uma polarização de carga da ligação C-H, provocada pelo aumento da carga estérica sobre os átomo hidrogênio da ligação em questão.<sup>21</sup>

Em RMN, além dos núcleos de  $^{13}C$  e  $^1H$  tradicionalmente estudados, outros também podem ser utilizados para fornecer subsídios importantes da influência de fatores estéreo-eletrônicos na molécula, como é o caso do núcleo de  $^{17}O$  que, em determinados casos, tem apresentado mais sensibilidade às mudanças estruturais.<sup>28-32</sup>

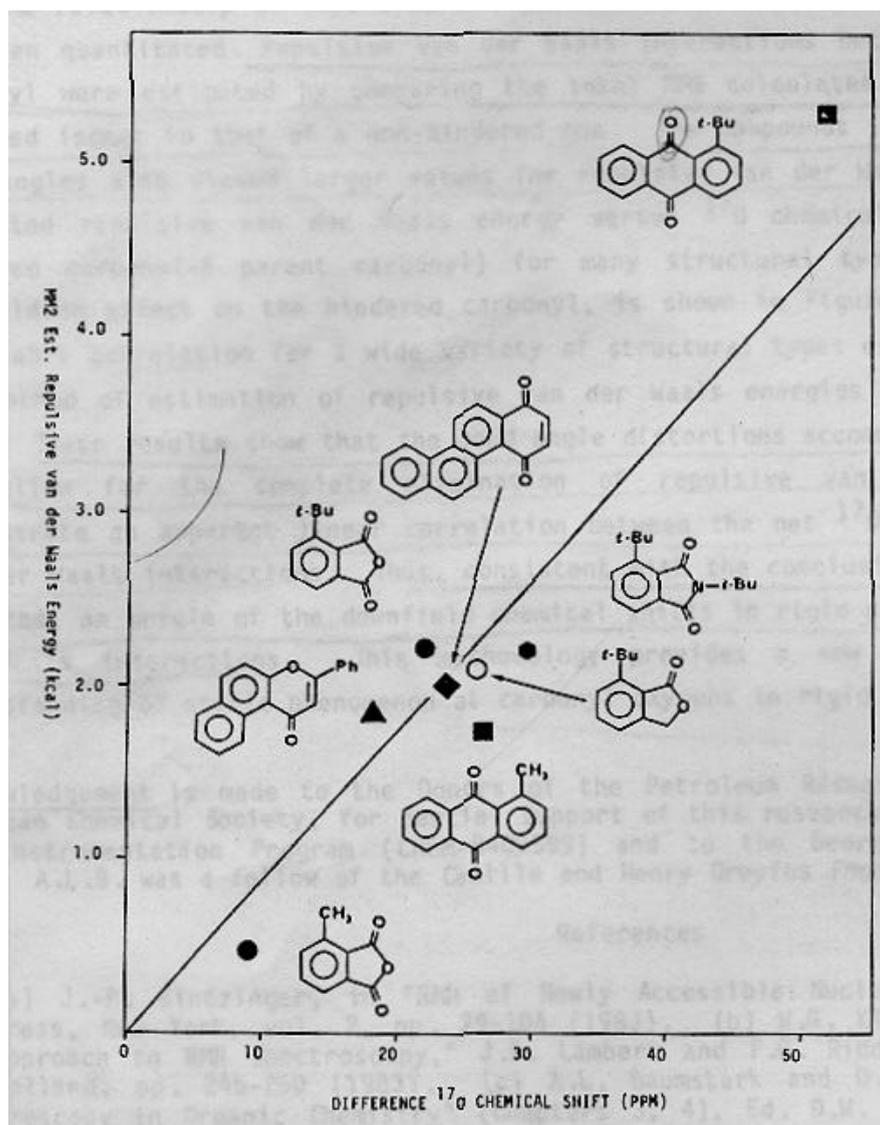
Um exemplo clássico é o estudo realizado por Baumstark e col.<sup>32</sup> de RMN de  $^{17}O$  em carbonilas estericamente impedidas de certas quinonas e flavonas. Nestes casos tem sido observada expressiva desblindagem dos núcleos que sofrem influência de efeitos estéricos, com variações na ordem de até 50 ppm em relação às carbonilas não impedidas estericamente.

Foi demonstrado, através de cálculos computacionais, e confirmado por difração de Raio-X, que a carbonila estericamente impedida da 2 t-butil antraquinona, que apresentou a maior diferença no deslocamento químico, possuía uma alteração no ângulo normal de ligação de 120° para 125°, atribuída ao aumento de carga estérica sobre a mesma.<sup>32</sup>



**Esquema 9** – Representação da molécula de 2 t-butil antraquinona, onde pode ser observado a carbonila estericamente impedida (a) .

Neste mesmo trabalho é demonstrado uma correlação linear das interações repulsivas de Van der Waals, representadas pela energia de repulsão de Van der Waals, calculada por mecânica molecular, com a diferença dos deslocamentos químicos entre as carbonilas, que sofrem influência estérica e aquelas nas quais fatores de origem estérica são ausentes, conforme mostrado na Figura 3.



**Figura 3** – Correlação das interações repulsivas de Van der Waals com o valor das diferenças de deslocamento químico em <sup>17</sup>O, mostrados no trabalho de Baumstark.<sup>32</sup>

#### I.4 – Modelagem Molecular

Modelagem molecular refere-se à utilização de modelos matemáticos, baseados em conceitos mecânicos moleculares e/ou mecânicos quânticos, nas determinações da estrutura molecular e de

propriedades físico-químicas do composto. Ela é um complemento de métodos clássicos experimentais, tais como a cristalografia de Raio-X e espectrometria vibracional.

A importância e a evolução da utilização de modelos teóricos na determinação da estrutura de uma molécula alvo, deve-se a flexibilidade e correlação com dados experimentais.

Para melhor entender o advento de cálculos computacionais, utilizados na obtenção de parâmetros estruturais, deve-se retornar ao início do século, mais precisamente aos conceitos introduzidos por Broglie e Schrödinger.<sup>33</sup>

Assim, pode-se estudar um sistema subatômico dentro de um sistema molecular, bem como a possível descrição de propriedades e características destes sistemas. Entretanto, a definição matemática do átomo dentro da molécula, está também associada a definição das ligações entre os átomos que produzem a estrutura molecular, tornando o sistema mais complexo a medida que aumenta o número de átomos que compõe a molécula o que, em muitos casos, torna impraticável a resolução dos sistemas de equações usados para definir o sistema.

Desta forma, a aplicação de um método, clássico ou quântico, deverá atender a três condições básicas:

- I) Aproximações específicas, particularizando e criando diferentes abordagens do sistema em questão;
- II) Competitividade do método empregado com métodos experimentais disponíveis;
- III) Implementação da velocidade de processamento proporcional a complexidade do sistema estudado.

Pode-se, então, dividir os modelos computacionais para a determinação da estrutura molecular em dois grandes grupos: os métodos mecânico-moleculares e os mecânico-quânticos

#### **I.4.1 – Métodos Mecânico-Moleculares**

Entre os principais métodos de modelagem molecular, aqueles que apresentam maior simplicidade, rapidez e melhor compreensão dos cálculos são os métodos mecânicos-moleculares, conhecidos também por métodos clássicos. A sistemática de cálculo engloba uma série de equações matemáticas que consideram a coleção de átomos de uma molécula unidos entre si por forças harmônicas ou elásticas, cujo somatório constituirá o **campo de força**<sup>33,34</sup>, podendo ser descritos por equações clássicas da física.

A molécula é analisada observando o campo de força da mesma e impondo-se restrições ao sistema de forma que a energia de sua conformação mais estável seja calculada. Essa energia é denominada de **energia de repulsão estérica** ( $E_{rep}$ ), sendo representada, principalmente, pela combinação das contribuições dos comprimentos ( $E_{lig}$ ) e ângulos ( $E_{ang}$ ) de ligação, dos ângulos torsionais ( $E_{tor}$ ) e interações entre átomos ou grupos não ligantes ( $E_{nlig}$ ) (Equação 9). Outras interações podem ser adicionadas para compor o campo de força.

$$E_{rep} = E_{lig} + E_{ang} + E_{tor} + E_{nlig} \quad (9)$$

Cada termo da equação 9 é representado por um conjunto de equações, devidamente escolhidas para definir o sistema. Assim, partindo-se de uma geometria inicial, é calculada a energia do sistema e

então, por um processo iterativo, os parâmetros como comprimentos e ângulos de ligação, são variados até que a equação 9 atinja um valor mínimo. No primeiro termo a contribuição é representada pelo somatório das deformações de todas as ligações da molécula, e a lei de Hooke é utilizada para representar a energia necessária para estirar ou comprimir cada ligação (Equação 10), onde  $k_i$  é uma constante de proporcionalidade e depende do

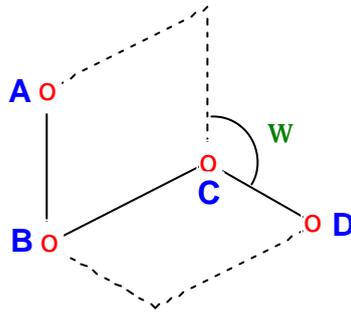
$$E_{lig} = \sum_{i=1}^N k_i (l_i - l_i^0)^2 \quad (10)$$

tipo de ligação e da identidade dos átomos,  $l_i$  é o comprimento da ligação  $i$  e  $l_i^0$  o comprimento padrão.

A contribuição das vibrações angulares para a energia de repulsão estérica, também é obtida pelo somatório das deformações angulares e é expressa pela Lei de Hooke (Equação 11), onde  $k_{ij}$  é uma constante de proporcionalidade,  $\theta_{ij}$  é o ângulo entre duas ligações e  $\theta_{ij}^0$  é o valor padrão do ângulo.

$$E_{ang} = \sum_{i < j}^N k_{ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 \quad (11)$$

O termo referente à energia torsional representa a energia necessária para a rotação ao redor de ligações simples, sendo que neste caso estarão envolvidos três ligações e quatro átomos.



**Esquema 10** – Representação do ângulo diedro ( $\omega$ ) definido para quatro átomos (A, B, C e D).

A forma mais utilizada para se representar a Energia Torsional tem sido através da série de Fourier, demonstrada na Equação 12, onde  $\omega$  é o ângulo diedro e as constantes  $V_1$ ,  $V_2$  e  $V_3$  são escolhidas de forma que o campo de força reproduza conformações conhecidas para moléculas simples.

$$E_{tor} = \sum V_1(1 + \cos \omega) + V_2(1 - \cos 2\omega) + V_3(1 + \cos 3\omega) \quad (12)$$

A contribuição devido às interações entre átomos e/ou grupos não-ligantes pode ser melhor representada em função da variação da energia potencial com a distância entre dois átomos, sendo bastante conhecida, para este propósito, a utilização da função de Lennard-Jones (Equação 13), onde  $\xi$  é o mínimo da função de energia

$$V(r) = 4\epsilon \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (13)$$

potencial,  $r_0$  a distância na qual a função e energia potencial é igual a zero (o primeiro termo ( $r^{-12}$ ) representa as interações repulsivas e o segundo termo ( $r^{-6}$ ) as forças de dispersão de London).

### I.4.2 – Métodos Mecânicos Quânticos

No início do século XX, houve o advento de uma teoria que surgiu para explicar as falhas da mecânica clássica quando aplicada às transferências muito pequenas de energia, ou quando partículas de massa ínfima, como átomos e moléculas, estão envolvidas. Assim, a observação da transferência de energia em valores discretos chamados *quantum*; a descoberta do efeito fotoelétrico e da difração de elétrons, que conduziram a verificação da dualidade partícula-onda; e as considerações de Niels Bohr, levaram a um novo caminho na definição da estrutura da matéria, o da Mecânica Quântica.<sup>33</sup>

Nos métodos de cálculos baseados na mecânica quântica, considera-se como ponto central a determinação de um conjunto de orbitais moleculares ocupados pelos elétrons da molécula, de forma a fornecer a esta a menor energia possível. Estes orbitais moleculares podem ser construídos pela combinação de orbitais atômicos, sendo amplamente utilizado o método de *combinação linear de orbitais atômicos* (LCAO) (Equação 14), onde  $\Psi$  representa a função de onda do orbital molecular,  $C_i$  é uma constante e  $\phi_i$  representa os orbitais atômicos.

$$\Psi = \sum C_i \phi_i \quad (14)$$

Em 1926, o físico austríaco Erwin Schrödinger propôs uma equação para encontrar a equação de onda de qualquer sistema, conhecida por **Equação de Schrödinger**, atualmente utilizada para descrever sistemas moleculares e prever estrutura-reatividade.

$$HY = EY \quad (15)$$

A Equação (15) descreve uma *equação de valores possíveis*, a qual é definida como: operador X função = fator constante X função. Assim, a energia do sistema representada por E é definido como *valores possíveis*, e a função de onda  $\Psi$  é uma *função permitida*, sendo H um operador matemático, conhecido por Operador Hamiltoniano.

Na descrição de sistemas moleculares, a química quântica fundamenta-se na resolução da equação de Schrödinger. Para tanto, existem duas sistemáticas para abordar o problema. A primeira, representada por métodos conhecidos por ***ab-initio***, está empenhada na resolução da equação supramencionada, minimizando, tanto quanto possível, o uso de aproximações indispensáveis para a sua solução. A segunda, conhecida por métodos ***semi-empíricos***, utiliza-se da substituição de integrais (impostas pela equação) por parâmetros experimentais.

Os cálculos *ab-initio* estão fundamentados na resolução direta da equação de Schrödinger, utilizando-se de conjuntos de base mínimos para os cálculos. Na maioria dos casos, o conjunto de base de cada orbital atômico é construído sobre um conjunto de funções Gaussianas de probabilidade,<sup>35,36</sup> sendo as bases do tipo STO-nG (***Orbitais do tipo Slater*** com *n* funções Gaussianas) as mais simples disponíveis para os cálculos.

A utilização dos métodos de cálculos *semi-empíricos* é, sem dúvida, a mais popular dentro da química quântica. A metodologia de cálculo utiliza as mesmas aproximações dos métodos *ab-initio*, diferenciando-se pela utilização restrita do conjunto de bases (um orbital s e três p (px, py e pz) por átomo) e por negligenciar as integrais de sobreposição. Dentre os métodos mais conhecidos estão o MNDO<sup>37,38</sup> e AM1<sup>39</sup>.

## II. PARTE EXPERIMENTAL

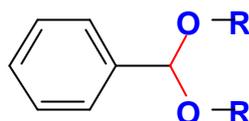
### II.1 - Materiais

Foram utilizados os reagentes e solventes a seguir listados:

- Ácido Acético Glacial – Reagen
- Ácido Fórmico (Solução aquosa de 40% v/v) – CAAL
- Ácido Succinico – BDH
- Ácido Fosfórico (Solução aquosa de 85% v/v) – Nuclear
- Álcoois: metanol; i-propanol; n-butanol; s-butanol; t-butanol; n-pentanol; t-pentanol; 2-metil butanol-1 – Grupo Química; Merck; Aldrich.
- Hidróxido de Potássio – Grupo Química
- Cloreto de Potássio – Sigma
- Éter Eílico anidro – Merck
- Acetonitrila – Aldrich
- Clorofórmio Deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) – Aldrich
- Etanol Deuterado ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{OD}$ ) – Aldrich
- $\alpha,\alpha$ -Dicloro Tolueno – Aldrich
- Solução 1,012 M de Hidróxido de Sódio – Aldrich
- Solução 0,1 M de Ácido Clorídrico (titrisol) – Merck
- Água bidestilada ou tratada por ultrafiltração por processo Millipore.

### II.1.1 – Preparação dos Substratos

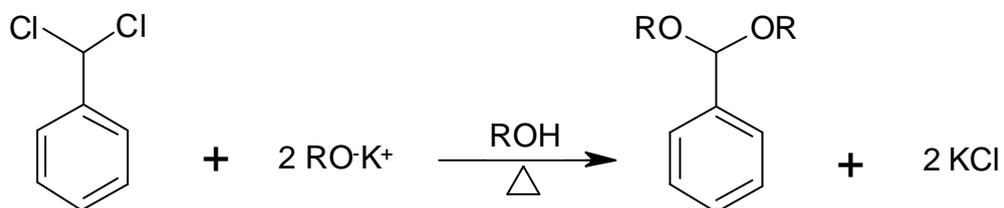
Os substratos di-O-álquil derivados do benzaldeído preparados estão listados no Esquema 11



**R = metil (BMA), n-butil(BBA), n-pentil (BPA), 2- metilbutil(B2MBA), i-propil (BIPA), s-butil (BSBA), t-butil (BTBA), t-pentil (BTPA).**

**Esquema 11** – Listagem dos acetais sintetizados e estudados neste trabalho.

As preparações sintéticas seguiram o procedimento descrito por Cawley e Westheimer<sup>40</sup>, que consiste de uma reação de substituição nucleofílica entre os correspondentes álcoois e o  $\alpha,\alpha$ -dicloro tolueno.



**Esquema 12** – Esquema reacional da rota de preparação dos di-O-álquil derivados do benzaldeído.

O procedimento experimental consiste das seguintes etapas:

- a) **Preparação do alcóxido de potássio:** É realizada através da reação de potássio metálico com excesso de álcool anidro na temperatura ambiente e sob agitação até a completa liberação de hidrogênio gasoso.
- b) **Reação do alcóxido de potássio com o  $\alpha,\alpha$ -dicloro tolueno:** À solução alcoólica de um equivalente de alcóxido de potássio é adicionado, gota a gota, meio equivalente do reagente  $\alpha,\alpha$ -dicloro tolueno. Após a completa adição, a solução resultante é mantida sob refluxo durante três horas.
- c) **Separação e purificação do substrato:** Terminado o refluxo, o excesso de álcool foi retirado do meio por destilação através de um evaporador rotatório. Da pasta sólida branca-amarelada resultante, o acetal era extraído com éter etílico anidro. Em seguida, o solvente era removido por meio de evaporador rotatório, resultando um líquido incolor e viscoso. O extrato bruto do acetal era, finalmente, purificado por destilação à vácuo. O rendimento médio obtido através desta metodologia foi de aproximadamente 55%.
- d) **Caracterização:** Os acetais preparados foram caracterizados por  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e/ou CG/MS.

## **II.2 - Métodos**

### **II.2.1 – Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  RMN (50,27 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker, modelo AC-200, com resolução digital de 0,3 Hz, a 25 °C. Em todas as amostras foi utilizado TMS como padrão interno.

As amostras foram preparadas usando  $\text{CDCl}_3$  como solvente, sendo que para os experimentos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, a concentração de acetal no tubo era na ordem de 1,5 M.

Para os acetais BTBA, BIPA e BBA também foram obtidos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN em ETOD, com a finalidade de observar o efeito específico do solvente no deslocamento químico do núcleo de interesse.

### **II.2.2 – Espectrometria de Massa**

Os espectros de massa foram obtidos num aparelho CG/MS Shimadzu QP-2000A. Os acetais dissolvidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram injetados em um cromatógrafo gasoso, com uma coluna capilar apolar CBP1. Foi realizado um gradiente de aquecimento de 40 a 310 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, permanecendo a temperatura da coluna em 310° C por 5 minutos. Os espectros de massa foram obtidos a 250 °C com uma fonte de impacto de elétrons (EI) de 70 eV.

### II.2.3 – Cinéticas de hidrólise dos acetais

**Estimativa das constantes de acidez dos ácidos usados:** Nas condições do experimento, força iônica constante ( $[KCl] = 0,5 \text{ M}$ ), foram realizados experimentos para determinar o real valor das constantes de acidez do ácido usado, bem como, o desvio dos valores reportados na literatura, sem a adição de sal.

A uma solução de 1,012 M de NaOH (Aldrich), foi adicionado uma quantidade suficiente de KCl, de forma a que este possuísse uma concentração de 0,5 M na solução. Esta solução alcalina foi titulada com outra solução padrão de 0,1 M de HCl (titrisol), tendo sido obtido uma concentração real de 1,016 M de base.

Um volume inicial de 50 ml de solução do ácido usado como tampão (fórmico, acético, fosfato ou succínico), com concentração inicial de 0,1 M, na presença de 0,5 M de KCl, foi titulada com a solução de base acima mencionada, anotando-se o pH em função do volume adicionado.

As curvas de titulação obtidas foram utilizadas para calcular os valores dos logaritmos das constantes de acidez (pKa), conforme descrito na literatura.<sup>41</sup>

**Preparação das soluções de tampão:** As soluções dos tampões foram preparadas a partir dos seus respectivos ácidos: ácido succínico, ácido fórmico, ácido acético e ácido fosfórico. Todas as soluções foram preparadas em água bidestilada e purificada por ultrafiltração (millipore). Uma quantidade pré determinada do ácido, era pesada e dissolvida em quantidades de água próximas de 20 ml. A força iônica era mantida constante acrescentando-se cloreto de potássio suficiente para resultar uma concentração final em KCl de 0,5 M. A esta solução

resultante, era adicionada, gota a gota, uma solução de NaOH até atingir-se o pH desejado. Ajustado o pH da solução, o volume era completado para 25 ml.

**Preparação das soluções estoques:** As soluções estoques dos substratos foram preparadas dissolvendo-se a quantidade adequada em 10 ml de acetonitrila seca para resultar uma concentração final de  $8,0 \times 10^{-3}$  M.

**Procedimento cinético:** A reação de hidrólise dos acetais foi acompanhada usando-se um espectrometro UV/Vis Hewlett-Packard HP-8452-A, seguindo-se a variação da banda de absorção em 250 nm, referente ao aparecimento do benzaldeído.

Numa cubeta de quartzo, mantida em um compartimento termostaticado, eram adicionados 2 ml da solução tampão. Eram então acrescentados 10  $\mu$ l da solução estoque do substrato, sendo que a concentração inicial na cubeta era de  $4,0 \times 10^{-5}$  M.

O valor da constante de velocidade observada de primeira ordem era calculada usando o software HP-89532-K, do próprio equipamento. Cada resultado corresponde a média de três análises cinéticas.

#### **II.2.4 – Cálculos Computacionais**

Os cálculos computacionais foram realizados pela equipe do Professor Farah, no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, através do pacote computacional SPARTAN, e seguiram o procedimento a seguir descrito:

- a) análise conformacional dos acetais com R= H, Me, Et, i-Prop, t-But e i-Pent, por mecânica molecular (campo MMF3);
- b) otimização de geometria por método semi-empírico PM3 dos mínimos obtidos em (a);
- c) pesquisa do estado de transição da espécie Acetal...H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> conforme Figura 4;



**Figura 4** – Esquema estrutural do Estado de Transição (Acetal ... H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>) para o BMA.

- d) otimização de geometria dos reagentes por DFT (pBP/DN\*\*) para cada mínimo obtido em (b);
- e) cálculo da energia para cada estado de transição por DFT (pBP/DN\*\*) obtido em (c).

Deste modo obteve-se uma estimativa da variação do momento de dipolo indo de reagentes para estados de transição hipotéticos:



### III. RESULTADOS

#### III.1 – Dados espectrométricos

##### III.1.1 – Espectrometria de massa

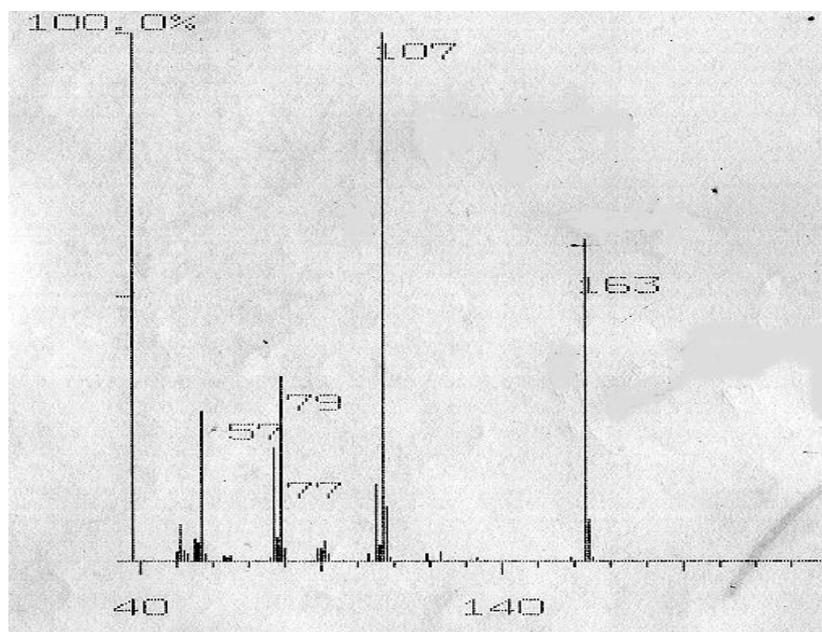
A técnica de espectrometria de massa foi utilizada para caracterização dos compostos estudados. Os substratos foram submetidos a cromatografia gasosa com detector seletivo de massas, de acordo com a metodologia exposta na “Seção Experimental”. Em todos os casos, o cromatograma mostrou somente um pico representativo, e os espectros de massa eram compatíveis com os fragmentos propostos.

As figuras 5 e 6 mostram os espectros de massa dos compostos BBA e BTBA, com os perfis de fragmentação. Observa-se que, em ambos os espectros, não são identificados os picos relativos aos correspondentes íons moleculares. Estes resultados estão em concordância com aquilo que ocorre para a grande maioria dos acetais<sup>23</sup>. Os espectros indicam, ainda, um pico base em  $m/z$  107, relativo ao fragmento  $C_7H_7O$ , e os picos 77 e 79, referentes aos fragmentos  $C_6H_5$  e  $C_6H_7$ , respectivamente.

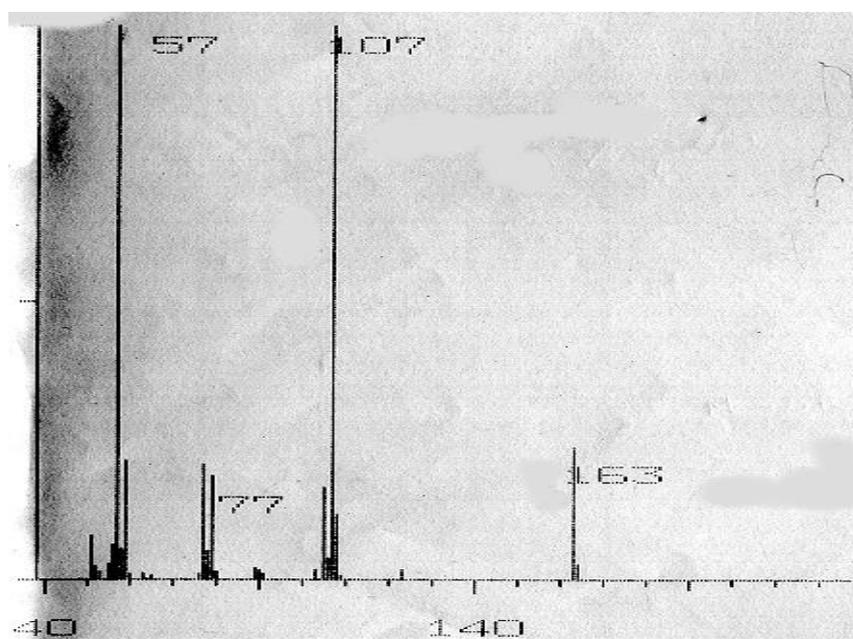
Observa-se nas figuras 5 e 6 que, tanto o BTBA quanto o BBA, apresentam o pico 57 referente ao fragmento  $C_4H_9$ , atribuído ao grupo R dos acetais (Esquema 13). Considerando que o grupo t-butil acomoda e estabiliza mais a carga positiva do que o grupo n-butil, o fragmento 57 do BTBA é mais intenso do que aquele formado do BBA, fazendo com que este fragmento seja um dos dois picos base do espectro do BTBA.

Um outro sinal que é relevante no processo de fragmentação de ambos os substratos é o pico 163, relativo ao fragmento  $C_{11}H_{15}O$  (íon

carboxonium), cujas intensidades relativas são de 60,8 % para o BBA e 23,9 % para o BTBA.



**Figura 5** - Espectro de massa do BBA.



**Figura 6** - Espectro de massa do BTBA.

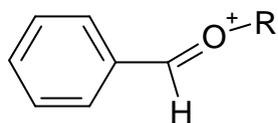
A Tabela 2 lista os valores dos sinais observados dos principais fragmentos nos espectros de massa dos acetais estudados e indica os seus respectivos picos bases junto com os valores dos tempos de retenção encontrados nos cromatogramas.

**Tabela 2** – Principais picos encontrados nos espectros de massa dos substratos estudados.

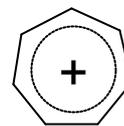
Substrato	Tempo de Retenção, min	Pico, m/z
BMA	8,40	121* , 91 e 77
BBA	14,23	163, 107*, 79 e 77
BPA	15,90	177, 107*, 79 e 77
BIPA	10,06	149, 107*, 79, 77
BSBA	12,50	163, 107*, 79, 77 e 57
BTBA	11,70	163, 107*, 79, 77 e 57*
BTPA	14,55	177, 107*, 79, 77, 71*

\* - Pico Base

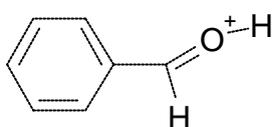
No Esquema 13 podem ser visualizados os principais fragmentos obtidos na espectrometria de massa dos acetais estudados.



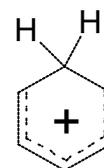
$m/z = 121, 149, 163 \text{ ou } 177$



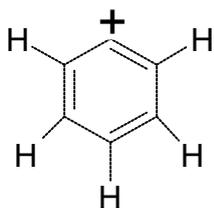
$m/z = 91$



$m/z = 107$



$m/z = 79$



$m/z = 77$

$R^+$

$m/z = 57 \text{ ou } 71$

**Esquema 13** – Lista dos principais fragmentos observados nos espectros de massa dos acetais estudados.

### III.1.2 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

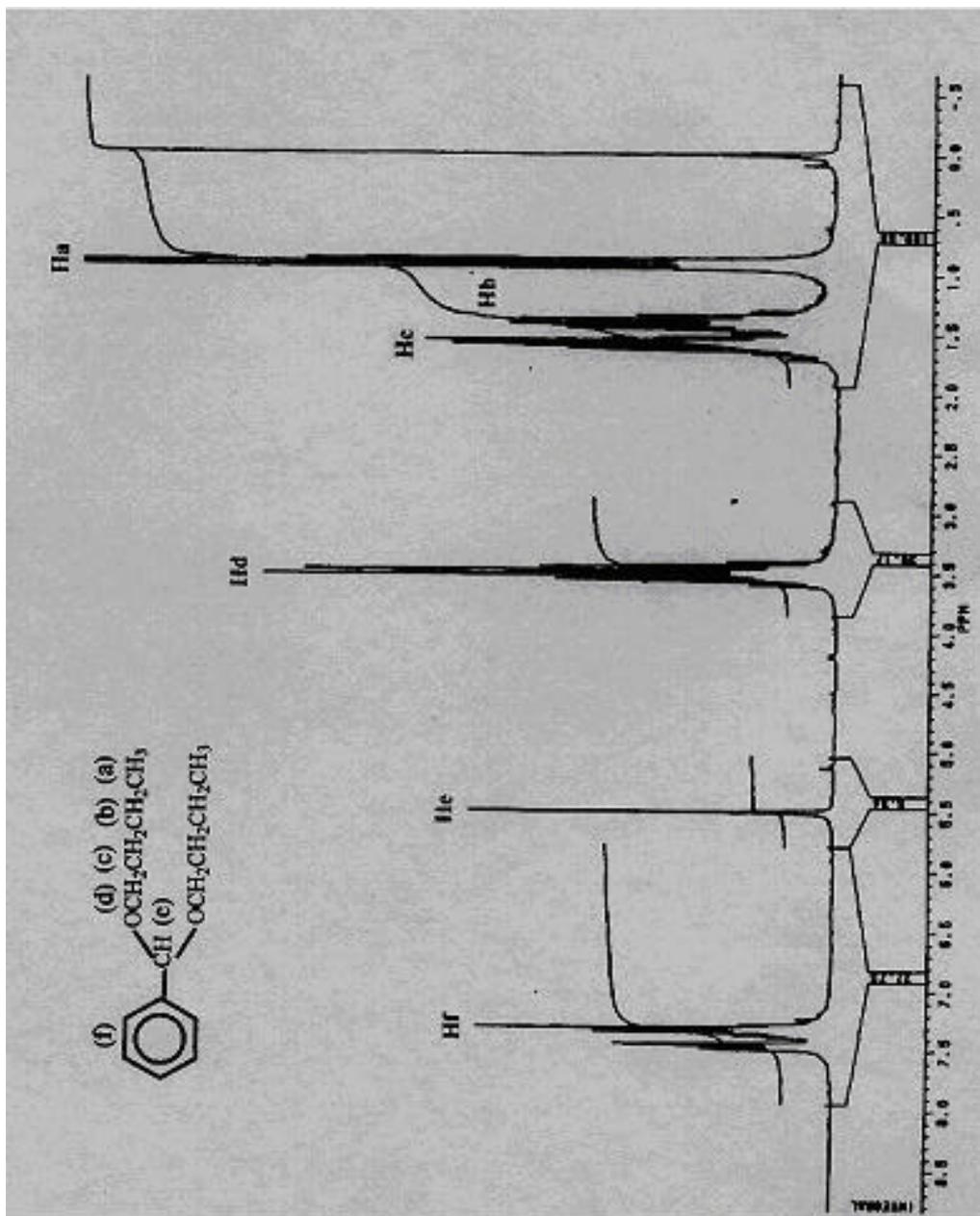
Como a espectroscopia de massa, ressonância magnética de próton também foi utilizada para a caracterização dos compostos. Entretanto, o principal objetivo foi o de determinar a relação entre os deslocamentos

químicos dos respectivos núcleos de hidrogênio ligados aos seus correspondentes carbonos centrais do centro reacional de cada acetal. Assim, a Tabela 3 mostra os sinais de deslocamento químico obtidos nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos substratos estudados. Enfatiza-se que os espectros obtidos para o BBA e para o BTBA são idênticos àqueles obtidos por Froehner<sup>42</sup>.

Tomando como exemplo o BBA, podemos identificar, através do espectro mostrado na Figura 7, os sinais dos prótons ligados ao anel aromático entre 7,3 e 7,5 ppm. O átomo de hidrogênio ligado ao carbono central do acetal apresentava deslocamento químico em 5,46 ppm, enquanto os átomos de hidrogênio ligados ao carbono metileno ligado ao oxigênio do acetal absorvem em 3,41 ppm.

Em 1,50 ppm, pode-se observar sinais sobrepostos, cuja integração é equivalente a oito prótons, que são atribuídos aos átomos de hidrogênio ligados aos grupos metilênicos intermediários do grupo substituinte.

Finalmente, pode ser observado um sinal em 0,90 ppm, que é referente aos átomos de hidrogênio do grupo metila terminal do substituinte alquila.



**Figura 7** – Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do BBA, em CDCl<sub>3</sub>.

A Tabela 3 resume todos os sinais importantes de ressonância magnética nuclear para os acetais preparados.

**Tabela 3** – Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ), em ppm, de  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz), dos substratos estudados, em  $\text{CDCl}_3$ .

<b>Substrato</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)<sup>a,b</sup></b>
BMA (R = metil)	3,22; <b>5,40</b> ; 7,30 – 7,50
BBA (R = n-butil)	0,90; 1,50; 3,41; <b>5,46</b> ; 7,30 – 7,50.
BPA (R = n-pentil)	0,92; 1,45; 3,43; <b>5,444</b> ; 7,30 – 7,50
BIPA (R = i-propil)	1,18; 3,61; <b>5,58</b> ; 7,30-7,50
BSBA (R = s-butil)	0,92; 1,15; 1,55; 3,62; <b>5,56</b> ; 7,30 – 7,50
BTBA (R = t-butil)	1,21; <b>5,71</b> ; 7,30-7,50.
BTPA (R = t-pentil)	0,91; 1,19; 1,59; <b>5,73</b> ; 7,30 – 7,50

a – O valor em negrito é o deslocamento químico do átomo de hidrogênio ligado ao carbono central.

É importante observar, ainda, que para os acetais com grupos alquilas substituintes mais volumosos, também mostram sinais do próton ligado ao carbono pró-carbonílico com valores de deslocamento químicos maiores.

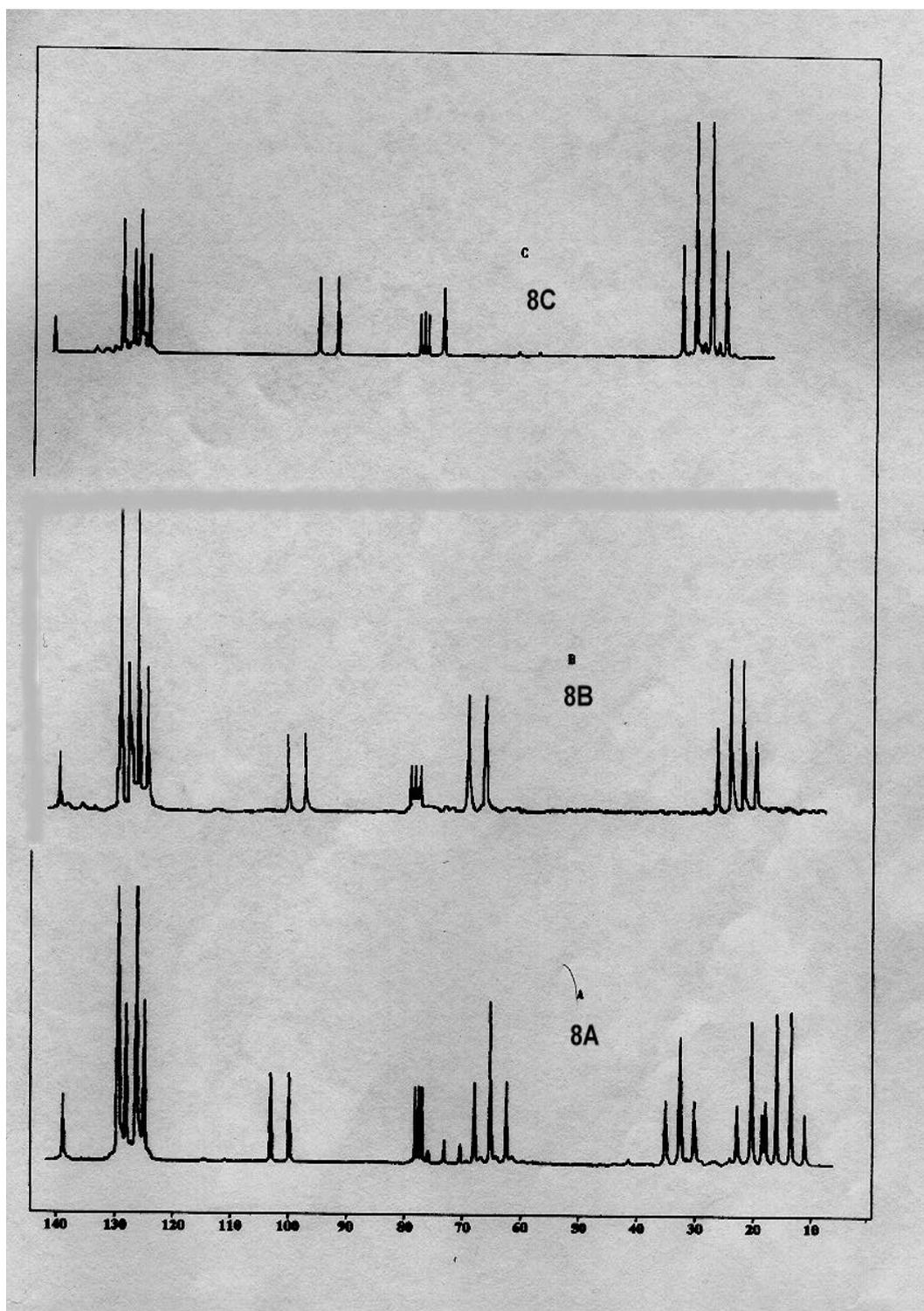
### **III.1.3 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13**

Os espectros de Ressonância magnética de carbono-13 com acoplamento de hidrogênios, de modo geral, apresentam sobreposições complexas de multipletes. No entanto, eles são instrumentos importantes na avaliação do “esqueleto” da molécula estudada.

A figura 8 mostra os espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, para o BBA (8A), BIPA (8B) e BTBA (8C). Em todos os espectros observa-se: (i) Sinais dos carbonos benzênicos na faixa de 127 a 140 ppm; (ii) Os carbonos centrais absorvendo na faixa de 90 a 102 ppm; (iii) Os sinais dos carbonos do grupo alquila substituinte absorvendo entre 14 a 70 ppm; (iv) Finalmente, um sinal em 77,7 ppm referente ao carbono do solvente ( $\text{CDCl}_3$ ).

Os valores dos sinais, bem como, a multiplicidade dos mesmos, são condizentes com as moléculas analisadas, o que confirma a estrutura dos compostos preparados.

Os deslocamentos químicos e as correspondentes multiplicidades são listados na Tabela 4.



**Figura 8** – Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, acoplado com hidrogênios, em  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ , do BBA (8A), BIPA (8B) e BTBA (8C).

**Tabela 4** – Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ), em ppm, de  $^{13}\text{C}$ -RMN, dos substratos estudados, em  $\text{CDCl}_3$ .

<b>Substrato</b>	<b>d (ppm)<sup>a, b, c</sup></b>
BMA (R = metil)	62,898 (t); <b>102,720 (d)</b> ; 127,111 (d); 128,510 (d); 128,811 (d); 138,827 (s)
BBA (R = n-butil)	14,221 (q); 19,892 (t); 32,280 (t); 65,186 (t); <b>101,76 (d)</b> ; 127,080 (d); 128,401 (d); 128,621 (d); 139,573 (s)
B2MBA (R = 2-metil butil)	11,966(q); 17,389 (q); 26,903 (t); 35,755 (d); 70,575 (t); <b>101,951 (d)</b> ; 127,330 (d); 128,225 (d); 128,647 (d); 139,827 (s)
BPA (R = n-pentil)	14,444 (q); 22,975 (t); 28,848 (t); 31,488 (t); 65,514 (t); <b>101,750 (d)</b> ; 127,196 (d); 128,400 (d); 128,705 (d); 139,642 (s)
BIPA (R = i-propil)	28,891 (q); 70,682 (d); <b>99,815 (d)</b> ; 126,480 (d); 128,051 (d); 128,601 (d); 141,023 (s)
BSBA (R = s-butil)	16,108 (q); 28,509 (q); 31,486 (t); 71,274 (d); <b>99,712 (d)</b> ; 126,819 (d); 128,192 (d); 128,562 (d); 141,120 (d)
BTBA (R = t-butil)	29,081 (q); 74,312 (s); <b>94,176 (d)</b> ; 126,262 (d); 127,902 (d); 128,162 (d); 144,541 (s)
BTPA (R = t-pentil)	16,718 (q); 28,801(q); 31,035 (t); 74,890 (d); <b>92,980 (d)</b> ; 126,123 (d); 128,002 (d); 128,334 (d); 145,321 (s)

a - A multiplicidade dos sinais se encontra entre parenteses, sendo: **q = quarteto; t = triplete; d = dublete e s = singleto.**

b - Os valores dos sinais do deslocamento químico do carbono central dos acetais está em negrito.

c - O sinal dos carbono do solvente ( $\text{CDCl}_3$ ) permaneceu, para todos os substratos na faixa de 77,708 a 77,710 ppm.

Como em  $^1\text{H}$ -RMN, pode-se observar que os deslocamentos químicos do átomo do carbono central é dependente do volume do grupo substituinte. Quanto maior o tamanho do grupo alquila mais o

deslocamento químico do carbono pró-carbônico absorve em menores frequências (campo alto).

A Tabela 5 lista os valores da constante de acoplamento spin  $^1J_{CH}$ . Enfatiza-se que, assim como os deslocamentos químicos, a variação nos valores da constante de acoplamento é função do grupo substituinte R.

Como é sabido a constante de acoplamento está diretamente associada a carga, a hibridização do núcleo (caráter “s” da ligação), e está diretamente associada a mudanças conformacionais do centro estudado.<sup>23, 43-45</sup>

**Tabela 5** – Valores dos deslocamentos químico ( $\delta$ ) e de constante de acoplamento spin  $^{13}C$ - $^1H$  ( $^1J_{CH}$ ) do carbono central, em  $CDCl_3$ .

<b>Substrato</b>	<b>d (ppm)</b>	<b><math>^1J_{CH}</math> (Hz)</b>
BMA (R = metil)	102,72	166,70
BBA (R = n-butil)	101,76	165,71
B2MBA (R = 2-metil butil)	101,951	165,47
BPA (R = n-pentil)	101,750	165,47
BIPA (R = i-propil)	99,815	162,68
BSBA (R = s-butil)	99,712	162,40
BTBA (R = t-butil)	94,716	158,73
BTPA (R = t-pentil)	92,980	156,53

Foram ainda realizados experimentos de  $^{13}C$ -RMN em EtOD para os substratos BIPA, BBA e BTBA, com a finalidade de observar a influência do solvente sobre o deslocamento químico do átomo do carbono central. Os valores dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento  $^1J_{C-H}$ , estão listados na Tabela 6. Observa-se que a

tendência na variação do deslocamento químico do carbono central e respectivas constantes de acoplamento spin  $^1J_{C-H}$ , é mantida, mesmo com o aumento da polaridade do solvente

**Tabela 6** – Valores dos deslocamentos químicos do átomo do carbono central em ETOD e das constantes de acoplamento spin  $^{13}C-^1H$  ( $^1J_{C-H}$ ).

<b>Substrato</b>	<b>d (ppm)</b>	<b><math>^1J_{CH}</math> (Hz)</b>
BIPA	99,618	158,26
BBA	101,10	160,94
BTBA	93,994	154,88

### **III.2 – Cinética de Hidrólise Ácida dos Acetais**

As reações de hidrólise ácida dos acetais BMA, BIPA, BBA, BSBA, BTBA e BTPA foram acompanhadas em condições de pseudo primeira ordem (veja metodologia no capítulo II – PARTE EXPERIMENTAL)

As constantes observadas de primeira ordem ( $k_{obs}$ ), obtidas na faixa de concentração de tampão em determinados pH, serviram para determinar as constantes de segunda ordem da reação de hidrólise do acetal em estudo. Os valores de  $k_{obs}$ , obtidos da média de três cinéticas, para os acetais estudados se encontram no **Anexo I**.

Os acetais com grupo substituintes mais volumosos apresentavam-se mais reativo na reação de hidrólise ácida que aqueles menos impedidos estericamente. Conjuntamente com este aumento de reatividade foi observado que acetais com substituintes alquilas secundários e terciários (ex: i-propil e t-butil) apresentavam catálise ácida geral pelo tampão, como pode ser verificado na Tabela 7.

O incremento da reatividade e a observação de catálise ácida geral com o aumento do efeito estérico, já foi verificado em outros estudos anteriores.<sup>3, 5, 46</sup>

**Tabela 7** – Valores de  $k_{obs}$  para os acetais BBA, BIPA e BTBA em função da concentração do tampão succinato, a 25 °C.

<b>Acetal</b>	<b>PH</b>	<b>10<sup>3</sup> [Tampão], M</b>	<b>10<sup>3</sup> <math>k_{obs}</math>, s<sup>-1</sup></b>
<b>BBA</b>	<b>4,50</b>	<b>10</b>	<b>2,46</b>
	<b>4,50</b>	<b>40</b>	<b>2,45</b>
	<b>4,50</b>	<b>100</b>	<b>2,48</b>
	<b>4,50</b>	<b>150</b>	<b>2,47</b>
	<b>4,50</b>	<b>200</b>	<b>2,45</b>
	<b>4,50</b>	<b>250</b>	<b>2,49</b>
<b>BIPA</b>	<b>4,50</b>	<b>10</b>	<b>6,82</b>
	<b>4,50</b>	<b>20</b>	<b>7,12</b>
	<b>4,50</b>	<b>40</b>	<b>8,18</b>
	<b>4,50</b>	<b>80</b>	<b>9,62</b>
	<b>4,50</b>	<b>100</b>	<b>10,4</b>
<b>BTBA</b>	<b>4,67</b>	<b>10</b>	<b>45,7</b>
	<b>4,67</b>	<b>20</b>	<b>50,0</b>
	<b>4,67</b>	<b>40</b>	<b>58,0</b>
	<b>4,67</b>	<b>80</b>	<b>76,6</b>
	<b>4,67</b>	<b>100</b>	<b>85,1</b>

### III.2.1 – Acetais com substituintes derivados de álcoois primários.

Na análise da Tabela 7, observa-se que os acetais derivados de álcoois primários, como o BMA e BBA, não apresentaram catálise

ácida geral pelo tampão. Neste caso, observa-se somente catálise específica pelo íon hidrônio. Desta forma, a constante de velocidade de primeira ordem é diretamente proporcional a concentração protônica descrita pela Equação 16, onde  $k_H$  é a constante de velocidade de segunda ordem, em  $M^{-1}s^{-1}$ , de catálise pelo íon hidrônio.

$$k_{obs} = k_H [H^+] \quad (16)$$

A partir dos dados de  $k_{obs}$  versus  $[H^+]$ , listados no **Anexo I**, foram determinados os valores de  $k_H$  para os acetais BMA e BBA, cujos valores são 21,3 e 78,3, respectivamente.

Observa-se, ainda, a razão de 3,5 entre os valores das constantes de segunda ordem dos substratos BMA e BBA, indicando, por conseguinte, uma diferença de reatividade relacionada com os diferentes grupos alquilas substituintes.

### **III.2.2 – Acetais com substituintes derivados de álcoois secundários e terciários.**

Para os acetais com substituintes alquilas secundários e terciários, no entanto, observa-se catálise ácida pelo tampão. Neste caso, a constante de velocidade observada, em termos gerais, pode ser expressa pela Equação 17.

$$k_{obs} = k_H [H^+] + k_{HA1}[HA_1] + k_{HA2}[HA_2] + \dots + k_{HAN}[HA_n] \quad (17)$$

onde o produto ( $k_H [H^+]$ ) representa a catálise pelo íon hidrônio, enquanto que os demais representam as contribuições catalíticas pelas

demais espécies doadoras de prótons ( $HA_1, HA_2, \dots, HA_n$ ) presentes em solução, sendo  $k$  a constante de segunda ordem da reação catalisada pela espécie subscrita.

### III.2.2.1 – Cálculo das constantes de velocidade de segunda ordem para tampões de ácidos monoprotônicos e correlatos

Para ácidos monoprotônicos, como o fórmico e o acético, além do íon hidrônio, só existe mais uma espécie doadora de prótons. Neste caso a equação 17 é reduzida para

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}}[\text{H}^+] + k_{\text{HA}}[\text{HA}] \quad (18)$$

Considerando, no entanto, o ácido fosfórico na faixa de pH em que o mesmo foi usado como tampão (6,50 – 7,20), só apresenta duas espécies doadoras de prótons, que serão o  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e o  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Assim, em tampão fosfato, a constante de velocidade observada é representada pela expressão

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}}[\text{H}^+] + k_{\text{H}_2\text{PO}_4}[\text{H}_2\text{PO}_4^-] + k_{\text{HPO}_4}[\text{HPO}_4^{2-}] \quad (19)$$

Entretanto a diferença da constante de acidez entre as duas espécies é da ordem de  $10^4$  vezes,<sup>41,47</sup> que representa, baseado na Teoria de Bronsted<sup>48,49</sup>, que o termo  $k_{\text{HPO}_4}[\text{HPO}_4^{2-}] \lll k_{\text{H}_2\text{PO}_4}[\text{H}_2\text{PO}_4^-] < k_{\text{H}}[\text{H}^+]$ . Considera-se, então, a contribuição da espécie  $\text{HPO}_4^{2-}$  desprezível em termos de força doadora de prótons, e a equação 19 é simplificada para:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}}[\text{H}^+] + k_{\text{H}_2\text{PO}_4}[\text{H}_2\text{PO}_4^-] \quad (20)$$

Neste caso, o ácido fosfórico é tratado como uma espécie monoprotica (espécie correlata).

Um método para estimar os valores das constantes de velocidade de segunda ordem,  $k_H$  e  $k_{HA}$ , onde HA representa um ácido monoprotico, consiste na linearização da Equação 18, dividindo-se ambos os lados por  $[H^+]$  (Equação 21). Assim sendo, no gráfico  $k_{obs}/[H^+]$  versus  $[HA]/[H^+]$ , os coeficientes angular e linear representam  $k_{HA}$  e  $k_H$ , respectivamente.

$$\frac{k_{obs}}{[H^+]} = k_{HA} \frac{[HA]}{[H^+]} + k_H \quad (21)$$

A partir dos valores de pH da solução tampão e da constante de acidez  $K_a$  da espécie ácida catalisadora, é possível deduzir que:

$$[HA] = \frac{[Tampão][H^+]}{(K_a + [H^+])} \quad (22)$$

onde [Tampão] representa a concentração do tampão no qual a cinética da reação foi monitorada.

Na Tabela 8 estão listados os valores de  $pK_a$  determinados experimentalmente e aqueles já publicados na ausência de sal.

**Tabela 8** – Valores de pKa dos ácidos monoproticos e correlato (ácido fosfórico).

<b>Tampão</b>	<b>pka experimental<sup>a</sup></b>	<b>PKa teórico</b>
Ácido Fórmico	3,88	3,75 <sup>b</sup> ; 3,85 <sup>c</sup>
Ácido Acético	4,74	4,76 <sup>b</sup> ; 4,75 <sup>c</sup>
Ácido Fosfórico (K <sub>a2</sub> )	6,91	7,21 <sup>b</sup> ; 6,75 <sup>c</sup>

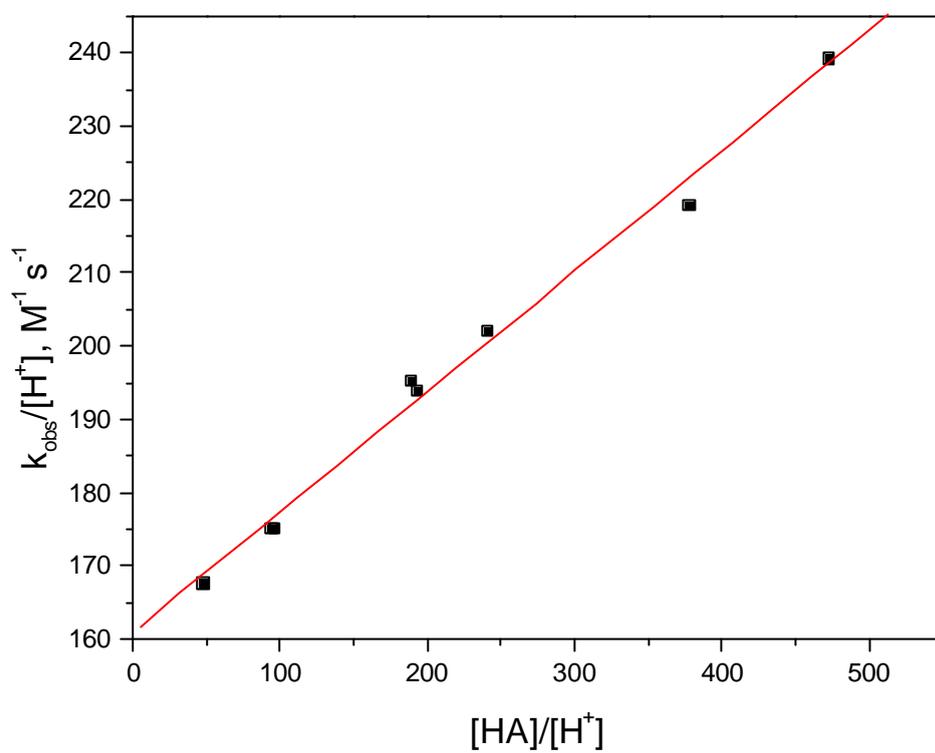
a – Valores de pKa estimados, considerando-se soluções diluídas (Lei de Ação das Massas).

b – Valores de pKa existente na referência 41.

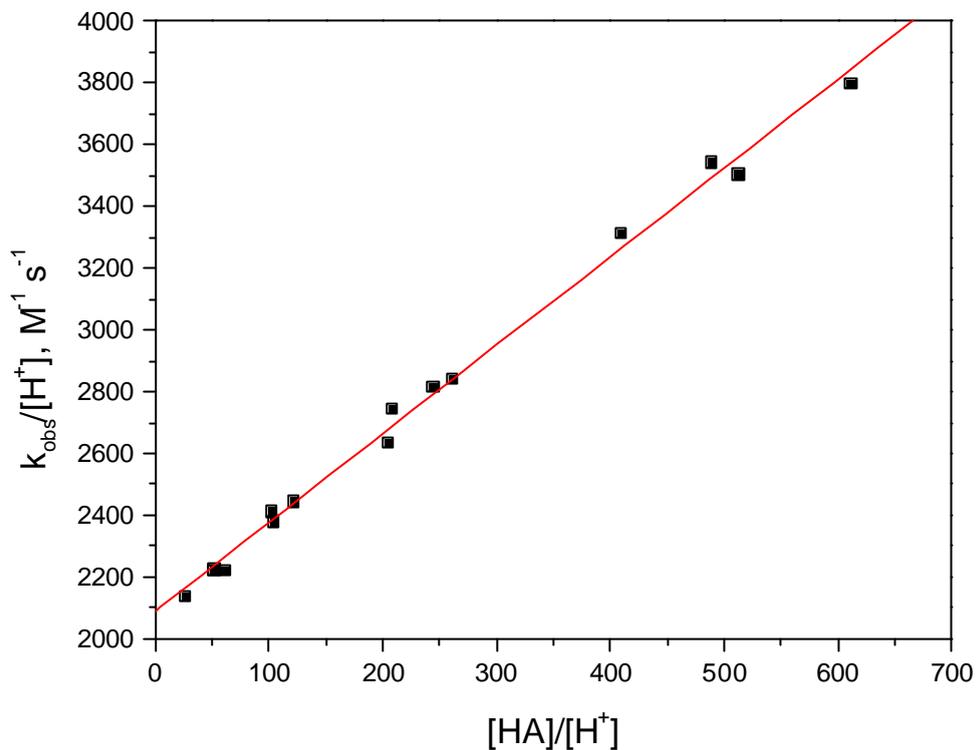
c – Valores de pKa existente na referência 47.

A partir de uma análise dos valores de pKa obtidos neste trabalho em 0,5 M de KCl e os já publicados na ausência de sal, observa-se que a força iônica pouca afeta a força dos ácidos considerados. Entretanto, no cálculo da constante de acidez não foi considerado os coeficientes de atividade das espécies envolvidas, por conseguinte, considerando a aproximação de uma solução diluída. Neste trabalho, os valores de pKa utilizados nos cálculos das constantes de velocidade de segunda ordem serão aqueles existentes na literatura.<sup>47</sup>

As figuras 9 e 10 mostram exemplos de gráficos de  $k_{obs}/[H^+]$  versus  $[HA]/[H^+]$ , para o BSBA e o BTBA, respectivamente.



**Figura 9** - Gráfico de  $k_{\text{obs}}/[\text{H}^+]$  versus  $[\text{HA}]/[\text{H}^+]$ , para o BSBA, para o ácido fórmico.



**Figura 10** – Gráfico de  $k_{\text{obs}}/[\text{H}^+]$  versus  $[\text{HA}]/[\text{H}^+]$ , para o BTBA em tampão formiato.

Enfatiza-se que os gráficos apresentaram boa correlação linear, sendo que em todos os casos o valor do coeficiente de correlação ( $r$ ) sempre foi maior do que 0,985. A Tabela 9 lista os valores das constantes de segunda ordem para a catálise pelo íon hidrônio e pelo tampão.

**Tabela 9** – Valores de  $k_H$  e  $k_{HA}$  determinados para os acetais com substituintes secundários e terciários em tampões de ácidos monoprotônicos e correlato.

<b>Substrato</b>	<b>Tampão</b>	<b><math>k_H, M^{-1} s^{-1}</math></b>	<b><math>k_{HA}, M^{-1} s^{-1}</math></b>
BIPA	Formiato	176	0.129
	Acetato	244	0.0266
BSBA	Formiato	161	0.170
	Acetato	245	0.0323
BTBA	Formiato	2080	3.04
	Acetato	2450	0.358
	Fosfato	2600	0.0308
BTPA	Acetato	2110	0.556
	Fosfato	2530	0.0610

Os valores de  $k_{HA}$  mostram que a catálise pelo íon hidrônio é mais efetiva do que aquela pelo tampão. No entanto, nas condições estudadas,  $[H^+] < [HA]$ , as contribuições dos termos de catálise ácida geral pelo tampão nas Equações 18-20 aumentam de importância com o aumento da concentração do tampão.

### **III.2.2.2 – Cálculo das constantes de velocidade de segunda ordem para o ácido succínico (diprótico).**

No sistema estudado, o ácido succínico apresenta uma característica especial, isto é, as duas constantes de acidez são de valores próximos e na faixa de pH estudado, na maioria dos casos, temos que considerar as duas espécies doadoras de prótons ( $H_2A$  e  $HA^-$ ). Desta

forma, a cinética de hidrólise dos acetais que apresentam catálise ácida geral passa a ser descrita pela equação 23.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}}[\text{H}^+] + k_{\text{H}_2\text{A}}[\text{H}_2\text{A}] + k_{\text{HA}}[\text{HA}^-] \quad (23)$$

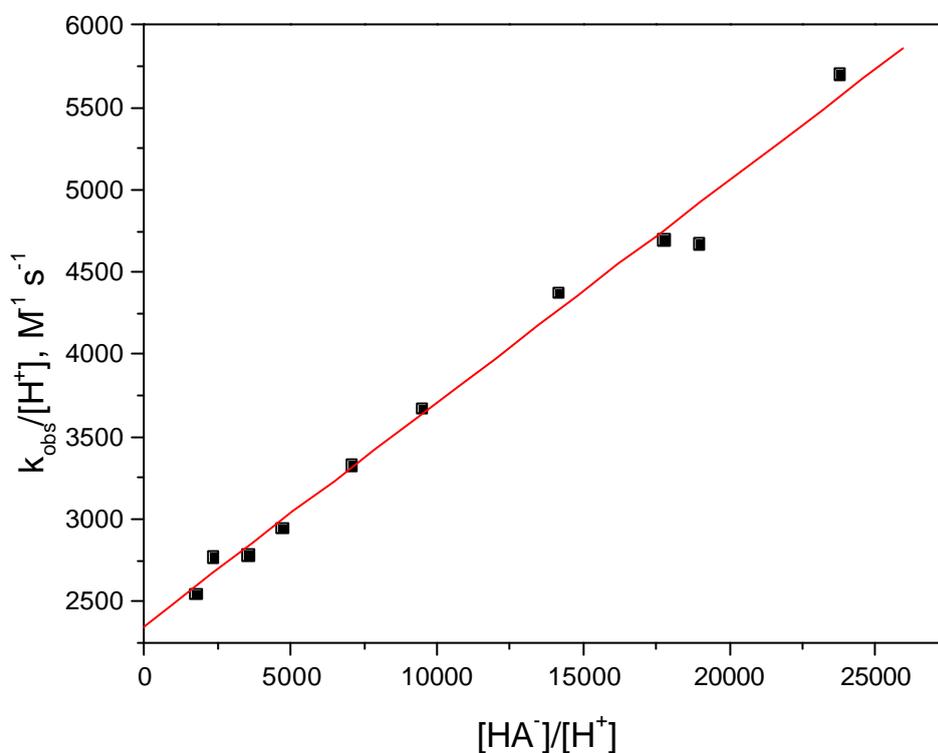
A metodologia empregada para calcular as constantes de velocidade de segunda ordem, consiste em um método iterativo. Primeiramente os dados são divididos em duas faixas de pH, a primeira compreende valores de pH mais elevados (>5,49 para o BTBA e BTPA, e >5,09 para o BIPA e BSBA), onde a concentração da espécie  $\text{H}_2\text{A}$  é bastante reduzida, podendo considerar que a espécie monoprotônica é a principal doadora de prótons.

A segunda Faixa considera pH menores (<5,49 para o BTBA e BTPA, e <5,09 para o BIPA e BSBA), onde a concentração da espécie diprotônica é maior e pode ser considerada como importante no processo de transferência de prótons.

A partir da determinação das faixas de estudo, inicia-se o processo, considerando inicialmente que em pH maiores (Faixa 1), o termo  $[\text{H}_2\text{A}]$  é considerado nulo, o que permite determinar  $k_{\text{HA}}$  e  $k_{\text{H}}$ , através da equação 24 (Passo Inicial do processo iterativo).

$$k_{\text{obs}}/[\text{HA}] = k_{\text{HA}} + k_{\text{H}}([\text{H}^+]/[\text{HA}]) \quad (24)$$

A Figura 11 mostra o gráfico de  $k_{\text{obs}}/[\text{HA}^-]$  versus  $[\text{H}^+]/[\text{HA}^-]$ , para o BTBA, na Faixa 1 (pH 5,50 e 5,73), correspondente ao primeiro passo do processo iterativo.



**Figura 11** – Gráfico de  $k_{obs}/[HA^-]$  versus  $[H^+]/[HA^-]$ , para a hidrólise do BTBA em ácido succínico, em pHs de 5,50 e 5,73.

Assim sendo é determinado o valor inicial de  $k_{HA}$  e  $k_H$ , e segue-se para o próximo passo. Neste segundo passo, feito na segunda faixa de valores de pH (<5,49 para o BTBA e BTPA, e <5,09 para o BIPA e BSBA), o valor do parâmetro de  $k_{HA}$  calculado anteriormente é usado na equação 25, para calcular o valor de  $k_{H_2A}$  e um novo valor de  $k_H$ , que é comparado ao calculado no passo inicial.

$$Y_{HA} = k_H([H^+]/[H_2A]) + k_{H_2A} \quad (25)$$

onde  $Y_{HA} = (k_{obs} - k_{HA}[HA^-])/[H_2A]$

Se os valores de  $k_H$  forem muito divergentes, um novo passo no processo de iteração é realizado. Assim, o valor de  $k_{H_2A}$  calculado anteriormente é usado na Equação 26, na primeira faixa de pH (valores de pH maiores), para obter novamente  $k_{HA}$  e  $k_H$ , produzindo um terceiro passo e uma nova comparação entre os valores de  $k_H$  calculados neste passo e no anterior.

$$Y_{H_2A} = k_H([H^+]/[HA^-]) + k_{HA} \quad (26)$$

onde  $Y_{H_2A} = (k_{obs} - k_{H_2A}[H_2A])/[HA^-]$

Assim se o ponto de convergência tiver sido encontrado, repete-se o passo dois com o novo valor de  $k_{HA}$ , encontrando-se novos valores de  $k_{H_2A}$  e  $k_H$ , o qual é comparado com o valor de  $k_H$  calculado no passo anterior. E se ainda não tiver sido encontrado a convergência, novamente repete-se o terceiro passo com o novo valor de  $k_{H_2A}$ , recalculando novamente as constantes  $k_{HA}$  e  $k_H$ , e comparando-as com os valores pregressos.

Como pode-se observar, é um processo cíclico onde as constantes  $k_{HA}$ ,  $k_{H_2A}$  e  $k_H$  são calculadas e recalculadas, até que haja a convergência dos resultados.

Finalmente, com o conhecimento do pH do meio, dos valores das constantes de dissociação e da concentração total do tampão, as concentrações das espécies doadoras de prótons do ácido succínico são facilmente calculadas, através das equações 27 e 28.

$$[\text{H}_2\text{A}] = \frac{[\text{Tampão}][\text{H}^+]^2}{(\text{Ka}_1\text{Ka}_2 + \text{Ka}_1[\text{H}^+] + [\text{H}^+]^2)} \quad (27)$$

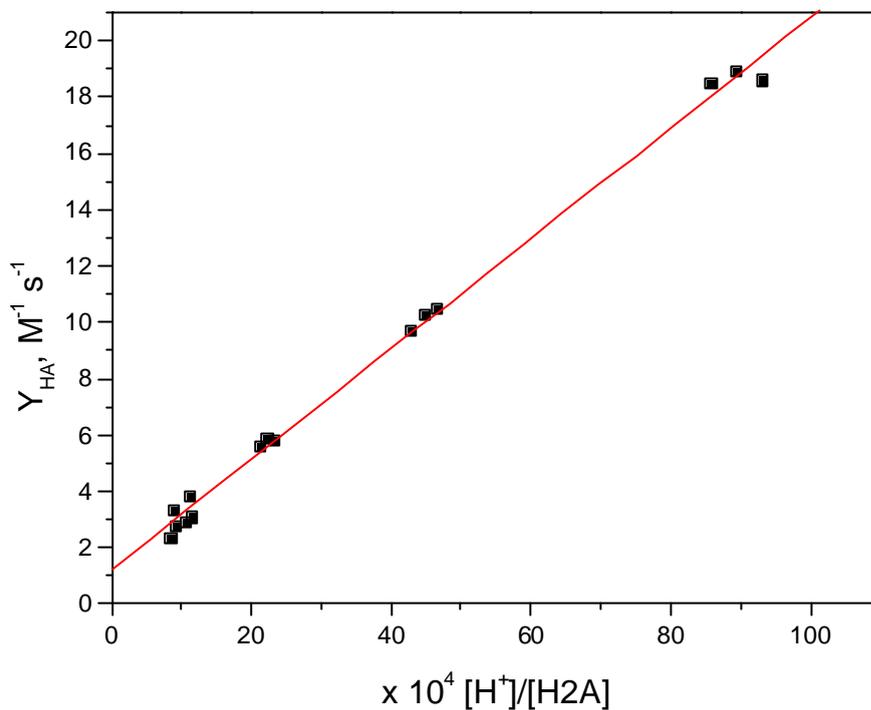
e

$$[\text{HA}^-] = \frac{\text{Ka}_1[\text{Tampão}][\text{H}^+]}{(\text{Ka}_1\text{Ka}_2 + \text{Ka}_1[\text{H}^+] + [\text{H}^+]^2)} \quad (28)$$

Os valores das constantes de dissociação para o ácido succínico estimadas ( $\text{Ka}_1 = 4,09$  e  $\text{Ka}_2 = 5,71$ ), considerando-se soluções diluídas, estão muito próximos das descritas na literatura ( $\text{Ka}_1 = 4,21$  e  $\text{Ka}_2 = 5,64$ ).<sup>47</sup>

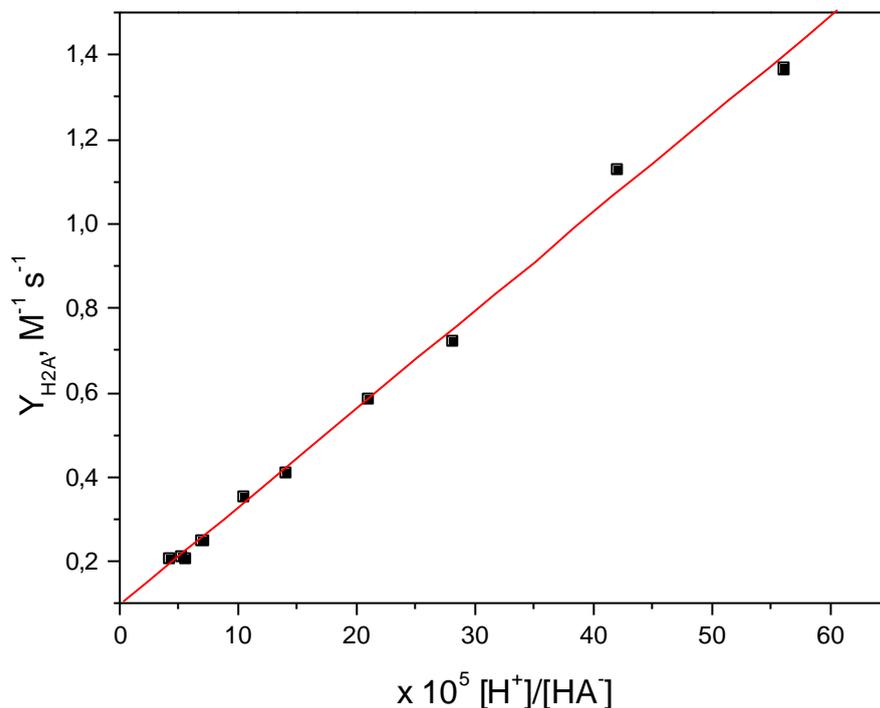
Desta forma, foram utilizados nos cálculos os valores das constantes de dissociação para o ácido succínico descritos na literatura, na ausência de sal.

As Figuras 12 e 13 reproduzem o segundo e terceiro passo do processo iterativo anteriormente descrito para o BTBA, mostrando as equações linearizadas 25 (na faixa de pH de 4,67 a 5,21) e 26 (na faixa de pH de 5,50 a 5,71), no último ciclo do processo iterativo.



**Figura 12** – Gráfico da equação 25, linearizada, de  $Y_{HA}$  versus  $[H^+]/[HA^-]$ , do BTBA em tampão succínico, na faixa de pH de 4,67 a 5,21.

Conforme é visualizado no gráfico da Figura 12, obtém-se um excelente coeficiente de correlação para a equação 25 ( $r = 0,998$ ). Assim, ao coeficiente angular é atribuído um valor de  $k_H = 1990 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , enquanto que  $k_{H_2A} = 1,149 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , correspondente ao coeficiente linear da equação.



**Figura 13** – Gráfico da equação 26, linearizada, de  $Y_{H_2A}$  versus  $[H^+]/[HA^-]$ , do BTBA em tampão succínico, na faixa de pH de 5,50 a 5,71.

Através do gráfico da figura 12, são determinados os valores das constantes de  $k_{HA}$ , através do valor do coeficiente linear, e  $k_H$ , determinado pelo coeficiente angular. O coeficiente de correlação se mostrou excelente, dentro da faixa de pH estudado ( $r=0,998$ ), tendo sido encontrado  $k_{HA} = 0,0913 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  e  $k_H = 2.323 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

Como foram obtidos dois valores de  $k_H$  no processo iterativo, foi utilizado um valor dentro do intervalo, dado pela média aritmética dos valores ou então por aquele que melhor ajustasse às constantes de velocidade observadas.

Para a hidrólise dos demais acetais em tampão succinato foi utilizado o mesmo procedimento de cálculo, para a obtenção das

constantes de velocidade de segunda ordem e os valores estão listados na Tabela 10.

**Tabela 10** – Valores de  $k_H$ ,  $k_{H_2A}$  e  $k_{HA}$  obtidos para as reações de hidrólise dos acetais estudados em tampão succinato, com substituintes alquilas secundários e terciários.

Substrato	$k_H, M^{-1} s^{-1}$	$k_{H_2A}, M^{-1} s^{-1}$	$k_{HA}, M^{-1} s^{-1}$
BIPA	245,3	0,1033	0,00543
BSBA	244,1	0,1198	0,00555
BTBA	2142	1,149	0,09126
BTPA	2108	2,487	0,171

### III.3 – Dados computacionais

Com a finalidade de auxiliar o entendimento do mecanismo de reação envolvido na hidrólise dos acetais estudados, foram realizados cálculos computacionais, de forma a se obter os parâmetros estruturais de alguns substratos selecionados.

Os parâmetros obtidos nos cálculos foram selecionados de maneira a fornecer subsídios importantes para a discussão do mecanismo de reação, e o aumento da reatividade com o aumento do volume do grupo alquila substituinte.

A Tabela 11 mostra os valores dos comprimentos de ligação das ligações C-O, para os reagentes escolhidos, nos estados fundamental e de transição (ET), bem como o comprimento da ligação O-H, que se forma para resultar o intermediário carbonium.

**Tabela 11** – Valores dos comprimentos das ligações C-O e O-H, determinados computacionalmente pelo método PM3 nos estados fundamentais e de transição.

Substituinte	Estado Fundamental			Estado de Transição		
	(C-O) <sub>1R</sub> , Å	(C-O) <sub>2R</sub> , Å	(O-H) <sub>R</sub> , Å	(C-O) <sub>1ET</sub> , Å	(C-O) <sub>2ET</sub> , Å	(O-H) <sub>ET</sub> , Å
H	0,942	1,406	-	0,969	1,503	1,159
Metil	1,425	1,445	-	1,452	1,491	1,158
Etil	1,430	1,440	-	1,467	1,492	1,183
t-Butil	1,471	1,436	-	1,511	1,474	1,213
t-Pentil	1,473	1,438	-	1,512	1,475	1,216

Conforme se observa na Tabela 11, ocorrem variações dos comprimentos de ligações nos centros de reação com o aumento do volume do grupo substituinte, tanto no estado inicial quanto no de transição.

Um outro parâmetro obtido a partir dos cálculos, que fornece dados de interesse para a discussão, é o momento dipolo nos estados iniciais (fundamental) e no estado de transição. A Tabela 12 mostra os valores dos momentos dipolo encontrados para os compostos modelos estudados.

**Tabela 12** - Valores dos momentos dipolos calculados computacionalmente por DFT para os estados fundamental ( $\text{dip}_{\text{Reag}}$ ) e de transição ( $\text{dip}_{\text{ET}}$ ).

<b>Substituinte</b>	<b><math>\text{dip}_{\text{Reag}}</math></b>	<b><math>\text{dip}_{\text{ET}}</math></b>	<b>Ddip</b>
H	0,54162	5,4233	4,88168
Metil	0,38309	4,7704	4,38731
Etil	0,46114	4,35233	3,89119
i-Propil	0,26495	3,27381	3,00886
t-Butil	2,03235	2,87389	0,84154
t-Pentil	1,97277	2,53127	0,5585

Os valores dos momentos de dipolo obtidos mostram que a diferença entre os estados fundamental e de transição diminui com o aumento da carga estérica do substrato. Este resultado servirá de subsídio para discussão das variações nas taxas das constantes de velocidade observadas em função do grupo alquila dos substituintes nos acetais estudados.

## IV. DISCUSSÃO

### IV.1 – Análise Estrutural

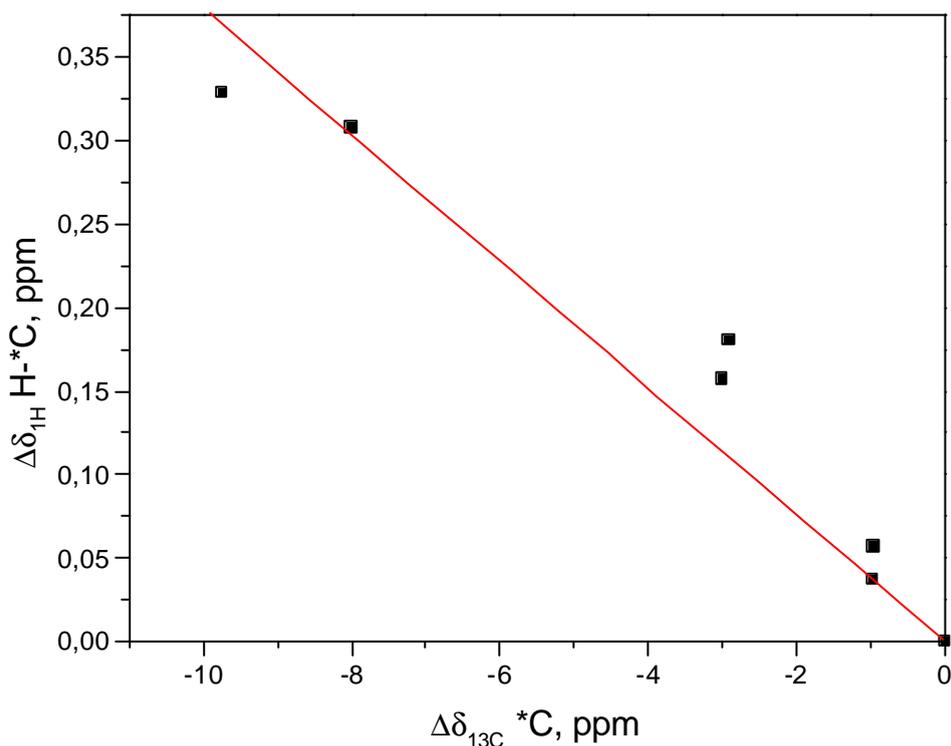
Como foi mencionado anteriormente, a reatividade de um composto, bem como o mecanismo de reação, estará diretamente relacionado com a estrutura da molécula<sup>9</sup>. Assim, alterações produzidas no centro reacional, sejam de origem eletrônica ou estérica, promoverão mudanças no sistema reacional observado, seja na reatividade ou no mecanismo. Neste estudo, os resultados elencados no Capítulo anterior mostram que o aumento do volume do grupo alquila substituinte provoca o aumento na reatividade e a observação de catálise ácida geral pelo tampão, na hidrólise ácida dos acetais estudados. Estas mudanças de reatividade e mecanismo podem ser associadas a alterações no centro reacional, observadas por técnicas de espectrometria de RMN e através de cálculos computacionais.

No presente caso, as alterações no sítio de reação são de origem predominantemente “estérica”. O incremento da carga estérica, nos acetais estudados, mostrou uma drástica alteração da velocidade de reação, além da observação de catálise ácida geral pelo tampão, o que indica uma provável mudança de mecanismo do A1, consistente para a maioria dos acetais, para um mecanismo do tipo S<sub>E</sub>2, concertado, conforme proposto para acetais deste tipo por Fife e Anderson.<sup>6</sup>

Os dados de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN são de suma importância na análise das diferentes reatividades, conformações e alterações eletrônicas dos estados iniciais (reagentes) dos substratos estudados. Numa análise da Tabela 4 e da Figura 8, que os sinais de absorção nos espectros de <sup>13</sup>C-RMN, referentes ao carbono pró-carbonílico do acetal, são deslocados

para baixas frequências (campo alto) à medida que o volume do grupo substituinte é aumentado. Portanto, a diferença de 9,74 ppm entre os acetais com substituintes metila e t-pentila é bastante significativa. Em contrapartida, no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, os átomos de hidrogênio ligados aos carbonos centrais nos acetais estericamente mais impedidos absorvem em frequências mais altas (campo baixo) indicando aumento da carga estérica.

A Figura 14, mostra a relação entre as variações dos deslocamentos químicos dos núcleos de carbono e hidrogênio no centro reacional tomando-se como referência o deslocamento químico do BMA (R=Metil).



**Figura 14** – Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos, em  $\text{CDCl}_3$ , do carbono central ( $\text{C}^*$ ) e do hidrogênio ( $\text{H}^*\text{C}$ ), usando o BMA (R=Metil) como composto referência.

Pode-se observar que a relação linear entre as variações dos deslocamentos químicos dos núcleos de carbono pró-carbonílico e do átomo de hidrogênio não é boa, apresentando coeficiente de correlação 0,974, e podendo ser expressa pela equação 29.

$$\Delta\delta_{1H}(H-*C) = -0,038.\Delta\delta_{13C>(*C) \quad (29)$$

onde  $\Delta\delta$  é dado pela diferença entre o deslocamento químico do núcleo estudado do composto em questão e do composto referência ( $\Delta\delta = \delta_R - \delta_{Me}$ ).

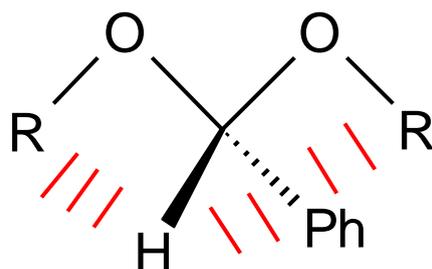
Esta dependência é coerente com o efeito conhecido por  $\gamma$ -*gauche*,<sup>21,23,50</sup> ou seja, a disposição de substituintes na posição  $\gamma$ -*gauche* ao núcleo estudado ( $R_\gamma = Me \rightarrow t$ -Pe para o núcleo de hidrogênio, e,  $R_\gamma = H, Me$  ou  $Et$  para o núcleo de carbono pró-carbonílico), aumenta o povoamento estérico ao redor dos núcleos, isto provoca uma polarização da ligação  $C^*-H$ , conduzindo a uma blindagem no átomo de carbono e uma desblindagem do núcleo de hidrogênio. Este efeito também pode produzir variações de ângulos diedros, que poderiam ser uma das explicações para o desvio de linearidade. No entanto, a circulação de elétrons ao redor do núcleo de carbono apresenta características diferentes daqueles que circundam o átomo de hidrogênio, que representa outro fator que está associado a não linearidade do gráfico da Figura 14.

O efeito do aumento do povoamento estérico sobre o núcleo analisado, e conseqüentemente sobre o deslocamento químico, tem sido observado em anisóis orto-substituídos<sup>51,52</sup>. Em ambas as referências, foi

observada uma forte blindagem do carbono do anel, não substituído, orto ao grupo metóxi do anisol. Pomilio e col.<sup>52</sup>, verificaram que o deslocamento químico do carbono *cis, orto* ao grupo metóxi, de anisóis orto-substituídos, é fortemente deslocado para baixas frequências (campo alto), estimando uma contribuição de origem estérica da ordem de 7,6 ppm.

Em outro sistema, Baliah e col.<sup>53</sup> verificaram um aumento da ressonância provocado por efeitos estéricos para derivados do *p*-metoxiacetofenona, ocorrendo uma blindagem no átomo de carbono do anel, não substituído, *orto* ao grupo metóxi.

No caso em estudo, observa-se uma variação no deslocamento químico do átomo de carbono central dos acetais de 9,74 ppm, quando se considera os deslocamentos químicos dos acetais com substituintes metila para *t*-pentila. Note que a variação é cerca de 2 ppm maior do que a contribuição estérica estimada por Pomilio e col.<sup>52</sup>. Uma óbvia conclusão é de que se pode associar ao centro reacional dos acetais uma forte susceptibilidade a processos de origem estérica. Este fato é reforçado uma vez que já tem sido documentado, em acetais derivados do formaldeído e benzaldeído, variações dos deslocamentos químicos do átomo de carbono pró-carbonílico para frequências mais baixas com o aumento da carga estérica.<sup>45,54</sup>

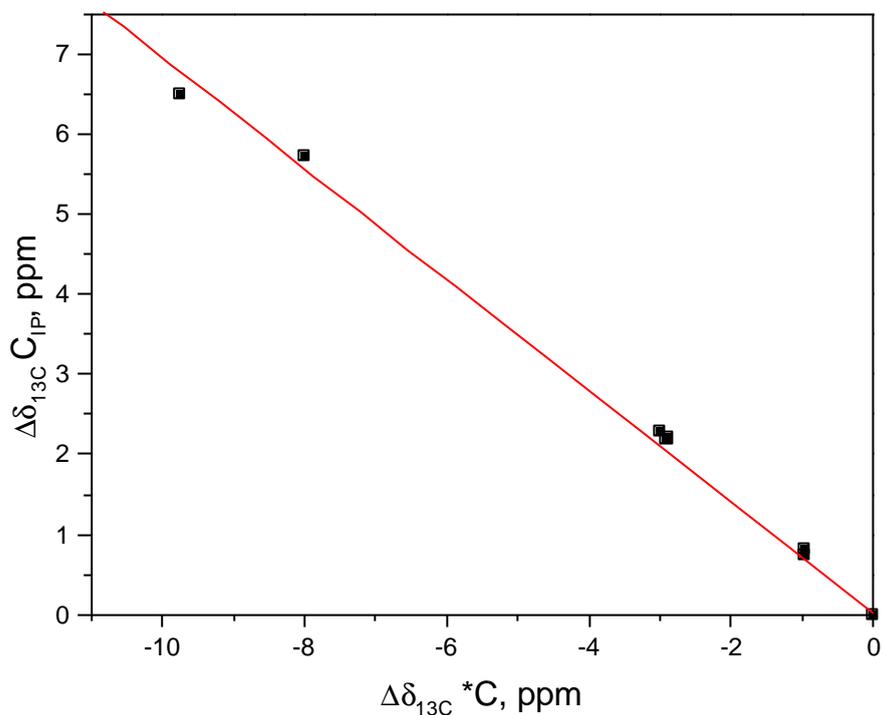


**Esquema 14** – Estruturas esquemáticas dos centros reacionais dos acetais estudados demonstrando o efeito  $\gamma$ -*gauche* sobre o átomo de hidrogênio.

O efeito de substituintes em posição  $\gamma$ -*gauche* não é exclusivo de ligações C-H, e influencia a densidade eletrônica de várias ligações, através de “efeitos de compressão estérica”. Assim, Lauterwein e col.<sup>55</sup>, utilizando Ressonância Magnética Nuclear de  $^{17}\text{O}$  ( $^{17}\text{O}$ -RMN) observaram efeito  $\gamma$ -*gauche* sobre o núcleo de oxigênio em derivados do 1,6-anidro- $\beta$ -D-hexopiranosose, acompanhado de forte blindagem de determinados núcleos.

Um outro exemplo clássico está fundamentado no trabalho de Baumstark e col.<sup>32</sup> que, por  $^{17}\text{O}$ -RMN, estudaram carbonilas estericamente impedidas de certas quinonas e flavonas. Neste caso, observaram expressiva desblindagem dos núcleos que sofrem influência de efeitos estéricos, com variações na ordem de até 50 ppm em relação às carbonilas não impedidas.

Desta forma, uma análise dos dados espectroscópicos de RMN, mostrados no Capítulo anterior, mostra que os sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN do carbono benzênico ligado ao carbono central do acetal também deslocam-se para altas frequências (campo baixo) com o aumento da carga estérica. A figura 15 correlaciona os deslocamentos químicos dos núcleos dos carbonos pró-carbonílico e daquele benzênico adjacente.



**Figura 15** – Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos, em  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , do carbono central ( $^*\text{C}$ ) e do átomo de carbono adjacente ( $\text{C}_{IP}$ ), usando o BMA ( $\text{R}=\text{Metil}$ ) como referência.

A relação entre os deslocamentos químicos é perfeitamente linear, com um coeficiente de correlação de 0,998. Assim, a correlação linear pode ser expressa conforme a Equação 30.

$$\Delta\delta_{13C}(\text{C}_{IP}) = -0,69.\Delta\delta_{13C}(^*\text{C}) \quad (30)$$

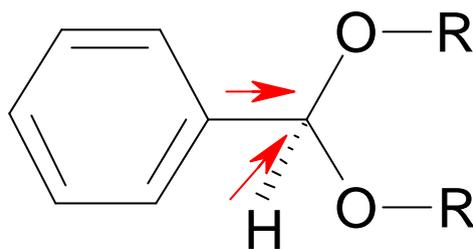
Enfatiza-se que as correlações representadas pelas Eqs. 29 e 30 são de origem exclusivamente estérica. Desta forma, os coeficiente angulares 0,038 e 0,69, respectivamente, que correlacionam as variações dos deslocamentos químicos dos núcleos estudados, representam coeficientes

de transmissão estérica e quantificam o efeito  $\gamma$ -*gauche* nos núcleos que se encontram ligados no centro reacional. Mesmo considerando a existência da contribuição devido a variações conformacionais, os efeitos da polarização das ligações devido a efeitos estéricos são preponderantes<sup>56</sup>.

Pode-se tomar as variações dos deslocamentos químicos dos núcleos estudados, no centro reacional e adjacências, como um deslocamento da nuvem de elétrons do hidrogênio e do carbono do anel benzênico para o átomo de carbono central dos acetais. Isto implica num aumento da densidade eletrônica no centro reacional, com o aumento do volume do grupo substituinte, que pode ser diretamente relacionado à reatividade dos compostos estudados.

Para os compostos BBA, BIPA e BTBA foram obtidos espectros de <sup>13</sup>C-RMN em ETOD (um solvente polar prótico), com a finalidade de verificar a influência do solvente sobre o deslocamento químico do carbono central. A Tabela 6 mostra o deslocamento químico do núcleo de interesse, no entanto, não foi verificado uma grande alteração nos deslocamentos químicos do carbono pró-carbonílico do acetal, em comparação aos valores obtidos em CDCl<sub>3</sub>.

Os valores dos deslocamentos químicos do carbono pró-carbonílico dos acetais estudados não mostraram variações significantes entre si em função da variação do solvente. Entretanto, é mantido a tendência, qualitativa e quantitativamente, do deslocamento químico destes núcleos absorver em menores frequências com o aumento do efeito estérico, que mostrou ser praticamente independente do solvente utilizado.



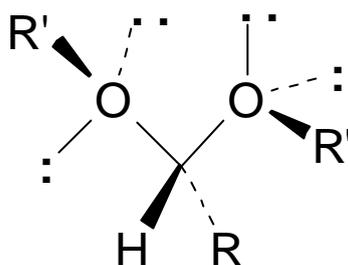
**Esquema 15** – Representação esquemática do efeito  $\gamma$ -*gauche*, com as setas apontando o deslocamento da densidade de carga eletrônica dos átomos adjacentes.

Além do deslocamento químico, os espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos acetais estudados nos fornecem outro importante parâmetro como sendo a constante de acoplamento spin carbono hidrogênio ( $^1J_{\text{C-H}}$ ). A constante de acoplamento spin entre átomos diretamente ligados é função de fatores como a carga nuclear efetiva do núcleo, o caráter “s” da ligação, além de fatores conformacionais, tornando-a uma importante ferramenta na análise de estrutura de compostos orgânicos.<sup>22,44,45, 57</sup>

No caso em estudo, os espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN mostram que os dados da constante de acoplamento spin  $^1J_{\text{C-H}}$  do carbono central dos acetais variam de acordo com o volume do grupo substituinte, conforme o demonstrado na Tabela 5. Conforme aumenta a carga estérica do centro reacional, os valores de  $^1J_{\text{C-H}}$  para o carbono central diminuem. Ou seja, a mudança estrutural provocada pelos efeitos estéricos afeta não somente os valores dos deslocamentos químicos do núcleo de interesse, mas também pode afetar as suas constantes de acoplamento spin.

Estudos realizados com moléculas rígidas, mostraram que a constante de acoplamento  $^1J_{\text{C-H}}$  do carbono pró-carbonílico de acetais do tipo  $\text{RCH}(\text{OR}')_2$  encontram-se na faixa de 166-169 Hz, quando o

hidrogênio se encontra na posição *gauche* aos quatro pares de elétrons desemparelhados dos oxigênios; aproximadamente 162 HZ, quando o átomo de hidrogênio está *anti* a um e *gauche* aos outros três pares de elétrons desirmanados dos oxigênios; e 155-158 Hz, quando o núcleo de hidrogênio é *anti* a dois e *gauche* a dois dos pares desemparelhados dos átomos de oxigênio.<sup>45, 58, 59</sup>



**Esquema 16** - Representação esquemática de um acetal do tipo  $RCH(OR')_2$ , com dois pares de elétrons em posição *anti* e dois *gauche*, em relação ao átomo de hidrogênio do carbono pró-carbonílico.

Todos os valores das constantes de acoplamento  $^1J_{C-H}$  para o átomo de carbono pró-carbonílico, listados na Tabela 5 (com  $CDCl_3$  como solvente), estão dentro da faixa de valores acima mencionados, sendo que para os substituintes primários (BMA, BBA, B2MBA e BPA) se encontram na faixa de 165-167 Hz, os secundários na faixa de 162 Hz (BIPA e BSBA) e os terciários na faixa de 156-158 Hz (BTBA e BTPA). Isto caracteriza uma mudança considerável no ângulo diedro, e a sobreposição dos efeitos anoméricos pelos efeitos estéricos, com o aumento do grupo substituinte, na determinação da conformação dos acetais, em acordo com o reportado por Anderson<sup>46</sup> para os acetais derivados do formaldeído, acetaldeído, propionaldeído, isobutiraldeído e pivalaldeído.

Os valores das constantes de acoplamento spin  $^1J_{C-H}$  para o carbono pró-carbonílico dos acetais BBA, BIPA e BTBA em ETOD mostram uma variação considerável, quando comparados aos valores obtidos em  $CDCl_3$ , em contraposição aos valores do deslocamento químico.

Com os valores obtidos de  $^1J_{C-H}$ , obtidos em ambos solventes, para o átomo de carbono pré-carbonílico, é possível estimar o número de pares de elétrons desemparelhados dos átomos de oxigênio dos acetais em posição *gauche* em relação ao átomo de hidrogênio do centro reacional, por intermédio dos estudos realizados com moléculas rígidas de acetais do tipo  $RCH(OR')_2$  <sup>46,58,59</sup>.

**Tabela 13** – Valores das constantes de acoplamento spin  $^1J_{C-H}$  para o átomo de carbono central, em ETOD e  $CDCl_3$ , e a estimativa do número de pares de elétrons desirmanados dos oxigênios em posição *gauche* em relação ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono central.

Substrato	$CDCl_3$		ETOD	
	$^1J_{C-H}$ , Hz	nº : <i>gauche</i>	$^1J_{C-H}$ , Hz	nº : <i>gauche</i>
BMA	166,70	4	-	-
BBA	165,71	4	160,94	3
B2MBA	165,47	4	-	-
BPA	165,47	4	-	-
BIPA	162,68	3	158,26	2
BSBA	162,40	3	-	-
BTBA	158,73	2	154,88	2
BTPA	156,53	2	-	-

A variação das constantes  $^1J_{C-H}$  está diretamente relacionada aos ângulos diedros, e isto é observado pelo número de elétrons desemparelhados *gauche* em relação ao átomo de hidrogênio.

É importante lembrar que estudos computacionais de Buckley & Oppenheimer<sup>60</sup> com substratos carregados, derivados de acetais, cetais e hemiacetais verificaram a influência de efeitos conformacionais na clivagem da ligação C-O para a formação do íon carboxonium, tendo sido mostrado, em linhas gerais, que a repulsão eletrônica e fatores estéricos para o MeOH como grupo de saída são mais importantes que o efeito antiperiplanar para a clivagem da ligação.

As diferenças observadas nos valores de  $^1J_{C-H}$  do carbono central do BIPA, BBA e BTBA em ETOD e  $CDCl_3$ , e a pouca variabilidade do deslocamento químico, mostram que o parâmetro  $^1J_{C-H}$  é mais sensível à variação conformacional, do ângulo diedro, do que o deslocamento químico. Isto reforça a consideração anterior de que os efeitos da polarização das ligações devido a fatores estéricos do grupo substituinte são preponderantes, o que modifica a densidade eletrônica nos núcleos afetados. Como o meio reacional apresenta maior similaridade com o ETOD do que com o  $CDCl_3$ , pode-se concluir pelos dados cinéticos que os acetais derivados do benzaldeído que apresentavam 2 pares de elétrons *gauche* mostram catálise ácida geral pelo tampão.

Outros parâmetros estruturais importantes encontrados neste trabalho, são os comprimentos das ligações C-O, entre o carbono central e os átomos de oxigênio a ele ligado, estimados por cálculos computacionais, realizados pela equipe do Prof. Farah\*. A Tabela 12 relaciona os comprimentos médios da ligação C-O. Observa-se que eles aumentam com o aumento do volume do grupo substituinte.

Em geral a ligação C-O de éteres possui comprimento de ligação na faixa de 1,430 Å. Para os acetais com as estruturas minimizadas, verifica-se que o comprimento médio da ligação C-O (média simples obtida entre as duas ligações) varia de 1,435 Å, quando R = metila, para 1,456 Å, quando R = t-pentila, ou seja, uma variação na ordem de 0,021 Å. Além disso, o maior comprimento de ligação observado para R = t-pentila ( $d_{\max}(\text{C-O})_{\text{BTBA}} = 1,473 \text{ \AA}$ ) é somente 0,018 Å menor que o maior comprimento da ligação C-O calculado para o Estado de Transição do BBA ( $d_{\max}(\text{C-O})_{\text{BBA/ES}} = 1,491 \text{ \AA}$ ).

Como é sabido a mudança de comprimento de ligação têm efeitos sobre a reatividade dos compostos frente a determinadas reações.<sup>2, 10</sup> Kirby<sup>8</sup> estudando derivados do 2-ariloxitetrahidropirano, verificou a influência do grupo de saída com o comprimento da ligação C-O. Ele observou, ainda, uma relação linear entre os comprimentos de ligação C\*-O, determinados por cristalografia, com o pK<sub>A</sub> do ácido conjugado do grupo de saída, conforme observado na Figura 2. Neste caso, ele observou que a diminuição do pK<sub>a</sub> do grupo de saída implicava num aumento do comprimento da ligação C\*-OAr, ligação quebrada no processo, enquanto a outra ligação C\*-O, referente ao oxigênio do anel do tetrahidropirano, apresenta uma diminuição do comprimento, característico pois a ligação C=O tem menor comprimento que a C-O.

No presente estudo, diferentemente daquilo ocorrido com a reação estudada por Kirby<sup>8</sup>, as variações nos comprimentos de ligação devem-se a fatores de origem estérica, que forçam o aumento no comprimento das ligações C-O para minimizar a repulsão entre os grupos alquilas.

Além do aumento no comprimento médio da ligação C\*-O, pode-se verificar que as diferenças entre as duas ligações aumentam, conforme

---

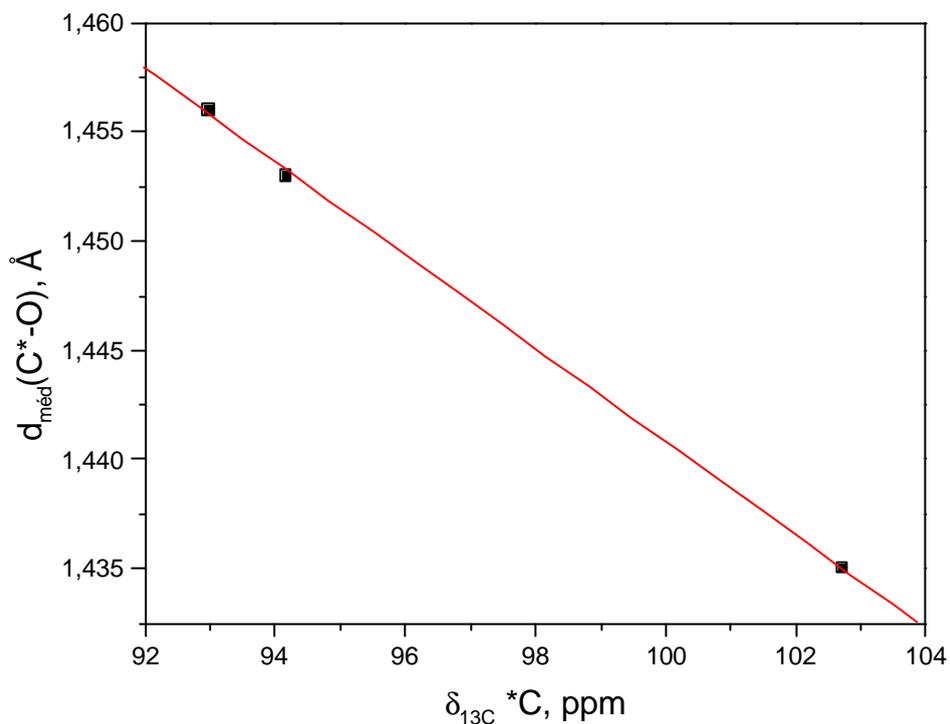
\* Cálculos realizados na USP, conforme o descrito no capítulo referente a Parte Experimental.

apresentado na Tabela 14. Estes fatores são indícios que, entre os acetais estudados, aqueles com substituintes terciários possuiriam uma estrutura mais parecida com o Estado de Transição, havendo neste caso menos dispêndio de energia para os reagentes atingirem-no (Postulado de Hammond).

**Tabela 14** – Valores teóricos dos comprimentos das ligações C\*-O e a variação entre as ligações.

<b>Acetal</b>	(C-O) <sub>1R</sub> , Å	(C-O) <sub>2R</sub> , Å	$\Delta$ (C-O) <sub>R</sub> , Å
BMA (R=Metil)	1,425	1,445	0,020
BEA (R=Etil)	1,430	1,440	0,010
BTBA (R=t-Butil)	1,471	1,436	0,035
BTPA (R=t-Pentil)	1,473	1,438	0,035

Os fatores estéricos apresentam uma tendência lógica sobre o centro reacional, que permitem correlacionar diversos parâmetros estruturais. Tanto assim que a Figura 16 mostra uma correlação entre os deslocamentos químicos e o comprimento médio da ligação C-O, para alguns acetais estudados que tiveram a sua estrutura determinada computacionalmente. Como pode ser visualizado na Figura 16, o comprimento médio da ligação C\*-O correlaciona-se bem com o valor dos deslocamentos químicos do átomo de carbono central, podendo afirmar que existe uma relação, no presente caso, com a densidade de carga no centro reacional, para os vários acetais, estimada a partir dos deslocamentos químicos dos núcleos de carbono e hidrogênio.



**Figura 16** – Gráfico da relação entre o comprimento médio das ligações C\*-O dos acetais ( $d_{\text{méd}}(\text{C}^*\text{-O})$ ) e o deslocamento químico do carbono central ( $\delta_{13C} \text{ *C}$ ).

Todos os resultados de RMN e cálculos computacionais analisados até o momento mostram que o centro reacional sofre variações conformacionais, mudanças nos comprimentos das ligações C\*-O e alteração na densidade eletrônica, que têm origem no fator estérico do aumento do substituinte alquila. Entende-se que tais variações observadas estão diretamente relacionadas com a reatividade dos compostos, bem como a mudança de mecanismo observada, assunto a ser comentado a seguir.

#### IV.1.1 – Correlação dos parâmetros estruturais com parâmetros estéricos.

Dentre os parâmetros estéricos pode-se citar:

- I. Parâmetro de Taft-Ingold<sup>16</sup>,  $E_s$ , que é uma medida do efeito estérico de um substituinte X, em relação a um composto de referência (no caso é quando o substituinte é o grupo metila, X=Me), para a hidrólise ácida de ésteres alifáticos.
- II. Parâmetro de Charton<sup>17,18</sup>,  $v_x$ , que é baseado no tamanho intrínseco do substituinte, definido pela diferença entre os raios médios de Van der Waals.
- III. Parâmetro estérico  $\mathfrak{S}^{61}$ , derivado da mecânica molecular, que está baseado na diferença da energia para a quebra da ligação C-C, entre os compostos R-Me e R-t-But. Este parâmetro provê uma medida do alívio de tensão em converter o grupo de uma geometria piramidal para uma geometria planar, em função do tamanho do grupo substituinte.

$$\mathfrak{S} \text{ (kJ/mol)} = D_{\text{R-t-But}} - D_{\text{R-Me}} + 8,87 \quad (31)$$

Os parâmetros destacados nos itens II e III ( $v_x$  e  $\mathfrak{S}$ ) são os que melhores se adaptam ao caso estudado, visto que eles estão relacionados ao tamanho do grupo substituinte e ao alívio de tensão estérica, respectivamente. Assim sendo a Tabela 15 mostra os valores dos parâmetros estéricos para os substituintes estudados<sup>9,18</sup> e as Figuras 17 e

18 mostram as relações entre as variações nos deslocamentos químicos do carbono central dos acetais (presentes na Tabela 5) com os parâmetros estéricos  $v_x$  e  $\mathfrak{S}$ , respectivamente, listados na Tabela 15.

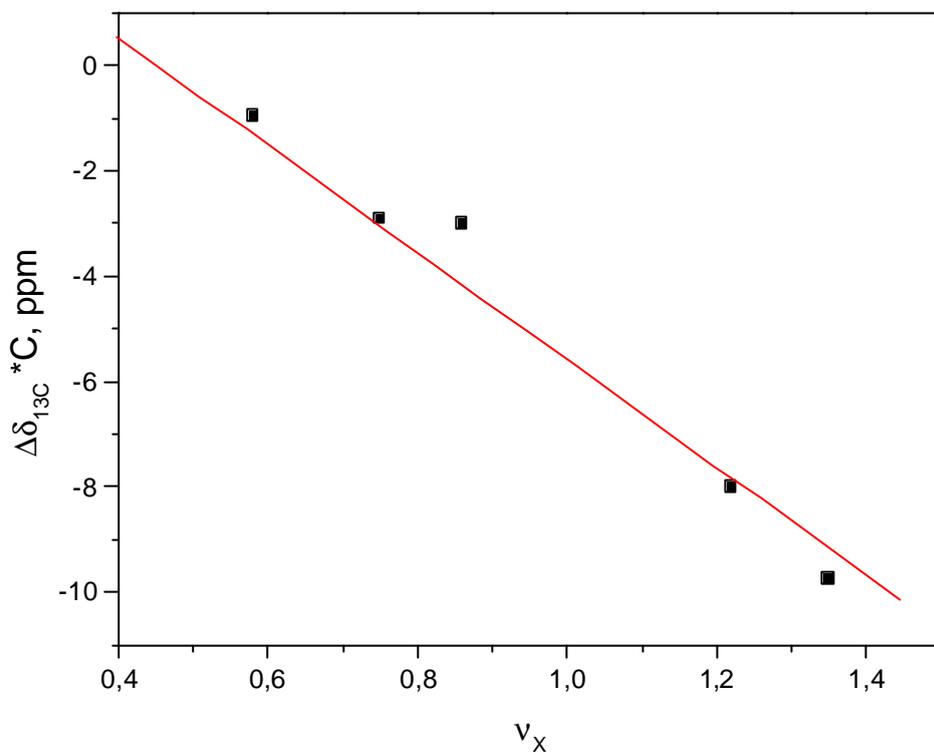
**Tabela 15** – Valores dos parâmetros estéricos  $v_x$  e  $\mathfrak{S}$ , para os substituintes usados no presente estudo.

Substituinte	$v_x$ , <sup>a</sup>	$X 10 \mathfrak{S}$ , kJ/mol
Metil	0,36	0
i-Propil	0,75	2,29
n-Butil	0,58	0,86
s-Butil	0,86	2,59
t-Butil	1,22	3,82
n-Pentil	-	0,85
t-Pentil	1,35	4,36

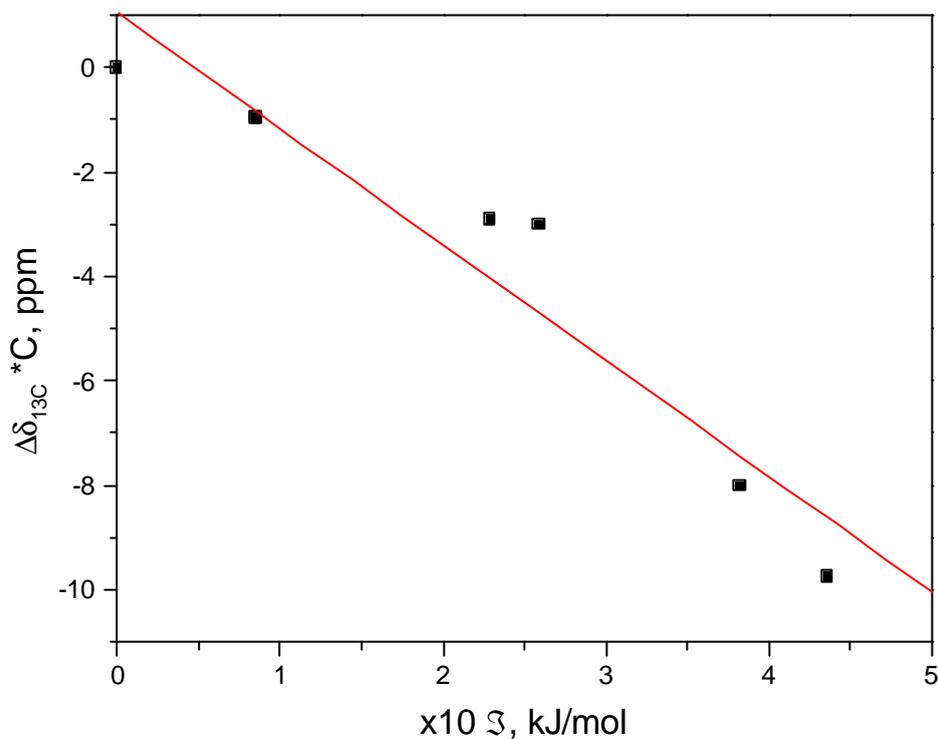
A – a – Específico para grupos alcóxi.<sup>18</sup>

Observa-se, que em ambos os casos, boas correlações lineares de 0,982 e 0,959, respectivamente, fatos que indicam, novamente, que os deslocamentos químicos observados nos núcleos de carbono do centro reacional dependem de fatores estéricos. Enfatiza-se, ainda, que os deslocamentos químicos melhor relacionam-se com o parâmetro de Charton, que está diretamente relacionado ao tamanho do grupo substituinte.

A correlação entre os deslocamentos químicos de núcleos de carbono em  $^{13}\text{C}$ -RMN e parâmetros estéricos, como o de Charton ( $v_x$ ), já foi anteriormente abordado por Robinson e col.<sup>24</sup> para o átomo de carbono  $\beta$  de estirenos orto substituídos.



**Figura 17** - Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos do carbono central (Tabela 5), e o parâmetro estérico de Charton, v<sub>X</sub>.



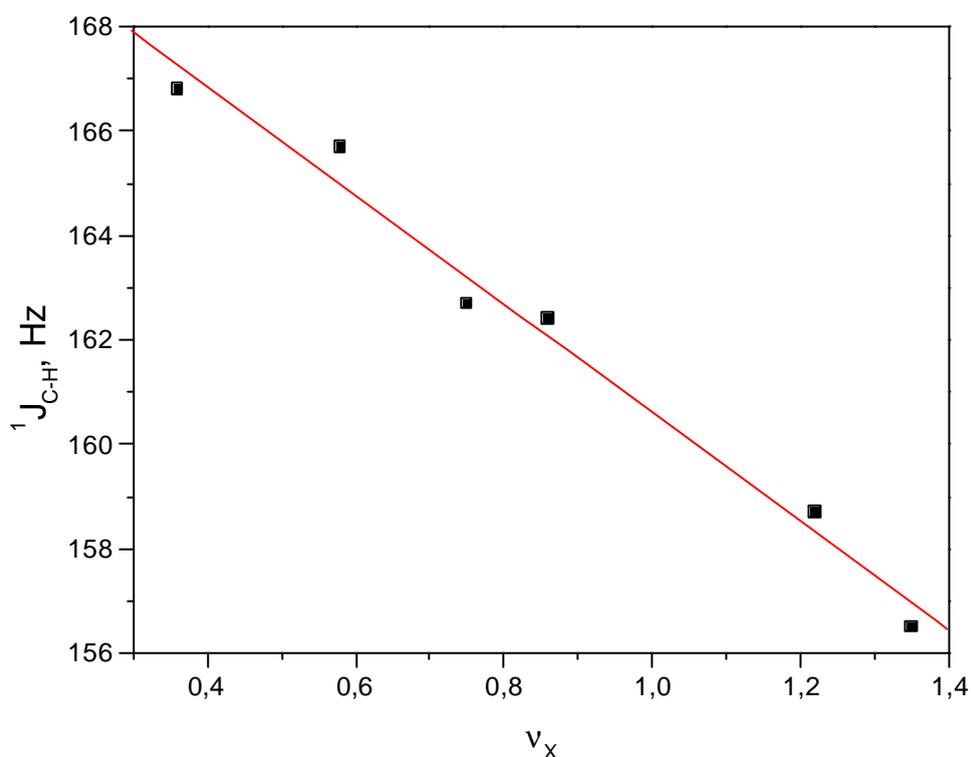
**Figura 18** – Gráfico da relação entre as variações dos deslocamentos químicos do carbono central (Tabela 5), e o parâmetro estérico baseado na Mecânica Molecular,  $\Xi$ .

Os resultados da correlação mostrados nas Figuras 17 e 18 podem ser expressos em termos das Equações 30 e 31.

$$\Delta\delta_{13C}(*C) = -10,184.v_X + 4,587 \quad (32)$$

$$\Delta\delta_{13C}(*C) = -22,170.\Xi + 1,023 \quad (33)$$

Como o deslocamento químico, as constantes de acoplamento spin carbono próton,  $^1J_{C-H}$ , também sofrem influência de efeitos estéricos. Assim sendo, a Figura 19 mostra a relação entre os valores da constante de acoplamento spin  $^1J_{C-H}$  para o átomo de carbono central e o parâmetro estérico de Charton, cuja correlação linear é verificada.

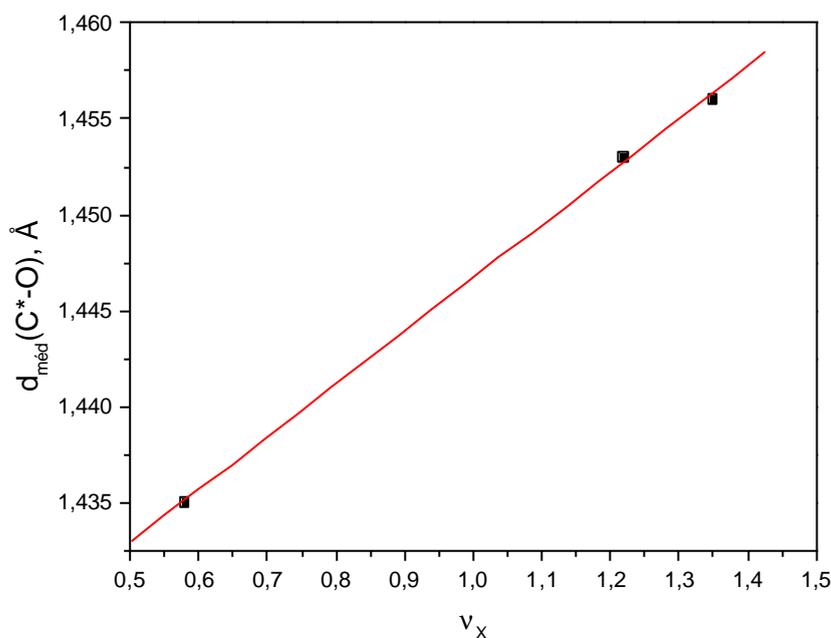


**Figura 19** – Gráfico da relação entre a constante de acoplamento  $^1J_{C-H}$  (Tabela 6) e o parâmetro de Charton.

A relação entre estas constantes apresentou uma boa correlação linear, com coeficiente de correlação de 0,991, podendo ser expressa pela equação a seguir.

$$^1J_{C-H} = -10,410.v_x + 171,016 \quad (34)$$

Como os dados espectrométricos, os valores dos comprimentos das ligações C-O dos acetais também tendem a apresentar uma boa correlação com os parâmetros estéricos de Charton. A Figura 20 mostra a relação entre os valores do comprimento médio da ligação C\*-O, em Å, para os acetais que tiveram a estrutura minimizada computacionalmente e o parâmetro estérico de Charton,  $v_x$ .



**Figura 20** – Gráfico da relação entre o comprimento médio das ligações C\*-O dos acetais cujas estruturas foram minimizadas (Tabela 11) e o parâmetro de Charton.

## IV.2 – Análise dos dados cinéticos

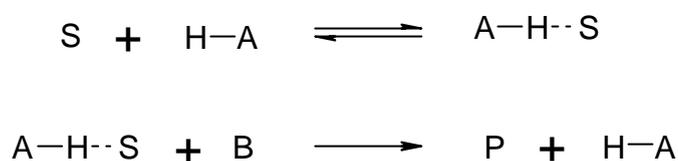
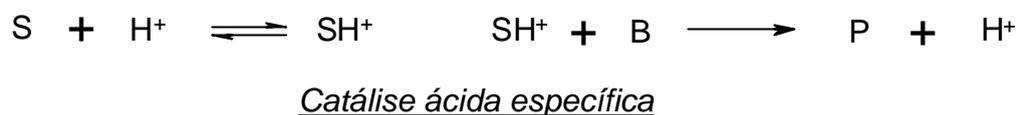
No caso em estudo, a reação envolve a transferência de próton para o substrato envolvendo dois tipos de catálise ácida, cujo mecanismo pode ser exemplificado no Esquema 17:<sup>2,9,62</sup>

- *Catálise ácida específica*: a reação depende do equilíbrio de protonação do reagente. Este tipo de catálise é independente da natureza e concentração das espécies doadoras de prótons. A catálise ácida específica é governada pela concentração dos íons hidrogênio na solução, portanto do pH.
- *Catálise ácida geral*: ocorre quando a natureza e a concentração das espécies doadoras dos prótons presentes na solução afetam a velocidade de reação. A catálise ácida geral é observada mantendo-se o pH constante e variando-se a concentração da espécie doadora, por exemplo o tampão.

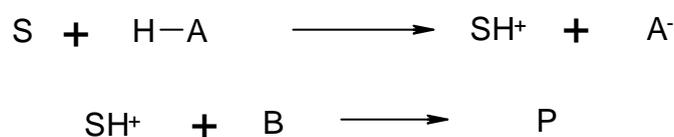
De maneira geral assume-se que os acetais simples alifáticos hidrolizam por um mecanismo A-1. Mudanças estruturais, de origem estéreo-eletrônicas, podem induzir mudanças significativas no mecanismo de catálise, geralmente para um mecanismo A-SE2 (descrito na literatura), bem como na reatividade.<sup>2,3,63</sup>

Nesse estudo verificou-se que os acetais derivados do benzaldeído com substituintes alquilas secundários e terciários apresentaram *catálise ácida geral* pelo tampão, cujos resultados das constantes de segunda ordem para as espécies doadoras de prótons utilizadas estão listadas nas Tabelas 9 e 10. Entretanto os acetais com substituintes alquilas primários

não mostraram a catálise pelo tampão, mas somente demonstraram a catálise pelo íon hidrogênio (*catálise ácida específica*), num processo característico do mecanismo A1.



ou

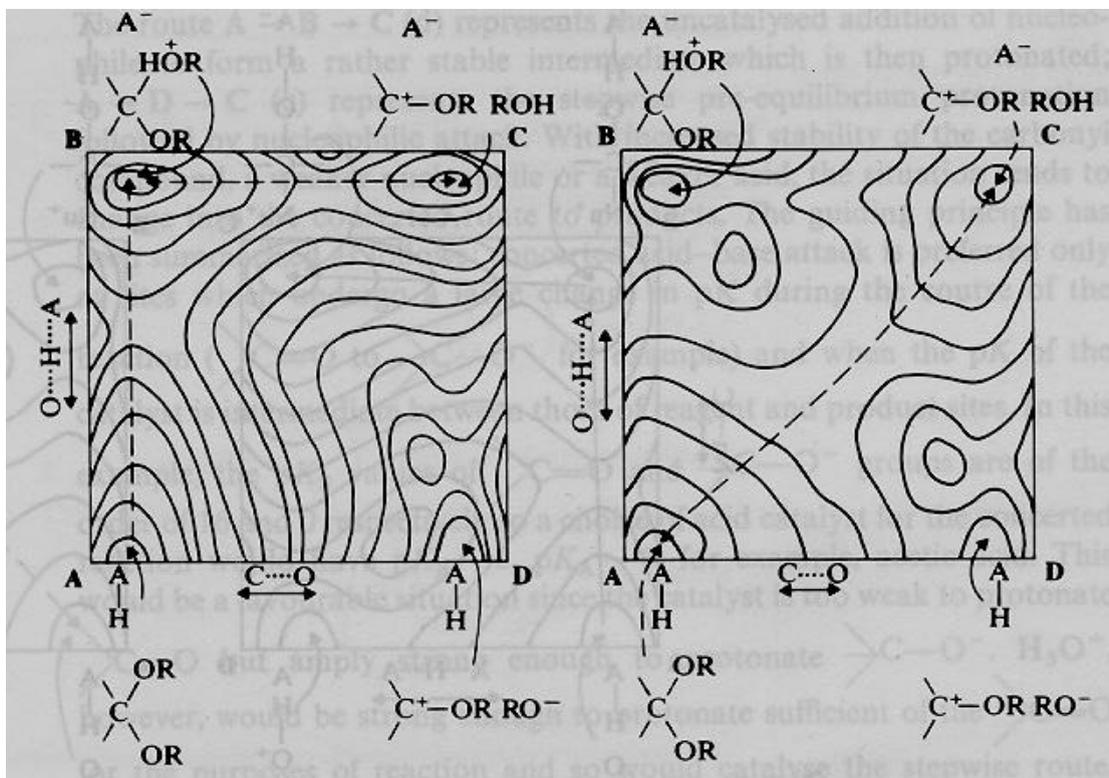


*Catálise ácida geral*

**Esquema 17** – Representação simplificada dos mecanismos de catálise ácida específica e catálise ácida geral para um substrato S reagindo com B para formação de produto P.

A extensão da transferência do próton, para a formação da ligação O-H no Estado de Transição, é fator fundamental na hidrólise dos acetais, determinando o caminho da reação, permitindo a observação ou não da catálise ácida geral. A Figura 21 mostra dois esquemas de superfície de

energia potencial hipotéticos, referente aos dois mecanismos de reação postulados para a grande maioria da hidrólise ácida dos acetais.



**Figura 21** – Plots de More O’Ferrall-Jencks para a hidrólise ácida dos acetais. **a)** Transferência completa do próton para posterior quebra da ligação C-O do acetal, catálise ácida específica, mecanismo A1, **b)** Processo concertado da quebra da ligação C-O com a transferência do próton para o acetal, catálise ácida geral, mecanismo A-SE2.

Uma forma de verificar a extensão da ligação O-H, ou seja da transferência do próton, no Estado de Transição é através da lei de catálise de Bronsted, que é o primeiro exemplo conhecido de uma relação LFER.<sup>48,49</sup>

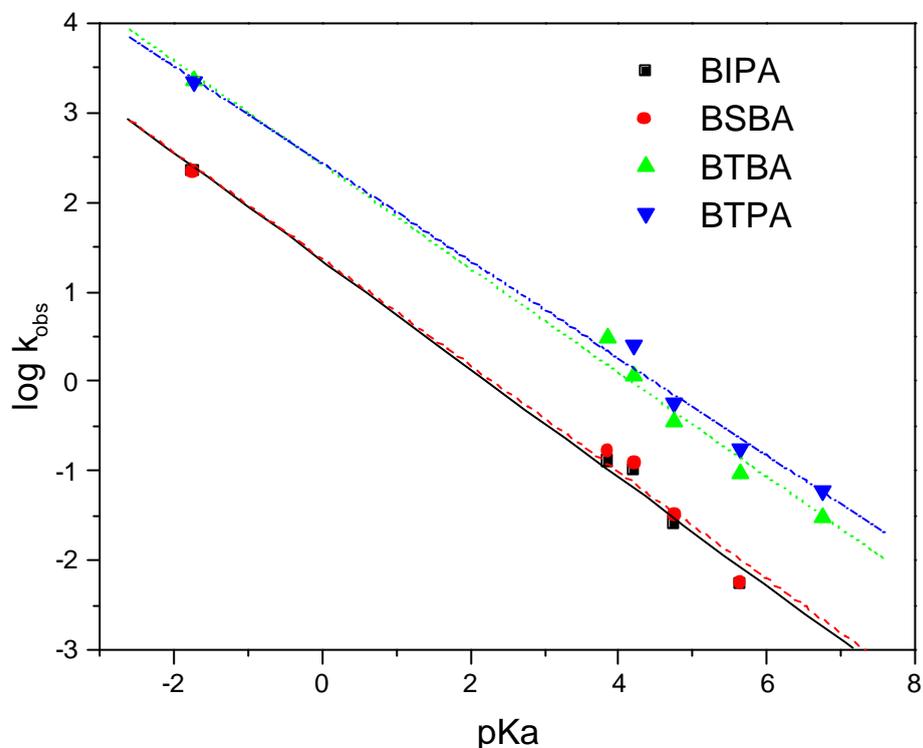
A lei de catálise de Bronsted relaciona o logaritmo da constante catalítica para as espécies doadoras (ou receptoras de prótons) com o pKa do ácido responsável pela transferência, segundo a equação 35.

$$-\log k_a = \alpha \cdot \text{pK}_a + \text{constante} \quad (35)$$

O valor da constante  $\alpha$  (também conhecido por  $\alpha$  de Bronsted) pode ser relacionado com o grau da transferência do próton no Estado de Transição. Espera-se que esta relação seja válida desde que no mecanismo ocorra um pré-equilíbrio de protonação. Um valor de  $\alpha$  próximo de 1 indica que a reação é seletiva e segue o caminho da catálise ácida específica, com o Estado de Transição “tardio” ou semelhante aos produtos (postulado de Hammond). No entanto, para os acetais que apresentaram valores baixos de  $\alpha$  ( $< 0,7$ ), entende-se que a reação é pouco seletiva à natureza do catalisador (espécie doadora de próton). Desta forma, a teoria prevê que a reação transcorra também via catálise ácida geral. Neste caso, a transferência do próton no Estado de Transição é incompleta assemelhando-se, então, aos reagentes.

A Figura 22 mostra os plots de Bronsted, construídos a partir dos dados das Tabelas 9 e 10, para os substratos que apresentaram catálise ácida geral pelo tampão, isto é, os acetais com substituintes alquilas secundários e terciários. Enfatiza-se, aqui, que aqueles com grupos primários, BMA e BBA, não apresentaram catálise ácida geral detectável, o que significa que para estes substratos  $\alpha \rightarrow 1$ .

Para fins práticos, assumimos o valor de  $-1,74$  como pKa da espécie  $\text{H}_3\text{O}^+$ .



**Figura 22** – Gráfico de Bronsted para o BIPA, BSBA, BTBA e BTPA.

Na análise da Figura 22, observa-se que as inclinações das retas são muito semelhantes. Os substratos com substituintes secundários apresentam coeficientes angulares ligeiramente inferiores aqueles observados para os acetais com substituintes terciários, conforme pode ser observado na Tabela 16.

Observa-se que para substituintes alquila secundários e terciários, os valores de  $\alpha$  variam de 0,5 a 0,6, o que corrobora com a observação de catálise ácida geral e com o mecanismo concertado postulado na literatura.<sup>1,2,3,9,63</sup>

**Tabela 16** – Valores de alfa ( $\alpha$ ) de Bronsted para os acetais derivados do benzaldeído.

Substrato	$\alpha$ (c/ $\text{H}_3\text{O}^+$ )	Coef. de Correl.
Primários		
<b>BMA</b>	~ 1,000	-
<b>BBA</b>	~ 1,000	-
Secundários		
BIPA	0,606	0,996
BSBA	0,597	0,994
Terciários		
BTBA	0,581	0,995
BTPA	0,544	0,996

Os valores de alfa encontrados são menores do que o reportado na hidrólise ácida da benzofenona dietil cetal ( $\alpha = 0,78$ )<sup>9</sup>, e se encontram na mesma faixa do valor determinado na reação de desidratação do etanodiol-1,1, ou acetaldeído hidratado ( $\alpha=0,54$ )<sup>9,64</sup> e comparáveis ao valor já reportado por Fife<sup>6</sup> para o BTBA ( $\alpha=0,60$ ), caracterizando uma maior importância da transferência do próton na etapa determinante.

O fato de não se observar a catálise ácida geral na hidrólise do BBA e do BMA, embora necessária, não é suficiente para determinar que a etapa determinante é a quebra da ligação C-O do substrato protonado por um Mecanismo A1, sendo que a transferência do próton não se encontra na Etapa Determinante da Reação. Se  $\alpha \rightarrow 1$ , a reação torna-se seletiva,

observando, na prática somente catálise ácida específica. Neste caso, a transferência do próton é praticamente completa no Estado de Transição, e, portanto,  $k_H[H^+] \gg k_{HA}[HA]$ . Na prática é difícil demonstrar catálise ácida geral com  $\alpha > 0,8$ .<sup>65</sup>

Parâmetros obtidos por cálculos computacionais das estruturas minimizadas dos acetais BMA, BTBA e BTPA corroboram com a etapa concertada: a quebra da ligação C-O deve ocorrer concomitantemente com a formação da ligação O-H. Numa análise da Tabela 11, onde encontramos os valores para o comprimento da ligação O-H, que está formando-se no Estado de Transição, é observado um aumento deste parâmetro estrutural com o aumento do grupo substituinte. A Tabela 17 mostra os valores das diferenças entre os comprimentos da ligação O-H em formação. O valor médio do comprimento da ligação O-H em álcoois, que se encontra na faixa de  $0,97 \text{ \AA}^{1,9}$ , é usado como referência para avaliar a extensão da transferência do próton baseado nos dados computacionais. Estes dados confirmam o verificado pelos valores de alfa de Bronsted, que também estão listados nesta Tabela.

**Tabela 17** – Valores das diferenças entre o comprimento da ligação O-H, que se forma no Estado de Transição, e o valor referência.

Substrato	D(O-H), Å	a
BMA	0,188	> 0,8
BTBA	0,243	0,581
BTPA	0,246	0,544

Um outro mecanismo postulado é o descrito por Jensen<sup>66</sup> e Capon<sup>67</sup> onde a etapa determinante da reação para o BTBA é: a) a decomposição

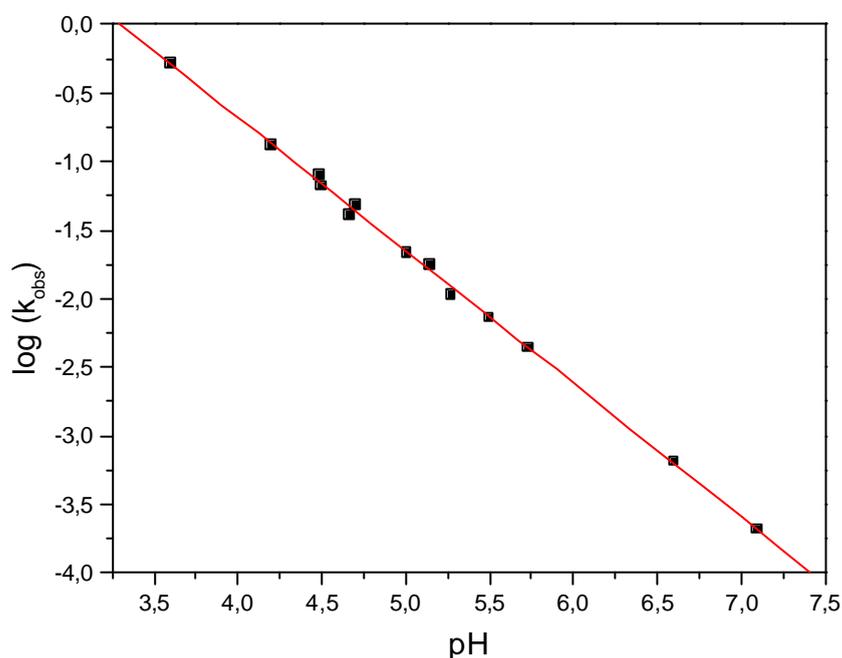
do hemiacetal para pHs abaixo de 6, e b) a formação do íon carboxonium para pHs maiores que 7. Vale ressaltar que, o próprio Fife verifica que a quebra do hemiacetal é etapa determinante na hidrólise dos derivados do 1,2-(*cis* e *trans*)-ciclohexanodiil acetais do *o*-carboxibenzaldeído, em pH abaixo de 6,<sup>68</sup> isto ocorre porque a clivagem da ligação C-O do acetal é facilitada pela abertura do anel de cinco membros, devido ao alívio de tensão estérica.

Sabe-se que os acetais como o BTBA possuem maior reatividade devido a um alívio da tensão estérica, e por isso mesmo postula-se que a clivagem da ligação C-O seria facilitada, assim sendo seria plausível pensar como Jensen<sup>66</sup>, ou seja na mudança no passo determinante da formação do íon carboxonium para a decomposição do hemiacetal.

O presente trabalho não tem subsídios suficientes para determinar se a etapa determinante para a hidrólise do BTBA, bem como para os acetais com substituinte secundários, seria a formação do íon carboxonium numa etapa concertada, com um mecanismo do tipo A-S<sub>E</sub>2, conforme postulado anteriormente na literatura<sup>1,2,3,9,63</sup>, ou a quebra do hemiacetal, conforme enunciado por Jensen<sup>66</sup> e Capon<sup>67</sup>. No entanto pode ser observado que a transferência de prótons torna-se importante no passo determinante

A Figura 23 mostra a relação entre os valores das constantes de velocidade observada para o BTBA quando [Tampão] = 0 (obtidos por extrapolação) em função do pH. Conforme pode ser visualizado, o logaritmo da constante de velocidade observada (quando [Tampão] = 0). Este perfil, apesar de característico da catálise ácida pelo íon hidrônio, e da não observação de mudança na Etapa Determinante, não é suficiente para descartar a hipótese de Jensen e col.<sup>66</sup>. O perfil obtido por Jensen<sup>66</sup> para demonstrar a mudança de mecanismo está numa pequena faixa de

pH e é muito sutil, podendo ser observado que pequenas variações podem levar a uma curva linear. Entretanto a maior prova da mudança de mecanismo reportado por Jensen<sup>66</sup> não é o perfil, mas o “trapping” do hemiacetal e a determinação da constante de velocidade do mesmo, apesar do método ser contestável.



**Figura 23** – Gráfico do perfil de pH, em relação ao logaritmo da constante de velocidade observada quando [Tampão] = 0, para o BTBA.

No entanto o maior ponto divergente do presente trabalho com os trabalhos de Jensen, e convergente com os dados publicados por Fife<sup>69</sup>, é a não observação de catálise ácida geral pelo tampão para acetais com substituintes primários. Jensen e col.<sup>70</sup> observaram catálise ácida pelo tampão para o dietil acetal do benzaldeído (BEA) em condições semelhantes ao do presente trabalho, onde não foi observado catálise

ácida geral para os acetais com substituintes primários (BMA e BBA). Além disso, no trabalho de Jensen<sup>70</sup> ele reporta um valor de  $k_H$  de  $169 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (em água com 0,5 M de KCl), enquanto Fife<sup>69</sup> obteve  $12,06 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (em água-dioxano, 1:1 e 0,1 M de KCl), no nosso caso o BMA e o BBA (nas mesmas condições do trabalho de Jensen<sup>70</sup>) apresentaram  $k_H$  de 21,3 e  $78,3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , respectivamente, que são mais próximos dos dados de Fife<sup>69</sup>, considerando o efeito do solvente e da força iônica. O valor reportado por Jensen<sup>70</sup> é cerca de 3-5 vezes diferente do obtido no presente trabalho.

Assim sendo, considera-se que para caracterizar o mecanismo proposto por Jensen<sup>66</sup> seria necessário outros experimentos, dentre eles, podemos propor que sejam refeitos os experimentos de “quench” da reação e outros baseados em  $^1\text{H}$ -RMN, de forma a acompanhar por ressonância magnética nuclear os núcleos do acetal, hemiacetal, do aldeído e do álcool correspondente.

Os dados do presente trabalho podem ser tratados para qualquer um dos dois mecanismos anteriormente expostos. No entanto optou-se por avaliar os dados de acordo com o mecanismo clássico, de formação do íon carboxonium como etapa determinante.

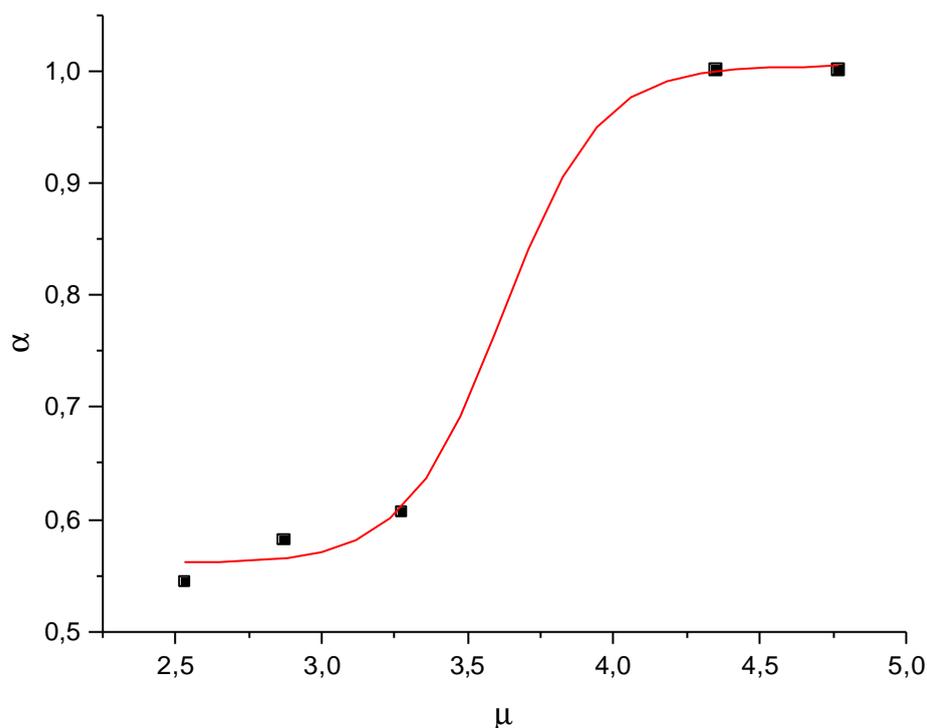
Um outro dado de extrema importância são os valores da variação do momento dipolo elétrico, mostrados na Tabela 12 entre os reagentes e os possíveis Estados de Transição.

Como pode ser observado com o aumento do volume do grupo substituinte há um decréscimo na variação do momento dipolo elétrico, entre o Estado de Transição e os substratos, isto está relacionado diretamente ao postulado de Hammond, mostrando que para acetais como o BTBA e BTPA o E.T. é semelhante aos reagentes.

Avaliando os momentos dipolos nos Estados de Transição, verificamos que o aumento no grupo substituinte diminuí o dipolo no

E.T. A Figura 24 mostra a relação entre os momentos dipolos calculados computacionalmente e os valores do plot de Bronsted, considerando  $\alpha=1$  para o BMA e BEA (R=Etil) que não apresentam catálise ácida geral.

Estes dados são coerentes com uma menor extensão da formação da ligação O-H no Estado de Transição, conforme discutido anteriormente, e demonstrado na Tabela 11, que corrobora com um processo concertado, e com os Estados de Transição dos acetais com maior carga estérica estando mais próximos aos reagentes.

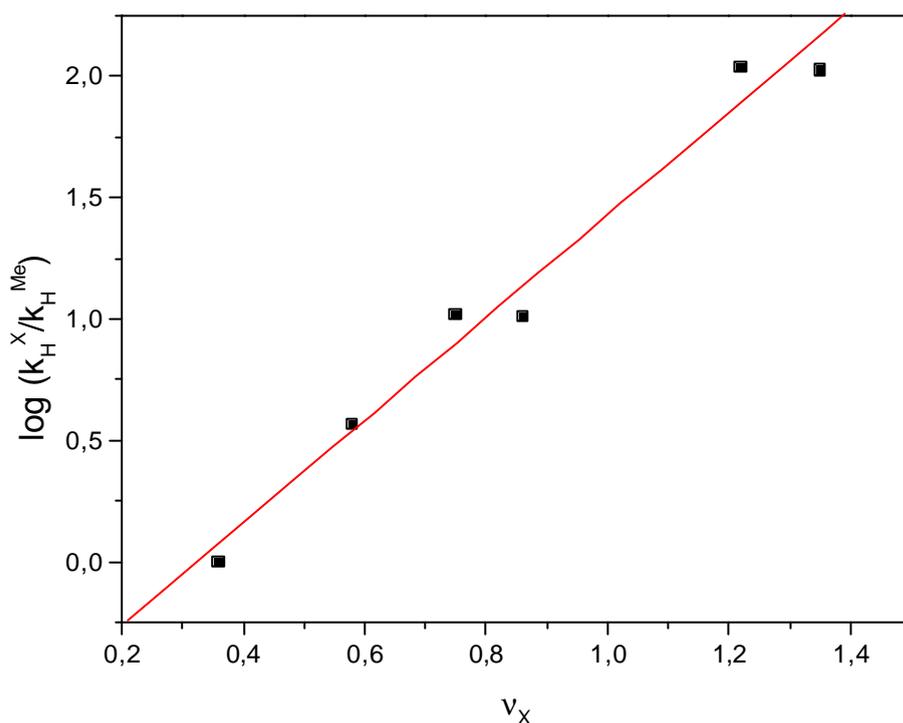


**Figura 24** – Gráfico da relação entre o alfa de Bronsted e o valor do momento dipolo elétrico ( $\mu$ ).

A reatividade dos substratos estudados, frente a hidrólise ácida, é diretamente relacionada com os fatores estéricos e estruturais, como pode ser visualizado nas Figuras 25, sendo que a relação entre o **log**

$(k_H^X/k_H^{Me})$  e o parâmetro estérico de Charton,  $v_X$ , é linear ( $r = 0,988$ ), conforme mostrado e é regida pela equação 36:

$$\log (k_H^X/k_H^{Me}) = 2,112.v_X - 0,694 \quad (36)$$



**Figura 25** – Gráfico da relação entre o logaritmo das razões dos valores médios das constantes de reação para a catálise pelo íon hidrônio, entre o acetal e o composto de referência (BMA, R=Metil) e o referido parâmetro de Charton para o grupo substituinte.

Este aumento da reatividade é devido ao aumento do grupo substituinte é atribuído a um alívio da tensão estérica quando os reagentes vão ao Estado de Transição, facilitando a clivagem da ligação C-O, compatível com um processo concertado.<sup>6,63</sup>

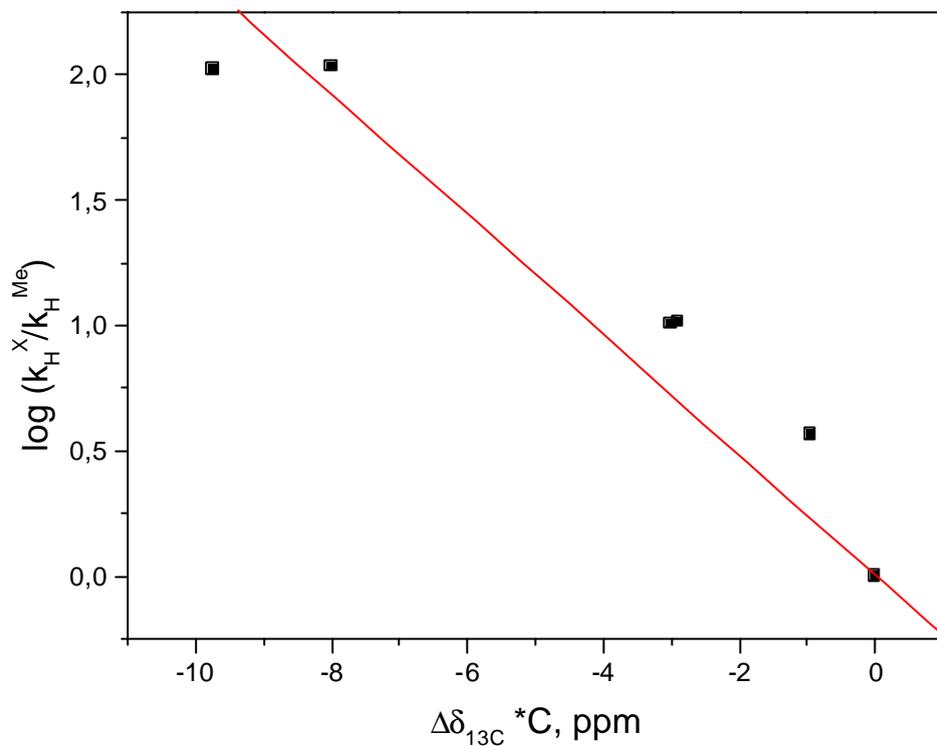
É importante notar que os efeitos estéricos são substanciais, sendo verificado que o valor médio de  $k_H$  aumenta  $10^2$  nos acetais derivados do benzaldeído quando se parte de R=Metil (BMA) para R=Butil (BTBA). Capon<sup>71</sup>, na hidrólise ácida de metil aril acetais do formaldeído, assim como Dunn e Bruice<sup>72</sup>, na catálise ácida geral intramolecular de derivados metilfenil acetais do formaldeído, verificaram aceleração da taxa de reação atribuída a fatores de origem estérica.

No presente estudo, a possível influência de efeitos de origem elétrica (seja de origem indutiva ou mesomérica), podem ser desconsideradas, observando o valor dos termos indutivo e mesomérico das constantes de substituinte para R=t-butil ( $\sigma_I = -0,03$  e  $\sigma_R = -0,11$ ) e R=Metil ( $\sigma_I = 0,01$  e  $\sigma_R = -0,12$ ).<sup>9</sup>

A Figura 26 mostra a relação entre a constante de velocidade para a catálise pelo íon hidrônio e as variações nos deslocamentos químicos do átomo de carbono central, sendo que esta razão pode ser mostrada através da equação 37, de maneira linear ( $r=0,970$ ).

$$\log (k_H^X/k_H^{Me}) = -0,240.\Delta\delta_{13C}(*C) \quad (37)$$

A equação acima apresentada pode ser considerada uma LFER. Assim, numa primeira análise, podemos afirmar que as variações de deslocamentos químicos dos carbonos centrais são uma forma consistente de avaliar os efeitos estéricos no aumento da reatividade da reação. Desta maneira, pode-se utilizar os dados das variações dos deslocamentos químicos no presente estudo como um parâmetro para avaliar efeitos de origem estéricas em reações diversas, o que pode ser testado em estudos posteriores.



**Figura 26** – Gráfico da relação entre o logaritmo das razões dos valores médios das constantes de reação para a catálise pelo íon hidrônio, entre o acetal e o composto de referência (BMA, R=Metil) e as variações dos deslocamentos químicos do carbono central.

## V. CONCLUSÕES

Pode-se verificar que os efeitos de origem estérica exercem grande influência sobre o centro reacional. Os dados de ressonância magnética nuclear mostram que há um claro aumento na densidade de carga eletrônica no centro reacional, além de variações conformacionais. Com o aumento do volume do grupo substituinte o deslocamento químico do carbono central é deslocado para frequências menores (campo alto), estando este fato diretamente relacionado com o aumento da reatividade do acetal, conforme pôde ser verificado.

Apesar do aumento da densidade de carga, pode-se observar catálise ácida geral, com acetais impedidos estericamente e associa-se a maior participação da transferência do próton na etapa determinante, o que em princípio é um contrasenso, e estaria de acordo com o proposto por Jensen, da mudança da etapa determinante para a decomposição do hemiacetal.

Os dados computacionais mostram, assumindo-se que a formação do íon oxocarbenium é a etapa determinante, que a formação da ligação O-H é menos completa quanto maior o grupo substituinte, o que está de acordo com os valores de alfa de Bronsted e com os dados das variações dos momentos dipolo, também obtidos computacionalmente, entre os reagentes e os Estados de Transição.

As relações obtidas entre os parâmetros estéricos e as constantes de velocidade para o íon hidrônio, mostram que os fatores que alteram a reatividade são de origem predominantemente estérica.

Os valores das diferenças de deslocamento químico observados do carbono central podem ser utilizados como um parâmetro de origem

estérica, em uma SAR, similar aos parâmetros de Taft<sup>9</sup>, permitindo assim, utilizar variações observadas em espectroscopia de ressonância magnética nuclear como parâmetros de relação estrutura-reatividade em reações.

## VI. BIBLIOGRAFIA

1. MORRISON, R. & BOYD, R. **Química Orgânica**. 8<sup>a</sup> Ed. Fundação Calouste Gulbenkian (Lisboa), **1983**.
2. CAREY, F. A. & SUNDBERG, R. **Advanced Organic Chemistry. Part A Structure and Mechanisms**. 3<sup>rd</sup> Ed. Plenum Press (Nova York), **1991**.
3. CORDES, E. H. & BULL, H. G. *Mechanism and Catalysis for Hydrolysis of Acetals, Ketals and Ortho Esters*. **Chemical Reviews**. 74, 581–603, **1974**.
4. CHENAULT, H. K. & CHAFIN, L. F. *Mechanism of Hydrolysis of Isopropenyl Glucopyranosides. Spectroscopic Evidence Concerning the Greater Reactivity of a Anomer*. **J. Org. Chem.** 63, 833-840, **1998**.
5. FIFE, T. H. & JAO, L. K. *General Acid Catalysis of Acetal Hydrolysis. The Hydrolysis of 2-Aryloxytetrahydropyrans*. **J. Amer. Chem. Soc.** 90, 4081-4085, **1968**.
6. FIFE, T. H. & ANDERSON, E. *General Acid Catalysis of Acetal Hydrolysis. The Hydrolysis of Substituted Benzaldehyde Di-tert-butyl Acetals*. **J. Amer. Chem. Soc.** 93, 1701 – 1704, **1971**.
7. FIFE, T. H. *The Participation of Solvent and General Acids in Acetal Hydrolysis. The Hydrolysis of 2-( para-Substituted Phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolanes*. **J. Amer. Chem. Soc.** 93, 3228 – 3231 **1967**.
8. KIRBY, A. J. *Stereoelectronic effects on bond length and reactivity*. **Pure & Appl. Chem.** 59, 1605 – 1612, **1987**.
9. ISAACS, N. **PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY** 2<sup>nd</sup> Ed. Longman (Singapura), **1995**.
10. HAMMETT, L. P. *Some Relations between Reactions Rates and Equilibrium Constants*. **Chem. Rev.** 17, 125–136, **1935**.
11. BROWN, H. C. & OKAMOTO, Y. *Substituent Constants for Aromatic Substitution*. **J. Amer. Chem. Soc.** 79, 1913-1917, **1957**.

12. WELLS, P. in **Prog. Phys. Org. Chem:** STREITWIESER, A. & TAFT, R. W.; Interscience Publishers Vol. 6, 111–145, **1968**.
13. TAFT, R. & LEWIS, I. *Evaluation of Resonance Effects on Reactivity by Application of the Linear Inductive Relationship. V. Concerning a  $s_R$  Scale of Resonance Effect.* **J. Amer. Chem. Soc.** 81, 5343–5352, **1959**.
14. BROWN, H. C.; TAYLOR, M. D. *Dissociation of the Addition Compounds of Trimethylboron with Ethyl Amines: Configuration of Ethyl Amines.* **J. Amer. Chem. Soc.** 69, 1332–1336, **1947**.
15. BROWN, H. C. & FLETCHER, R. S. *Chemical Effects of Steric Strains. I. The Effect of Structure on the Hydrolysis of Tertiary Aliphatic Chlorides.* **J. Amer. Chem. Soc.** 71, 1845–1854, **1949**.
16. TAFT, R. W. *Polar and Steric Substituent Constants for Aliphatic and *o*-Benzoate Groups from Rates of Esterification and Hydrolysis of Esters.* **J. Amer. Chem. Soc.** 74, 3120–3128, **1952**.
17. CHARTON, M. *Nature of the Ortho Effect. XI. Reaction Rates of Carboxylic Acids with Diazodiphenyl Methane.* **J. Org. Chem.** 40, 407–411, **1975**.
18. CHARTON, M. *Steric Effects. 13. Composition of the Steric Parameter as a Function of Alkyl Branching.* **J. Org. Chem.** 43, 3995–4001, **1978**.
19. CHARTON, M. *Steric Effects. III. Bimolecular Nucleophilic Substitution.* **J. Amer. Chem. Soc.** 97, 3694–3697, **1975**.
20. MAGER, H. *Cautions Regarding the Physical Interpretation of Statistically based separation of the Ortho Substituent Effects into Inductive, Mesomeric and Steric Components. III. Some Remarks Concerning the Significance of Steric Effects in Acid and Alkaline Esters Hydrolysis.* **Tetrahedron** 37, 523–528, **1981**.
21. RAHMAN, A. **Nuclear Magnetic Resonance: Basic Principles.** 1<sup>st</sup> Ed. Springer-Verlag. (Nova York), **1986**.

22. GRANT, D. M. & LITCHMAN, W. M. *The Dependence of Directly Bonded Coupling Constants upon the Effective Nuclear Charge*. **J. Amer. Chem. Soc.** 87, 3994–3995, **1965**.
23. SILVERSTAIN, R. M. & WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6<sup>a</sup> Ed. Livros Técnicos e Científicos Editora S. A. (Rio de Janeiro), **2000**.
24. ROBINSON, C. N.; SLATER, C. D.; HORTON, J. L.; FOSHEE, D. O.; JONES, J. W. & HANISSIAN, S. H. *Comparison of Substituent Constants of Nuclear Magnetic Resonance Absorptions of *b*-Carbon Atoms in Ortho-Substituted Styrenes*. **J. Org. Chem.** 51, 3535–3540, **1986**.
25. BALIAH, V. *Evidence for Steric Enhancement of Resonance in 2-Alkylanisoles from <sup>13</sup>C NMR T<sub>1</sub> Relaxation Times of Methoxy-carbons and from Atomic Charges on Methoxy-oxygens*. **J. Indian Chem. Soc.** 70, 841–842, **1993**.
26. GUY, R.G.; LAU, R.; RAHMAN, A. U.; SWINBOURNE, F. J. *Pseudohalogen Chemistry Part 14. Quantitative treatment of the ortho and other substituent effects in the NMR and IR spectra of 2- and 2,4-substituted thiocyanobenzenes*. **Spectrochimica Acta Part A** 53, 361–374, **1997**.
27. GSCHWENDTNER, W.; SCHNEIDER, H. *The Dominant Role of Electric Field and the Questionable Role of Anisotropy Effects of Single-Bond Substituents in <sup>1</sup>H NMR Shifts. Shielding Mechanism of and Steric Distortions in Some Monosubstituted Steroids*. **J. Org. Chem.** 45, 3507–3510, **1980**.
28. FREY, J.; EVENTOVA, I. RAPPOPORT, Z. MÜLLER, T. TAKAI, Y & SAWADA, M. *<sup>17</sup>O and <sup>13</sup>C NMR Spectra of Stable Simple Enols*. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** 621–637, **1995**.
29. GEROTHANASSIS, I. P.; TROGANIS, A.; & VAKKA, C. *<sup>17</sup>O and <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (<sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC) NMR of*

- Linear Amides: Evidence of an Out-of-Plane (Torsion Angle) Deformation of the Amide Bond and Pyramidality at the Amide Nitrogen* **Tetrahedron** 51, 9493–9500, **1995**.
30. BAUMSTARK, A. L.; BALAKRISHNAN, P. *Oxygen-17 NMR Spectroscopic Study of Steric Hindrance in Phthalic Anhydrides and Phthalides*. **Tetrahedron Letters** 27, 3079-3082, **1986**.
31. BAUMSTARK, A. L.; DOTRONG, M.; OAKLEY, M. G.; STARK, R. R. & BOYKIN, D. W. *Oxygen-17 NMR Study of Steric Interactions in Hindered N-Substituted Imides* **J. Org. Chem.** 52, 3640-3643, **1987**.
32. BAUMSTARK, A. L.; DOTRONG, M.; STARK, R. R. & BOYKIN, D. W. *<sup>17</sup>O NMR Spectroscopy: Origin of Deshielding Effects in Rigid, Planar Molecules*. **Tetrahedron Letters** 29, 2143-2146, **1988**.
33. ATKINS, P. W. **PHYSICAL CHEMISTRY** 5<sup>th</sup> Ed. Oxford University Press (Oxford), **1994**.
34. SERENA SOFTWARE **PCMODEL – Molecular Modeling Software Manual**, **1990**.
35. CLEMENTI, E. & DAVIS, D. R. *Barrier to Internal Rotation in Ethane*. **J. Chem. Phys.** 45, 2593-2599, **1966**.
36. POPL, J. A.; DITCHFIELD, R. & HEHRE, W. J. *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules*. **J. Chem. Phys.** 56, 2257-2261, **1972**.
37. BINGHAM, R. C.; DEWAR, M. J. S. & LO, D. H. *Ground States of Molecules. XXV. MINDO/3. An Improved Version of the MINDO Semiempirical SCF-MO Method*. **J. Amer. Chem. Soc.** 97, 1285–1293, **1975**.

38. DEWAR, M. J. S. & THIEL, W. *Ground States of Molecules*. 39. MNDO Results for Molecules Containing Hydrogen, Carbon, Nitrogen, and Oxygen. **J. Amer. Chem. Soc.** 99, 4907-4917, **1977**.
39. DEWAR, M. J. S.; ZOEBSCH, E. G.; HEALY, E. F. & STEWART J. J. P. *AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model*. **J. Amer. Chem. Soc.** 107, 3902-3909, **1985**.
40. CAWLEY, J. J. & WESTHEIMER, F. H. *Mechanisms of the Hydrolysis of Di-*t*-Butyl Benzal*. **Chem. Ind.** 656, **1960**.
41. VOGEL, A. **Química Analítica Qualitativa**. 5ª Ed. Editora Mestre Lou (São Paulo), 1981.
42. FROEHNER, S. J. **Dissertação de Mestrado em Química. Universidade Federal de Santa Catarina, 1995**.
43. GRANT, D. M. & LITCHMAN, W. M. *The Dependence of Directly Bonded Coupling Constants upon the Effective Nuclear Charge*. **J. Amer. Chem. Soc.** 87, 3994-3995, **1965**.
44. FREI, K. & BERNSTEIN, H. J. *Carbon-Carbon Spin-Coupling Constant in Characteristic CC-Bond Types*. **J. Chem. Phys.** 38, 1216-1226, **1963**.
45. ANDERSON, J. E.; HEKI, K.; HIROTA, M. & JØRGENSEN, F. S. *Setting the Anomeric Effect against Steric Effects in Simple Acyclic Acetals. Non-anomeric Non-classical Conformations. An N.M.R. and Molecular Mechanics Investigation*. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.** 554-555, **1987**.
46. DUNN, B. M. & BRUICE, T. C. *Steric and Electronic Effects on the Neighboring General Acid Catalyzed Hydrolysis of Methyl Phenyl Acetals of Formaldehyde*. **J. Amer. Chem. Soc.** 92, 2410-2416, **1970**.
47. **CRC HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS**. 76<sup>th</sup> Ed. CRC Press (Boca Raton), **1995**.

48. BRONSTED, J. N. & PEDERSEN, K. J. *The Catalytic Decomposition of Nitramide and its Physico-Chemical Applications* **Z. Phys. Chem.** 108, 185-235, **1924**.
49. BRONSTED, J. N. & WYNNE-JONES, W. F. K. *Acid Catalysis in Hydrolytic Reactions* **Trans. Farad. Soc.** 25, 59-76, **1929**.
50. RITCHIE, R. G. S. *Configurational Effects on Carbon-13 Chemical Shifts of 1,6-Anhydrohexopyranoses and Related Compounds Utility of Carbon-13 Proton Coupling Patterns for Signal Assignments* **Can. J. Chem.** 54, 2301-2309, **1976**.
51. PANDIARAJAN, K.; KABILAN, S.; SANKAR, P. KOLEHMAINEN, E.; NEVALAINEN, T. & KAUPPINEN, R. *Multinuclear Magnetic Resonance Spectroscopic and Semiempirical Molecular Orbital (AM1) Studies of Substituted Anisoles*. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 67, 2639-2646, **1994**.
52. BIEKOFISKY, R. R.; POMILIO, A. B.; CONTRERAS, R. H.; KOWALEWSKI, D. G. & FACELLI, J. C. *Experimental and Theoretical Study of the Methoxy Group Conformational Effect on <sup>13</sup>C Chemical Shifts in ortho-Substituted Anisoles*. **Magn. Res. Chem.** 27, 158-161, **1989**.
53. BALIAH, V.; PREMASAGAR, V.; KRISHNAKUMAR, R. & JEYARAMAN, R. *Carbon-13 NMR Spectra of p-Methoxyacetophenones: Further Evidence for Steric Enhancement of Resonance*. **Indian Journal of Chemistry** 27B, 151-153, **1988**.
54. BELARMINO, A.; RUZZA, A.; ZANETTE, D.; CARO, M. & FROEHNER, S. *The Study of Steric Effects in Strained Acetals by <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy*. (36<sup>th</sup> IUPAC CONGRESS). **Chimia** 7, 492, **1997**.
55. LAUTERWEIN, J.; SCHULTE, J.; SCHUMACHER, M. & CERNY, M. *<sup>17</sup>O NMR Spectra of the 1,6-Anhydro-β-D-hexopyranoses and Related*

- Compound. Determination of Configurational Effects on the Chemical Shifts. Mag. Reson. Chem.* 30, 312–319, **1992**.
56. SEIDL, P. R.; LEAL, K. Z.; COSTA, V. E. U. & MOLLMANN, M. E. S. *Steric Effects on Carbon-13 NMR Shifts: Carbon-Hydrogen Bond Polarization and Dihedral Angle Contribution.* (36<sup>th</sup> IUPAC CONGRESS). **Chimia** 7, 495, **1997**.
57. WEIGERT, F. J. & ROBERTS, J. D. *Nuclear-Magnetic Resonance Spectroscopy. Carbon-Carbon in Cyclopropane Derivatives.* **J. Amer. Chem. Soc.** 89, 5962–5963, **1967**.
58. BOCK, K. & WIEBE, L. *Effect of Oxygen Lone Pairs on  $^1J$  ( $^{13}CH$ ) Values in 1,3 Dioxanes.* **Acta Chem. Scand.** 27, 2676-2678, **1973**.
59. MCKELVEY, R. D.; SUGAWARA, T. & IWAMURA, H. *Structure at the Anomeric Center in 2-Alkoxy Tetrahydropyrans and their Radicals, studied by Carbon-13 Coupling in NMR and ESR Spectra.* **Magn. Reson. Chem.** 23, 330–334, **1985**.
60. BUCKEY, N. & OPPENHEIMER, N. J. *Reactions of Charged Substrates. 7. The Methoxymethyl Carbenium Ion Problem. 2. A Semiempirical Study of the Kinetic and Thermodynamic Stabilities of Linear and Cyclic Oxo- and Thiocarbenium Ions Generated from Aldehyde Hydrates, Hemiacetals, Acetals, and Methyl Ribosides and Glicosides* **J. Org. Chem.** 61, 8048–8062, **1996**.
61. BECKHAUS, H. D. *S<sub>f</sub>-Parameter, a Measure of the Front Side Stress of Lalkyl Groups.* **Angew. Chem. Int. Ed.** 17, 633-635, **1978**.
62. BREZONIK, P. L. **CHEMICAL KINETICS AND PROCESS DYNAMICS IN AQUATIC SYSTEMS.** Lewis Publishers (Boca Raton), **1994**.

63. FIFE, T. H. in **Adv. Phys. Org. Chem.:** GOLD, V. & BETHELL, D.; Academic Press (Londres) Vol. 11, 1-122 (1975).
64. MORE O'FERRAL, R. A. *Relations between E2 and E1cB Mechanisms of b-Elimination.* **J. Chem. Soc. B.**, 274-277, **1970.**
65. BELL, R. P. **THE PROTON IN CHEMISTRY.** Cornell University Press (Ithaca), **1959.**
66. JENSEN, J. L.; MARTINEZ, A. B. & SHIMAZU, C. L. *The Nature of the Steric Effect in the General-Acid-Catalyzed Hydrolyses of Benzaldehyde Acetals.* **J. Org. Chem.** 48, 4175-4179, **1983.**
67. CAPON, B. *Some Mechanistic Studies on the Hydrolysis of Acetals and Hemiacetals.* **Pure Appl. Chem.** 49, 1001-1007, **1977.**
68. FIFE, T. H.; BEMBI, R. & NATARAJAN, R. *Neighboring Carboxyl Group Participation in the Hydrolysis of Acetals. Hydrolysis of o-Carboxybenzaldehyde cis- and trans- 1,2-Cyclohexanediyl Acetals.* **J. Amer. Chem. Soc.** 118, 12956-12963, **1996.**
69. FIFE, T. H. & JAO, L. K. *Substituent Effects in Acetal Hydrolysis.* **J. Org. Chem.** 30, 1492-1495, **1965.**
70. JENSEN, J. L.; HEROLD, L. R.; LENZ, P. A.; TRUSTY, S.; SERGI, V.; BELL, K. & ROGERS, P. *Substituent Effects on the General- and Specific-Acid-Catalyzed Hydrolyses of Acetal of Benzaldehydes.* **J. Amer. Chem. Soc.** 101, 4672-4677, **1979.**
71. CAPON, B. *Steric Effects in the Hydrolysis of Formaldehyde Methyl Aryl Acetals.* **J. Chem. Soc. B.** 10, 1963-1966, **1971.**
72. DUNN, B. M. & BRUICE, T. C. *Steric and Electronic Effects on the Neighboring General Acid Catalyzed Hydrolysis of Methyl Phenyl Acetals of Formaldehyde.* **J. Amer. Chem. Soc.** 92, 2410-2416, **1970.**

## VII. ANEXO I

**Tabela A1** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BMA em tampão succinato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^4 k_{\text{obs}}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^4 k_{\text{obs}}$ , s <sup>-1</sup>
4,50	100	6,76	4,90	100	2,62
4,50	150	6,93	4,90	150	2,71
4,50	200	6,84	4,90	200	2,57
4,50	250	6,92	4,90	250	2,60

**Tabela A2** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BBA em tampão succinato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^3 k_{\text{obs}}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^3 k_{\text{obs}}$ , s <sup>-1</sup>
4,50	100	2,48	4,90	100	0,984
4,50	150	2,47	4,90	150	0,990
4,50	200	2,45	4,90	200	0,989
4,50	250	2,49	4,90	250	0,980

**Tabela A3** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BIPA em tampão acetato.

pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>3</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>	pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>3</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>
4,49	10	7,96	4,70	80	5,99
4,49	20	8,09	4,70	100	6,34
4,49	40	8,57	5,15	10	1,79
4,49	80	9,39	5,15	20	1,87
4,49	100	9,67	5,15	40	2,10
4,70	10	4,97	5,15	80	2,31
4,70	20	5,17	5,15	100	2,45
4,70	40	5,50			

**Tabela A4** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BIPA em tampão succinato.

pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>3</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>	pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>3</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>
4,21	10	12,9	5,10	80	3,44
4,21	20	13,3	5,10	100	3,61
4,21	40	14,3	5,40	10	1,37
4,21	80	16,0	5,40	20	1,49
4,21	100	17,0	5,40	40	1,68
4,50	10	6,82	5,40	80	1,88
4,50	20	7,12	5,40	100	2,00
4,50	40	8,18			
4,50	80	9,62			
4,50	100	10,4			
5,10	10	2,69			
5,10	20	2,76			
5,10	40	3,12			

**Tabela A5** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BSBA em tampão acetato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^3 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^3 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
4,01	10	21,7	5,10	10	2,69
4,01	20	23,3	5,10	20	2,89
4,01	40	24,3	5,10	40	3,06
4,01	80	25,9	5,10	80	3,58
4,01	100	26,8	5,10	100	3,79
4,56	10	6,67	5,40	10	1,38
4,56	20	6,82	5,40	20	1,46
4,56	40	7,66	5,40	40	1,70
4,56	80	9,02	5,40	80	1,96
4,56	100	9,77	5,40	100	2,10

**Tabela A6** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BSBA em tampão formiato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
3,55	20	4,72	4,10	20	1,39
3,55	40	4,93	4,10	40	1,55
3,55	80	5,46	4,10	80	1,74
3,55	100	5,69	4,10	100	1,90

**Tabela A7** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BSBA em tampão acetato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
4,50	20	8,10	4,10	20	2,69
4,50	40	8,61	4,10	40	2,91
4,50	80	9,38	4,10	80	3,37
4,50	100	9,97	4,10	100	3,60

**Tabela A8** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTBA em tampão formiato.

pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>2</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>	pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>2</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>
3,60	10	53,6	4,20	80	20,9
3,60	20	55,7	4,20	100	22,1
3,60	40	59,7	4,50	10	7,01
3,60	80	68,8	4,50	20	7,72
3,60	100	71,2	4,50	40	8,89
4,20	10	14,0	4,50	80	11,2
4,20	20	15,2	4,50	100	12,0
4,20	40	16,6			

**Tabela A9** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTBA em tampão succinato.

pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>2</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>	pH	10 <sup>3</sup> [Tampão], M	10 <sup>2</sup> k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>
4,67	10	4,57	5,27	80	1,88
4,67	20	5,00	5,27	100	2,18
4,67	40	5,80	5,50	10	0,802
4,67	80	7,66	5,50	20	0,876
4,67	100	8,51	5,50	40	1,05
5,01	10	2,16	5,50	80	1,38
5,01	20	2,37	5,50	100	1,48
5,01	40	2,78	5,73	10	0,514
5,01	80	3,10	5,73	20	0,547
5,01	100	3,26	5,73	40	0,682
5,27	10	1,13	5,73	80	0,869
5,27	20	1,32	5,73	100	1,06
5,27	40	1,60			

**Tabela A10** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTBA em tampão acetato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2$ $k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2$ $k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
4,49	10	8,06	4,70	80	6,41
4,49	20	8,41	4,70	100	6,81
4,49	40	8,85	5,15	10	1,82
4,49	80	9,76	5,15	20	1,97
4,49	100	10,3	5,15	40	2,16
4,70	10	4,98	5,15	80	2,58
4,70	20	5,28	5,15	100	2,70
4,70	40	5,58			

**Tabela A11** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTBA em tampão fosfato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^4$ $k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^4$ $k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
6,60	10	8,26	7,10	10	3,09
6,60	20	10,0	7,10	20	4,00
6,60	40	13,7	7,10	40	5,68
6,60	80	21,1	7,10	80	9,80
6,60	100	24,6	7,10	100	11,5

**Tabela A12** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTPA em tampão succinato.

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
4,67	10	4,99	5,69	10	0,506
4,67	20	5,62	5,69	20	0,646
4,67	40	7,08	5,69	40	0,923
4,67	80	7,64	5,69	80	1,34
4,67	100	11,1	5,69	100	1,55
5,01	10	2,45	5,91	10	0,395
5,01	20	2,95	5,91	20	0,439
5,01	40	3,77	5,91	40	0,570
5,01	80	5,50	5,91	80	0,796
5,01	100	7,71	5,91	100	1,09

**Tabela A13** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTPA em tampão acetato

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^2 k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
4,60	10	5,62	5,00	10	2,34
4,60	20	5,99	5,00	20	2,50
4,60	40	6,52	5,00	40	2,94
4,60	80	7,92	5,00	80	3,69
4,60	100	8,57	5,00	100	4,13

**Tabela A14** - Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem para a hidrólise ácida do BTPA em tampão fosfato

pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^4$ $k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>	pH	$10^3$ [Tampão], M	$10^4$ $k_{obs}$ , s <sup>-1</sup>
6,60	10	10,0	7,10	10	3,92
6,60	20	13,65	7,10	20	5,82
6,60	40	20,32	7,10	40	9,44
6,60	80	34,94	7,10	80	17,1
6,60	100	41,80	7,10	100	20,8