



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

**ACILAÇÃO DE AMINAS UTILIZANDO O ÁCIDO 3-ACETÓXI-
2-NAFTÓICO: EFEITO DO GRUPO CARBOXILATO NA
CATÁLISE INTRAMOLECULAR**

RAMON VITTO

Florianópolis
novembro/2009

Ramon Vitto

**ACILAÇÃO DE AMINAS UTILIZANDO O ÁCIDO 3-ACETÓXI-
2-NAFTÓICO: EFEITO DO GRUPO CARBOXILATO NA
CATÁLISE INTRAMOLECULAR**

Relatório apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial da disciplina de Estágio Supervisionado II (QMC 5512).

Orientador: Faruk Jose Nome Aguilera

Florianópolis
02/2009

Ramon Vitto

**ACILAÇÃO DE AMINAS UTILIZANDO O ÁCIDO 3-ACETÓXI-
2-NAFTÓICO: EFEITO DO GRUPO CARBOXILATO NA
CATÁLISE INTRAMOLECULAR**

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente
Coordenadora de Estágios do Curso de Química-Bacharelado

Banca Examinadora:

Prof. Faruk Jose Nome Aguilera
Orientador

Prof. Josiel Barbosa Domingos

Prof. Marcelo Alves Moreira

Florianópolis
novembro/2009

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todo amor e incentivo, pelo apoio verdadeiro com o qual sempre posso contar. Palavras não bastariam para agradecer ou expressar tudo o que esses dois verdadeiros amigos fizeram por mim desde sempre.

Ao Prof. Faruk pelas oportunidades de estudo e aprendizado que tive e que foram cruciais na minha formação.

Ao Bruno S. Souza, um grande amigo e “co-orientador”, por toda a ajuda, orientação, paciência e principalmente pela disposição em atender e ensinar.

Aos amigos e colegas com os quais compartilhei bons momentos durante a graduação, inclusive o pessoal dos laboratórios 203 e 210.

À minha namorada Camila, pelo seu amor e companheirismo verdadeiro. Sua presença e apoio, nesses momentos de mudança e preocupação, são para mim verdadeiras provas de amor.

Aos professores e funcionários da UFSC que contribuem fornecendo o suporte para a formação dos alunos.

Ao apoio financeiro do programa de Iniciação Científica PIBIC- UFSC / CNPq e ao INCT-Catálise.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1 Reações de Transferência do Grupo Acil	9
2.1.1 <i>Catálise ácida específica - A_{AC2}</i>	10
2.1.2 <i>Promoção básica específica - B_{AC2}</i>	10
2.1.3 <i>Catálise Nucleofílica</i>	11
2.2 Reações intramoleculares para modelagem não-mimética de enzimas	12
2.3 <i>Catálise Intramolecular em meio Aquoso: Reação da Aspirina frente a Nucleófilos</i>	13
3. OBJETIVOS.....	14
4. MATERIAL E MÉTODOS	15
4.1 Reagentes	15
4.1.1 <i>Síntese do ácido 3-Acetóxi-2-Naftóico – 3Ac</i>	15
4.2 Medidas Cinéticas	15
4.3 <i>Caracterização dos produtos reacionais</i>	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5.1 Estudo Cinético	17
5.1.1 <i>Acilação de aminas</i>	17
5.1.2 <i>Efeito do Grupo Carboxilato</i>	20
5.1.3 <i>Efeito do Solvente</i>	24
5.1.4 <i>Parâmetros de Ativação e Cálculos Computacionais</i>	27
5.2 <i>Caracterização dos Produtos Reacionais – RMN</i>	30
6. CONCLUSÃO	33
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
8. ANEXOS	36

ABREVIATÖES

1Ac – Ácido 1-acetóxi-2-naftóico

3Ac – Ácido 3-acetóxi-2-naftóico

3OH – Ácido 3-hidróxi-2-naftóico

β -AcNaf – Acetato de β -Naftila

MetNH₂ – Metilamina

HexNH₂ – Hexilamina

DodNH₂ – Dodecilamina

DieNH – Dietilamina

MBNH – N-metilbutilamina

RESUMO

O estudo de modelos enzimático do tipo não mimético de catálise intramolecular viabiliza o desenvolvimento de catalisadores que sejam eficientes e seletivos. Além disso, fornece informações valiosas da dinâmica que ocorre no centro ativo de enzimas, responsáveis pelo notável desempenho dos sistemas biológicos. Tendo em vista o contexto referido, foi estudado o ácido 3-acetóxi 2-naftóico (**3Ac**), preparado a partir da acilação do ácido 3-hidróxi-2-naftóico (**3OH**), como possível reagente para a acilação de metilamina, hexilamina, dodecilamina, dietilamina, N-metilbutilamina e difenilamina em etanol, visando a compreensão dessas reações e o desenvolvimento de métodos seletivos e brandos de acilação, contribuindo para o ideal de “Química Verde”. As reações foram acompanhadas empregando-se espectrometria de UV-Vis em etanol e 1,4-dioxano e os produtos identificados por ^1H RMN. Os resultados indicaram que a velocidade de acilação das aminas é maior quanto menor o tamanho da cadeia e que aminas secundárias são aciladas com uma velocidade inferior às primárias, indicando o **3Ac** como um potencial acilador seletivo. Além disso, resultados preliminares permitem especular sobre o mecanismo das reações e do papel primordial do solvente nestas reações.

Palavras-chave: acilação; aminas; catálise intramolecular.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de métodos seletivos de síntese orgânica é uma área de estudo extremamente interessante, não somente do ponto de vista sintético, mas também na elucidação de ações enzimáticas presentes em inúmeros processos biológicos. As reações de transferência do grupo acila estão relacionadas à formação das membranas celulares, na hidrólise de proteínas e peptídeos, além de estarem presentes no mecanismo de ação de diversas drogas. Os métodos de preparação de amidas encontrados na literatura geralmente empregam reagentes pouco seletivos, como anidridos ou derivados de ácidos, que podem levar à funcionalização de outros grupos reativos da molécula.¹

Sendo assim, a importância da pesquisa e desenvolvimento de modelos enzimáticos do tipo não mimético, como o ácido 3-acetóxi-2-naftóico (**3Ac**), na acilação de aminas e outras espécies de destaque oferece uma compreensão de importante correlação biológica (i) e o desenvolvimento de métodos seletivos sob condições mais brandas (ii), contribuindo para o ideal de “Química Verde”.

(i) Interesse físico-químico, avaliado de modo quantitativo, presentes nos diferentes aspectos e fatores que contribuem para a eficiência nessa “classe” de reações, previamente reportada;

(ii) Exploração de novas ferramentas para síntese orgânica e a possibilidade no controle da seletividade nas reações de acilação.

O emprego do **3Ac** como reagente para acilação é um estudo de caráter preliminar e faz parte de um projeto que visa o desenvolvimento de um catalisador suportado em uma matriz, que seja eficiente e seletivo na acilação de aminas ou outros nucleófilos importantes e principalmente de fácil recuperação. Sendo assim, primeiramente, pretende-se avaliar a potencialidade do uso de **3Ac** como catalisador para na sequência prosseguir avaliando moléculas análogas, como ácido 1-acetóxi-2-naftóico (**1Ac**), por exemplo. Estudar o posicionamento dos grupos em torno da estrutura aromática é de vital importância, uma vez que foi constatado comportamento e reatividade distintos ambos os compostos, provavelmente devido à pequenas diferenças estruturais.²

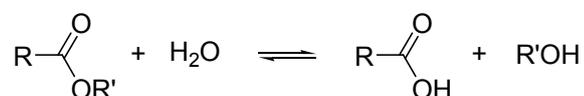
2. REVISÃO DE LITERATURA

O tema desta breve revisão baseia-se em fenômenos clássicos de físico-química orgânica. Assim, objetivando a uma melhor compreensão, será feita uma breve abordagem à alguns tipos de catálise homogênea relacionadas com o presente trabalho e que são importantes para o entendimento do tema proposto.

2.1. Reações de Transferência do Grupo Acil

A hidrólise de compostos carbonilados derivados de ácido carboxílicos já foi amplamente estudada. Diversos livros de química orgânica contêm os principais aspectos em relação às reações desses derivados na presença de diferentes catalisadores e condições. Sendo assim, somente os fatores mais relevantes dessa dinâmica serão abordados nesta revisão.

Pode-se exemplificar, de um modo geral, as reações de hidrólise dos ésteres conforme indicado no **Esquema 1**. Estas reações possuem constantes de equilíbrio na ordem de 0,1 a 10 em condições normais de temperatura. Deste modo, poderia-se deslocar o equilíbrio para ambas as direções mediante o controle de certas condições experimentais. Porém, a velocidade com que a reação se dá na ausência de catalisadores é extremamente lenta. Como exemplo, pode-se citar o tempo de meia vida para hidrólise não catalisada do acetato de etila em água à 25°C, que é aproximadamente 89 anos.³

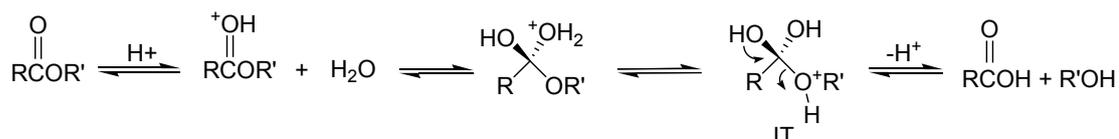


Esquema 1

As reações de hidrólise de ésteres podem ser catalisadas de diversos modos.

2.1.1. Catálise ácida específica - A_{AC2}

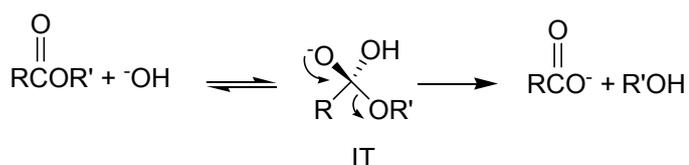
Em meio aquoso ácido, a reação é catalisada em ambos os sentidos (**Esquema 2**); sendo que o favorecimento de um dos lados neste equilíbrio dependerá das concentrações de água e do álcool formado. A reação é bimolecular, ocorrendo a quebra da ligação acil-oxigênio.



Esquema 2

2.1.2. Promoção básica específica - B_{AC2}

Na reação promovida por base (hidróxido), também observa-se as características do mecanismo anterior, entretanto somente em sentido direto, uma vez que o grupo básico não é regenerado no fim da reação (**Esquema 3**).



Esquema 3

A quebra da ligação acil-oxigênio é a mais comum nos sistemas biológicos. Como fica evidente, a reação é influenciada pelo pH do meio onde ela acontece. Em sua etapa determinante não ocorre a transferência do próton e esses rápidos equilíbrios antecedem a etapa lenta.

Com compostos carbonílicos os mecanismos de catálise específica são notados nas faixas laterais na escala de pH, ou seja, maiores que 8 ou

menores que 3. Somente nestas regiões são observadas as dependências da concentração da espécie catalítica. Vale ressaltar que nos mecanismo de catálise ácida geral ou promoção básica geral ocorre a dependência direta da velocidade da reação em relação ao pH do meio.

Além da catálise específica, pode-se citar a catálise do tipo geral, onde ocorre transferência de próton no estado de transição e o catalisador pode ser qualquer ácido ou base presente. Exemplos desse tipo de catalisadores são os ácidos carboxílicos e aminas, respectivamente. Assim, a velocidade da reação depende da concentração dos tampões empregados e não do pH do meio reacional.

Em processos enzimáticos, os resíduos do sítio ativo desempenham o papel de catalisadores gerais, estabilizando grupos de saída ruins, aumentando a reatividade de carbonilas pouco eletrofílicas e ainda ativando moléculas de água presentes.⁴⁻⁶ Devido à complexidade química presente em meios biológicos é possível a ocorrência simultânea da catálise básica e ácida.

2.1.3. Catálise Nucleofílica

Neste tipo de catálise, um dos componentes do sistema com maior poder nucleofílico que a água ou hidróxido ataca a carbonila formando um intermediário que a seguir é degradado numa velocidade maior que o éster inicial².

O principal mecanismo de transferência do grupo acila é através da adição ou eliminação via intermediário tetraédrico.

No mapa da **Figura 1**, o intermediário tetraédrico (T) localiza-se no vértice direito inferior, onde, partindo-se do reagente, ocorre a adição de Y^- . O mapa mostra que também é possível a existência de outro tipo de mecanismo em etapas, que também leva ao produto da reação. Na primeira etapa desse mecanismo, o grupo de saída é eliminado antes que o nucleófilo comece a se ligar. Isso corresponde ao eixo esquerdo do mapa, onde no topo há a formação do intermediário catiônico acílio (A). Numa segunda etapa, o íon acílio é capturado pelo nucleófilo Y^- , o que corresponde ao progresso na coordenada horizontal superior, da direita para a esquerda do mapa.⁷

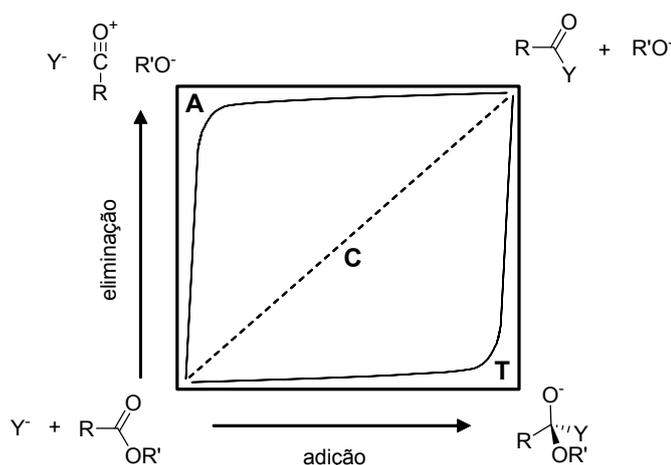


Figura 1 – Mapa de reação para transferência de acila mostrando o mecanismo com formação do íon acílio (A), intermediário tetraédrico (T) e concertado (C)

A mudança de estabilidade do grupo de saída ou da força do nucleófilo pode fazer com que o mecanismo sofra uma variação dentro de uma série análoga de ésteres ou de nucleófilos. Além disso, somente a variação da estabilidade do grupo de saída pode fazer com que a etapa determinante deixe de ser bimolecular, e o mecanismo passe a ser do tipo eliminação-adição, semelhante ao de carbocátions, onde grupos de saída estabilizados são expelidos num processo unimolecular.⁸

O mecanismo catalítico de enzimas é de alta complexidade, pois usualmente se fazem presentes vários processos que contribuem para a velocidade das reações. Dentre eles podemos citar ligações de hidrogênio, transferência de prótons, orientações exatas do substrato em relação a enzima, ligações não-covalentes, estabilização do estado de transição e grupos de saída, entre outros. Todos esse fatores contribuem para acelerações que podem chegar a ordem de 10^{19} vezes.⁹

2.2 Reações intramoleculares para modelagem não-mimética de enzimas

Modelos não-miméticos de catálise intramolecular são modelos que simulam determinadas características do sítio ativo de enzimas, ou seja, imitando uma característica específica do sítio ativo da enzima. A partir disso, é possível avaliar de forma quantitativa a contribuição de algumas das particularidades da catálise enzimática, contribuindo não somente para a compreensão de sistemas biológicos, mas permitindo o uso destes mesmos fatores como ferramentas valiosas de síntese.

Em modelos intramoleculares, merece destaque a importância da orientação de grupos funcionais e a transferência de prótons.

Os princípios sob os quais se fundamentam tais modelos estabelecem que os mesmos parâmetros físico-químicos que governam a reatividade entre dois grupamentos funcionais em uma reação intramolecular, também estão presentes para estes mesmos grupamentos quando constituem o sítio ativo da enzima.¹⁰

Dois fatores justificam a atenção que é dada a tais modelos: (a) grandes acelerações geralmente acontecem quando uma reação intermolecular é convertida em sua respectiva reação intramolecular; (b) uma enzima reagindo com seu substrato é semelhante a uma reação orgânica intramolecular.¹¹

2.3 Catálise Intramolecular em meio Aquoso: Reação do Ácido Acetil Salicílico frente a Nucleófilos

O grupo carboxilato na aspirina pode influenciar reações de ataque nucleofílico em grupos ésteres vizinhos por efeitos: polar, estérico, eletrostático e catalítico.¹²

Em relação a aminólise em meio aquoso, por exemplo, foi constatado por Jencks e colaboradores que: para aminas de baixa basicidade (nicotinamida, semicarbazida e metoxiamina) a reação ocorre predominantemente com a forma ácida da aspirina (neutra) e o mecanismo ocorre por catálise ácida geral intramolecular. A reação da forma aniônica da aspirina na presença da semicarbazida e metóxiimina apresentou constantes de velocidade similares ou levemente inferiores às da forma neutra, sendo atribuído o mecanismo de catálise básica geral pelo ânion carboxilato. De um modo geral, para todos os nucleófilos, quando o mecanismo é via formação de anidrido, causa um aumento na velocidades das reações.

3. OBJETIVOS

Realizar estudos cinético do ataque de aminas (**MetNH₂**, **HexNH₂**, **DodNH₂**, **DieNH**, **MBNH** e difenilamina) no ácido 3-acetóxi-2-naftóico (**3Ac**) objetivando compreender o mecanismo dessas reações e conseqüentemente, coletar informações que tenham valia para o desenvolvimento de um catalisador adequado, ou seja, que apresente eficiência e seletividade em reações de acilação de importantes nucleófilos.

As seguintes estratégias foram utilizadas para o estudo das reações do **3Ac** com diferentes aminas:

- Determinar as constantes de velocidade empregando espectrofotometria UV-vis.
- Estudo do efeito do solvente;
- Determinação dos parâmetros de ativação e comparações com modelos de cálculo computacional.
- Caracterização dos produtos reacionais por ¹H RMN.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes

A maioria dos reagentes foram adquiridos comercialmente de fornecedores como Aldrich, Acros e Vetec e foram purificados adequadamente quando necessário. As aminas foram convenientemente purificadas por destilação antes do uso e armazenadas em atmosfera inerte de argônio.

4.1.1. Síntese do ácido 3-Acetóxi-2-Naftóico – 3Ac

A síntese foi realizada similarmente a de Bergeron e colaboradores.¹³ Em uma mistura de 2,50g de ácido 3-hidróxi-2-naftóico (**3OH**) e 2,38 ml de anidrido acético sob refluxo, adicionou-se uma gota de ácido sulfúrico concentrado. Após 5 minutos, a mistura foi resfriada. O sólido formado foi filtrado e recristalizado em uma mistura de etanol/água. Foram obtidos pequenos cristais amarelados e finos que fundem a 183,5-184,5 °C (lit¹³ 184-185°C). R. 72,6%. O produto obtido foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, infravermelho e massas e os espectros estão dispostos no **ANEXO A**.

4.2 Medidas Cinéticas

As medidas cinéticas para as reações entre o **3Ac** e diferentes nucleófilos foram determinadas em um espectrofotômetro UV-vis Cary 50. As constantes de velocidade observadas (k_{obs}) foram calculadas acompanhando-se a formação do produto 3OH utilizando-se o ajuste não linear dos dados de absorvância vs tempo através da equação cinética para reações de primeira ordem.¹⁴ Os solventes utilizados foram etanol e 1,4-dioxano. A concentração inicial do **3Ac** foi de 5×10^{-4} molL⁻¹. A temperatura das medidas foi controlada utilizando-se um banho termostático 25,0 °C. Estudou-se uma ampla faixa de concentrações das seguintes aminas: **MetNH₂**, **HexNH₂**, **DodNH₂**, **DieNH**, **MBNH** e difenilamina. Um estudo mais detalhado foi realizado com **HexNH₂** e **MBNH**.

4.3 Caracterização dos produtos reacionais

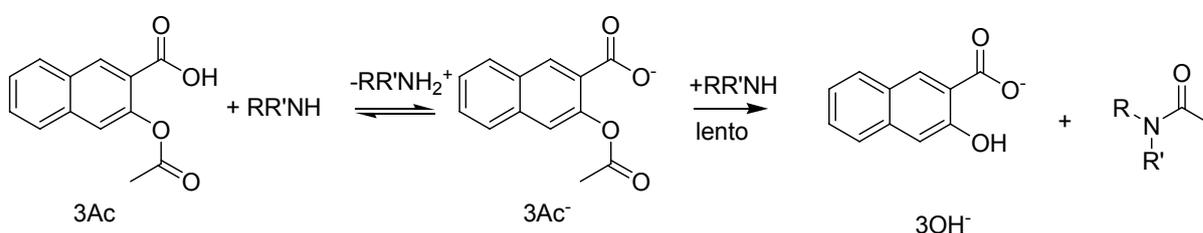
A identificação dos produtos reacionais foi realizada por ^1H RMN (400 MHz, TMS) em etanol deuterado, dissolvendo-se 10 mg do **3Ac** em 600 μl de solvente seguida da adição de 5 eq. de amina. A medida de ^1H RMN foi realizada após a incubação da mistura reacional por 6 h a 25,0 °C.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Estudo Cinético

5.1.1 Acilação de aminas

As medidas cinéticas foram efetuadas acompanhando o aparecimento do produto 3-hidroxi-2-naftato (**3OH⁻**), no comprimento de onda de aproximadamente 352 nm (**Esquema 4**).[†]



Esquema 4

A **Figura 2** mostra os espectros sucessivos para reação da **HEXNH₂** na concentração 0,05 M com o **3Ac** em etanol a 25°C. O surgimento da banda do **3OH** por volta de 350 nm comprova a formação do produto esperado.

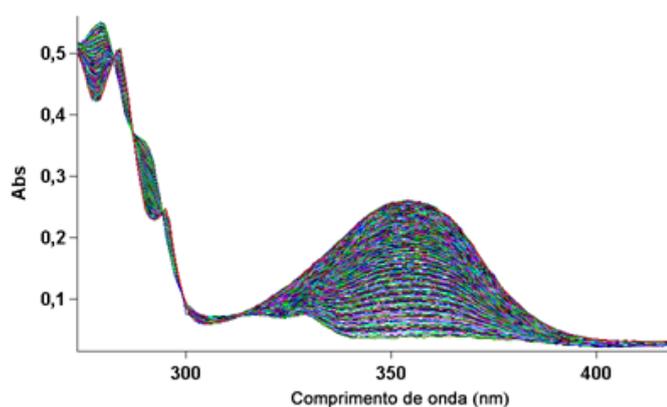


Figura 2 – Espectros típicos de absorvância vs comprimento de onda para a reação de aminólise com hexilamina 0,01 M a 25 °C em etanol.

[†]Obviamente, antes da aminólise ocorrer, uma reação de desprotonação, muito mais rápida, acontece. Isso pode ser comprovado comparando-se o primeiro espectro reacional ao espectro do **3Ac** em água em pH 2 e 6, por exemplo (dados não apresentados).

As constantes observadas (k_{obs}) de cada reação foram extraídas de gráficos similares de espectros sucessivos, obtidos pelos programas de aquisição de dados do respectivo espectrofotômetro utilizado. A **Figura 3** apresenta um gráfico característico de absorvância vs tempo das reações efetuadas.

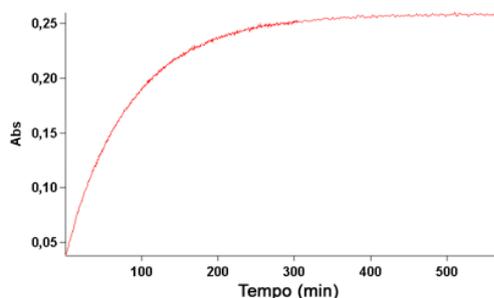


Figura 3 – Gráfico de absorvância vs tempo reacional para reação de aminólise do **3Ac** com HEX-NH₂ 0,01 M a 25°C em etanol, obtidos através da variação de absorvância em 352nm para o exemplo da **Figura 2**.

Todas as constantes foram obtidas de forma análoga a apresentada para: **MetNH₂**, **HexNH₂**, **DodNH₂**, **DieNH**, **MBNH** e difenilamina. Apenas para a difenilamina não foi observada uma reação significativa na escala de tempo analisada.

Nas **Figuras 4 e 5** estão apresentados os valores de constante de velocidade observada (k_{obs}) para a decomposição do **3Ac** em função da concentração dos nucleófilo em etanol e a 25 °C. Os ajustes lineares dos dados obtidos foram realizados utilizando-se a **Equação 1** e os valores de k_{N} e pka estão dispostos na **Tabela 1**.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{N}}.[\text{amina}] + k_0$$

Equação 1

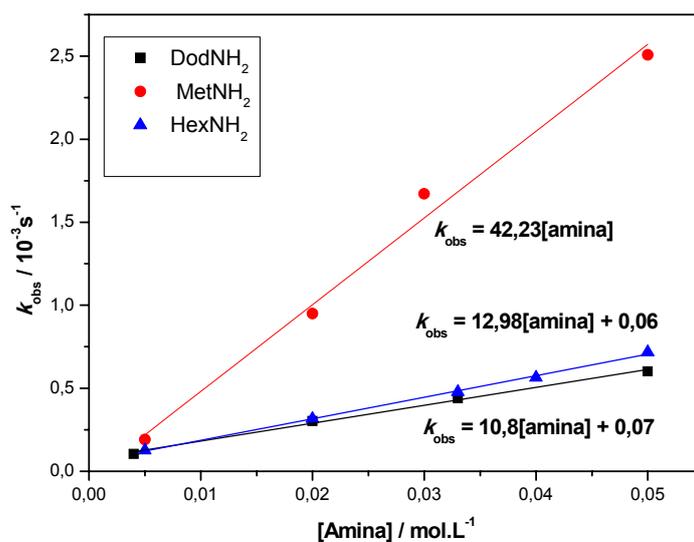


Figura 4 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** em função da concentração das aminas primárias em etanol e a 25°C.

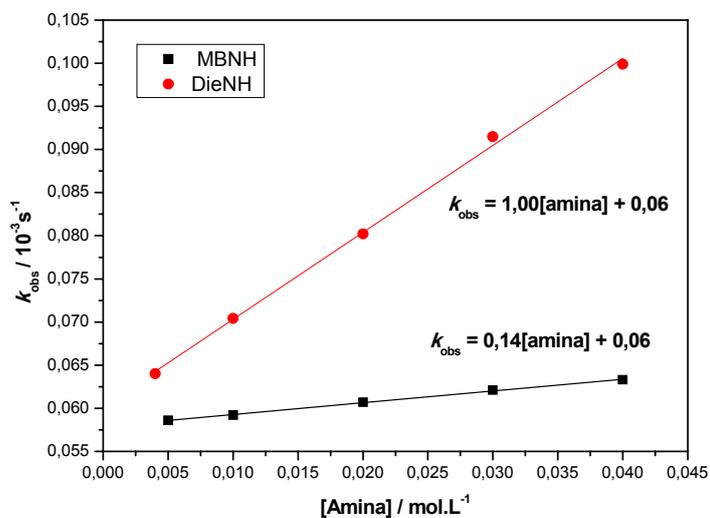


Figura 5 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** em função da concentração das aminas secundárias em etanol e a 25°C.

Tabela 1- Constantes de velocidade observadas a reação entre **3Ac** e aminas em etanol e a 25°C. Valores de pK_a em água a 25°C em força iônica ($\mu = 0$).

	<i>MetNH₂</i>	<i>HexNH₂</i>	<i>DodNH₂</i>	<i>DieNH</i>	<i>MBNH</i>
$k_N / M^{-1}s^{-1}$	42,23	12,98	10,80	1,00	0,14
$pK_a^{(a)}$	10,63	10,63	10,63	10,9	11,00

(a) Valores para $\mu=0$ e $T = 25^\circ C$ – NIST metal complexes v. 6.0.

A partir desses valores pode-se escrever a equação cinética (**Equação 1**) que descreve os ajustes apresentados, onde k_N é o coeficiente angular e k_0 corresponde a decomposição do **3Ac** quando a concentração de amina for zero sob as mesmas condições.

5.1.2 Efeito do Grupo Carboxilato

A velocidade de reação para o **3Ac** foi comparada a do acetato de β -naftila (**β -AcNaf**) com o objetivo de avaliar a capacidade catalítica do carboxilato. Para esta avaliação foi empregada a **HexNH₂** e **MBNH** por representarem duas classes distintas de aminas.

Os valores de k_{obs} para a reação do **3Ac** e **β -AcNaf** com **HexNH₂** e **MBNH** respectivamente, em etanol, encontram-se nos gráficos da **Figura 6** e **7** que mostram os ajustes lineares correspondentes aos dados obtidos.

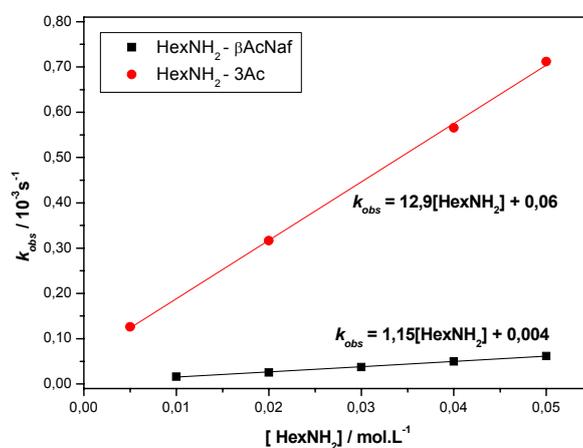


Figura 6 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** e **β -AcNaf** em função da concentração de hexilamina em etanol à 25°C.

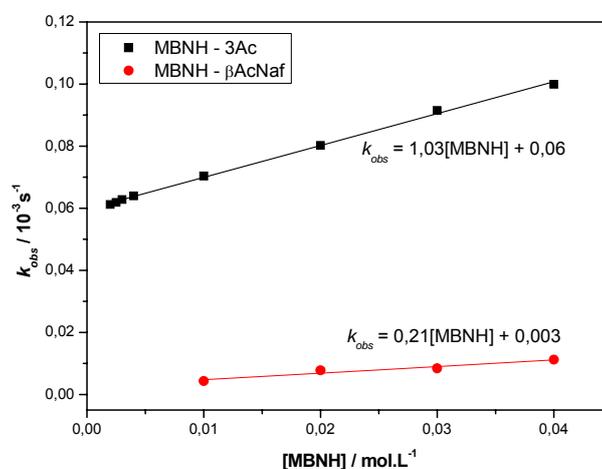


Figura 7 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** e **β -AcNaf** em função da concentração de **MBNH** em etanol a 25°C.

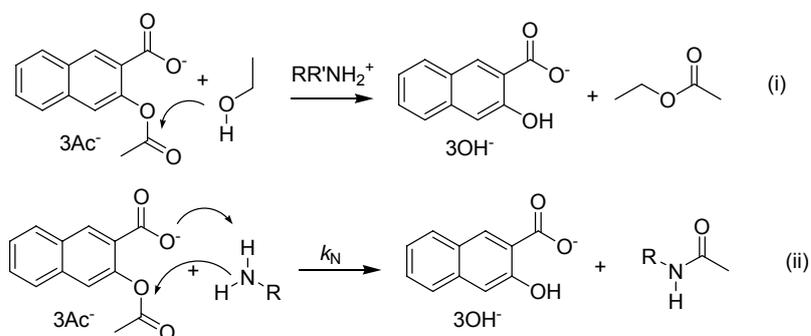
A **Tabela 2** mostra os valores de k_N coletados a partir da equação cinética para essas reações. A partir desses valores observamos que a constante de segunda ordem para a reação da **HexNH₂** com **3Ac** é cerca de 11,18 vezes maior do que para a reação com **β -AcNaf**, fator que serve para justificar a importância do grupo carboxilato nestas reações, haja visto que o efeito eletrônico do grupo **COO⁻** levaria a uma maior basicidade do grupo de saída e diminuição da constante de velocidade¹¹. No caso da **MBNH** este efeito foi de 4,82 vezes.

Tabela 2 – Constantes de segunda ordem (k_N) obtidas a partir dos ajustes lineares das reações realizadas com **3Ac** e **β -AcNaf** na presença de **HexNH₂** e **MBNH** em etanol a 25°C.

3Ac/ M⁻¹s⁻¹		β-AcNaf/ M⁻¹s⁻¹	
HexNH₂	MBNH	HexNH₂	MBNH
12,9	1,03	1,15	0,21

Como discutido na introdução do trabalho, em geral, uma amina pode acelerar a velocidade de hidrólise de um éster atuando como um catalisador básico geral e/ou como um nucleófilo. A **Figura 8** mostra que aparentemente não há uma relação direta entre o valor de k_N e o pK_a das aminas estudadas, o que pode

descartar o envolvimento das aminas como uma base geral ativando o solvente (etanol) com formação de acetato de etila. Dessa forma, a hipótese mais provável é o ataque nucleofílico das aminas diretamente no centro eletrofílico com auxílio do grupo carboxilato, que atua provavelmente como um catalisador básico geral (**Esquema 5ii**).



Esquema 5

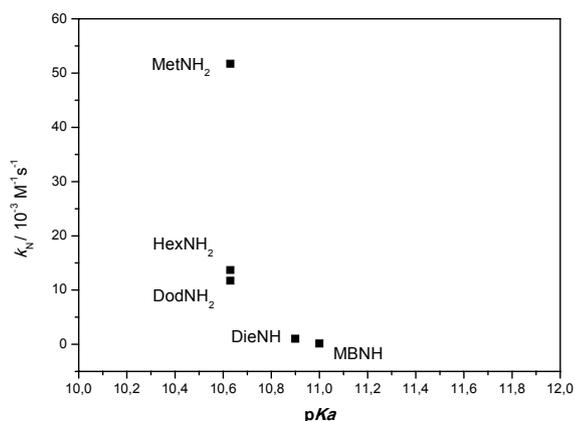


Figura 8 – Gráfico dos coeficientes angulares obtidos (k_N) em função dos valores de pKa das aminas.

Como observado na **Figura 9**, um pequeno efeito no aumento da taxa de decomposição do **3Ac** foi observado em etanol a 25 °C mediante o aumento da concentração de trietilamina. Sendo uma amina terciária impedida, o ataque nucleofílico da trietilamina pode ser descartado, portanto fica evidente que o etanol também pode reagir decompondo o substrato provavelmente com amina atuando como catalisador básico geral. Os valores de constante de velocidade para a reação

de etanolise do 3Ac numa ampla faixa de concentração de trietilamina mostram que esse caminho é pouco importante e pode ser ignorado no caso das amins primárias.

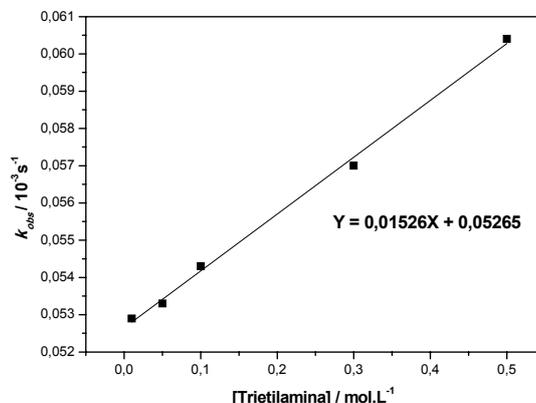


Figura 9 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** em função da concentração de trietilamina em etanol a 25°C.

Considerando-se que o efeito de ressonância está ausente na classe de nucleófilos estudada, é possível relacionar a velocidade das reações estudadas (k_N) com os parâmetros estéricos (E_s) e polares (σ^*) de Taft¹⁵. Essa análise é necessária, pois basicamente cada grupo substituinte atua de maneira oposta no parâmetro de nucleofilicidade das amins. Por exemplo, enquanto o efeito polar de um grupo CH₃ pode aumentar a densidade eletrônica no N ele também impõe uma certa restrição estérica quando comparado à um átomo de H. Dessa forma, utilizando a análise de Taft é possível determinar a contribuição dos efeitos eletrônicos (ρ^*) e estéricos (δ) através de uma regressão multilinear utilizando a **Equação 2**.

$$\log(k_N) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$

Equação 2

A **Tabela 3** apresenta os valores de E_s e σ^* utilizados (calculados a partir da ref. 16) para o cálculo dos valores de ρ^* e δ , que indicam uma dependência direta e inversa com o efeito polar e estérico, respectivamente. A **Figura 10** apresenta a

correlação entre os valores de k_N experimentais e calculados utilizando-se a **Equação 2**.

Tabela 3 – Valores de σ^* , E_s , ρ^* e δ calculados para a aminólise do **3Ac** em etanol e a 25 °C.

Amina	σ^{*a}	E_s^b	ρ^*	δ
MetNH ₂	0,98	2,48		
HexNH ₂	0,73	2,18		
DodNH ₂	0,70	2,15	1,66	-0,76
MBNH	0,36	0,85		
DieNH	0,29	1,10		

^a Calculado considerando-se $\sigma_H^*=0,49$; ^b Calculado considerando-se $E_{SH}=1,24$.

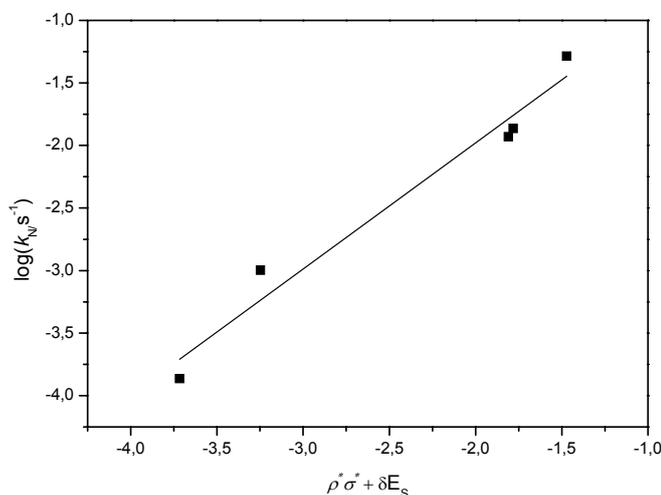


Figura 10 – Gráfico de Taft para a reação de aminólise do **3Ac** na presença de MetNH₂, HexNH₂, DodNH₂, MBNH e DieNH em etanol a 25 °C.

5.1.3 Efeito do Solvente

Baseando-se no interesse de acilar aminas com eficiência, e também no de compreender o mecanismo dessas reações, passou-se a avaliar o efeito do solvente no meio reacional. Por isso, o emprego do 1,4-Dioxano (solvente aprótico) poderia acelerar a velocidade dessas reações uma vez que seu efeito de solvatação é inferior ao do etanol, aumentando assim a reatividade das aminas empregadas. De fato, o dioxano mostrou um efeito interessante para a HexNH₂ e MBNH, conforme apresentado **Figura 11 e 12**.

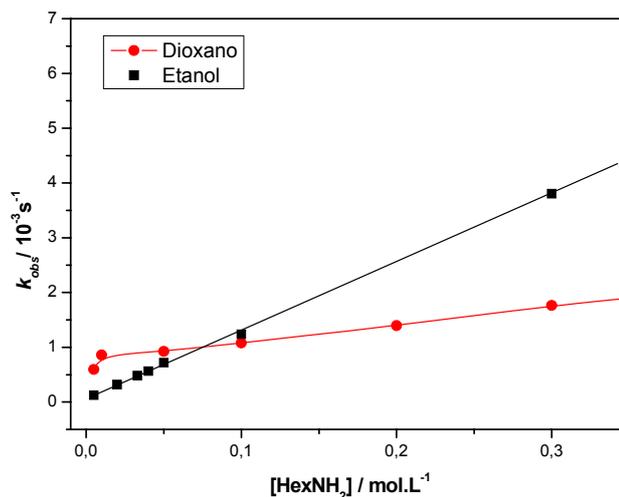


Figura 11 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** em função da concentração de **HexNH₂** em etanol e 1,4-dioxano a 25°C.

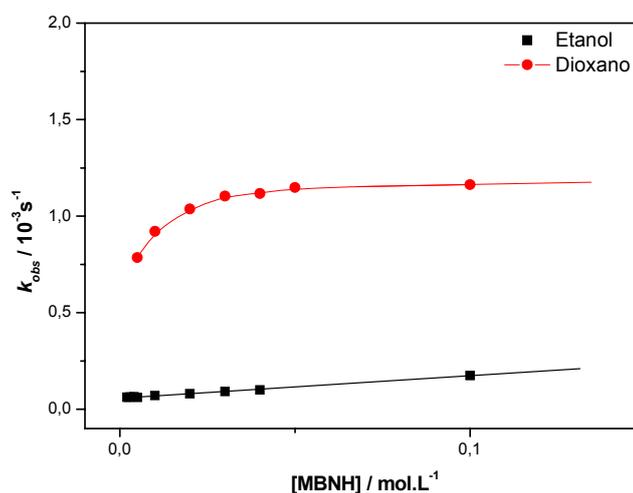
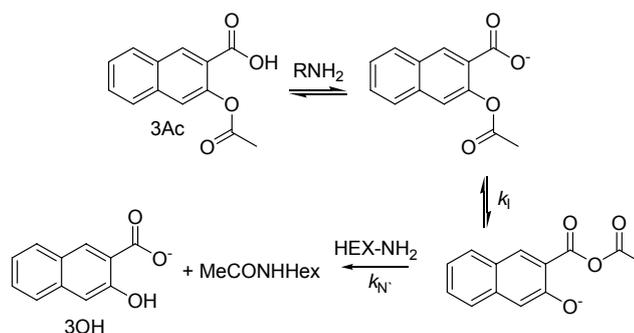


Figura 12 - Constantes de velocidade observadas para a reação de aminólise do **3Ac** em função da concentração de **MBNH** em 1,4-dioxano a 25°C.

Conforme observado nas **Figuras 11 e 12**, as constantes de velocidade observadas para a aminólise do **3Ac** em dioxano e etanol exibem comportamentos bastante distintos. Em dioxano, a observação do platô existente em concentrações de amina maiores que 0,05 M sugere um pré-equilíbrio para a formação do anidrido do **3Ac** que antecede o ataque nucleofílico da amina (**Esquema 6**). Guantini e colaboradores¹¹ observaram um comportamento distinto para a aminólise do ácido acetilsalicílico em acetronitrila em relação ao seu metil éster e também sugeriram o mecanismo proposto no **Esquema 6**.



Esquema 6

A maior dessolvatação da espécie aniônica do **3Ac** em dioxano implica em uma maior reatividade do grupo COO^- , o que possibilita o ataque intramolecular desse grupo sobre a carbonila do éster vizinha (k_i), levando à formação do anidrido. Assim, em dioxano e nas concentrações de amina estudadas, o principal caminho para a decomposição do **3Ac** deve passar pelo anidrido, o qual a seguir sofre ataque de uma amina (k_N).

A principal implicação dessa nova rota reacional é uma menor dependência com a nucleofilicidade da amina devido à maior reatividade do anidrido em relação ao éster. Assim, em $[\text{amina}] = 0,1 \text{ M}$, a constante de velocidade para a decomposição do **3Ac** em dioxano é apenas 7% maior para a **MBNH₂** em relação à **HexNH₂**. Em etanol o comportamento é totalmente distinto, e a velocidade da reação com **HexNH₂** é 700% maior do que com **MBNH₂**.

Para avaliar a intervenção da água no mecanismo reacional, foi estudado o efeito da composição do solvente em função da fração molar de água em etanol na presença da **HexNH₂** e **MBNH** 0,04 M. Conforme o gráfico da **Figura 13**, a presença de água torna-se crítica apenas há frações superiores a 0,35 de água, onde ocorre a hidrólise de forma considerável do ataque o que justifica a desnecessidade de um tratamento mais rigoroso dos solventes empregados nas medidas. De acordo com os dados, os valores das constantes tendem, em etanol 100%, a aproximadamente 0,09 e 0,5 para a **MBNH** e **HexNH₂** respectivamente. Estes valores encontram-se muito próximos dos obtidos em etanol 95%, que são de 0,10 e 0,57. Sendo assim, pode-se adotar o uso de um solvente prontamente disponível, como o etanol comercial de pureza 95%. Entretanto, vale notar que essas são condições cinéticas. Para reações em escala seria importante observar a temperatura, concentrações dos reagentes, sistema de agitação, homogeneidade do sistema, etc.

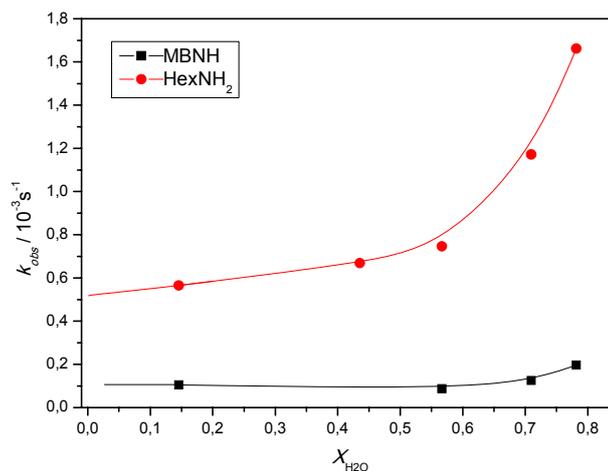


Figura 13 - Constantes de velocidade observadas para a reação de decomposição do **3Ac** em função da concentração de água em etanol à 25°C.

5.1.4 Parâmetros de Ativação e Cálculos Computacionais.

Os parâmetros de ativação para a reação de aminólise do **3Ac** na presença de **MBNH₂** e **HexNH₂** foram determinados em etanol nas temperaturas de 25,30,35 e 45°C utilizando-se a equação de Eyring¹⁷ (**Figura 14**). Os resultados encontrados estão dispostos na **Tabela 4**.

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \frac{-\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$$

Equação 3 – Equação de Eyring

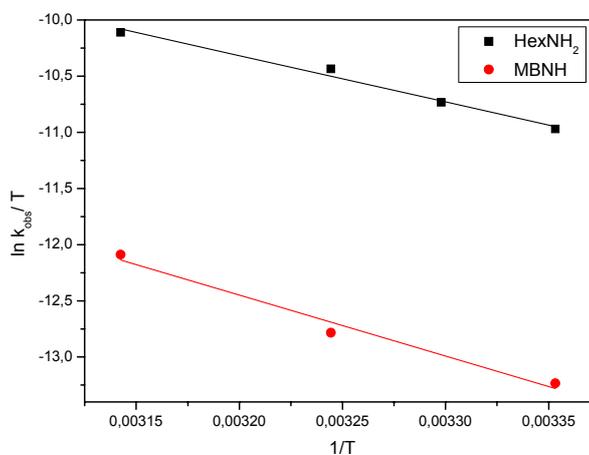


Figura 14 - Constantes de velocidade observadas para a reação de decomposição do **3Ac** em 0,4 M de amina em função da temperatura (25,30,35 e 45°C).

Tabela 4 – Parâmetros de ativação obtidos do gráfico da **Figura 11**, seguindo a equação de Eyring.

	$\Delta H^\ddagger/\text{kcal.mol}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger/\text{cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$	$\Delta G^\ddagger/\text{kcal.mol}^{-1}$ (a)
HEXNH₂	8,148	-41,4	20,49
MBNH	10,74	-37,31	21,86

(a) Valor calculado para 25°C.

Os valores de ΔS^\ddagger obtidos estão de acordo com o esperado para reações bimoleculares, onde no estado de transição há maior organização estrutural em relação ao estado reagente pois graus de liberdade translacionais, rotacionais e vibracional são perdidos no Estado de Transição (**ET**). Os valores de ΔH^\ddagger indicam que no, a energia liberada pelas novas ligações que se formam é menor que a energia demandada para que algumas ligações sejam quebradas.

De acordo com os valores de ΔG^\ddagger obtidos, pode-se afirmar que essas reações tem um caráter não espontâneo, e a amina primária apresenta maior espontaneidade em relação a secundária devido, provavelmente, a efeitos de natureza estérica.

Para uma melhor compreensão do mecanismo envolvido na aminólise do **3Ac**, cálculos computacionais foram realizados em nível B3LYP/6-31+g(d) (fase gás) para a caracterização dos estados de transição e obtenção das energias de ativação teóricas.

As **Figuras 15A e B** apresentam as estruturas dos estados de transição para a aminólise do **3Ac** na presença de **HexNH₂** e **MBNH**, respectivamente. Em ambas estruturas, uma forte frequência imaginária foi observada e esta corresponde ao movimento sincrônico do próton ligado ao nitrogênio da amina juntamente com a quebra da ligação do C1-O2, corroborando a proposição da transferência de próton no TS.

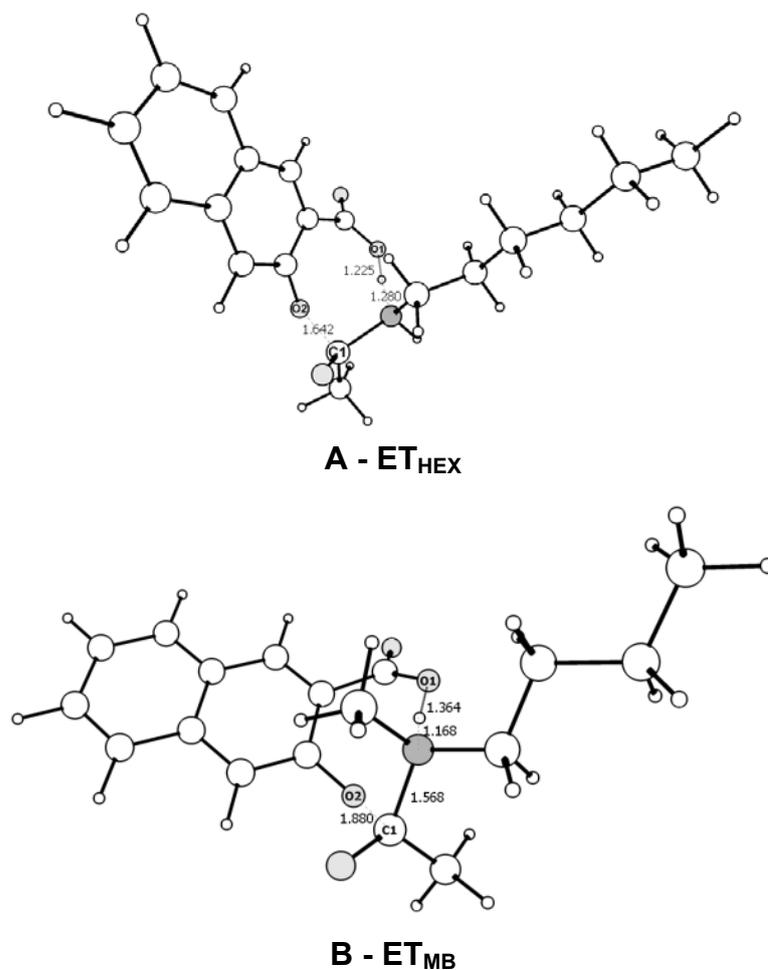


Figura 15 – Estrutura dos estados de transição em nível B3LYP/6-31+g(d) para a reação do **3Ac** com **(A)** hexilamina e **(B)** butilmetilamina.

A **Tabela 5** apresenta alguns comprimentos de ligação selecionados para a estruturas calculadas da **HexNH₂**, **MBNH**, **3Ac**, **ET_{HEX}** e **ET_{MB}** e a **Tabela 6** apresenta a energia calculada para os estados de transição **ET_{HEX}** e **ET_{MB}**.

Tabela 5 – Principais comprimentos de ligação (Å) para as estruturas envolvidas na aminólise do **3Ac** (B3LYP/6-31+g(d)).

Estrutura	N-H	O1-H	C1-O2	N-C1
HexNH₂	1,019	-	-	-
MBNH	1,017	-	-	-
3Ac	-	-	1,374	-
ET_{HEX}	1,280	1,225	1,642	1,586
ET_{MB}	1,168	1,364	1,880	1,568

Tabela 6 – Energias livre de ativação calculadas (B3LYP/6-31+g(d)) e experimentais para a aminólise do **3Ac** através das estruturas **ET_{HEX}** e **ET_{MB}** a 25 °C.

Estrutura	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{calc}}/\text{kcal.mol}^{-1}$	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{exp}}/\text{kcal.mol}^{-1}$
ET_{HEX}	18,84	20,49
ET_{MB}	23,52	21,86

Em ambos estados de transição, há um incremento no comprimento de ligação do hidrogênio da amina devido à transferência para o grupo carboxilato. Isso aumenta a nucleofilicidade do N e leva à quebra da ligação do oxigênio naftólico-carbonila (C1-O2), que é de cerca de 1,37 Å no reagente (**3Ac**) e vai para 1,64 e 1,88 Å no TS_{HEX} e TS_{MB}, respectivamente. Provavelmente, essa maior quebra C1-O2 na estrutura TS_{MB} em relação à TS_{HEX}, faz com que a energia para o primeiro TS seja cerca de 5,3 kcal.mol⁻¹ mais elevada. De qualquer forma, os valores de energia de ativação calculados estão com um erro menor que 10 % para ambas estruturas.

5.2 Caracterização dos Produtos Reacionais – RMN

A fim de caracterizar os produtos da reação entre **3Ac** e **HEX-NH₂** e **MBNH** foram realizados experimentos de ¹H NMR em etanol *d*₆. Na **Tabela 7** encontram-se os deslocamentos químicos dos produtos das reações e na **Figura 16** e **17** estão os espectros de ¹H NMR para a reação entre **3Ac** e **HexNH₂** e **MBNH**, respectivamente.

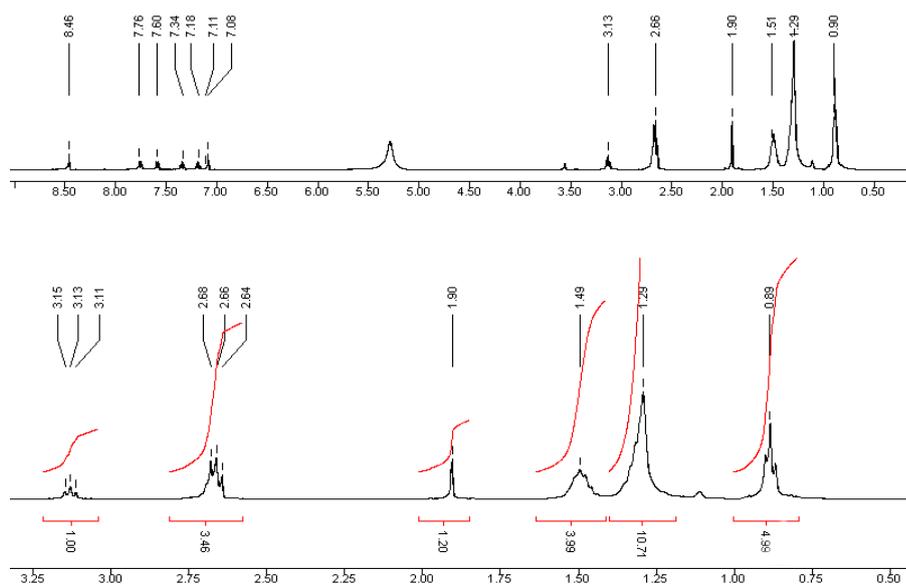


Figura 16 – Espectros de ^1H NMR para a reação entre **3Ac** e **HexNH₂** realizados em etanol d_6 com um excesso de 5 eq. de amina

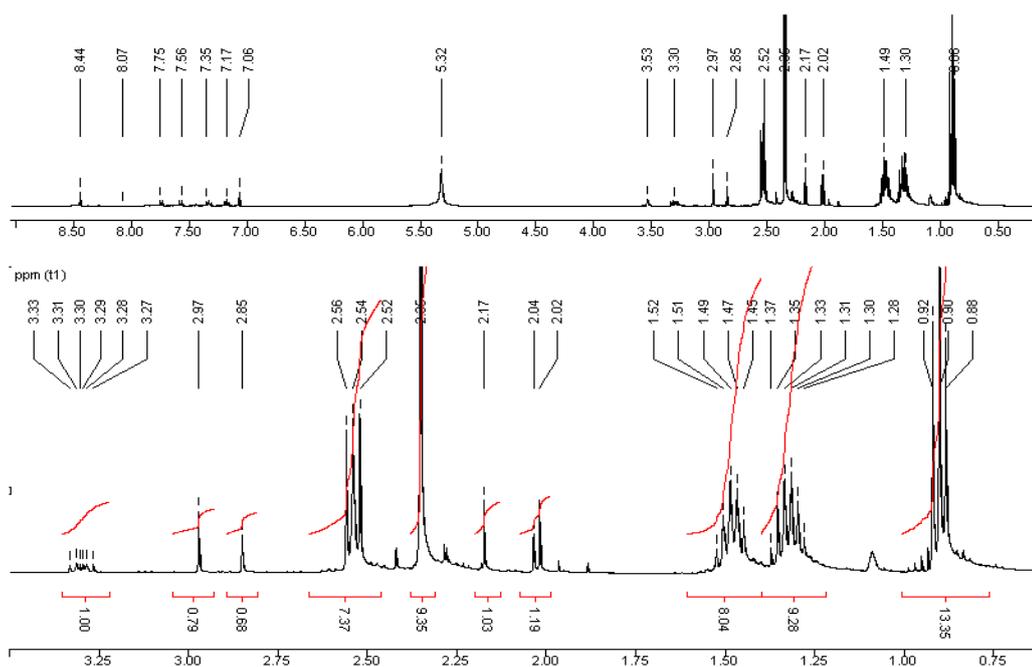


Figura 17 – Espectros de ^1H NMR para a reação entre **3Ac** e **MBNH** realizados em etanol d_6 com um excesso de 5 eq. de amina.

Tabela 7 – Valores de deslocamento e multiplicidade dos sinais de H¹RMN obtidos da reação entre HEX-NH₂ e NBM-NH₂ (5 eq.) com **3Ac** em etanol *d*₆.

Produto	δ (ppm)
3OH	8.44 s (1H), 7.73 d (1H), 7.57 d (1H), 7.32 t (1H), 7.17 t (1H), 7.06 s (1H)
<i>n</i> -hexilacetamida	0.88 t (3H), 1.29 m (6H), 1.49 m (2H), 1.91 s (3H), 3.13 t (2H)
<i>n</i> -metibutilacetamida	0.92 t (3H), 1.34 m (2H), 1.50 m (2H), 2.04 s (3/2 H) ^a , 2.05 s (3/2 H) ^a , 2.87 s (3/2 H) ^a , 2.99 (3/2 H) ^a , 3.30 t (1H) ^a , 3.33 t (1H) ^a

^a Sinais devido ao isomerismo *E/Z*, como reportado em¹⁸

A ausência dos sinais em cerca de 2,01, 4,09 e 1,24¹⁹ ppm revela a ausência de acetato de etila, descartando o mecanismo *i* proposto no Esquema 5 e demonstra uma formação quantitativa das amidas esperadas.

6. CONCLUSÃO

As constantes observadas para as reações de acilação de aminas concordam com os parâmetros de Taft. Onde os efeitos polares dos grupos ligados ao átomo de nitrogênio favorecem as reações, uma vez que aumentam a densidade de carga sobre este átomo; e por outro lado, quanto maior o tamanho da cadeia maior é efeito estérico que dificulta essas reações.

O grupo carboxilato atua provavelmente com catalisador básico geral, ativando nucleofílicamente as aminas investigadas.

O aumento na velocidade das reações observada pela simples troca do solvente do meio reacional deve-se ao efeito de solvatação. Solventes apróticos, como o 1,4-Dioxano, aumentam a nucleofelicidade do carboxilato e alteram o mecanismo da reação. Isso demonstra que a seletividade pode ser regulada, não somente pelas condições “moleculares” em si, mas também pelo “ambiente reacional”.

Os cálculos realizados em fase gasosa encontram-se de acordo com os dados experimentais, com desvios inferiores a 10%, suportam a idéia do mecanismo onde, no estado de transição, ocorre a transferência de próton.

Além de empregar outras aminas, é importante estender tal estudo a outros ésteres. Uma vez que um simples posicionamento diferenciado de um grupo em relação ao outro pode contribuir de modo significativo nos efeitos de catálise intramolecular.

Os estudos cinéticos contribuem eficazmente na coleta de dados e informações valiosas para desenvolver um catalisador que seja eficiente e seletivo. Uma vez que se conheça um determinado conjunto de “regras” e leis que regem estas reações, é possível agir de modo inteligente no desenvolvimento de estruturas e na otimização de ambiente reacionais de modo a obter efeitos máximos de catálise e seletividade.

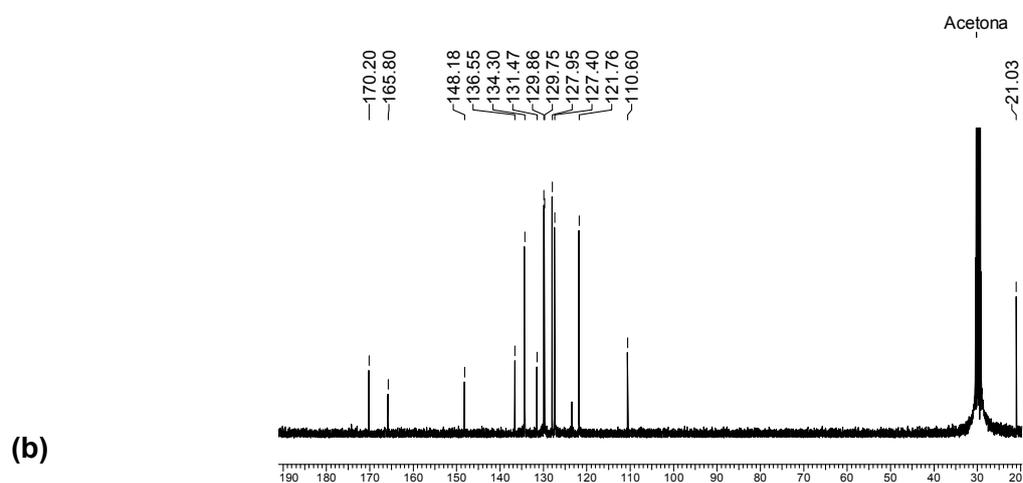
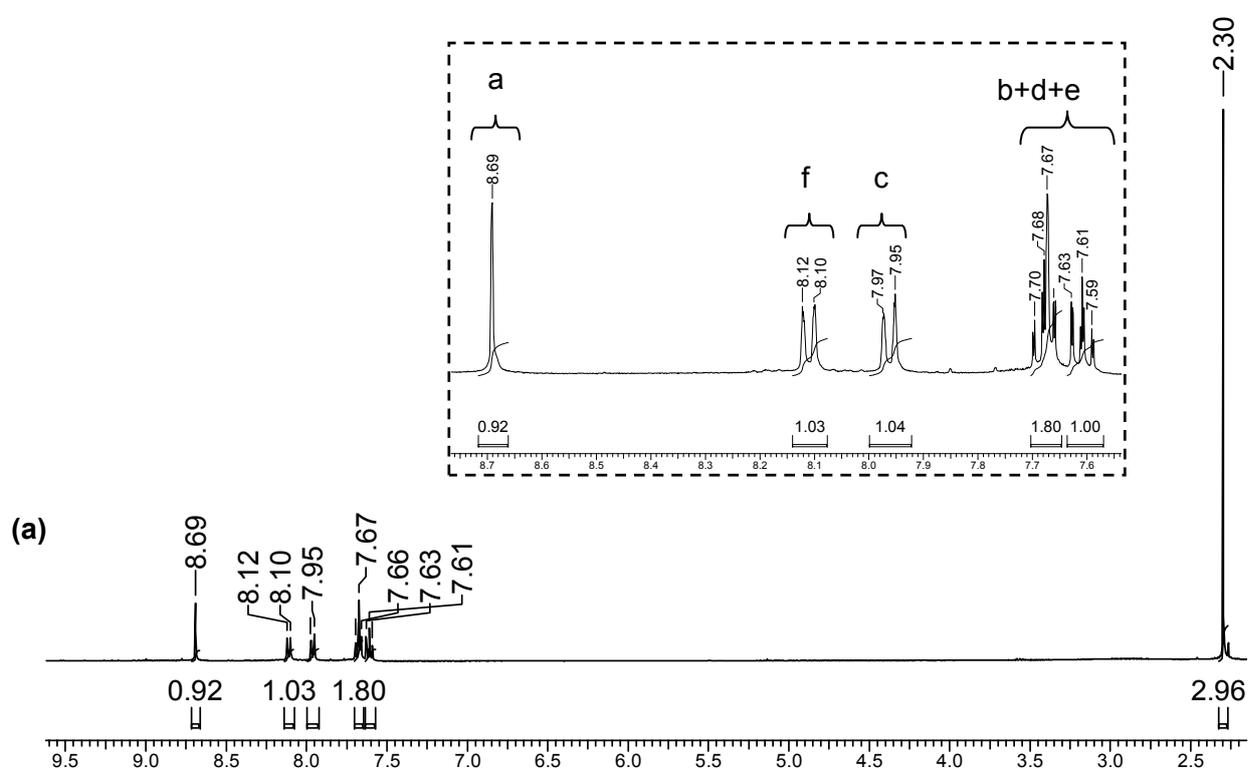
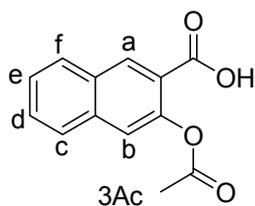
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

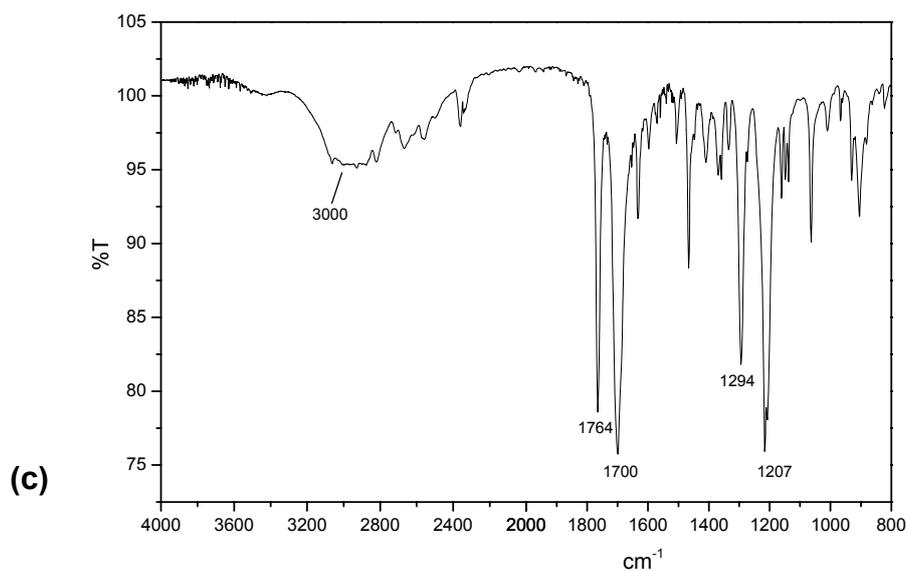
1. Coman, M.S.; Florea, M.; Parvulescu, V.I.; David, V.; Medvedovici, M.A.; De Vos, D.; Jacobs.P.A.; Poncelet.G.; Grange, P.; Metal-triflate ionic liquid systems immobilized onto mesoporous MS41 materials as new and efficient catalysts for N-acylation. *Journal of Catalysis*, v.249(2), p.359-369, 2007.
2. Souza B. *Dissertação de Mestrado - Catálise Intramolecular na Reação de Hidrólise Ésteres Naftóicos: Relação entre a Conformação e o Efeito do Grupo Carboxilato*, 2008.
3. Skrabal, A. The kinetics of acid and basic catalysis. *Transactions of the Faraday Society*, v.24, p.687-696, 1928
4. Anderson, B. M.; Cordes, E. H.; Jencks, W. P. Reactivity and catalysis in reactions of the serine hydroxyl group and of O-acyl serines. *Journal of Biological Chemistry*, v.236, p.455-463, 1961.
5. Jencks, W. P.; Carriuolo, J.; Imidazole Catalysis: General Base Catalysis and the Reactions of Acetylimidazole with Thiols and Amines. *Journal of Biological Chemistry*, v.234, p.1280-1285, 1959.
6. Neuvonen, H.; General base catalysis in the methanolysis of 4-nitrophenyl acetates. *Perkin Transactions 2*, p.669-673, 1990.
7. Maskill, H., *Mechanisms of Organic Reactions*. New York, NY: Oxford Science Publications, p.95, 1999.
8. Williams, A.; *Free Energy Relationships in Organic and Bio-organic Chemistry*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, p.297, 2003.
9. Nome, F.; Gesser, J. C.; Yunes, S.; Clementin, R. M. Reações Intramoleculares Como Modelos não Miméticos de Catálise Enzimática. *Química Nova*, v.20, p.631-637, 1996.
10. Menger, F. M. Enzyme reactivity from an organic perspective. *Accounts of Chemical Research*, v.26, p.206-212, 1993.
11. Quantini, G.; Thea, S.; Erba, C.; Pero, F. Neighbouring Carboxylate Group Participation in Ester Aminolysis in Non-hidroxic Solventes. The n-Butylaminolysis of Aspirin in Acetonitrile. *J. C. S. Chemical Communications*. p.886-888, 1978.
12. Jencks, W. P.; St.Pierre, T. Intramolecular catalysis in the reactions of nucleophilic reagents with aspirin. *Journal of the American Chemical Society*, v.90, p.3817-3827, 1968.

13. Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Wollenweber, M.; McManis, J. S.; Algee, S. E.; Ratliff-Thompson, K. Synthesis and biological evaluation of naphthyldesferrithiocin iron chelators. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.39, p.1575-1581, 1996.
14. Atkins, P.W.; Physical Chemistry. Oxford, University Press, New York, p.766,1999.
15. R. W. Taft, Separation of Polar, Steric and Resonance Effects, in *Steric Effects in Organic Chemistry*, M. S. Ed. Newman, John Wiley, New York, 1956.
16. A. Williams, in *Free Energy Relationships in Organic and Bio-Organic Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2003.
17. Chapman, S.; Cowling, T.G.; *The Mathematical Theory of Non-uniform Gases : An Account of the Kinetic Theory of Viscosity, Thermal Conduction and Diffusion in Gases*, 1939.
18. Laplanche, L.A.; Rogers, M.T. Configurations in Unsymmetrically N,N-Disubstituted Amides, *Journal of the American Chemical Society*, v.85, p.3728-3730, 1963.
19. Gottlieb, H.E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A.; NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *Journal of Organic Chemistry*, v.762, p.7512-7515, 1997.

8. ANEXOS

ANEXO A - Espectros de RMN de (a) ^1H (400MHz) e (b) ^{13}C (100,6MHz) em acetona d_6 e IV (c) do **3Ac**





ANEXO B - Constantes de velocidade observadas na reação entre **3Ac** e aminas em etanol e a 25°C.

NUCLEÓFILO					
M (mol.L⁻¹)	<i>MetNH₂</i> ^a	<i>HexNH₂</i> ^a	<i>DodNH₂</i> ^a	<i>MBNH</i> ^a	<i>DieNH</i> ^a
0,00	0,05 ^b	0,05 ^b	0,05 ^b	0,05 ^b	0,05 ^b
0,004			0,1047	0,064	
0,005	0,1911	0,1265			0,00586
0,01				0,0704	0,0592
0,02	0,9496	0,3164	0,3032	0,0802	0,0607
0,03	1,6704			0,0915	0,0621
0,033		0,4783	0,4397		
0,04		0,5656		0,0999	0,0633
0,0	2,5077	0,7179	0,6029		

^a $k_{obs}/10^{-3}s^{-1}$, ^b Estimado pela média dos valores calculados para todas as aminas.

ANEXO C - Constantes de velocidade observadas para a reação entre **3Ac** e β -AcNaf e hexilamina em etanol e a 25°C.

M (mol.L ⁻¹)	Substrato	
	3Ac ^a	β AcNaf ^a
0,00	0,05	--
0,005	0,1265	--
0,01	--	0,0164
0,02	0,3164	0,0256
0,03	--	0,0374
0,04	0,5656	0,05
0,05	0,7119	0,0619

^a $k_{obs}/10^{-3}s^{-1}$, ^b Estimado pelo método da velocidade inicial.

ANEXO D - Constantes de velocidade observadas para a reação entre **3Ac** e β -AcNaf e N-metilbutilamina em etanol e a 25°C.

M (mol.L ⁻¹)	Substrato	
	3Ac	β -AcNaf
0,00	0,05	--
0,005	0,0608	--
0,01	0,0704	0,0043
0,02	0,0802	0,0078
0,03	0,0915	0,0084
0,04	0,0999	0,01120

ANEXO E - Constantes de velocidade observadas para a reação entre **3Ac** e **HexNH₂** ou **MBNH** em 1,4-dioxano a 25°C.

M (mol.L⁻¹)	1,4-Dioxano		Etanol	
	HexNH₂	MBNH	HexNH₂	MBNH
0,005	0,5949	0,7855	0,1265	0,0608
0,01	0,8603	0,9206	--	0,0704
0,02	1,0225	1,03678	0,3164	0,0802
0,03	--	1,1036		0,0915
0,04	--	1,1178	0,5656	0,0999
0,05	0,9261	1,1486	0,7179	0,1153
0,1	1,078	1,1626	1,2387	0,1737
0,2	1,3951		--	0,2855
0,3	1,7636		3,8025	0,4086
0,4	2,0391		5,13	
0,5	2,2966		6,2122	

ANEXO F - Constantes de velocidade observadas para a reação entre **3Ac** e **HexNH₂** ou **MBNH** em etanol a 25° em função da fração molar de água.

X_{H₂O}	HexNH₂	MBNH
0,1455	0,5656	0,1046
0,4355	0,6693	--
0,5664	0,7463	0,0867
0,7095	1,1712	0,1252
0,7815	1,6613	0,1967

ANEXO G – Tabela com os valores relacionados a k_{obs} e a temperatura para reações do **3Ac** com **HexNH₂** e **MBNH** em etanol a 25,30,35 e 45°C, para obtenção dos parâmetros de ativação através da equação de Eyring.

ln (k_{obs} / T) / 10⁻³ .s⁻¹ .K⁻¹		1/T / K⁻¹
HEXNH₂	MBNH	
-10,97048	-13,23482	0,00335
-10,73393	--	0,0033
-10,43459	-12, 78244	0.00324
-10,11157	-12, 08828	0,00314