

ESTUDOS MECANÍSTICOS DA HIDRÓLISE DE ÉSTERES CARBONATOS CATALISADA POR IMIDAZOL

PAULO MENEGHELLI¹
CARLOS A. SILVA PEREZ¹
OLÍVIO FERNANDES GALÃO¹
LUCIANA MENEGHELLI²
MARIA JULIANE BERALDO²

MENEGHELLI, P.; PEREZ, C.A.S.; GALÃO, O.E; MENEGHELLI, M.J. Estudos mecanísticos da hidrólise de ésteres carbonatos catalisada por imidazol. *Semina: Ci. Exatas/Tecnol.* Londrina, v. 21, n. 4, p. 59-65, dez. 2000.

RESUMO: Foram examinados aspectos cinéticos e mecanísticos da hidrólise de carbonatos de *p*-X-fenil *p*-nitrofenila (X = MeO, Me, H, Cl, CN, NO₂, série I) e carbonatos de bis-(*p*-X-fenila) (X = MeO, Me, H, Cl, NO série II), catalisada por tampão imidazol. Com base nas constantes de velocidades catalíticas, parâmetros de ativação, efeito isotópico cinético do solvente, valores de *r* de Hammett concluiu-se que: a) o imidazol atua como catalisador nucleofílico; b) o grupo abandonador é o fenol na forma neutra; c) a etapa determinante da velocidade é a decomposição do intermediário tetraédrico que precede o *p*-X-fenóxicarbonilimidazol.

PALAVRAS-CHAVE: mecanismos de reação, Cinética Química, carbonatos.

1 INTRODUÇÃO

Reações de hidrólise, aminólise, alcoólise, etc. de derivados funcionais de ácidos carboxílicos tem sido objeto de muitas investigações nos últimos anos, sobretudo no que se refere ao mecanismo apresentado em processos catalisados.

A questão da catálise ser básica geral ou nucleofílica é clássica na Físico-Química Orgânica (Jencks, 1969), e foi estudada em detalhes para ésteres derivados dos ácidos acéticos e benzóicos (Bruice & Schmir, 1957; Jencks, 1969; Bender 1971; Bruice & Holmquist, 1986, Meneghelli *et al.*, 1991).

Basicamente o mesmo tampão pode atuar de uma maneira ou de outra dependendo da estrutura do éster. Assim, ésteres que contém fracos grupos abandonadores, por exemplo, cloroacetato de etila, reagem de acordo com o mecanismo de catálise básica geral (Jencks & Carriuolo, 1959). Por outro lado, ésteres com bons grupos abandonadores, exemplos, acetato e benzoato de *p*-nitrofenila tendem a reagir de acordo com o mecanismo de catálise nucleofílica (Jencks & Carriuolo, 1959).

Embora os carbonatos orgânicos já tenham

sido objetos de muitos estudos (Shaikh & Sivaram, 1996) e os mecanismos da hidrólise e aminólise dos ésteres sejam bastante conhecidos (Bruice *et al.*, 1967; Meneghelli *et al.*, 1991; El Seoud *et al.*, 1994), os mecanismos da hidrólise e aminólise dos carbonatos tem sido pouco estudados (Gresser & Jencks, 1977; Marlier & O'Leary, 1990; Castro *et al.*, 1994; El Seoud *et al.*, 1997).

Neste trabalho discutimos o estudo mecanístico da hidrólise dos carbonatos de diarila substituídos catalisada por tampão imidazol em soluções aquosas contendo 15% de acetonitrila (V/V). No estudo foram utilizadas as duas séries de compostos abaixo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Estudo cinético

As medidas cinéticas foram efetuadas usando espectrofotômetro UV-Vis VARIAN, modelo DMS-80. O aparelho é munido de compartimento termostaticado de celas nos quais a temperatura foi mantida constante com um erro de $\pm 0.05^\circ\text{C}$.

¹ Departamento de Química / CCE - Universidade Estadual de Londrina, C.P. 6001, CEP 86051 970, Londrina, PR, Brasil.

² Estagiário do Curso de Farmácia e Bioquímica da UEL.

Todas as reações foram realizadas sob condições de pseudo primeira-ordem, isto é, todos os reagentes, menos o carbonato foram utilizados em excesso. As experiências foram iniciadas com a injeção de 10 a 40 ml de uma solução do substrato em acetonitrila numa solução tampão termicamente equilibrada contendo 15 % de acetonitrila. A concentração final do substrato foi de 1.0 a 4.0 x 10⁻⁵ M. Foram utilizadas celas com caminho ótico de 10 mm obtendo-se uma variação razoável de absorvância (> 0.2) em função do tempo. Este cuidado é de fundamental importância, pois permite o trabalho sempre em concentrações do substrato abaixo de 5 x 10⁻⁵ M, concentração essa que, se ultrapassada, provoca a não reprodutibilidade dos dados cinéticos devido a problemas de solubilidade do substrato.

As constantes observadas de velocidade (k_{obs}) foram calculadas a partir do ajuste dos dados à equação 1, por exemplo para a formação de produto.

$$\ln(A_{\infty} - A_t) = \ln(A_{\infty} - A_0) - k_{obs} t \quad \text{equação 1}$$

onde A_{∞} , A_t e A_0 são respectivamente as absorvâncias nos tempos "infinito", t e zero.

Os valores das constantes catalíticas, (k_1) foram obtidos do coeficiente angular do gráfico de k_{obs} vs. [imidazol]. Cada substrato foi estudado pelo menos em quatro temperaturas e até cinco concentrações da solução tamponante.

Os parâmetros de ativação foram calculados a partir da energia de ativação (E_a) e das seguintes equações (Schaleger & Long, 1963).

$$\Delta H^{\ddagger} = \Delta E_a - R \Delta T \quad \text{equação 2.}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = R (\ln(k_1) - \ln(5.665 \times 10^{10} T)) + \Delta E_a / T$$

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T \Delta S^{\ddagger} \quad \text{equação 3.}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T \Delta S^{\ddagger} \quad \text{equação 4.}$$

onde T é a temperatura em °K, e k_1 é dada em unidades de $M^{-1}s^{-1}$, e na equação de cálculo da entropia ΔE_a é dado em calorías. O valor da E_a foi determinado através da inclinação do gráfico entre $\ln(k_1)$ e $1/T$ para uma série de temperaturas, obtido da análise de regressão linear.

2.2 Preparação dos Substratos

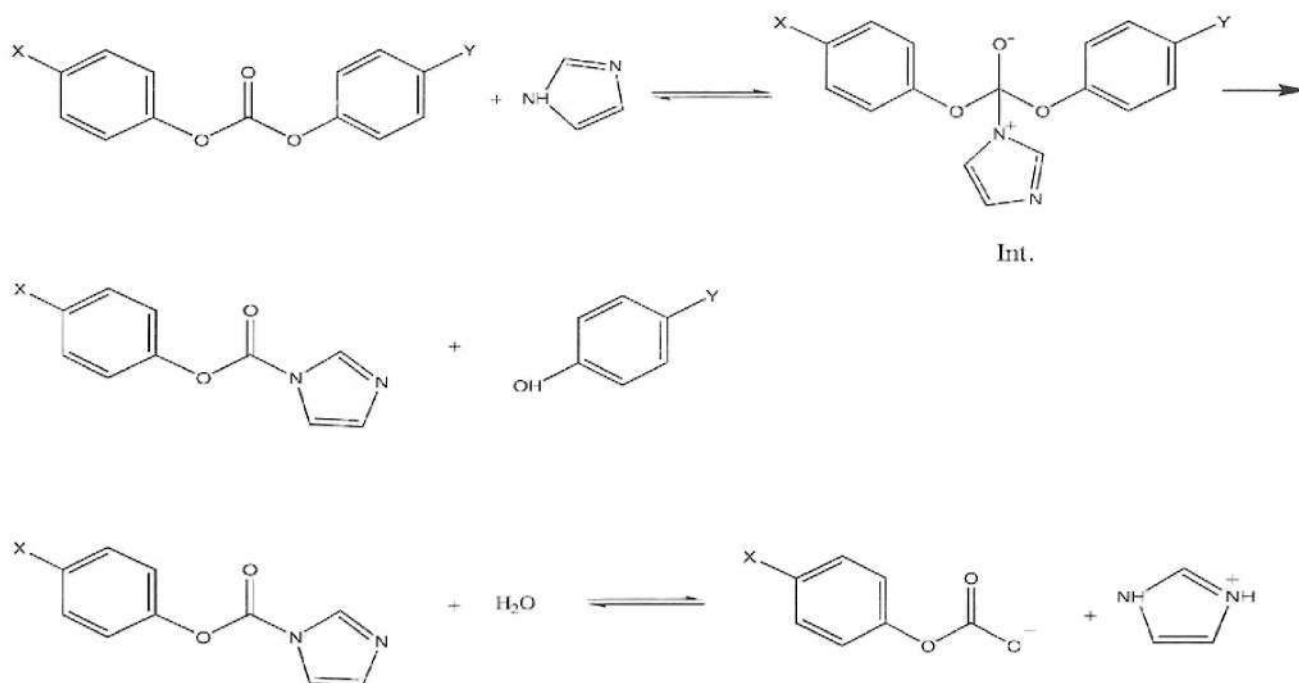
Os carbonatos (series I e II) foram sintetizados adaptando-se o método de catálise por transferência de fase, utilizado na obtenção de ésteres benzoatos (Meneghelli *et al.*, 1994), como segue: a uma solução de cloroformato de fenila apropriado (25 mmol) dissolvido em 30 mL de diclorometano foi adicionado igual volume de uma solução aquosa contendo o fenol correspondente (30 mmol), NaOH (30 mmol) e 0.1 mL de iodeto de tetrabutilamonio (solução 5,0 x 10⁻³ M em metanol) e a mistura foi vigorosamente agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Após a separação das fases a camada orgânica foi lavada com 30 mL de uma solução a 2% de NaOH e outras três vezes com água destilada. O solvente foi então evaporado e o carbonato obtido foi lavado com pequena porção de metanol. Os rendimentos variaram entre 70 a 80%. Os produtos apresentaram pontos de fusão concordantes com os descritos na literatura (Gresser & Jencks, 1977; Brunelle, 1982; Feldman & Rapoport, 1986; Isdebski & Pawlak, 1989; Freer & Mckillop, 1996; Fu & Ono, 1997). Para os compostos inéditos (Meneghelli, 2000) os espectros de RMN de ¹H (Brucker AC 200, 200 MHz, solvente CD₃CN) se mostraram coerentes com as estruturas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hidrólise dos carbonatos p-X-fenil-p-nitrofenila, série I e carbonatos de bis(p-X-fenita), série II, catalisada por imidazol.

A hidrólise de ésteres (acetatos, benzoatos) que contém bons grupos abandonadores, catalisada por imidazol, ocorre geralmente pelo mecanismo de catálise nucleofílica, isto é, com formação de um intermediário, acilimidazol, que na sequência do processo é hidrolisado (Bender & Turnquest, 1956; Oakenfull *et al.*, 1966; Marlier & O'Leary, 1990; Hori *et al.*, 1994).

Em nossos estudos procuramos identificar a formação de N-(4-X-fenoxicarbonilimidazol) (p-X-f-O-COImz), como possível intermediário da catálise nucleofílica da hidrólise dos carbonatos diarílicos como representado no esquema 1, a seguir:



Através da técnica de espectroscopia no UV-Vis foi possível detectar o aparecimento e subsequente decomposição dos intermediários (Int.) para a reação dos compostos I-e, e I-f, respectivamente em 257 e 256 nm. A Figura 1

mostra a aplicação desta técnica na detecção do intermediário, N-4-cianofenoxicarbonilimidazol, formado na hidrólise catalisada por imidazol do carbonato de p-cianofenil p-nitrofenila (I-e) .

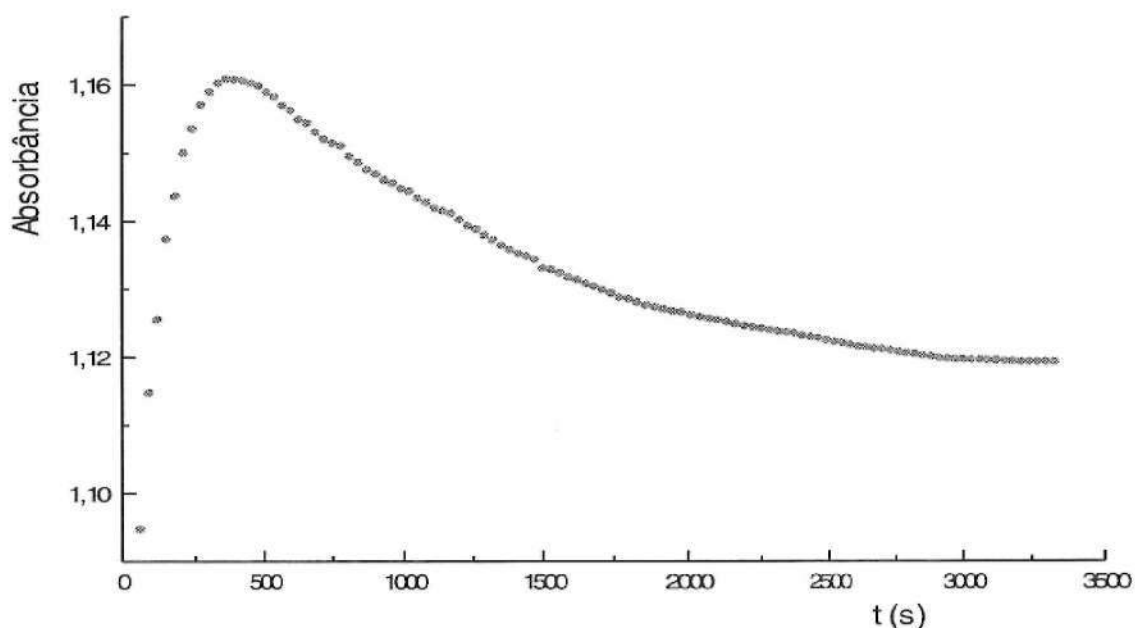


Figura 1 – Formação e decomposição do N-4-cianofenóxicarbonilimidazol na reação de hidrólise de I-e catalisada por tampão imidazol.

Outra evidência do mecanismo nucleofílico na catálise pelo imidazol foi verificada através do pequeno efeito cinético isotópico do solvente observado

para os compostos I-b e I-d ($k_{H_2O}/k_{D_2O} = 1,07$ e $1,09$ respectivamente).

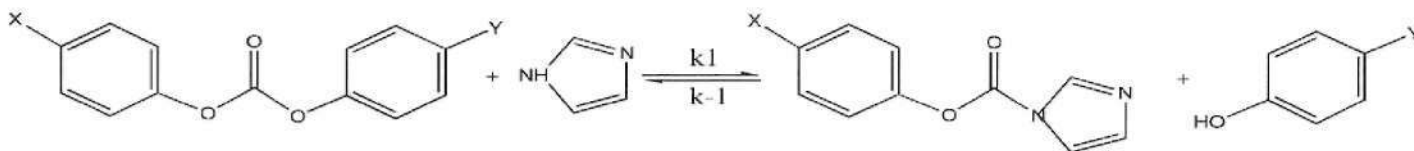
Foram também comparadas as constantes de velocidade da hidrólise de I-b, I-c e I-d catalisadas pelos tampões imidazol e 2,6-dimetilpiridina. Este último composto embora sendo mais básico (pK_a 7.34 a 25°C) que o imidazol (pK_a 7.12 a 25°C) não pode agir como catalisador nucleofílico devido a impedimento estérico (Bender *et al.*, 1984). Como a catálise nucleofílica é muito mais eficiente que a básica geral (para compostos da mesma natureza) esperava-se observar uma reação mais rápida no caso do imidazol apesar da diferença de basicidade. De fato foi observado que a constante catalítica (k₁) da reação catalisada por imidazol para I-d é cerca de 700 vezes maior que da reação catalisada pelo derivado piridínico (valores de k₁ a 30°C 2.235 e de 3.05 x 10⁻³ M⁻¹s⁻¹ respectivamente).

A detecção do fenoxicarbonilimidazol como intermediário aliada aos resultados descritos acima indicam que a catálise pelo diazol é nucleofílica.

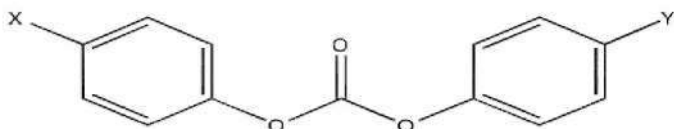
As constantes observadas de velocidade (k_{obs}) e catalíticas (k₁) bem como a dependência dos

valores de k₁ com a temperatura (parâmetros de ativação) para os compostos da série I são mostrados nas Tabelas 1 e 3 respectivamente. A Tabela 2 mostra os valores de k₁ para os compostos da série II a 25° C. Os gráficos das constantes de pseudo-primeira ordem (k_{obs}) versus a concentração (base livre) do imidazol se mostraram lineares e as constantes de velocidade de segunda ordem (ou constantes catalíticas, k₁) foram obtidas a partir dos coeficientes angulares das respectivas retas.

Os valores das constantes catalíticas da reação determinados seguindo a formação do produto (fenol) ou desaparecimento do éster reagente são praticamente os mesmos. Por exemplo, as reações dos carbonatos I-b e I-c foram seguidas, na temperatura de 25°C, a 405 nm (produto), 265 (reagentes), respectivamente. As constantes catalíticas para I-b foram 1.292 e 1.287 M⁻¹s⁻¹, respectivamente, enquanto para o I-c foram obtidos 2.168 e 2.153 M⁻¹s⁻¹, respectivamente. Portanto a reação inversa dada pela constante k₋₁, no esquema 2 é desprezível.



Esquema 2



série I (X = MeO, Me, H, Cl, CN, NO₂; Y = NO₂)

série II (X = Y = MeO, Me, H, Cl, NO₂)

A influência dos grupos substituintes na reatividade dos carbonatos das séries I e II foi verificada através da equação de Hammett representada na equação 5.

$$\log (k_x/k_o) = \sigma_x \rho \quad \text{equação 5.}$$

onde k_x é a constante de velocidade (ou de equilíbrio), para um composto contendo o substituinte X, k_o e a constante de velocidade (ou de equilíbrio) para o composto não substituído, ρ é a constante do substituinte e σ_x é a constante da reação. Os valores

de foram obtidos dos coeficientes angulares das retas obtidas do plote de log(k_x/k_o) vs. σ_x em cada série de carbonatos.

Os valores das constantes dos grupos substituintes ρ utilizados neste trabalho na determinação do ρ de Hammett (MeO: -0,27; Me: 0,14; H: 0,00; Cl: 0,24; CN: 0,70 e NO₂: 0,81) foram baseados no trabalho de Exner (Exner, 1978).

A determinação do ρ de Hammett da reação de hidrólise catalisada por tampão imidazol para os compostos das séries I e II é mostrada na Figura 2.

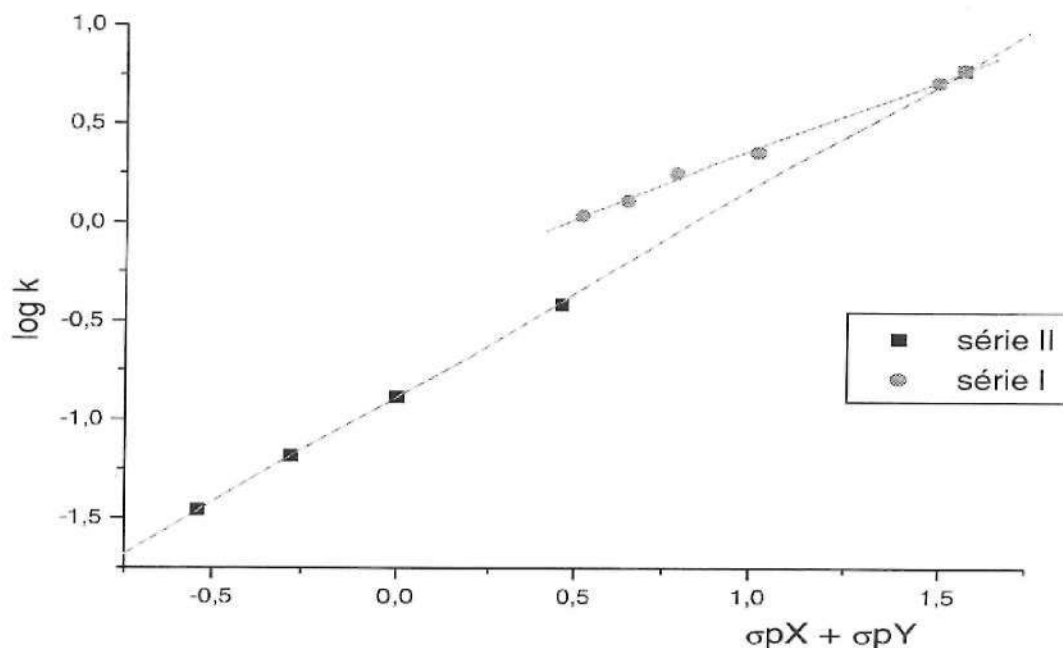


Figura 2 – Determinação do ρ de Hammett da reação de hidrólise catalisada por tampão imidazol com 15% de MeCN (V/V) para os compostos das séries I e II.

A etapa determinante da velocidade nos processos de hidrólise dos carbonatos pode ser determinada pela comparação dos ρ de Hammett das duas séries. Na série I onde o grupo de saída deve ser sempre o p-nitrofenol, devido ao maior efeito retirador de elétrons do grupo nitro, o valor determinado de $\rho = 0.70$, evidencia uma pequena sensibilidade ao efeito dos substituintes e ainda deve refletir a influência do grupo substituinte (X) na etapa do ataque do nucleófilo (imidazol) ao substrato. Para a série II onde o grupo abandonador varia com os substituintes o valor determinado de $\rho = 1.06$ além de evidenciar uma maior sensibilidade mostra dependência à natureza do grupo abandonador e que, portanto, a etapa determinante da velocidade é decomposição do intermediário tetraédrico que precede o p-X-fenoxicarbonilimidazol.

4 CONCLUSÃO

Os resultados acima obtidos para a reação de hidrólise dos carbonatos catalisada por imidazol nos mostram um comportamento bastante semelhante aos obtidos anteriormente para os ésteres benzoatos

de arila (Meneghelli et al., 1991). Apesar de não ter sido verificada nenhuma mudança mecanística importante este estudo nos mostrou uma maior reatividade dos ésteres carbonatos bem como uma menor sensibilidade destes compostos ao efeito dos substituintes. Por exemplo: a comparação com os compostos das séries, p-X-benzoato de p-nitrofenila e p-nitro-benzoato de p-Y-fenila mostra as seguintes conclusões:

- Os carbonatos de p-X-fenil p-nitrofenila são mais reativos, ca. 100 a 150 vezes dependendo da temperatura, que os respectivos p-X-benzoatos de nitrofenila e, ca. 100 a 1000 vezes, que os p-nitrobenzoatos de p-Y-fenila. Esta diferença de reatividade esta associada com entalpias e entropias de ativação mais favoráveis, Tabelas 1 e 3.
- O ρ de Hammett de 0.70 para os carbonatos da série I é menor que para as duas séries de benzoatos acima (respectivamente 1.09 e 1.59), devido a maior distância dos grupos substituintes ao centro reacional como também como uma manifestação do princípio da reatividade-seletividade.

TABELA 1 – Constantes de 2ª ordem (k_1) para a hidrólise dos carbonatos de 4-X-fenil 4-nitro-fenila catalisada por imidazol.

| T°C | $k_1, M^{-1}s^{-1}$ | | | | | |
|-----|---------------------|-------|-------|-------|-------|-----------------|
| | MeO | Me | H | Cl | CN | NO ₂ |
| 15 | | | | | 3.409 | 4.119 |
| 20 | | | | | 4.191 | 4.959 |
| 25 | 1.096 | 1.292 | 1.778 | 2.168 | 5.152 | 5.907 |
| 30 | 1.372 | 1.656 | 2.235 | 2.688 | 6.333 | |
| 35 | 1.804 | 2.124 | 2.810 | 3.341 | | |
| 40 | 2.138 | 2.522 | 3.531 | 4.133 | | |

Tampão Imz: pH = 7.12, μ = 0.10M, 15% MeCN (V/V), λ = 405 nm.

TABELA 2 – Constantes de 2ª ordem (k_1) para a hidrólise dos carbonatos de bis 4-X-fenila catalisada por imidazol.

| T°C | $10^2 k_1, M^{-1}s^{-1}$ | | | | |
|-----|--------------------------|-------|--------|--------|-----------------|
| | MeO | Me | H | Cl | NO ₂ |
| 25 | 3,512 | 6.506 | 12.997 | 37.367 | 59.070 |

Tampão Imz: pH = 7.12, μ = 0.10M, 15% MeCN (V/V).

TABELA 3 – Parâmetros de ativação para a hidrólise dos carbonatos de 4-X-fenil-4-nitrofenila catalisada por imidazol.

| X | MeO | Me | H | Cl | CN | NO ₂ |
|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| ΔH^\ddagger | 7.86 | 7.55 | 7.89 | 7.40 | 6.75 | 5.85 |
| ΔS^\ddagger | -32.00 | -32.60 | -30.93 | -32.20 | -31.71 | -34.05 |
| ΔG^\ddagger | 17.40 | 17.28 | 17.11 | 17.00 | 16.20 | 16.01 |
| Ea | 8.45 | 8.15 | 7.89 | 7.99 | 7.33 | 6.44 |

Parâmetros de ativação dados em kcal/mol (ΔH^\ddagger e ΔG^\ddagger) e cal/oK mol (ΔS^\ddagger).
Os erros são 0.1 kcal/mol (ΔH^\ddagger e ΔG^\ddagger) e 0.5 u.e. (ΔS^\ddagger).

MENEGHELLI, P.; PEREZ, C.A.S.; GALÃO, O.F.; MENEGHELLI, M.J. Mechanistic studies of the Carbonate Esters hydrolysis catalized by imidazole. *Semina: Ci. Exatas/Tecnol. Londrina*, v. 21, n. 4, p. 59-65, dez. 2000.

ABSTRACT: Kinetic and mechanistic aspects of the imidazole-catalyzed hydrolysis of p-nitrophenyl p-X-phenyl carbonates (X = MeO, Me, H, Cl, CN, NO₂, series I) and bis (p-X-phenyl) carbonates (X = MeO, Me, H, Cl, NO₂, series II) were examined. Based on catalytic rate constants, activation parameters, kinetic solvent isotope effects, Hammett's ρ values, the following conclusions were reached: a) imidazole acts as nucleophilic catalyzer; b) the abandon group is a neutral phenol; c) the limiting rate step is the decomposition of the tetrahedral intermediate that precedes the p-X-phenoxy-carbonylimidazole.

KEY WORDS: reaction mechanisms; chemical kinetics; carbonates.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENDER, M.L. *Mechanisms of homogeneous catalysis from protons to proteins*. New York: Wiley-Interscience, 1971.

BENDER, M.L.; BERGERON, R.J.; KOMIYAMA, M. *The bioorganic chemistry of enzyme catalysis*. New York: Wiley Interscience, 1984.

BENDER, M.L.; TURNQUEST, B.W. The imidazole-catalyzed hydrolysis of p-Nitrophenyl Acetate. *J. Am. Chem. Soc.*, v.79, p.1652, 1957.

BRUCE, T.C.; SCHMIR, G.L. Imidazole catalysis. I. The catalysis of the hydrolysis of phenyl acetates by imidazole. *J. Am. Chem. Soc.* v.79, p.1663, 1957.

BRUNELLE, D.J. Novel catalysis of o-Nitrophenyl carbonates by p-Dimethylaminopyridine. *Tetrahedron Letters*, v.23, n.17, p.1739, 1982.

CASTRO, E.A.; SALAS, M; SANTOS, J.G. Concerted mechanism of the reactions of secondary alicyclic amines with O-Ethyl S-(2,4,6-Trinitrophenyl) thiocarbonate. *J. Org. Chem.*, v.59, p.30, 1994.

EI SEOUD, O.A.; EI SEOUD, M.I.; FARAH, J.P.S. Kinetics of the pH-Independent hydrolysis of (2,4-Dinitrophenyl) carbonate in acetonitrile-water mixtures: effects of the structure of the solvent. *J. Org. Chem.*, v.62, p.5928, 1997.

EI SEOUD, O.A.; MENEGHELLI, P.; PIRES, P.A.R.; KIYAN, N.Z. J., Kinetics and mechanism of the imidazole-catalyzed hydrolysis of substituted N-Benzoylimidazoles. *Phys. Org. Chem.*, v.7, p. 431, 1994.

EXNER, O. *Correlation Analysis in Chemistry. Recent Advances*. N. B. Chapman e J. Shorter. New York: Plenum, 1978.

FELDMAN, P.L.; RAPOPORT, H., Convenient syntheses of 6-Methoxyindole and 6-Methoxytryptophyl Bromide, *Synthesis*, p.735, 1986.

FREER, R.; MCKILLOP, A., Synthesis of symmetrical and unsymmetrical ureas using unsymmetrical diaryl carbonates. *Synth. Commun.*, v.26, n.2, p.331, 1996.

FU, Z.; ONO, Y., Two-step synthesis of diphenyl carbonate from dimethyl carbonate and phenol using MoO₃/SiO₂ catalysts. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, v.118, n.3, p.293, 1997.

GRESSER, M.J.; JENCKS, W.P. Ester aminolysis. Partitioning of the tetrahedral addition intermediate, T_±, and the relative leaving ability of nitrogen and oxygen. *J. Am. Chem. Soc.*, v.99, p.6963, 1977.

HORI, K.; KAMIMURA, A.; KIMOTO, J. GOTOH, S.; IHARA, Y. Theoretical study on the mechanism of ester hydrolysis in micellar catalysis using model systems. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, v.2, p. 2053, 1994.

JENCKS, W.P. *Catalysis in chemistry and enzymology*. New York: Mc Graw-Hill, 1969.

JENCKS, W.P.; CARRIUOLO, J. Imidazole catalysis. *J. Biol. Chem.*, v.234, n. 5, p.1272, 1959.

OAKENFULL, D.G.; RILEY, T.; GOLD, V. Nucleophilic and general base catalysis by acetate ion in the hydrolysis of aryl acetates: substituent effects, solvent isotope effects, and entropies of activation. *Chemical Communications*, n. 12, p.385, 1966.

MARLIER, J.F.; O'LARY M., H. Carbon kinetics isotope effects on the hydrolysis of aryl carbonates. *J. Am. Chem. Soc.*, v.112, p.5996, 1990

MASKILL, H. *The physical basis of organic chemistry*. New York: Oxford University Press, 1984.

MENEGHELLI, P. Resultados não publicados, 2000.

MENEGHELLI, P.; PELIZZON, J.C.; PIZZANO, E.C. Síntese de derivados acílicos em condições de catálise por transferência de fase. *Semina: Ci. Exatas Tecnol.*, v.14/15, n.4, p.374, 1994.

MENEGHELLI, P.; FARAH, J.P.S; EI SEOUD, O.A. Imidazole-catalyzed hydrolysis of substituted benzoate esters. A detailed kinetic and mechanistic study. *Bunsenges Phys. Chem.*, v. 95, p.1610, 1991.

SHAIKH, A.G.; SIVARAM, S. Organic carbonates. *Chem. Rev.*, v. 96, p.951, 1996.