

RELAÇÕES LINEARES DE ENERGIA LIVRE E ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

PARTE I – EQUAÇÃO DE HAMMETT.

Marilene P. Bastos-Ceneviva
 Faculdade de Ciências Farmacêuticas
 Universidade de São Paulo
 Caixa Postal 30786 – São Paulo, Brasil
 Recebido em 06/12/1983

Há muito tempo os pesquisadores têm tentado correlacionar matematicamente a estrutura química de fármacos com a atividade farmacológica por eles produzida.

Os primeiros estudos remontam a mais de um século atrás. Foi somente, porém, a partir de 1937, quando Hammett²⁵ publicou seu clássico trabalho “Physical Organic Chemistry”, que os avanços nesse campo passaram a ser realmente significativos.

Tem-se procurado, ultimamente, estabelecer equações matemáticas com o objetivo de expressar as relações entre estrutura química e atividade farmacológica, no sentido de tornar possível o planejamento de fármacos melhores e mais potentes e se poder estudar, convenientemente, as interações entre o fármaco e seu receptor.

A ação terapêutica produzida por um fármaco, ao interagir com seu receptor, vai depender de diversos fatores relacionados com sua estrutura química e suas propriedades físico-químicas:

$$\text{AÇÃO FARMACOLÓGICA} = f(\text{fatores eletrônicos}) + f(\text{fatores estéricos}) + f(\text{fatores hidrofóbicos}) + f(\text{fatores de dispersão}).$$

Essa equação pode ser quantitativa se os fatores forem expressos numericamente por parâmetros adequados. Assim os fatores eletrônicos podem ser representados pelas constantes σ de Hammett^{8, 15, 25}, os fatores estéricos pelas constantes E_s de Taft⁸, ρ de Charton¹³, multidimensionais de Verloop e Hoogenstraaten⁵⁰, ou raios de Van der Waals. Os fatores hidrofóbicos podem ser expressos pelo coeficiente de partição ou pela constante de hidrofobicidade π de Hansch^{28, 30}. Parâmetros de refatividade molar MR ^{18, 30} e de conectividade molar X ³³ podem expressar os fatores de dispersão, utilizados ocasionalmente.

O presente trabalho pretende somente apresentar, de maneira simples e didática, as bases da físico-química orgânica que permitam – numa segunda etapa – analisar convenientemente as relações quantitativas entre estrutura química e atividade farmacológica (RQEA).

A importância desse assunto para o desenvolvimento de fármacos e interpretação de seus mecanismos de ação é refletida pelo grande número de artigos, compêndios e revisões encontrados na literatura^{6, 7, 23, 27, 28, 29, 30, 34, 36, 37, 40, 41, 49}.

Equação de Hammett como modelo de relações lineares de energia livre

O termo “relações lineares de energia livre” (RLEL) significa relações entre logaritmos de constantes de equilíbrio ou de velocidade ou seja, quantidades de energia livre, uma vez que, para os equilíbrios químicos tem-se:

$$\log K = - \frac{\Delta G^\circ}{2,303RT} \quad (1)$$

na qual ΔG° é a variação de energia livre padrão da reação, R é a constante dos gases perfeitos e T a temperatura absoluta.

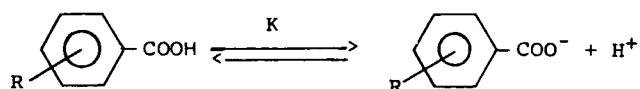
Para as velocidades de reação tem-se:

$$\log k = \log \frac{RT}{N_A h} - \frac{\Delta G^\ddagger}{2,303RT} \quad (2)$$

na qual ΔG^\ddagger é a energia livre padrão de ativação.

Desta maneira, relações envolvendo $\log K$ ou $\log k$ são essencialmente relações entre energias livres.

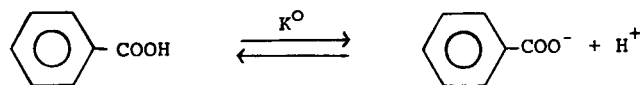
A correlação empírica mais antiga, conhecida e desenvolvida é a equação de Hammett²⁵. Este autor estudou a ionização de ácidos benzóicos *meta*- e *para*- substituídos em água, a 25°C:



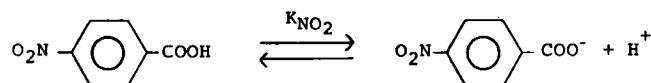
Empregando a constante de ionização K para cada ácido portador de determinado substituinte na posição *meta* e *para*, estabeleceu-se uma relação logarítmica entre $\log K$ e a constante de ionização do próprio ácido benzóico não substituído, K° . Foi, desta forma, estabelecido o parâmetro σ de Hammett, dado pela relação:

$$\sigma = \log \left(\frac{K}{K^\circ} \right) \quad (3)$$

Assim, por exemplo, empregando a constante de ionização do ácido benzóico, tomado como padrão,



e a constante de ionização do ácido *para*-nitrobenzóico,



foi determinado o logaritmo da relação entre as duas constantes, o qual fornece o valor de σ para o grupo nitro, σ_{NO_2} , característico deste substituinte quando situado na posição *para* do anel aromático,

$$\sigma_{\text{NO}_2} = \log \left(\frac{K_{\text{NO}_2}}{K^0} \right) \quad (4)$$

Sabe-se que o grupo nitro atrai elétrons por efeito indutivo e de ressonância, tornando o ácido *para*-nitrobenzóico mais forte do que o ácido benzóico. O valor de σ é, portanto, positivo e fornece, quantitativamente, a medida do efeito indutivo e de ressonância desse grupo quando na posição *meta* ou na posição *para* do anel benzênico:

$$\sigma_{\text{m-NO}_2} = 0,71$$

$$\sigma_{\text{p-NO}_2} = 0,78$$

O valor mais elevado para σ_{NO_2} na posição *para* se deve ao reforço do efeito indutivo $-I$ pelo efeito de ressonância $-R$, mais efetivo na posição *para*.

Para o grupo metoxila têm-se os seguintes valores de σ :

$$\sigma_{\text{m-OCH}_3} = 0,12$$

$$\sigma_{\text{p-OCH}_3} = -0,27$$

Sabe-se que este grupo exerce efeito $-I$ e $+R$ — bem como os grupos OH, NH₂, e outros. Quando na posição *meta* do ácido benzóico, há predominância do efeito $-I$ e aumento da constante de acidez e σ tem valor positivo. Já na posição *para* predomina o efeito de ressonância no sentido de repelir elétrons e o ácido benzóico correspondente torna-se menos ácido do que o próprio ácido benzóico. Nesse caso K_{OCH_3} é menor do que K^0 e o valor de $\sigma_{\text{p-OCH}_3}$, expresso pela relação

$$\sigma_{\text{p-OCH}_3} = \log \left(\frac{K_{\text{OCH}_3}}{K^0} \right), \quad (5)$$

é negativo,

Valores selecionados de σ encontram-se na Tabela I.

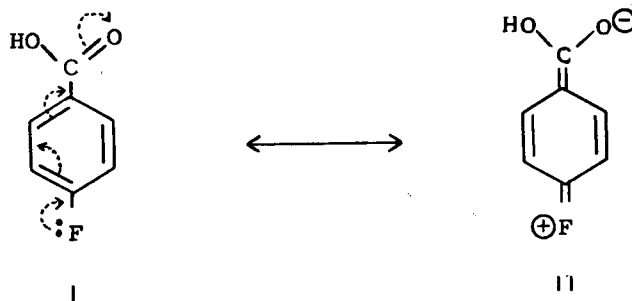
Dessa maneira, para quaisquer substituintes que atraem elétrons o valor de σ é positivo e para aqueles que repelem elétrons o valor σ é negativo.

Pode-se verificar, portanto, que a interpretação dos valores de σ em termos de efeitos eletrônicos de grupos substituintes é muito simples. Com relação aos halogênios, por exemplo, pode-se verificar, pelos dados da Tabela I, que σ_{p} é sempre menor do que σ_{m} . Isto se deve ao efeito $+R$ que se opõe ao efeito indutivo $-I$ na posição *para*.

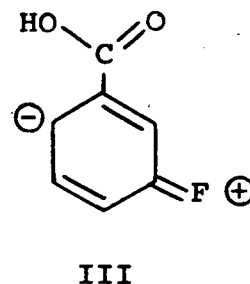
TABELA I — Valores selecionados²⁰ de σ

Substituinte	σ_m	σ_p	Substituinte	σ_m	σ_p
CH ₃	-0,07	-0,17	OCH ₃	0,12	-0,27
C ₆ H ₅	0,06	-0,01	OC ₆ H ₅	0,25	-0,32
CF ₃	0,43	0,54	SH	0,25	0,15
CN	0,56	0,66	SCH ₃	0,15	0,00
COCH ₃	0,38	0,50	F	0,34	0,06
CO ₂ H	0,37	0,45	Cl	0,37	0,23
NH ₂	-0,16	-0,66	Br	0,39	0,23
NO ₂	0,71	0,78	I	0,35	0,28
OH	0,12	-0,37			

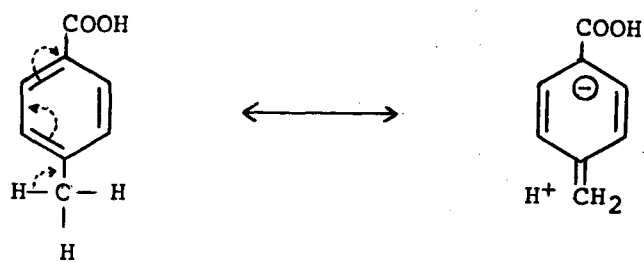
No caso do flúor a diferença entre o valor de σ_{p} e σ_{m} é bem maior do que nos outros halogênios por tratar-se de um elemento muito eletronegativo. Embora exerça considerável efeito indutivo na posição *meta* — $\sigma_{\text{m}} = 0,34$ — seu forte poder de repelir elétrons por ressonância a partir da posição *para*, dando origem à forma de ressonância *para*-quinóide II, torna o valor de σ_{p} bem pequeno, igual a 0,06.



Não fosse essa grande capacidade doadora de elétrons seria de se esperar que o efeito indutivo exercido pelo flúor na posição *meta* fosse bem superior àquele exercido pelos outros halogênios. Esse fato pode ser explicado pela significativa contribuição da estrutura *meta*-quinóide III no sentido de reduzir o efeito $-I$ desse grupo:

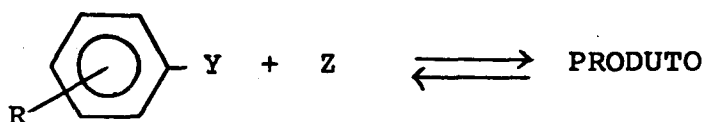


Para o grupo CH₃ os valores de σ_{m} e σ_{p} são negativos, sendo $\sigma_{\text{p}} > \sigma_{\text{m}}$, fato atribuído à hiperconjugação a partir da posição *para*:



As constantes σ são denominadas "constantes de grupo", uma vez que caracterizam o comportamento eletrônico de um dado substituinte, não importando a reação química que as definiu — originalmente o sistema ácido benzóico \rightleftharpoons benzoato.

De posse dos valores de σ obtidos para diversos grupos químicos pôde Hammett propor uma relação linear de energia livre muito simples, conhecida por *equação de Hammett*. Esta correlaciona o efeito indutivo exercido por um anel benzênico *meta* ou *para*-substituído sobre a posição de equilíbrio ou sobre a velocidade do estabelecimento do equilíbrio de reações de mesma espécie,



$$\log K = \rho\sigma + \log K^\circ \quad (6)$$

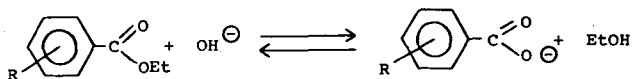
$$\log k = \rho\sigma + \log k^\circ \quad (7)$$

nas quais K são constantes de equilíbrio e k são constantes de velocidade para os compostos *meta*- e *para*-substituídos, K° é a constante de equilíbrio e k° é a constante de velocidade para o composto não substituído.

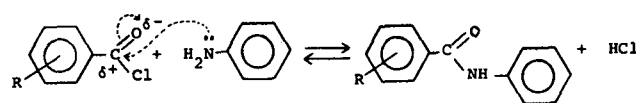
A constante ρ é denominada "constante de reação", depende da natureza da mesma e mede sua susceptibilidade ao efeito polar exercido pelo anel substituído.

O sinal de ρ expressa a natureza da reação — se eletrofílica ou nucleofílica — e o tipo de mecanismo envolvido. ρ é positivo quando a reação é favorecida por grupos que atraem elétrons e negativo quando a reação é favorecida por grupos que repelem elétrons.

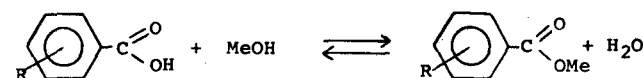
Dessa maneira uma reação facilitada por diminuição da densidade eletrônica no centro reacional apresenta $\rho > 0$, como, por exemplo, reações nucleofílicas, como a hidrólise alcalina de benzoatos de etila em que $\rho = 2,54^{20,41}$,



e na reação de formação de benzanilidas a partir de anilina e cloreto de benzofila substituídos — em que $\rho = 1,18$:



Por outro lado, reações facilitadas por aumento da densidade eletrônica no centro reacional apresentam valor de ρ negativo como, por exemplo, protonização da carbonila na esterificação de ácidos benzóicos, em que $\rho = -0,52$,



e na reação de formação de benzanilidas a partir de cloreto de benzofila e anilinas substituídas, em que $\rho = -3,21$.

Valores de ρ para diversas reações encontram-se na Tabela II^{20, 41}. Pode-se observar que a ionização de ácidos benzóicos em água, a 25°C, escolhida como processo-padrão, apresenta valor de ρ igual à unidade.

O valor absoluto de ρ expressa a sensibilidade da reação ao efeito de grupos substituintes. Quanto maior for seu valor absoluto, maior será a susceptibilidade da reação ao efeito desses grupos. Esse valor cobre, normalmente, a faixa que varia de 0 a ± 4 . A Figura I mostra um gráfico de Hammett típico fornecido pela oxidação de arenossulfina-tos de sódio com peróxido de hidrogênio.

A análise do valor absoluto de ρ fornece importantes informações para o esclarecimento do mecanismo de reação, local de ataque dos reagentes e natureza do estado de

TABELA II — Valores Seleccionados⁴¹ de ρ

Reação	Solvente e temperatura, °C	ρ
Equilíbrios		
$\text{ArCO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCO}_2^- + \text{H}^+$	H ₂ O, 25	1,00
$\text{ArCH}_2\text{CO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCH}_2\text{CO}_2^- + \text{H}^+$	H ₂ O, 25	0,49
$\text{ArOH} \rightleftharpoons \text{ArO}^- + \text{H}^+$	H ₂ O, 25	2,11
$\text{ArNH}_3^+ \rightleftharpoons \text{ArNH}_2 + \text{H}^+$	H ₂ O, 25	2,94
Velocidades		
$\text{ArCO}_2\text{Et} + \text{OH}^- \rightarrow \text{ArCO}_2^- + \text{EtOH}$	85% EtOH *25	2,54
$\text{ArCO}_2\text{H} + \text{MeOH} \rightarrow \text{ArCO}_2\text{Me} + \text{H}_2\text{O}$	MeOH *25	-0,52
$\text{ArNH}_2 + \text{O} \text{ COCl} \rightarrow \text{ArNHCO} + \text{HCl}$	C ₆ H ₆ *25	-3,21
$\text{ArCOCl} + \text{O} \text{ NH}_2 \rightarrow \text{ArCONH} + \text{HCl}$	C ₆ H ₆ *25	1,18

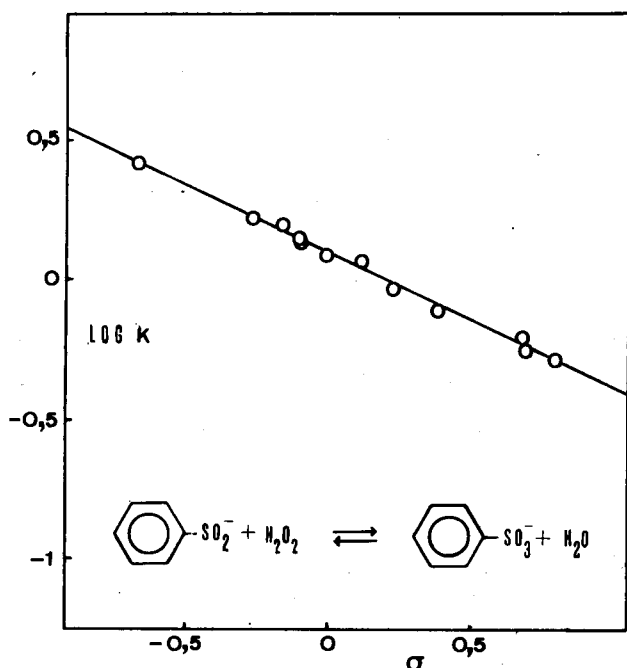
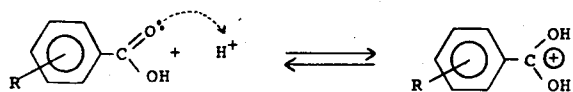


FIGURA I – Gráfico de Hammett típico – oxidação de arenossulfonatos de sódio com peróxido de hidrogênio²⁰.

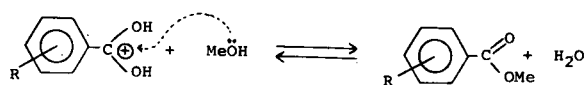
transição. Exemplo bem ilustrativo desse fato é fornecido pela reação de esterificação de ácidos benzóicos substituídos com o metanol, em que o baixo valor de ρ – igual a $-0,52$ – sugere um mecanismo *por etapas* de acordo com as seguintes equações:

1ª etapa:



Grupos que atraem elétrons dificultam a protonação

2ª etapa:

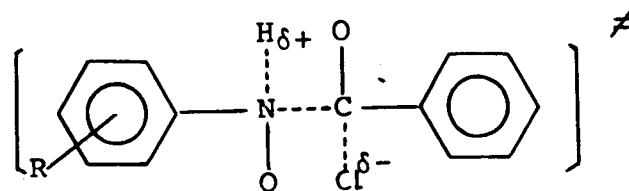


Grupos que atraem elétrons facilitam o ataque nucleofílico

Os efeitos opostos exercidos pelos substituintes que atraem elétrons sobre ambas as etapas da reação, exercendo efeitos opostos sobre a reatividade, tornam o valor de ρ pequeno, embora para cada uma delas esse valor deva ser significativo.

Na reação de formação de benzanilidas a partir de clorato de benzoíla e anilinas substituídas o valor altamente negativo de ρ – igual a $-3,21$ – sugere a formação de um

complexo ativado muito polar, com substancial formação da ligação N-C no estado de transição:



Constantes derivadas de σ
Constantes σ^-

Observou-se que quando se constrói um gráfico de Hammett com o cologarítmos das constantes de ionização de fenóis ou anilônios *para*-substituídos, a maioria dos pontos experimentais está situada aproximadamente sobre uma linha reta. Já os pontos correspondentes aos grupos fortemente aceptores de elétrons por ressonância situam-se flagrantemente acima dessa linha, sugerindo que os valores de σ devam ser maiores do que aqueles propostos originalmente por Hammett. Assim o valor de $\sigma = 0,78$ para o grupo NO_2 deveria ser na realidade, corrigido para $1,24^5$,^{26, 31} (V. Figura II).

A explicação para o comportamento anômalo observado com a constante de ionização do *para*-nitrofenol foi a de que houvesse uma estabilização extra do grupo fenóxido, por ressonância, com o grupo nitro na posição *para*. Esse fenômeno foi denominado *conjugação cruzada*.

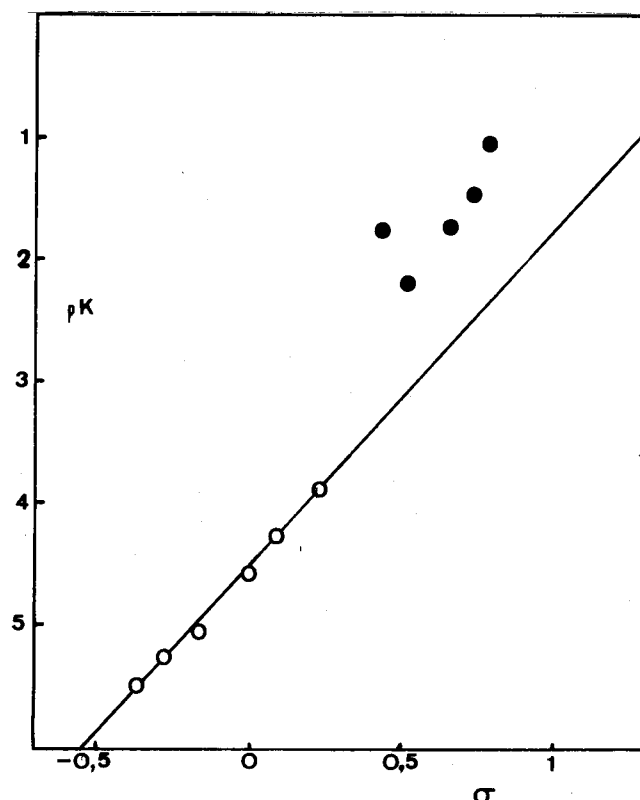
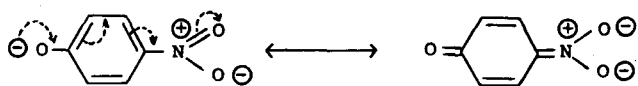
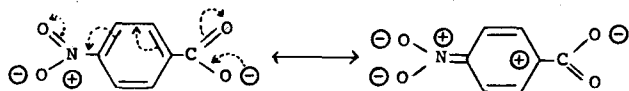


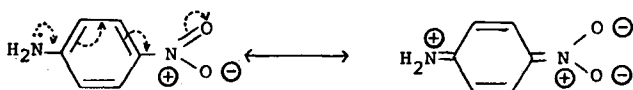
FIGURA II – Gráfico de Hammett mostrando desvios referente a *para*-substituintes $-R$ devidos a um centro de reação conjugado rico em elétrons – ionização de anilônios *para*-substituídos (●, grupos $-R$).



Verifica-se, portanto, que há um reforço no poder de atração de elétrons exercido pelo grupo NO_2 em relação à ionização de ácidos benzóicos, onde não é possível o estabelecimento de ligação cruzada com o grupo carboxilato:



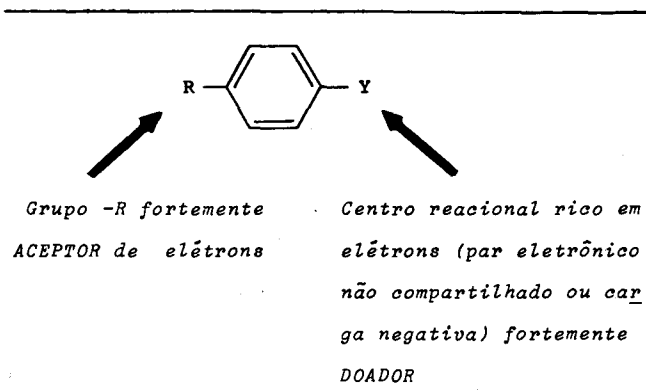
No caso da ionização de anilônios *para*-substituídos observa-se fenômeno análogo, uma vez que a base livre é também capaz de efetuar a conjugação cruzada (V. Figura II):



Para a ionização de fenóis foi então criada uma nova coleção de sigmas, denominados σ^- , na qual σ_p^- é maior do que σ_p no caso de aceptores — NO_2 , CN , COOH , COOMe , SO_2Me — e igual a σ_p no caso de doadores (V. Tabela III).

Essa coleção pode se aplicar a outras reações nas quais seja possível a ocorrência de ligação cruzada, como reações de carbânios, hidrazonas, oximas e algumas reações de eliminação²⁰.

Resumindo, as constantes de σ^- podem ser aplicadas a sistemas com as seguintes características:



Constantes σ^+

Observou-se também que, quando se constrói um gráfico de Hammett para os logaritmos das constantes de velocidade de solvólise de cloretos de *t*-cumila *para*-substituídos⁴³, a maioria dos pontos experimentais está situada aproximadamente sobre uma linha reta. Os pontos correspondentes a grupos fortemente doadores de elétrons por ressonância estão, porém, situados bem acima dessa linha, como por

exemplo, o ponto correspondente ao cloreto de *para*-metoxi-*t*-cumila (V. Figura III).

A explicação para o comportamento anômalo desse composto — para o qual σ_p — OCH_3 deveria ser igual a — 0,78, ao invés de — 0,27, baseado na ionização de ácidos benzóicos — foi a de que o carbocátion intermediariamente formado na hidrólise pelo mecanismo SN_1 fosse estabilizado por conjugação cruzada com o grupo metoxila:

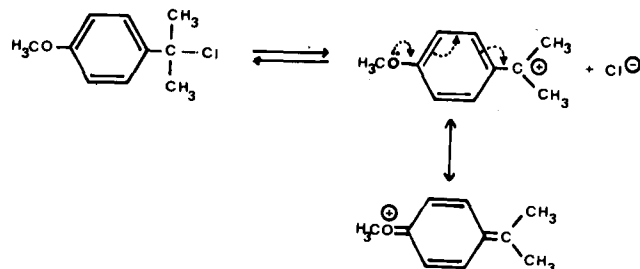


TABELA III — Valores selecionados²⁰ de σ_p , σ_p^- , σ_p^+ e σ_p^o

Substituinte	σ_p	σ_p^-	σ_p^+	σ_p^o
CH_3	-0,17	—	-0,31	-0,12
COCH_3	0,50	0,84	—	0,46
NH_2	-0,66	—	-1,30	-0,38
NO_2	0,78	1,24	0,79	0,82
OH	-0,37	—	-0,92	-0,13
OCH_3	-0,27	—	-0,78	-0,16
F	0,06	—	-0,07	0,17
Cl	0,23	—	0,11	0,27
Br	0,23	—	0,15	0,26
I	0,28	—	0,14	0,27
CN	0,66	0,68	—	0,69
COOH	0,45	0,73	—	—
COOR	0,52	0,64	—	0,46

Para a solvólise de cloretos de *t*-cumila *para*-substituídos foi criada, então, uma nova coleção de sigmas, denominados σ^+ , na qual σ_p^+ é maior do que σ_p no caso de doadores de elétrons por ressonância — OCH_3 , OH , NH_2 , SMe e Hal — e igual a σ_p no caso de aceptores, para os quais não são necessárias correções (V. Tabela III).

Essa coleção tem sido aplicada a reações em que o centro reacional é deficiente em elétrons, como em solvólises, reações de compostos carbonílicos com agentes nucleofílicos nitrogenados¹ e substituições eletrofílicas aromáticas²⁰.

As constantes σ^+ podem ser aplicadas portanto, a sistemas com as seguintes características:

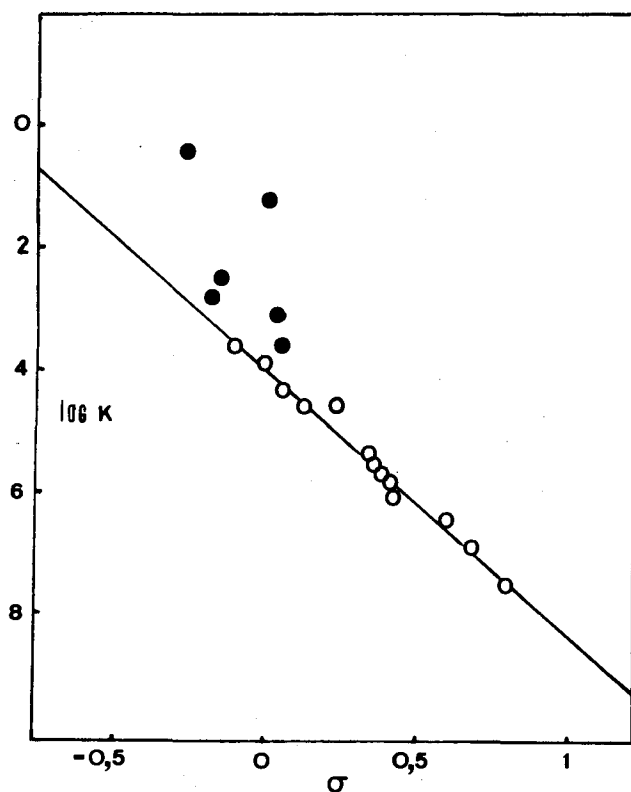
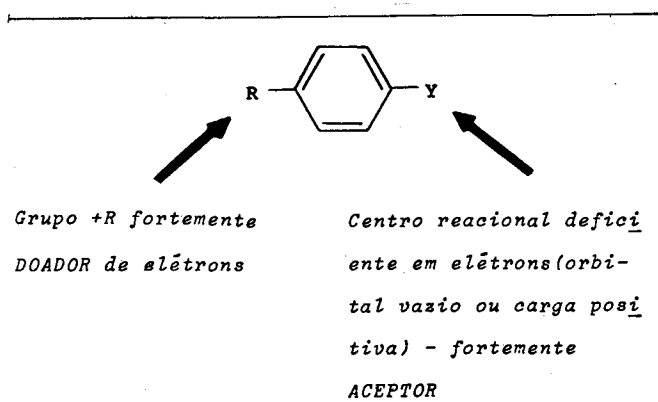


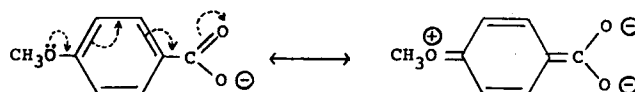
FIGURA III – Gráfico de Hammett mostrando desvios para substituintes (+R) devidos a um centro de reação conjugado deficiente em elétrons — ionização de cloretos de *t*-cumila *para*-substituídos (●, grupos +R).



O emprego de constantes σ^- e σ^+ , além de ampliar a aplicabilidade da equação de Hammett, permitiu a obtenção de informações importantes sobre a estrutura do estado de transição.

Constantes σ^n

Em 1959 Van Bekkun, Verkade e Wepster^{4,9} chamaram atenção para o fato de que, em alguns carboxilatos de ácidos benzóicos *meta* — ou *para*-substituídos também houvesse conjugação cruzada. Por exemplo, no caso do *para*-metoxibenzoato haveria a seguinte estabilização extra:

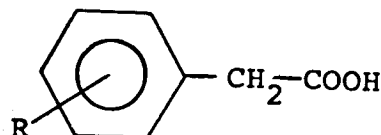


Escolheram, então, ácidos benzóicos *meta* — ou *para*-substituídos nos quais não houvesse possibilidade de haver conjugação cruzada, para os quais determinaram os valores de sigma correspondentes, a que denominaram *sigmas primários*. Com os valores de σ primários fizeram determinação do valor de ρ para uma grande série de reações as quais é possível a aplicação da equação de Hammett. Com esses valores de ρ calcularam os valores de σ para grupos que pudessem efetuar conjugação cruzada e a essa nova coleção denominaram *sigmas normais* os quais receberam a notação de σ^n .

Embora tenham se constituído em contribuição interessante, os valores de σ^n determinados por esses autores sofrem influências da reação considerada, distanciando-se, portanto, da clássica denominação de *constante de grupo*, independentes, por definição, do sistema reacional empregado na sua determinação.

Constantes σ^o

Outra maneira de evitar a influência da conjugação cruzada nas correlações efetuadas com ácidos benzóicos *meta* — ou *para* — substituídos foi idealizada por Yukawa, Tsuno e Sawada^{5,1}. Estes pesquisadores definiram uma nova coleção de sigmas, simbolizadas por σ^o e definidas por $\log(K/K^o)$ para a hidrólise de fenilacetatos de etilas *meta* e *para*-substituídos:

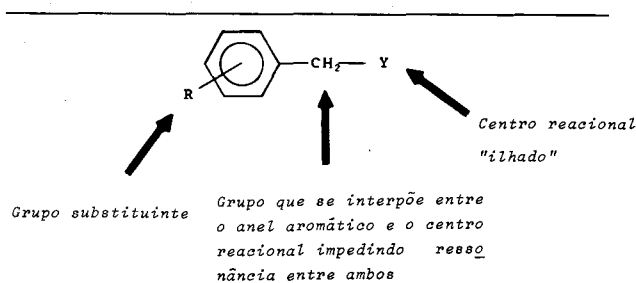


Nesses compostos o grupo metileno, intercalado entre o anel aromático e o grupo carboxílico, impede a conjugação cruzada. Taft⁴⁷ havia determinado valores de σ^0 baseados nas constantes de ionização de ácidos fenilacéticos *m/p* - substituídos, porém os valores de ρ eram muito pequenos, tornando os resultados imprecisos.

Os valores determinados para σ^0 são muito próximos dos valores encontrados para σ^{II} e para σ , com exceção dos grupos NH_2 , OH e OCH_3 , que são aqueles mais afetados pela conjugação cruzada.

As constantes σ^0 têm sido aplicadas com êxito a casos em que o centro de reação se encontra *ilhado* e podem ser interpretados como constantes indutivas do grupo RC_6H_4 .

As constantes σ^0 podem ser aplicadas, portanto, a sistemas com as seguintes características:



Valores selecionados de σ^0 encontram-se na Tabela III.

Separação dos efeitos indutivos e de ressonância.

O efeito polar que os anéis *meta* — ou *para*-substituídos exercem sobre o centro de reação é consequência dos efeitos indutivos e de ressonância que o substituinte exerce sobre o anel aromático. O grupo metoxila, como visto anteriormente, exerce efeito indutivo $-I$ e $+R$ — o primeiro predomina na posição *meta* e o segundo na posição *para*. Este fenômeno é evidenciado pelos valores das constantes de ionização dos ácidos metoxibenzóicos: $3,38 \times 10^{-5} \text{M}^{-1}$ para o ácido *para*-metoxibenzóico e de $8,17 \times 10^{-5} \text{M}^{-1}$ para o ácido *meta*-metoxibenzóico. O valor de K_a do próprio ácido benzóico situa-se entre ambos e é igual a $6,27 \times 10^{-5} \text{M}^{-1}$.

A dissecação das constantes sigma em seus componentes indutivo e de ressonância forneceria duas novas escalas de grande interesse teórico e possibilitaria possíveis correlações em sistemas onde a equação de Hammett simples não se aplica.

Taft e Lewis⁴⁶ foram os primeiros pesquisadores a sugerir a possibilidade de conhecer-se, separadamente, a contribuição desses efeitos por grupos substituintes a partir da posição *meta* e *para* do anel benzênico, através das seguintes equações:

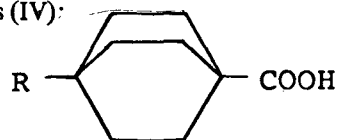
$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (8)$$

$$\sigma_m = \sigma_I + \alpha\sigma_R \quad (9)$$

Admitiu-se que o efeito indutivo, expresso por σ_I , fosse igual nas posições *meta* e *para*. O efeito de ressonância, expresso por σ_R , contribuiria para σ_m indiretamente, corrigido pelo coeficiente α .

Para valores de σ primários, baseados na ionização de ácidos benzóicos, foi sugerido o valor de $\alpha = 0,33$, embora esse sistema não fosse considerado ideal.

Várias séries de reações foram então utilizadas para definir as constantes σ_I , como sistemas rígidos porém não conjugados, como os ácidos biciclo $[[2,2,2]]$ octano-1-carboxílicos 4-substituídos (IV):



IV

Observa-se que, nesses sistemas não é possível a manifestação do efeito mesomérico de substituintes R, operando apenas seu efeito indutivo. O resultado mais importante fornecido por esses estudos é que as constantes σ_I de substituintes são concordantes e independentes do sistema empregado para sua determinação, constituindo-se, portanto, em valores altamente confiáveis e reprodutíveis. Valores selecionados de σ_I encontram-se na Tabela IV.

Torna-se possível, portanto, a determinação dos valores de σ_R a partir da equação (8) e (9) e dos valores dos diversos tipos de constantes sigma — σ , σ^0 , σ^- e σ^+ .

Valores selecionados de σ_R , σ_R^0 , σ_R^- e σ_R^+ encontram-se na Tabela IV.

Equação de Hammett expandida

A maior importância da separação dos parâmetros sigma em seus componentes indutivo e de ressonância, representados por σ_I e σ_R é a possibilidade do emprego de uma equação de Hammett expandida, que seja capaz de expressar as contribuições isoladas dos efeitos indutivos e de ressonância^{10,45}:

$$\log k = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R + \log k^0 \quad (10)$$

Essa equação, que pode ser também aplicada a equilíbrios, permite calcular a susceptibilidade da reação aos efeitos indutivos e de ressonância de substituintes a partir das posições *meta*, *para* e mesmo da posição *orto* do anel benzênico e tem sido aplicada, com êxito, a vários sistemas em que a equação de Hammett simples não fornece boas correlações^{10,19}.

Efeito orto

A aplicação da equação de Hammett a sistemas em que a introdução do substituinte se faz em ponto distante do centro de reação, como em sistemas aromáticos *meta* — ou *para*-substituídos, considera apenas a atuação dos efeitos eletrônicos e é possível detalhar-se bem as relações entre estrutura química e reatividade. Quando, porém, o grupo substituinte é introduzido próximo ao centro de reação, como em sistemas aromáticos *orto*-substituídos, podem operar outros efeitos além dos eletrônicos usuais, como efeito estérico, efeitos de campo, ligações de hidrogênio e outros.

TABELA IV – Valores selecionados de σ_I , σ_R , σ_R^0 , σ_R^- e

Substituinte	σ_R^+				
	σ_I	σ_R	σ_R^0	σ_R^-	σ_R^+
CH ₃	-0,05	-0,07	-0,10	-	-0,24
COCH ₃	0,28	0,05	0,18	0,45	-
NH ₂	0,10	-0,78	-0,48	-	1,4*
NO ₂	0,63	0	0,19	0,44	0,16*
OH	0,25	-0,68	-0,40	-	-1,2
OCH ₃	0,25	-0,63	-0,41	-	-1,13
F	0,52	-0,59	-0,35	-	-0,71
Cl	0,47	-0,35	-0,20	-	-0,47
Br	0,45	-0,34	-0,19	-	-0,34
I	0,39	-0,23	-0,12	-	-0,35
CN	0,56	0	0,07	0,19	-
COOH	0,34	0,03	0,16	0,34	-
COOR	0,30	0,03	0,16	0,24	-

* Valor calculado de acordo com a Tabela III.

Vários autores propuseram tratamentos para analisar a influência desses fatores, que constituem o chamado *efeito orto*, como Taft⁴⁴, Pragerová e Bekárek³⁹, Fujita²⁴, Charton^{11, 12, 15} e Shorter^{8, 41, 42}, entre outros^{2, 3, 4}.

Analogamente à determinação dos diversos tipos de constantes σ , foram propostos valores de constantes sigma *orto*, simbolizadas por σ_O , para substituintes nesta posição do anel benzênico. A determinação desses valores baseou-se em diferentes séries de reações, porém os resultados não se mostraram satisfatórios uma vez que os valores de σ_O para dado substituinte variam enormemente com a reação estudada⁹.

O autor que mais se dedicou ao estudo do *efeito orto* foi Charton^{10, 11, 12, 15}. Analisando cuidadosamente os trabalhos encontrados na literatura e empregando a equação de Hammett expandida, concluiu esse autor que o *efeito orto* é causado, principalmente, pela diferente contribuição dos efeitos indutivo e de ressonância que determinado grupo substituinte proporciona quando se localiza na posição *orto* em relação ao centro reacional. O papel desempenhado pelo *efeito estérico* seria, portanto, desprezível.

Escolha dos substituintes.

o critério de escolha dos substituintes é muito importante na aplicação da equação de Hammett a determinada série de compostos. Segundo Ehrenson e colaboradores¹⁹ uma série bem caracterizada de compostos deve abranger, no mínimo, os seguintes substituintes: dois dos grupos doadores de elétrons por ressonância – NMe₂, NH₂, OH ou OMe; dois grupos aceptores de elétrons por ressonância – CF₃, COOR, Ac, CN ou NO₂; grupo CH₃ e H; dois dos halogênios – mas não Cl e Br¹².

A literatura dispõe de muitas compilações de constantes σ e ρ , entre as quais podemos citar as de Jaffé³¹, Van Bekkun, Verkade e Wepster⁴⁹, Exner^{20, 21}, Shorter⁴¹ e Hans-

ch³⁰. Essa última traz uma listagem completa e atualizada de parâmetros eletrônicos, estéricos e hidrofóbicos disponíveis, efetuada por computador. A compilação efetuada por Exner²¹ constitui seleção criteriosa e crítica de constantes sigma e fornece boa orientação para a escolha dos parâmetros adequados.

Não é difícil encontrarem-se na literatura ou em trabalhos de teses, séries mal delineadas, de compostos com número muito reduzido de dados experimentais, escolha de substituintes não representativos dentro dos limites da escala dos valores de σ ou tratamento estatístico insuficiente, o que muito compromete a discussão e confiabilidade dos resultados.

Análise estatística das correlações

Ao se aplicar a equação de Hammett a determinada série de dados experimentais deve-se efetuar uma análise estatística cuidadosa para se verificar a qualidade do ajuste das correlações. Jaffé³¹, em sua clássica revisão sobre a equação de Hammett, propôs, como critério de avaliação, o emprego do coeficiente de correlação da reta traçada com os pontos experimentais. Quando esse fosse maior do que 0,99 a correlação seria considerada excelente; quando compreendido entre 0,99 e 0,95 a correlação seria considerada satisfatória; quando compreendido entre 0,95 e 0,90, a correlação seria considerada razoável e quando fosse inferior a esse valor, seria considerada insatisfatória.

Recentemente foram propostos outros critérios estatísticos para se avaliar a qualidade do ajuste da equação aos resultados experimentais, considerando outros fatores como o número de pontos e a inclinação da reta. Quando o valor de ρ é pequeno, mesmo uma boa reta pode fornecer valor insatisfatório para o coeficiente de correlação¹⁷.

Charton¹² propôs o emprego do teste F, juntamente com o número de graus de liberdade, para indicar o nível de confiança (NC) de uma correlação. Deste modo, esta seria avaliada da seguinte maneira: NC > 99%, excelente; NC = 99%, muito boa; 97,5 a 98%, boa; 95%, razoável; 90%, insatisfatória e < 90%, não satisfatória. É importante aplicar também o teste "t" de Student para avaliar a significância dos coeficientes de regressão – ρ , $\log k^o$ ou $\log K^o$.

Outros trabalhos sobre tratamentos estatísticos aplicados a relações lineares de energia livre podem ser encontrados na literatura^{16, 35, 41}.

Aplicações da equação de Hammett

Uma aplicação prática e imediata da equação de Hammett é a predição de valores de constantes de velocidade e de equilíbrio de reações: até 1953, a partir de pouco mais de 3.000 desses valores obtidos experimentalmente, foi possível prever cerca de 40.000 novos valores.

Entre vários métodos propostos para predição de valores de pK_a de substâncias orgânicas³⁸, o emprego da equação de Hammett ocupa lugar de destaque. Citam-se, como exemplos, predições de valores de pK_a a partir das seguintes equações:

Para ácidos benzóicos: $\text{pk}_a = 4,20 - 1,00 \Sigma\sigma$ (11)

Para piridinas: $\text{pk}_a = 4,90 - 5,90 \Sigma\sigma$ (12)

Para 4-piridonas: $\text{pk}_a = 11,12 - 4,28 \Sigma\sigma$ (13)

A aplicação mais importante consiste, no entanto, na discussão dos coeficientes ρ e σ , que fornecem auxílio precioso na elucidação de mecanismos de reação. Nesse sentido até os desvios da linearidade podem detectar processos competitivos, consecutivos ou outros fenômenos.

A principal causa dos desvios reside na complexidade do mecanismo da reação considerada — uma vez que o mecanismo deve se manter constante na série estudada e devam se manter inalteradas as estruturas dos reagentes e produtos — para haver conformidade com a equação de Hammett. Vários tipos de desvios são bem conhecidos e caracterizados, sendo de grande valia na elucidação de mecanismos de reação. Esses são bem discutidos e analisados por Exner, em sua excelente revisão sobre a equação de Hammett²⁰.

A discussão das constantes σ em termos de efeitos indutivos e mesoméricos caracteriza muito bem o estado eletrônico de determinado substituinte, como visto anteriormente. Além disso, a necessidade do emprego de valores de σ , σ^- , σ^+ ou σ^0 pode prestar valiosos esclarecimentos sobre mecanismos de reação e na verificação da existência de conjugação e distribuição de cargas no estado de transição.

A equação de Hammett pode ser também aplicada a sistemas polissubstituídos — considera-se a propriedade das constantes σ serem aditivas — a sistemas aromáticos heterocíclicos³², policíclicos¹⁴ e olefínicos²².

A interação entre uma enzima e seu substrato, bem como a interação entre um fármaco e seu receptor para produzir determinada ação farmacológica são processos sujeitos a fatores estruturais. Assim sendo, é possível o estabelecimento de relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica através de relações lineares de energia livre, como a equação de Hammett, simples ou expandida. Em sistemas biológicos, contudo, são extremamente importantes os fatores hidrofóbicos, uma vez que os compostos devem atravessar membranas celulares para atingir seu local de ação. Uma segunda parte deste trabalho tratará das relações quantitativas entre estrutura química e atividade farmacológica (RQEA) e sua importância na elucidação de mecanismos de ação farmacológica e no planejamento de novos fármacos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luciano do Amaral, profundo conhecedor do assunto em pauta, pela inestimável contribuição na leitura crítica do texto e à Profa. Ivone Carvalho pela revisão das provas tipográficas.

Referências Bibliográficas

1. Amaral, L. do & Bastos, M.P. *J. Org. Chem.*, **36**, 3413 (1971).
2. Bastos, M.P. & Amaral, L. do. *J. Org. Chem.*, **44**, 980 (1979).

3. Bastos, M.P. & Amaral, L. do. *An. Assoc. Bras. Quím.*, **32**, 11 (1981).
4. Bastos-Ceneviva, M.P. "Efeito orto na formação de Fenil-hidrazonas de Benzaldeídos". Universidade de São Paulo. São Paulo, 1978 (Tese de Doutorado).
5. Biggs, A.I.; Robinson, R.A. *J. Chem. Soc.*, **388** (1961).
6. Buisman, J.A.K., eds., *Biological Activity and Chemical Structure*, Elsevier, Amsterdam, 1977.
7. Cammarata, A. in: *Advances in Linear Free Energy Relationships*, cap. 9, (Chapman, N.B. & Shorter, J. eds.), Plenum New York, 1972, p. 401.
8. Chapman, N. B. & Shorter, J., ed. in: *Advances in Linear Free Energy Relationships*, Plenum, New York, 1972.
9. Charton, M. *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 6649 (1969).
10. Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **10**, 81 (1973).
11. Charton, M. *Chemtech*, 502 (1974).
12. Charton, M. *Chemtech*, **5**, 245 (1975).
13. Charton, M. in: *Design of Biopharmaceutical Properties through Pro-drugs and Analogs* (Roche, E.B., ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1977, p. 269.
14. Charton, M. in: *Correlation Analysis in Chemistry — Recent Advances*. Cap. 5 (Chapman, N.B. & Shorter, J., eds.), Plenum, New York, 1978, p. 175
15. Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **13**, 119 (1981).
16. Clementi, S. & Fringelli, F. *Analyt. Chim. Acta*, **103**, 477 (1978).
17. Davis, W.H. & Pryor, W.A. *J. Chem. Educ.* **53**, 285 (1976).
18. Dunn III, W.J. *Eur. J. Med. Chem.* **12**, 109 (1977).
19. Ehrenson, S.; Brownlee, R.T.C. & Taft, R.W. *Prog. Org. Chem.*, **10**, 1 (1973).
20. Exner, O. in: *Advances in Linear Free Energy Relationships*, Cap. 1 (Chapman, N.B. & Shorter, J., eds.), Plenum, New York, 1972, p. 1.
21. Exner, O. in: *Correlation Analysis in Chemistry — Recent Advances*, Cap. 10 (Chapman, N.B. & Shorter, J., eds.), Plenum, New York, 1978, p. 439.
22. Ford, G.P.; Katritzky, A.R.; Topsom, R.D. in: *Correlation Analysis in Chemistry — Recent Advances*, Cap. 6 (Chapman, N.B. & Shorter, J., eds.), Plenum, New York, 1978, p. 269.
23. Gould, R.F., ed., *Biological Correlation — the Hansch Approach*. American Chemical Society, Washington, D.C. 1972.
24. Fujita, T. & Mishioka, T. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **12**, 49 (1976).
25. Hammett, L.P., *J. Amer. Chem. Soc.*, **59**, 96 (1937).
26. Hammett, L.P., *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1940.
27. Hansch, C. *Soc. Chem. Res.*, **2**, 232 (1969).
28. Hansch, C. in: *Drug Design* (E.J. Ariëns, ed.), vol. 1, Academic Press, New York, 1971, p. 1.
29. Hansch, C. in: *Correlation Analysis in Chemistry — Recent Advances*, Cap. 9 (Chapman, N.B. & Shorter, J., eds.), Plenum, New York, 1978, p. 397.
30. Hansch, C. & Leo, A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1979.

31. Jaffé, H.H., *Chem. Rev.*, **53**, 191 (1953).
32. Jaffé, H.H. & Jones, L. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **3**, 209 (1964).
33. Kier, L.B. in: *Physical Chemical Properties of Drugs* Cap. 9 (S. Yalkowsky; A.A. Sinkula e S.C. Valvani, eds.), Dekker, New York, 1980, p. 277.
34. Martin, Y.C., *Quantitative Drug Design. A critical Introduction*, Marcel Dekker, New York, 1978.
35. Martin, Y. C. & Panas, H.N. *J. Med. Chem.*, **22**, 75 (1979).
36. Martin, Y.C. in *Drug Design*, VIII (E.J. Ariëns, ed.), Academic, New York, 1979, p.1.
37. Martin, Y.C., *J. Med. Chem.*, **24**, 229, 1981.
38. Perkin, D.D., in: *Physical Chemical Properties of Drugs*, Cap. 1 (Yalkowsky, S.H.; Sinkula, A.A.; Valvani, S.C., eds.), Dekker, New York, 1980, p. 277.
39. Pragerová, K. & Bekárek, V. *Acta Univ. Palack Olo-muc.*, **49**, 107 (1976).
40. Prous, J.R. Ed. *Quantitative Structure-Activity Relationships in: Design of Bioactive Compounds – QSAR*, Telesymposium, Barcelona, 1983.
41. Shorter, J. *Correlation Analysis in Organic Chemistry*. Cap. 7, Clarendon, Oxford, 1973, p. 91.
42. Shorter, J., *Wiad. Chem.*, **35**, 31 (1981).
43. Stock, L.M. & Brown, H.C., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1**, 35 (1963).
44. Taft, R.W., in: *Steric Effects in Organic Chemistry*, Cap. 1 (Newman, M.S., ed.), Wiley, New York, 1956.
45. Taft, R.W. *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 1045 (1957).
46. Taft, R.W. & Lewis, J. *Amer. Chem. Soc.*, **80**, 2436 (1958).
47. Taft, R.W., *J. Phys. Chem.*, **64**, 1805 (1960).
48. Topliss, J.G., Ed., *Quantitative Structure – Activity Relationships*, Academic Press, New York, 1983.
49. Van Bekkum, H.; Verkade, P.C. & Wepster, B.M. *Rec. Trav. Chim.*, **78**, 815 (1959).
50. Verloop, A.; Hoogenstraaten, W.; Tipker, J. in: *Drug Design*, VII (Ariëns, E.J., ed.), Academic Press, New York, 1976, p. 165.
51. Yukawa, Y.; Tsuno, Y. & Sawada, M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 2274 (1966)

ARTIGO

NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS – PARTE II – ESTEREOQUÍMICA FUNDAMENTAL

R. Bicca de Alencastro e Laura F. Wircker

*Instituto de Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro*

Recebido em 30/11/1983, 04/04/1984

1. INTRODUÇÃO

No trabalho anterior desta série¹ foi tratada a nomenclatura de hidrocarbonetos e de sistemas heterocíclicos fun-

damentais. Apresentamos, agora, uma proposta de nomenclatura onde se leva em conta a estereoquímica dos compostos orgânicos que se baseia nas recomendações de 1974 da comissão da IUPAC para a Nomenclatura de Química Orgânica. “Regras para a Nomenclatura da Química Orgânica. Seção E: Estereoquímica”². A dificuldade desta parte da Nomenclatura é a necessidade de definir conceitos, além de estabelecer a nomenclatura propriamente dita dos compostos. São palavras da Comissão:

“Os conceitos em estereoquímica, isto é, da química no espaço tridimensional, estão presentemente em processo de rápida expansão não apenas na química orgânica, mas também na bioquímica, na química inorgânica e na química de macromoléculas. Com freqüência, o que interessa a uma área da química difere do que interessa a outra, até mesmo no que diz respeito ao mesmo fenômeno. A rápida evolução e a diversidade de interesses conduzem naturalmente ao desenvolvimento de vocabulários especializados e a definições que diferem, por vezes, de um a outro grupo de especialistas até mesmo dentro da mesma área da química.

As Regras da Seção E ocupam-se, apenas, dos aspectos fundamentais da estereoquímica. Outros aspectos do assunto estão sendo estudados. O presente trabalho tem dois objetivos: prescrever termos para os conceitos básicos que possam promover uma linguagem comum a todas as áreas da estereoquímica, e definir como podem estes termos ser incorporados, quando necessário, aos nomes dos compostos individuais. A maior parte destas Regras não faz senão sistematizar práticas já existentes, freqüentemente bastante antigas. Outras, entretanto, utilizam velhos conceitos adaptados a situações novas. Outras, ainda, são matéria nova e sujeita a controvérsias. A Comissão reconhece que campos bem definidos necessitam nomenclaturas especializadas. Em alguns casos, tais como carboidratos, amino-ácidos, peptídeos e proteínas, e esteróides, já existem regras aceitas internacionalmente. Em outros campos, estudos estão em andamento”.

2. REGRAS DE NOMENCLATURA

A estrutura espacial de um composto é indicada por um ou mais prefixos. Estes prefixos não mudam, naturalmente, o nome ou a numeração do composto em si. Assim, enantiômeros, diastereoisômeros e isômeros cis-trans recebem nomes que diferem apenas pelos prefixos que indicam a estereoquímica. As únicas exceções são as dos nomes vulgares que têm implicações estereoquímicas (por exemplo, ácido fumárico, colesterol).

Observação: Em alguns casos (Veja as regras 2.2.3 e 2.3.1), podem ser utilizadas relações estereoquímicas para decidir entre numerações alternativas igualmente permitidas.

1. Tipos de isomeria

1.1. Os termos gerais, abaixo, são relevantes para a compreensão das regras de nomenclatura envolvendo estereoquímica que se seguem:

(a) O termo estrutura pode ser usado em conexão com qualquer aspecto da organização da matéria.