



**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química**

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS CATALISADORES,
MODELOS NÃO-MIMÉTICOS DE FOSFATASES E
RELAÇÕES LINEARES DE ENERGIA-LIVRE**

Tiago Antônio da Silva Brandão

**Florianópolis
2007**

Tiago Antônio da Silva Brandão

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS CATALISADORES,
MODELOS NÃO-MIMÉTICOS DE FOSFATASES E
RELAÇÕES LINEARES DE ENERGIA-LIVRE**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química (área de concentração: Química Orgânica) da Universidade Federal de Santa Catarina, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera

Florianópolis

2007

Brandão, Tiago Antônio da Silva

Desenvolvimento de novos catalisadores, modelos não-miméticos de fosfatases e relações lineares de energia-livre. / Tiago Antônio da Silva Brandão – Florianópolis, 2007.

160f.

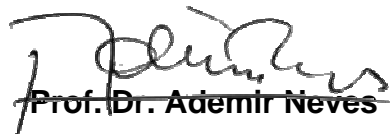
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química.

Título em inglês: Development of new catalysts, non-mimetic models of phosphatases and linear free energy relationships.

1. monoéster de fosfato. 2. catálise. 3. lantanídeos. 4. ligação de hidrogênio. 5. RLEL.

Tiago Antônio da Silva Brandão

**Desenvolvimento de novos catalisadores,
modelos não-miméticos de fosfatases e
relações lineares de energia-livre**



~~Prof. Dr. Ademir Neves~~

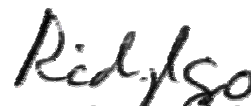
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Química

Tese aprovada em 9 de fevereiro de 2007 como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Química, Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina. A banca examinadora foi formada pelos professores:



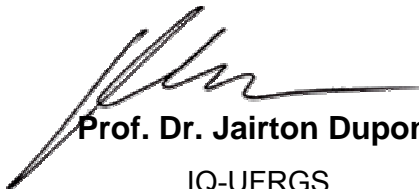
Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera

Orientador



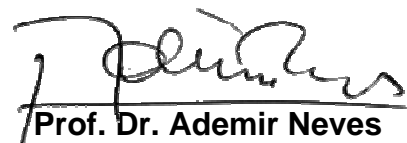
Prof. Dr. Ricardo Luiz Longo

Relator, UFPE



Prof. Dr. Jairton Dupont

IQ-UFRGS



Prof. Dr. Ademir Neves

UFSC



Prof. Dr. César Zucco

UFSC



Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

UFSC

À minha esposa

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Faruk Nome, pela orientação que conduziu este trabalho com maestria. Sua visão crítica sobre os aspectos da Química e da vida que foram tanto quanto esta tese, fundamentais para a minha formação. Também, pela amizade, por aquele churrasco feito com o “molho secreto” e os momentos de cafezinho cercado de piadas.

Aos Professores: Ricardo Longo (UFPE) e Willian Rocha (UFMG), pela disponibilização de recursos computacionais, auxílio e orientação com os cálculos teóricos; Miguel Caro e Adailton Bortoluzzi (UFSC), o primeiro, pelo auxílio com os experimentos de Ressonância Magnética Nuclear e o segundo, pela realização dos experimentos de Difractometria de Raios-X; e Francisco Nart (USP-São Carlos, *in memoriam*) pelo auxílio e disponibilização da estrutura de seu laboratório na realização dos experimentos de ATR-IR.

À minha família, pelo incentivo, paciência e compreensão. Os quais, mesmo sem entender nada, escutaram minhas reflexões sobre Química. Desculpem! Mas ainda não acabou!

Aos colegas de laboratório (Lab. 210 e 203), pelas discussões intermináveis sobre política, religião e Química, pela atmosfera de alegria, os cafezinhos, as cervejadas, as piadas... Sentirei falta desse tempo que passou.

Aos colegas que fiz no Departamento de Química, pelos reagentes e pelas dicas de última hora.

Aos funcionários desta universidade, principalmente, a Grace e ao Jadir, da secretaria de pós-graduação, pelos momentos de descontração, o conhecimento da estrutura política e social que fazem a “máquina” funcionar.

Ao CNPq e a UFSC, pelo apoio financeiro.

“A prova dos fatos torna todo o discurso inútil”

Esopo

RESUMO

No desenvolvimento de novos catalisadores, modelos não-miméticos de fosfatases e relações lineares de energia livre, três assuntos foram abordados:

i. os complexos entre lantanídeos trivalentes ($Ln = La, Sm, Eu, Tb$ e Er) e 8QP (8-quinolil fosfato), em que se observou a formação de um complexo altamente estável $[Ln.8QP]^+$ durante a reação de hidrólise de 8QP. Dependendo do lantanídeo, o complexo decompõe aos produtos diretamente ou através da participação de um segundo lantanídeo. As reações foram fortemente catalisadas, exibindo fatores superiores a 10^7 vezes e cálculos computacionais B3LYP/ECP demonstraram ser motivada pela estabilização do grupo de saída, com favorecimento de um mecanismo dissociativo.

ii. a catálise ácida-geral intramolecular em IMPP (2-(2'-imidazolinil)fenil fosfato), em que a reação de hidrólise da espécie catiônica $IMPP^+$ (fosfato como um grupo neutro) foi 10^4 vezes mais rápida em relação a um aril fosfomonoéster simples. A análise da estrutura cristalina de $IMPP^\pm$ e dos resultados cinéticos revelou que o efeito catalítico ocasionado pela transferência intramolecular do próton segue a ordem $IMPP^+ > IMPP^\pm > IMPP^-$, a qual foi demonstrada através de estudos computacionais serem dependentes de fatores conformacionais. Quando a ligação de hidrogênio é preservada com o átomo de oxigênio arílico do grupo de saída há um forte efeito catalítico, mas se a ligação de hidrogênio ocorre com os átomos de oxigênio do grupo fosfato o efeito catalítico não é observado.

iii. a relação entre parâmetros estruturais e cargas efetivas. Examinou-se o aumento da demanda eletrônica em ligações R-O-X, sendo $X = P$ ou S . Observou-se uma relação linear permitindo agrupar em uma única relação dois parâmetros importantes para o estudo de reações. Mesmo incipiente, a relação mostrou-se útil para a descrição experimental de parâmetros estruturais, sendo adequada para a predição de cargas efetivas e avaliação de mecanismos.

Palavras-chave: monoéster de fosfato, hidrólise, catálise, lantanídeos, ligação de hidrogênio, RLEL, carga efetiva.

ABSTRACT

In the development of new catalysts, phosphatase models and linear free energy relationships, three subjects were studied:

i. complexes between trivalent lanthanides (Ln = La, Sm, Me, Tb and Er) and 8QP (8-quinolyl phosphate), where it was observed that 8QP hydrolysis goes through a highly stable complex, $[\text{Ln}\cdot 8\text{QP}]^+$, which depending on the lanthanide decomposes into products, either directly or assisted by another lanthanide. The reactions exhibit rate constants enhancements superior to 10^7 times and B3LYP/ECP calculations showed that it is driven by the leaving group stabilization, favoring a dissociative mechanism.

ii. intramolecular general-acid catalysis on IMPP (2-(2'-imidazolium)phenyl phosphate), the cationic specie IMPP^+ (as the phosphoric acid) exhibits a catalytic factor of 10^4 in comparison to a simple aryl phosphate monoester. The analysis of the IMPP^\pm crystal structure and kinetic results revealed that the catalytic effect caused by the intramolecular proton transfer has the following trend, $\text{IMPP}^+ > \text{IMPP}^\pm > \text{IMPP}^-$, established by theoretical studies as being conformational dependent. When the hydrogen bond is conserved with the leaving group aryloxy oxygen a strong catalytic effect is observed, however if the hydrogen bond occurs with the phosphate oxygen atoms the catalytic effect disappears.

iii. correlation between structural parameters and effective charges, the increase of the electronic demand was examined in R-O-X bonds, where X = P or S, observing a linear relationship. Thus, describing in a simple relationship two important parameters for reaction studies. Although it is preliminary, the relationship was useful for the experimental description of structural parameters, being helpful for effective charge prediction and evaluation of mechanisms.

Keywords: phosphate monoester, hydrolysis, catalysis, lanthanides, hydrogen bonding, LFER, effective charge.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de More O'Ferrall-Jencks para o ataque nucleofílico de N sobre um monoéster de fosfato dianiônico.....	20
Figura 2. Modelo esquemático das interações entre o estado de transição de uma reação catalisada pela fosfatase alcalina.....	29
Figura 3. Modelo esquemático das interações entre o estado de transição de uma reação catalisada pela fosfatase ácida.....	30
Figura 4. Raios iônicos para lantanídeos de carga +3 e números de coordenação (NC) 6, 8 e 9.....	33
Figura 5. Logaritmo das constantes de estabilidade dos complexos entre lantanídeos e tampões biológicos.....	35
Figura 6. Constantes de primeira-ordem para a hidrólise do BNPP, NPP e NPA em função da concentração do íon lantânio na presença de 20 mM de BTP, pH 9,0 e 25 °C.....	38
Figura 7. Constantes de primeira-ordem para a hidrólise de 13a e 13b em função da concentração do íon lantânio, pHs 7,43 e 7,50, respectivamente, a 30 °C.....	40
Figura 8. Porcentagem dos complexos formados por 2 mM de Pr^{3+} e 20 mM de BTP em função do pH a 25 °C (curvas da distribuição de espécies), e constantes de velocidades observada para a hidrólise do BNPP sob as mesmas condições.....	41
Figura 9. Dependência dos valores de k_2 para a hidrólise de BNPP na presença de lantanídeos com diferentes raios iônicos, a pH 7,0 e 50 °C.....	43
Figura 10. Relação entre o comprimento de ligação Ln-F de medidas teóricas (CISD+Q/ECP _D) e experimentais de complexos LnF_3	46
Figura 11. Comprimento da ligação Ln-N <i>versus</i> o raio do Ln^{3+} para um complexo $\text{Ln}(\text{NH}_2)_3$ utilizando B3PW91/6-31G(<i>d,p</i>) e o ECP _D de caroço pequeno e grande.....	47
Figura 12. Cargas populacionais de Mulliken (M) e de Hirshfeld (H) em $\text{Cp}_2\text{LnX}(\text{THF})$ (Ln = La, Gd e Lu; X = F, Cl, Br e I).....	49
Figura 13. Estrutura obtida por modelagem molecular para o 8-(metoxicarbonil)-1-naftoato demonstrando a distância e ângulo de ataque entre os centros nucleofílicos e eletrofílicos.....	53
Figura 14. Esquemas das reações de catálise ácida-geral e específica para a hidrólise de um éster carbonílico e básica-geral e específica para formação de um alceno.....	55
Figura 15. Seção da coordenada de reação para a hidrólise básica dos benzoatos de metila substituídos.....	58
Figura 16. Distâncias e ângulos de três compostos com interações intramoleculares entre os grupos amino e carbonila.....	63
Figura 17. Espectro de RMN ^1H para 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato em D_2O a 200 MHz.....	70
Figura 18. Espectro de RMN ^1H para 8-quinolil hidrogenofosfato em D_2O a 200 MHz.....	70
Figura 19. Absorvância em 257nm em função do tempo para a reação de hidrólise de 8-quinolil hidrogenofosfato na presença 1,28mM de La^{3+} e 0,98mM de Eu^{3+} , pH 7,00, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	72
Figura 20. (a) Titulação potenciométrica de 0,01mmol de 8QP, $I = 0,1$ (KCl) e 25,0 °C; (b) distribuição de espécies de acordo com os pK_a s calculados: (1) $4,30 \pm 0,01$ e (2) $6,62 \pm 0,02$	78

Figura 21. Titulação espectrofotométrica de 8QP: (a) Espectros de UV-Vis nos pHs 2,02, 4,94 e 7,75; e, (b) Absorvância em 242 e 247 nm como função do pH a 25,0 °C.....	79
Figura 22. Titulação espectrométrica de 8QP: (a) RMN ¹ H; e, (b) RMN ¹³ P, em D ₂ O e a 25,0 °C.....	81
Figura 23. Espectros de UV-Vis de soluções 33,3µM de 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) e 8-quinolinol (8QOH) na presença de diferentes concentrações de La ³⁺ , pHs 6,4, 7,0 e 8,0, a 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	82
Figura 24. Absorvância em 257nm do complexo entre [La.8QO] ²⁺ versus as concentrações de La ³⁺ em diferentes pHs, 0,01M de BTP e 25,0 °C; pHs 7,00, 7,25, 7,50, 8,00 e 8,50.....	84
Figura 25. Constantes de associação entre 8-quinolinolato e La ³⁺ em função do pH, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	86
Figura 26. Espectros de UV-Vis de soluções 33,3µM de 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) e 8-quinolinol (8QOH) na presença de diferentes concentrações de Sm ³⁺ , Eu ³⁺ , Tb ³⁺ e Er ³⁺ , pH 7,0, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	88
Figura 27. (a) Absorvância em 257nm do complexo [Ln.8QO] ²⁺ versus as concentrações de Ln ³⁺ , pH 7,00, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	88
Figura 28. Constantes de associação entre 8-quinolinolato e Ln ³⁺ e absorvância máxima do complexo [Ln.8QO] ²⁺ em função dos raios iônicos dos lantanídeos indicados, pH 7,00, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	89
Figura 29. Constantes de velocidade observada para a hidrólise de 8QP em função da concentração de diferentes lantanídeos e pHs (a-e) ; em (f) estão representados as curvas somente a pH 7,00, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	91
Figura 30. Espectros de ATR-IR (ordenada em transmitância) para soluções aquosas 1,0mM de 8QP e Na ₂ HPO ₄ na ausência (a) e presença de 2,0mM de La ³⁺ (b) . Na presença de La ³⁺ os espectros foram obtidos em pH 7,0 e na ausência nos pHs 9,0 (8QP) e 7,0 (Pi).....	93
Figura 31. Espectros de ATR-IR (ordenada em absorvância) no início e final da reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos indicados; soluções aquosas com concentração inicial de 1,0mM de 8QP e concentrações de 2,0mM de La ³⁺ , Sm ³⁺ e Er ³⁺ e 1,0mM de Eu ³⁺ e Tb ³⁺ , 0,01M de BTP e 25 °C.....	94
Figura 32. Perfis cinéticos nos números de onda indicados para a reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos indicados; soluções aquosas com concentração inicial de 1,0mM de 8QP e concentrações de 2,0mM de La ³⁺ , Sm ³⁺ e Er ³⁺ e 1,0mM de Eu ³⁺ e Tb ³⁺ , 0,01M de BTP e 25 °C.....	96
Figura 33. Logaritmo da constante de associação dos complexos [Ln.8QP] ⁺ em função do raio iônico dos lantanídeos a pH 7,00 e pH 7,50, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	98
Figura 34. As linhas representam as curvas de distribuição de espécies para complexos hidroxido/BTP/Ln ³⁺ ; as constantes de velocidade <i>k</i> ₁ e <i>k</i> ₂ a 10mM de Ln ³⁺ estão a 25 °C e 0,01M de BTP.....	101
Figura 35. Logaritmo de <i>k</i> _{obs} ou <i>k</i> ₁ para a reação de hidrólise na ausência e presença de de La ³⁺ , 25,0 °C.....	102
Figura 36. Estruturas otimizadas e parâmetros geométricos em Å para 8QP ²⁻ e [8QP(H ₂ O) ₃] ²⁻ obtidos ao nível B3LYP com as funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G).....	103
Figura 37. Reação de hidrólise de 8QP na ausência de lantanídeos. Coordenada de reação para um mecanismo do tipo dissociativo. Cada estrutura foi otimizada ao nível B3LYP com as funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G).....	106

- Figura 38.** Reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos. Coordenada de reação para um mecanismo do tipo dissociativo. As estruturas mostradas são aquelas otimizadas com La^{3+} , mas são muito similares às obtidas para os demais lantanídeos. Cada estrutura foi otimizada ao nível B3LYP com as funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G)..... 106
- Figura 39. (a)** Titulação potenciométrica de 0,01mmol de IMPP, $I = 0,1$ (KCl) e 25,0 °C; **(b)** distribuição de espécies de acordo com os pK_a s calculados: (1) $4,67 \pm 0,02$ e (2) $7,47 \pm 0,04$ 113
- Figura 40.** Titulação espectrofotométria de IMPP: **(a)** Espectros de UV-Vis nos pHs 3,0, 6,0 e 9,0; e, **(b)** Absorvância em 295 nm e deslocamentos RMN ^{31}P como função do pH ou pD a 25,0 °C, respectivamente..... 114
- Figura 41.** Logaritmo das constantes de velocidade observada em função do pH ou H_0 (pH < 0) para a reação de hidrólise de IMPP a 60,0 °C; dados cinéticos com e sem correção pela atividade da água..... 116
- Figura 42.** Determinações dos valores de w e φ de Bunnett, $\log k_{\text{obs}} + H_0$ em função de $\log a_w$ ou $H_0 + \log[\text{HCl}]$, respectivamente..... 117
- Figura 43.** Estrutura molecular e esquema de numeração de IMPP $^{\pm}$ e de HPI, mostrando para IMPP $^{\pm}$ elipsóides com 40% de probabilidade..... 121
- Figura 44.** Dependência dos comprimentos das ligações C-O e P-O $_{\text{fenol}}$ com o pK_{lg} de monoânions de fosfomonoésteres. A soma das duas ligações é efetivamente constante como demonstrado pelo coeficiente angular igual a zero, onde $(l_{\text{C-O}} + l_{\text{P-O}})/2$. As regiões hachuradas correspondem aos comprimentos de ligação de IMPP $^{\pm}$ de acordo com a região possível para o pK_{lg} 124
- Figura 45.** Estruturas e parâmetros geométricos para as espécies IMPP $^+$, IMPP $^{\pm}$ e IMPP $^-$, e ΔE ($E_b - E_a$) para o equilíbrio entre os confôrmeros com ligações de hidrogênio intramoleculares NH \cdots O fosfatídico e NH \cdots O fenólico. Os comprimentos de ligações estão em Å e os diedros em graus; as estruturas foram obtidas ao nível B3LYP/PCM utilizando as funções de bases 6-31G*, com uma função difusa e de polarização p explicitamente adicionadas para os átomos de O, N e H..... 126
- Figura 46.** Correlações lineares entre estrutura e reatividade, pK_{lg} versus os comprimentos das ligações C-O e P-O para triésteres de fosfato e fosfortioato, diésteres de fosfato, monoânions e diânions de monoésteres de fosfato..... 138
- Figura 47.** Correlações lineares entre estrutura e reatividade, pK_{lg} versus os comprimentos das ligações C-O e S-O para monoânions de ésteres de sulfato, e ésteres de sulfonatos arílicos – 4-Me, 3-NO $_2$, 2- e 4-NO $_2$ 142
- Figura 48.** Relações lineares entre os pK_{lg} e os comprimentos das ligações P-O e S-O. Em **a**, sistema C-O-P: triésteres de fosfato e fosfortioato, diésteres de fosfato, monoânions e diânions de monoésteres de fosfato; em **b**, sistema C-O-S: monoânions de ésteres de sulfato, ésteres de sulfonatos arílicos – 4-Me, 3-NO $_2$, 2- e 4-NO $_2$ e ésteres de sulfamatos..... 143
- Figura 49.** Relações entre as cargas efetivas e os valores de θ 146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Constantes de acidez e de estabilidade ($\log K_{\text{ass}}$) em água para complexos com Ln^{3+} a 25 °C.....	35
Tabela 2. Constantes de velocidade para a hidrólise do BNPP na presença de diferentes lantanídeos e 20 mM de BTP a 25 °C.....	44
Tabela 3. Configuração eletrônica mais estável de complexos $\text{Ln}(\text{NH}_3)_2$ calculados ao nível B3PW91/6-31G(<i>d,p</i>) com um ECP _D de caroço pequeno.....	47
Tabela 4. Comprimentos de ligações de acetais axiais tetrahidropiranílicos em função das constantes acidez dos ácidos conjugados de RO^-	65
Tabela 5. Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento para a estrutura do IMPP.....	75
Tabela 6. Valores das K_{ass} e A_c para o complexo $[\text{La.8QO}]^{2+}$ em 257 nm a diferentes pHs, 0,01 M de BTP e 25,0 °C.....	85
Tabela 7. Valores das K_{ass} e A_c para os complexo $[\text{Ln.8QO}]^{2+}$ em 257 nm e pH 7,00, 0,01 M de BTP e 25,0 °C.....	89
Tabela 8. Constantes de associação e de velocidade para a reação entre o 8QP e os Ln^{3+} a diferentes pHs, 0,01M de BTP e 25,0 °C.....	97
Tabela 9. Estruturas e parâmetros geométricos para os complexos $[\text{8QP.Ln}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$ obtidos ao nível B3LYP/ECP.....	105
Tabela 10. Parâmetros geométricos para os estados de transição ET_1 e ET_2 obtidos ao nível B3LYP/ECP.....	107
Tabela 11. Energias B3LYP/ECP obtidas para as estruturas apresentadas nas Figuras 37 e 38.....	107
Tabela 12. Cargas de Mulliken e ChelpG para $[\text{8QP}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2-}$ e ET_1 ao nível B3LYP.....	110
Tabela 13. Cargas de Mulliken e ChelpG para os complexos $[\text{Ln.8QP}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$ e ET_2 obtidos através de cálculos computacionais utilizando o funcional B3LYP/ECP.....	110
Tabela 14. Constantes de velocidade observadas sem e com correção pela atividade da água (a_w) para a reação de hidrólise de IMPP em diferentes valores de pH ou H_0 (pH < 0), $I = 1,0$ (KCl) e 60,0 °C.....	115
Tabela 15. Constantes de dissociação ácida e parâmetros cinéticos para a hidrólise de IMPP a 60,0 °C.....	119
Tabela 16. Principais comprimentos de ligações (Å), ângulos e diedros (°) para IMPP^\pm e 2-(2'-hidroxifenil)imidazol (HPI).....	122
Tabela 17. Efeito isotópico cinético do solvente (KSIE) para a reação de hidrólise de IMPP em diferentes frações molares de água deuterada, pH 3,00, $I = 1,0$ (KCl) e 60,0 °C.....	125
Tabela 18. Constantes de velocidade observadas em função da temperatura para a reação de hidrólise de IMPP, pHs 2,48, 3,00 e 3,29, $I = 1,0$ (KCl).....	125
Tabela 19. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os triésteres de fosfato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	133
Tabela 20. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os triésteres de fosforotioato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	134
Tabela 21. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os diésteres de fosfato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	135

Tabela 22. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os monoânions de monoésteres de fosfato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	136
Tabela 23. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os diânions de monoésteres de fosfato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	137
Tabela 24. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de sulfato. utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	139
Tabela 25. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de 4-metil sulfonato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	140
Tabela 26. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de 3-nitro sulfonato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	141
Tabela 27. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de 4-nitro sulfonato utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.....	141
Tabela 28. Cargas Efetivas sobre os átomos de oxigênios dos grupos de saída, coeficientes angulares das curvas apresentadas na Figura 48 e energias de estiramento das ligações CO-P e CO-S.....	146

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

8QOH	8-Hidroxiquinolina
8QP	8-Quinolil Hidrogenofosfato
A	Absorvância
ATR-IR	Infravermelho com Reflexão Total Atenuada (<i>Attenuated Total Reflectance Infrared</i>)
BNPP	Bis(4-nitrofenil)fosfato
BTP	Bis-Tris Propano
<i>c</i>	Comprimento de ligação
CSD	<i>Cambridge Crystallographic Database</i>
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
ECP	Potencial Efetivo do Carço Eletrônico (<i>Effective Core Potential</i>)
ECP _D	Acrônimo para o ECP desenvolvido por Dolg e col. ¹
ECP _{HW}	Acrônimo para o ECP desenvolvido por Hay e Wadt ²
EM	Molaridade Efetiva (<i>Effective Molarity</i>)
<i>H</i> ₀	Função de acidez de Hammett
<i>I</i>	Força iônica = $\frac{1}{2} \sum M \cdot z^2$, onde <i>M</i> é a concentração molar, e <i>z</i> a carga.
IMPP	2-(2'-Imidazolil)fenil Hidrogenofosfato
<i>K</i> _{ass}	Constante de equilíbrio para associação metal e ligante
<i>K</i> _{lg}	Constante de acidez do grupo de saída (<i>leaving group</i>)
KSIE	Efeito Isotópico Cinético do Solvente (<i>Kinetic Solvent Isotope Effect</i>)
Ln	Lantanídeo
NAC	Confômero reativo (<i>Near-Attack Conformer</i>)
NPA	Acetato de 4-nitrofenila
NPP	4-Nitrofenil fosfato
Pi	Fosfato inorgânico, espécies H ₃ PO ₄ , H ₂ PO ₄ ⁻ , HPO ₄ ²⁻ e PO ₄ ³⁻ .
RLEL	Relação Linear de Energia Livre
ϵ	Carga Efetiva
θ	$-\frac{\Delta c_{P-O}}{\Delta pK_{lg}}$

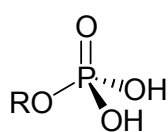
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Justificativa	17
1.2	Reação de Transferência do Grupo Fosforila	20
1.2.1	Hidrólise Não-Catalisada de Monoésteres de Fosfato	21
1.2.1	Papel de Íons Metálicos	26
1.2.2	Enzimas Naturais	29
1.3	Formação de Complexos de Lantanídeos em Água e Sua Aplicação em Catálise	32
1.3.1	Catálise da Hidrólise de Ésteres de Fosfato	36
1.3.1.1	Cinética de Saturação	38
1.3.1.2	Complexos de Lantanídeos com Hidróxido, Alcóxidos e Hidroperóxido	40
1.3.1.3	Variação da Atividade dentro da Série dos Lantanídeos	43
1.4	Cálculos Computacionais Orientados ao Estudo de Complexos com Lantanídeos	45
1.5	Catálise Ácida-Geral Intramolecular na Reação de Hidrólise de Monoésteres de Fosfato	51
1.5.1	Origens do Poder Catalítico em Reações Enzimáticas e Intramoleculares	51
1.6	Relações Lineares de Energia Livre e Novos Métodos de Análise de Mecanismos	58
1.6.1	Ordem de Ligação e Carga Efetiva	61
1.6.1	Correlações Utilizando Dados Cristalográficos. As Verdadeiras Relações de Estrutura e Reatividade	62
2	OBJETIVOS	66
3	MATERIAIS E MÉTODOS	67
3.1	Equipamentos e Programas Computacionais	67
3.2	Reagentes	68
3.3	Síntese dos Monoésteres de Fosfato	69
3.4	Titulações	71
3.4.1	Espectrofotométricas	71
3.4.2	Potenciométricas	71
3.4.3	Espectrométricas – Ressonância Magnética Nuclear	71

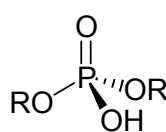
3.5	Medidas Cinéticas	72
3.5.1	Espectrofotométricas - Hidrólise do 8-Quinolil Hidrogenofosfato	72
3.5.2	Espectrofotométricas - Hidrólise de 2-(2'-Imidazolinil)fenil hidrogenofosfato.....	74
3.5.3	Espectrométricas - Hidrólise do 8-Quinolil Hidrogenofosfato	74
3.6	Cristalografia de Raios-X.....	75
3.7	Metodologias Computacionais	76
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
4.1	Complexos entre Lantanídeos e 8-Quinolil Hidrogenofosfato	77
4.1.1	Titulação de 8-Quinolil Hidrogenofosfato.....	78
4.1.1	Titulação Espectrofotométrica dos Complexos Metálicos	81
4.1.1	Reação de Hidrólise de 8QP Catalisada pelos Lantanídeos.....	90
4.1.2	Estudos teóricos	103
4.2	Catálise Ácida-Geral Intramolecular no 2-(2'-Imidazolinil)fenil Hidrogenofosfato	112
4.2.1	Titulação de 2-(2'-Imidazolinil)fenil Hidrogeno Fosfato.....	113
4.2.2	Estudos Cinéticos	115
4.2.3	Cristalografia de Raios-X.....	121
4.2.4	Efeitos isotópicos e termodinâmicos	124
4.2.5	Estudos teóricos	126
4.2.6	Considerações Finais	127
4.3	Correlações Lineares entre Estrutura e Reatividade.....	129
4.3.1	Relações com as Constantes de Acidez	132
4.3.2	Correlação entre Parâmetros Estruturais e Cargas Efetivas.....	145
5	CONCLUSÕES	148

1 INTRODUÇÃO

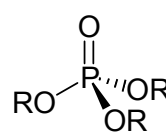
Os ésteres fosfóricos formam uma classe de compostos bem abrangente, sendo classificados em mono-, di- e triésteres de acordo com o número de grupos alquila ou arila presentes. Conforme o número de grupos hidroxila, os mono- e diésteres do ácido fosfórico possuem ainda uma funcionalidade adicional de ácido diprótico ou monoprótico, respectivamente.



monoéster



diéster



triéster

1.1 Justificativa

Os ésteres de fosfato apresentam muitas aplicações industriais, podendo ser utilizados como reagentes na preparação de polímeros organofosforados, plastificantes, complexantes de metais pesados, inseticidas e outros compostos tóxicos, tais como, gases de guerra.³ Por outro lado, com exceção dos triésteres, também são vitais a composição biológica e estão vastamente distribuídos na natureza. Por exemplo, os diésteres estão presentes em diversas coenzimas e nas estruturas do DNA e do RNA, onde são responsáveis pelas ligações entre as bases e pela origem da informação genética.⁴ Por sua vez, os monoésteres, principalmente derivados da tirosina, serina e treonina estão presentes em diversos processos de sinalização e regulação da atividade biológica.⁵

As atividades de síntese e quebra de fosfatos orgânicos são extremamente desfavoráveis em soluções aquosas. O tempo de meia-vida estimado para o ataque de uma molécula de água em dimetil fosfato passa de 2×10^7 anos a 25 °C, enquanto que em diânions de alquil fosfatos os tempos de meia-vida estão na ordem de 10^{12} anos sob as mesmas condições. Acredita-se que essa grande estabilidade conjurou através da evolução para que moléculas biológicas como o DNA e o RNA tenham sido escolhidas para o armazenamento e transporte da informação genética.⁴

Assim, as condições necessárias para que reações de hidrólise com uma meia-vida superior à idade da terra (~ 4 bilhões de anos)⁶ ocorram em poucos segundos devem ser inteiramente favoráveis. Para realizar esse processo, a presença de catalisadores muito efetivos, capazes de aumentar a velocidade da reação por fatores superiores a 10^{17} vezes é imprescindível.⁷ Em sistemas biológicos isso é mediado por cinases e por fosfatases que realizam cataliticamente a síntese e a quebra de ligações P-O, respectivamente.⁴ Em geral, o mecanismo envolve uma estrutura enzimática complexa, onde a estrutura e o sítio ativo enzimático podem favoravelmente criar um microambiente, ativando e permitindo a aproximação dos substratos.

Dentro do escopo deste trabalho, fundamentado na transferência do grupo fosforila em monoésteres de fosfato, estima-se que um terço de todas as proteínas celulares são fosforiladas como reflexo da participação dessas reações em diversos processos fisiológicos.⁸ Assim, compreender como o mecanismo de catálise enzimática ocorre é essencial para modular esses processos com interesse terapêutico e permitir o desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, a compreensão desses sistemas pode nos propiciar o planejamento de estruturas mais simples e igualmente ativas que poderão participar como enzimas, suplementando uma dada atividade enzimática ou mesmo agindo como os novos catalisadores em processos industriais.

Entre as características mais importantes da estrutura enzimática, particularmente em fosfatases, é a participação de um centro metálico e principalmente na ausência desse a ativação por ligações de hidrogênio.

O centro metálico é geralmente dinuclear constituído por íons de Zn, Cu, Mn, Fe, Co e Ni, os quais estão entre os catalisadores mais estudados na mimetização das atividades enzimáticas.⁹ No entanto, isto não tem descartado outros metais comprovadamente mais eficientes, ou que sejam aptos a participar em processos de interesses específicos. Os íons trivalentes da série dos lantanídeos têm apresentado grande evidência nessa área. Desde o início do século passado são conhecidos como eficientes catalisadores, mas devido às baixas constantes de acidez e de solubilidade dos óxidos facilmente gerados em solução aquosa, os primeiros estudos eram complicados e confusos, como Sir William Crooke, descobridor dos raios catódicos, descreveu:

As terras raras desnorteiam-nos em nossas pesquisas, confundem-nos em nossas especulações, e assombra-nos em nossos sonhos. Elas estendem-se como um desconhecido ante nós, zombando, mistificando e murmurando estranhas revelações e possibilidades.

Apenas recentemente foram alcançadas novas técnicas para a estabilização desses íons em solução que, embora ainda prematuras, têm propiciado um estudo mais claro das qualidades dessa série. As conclusões até agora obtidas, indicam que os altos números de coordenação e carga são responsáveis por uma atividade catalítica muito superior a dos metais de transição. Isso tem feito com que alguns predigam, embora ainda pareça fantasioso, que se a biodisponibilidade dos lantanídeos tivesse sido diferente no passado, hoje as enzimas teriam lantanídeos nos sítios ativos em vez dos atuais metais menos ativos.¹⁰

Em relação aos sistemas enzimáticos que não apresentam um centro metálico, a transferência do próton tem sido indicada como um ativador extremamente importante. Ela inicia como uma ligação de hidrogênio fraca entre um grupo doador de prótons e os átomos de oxigênio do grupo fosfato, diminuindo a densidade eletrônica e ativando o átomo eletrofílico de fósforo na direção do estado de transição. Embora inicialmente pareça simples, é um dos efeitos mais complexos e difíceis de ser avaliado, e somente agora, após anos de especulação, é que têm sido delineados os requerimentos para sua ocorrência.

Por fim, nós devemos ser capazes de avaliar essas reações apropriadamente, revisando as teorias que nos guiam para um entendimento mais exato dos mecanismos, adicionando as observações experimentais atuais quando necessário. Neste trabalho, o conceito de Cargas Efetivas originalmente apresentado por W. P. Jencks¹¹ e as Correlações Lineares "Reais" entre a Estrutura e a Reatividade de A. J. Kirby¹² foram unidas para descrever a densidade eletrônica em sistemas C-O-X, onde X = S ou P. Cabe salientar que isso é uma metodologia nova, e permite unir diferentes tipos de compostos em uma única descrição.

Nas próximas páginas segue uma apresentação sucinta dos tópicos que motivaram este trabalho.

1.2 Reação de Transferência do Grupo Fosforila

As transferências do grupo fosforila são reações de substituição nucleofílica que compreendem três mecanismos que podem ser resumidos em um diagrama de More O'Ferrall-Jencks (**Figura 1**):

- Coordenada $R \rightarrow S \rightarrow P$, mecanismo dissociativo, do tipo S_N1 ($D_N + A_N$ na nomenclatura IUPAC),¹³ é uma possibilidade somente para monoésteres de fosfato, acontece em duas etapas, a primeira é determinante da velocidade de reação e leva à formação de um íon estável metafosfato (PO_3^-), e a segunda é o ataque de um nucleófilo sobre o íon formado na etapa anterior;
- Coordenada $R \rightarrow Q \rightarrow P$, mecanismo associativo, ocorre em duas etapas, adição e eliminação ($A_N + D_N$), passando pela formação de um intermediário fosforano;
- Coordenada $R \rightarrow P$, mecanismo concertado ($A_N D_N$), ocorre sem a formação de um intermediário, com adição e eliminação em uma etapa.

A separação entre esses mecanismos é somente instrucional, sendo que usualmente as reações são concertadas. Em geral, os estados de transição das reações de triésteres e diésteres de fosfato situam-se entre o estado de transição sincrônico $A_N D_N$ e o canto Q, enquanto que os das reações envolvendo monoésteres situam-se no lado oposto.

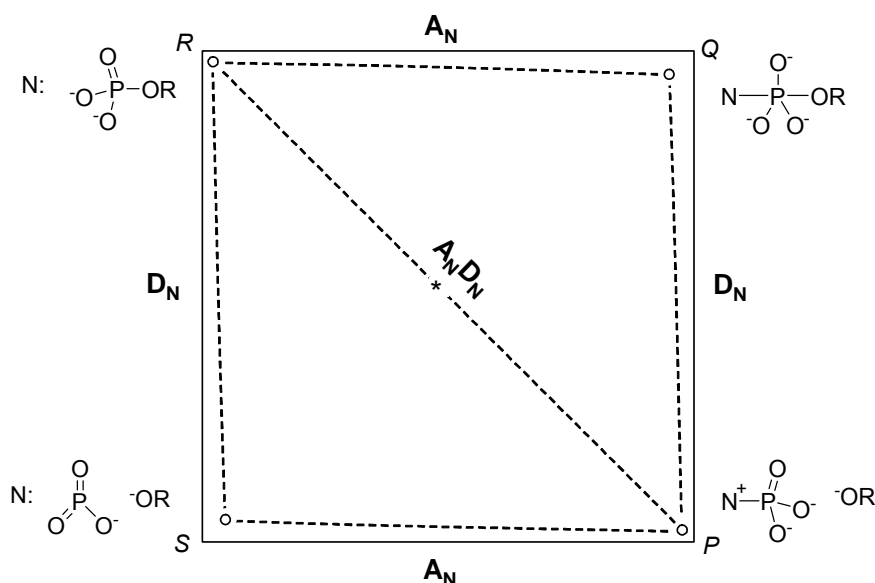
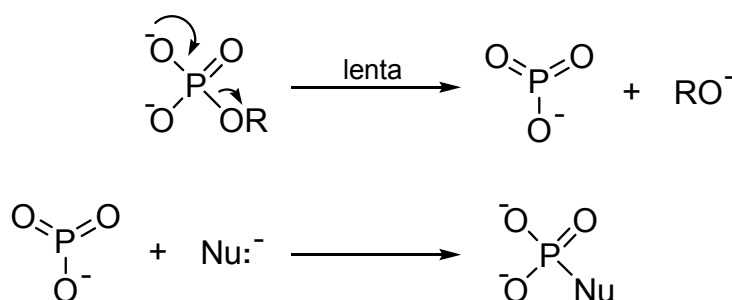


Figura 1. Diagrama de More O'Ferrall-Jencks para o ataque nucleofílico de N sobre um monoéster de fosfato dianiônico. O asterisco corresponde à posição de um estado de transição sincrônico e as coordenadas A_N e D_N correspondem às distâncias N-P e P-OR, respectivamente.

1.2.1 Hidrólise Não-Catalisada de Monoésteres de Fosfato

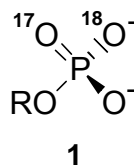
Dependendo do pH, os monoésteres de fosfato podem existir na forma dianiônica, monoaniônica e neutra. A espécie dianiônica ocorre somente em pHs neutros e alcalinos, sendo importante na hidrólise de ésteres com grupos de saídas altamente ativados, tal como, o 2,4-dinitrofenil fosfato. A forma monoaniônica ocorre em pHs levemente ácidos, meio em que a hidrólise dos fosfomonoésteres menos ativados exibe um pH ótimo em torno de 4, região de concentração máxima do monoânion.¹⁴ A forma neutra ocorre somente sob condições ácidas (pH < 1) e sua hidrólise tem sido objeto de estudos na região de H_0 .

O mecanismo de hidrólise de diânions de monoésteres de fosfato, inicialmente foi considerado como um processo puramente dissociativo do tipo S_N1 ($D_N + A_N$), onde a etapa determinante da velocidade de reação era a formação do ânion instável metafosfato (**Esquema 1**).¹⁴⁻¹⁶



Esquema 1

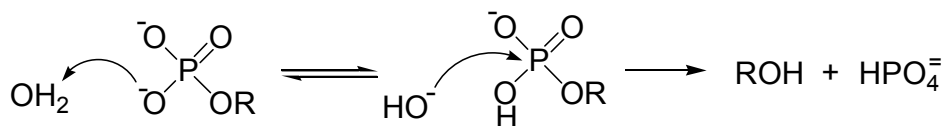
De fato, o ânion metafosfato existe como uma espécie estável na fase gasosa, onde é surpreendentemente pouco reativo.¹⁷ No entanto, uma vez que nunca foi diretamente observado em solução e diversos experimentos têm apontado sua instabilidade, há forte discordância em relação à ocorrência do mecanismo puramente dissociativo. Isso tem sido reforçado por diversos experimentos, por exemplo, observou-se que a constante de clivagem dos diânions de monoésteres de fosfato demonstrou uma fraca, mas perceptível dependência com a basicidade de nucleófilos, indicando certo grau de ligação no estado de transição.¹⁸ Além disso, a observação da inversão da configuração de um éster quiral como **1**, em vez da racemização esperada para um mecanismo do tipo S_N1 tem apontado um mecanismo parcialmente associativo como candidato mais provável em meio aquoso.¹⁹



Outras observações têm indicado o caráter desse mecanismo. As reações de hidrólise de diânions exibem uma alta dependência com relação ao grupo de saída, efeitos isotópicos elevados e entropias de ativação próximas à zero ou mesmo positivas,¹⁴ indicando que o estado de transição possui ligações pouco formadas.²⁰

Esse mecanismo é seguido em dimetil sulfóxido (DMSO),²¹ mas não é um comportamento geral para outros solventes. Em uma mistura de *t*-butanol e acetonitrila observou-se que a partir de *p*-nitrofenil fosfato houve a formação de uma mistura racêmica de *t*-butil fosfato. Tal comportamento aponta exclusivamente para o mecanismo dissociativo, que passa a ser beneficiado com a desolvatação do grupo fosfato dianiônico, o qual menos estável favoreceria a formação do estado de transição que leva ao ânion metafosfato.^{20,22}

Outra possibilidade envolve a transferência rápida e reversível de um próton de uma molécula de água, formando o monoéster na forma monoaniônica, que sofreria o ataque nucleofílico do íon hidróxido formado (**Esquema 2**).^{23,24}

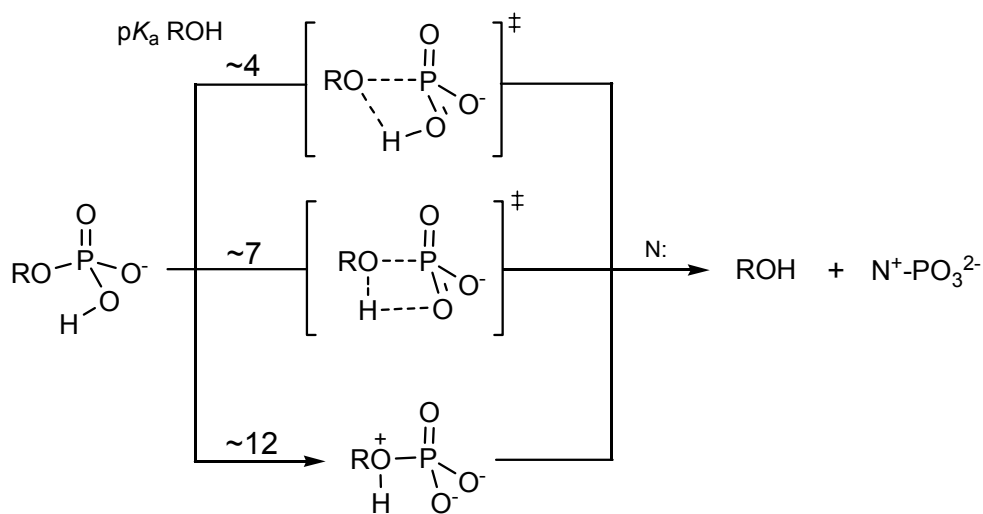


Esquema 2

Esse mecanismo, que inclui um pré-equilíbrio, tem sido defendido baseado nos dados cinéticos de Wolfenden e col.²⁵ e Williams,²⁴ que mostram que a reação de hidrólise do metil fosfato é dominada pela forma monoaniônica acima de pH 2, e pela forma dianiônica somente acima de pH 10. Esse mecanismo é considerado improvável para os casos onde há bons grupos de saída. Admiral e Hershlag²⁶ estudaram a hidrólise alcalina do 2,4-dinitrofenil fosfato e do monoânion metil 2,4-dinitrofenil fosfato argüindo que em razão do pré-equilíbrio extremamente desfavorável a constante para a segunda etapa da hidrólise do monoéster deveria ser muito elevada, em torno de $3 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, valor muito superior ao observado na hidrólise alcalina do diéster, $0,028 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$. De fato, monoésteres com grupos de

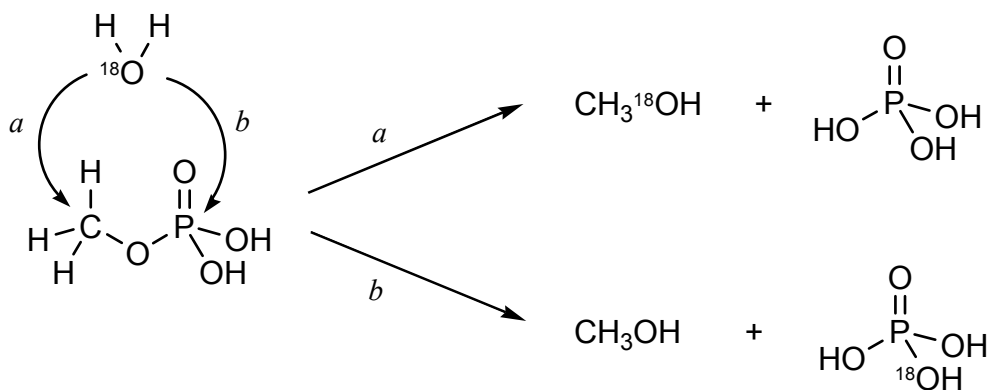
saída bons e ruins apresentam comportamentos cinéticos diferentes, o que tem sido razoavelmente explicado em termos de diferentes mecanismos.

Em relação ao mecanismo de hidrólise da espécie monoaniônica, ela envolve a transferência intramolecular de um próton para o grupo de saída como mostrado no **Esquema 3**.^{15,20,27,28} No estado de transição de substratos com grupos de saída com baixa basicidade, a transferência ocorre cedo na coordenada de reação, ou seja, pouca ligação entre o próton e o átomo de oxigênio do grupo de saída. Com grupos de saída de maior basicidade a transferência é mais tardia, e a quebra P-O é pouco avançada ou ocorre com a formação de um intermediário dipolar, no qual a decomposição aos produtos passa a ser a etapa determinante da velocidade da reação.²⁸ Em geral, a possibilidade de formação de um intermediário metafosfato não é descartada, no entanto, a hidrólise de fenil fosfato monoânion procede com inversão da estereoquímica, implicando em um mecanismo concertado ou pré-associativo que passa por um intermediário metafosfato discreto e pouco formado.²⁹



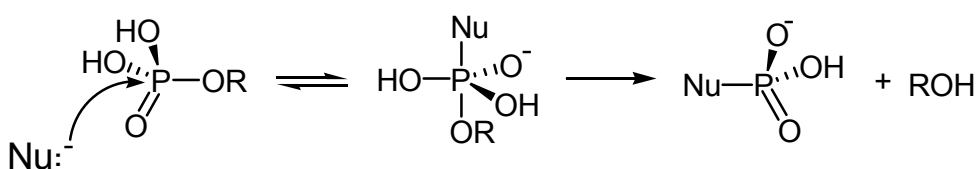
Esquema 3

A hidrólise da espécie neutra pode envolver a quebra da ligação P-O ou C-O, que podem ser diferenciadas pela hidrólise em água rica em ^{18}O , onde o aparecimento do átomo de ^{18}O nos produtos da reação, fosfato, álcool, ou mesmo fenol, indica o local de ataque sobre o éster de fosfato (**Esquema 4**).¹⁵



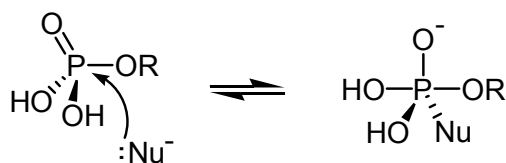
Esquema 4

Em geral se observa que os ésteres com os melhores grupos de saída (por exemplo, fenóis) sofrem exclusivamente clivagem P-O, enquanto que um éster tal como o ácido metil fosfórico mostra um predomínio da quebra da ligação C-O.¹⁵ O mecanismo de clivagem P-O é similar ao observado para di- e triésteres, ou seja, de adição-eliminação, com a formação de um intermediário pentacoordenado (ou estado de transição) como mostrado no **Esquema 5**. A espécie pentacoordenada é formulada como uma bipirâmide trigonal, onde os dois ligantes apicais representam o nucleófilo e o grupo de saída. Esse mecanismo é conhecido como ataque ou processo “em linha”.^{4,30}



Esquema 5

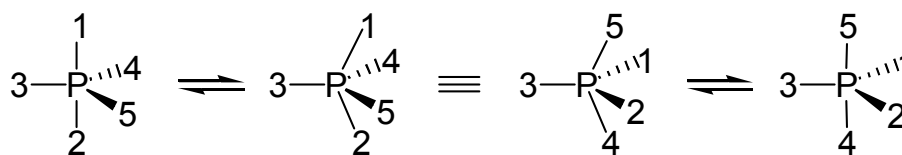
Outro tipo de ataque possível é a entrada do nucleófilo na mesma face do grupo de saída, conhecido como mecanismo “adjacente” (**Esquema 6**).^{4,30}



Esquema 6

Baseado principalmente no estudo com oxifosforanos sabe-se que a geometria da bipirâmide trigonal possui algumas características importantes. Observa-se que os substituintes mais eletronegativos e aceitadores de elétrons π ocupam preferencialmente as posições apicais e os doadores as posições equatoriais. Situação inversa ocorre na pirâmide tetragonal, que apresenta posições basais com maior densidade eletrônica e tem preferência por substituintes mais eletronegativos e aceitadores π .³¹ Esses são fatos importantes na determinação da estabilidade e da reatividade do intermediário pentacoordenado, visto que caso o ataque adjacente ocorra posicionando inadequadamente o grupo de saída na posição equatorial, esse deve rotar para ocupar a posição axial que tem maior comprimento de ligação.

Uma possibilidade para tal processo é a pseudo-rotação de Berry. Ela ocorre por causa da pequena diferença de energia entre as geometrias bipirâmide trigonal e pirâmide tetragonal. De fato, a geometria tetragonal pode servir como um estado de transição ou um intermediário metaestável para a troca intramolecular das posições dos ligantes (**Esquema 7**).^{32,33}

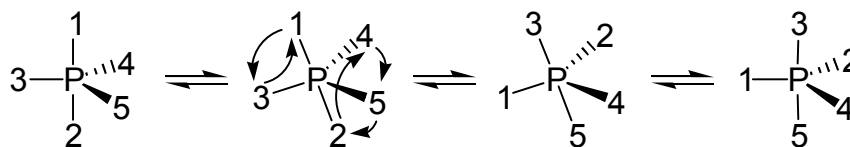


Esquema 7

Nesse processo, da esquerda para a direita no esquema acima há conversão para a pirâmide tetragonal, onde a rotação sobre a ligação 3-P leva a uma estrutura equivalente que retorna para uma geometria bipirâmide trigonal em que a posição dos ligantes está interconvertida.

Outro processo alternativo e indistinguível para a troca intramolecular dos ligantes é o mecanismo “turnstile” ou “catraca”* (**Esquema 8**).^{32,33}

* Em relação à representação química que o indica, ainda não houve a tradução do inglês do termo “turnstile”, literalmente é uma catraca, que de acordo com o dicionário Aurélio também pode ser usualmente referida como borboleta.



Esquema 8

A diferença em relação à pseudo-rotação de Berry é o plano que sofre a rotação e interconversão. O processo de Berry resulta em uma troca simultânea dos dois ligantes apicais com dois ligantes equatoriais. Enquanto, no mecanismo “catraca” não há um intermediário pirâmide tetragonal, mas um de simetria menor, no qual se podem verificar quatro processos de rotação distintos em que o ligante 4 mantém-se no plano equatorial.

1.2.1 Papel de Íons Metálicos

Este é um tópico destacado atualmente, pois é conhecido que metais possuem um efeito muito importante na orientação e catálise de diversas reações na indústria Química, na síntese laboratorial e nos sistemas biológicos.

Eles atuam na hidrólise dos ésteres de fosfatos primariamente através de um novo caminho reacional envolvendo a interação entre o íon metálico e os reagentes. Essa influência pode ocorrer através de duas formas, direta ou indireta, ou respectivamente, de esfera interna ou externa.

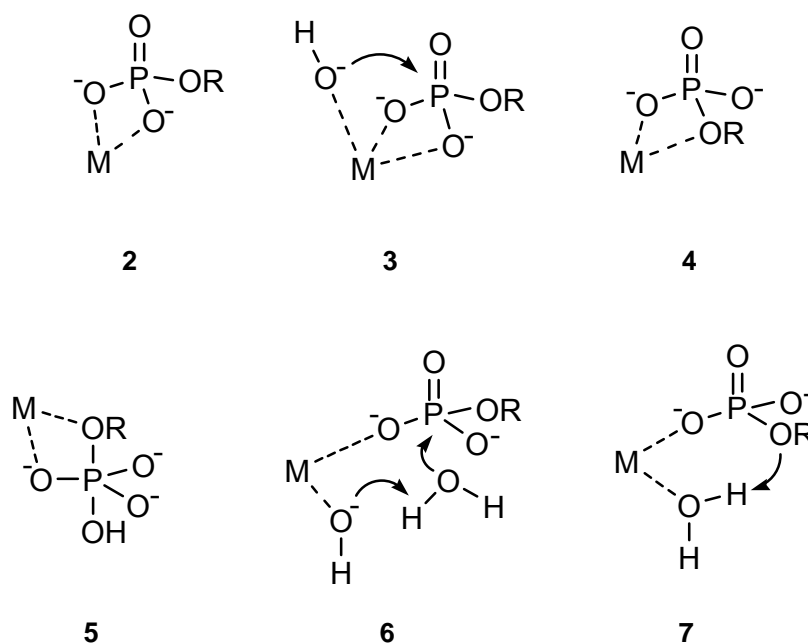
Através do modo direto quatro mecanismos catalíticos diferentes podem ser observados (**Esquema 9**):^{7,33}

- i.* A ativação por ácido de Lewis **2**, que consiste da coordenação entre o íon metálico e os átomos de oxigênio do grupo fosforila. Esse processo permite não só um aumento do caráter eletrofílico do átomo de fósforo, mas também a neutralização ou mesmo a geração de carga positiva no complexo, favorecendo o ataque de nucleófilos carregados negativamente;
- ii.* A ativação nucleofílica **3**, que consiste da coordenação de um nucleófilo, tal como o íon hidróxido, ao complexo entre o metal e o substrato. Esse processo pode ocorrer mesmo em meio neutro, e deve-se primariamente às baixas constantes de acidez de moléculas de água ligadas ao metal. Outra característica é a possibilidade da orientação e da aproximação adequada entre os grupos reativos;

- iii.* A ativação do grupo de saída **4**, que está diretamente relacionada a coordenação do átomo de oxigênio do grupo de saída ao íon metálico. Isso equivale a diminuir a basicidade do grupo de saída;
- iv.* A quelação do intermediário ou estado de transição pentacoordenado **5**, estabilizando e controlando o curso estereoquímico da reação.

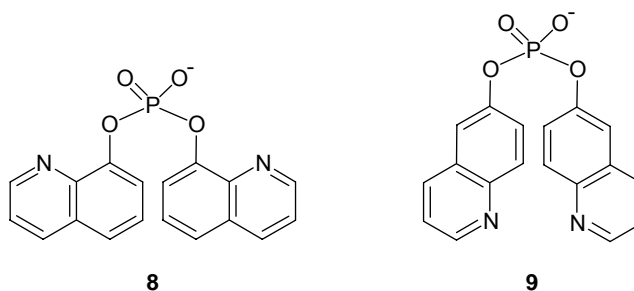
Adicionalmente, os três modos indiretos de ativação podem ser:

- v.* O complexo entre o íon hidróxido e o íon metálico **6**, que pode agir como um catalisador base-geral intramolecular;
- vi.* Através de moléculas de água que coordenadas ao metal podem agir como um catalisador ácido-geral intramolecular **7**;
- vii.* Através da interação eletrostática entre o metal e o fosfato não-coordenado, a qual parece ser menos importante, mas também pode favorecer as reações.

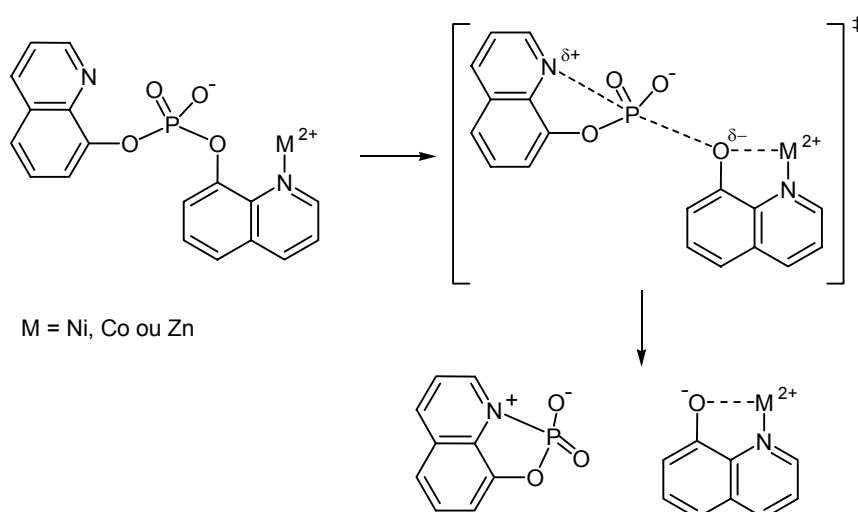


Esquema 9

Um exemplo interessante que representa bem algumas das características dos íons metálicos é a hidrólise do bis(8-hidroxiquinolil) fosfato **8** e seu isômero bis(6-hidroxiquinolil) fosfato **9** nas presenças de Ni^{2+} , Co^{2+} e Zn^{2+} .³⁴



Em **9** as velocidades de hidrólise são insensíveis à presença dos íons metálicos, desde que o complexo formado com os átomos de nitrogênios é desfavoravelmente orientado em relação ao grupo fosfato, mas em **8** as constantes de velocidade entre os pHs 2 e 7 apresentam um comportamento de primeira-ordem em relação aos íons metálicos. Esse fato sugere o caminho reacional mostrado no **Esquema 10**, em que o íon metálico participa coordenando-se simultaneamente com os átomos de nitrogênio e oxigênio do grupo de saída.



Esquema 10

Um aspecto importante dessa reação é que no estado reagente a pré-associação do íon metálico com **8** é fraca, visto que os grupos ligantes disponíveis são os átomos de nitrogênio da quinolina e possivelmente o oxigênio aniônico do fosfato. Mas, quando a reação avança, uma carga parcial desenvolve-se sobre o átomo de oxigênio do grupo de saída e a associação do íon metálico passa a ser mais forte no estado de transição do que no estado reagente. A combinação desse efeito (a 1M do íon metálico) com a catálise nucleofílica promove um aumento na constante de velocidade de 10^7 vezes em relação ao isômero **9**.

1.2.2 Enzimas Naturais

Em sistemas biológicos, uma classe importante de catalisadores que mediam a transferência do grupo fosforila são as fosfatases. De acordo com a estrutura protéica, a especificidade e o modo de ação, elas podem ser divididas em quatro categorias: fosfatases alcalinas e ácidas, fosfatases ácidas púrpuras e fosfatases protéicas.^{5,35,36} Abaixo duas com mecanismos de interesse para este trabalho são apresentadas, fosfatases alcalinas, que ilustram aspectos típicos de metaloenzimas, e fosfatases ácidas, que utilizam a catálise ácida-geral de modo a facilitar a expulsão do grupo de saída.

As fosfatases alcalinas apresentam um pH ótimo em torno de 9, são pouco específicas e atuam sobre a forma dianiônica de fosfomonoésteres. Estão presentes na maioria, senão em todos os organismos. Suas atividades são altamente dependentes de metais e normalmente o sítio ativo dessas enzimas é constituído de um resíduo de arginina e um centro dimetálico, que na fosfatase alcalina de *E. coli* é constituído por dois íons de Zn^{2+} . O mecanismo de hidrólise ocorre via um intermediário fosfoserina como mostrado na **Figura 2**.³⁵

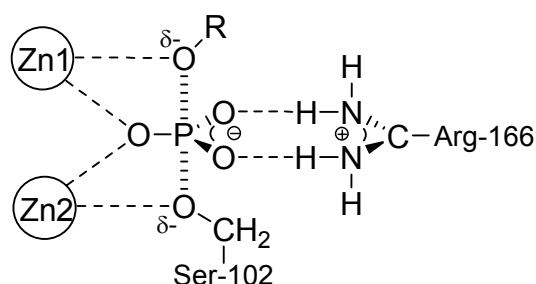


Figura 2. Modelo esquemático das interações entre o estado de transição de uma reação catalisada pela fosfatase alcalina. A representação foi baseada na fosfatase alcalina de *E. coli*, cujo centro dimetálico é constituído por dois íons de Zn^{2+} .³⁵

No estado de transição, o grupo metafosfato do éster coordena aos íons de zinco e forma ligações de hidrogênio com a Arg-166, enquanto que os átomos de oxigênios do grupo de saída e da Ser-102 são coordenados aos Zn1 e Zn2, respectivamente. A coordenação facilita tanto a expulsão do grupo de saída como a desprotonação do resíduo 102 para formar uma serina alcóxido mais nucleofílica, estando ambos orientados em lados opostos para permitir um ataque “em linha”.³⁵ O efeito do íon metálico sobre a desprotonação da Ser-102 é muito eficiente, e

medidas experimentais em função do pH indicam que esse grupo possui um pK_a em torno de 5,5 na enzima livre.³⁷

Após a expulsão do grupo de saída, a etapa de regeneração da enzima inicia com a coordenação de uma molécula de água ao Zn1, que facilita sua desprotonação e formação de um íon hidróxido que ataca o intermediário fosfoserina. Essa etapa é assistida pelo Zn2 que coordena a carga negativa gerada na serina alcóxido.³⁵

As fosfatases ácidas, tal como as básicas, são igualmente inespecíficas e catalisam a hidrólise de fosfomonoésteres via um intermediário fosfoenzima. No entanto, apresentam um pH ótimo em torno de 5 e são independentes de íons metálicos.

Elas são menos estudadas que a família de fosfatases alcalinas. Sabe-se que o sítio ativo apresenta uma seqüência RHGXRXP[†] que apresenta um resíduo de histidina altamente importante.³⁵ Em relação às informações mecânicas, grande parte provém de estudos de cristalografia de raios-X,³⁸ mutagênese e Relações Lineares de Energia Livre,³⁹ que indicam que o grupo fosfato do fosfomonoéster é ancorado no sítio ativo por ligações de hidrogênio de resíduos de aminoácidos carregados positivamente e o estado de transição formado pela interação com uma histidina neutra e um ácido aspártico (**Figura 3**).

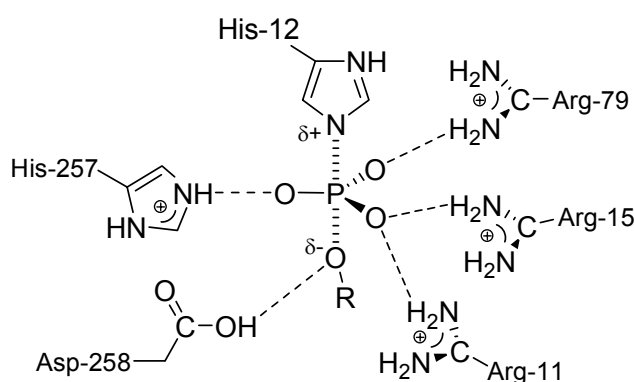


Figura 3. Modelo esquemático das interações entre o estado de transição de uma reação catalisada pela fosfatase ácida. Baseado na estrutura cristalina da fosfatase ácida de rato ligada com um grupo vanadato.³⁸

[†] RHGXRXP na antiga nomenclatura indica a seqüência de aminoácidos Arg-His-Gli-X-Arg-X-Pro, sendo X um aminoácido qualquer.

Acredita-se que o mecanismo da reação de hidrólise ocorre através de catálise ácida-geral, na qual um resíduo de ácido aspártico transfere um próton para o átomo de oxigênio do grupo de saída, e ao mesmo tempo um grupo imidazol de uma histidina ataca “em linha” para formar o complexo fosfoenzima. Por lógica, acredita-se que a enzima é regenerada através de uma catálise tipo base-geral do grupo aspartato, o qual facilita o ataque de uma molécula de água no intermediário fosfohistidina.³⁵

Nós vimos nessas seções como as reações de ésteres de fosfato podem ser eficientemente catalisadas, na próxima parte veremos as qualidades dos íons lantanídeos e como podem ser aplicadas para os mesmos propósitos.

1.3 Formação de Complexos de Íons Lantanídeos em Água e Sua Aplicação em Catálise

Os lantanídeos constituem uma família numerosa de 15 elementos, que é comumente referida como terras raras, uma denominação antiga e inapropriada. Visto que, exceto o promécio, que não possui isótopos estáveis, todos os demais são consideravelmente abundantes na crosta terrestre, o túlio, por exemplo, o menos abundante, possui a mesma ocorrência natural do iodo.⁴⁰

Em contraste com a ampla variação nas propriedades ao longo das séries dos metais de transição, as propriedades químicas dos lantanídeos são altamente uniformes. Os elementos dessa série possuem configurações eletrônicas do tipo $[\text{Xe}] 4f^n$ ($n = 0-14$), favorecendo ou permitindo o estado de oxidação +3, principalmente devido ao valor elevado da energia de ionização do quarto elétron.⁴¹

O estado de oxidação é reflexo da localização dos orbitais $4f$, eles possuem elétrons fortemente atraídos pelo núcleo, ocupando a parte interna do átomo, onde não estão disponíveis para ligações químicas.^{42,43} Embora, casos de oxidação atípicos ocorram quando o íon atinge uma subcamada vazia (f^0), semipreenchida (f^7) ou preenchida (f^{14}). De modo que, o Ce^{3+} , que é um f^1 , pode ser facilmente oxidado para originar o íon Ce^{4+} (f^0) e o Eu^{3+} (f^6) reduzido para Eu^{2+} , íon f^7 .^{40,41}

O fato dos elétrons $4f$ serem espacialmente internos nessa série leva a um amplo número de características peculiares. Por exemplo, em complexos metálicos, os lantanídeos apresentam forte caráter iônico e seus elétrons são pouco envolvidos com os orbitais dos ligantes, o que como consequência, leva a um elevado número e uma ampla variedade de ambientes de coordenação. Assim, em complexos metálicos os ligantes adotam as posições que minimizam a repulsão ligante-ligante ou que satisfaçam as próprias restrições estereoquímicas.^{40,43}

Outra característica interessante na série dos lantanídeos é a contração lantanídica, uma diminuição gradativa do tamanho com o aumento do número atômico (**Figura 4**). Ela é associada principalmente ao efeito eletrostático que ocorre com o aumento da carga nuclear blindada imperfeitamente pelos elétrons $4f$, e também, em torno de 10%, a efeitos relativísticos.⁴²

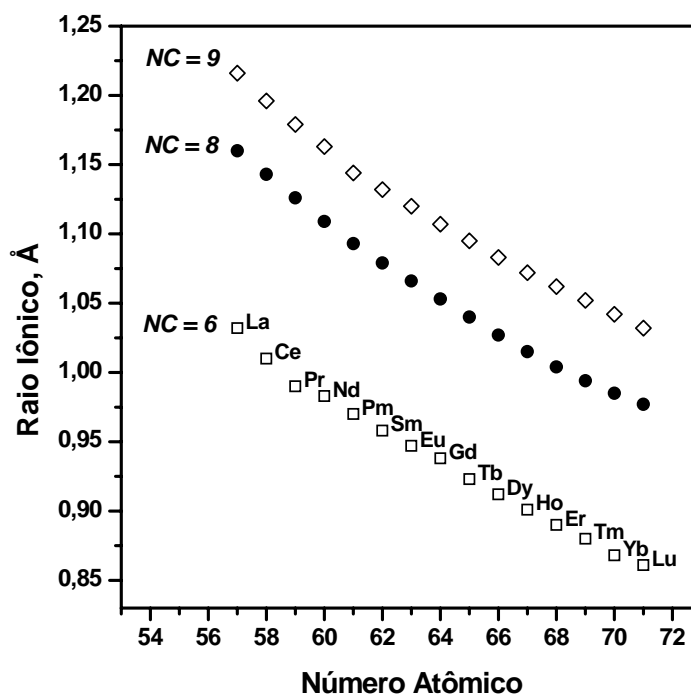


Figura 4. Raios iônicos para lantanídeos de carga +3 e números de coordenação (NC) 6, 8 e 9.⁴⁴

É interessante notar que os raios iônicos dos íons da série dos lantanídeos são muito similares aos de outros cátions que também apresentam forte caráter iônico, como Na^+ e Ca^{2+} , 1,02 e 1,00 Å, respectivamente. Contudo, como possuem densidade de carga (Z/r) mais alta formam complexos com ligações mais fortes.⁴³ Esse fato tem sido convenientemente utilizado para descobrir os sítios de ligações de Ca^{2+} em sistemas protéicos, onde a permuta por La^{3+} leva a uma forte mudança das propriedades físicas e químicas dos ligantes de Ca^{2+} .

Em relação ao arranjo espacial, os íons Ln^{3+} são bastante diferentes de outros íons metálicos trivalentes, como Fe^{3+} e Co^{3+} . Eles são íons maiores e possuem um aumento do número de coordenação, que pode variar de 6 a 12, sendo os números de coordenação de 8 e 9 os mais comuns. Por exemplo, em complexos com água há uma concordância geral que o número de hidratação em relação à primeira esfera de coordenação é de 9,0-9,3 para os cátions maiores (La-Nd) e de 7,5-8,0 para os cátions menores (Dy-Lu).⁴³

Os íons Ln^{3+} possuem propriedades de ácido duro e interagem preferencialmente com bases duras. Por exemplo, em solução aquosa, lantanídeos não possuem afinidades detectáveis com amônia e ligantes poliamínicos acíclicos, que são considerados bases moles. Mas, se ligam fortemente a ânions duros, tais como F^- ($\log K_{\text{ass}} \approx 3$), embora alguns monoânions inorgânicos simples como nitrato

e cloreto formem uma ligação muito fraca ($\log K_{\text{ass}} \approx 0$), o que pode estar relacionado ao fato que em soluções aquosas diluídas, ânions com $\text{p}K_{\text{a}} > 2$, tais como F^- , IO_3^- , H_2PO_4^- , SO_4^{2-} e acetatos, formam complexos de esfera interna (ligação íntima entre o metal e o ligante), enquanto ânions de $\text{p}K_{\text{a}} < 2$, como Cl^- , Br^- , I^- , ClO_3^- , NO_3^- , formam complexos mais fracos de esfera externa. Algumas tendências gerais e interessantes são observadas em muitos desses complexos, por exemplo, em carboxilatos observa-se com respeito à diminuição do tamanho do cátion uma dependência parabólica (**Tabela 1**). A explicação para esse fenômeno ainda não está clara, e tem sido baseada em um complexo esquema de desidratação dos lantanídeos.⁴³

A desidratação é um processo importante na complexação de lantanídeos. Os complexos entre poliaminas acíclicas e lantanídeos não são detectáveis em solução aquosa, no entanto, com sistemas cíclicos, como [18]aneN₆ (**Tabela 1**), formam-se complexos bastante estáveis. A explicação para esse fato tem sido bem documentada e está baseada na desidratação do íon lantanídeo que ocorre durante a formação do complexo. Um sistema que exemplifica bem esse fato são os aminopolicarboxilatos, onde a estabilidade dos complexos formados é muito superior a de [18]aneN₆, pois os grupos carboxilatos adicionais produzem uma desidratação mais eficiente do lantanídeo favorecendo a ligação do grupo amino, que passa a interagir sem ter que deslocar moléculas de hidratação.⁴³

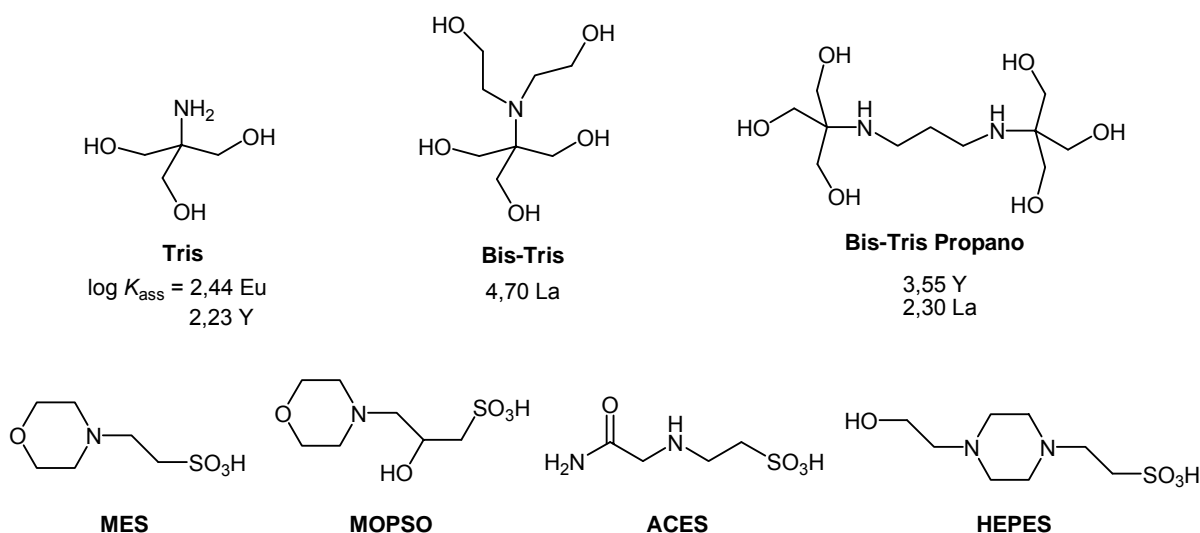
Um fato importante relacionado com a diminuição do raio iônico desses cátions é o aumento da acidez, observa-se que o $\text{p}K_{\text{a}}$ da água coordenada ao La^{3+} , o maior dos lantanídeos, é de 9,33, enquanto no menor, Lu^{3+} , o $\text{p}K_{\text{a}}$ passa para 8,17 (**Tabela 1**). Assim, mesmo em pHs neutros, observa-se a formação significativa de complexos entre os lantanídeos e os íons hidróxidos, os quais, como para muitos metais, facilmente agregam e formam espécies polinucleares que originam géis ou precipitados altamente insolúveis. Desse modo, os estudos com lantanídeos em pHs acima de 5 são extremamente difíceis de serem reproduzidos.^{45,46}

Tabela 1. Constantes de acidez e de estabilidade ($\log K_{\text{ass}}$) em água para complexos com Ln^{3+} a 25 °C.¹⁰

	$\text{p}K_{\text{a}}^a$	$\text{CH}_3\text{COO}^-^b$	$\text{H}_2\text{PO}_4^-^c$	$[\text{18}]\text{aneN}_6^c$
La	9,33	1,59	1,61	5,70
Ce		1,71	1,52	7,51
Pr	8,82	1,83	1,69	
Nd	8,70	1,92		8,03
Pm				
Sm	8,61	2,03		8,14
Eu	8,59	1,90		8,27
Gd	8,62	1,86		8,40
Tb	8,43	1,79		8,50
Dy	8,37	1,71		
Ho	8,31	1,67		8,62
Er	8,26	1,64		
Tm	8,22			8,95
Yb	8,19	1,68		
Lu	8,17			9,15

Força iônica: ^a 0,3, ^b 2,0 e ^c 0,2.

Uma alternativa que tem sido utilizada para evitar a agregação e precipitação de lantanídeos é o uso de complexantes, tais como, os tampões biológicos (**Figura 5**). Eles podem estabilizar os íons em solução, possibilitando a formação de espécies de interesse, do tipo hidróxido-metal, que poderiam, por exemplo, apresentar uma forte atividade fosfoesterolítica.



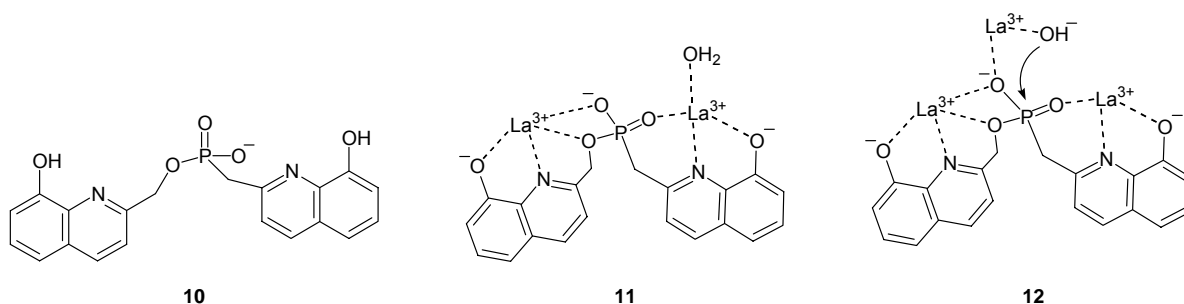
Para a série acima 3,31 - 3,44 La, Ce, Pr, Eu

Figura 5. Logaritmo das constantes de estabilidade dos complexos entre lantanídeos e tampões biológicos.¹⁰

1.3.1 Catálise da Hidrólise de Ésteres de Fosfato

Durante as últimas décadas, com a presença de sistemas capazes de estabilizar os íons lantanídeos em solução, a compreensão do efeito catalítico e do mecanismo envolvido nas reações com esses íons sofreu um grande avanço. A hidrólise de diésteres de fosfato são as mais bem documentadas como parte da importância biológica desses compostos e o interesse convicto da construção de modelos eficazes para promover terapia gênica. Menos atenção tem sido dada a monoésteres de fosfato e a triésteres, a despeito da importância biológica dos primeiros e industrial dos segundos. Outros substratos, como ésteres de fosfonatos também têm sido utilizados, eles são formalmente modelos de diésteres de fosfato, em que a quebra P-O é direcionada a um grupo de saída de interesse.

Tsubouchi e Bruice⁴⁷ observaram que La^{3+} possui um efeito catalítico muito forte sobre a hidrólise do fosfonato **10**, com dependência de primeira, segunda e terceira-ordem em relação ao metal (**Esquema 11**). A estrutura **11** ilustra a ligação proposta para um complexo envolvendo dois cátions metálicos, em que um cátion está simultaneamente ligado ao grupo fosforila e ao grupo de saída, provendo um ácido de Lewis e um ativador para o grupo de saída, e o outro provém um ácido de Lewis adicional e um ativador para o nucleófilo. A água coordenada nesse complexo tem um valor baixo de acidez ($\text{p}K_a = 7,19$), que é cerca de duas unidades inferior ao da água ligada a um íon lantânio livre ($\text{p}K_a = 9,06$), permitindo que mesmo em pH 8 exista a forma ativa do nucleófilo. Outro fato interessante é a posição ocupada pelo nucleófilo, que deve ocupar uma posição axial durante o ataque, favorecendo a expulsão do grupo de saída em um ataque “em linha”.

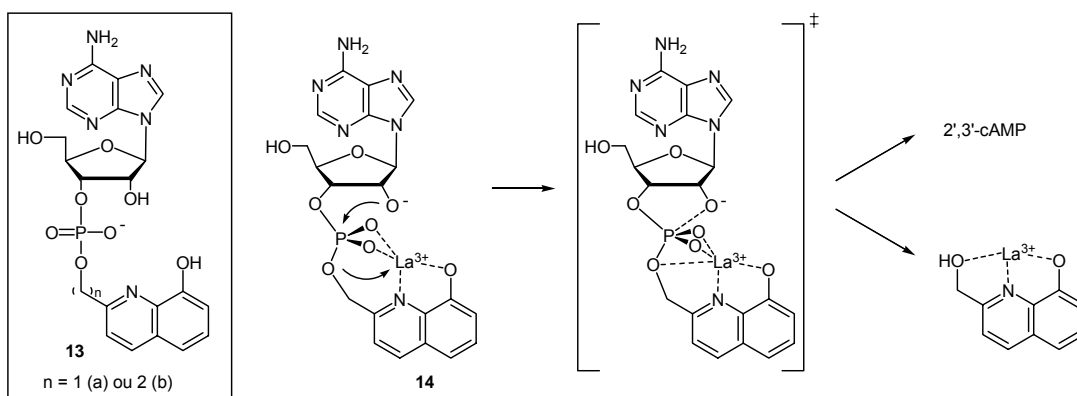


Esquema 11

Esse processo resulta em uma constante de primeira-ordem para a hidrólise do complexo $(10)\text{La}_2(\text{OH})^{2+}$ de $1,36 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ a $30 \text{ }^\circ\text{C}$, que equivale a um fator catalítico de 10^{13} em relação à constante de velocidade espontânea de **10** em pH 8. As características do íon lantânio que explicam esse forte efeito são a formação de ligações com aproximadamente $2,5 \text{ \AA}$ e uma esteoquímica não-rígida com alto número de coordenação, provavelmente superior a 8. Já no caso do complexo de terceira-ordem, os autores interpretaram como mostrado na estrutura **12**, que corresponde a interação de **11** com um $\text{La}(\text{OH})^{2+}$, que passa a exibir uma constante de segunda-ordem de $0,262 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, a qual comparada à reação de $\text{La}(\text{OH})^{2+}$ com 4-nitrofenil metilfosfonato indica um aumento de quase 200 vezes na concentração efetiva do íon hidróxido.^{47,48}

Outros exemplos interessantes da participação de íons lantanídeos em processos catalíticos são os diésteres de fosfato **13** (**Esquema 12**), que têm sido utilizados para mimetizar a reação de clivagem do RNA. O principal objetivo da construção desses modelos foi colocar o íon metálico a distâncias variáveis do grupo $-(\text{PO}_2^-)-$, do oxigênio do grupo de saída e do nucleófilo (grupo 2'-hidroxila).

Os pesquisadores observaram que todos os íons metálicos (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , e La^{3+}) promoveram a transesterificação intramolecular de **13** com grandes efeitos catalíticos, 10^3 com Mg^{2+} , 10^5 com Zn^{2+} e Cu^{2+} , e 10^9 com La^{3+} . Mas, a modelagem molecular dos complexos 1:1 demonstrou que somente La^{3+} podia simultaneamente interagir com os átomos de oxigênios dos grupos $\text{O}=\text{P}-\text{O}^-$ e fenólico (**Esquema 12**). Fato possível devido ao comprimento das ligações $\text{La}-\text{O}$ que permitiram uma perda da direcionalidade da ligação com o La^{3+} e uma flexibilidade em relação aos demais metais, satisfazendo os requerimentos geométricos de ligação tanto no estado inicial como no estado de transição **14**.^{48,49}



Esquema 12

Compostos modelos tais como as estruturas **10** e **13**, em que o íon metálico liga-se a unidade que é parte da composição do éster de fosfato oferecem a vantagem de definir geometrias adequadas e também grandes efeitos catalíticos. No entanto, podem não ser inteiramente adequados, pois o íon metálico pode permanecer ligado ao produto final, impossibilitando que ele desempenhe vários ciclos catalíticos. Claramente esses sistemas não são modelos que mimetizam propriamente a catálise enzimática, mas podem oferecer as condições de geometria que são semelhantes às observadas nos sítios ativos de enzimas, bem como, as adequadas para a decomposição de pesticidas e gases de guerra.

1.3.1.1 Cinética de Saturação

As cinéticas de saturação constituem o comportamento característico de reações em função da concentração de lantanídeos. Normalmente, a saturação não é observada na hidrólise de muitos ésteres neutros ou diésteres de fosfato monoaniônicos, mas é importante na maioria dos monoésteres de fosfato. Por exemplo, na presença de La^{3+} a hidrólise do 4-nitrofenil fosfato (NPP) ocorre com um perfil de saturação que atinge o limite em uma concentração de aproximadamente 7,0 mM do lantanídeo. Enquanto, nas reações de hidrólise de bis(4-nitrofenil)fosfato (BNPP) e de acetato de 4-nitrofenila (NPA), dentro da mesma faixa de concentração de NPP, observa-se um comportamento linear (**Figura 6**).⁴⁶

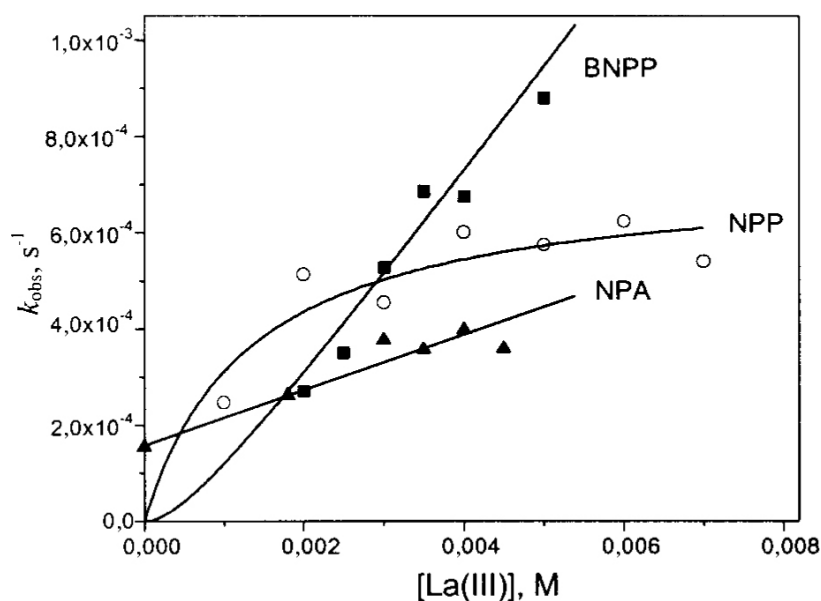
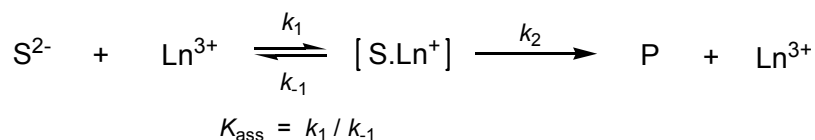


Figura 6. Constantes de primeira-ordem para a hidrólise do BNPP, NPP e NPA em função da concentração do íon lantânio na presença de 20 mM de BTP, pH 9,0 e 25 °C.⁴⁶

O comportamento de saturação de NPP é bem conhecido e pode ser explicado em termos de um pré-equilíbrio que ocorre antes da reação de decomposição do éster de fosfato (**Esquema 13**).



Esquema 13

As constantes de equilíbrio e cinéticas para o processo reacional acima podem ser calculadas através da **Eq. 1**,

$$k_{\text{obs}} = k_2 \cdot \chi_{\text{S.Ln}} \quad (1)$$

onde, apenas a fração molar do complexo substrato-lantanídeo ($\chi_{\text{S.Ln}}$) é considerada, visto que a hidrólise espontânea do substrato livre é ao menos 10^3 vezes mais lenta.

A equação final que expressa a fração molar do substrato no complexo em termos da K_{ass} é,

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_2 \cdot K_{\text{ass}} \cdot [\text{Ln}^{3+}]}{(1 + K_{\text{ass}} \cdot [\text{Ln}^{3+}])} \quad (2)$$

Assim, um simples ajuste não-linear para os dados de NPP (**Figura 10**) leva a um valor de K_{ass} igual a 750 M^{-1} e um valor de k_2 de $7,3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Outros ésteres de fosfato, como os compostos **10** e **13**, possuem estruturas mais adequadas para a complexação com íons metálicos, mas também podem apresentar comportamentos cinéticos mais complexos.⁴⁸ Os perfis de velocidade em função da concentração de La^{3+} para a hidrólise dos compostos **13a** ($n = 1$) e **13b** ($n = 2$) (**Figura 7**) demonstraram que os dados de **13b** concordam com o **Esquema 13**, apresentando uma K_{ass} de 23 M^{-1} . Entretanto, o composto **13a** apresenta um comportamento cinético diferente, com um perfil de saturação seguido por aumento linear da velocidade da reação. O **Esquema 14** resume bem essas observações, para o qual a **Eq. 3** foi formulada, obtendo uma K_{ass} de 813 M^{-1} .⁴⁹

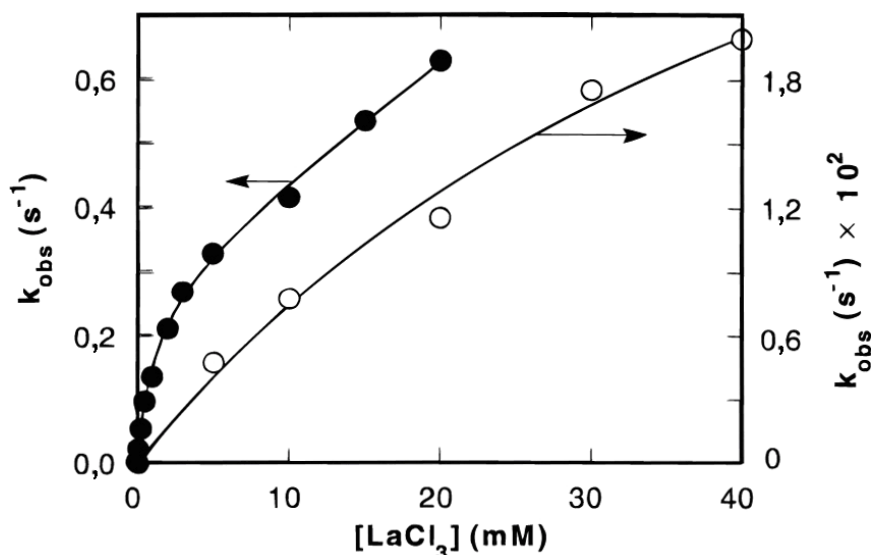
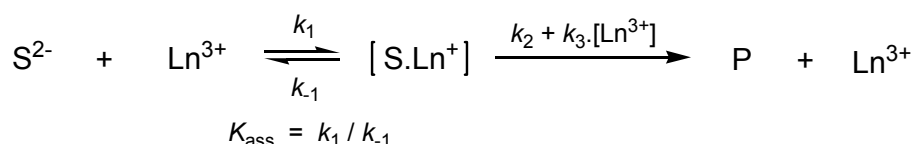


Figura 7. Constantes de primeira-ordem para a hidrólise de **13a** (●) e **13b** (○) em função da concentração do íon lantânio, pHs 7,43 e 7,50, respectivamente, a 30 °C.⁴⁹



Esquema 14

$$k_{obs} = \frac{(k_2 + k_3.[Ln^{3+}]).K_{ass}.[Ln^{3+}]}{(1 + K_{ass}.[Ln^{3+}])} \quad (3)$$

1.3.1.2 Complexos de Lantanídeos com Hidróxido, Alcóxidos e Hidroperóxido

Como discutido anteriormente, os lantanídeos podem formar facilmente complexos com íons hidróxido em solução aquosa. Frequentemente de composição variável e complexa, principalmente na presença de tampões biológicos, esses complexos podem apresentar diferentes efeitos, especialmente catalíticos em relação a um dado substrato. De modo que conhecer as espécies presentes no meio é fundamental para delinear claramente suas funções.

Estudos em função do pH constituem a melhor forma para tal objetivo. Combinando dados cinéticos e curvas de distribuições de espécies, tal como representado na **Figura 8**, é possível estabelecer as espécies que participam do processo catalítico.⁴⁶

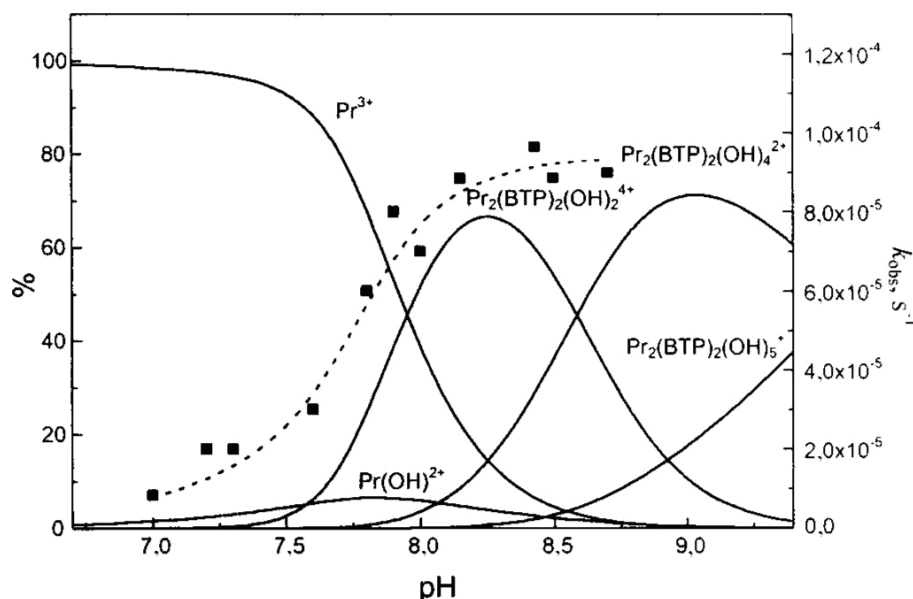


Figura 8. Porcentagem dos complexos formados por 2 mM de Pr^{3+} e 20 mM de BTP como função do pH em 25 °C (curvas da distribuição de espécies), e constantes de velocidades observadas para a hidrólise do BNPP sob as mesmas condições.⁴⁶

Observa-se claramente que o aumento de velocidade de hidrólise do BNPP é acompanhado por um aumento da concentração da espécie $\text{Pr}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_2^{4+}$, no entanto, melhor que um comportamento estritamente gaussiano, a curva cinética apresenta um perfil quase sigmóide, em que se observa a participação de outras espécies a pHs inferiores a 7,5 e superiores a 8,2. Esse comportamento pode ser descrito por uma combinação linear de constantes de velocidade de segunda-ordem que podem ser facilmente calculadas através de regressão não-linear utilizando a Eq. 4,

$$k_{\text{obs}} = k_1 \cdot [\text{Pr OH}^{2+}] + k_2 \cdot [\text{Pr}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_2^{4+}] + k_3 \cdot [\text{Pr}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_4^{2+}] \quad (4)$$

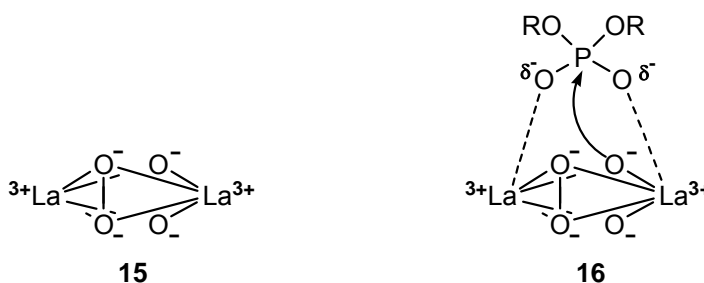
Diversos complexos entre íons alcóxidos e lantanídeos também têm sido estudados. A principal idéia parte da premissa que ânions alcóxidos possuem uma nucleofilicidade muito superior a dos ânions hidróxidos, de modo que os complexos com íons lantanídeos podem constituir catalisadores mais eficientes. Além disso, em contraste com soluções aquosas, em que complexos entre íons hidróxidos e lantanídeos são instáveis, os alcóxidos de lantanídeos são perfeitamente solúveis nos seus respectivos álcoois, o que pode constituir um avanço na estabilização dos lantanídeos em solução.¹⁰

Neverov e Brown têm demonstrado que complexos entre metóxido e La^{3+} são prontamente formados em soluções metanólicas contendo triflato de lantânio dentro

da faixa que vai do pH 7 a 11.[‡] A titulação potenciométrica indicou a formação de apenas dois complexos diméricos, $\text{La}_2(\text{OMe})_2^{4+}$ e $\text{La}_2(\text{OMe})_5^+$, que aceleram a metanólise de fosfodiésteres em 10^{10} vezes.⁵⁰

Outro nucleófilo que tem sido utilizado em combinação com lantanídeos é o peróxido de hidrogênio. Esse nucleófilo é detentor de efeito α e possui um efeito catalítico muito mais elevado do que outros nucleófilos simples, tal como, o íon hidróxido.⁵¹ A combinação com lantanídeos leva a efeitos catalíticos muito acentuados, ditos sinérgicos, que correspondem a valores superiores que a soma dos efeitos catalíticos dos lantanídeos e do peróxido de hidrogênio. Por exemplo, enquanto uma solução contendo apenas peróxido de hidrogênio não possui efeito significativo sobre a hidrólise do BNPP, uma solução de La^{3+} em pH 7,0 leva a um efeito catalítico de $1,3 \times 10^4$ a 25 °C, que passa para $4,4 \times 10^8$ quando ambos catalisadores são combinados.⁵²

A titulação potenciométrica em conjunto com os dados cinéticos permitiu estabelecer que a espécie ativa corresponde a um complexo dimérico $\text{La}_2(\text{O}_2)_2^{2+}$, para o qual a estrutura **15** foi proposta, que se acredita interagir com um diéster de fosfato como mostrado em **16**.^{52,53}



Comportamento similar também foi observado com outros íons da série dos lantanídeos⁴⁷ e com um sistema mais sofisticado envolvendo o complexo de uma ciclodextrina modificada e um La^{3+} .⁵⁴

[‡] Considerando $\text{pH} = -\log[\text{CH}_3\text{OH}_2^+]$, calculado pela adição de 2,24 unidades para a medida lida no pH-metro.

1.3.1.3 Variação da Atividade dentro da Série dos Lantanídeos

A contração lantanídica, que equivale na série dos lantanídeos a um aumento do número atômico, pode implicar em fatores favoráveis, particularmente, aumento da eficiência catalítica, devido a uma ativação mais eficiente das moléculas de água, do grupo de saída e na estabilização do estado de transição.^{46,55,56}

Na reação de hidrólise de BNPP, um estudo sistemático com diversos íons da série dos lantanídeos demonstrou algumas tendências interessantes (**Figura 9**). Como esperado, de La^{3+} até Er^{3+} , observou-se um aumento regular das constantes de velocidades catalisadas, no entanto, nos íons menores, Yb^{3+} e Lu^{3+} , houve uma diminuição inesperada. Das cinéticas de saturação com os diferentes lantanídeos observou-se que apenas k_2 apresentou uma diminuição regular com o raio iônico, enquanto a K_{ass} não foi muito afetada. A razão para a diminuição da constante de velocidade para Lu^{3+} e Yb^{3+} foi relacionada com um aumento da agregação desses íons, que pode ocorrer antes de serem visíveis. Resultados similares, embora menos sensíveis, foram observados com NPP na série de La^{3+} até Er^{3+} .⁵⁶

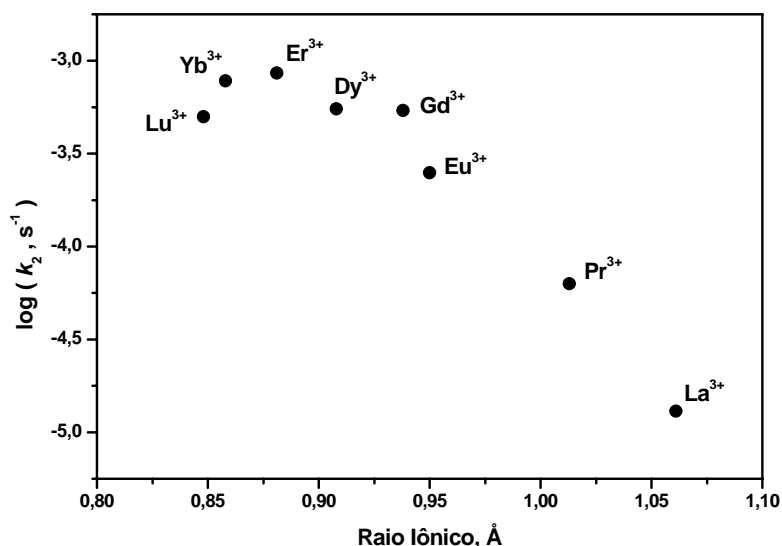


Figura 9. Dependência dos valores de k_2 para a hidrólise de BNPP na presença de lantanídeos com diferentes raios iônicos, em pH 7,0 e 50 °C. Os raios iônicos são aqueles determinados por Shannon⁴⁴ considerando um número de coordenação igual a 6.⁵⁶

Em pHs mais elevados, as formações de espécies agregadas de hidróxidos e lantanídeos tornam-se mais importantes e a hidrólise do BNPP apresenta um perfil reacional diferente do observado em pH 7,0. A comparação entre os valores de k_1 a

k_5 (Tabela 2) mostrou que para um dado metal, as reatividades dos complexos dinucleares crescem com o aumento do número de íons hidróxidos ligados, embora, as espécies mononucleares monohidróxido sejam as mais reativas.⁴⁶

Tabela 2. Constantes de velocidade para a hidrólise do BNPP na presença de diferentes lantanídeos e 20 mM de BTP em 25 °C. As constantes foram calculadas através da Eq. 5 de dados em diferentes pHs.⁴⁶

	La ³⁺	Pr ³⁺	Nd ³⁺	Eu ³⁺	Gd ³⁺	Dy ³⁺
$k_1, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	0,26	0,26		0,038		0,81
$k_2, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	0,140	0,037	0,025	0,011	0,0056	
$k_3, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	0,195	0,054	0,044	0,017	0,035	0,0025
$k_4, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	0,275		0,0034		0,085	
$k_5, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$						0,33

$$k_{\text{obs}} = k_1 \cdot [\text{M}(\text{OH})^{2+}] + k_2 \cdot [\text{M}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_2^{4+}] + k_3 \cdot [\text{M}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_4^{2+}] + k_4 \cdot [\text{M}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_5^+] + k_5 \cdot [\text{M}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_6] \quad (5)$$

Quando complexos de mesma composição, mas com diferentes íons metálicos foram comparados observou-se que a reatividade de espécies, tais como, $\text{M}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_2^{4+}$ e $\text{M}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_4^{2+}$, diminuem gradativamente indo de La^{3+} para Dy^{3+} . Nesses casos quando ocorre a diminuição do tamanho do lantanídeo, que corresponde a um aumento da densidade de carga, há uma diminuição da basicidade dos hidróxidos ligados, de modo que os complexos com os cátions mais eletrofílicos apresentam os ânions menos básicos e assim a menor reatividade. Esse comportamento foi diferente do observado quando as reatividades dos lantanídeos foram comparadas em pH de aproximadamente 9, em que as constantes de velocidade observadas a uma dada concentração de metal seguem uma ordem de reatividade diferente: $\text{La} > \text{Pr} > \text{Nd} > \text{Eu} < \text{Gd} < \text{Dy}$. Isso acontece porque nesse pH os lantanídeos de maior número atômico originam maiores concentrações dos complexos que possuem mais grupos hidróxidos ligados. Dessa maneira, os cátions metálicos mais eletrofílicos diminuem a basicidade dos íons hidróxidos ligados, mas o efeito desativante é compensado pela habilidade de tais cátions em formar complexos com mais grupos hidróxidos.⁴⁶

1.4 Cálculos Computacionais Orientados ao Estudo de Complexos com Lantanídeos

A ampla aplicação dos lantanídeos na química, física, biologia e medicina oferecem uma nova fronteira para os compostos organometálicos. Na química experimental, metade tem seu foco em síntese orgânica, em que um número substancial de artigos e patentes têm surgido, especialmente, dedicados às áreas de alta tecnologia, onde se espera que o uso de lantanídeos em processos catalíticos aumente nos próximos anos.⁵⁷ Entretanto, o desenvolvimento de novos catalisadores organolantanídicos usualmente sofre das dificuldades de interpretação dos mecanismos, como da compreensão da estrutura eletrônica, natureza das ligações, etc. E como tem ocorrido na maioria das áreas da química, o uso da metodologia computacional tem sido uma ferramenta muito utilizada para prever ou detalhar propriedades de interesse.

Diversos estudos teóricos de complexos com lantanídeos estão presentes na literatura, e envolvem desde investigações teóricas típicas de complexos como $\text{Ln}(\text{NH}_2)_3$ ⁵⁸ e LnX_3 ($X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ e I)⁵⁹ até estudos mais sofisticados de reações com otimizações de estados de transições.⁶⁰ Dentro desses trabalhos, alguns objetivos ou cuidados são tomados, por exemplo, na comparação entre o uso de um ECP[§] de caroço pequeno e grande, ou seja, que consideram os elétrons $4f$ na valência ou no caroço eletrônico, respectivamente; também na comparação dos níveis de cálculo (HF, MP2, DFT, etc.); na multiplicidade do lantanídeo (singleto, tripleto, etc.); na estabilidade dos complexos estudados, assim como, na distribuição de carga e no caráter da ligação com o metal (covalente ou iônica); entre outros.

Um estudo interessante é o de complexos de LnX_3 , particularmente úteis, pois há grande quantidade de dados experimentais para esses compostos permitindo avaliar a consistência dos métodos teóricos.⁵⁹ Por exemplo, uma comparação simples entre os dados experimentais e teóricos de comprimentos de ligação metal-ligante em complexos LnF_3 demonstrou que o comprimento de ligação segue uma tendência linear com grande precisão, além disso, as distâncias calculadas diferem

[§] Potenciais Efetivos de Caroço (ECP) consistem em representar os elétrons internos ou de caroço por funções analíticas.

somente por 2 a 8 pm das medidas experimentais e demonstram uma boa exatidão da metodologia de cálculo utilizada (**Figura 10**).

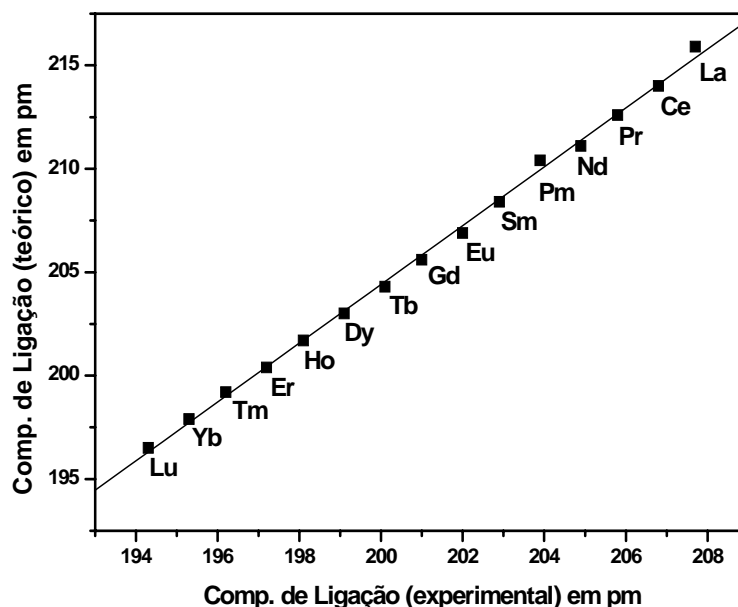


Figura 10. Relação entre o comprimento de ligação Ln-F de medidas teóricas (CISD+Q/ECP_D) e experimentais de complexos LnF₃.⁵⁹

O uso de um caroço pequeno ou grande tem sido bem estudado,^{58,61,62} em particular, porque a distinção entre esses dois modelos pode demonstrar o papel que os elétrons $4f$ possuem em ligações entre lantanídeos e ligantes. Maron e Eisenstein⁵⁸ realizaram um estudo sistemático do complexo de Ln(NH₂)₃ a um nível B3PW91/6-31G(d,p) aplicando o ECP quase-relativístico desenvolvido por Dolg e col. (ECP_D).¹ A comparação entre os dois conjuntos de descrições do caroço demonstrou diferenças pequenas nos ângulos das ligações N-Ln-N e nos comprimentos das ligações Ln-N (**Figura 11**), que possibilitaram concluir que os elétrons $4f$ não participam efetivamente na ligação com o ligante. Em outro estudo, Guillaumont⁶² demonstrou que os resultados obtidos utilizando um caroço pequeno ou um grande foram praticamente idênticos aos obtidos com um cálculo DFT realizado com o programa ADF,⁶³ que faz inclusão dos efeitos relativísticos através da metodologia ZORA.⁶⁴

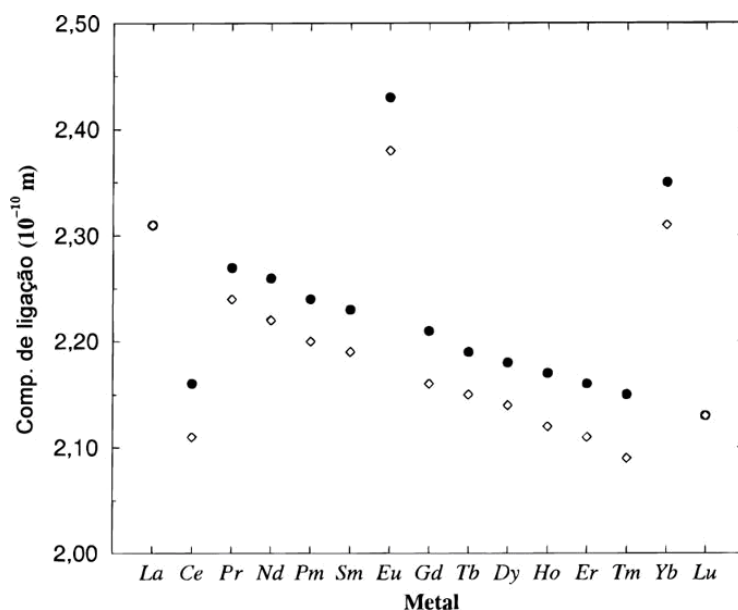


Figura 11. Comprimento da ligação Ln-N versus o raio do Ln^{3+} para um complexo $\text{Ln}(\text{NH}_2)_3$ utilizando B3PW91/6-31G(d,p) e o ECP_D de caroço pequeno (◇) e grande (●).⁵⁸

Em geral, três metodologias de cálculo têm sido utilizadas, HF, MP2 e DFT. Observa-se que HF tende a fornecer comprimentos de ligação maiores, visto que não aplica a correlação eletrônica. Entre os funcionais para DFT, observa-se que B3LYP e B3PW91 fornecem resultados similares em cálculos com lantanídeos, embora B3LYP seja o funcional mais difundido atualmente.^{57,58}

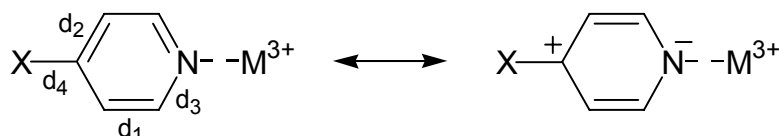
Com relação à multiplicidade, observa-se que a configuração eletrônica de menor energia obedece à regra de Hund, ou seja, o estado mais estável é o de multiplicidade mais elevada (**Tabela 3**).^{58,62}

Tabela 3. Configuração eletrônica mais estável de complexos $\text{Ln}(\text{NH}_2)_3$ calculados com o método B3PW91/6-31G(d,p) com um ECP_D de caroço pequeno.⁵⁸

Metal	Configuração	Nox	Metal	Configuração	Nox
La	¹ A	3	Tb	⁷ A	3
Ce	¹ A	4	Dy	⁶ A	3
Pr	³ A	3	Ho	⁵ A	3
Nd	⁴ A	3	Er	⁴ A	3
Pm	⁵ A	3	Tm	³ A	3
Sm	⁶ A	3	Yb	¹ A	2
Eu	⁸ A	2	Lu	¹ A	3
Gd	⁸ A	3			

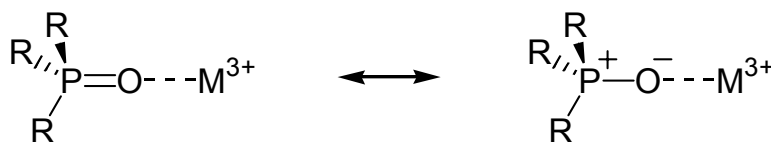
Nos complexos 1:1 entre lantanídeos e ligantes observa-se, em geral, um aumento da interação com a diminuição do raio iônico do lantanídeo e com a eletrofilicidade do ligante.^{61,65} Por exemplo, para uma dada série de piridinas *para*-substituídas (Pyr-X) observou-se que as interações aumentam nas ordens $\text{La}^{3+} < \text{Eu}^{3+} < \text{Yb}^{3+}$ e $\text{X} = \text{NO}_2 < \text{H} < \text{Me} < \text{NMe}_2$, com uma $\Delta\Delta E = 90$ kcal/mol entre a formação de um complexo de $[\text{Eu.Pyr-NO}_2]^{3+}$ e de $[\text{Eu.Pyr-NMe}_2]^{3+}$.⁶¹

A complexação dos lantanídeos com as piridinas substituídas produz mudanças estruturais e eletrônicas consideráveis como sugerido pela formas mesoméricas representadas no **Esquema 15**. As duas ligações d_1 adquirem um caráter de dupla ligação e encurtam em relação às piridinas livres, enquanto d_2 e d_3 adquirem um caráter de ligação simples e alongam.⁶¹



Esquema 15

Efeito semelhante foi observado para complexos 1:1 entre lantanídeos e compostos fosforilados, tais como, $\text{Ph}_3\text{P=O}$, $\text{Me}_3\text{P=O}$ e $(\text{MeO}_3)\text{P=O}$, **Esquema 16**.⁶⁵ Observou-se que a interação aumentou na ordem $(\text{MeO}_3)\text{PO} < \text{Me}_3\text{PO} < \text{Ph}_3\text{PO}$ e a complexação produziu um aumento do comprimento de ligação P=O , de 1,51 Å no ligante livre Ph_3PO para 1,69 e 1,70 Å nos complexos com La^{3+} e Yb^{3+} . A chave para a compreensão desses efeitos foi a polarização. Visto que o aumento no comprimento da ligação foi consistente com uma ligação P=O mais polarizada, descrita pelas cargas de Mulliken que variaram de $\text{O}^{-0,65}\text{-P}^{+0,60}$ no ligante livre para $\text{O}^{-1,00}\text{-P}^{+0,64}$ no complexo com Yb^{3+} .⁶¹



Esquema 16

A natureza da interação entre os lantanídeos e os ligantes é controversa, as características iônicas e covalentes de complexos orgânicos podem ser associadas tanto com o tipo de ligação do metal com o ligante, assim como, com o caráter

ácido-base e duro-mole. O conceito HSAB (do inglês, *hardness-softness acid-base*) e de carga populacional têm sido propostos para descrever e justificar qualitativamente o caráter iônico ou covalente de ligações metal-ligante.

Entre os vários métodos utilizados no particionamento da carga, os mais amplamente difundidos são os de Mulliken e de Hirshfeld, onde tem sido demonstrado que as cargas de Mulliken falham na descrição da tendência iônica ou covalente de organolantanídeos.^{57,62} Por exemplo, no caso de complexos $Cp_2LnX(THF)$, o cloreto possui uma carga negativa de Mulliken menor do que o brometo, o que é contraditório com relação ao conceito químico de eletronegatividade, a qual para Br^- é menor do que para Cl^- . Por outro lado, o método de Hirshfeld descreve adequadamente a tendência iônica/covalente e a carga populacional em ambos íons, cloreto e brometo, bem como no restante da série de haletos (**Figura 12**).⁵⁷

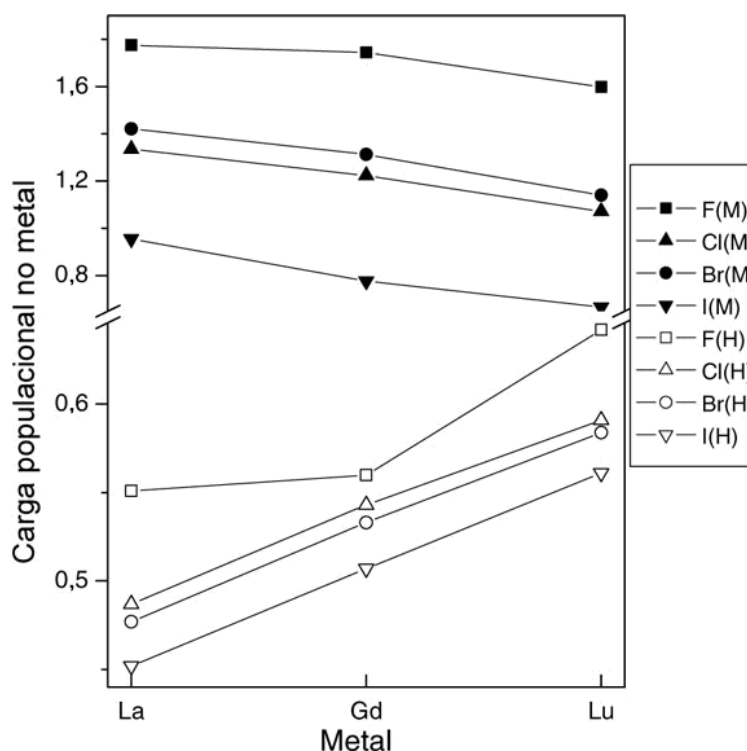
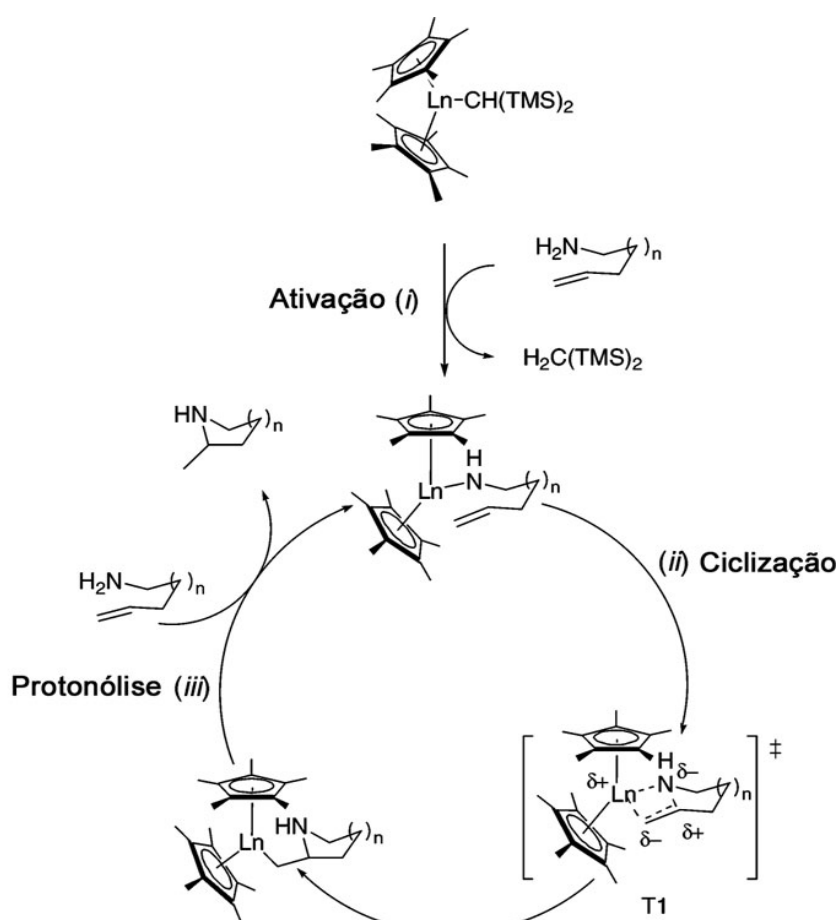


Figura 12. Cargas populacionais de Mulliken (M) e de Hirshfeld (H) em $Cp_2LnX(THF)$ ($Ln = La, Gd$ e Lu ; $X = F, Cl, Br$ e I).⁵⁷

Estudos teóricos de reações químicas assistidas por lantanídeos são relativamente escassos, visto que tais trabalhos requerem um custo computacional considerável. Recentemente, Dudev e col.⁶⁶ estudaram por DFT combinado com CDM (*Continuum Dielectric Method*) os fatores que governam a substituição de La^{3+}

por Ca^{2+} e Mg^{2+} em metaloproteínas. Motta e col.⁶⁰ utilizaram B3LYP/ECP_{HW}/6-31G(d,p) para avaliar a contribuição de $\text{Cp}_2\text{LaCH}(\text{TMS})_2$ em um processo de hidroaminação/ciclização de um aminoalqueno, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$. Sugerindo que a reação ocorre em três etapas, ativação com o aminoalqueno, ciclização para formar as ligações La-C e C-N e subsequente protonólise La-C, como mostrado no **Esquema 17**. As determinações teóricas estabeleceram que a segunda etapa foi levemente endotérmica ($\Delta S^\ddagger = -14,6 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) e determinante da velocidade de reação, apresentado um estado de transição do tipo cadeira (T1), altamente organizado e constituído de sete membros.



Esquema 17

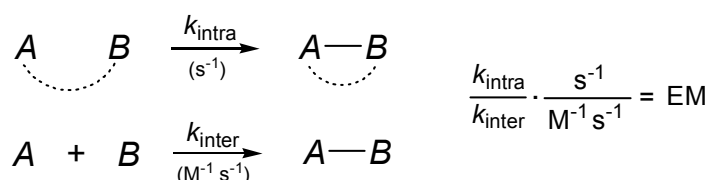
1.5 Catálise Ácida-Geral Intramolecular na Reação de Hidrólise de Monoésteres de Fosfato

Um desafio clássico tem sido explicar a alta eficiência catalítica de sistemas enzimáticos. Além dos estudos focados diretamente nas enzimas, envolvendo mutagênese, Relações Lineares de Energia Livre, etc., aqueles mais simples, puramente químicos, ditos modelos miméticos, têm provido muitas informações. Esses sistemas permitem estudar pequenas particularidades dos sistemas enzimáticos, onde é possível avaliar finamente cada efeito eletrônico envolvido durante a reação. Por exemplo, em sistemas intramoleculares, os grupos reativos são colocados na mesma estrutura química de forma a criar o ambiente propício de proximidade existente nos sítios ativos enzimáticos. Em outros, tais como as ciclodextrinas, os calixarenos, os éteres de coroa e os sistemas poliméricos, além das características de proximidade, também se mimetizam as interações não-covalentes, semelhantes às presentes no complexo enzima-substrato.

Neste trabalho o enfoque será dado às reações intramoleculares, especialmente aquelas com a participação de ligações de hidrogênio intramoleculares.

1.5.1 Origens do Poder Catalítico em Reações Enzimáticas e Intramoleculares

Para compreender sistematicamente os fatores envolvidos em reações intramoleculares inicialmente devemos introduzir o termo Molaridade Efetiva (EM). Como representado no **Esquema 18** para uma reação hipotética, esse termo equivale à razão entre as constantes de primeira-ordem intramolecular e de segunda-ordem intermolecular. Em termos práticos é uma medida conceitualmente simples, que equivale à concentração molar necessária de um dos reagentes para que a reação intermolecular tenha a mesma constante de velocidade da reação intramolecular. Assim, quanto mais alta for a EM mais eficiente é a catálise intramolecular.⁶⁷



Esquema 18

Vários fatores podem contribuir para as concentrações efetivas observadas em reações intramoleculares e enzimáticas.⁶⁸⁻⁷⁰

Jencks atribuiu que a origem do efeito catalítico devia-se em grande parte a fatores entrópicos. Ele sugeriu que na formação do complexo enzima-substrato há perda de graus de liberdade do substrato, que seriam compensados da energia total utilizada para alcançar o estado de transição.⁶⁹ Bruice aplicando métodos mais modernos de análise da estrutura eletrônica tem também sugerido uma dependência com a entalpia.⁷¹ Ele cunhou o termo NAC (do inglês, *Near-Attack Conformer*), que corresponde ao conformero reativo com orientação apropriada para proceder a formação do estado de transição. Por exemplo, para as reações envolvendo a ligação entre átomos de O, N, C e S, os NACs são caracterizados como tendo átomos reagindo dentro de uma distância de 3,2 Å, e com um ângulo entre o nucleófilo e o eletrófilo com uma variação de $\pm 15^\circ$ entre os estados inicial e de transição.^{70,71}

Esses parâmetros são importantes para delimitar a teoria NAC, visto que uma distância de 3,2 Å coloca os grupos reativos a uma distância de contato igual a aproximadamente a soma dos raios de van der Waals e a restrição angular de $\pm 15^\circ$ faz com que a energia dos NACs não mude muito do estado inicial para o de transição. A estabilidade dos NACs também é um fator importante, e têm sido sugerido que nos casos onde o estado inicial é formado exclusivamente por NACs pode ser esperado um aumento de velocidade de 10^8 vezes.

A relação entre a estabilidade relativa dos NACs e as constantes de velocidade pode ser observada em uma série de reações intramoleculares que levam a formação de anidridos cíclicos a partir de ácidos dicarboxílicos e seus monoésteres (**Figura 13**).⁷²

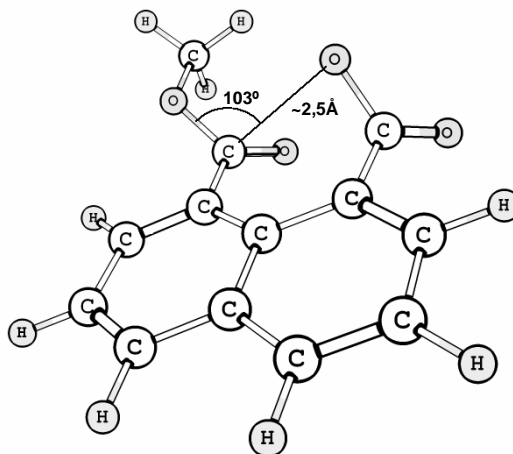
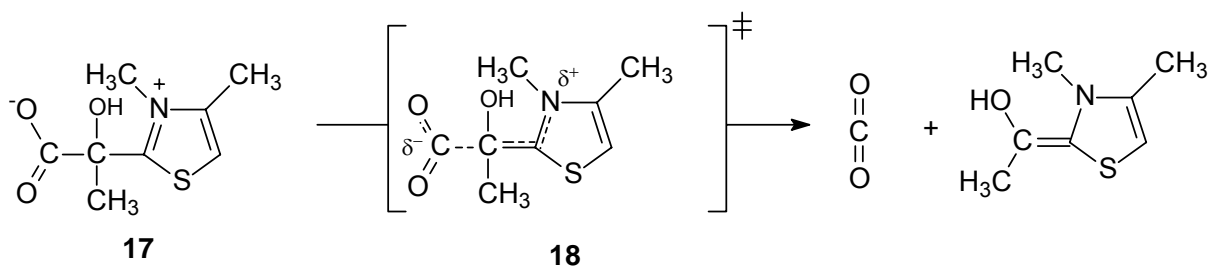


Figura 13. Estrutura obtida por modelagem molecular para o 8-(metoxicarbonil)-1-naftoato demonstrando a distância e ângulo de ataque entre os centros nucleofílicos e eletrofilicos.⁷²

A etapa inicial da formação do NAC ocorre com um alinhamento entre os grupos reativos, de modo que o átomo de oxigênio de um grupo carboxilato é orientado a somente 2,5 Å do centro eletrofilico do grupo carbonila do éster. Isso ocorre com um ângulo de ataque de aproximadamente 103°, similar aquele conhecido como ângulo de Dunitz, considerado através da teoria NAC o mais favorável para formação de um estado de transição que lembra um intermediário tetraédrico de alta energia.⁷¹

Em síntese, a teoria NAC nos diz que quanto maior a concentração dos NACs, formados para obedecer os requerimentos estéricos, mais alta deverá ser a concentração efetiva. Em enzimas, Jencks descreveu isso como *Efeito Circe*, que seria a habilidade de uma enzima em utilizar forças atrativas para manter o substrato ligado por um tempo suficiente para prover a desestabilização dos grupos reativos que sofreriam a transformação química.⁶⁹ Esse conceito é interessante na introdução dos outros fatores que podem aumentar a velocidade de reações.

A desestabilização envolvendo interações do tipo carga-carga ou desolvatação demanda muito menos energia que a desestabilização geométrica. Um exemplo de uma aceleração causada por esses efeitos, a qual é diretamente relevante em reações enzimáticas, é a descarboxilação do piruvato **17**. Esse composto é relativamente estável em água, mas em etanol sofre descarboxilação 10^4 - 10^5 vezes mais rápido (**Esquema 19**).⁷³



Esquema 19

O aumento da constante de velocidade é causado pela diminuição na carga localizada no estado de transição **18** em relação ao reagente **17**. Desde que a água é um excelente solvente para íons, especialmente para grupos carboxilatos, o reagente bipolar pode ser desestabilizado em relação ao estado de transição em um solvente menos polar que a água.

Outro fator importante em reações intramoleculares a ser considerado aqui é a catálise ácida/básica geral. No entanto, antes é interessante revisarmos o conceito em reações intermoleculares.

As catálises ácida e básica são modos extremamente importantes para acelerar as velocidades de reações. A ácida ocorre com a transferência de um próton de um ácido qualquer para um grupo reativo, podendo envolver ou não uma molécula de água. De acordo com as características dos estados de transição ela é classificada em geral ou específica. Na geral, a transferência do próton ocorre na etapa determinante da velocidade de reação, sendo diretamente dependente da força do ácido, enquanto que na específica ocorre em uma etapa de pré-equilíbrio, antes da etapa determinante, não apresentando, portanto, dependência com relação à força do ácido. Similarmente, a catálise básica possui o mesmo esquema de classificação, a geral envolve uma base qualquer que auxilia a desprotonação de um reagente auxiliando em uma única etapa a reação, por exemplo, uma base-geral pode auxiliar o ataque da base conjugada da água em um éster, ou pode ainda auxiliar por E2 a formação de um alceno a partir de um haleto de alquila. Na catálise básica-específica, por sua vez, a transferência de próton para a base ocorre antes da etapa determinante da velocidade de reação, um exemplo de tal processo é o mecanismo E1cB (**Figura 14**).⁷⁴

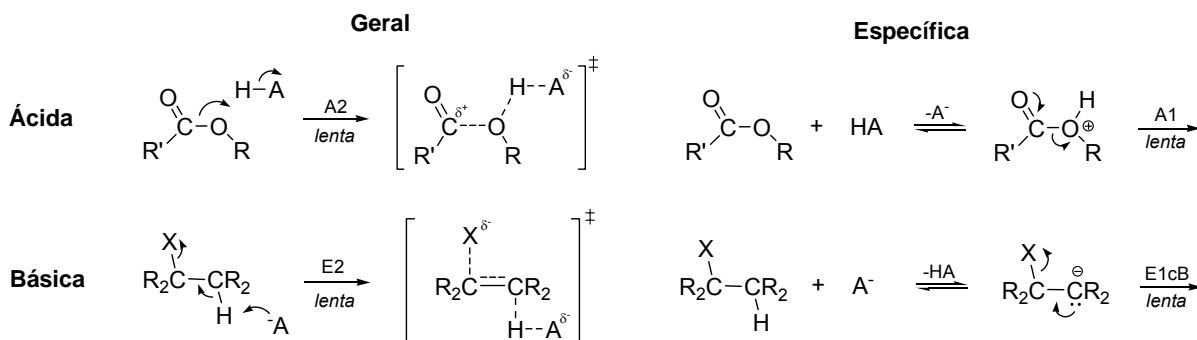


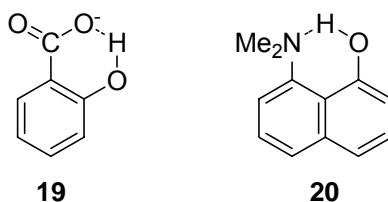
Figura 14. Esquemas das reações de catálise ácido-geral e específica para a hidrólise de um éster carbonílico e básica-geral e específica para formação de um alceno. Sobre a seta está indicado a etapa lenta e o respectivo mecanismo observado na reação.

Em síntese, nas catálises gerais, “a base e o ácido mais fortes equivalem aos melhores catalisadores”. No entanto, é crucial definir claramente as condições para a ionização dos grupos que participam da reação. Por exemplo, um ácido de pK_a 5 é um melhor ácido-geral que um de pK_a 7, mas a pH 7 somente 1% de um ácido de pK_a 5 está na forma ativa, enquanto que o de pK_a 7 está com 50%. Assim, para que ambos tenham a mesma constante de velocidade em pH 7, o catalisador com pK_a 5 deve ser ao menos 50 vezes tão efetivo quanto o de pK_a 7. Da mesma forma, uma base de pK_a 7 pode ser um catalisador mais efetivo que uma de pK_a 9, que possui somente 1% de base desprotonada a pH 7. Esses fatos são mais visíveis para catalisadores com atividade dual, ácido/base geral, e são importantes em sistemas enzimáticos. Por exemplo, muitas enzimas com atividade ótima a pHs neutros usualmente possuem um resíduo de histidina, que apresenta um grupo imidazol com pK_a de 6 a 7.⁴

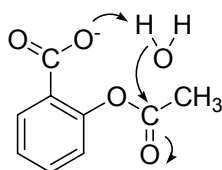
As catálises gerais são importantes em sistemas confinados, como os sítios ativos e as reações intramoleculares. Elas têm sido continuamente consideradas na catálise enzimática, no entanto sua eficiência em relação aos demais fatores catalíticos tem sido considerada pequena ou de natureza especulativa, principalmente porque a maioria dos modelos intramoleculares que consideram esse efeito são muito deficientes, com EM inferior a 10 M.⁷⁵

Particularmente, dois modelos destacam-se por apresentar valores de EM mais elevados, aqueles derivados do ânion salicilato **19** e do 8-(*N,N*-dimetilamino)-1-naftol **20**. No primeiro, o grupo carboxilato é desenhado como um catalisador ácido/base geral, enquanto o grupo amino no segundo é normalmente apenas um ácido-geral. Esses compostos apresentam como uma das similaridades o fato de serem esponjas de próton, seus pK_a s fenólicos de 13,0 e 14,9 a 25 °C, respectivamente,

são mais elevados que o observado em um simples fenol ($pK_a \sim 10$), onde não há uma conformação apropriada dos grupos que compartilham o próton.



Um exemplo típico de catálise básica-geral intramolecular é a hidrólise da aspirina, na qual o grupo carboxilato auxilia o ataque de uma molécula de água sobre o grupo carbonila do éster (**Esquema 20**). A comparação com um sistema intermolecular indica que a reação apresenta uma concentração efetiva (ou molaridade efetiva) do íon carboxilato (base-geral) de 13 M .⁴

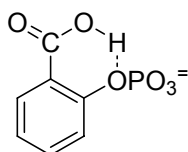


Esquema 20

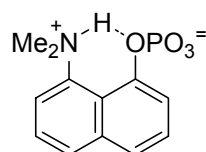
A situação é mais favorável na catálise ácida-geral intramolecular do monoânion monoéster de fosfato **21**, com ataque de uma molécula de água ou decomposição para um ânion metafosfato. Nessa reação, o próton é transferido para o átomo de oxigênio do grupo de saída com grande eficiência, e a comparação direta com uma possível reação intermolecular sugeriu uma EM de 10^4 M . Outros fatores também podem estar envolvidos, particularmente, envolvendo a conjugação direta entre o grupo catalítico e o grupo de saída, de modo que na direção do estado de transição o grupo carboxilato distorcido com relação ao plano do anel fenólico passa para uma conformação plana no produto da reação, ânion salicilato. De modo que, além do efeito por catálise ácida-geral intramolecular pode-se esperar um efeito estrutural concertado.⁷⁵

O monoéster de fosfato **22** foi desenhado como um candidato provável onde não há conjugação entre os centros reativos. Os experimentos têm sido altamente elucidativos, e sugerem que a catálise ácida-geral intramolecular pode contribuir com fatores tão elevados quanto 10^6 vezes.⁷⁶ Existe uma boa razão que explica

esse forte efeito, em complexos onde a transferência é realizada em pequenas distâncias a forte solvatação dos grupos reativos é evitada, impedindo a diluição da catálise ácida-geral intramolecular.⁷⁵ Isso vem em concordância com a teoria LBHB (do inglês, *Low Barrier Hydrogen Bonding*), que sugere que prótons são transferidos através de uma barreira de baixa energia durante a catálise enzimática, fator que funciona como uma força motriz durante a formação do estado de transição.



21



22

1.6 Relações Lineares de Energia Livre e Novos Métodos de Análise de Mecanismos

A compreensão das mudanças eletrônicas em reações constitui um dos métodos mais simples e informativos para a determinação de mecanismos. Por exemplo, sabe-se que um grupo eletroretirador é capaz de aumentar a eletrofilicidade de um ácido de Lewis, bem como um grupo eletrodoador pode aumentar a nucleofilicidade de uma base. Essa descrição é mais que puramente qualitativa; Brønsted,⁷⁷ Hammett⁷⁸ e outros^{79,80} apontaram meios para compreender quantitativamente os efeitos de substituintes sobre um dado centro reacional. A utilização dessas, conhecidas como “Relações Lineares de Energia Livre” (RLEL), têm sido rotineiramente aplicado na dedução de mecanismos bem como na descrição de parâmetros físico-químicos, principalmente, para os desenvolvimentos de novas rotas sintéticas e fármacos.^{11,81}

Um exemplo clássico da análise de efeitos eletrônicos é a reação de um dado sistema aromático em função de diferentes substituintes como mostrado na **Figura 15**.

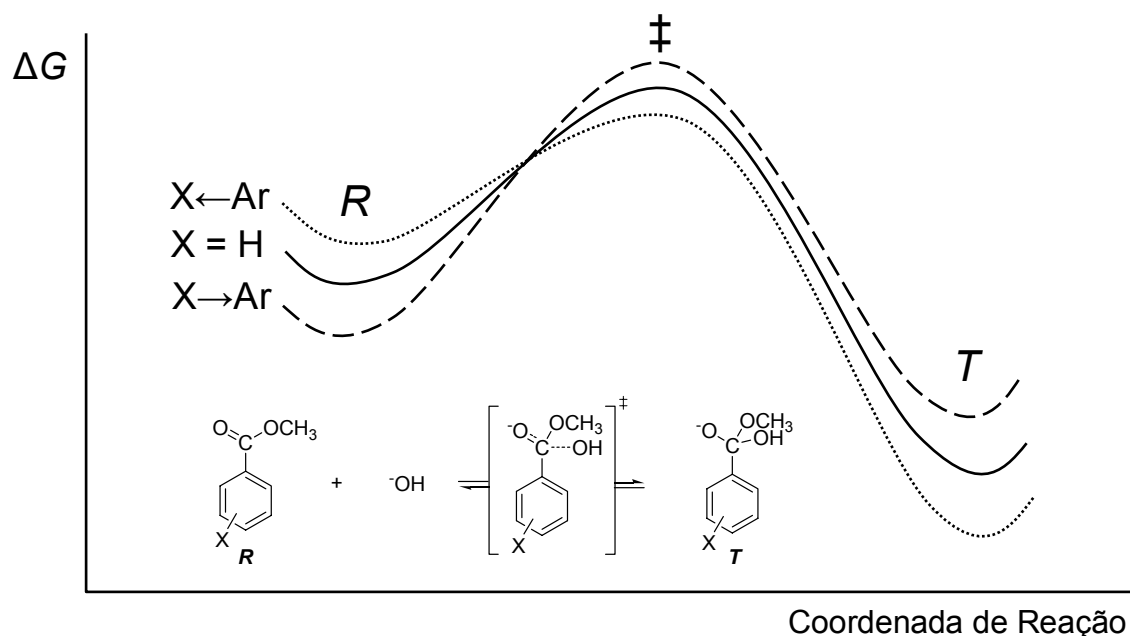


Figura 15. Seção da coordenada de reação para a hidrólise básica dos benzoatos de metila substituídos; H refere-se a um sistema não-substituído, $X \rightarrow \text{Ar}$ a um sistema em que X é um grupo eletrodoador e $X \leftarrow \text{Ar}$ a um eletroretirador.

As mudanças de substituintes no anel aromático causam mudanças lineares sobre a superfície de energia livre, sendo definidas em função do sistema não-substituído como mostrado na **Eq. 6**,

$$\Delta\Delta G = a \Delta\Delta G_s + b \quad (6)$$

onde, a é chamado de coeficiente de similaridade, $\Delta\Delta G$ é a energia livre do processo de interesse, que pode ser definida como uma constante de velocidade ou equilíbrio e $\Delta\Delta G_s$ é a energia livre de um processo padrão, freqüentemente um equilíbrio.¹¹

Hammett propôs um equilíbrio padrão baseado em ácidos benzóicos e definido através da **Eq. 7**. Utilizando uma série de pK_a s para os ácidos substituídos, ele instituiu um coeficiente para cada substituinte X , chamado de σ , que considerava o hidrogênio com um valor padrão igual a zero, os grupos X eletroretiradores com valores de σ positivos e os eletrodoadores com valores de σ negativos.⁷⁹

$$\sigma = pK_a^H - pK_a^X \quad (7)$$

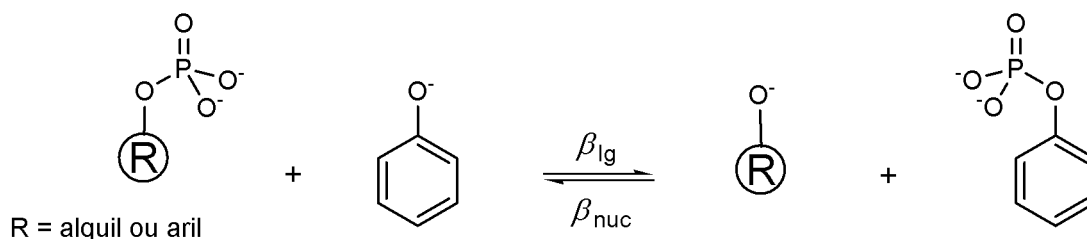
De acordo com as **Eqs. 6 e 7** a representação da equação de Hammett correlacionado à constante de velocidade é,

$$\log k^X = \rho \sigma + \log k^H \quad (8)$$

onde, ρ é o parâmetro de similaridade.

A utilidade dessa equação pode ser mostrada pelo exemplo a seguir. O valor de ρ de 0,5 para a reação de hidrólise básica dos benzoatos de metila substituídos (**Figura 15**),¹¹ em relação ao efeito do substituinte sobre o pK_a s de ácidos benzóicos que apresenta o valor padrão de $\rho = 1,0$, indica que a reação de hidrólise dos ésteres é menos sensível aos efeitos dos substituintes, sugerindo que no estado de transição a carga negativa sobre o átomo de oxigênio carbonílico é pouco formada em relação aos ânions benzoatos do equilíbrio padrão.

As relações de Hammett são utilizadas somente para compostos aromáticos e são menos específicas que as de Brønsted. Estas embora conceitualmente similares, tratam o equilíbrio de forma diferente, relacionando ao pK_a do composto do qual foi derivado, por exemplo, na reação de monoésteres de fosfato, os parentes são os respectivos álcoois ou fenóis substituídos (**Esquema 21**).



Esquema 21

De acordo com o esquema acima, nas relações de Brønsted a coordenada que vai da esquerda para a direita é predita pela **Eq. 9**, onde o coeficiente de similaridade é β_{lg} , enquanto que da direita para a esquerda é descrita pela **Eq. 10**, em que o coeficiente de similaridade é β_{nuc} .

$$\log k^D = \beta_{lg} pK_a + \log k^H \quad (9)$$

$$\log k^R = \beta_{nuc} pK_a + \log k^H \quad (10)$$

Quando aplicadas às mudanças eletrônicas sobre o anel aromático, o mesmo procedimento pode ser realizado para equações de Hammett, sendo β_{lg} similar a um coeficiente ρ_{lg} (reação direta) e β_{nuc} a ρ_{nuc} (reação reversa). De fato é comum, principalmente com compostos aromáticos, que os iniciantes confundam a aplicação dos dois tipos de relações, sem estar atentos ao fato que as relações de Hammett são mais dinâmicas, visto que os valores de σ podem ser rotineiramente aplicados para uma ampla variedade de compostos substituídos. As relações de Brønsted são restritas aos compostos que podem ser diretamente comparados às constantes de acidez dos respectivos parentes. No entanto, é importante observar que nas relações de Hammett deve haver similaridade, em ressonância e em indutividade, com relação ao equilíbrio padrão definido em relação aos ácidos benzóicos. Assim, naqueles casos que envolvem direta conjugação eletrônica, tais como fenóis, a descrição falha e deve ser realizada em função do chamado σ^- , que é definido em relação às constantes de acidez de fenóis substituídos.⁷⁹

1.6.1 Ordem de Ligação e Carga Efetiva

Um dos parâmetros mais importantes na descrição de uma reação são as mudanças de cargas eletrônicas. Elas estão intimamente relacionadas às ordens das ligações dos reagentes e do estado de transição, sendo uma medida mais palpável que os parâmetros de similaridade de Hammett e de Brønsted. De fato, embora altamente informativas, as relações de Hammett e de Brønsted somente estimam as mudanças de carga sobre um dado centro reacional. Por si mesmas elas não estabelecem a conectividade entre os reagentes e os produtos, constituindo uma das suas maiores fraquezas na indicação da posição do estado de transição na coordenada de reação.

Um estudo completo deve levar à determinação de índices para as reações em ambos sentidos do equilíbrio reacional. Embora, não seja uma descrição simples, visto que muitas vezes uma reação fortemente favorecida num determinado sentido é desfavorecida no sentido oposto.

Leffler⁸² sugeriu que os resultados cinéticos levam as melhores informações com relação ao estado de transição quando as constantes de velocidade da reação que leva aos produtos são comparadas aos efeitos nas constantes de equilíbrios, calibradas apropriadamente contra um equilíbrio padrão diretamente relacionado à reação. A Eq. 11 é a representação de Leffler de acordo com os coeficientes de Brønsted,

$$\alpha = \frac{(d \ln k / dpK_a)}{(d \ln K / dpK_a)} = \frac{\beta_F}{\beta_{EQ}} \quad (11)$$

onde, β_F e β_{EQ} são os coeficientes para as constantes de velocidade da reação direta e do equilíbrio, respectivamente. O valor de α , determinado dos efeitos polares de substituintes, é uma medida da mudança de distribuição de carga no centro reacional quando há formação do estado de transição, sendo também conhecido como ordem de ligação.

Williams^{11,83} tem relacionado o valor de α com uma quantidade mais palpável, chamada “carga efetiva”, a qual é definida como a carga hipotética requerida para dar o efeito do substituinte observado no equilíbrio padrão, onde a carga está definida.

A carga efetiva pode ser definida nos estados reagente, transição e produto. Através dos valores de β_{EQ} a carga efetiva no reagente (ε_r) ou produto (ε_p) da reação sob investigação pode ser obtida como mostrado na **Eq. 12**,

$$\beta_{EQ} = \frac{(\varepsilon_p - \varepsilon_r)}{(\varepsilon_{ps} - \varepsilon_{rs})} \quad (12)$$

onde, ε_{rs} e ε_{ps} são as cargas efetivas para o reagente e o produto do equilíbrio padrão, o qual no caso da ionização de álcoois e fenóis são zero e -1, respectivamente.

Assim, na hidrólise do monoéster de fosfato dianiônico apresentado no **Esquema 21**, a mudança total na carga efetiva (β_{EQ}) dos reagentes até os produtos é -1,35. Considerando que a carga no produto é conhecida e igual a -1, a carga efetiva no átomo de oxigênio arílico do estado inicial deve ser de +0,35. Em relação ao estado de transição dessa reação, onde a ligação P-O_{aril} sofre as maiores mudanças eletrônicas em relação aos substituintes polares, a carga efetiva pode ser interpretada de forma relativamente simples. Desde que a reação exibe um β_{ig} de -1,23, e similarmente a **Eq. 12**, utilizando a relação $-\beta_{ig} = (\varepsilon_{\ddagger} - \varepsilon_r) / (\varepsilon_{ps} - \varepsilon_{rs})$, é possível calcular que no estado de transição o valor de carga efetiva sobre o oxigênio arílico deve ser de -0,88.⁸⁴

É importante salientar que as cargas efetivas não correspondem aos valores reais da densidade eletrônica sobre os átomos de oxigênio, sendo apenas uma medida da sensibilidade do sistema às mudanças eletrônicas. De fato são efetivas, pois são calibradas em relação aos fenóis, onde obviamente as cargas nos átomos de oxigênio do fenol e fenolato não são formalmente zero e -1.

Como veremos a seguir, a RLEL também tem sido explorada através de parâmetros estruturais.

1.6.1 Correlações Utilizando Dados Cristalográficos. As Verdadeiras Relações de Estrutura e Reatividade

Evidências obtidas em estudos computacionais e cristalográficos têm sido importantes na explicação e determinação de diversos mecanismos. Particularmente, aquelas advindas da cristalografia de raios-X são mais longamente conhecidas, mas menos exploradas devido às várias limitações experimentais em

relação à Química Teórica. Os primeiros trabalhos nessa área são frutos do pioneirismo de Dunitz e Bürgi, que demonstraram em casos favoráveis, relações regulares entre mudanças estruturais e os comprimentos de ligações ou ângulos.^{85,86}

Em um dos estudos mais famosos, Dunitz utilizou o método cristalográfico para descrever o “caminho reacional” para adições a carbonila.^{86,87} A idéia foi examinar através de raios-X vários compostos em que grupos carbonila interagem intramolecularmente com grupos amino, de modo que dependendo das estruturas poderia haver deformações regulares nos ângulos e comprimentos de ligações. O interesse era dessa forma mapear o efeito da proximidade entre os dois grupos com relação aos parâmetros estruturais, como se fotografasse um objeto em movimento. A **Figura 16** mostra três dos compostos avaliados nesse estudo, quatro parâmetros são apresentados: d_1 , a distância $N\cdots C=O$; d_2 , o comprimento $C=O$; Δ , a distorção do grupo carbonila do plano RRO; e θ , o ângulo $N\cdots C-O$.

Pode-se observar que a distância $N\cdots C=O$ mais curta equivale ao comprimento da ligação $C=O$ mais longo e ao maior desvio do grupo carbonila da planaridade. É interessante notar que na interação $N\cdots C=O$ o ângulo de aproximação do grupo amino em relação à carbonila ocorre em aproximadamente 110° e não perpendicular.⁸⁶

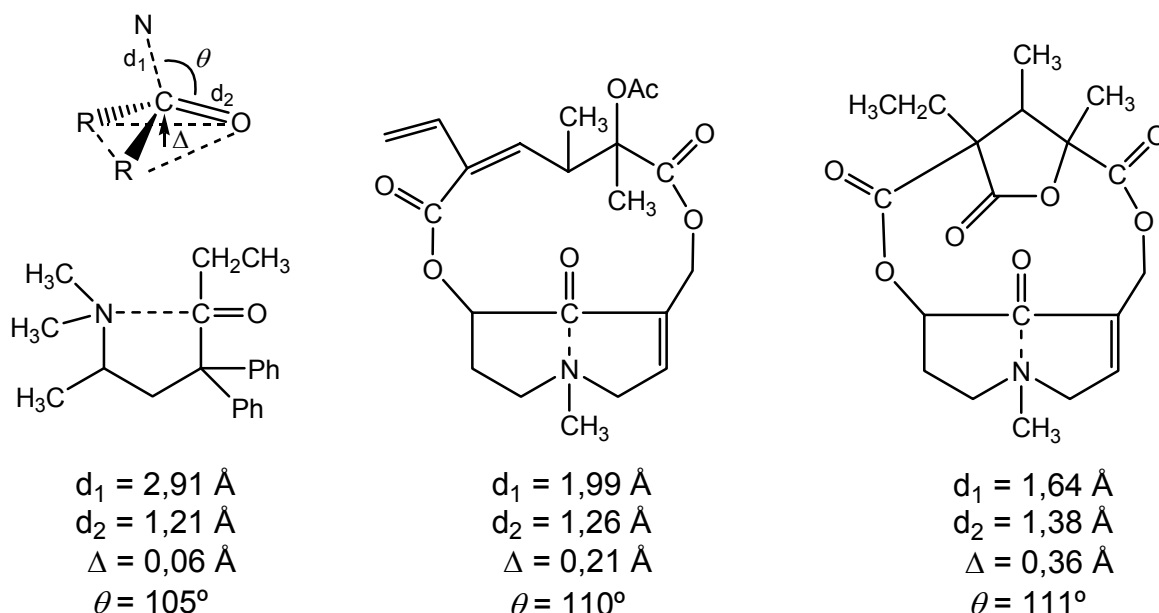


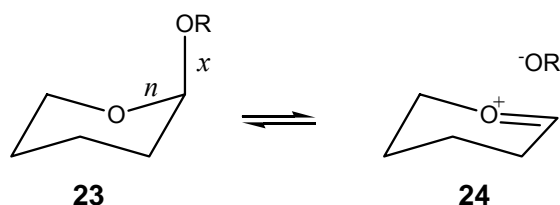
Figura 16. Distâncias e ângulos de três compostos com interações intramoleculares entre os grupos amino e carbonila.⁸⁶

Kirby e colaboradores examinaram um grande número de estruturas obtidas em seu laboratório e no CSD (*Cambridge Crystallographic Database*).^{88,89} Eles delimitaram seu trabalho principalmente a compostos contendo ligações simples C-O, revelando o que poderia ser considerado como as “reais” correlações entre comprimentos de ligações (dos reagentes) e as reatividades, nas palavras de Kirby.⁸⁹

“Quando físico-químicos orgânicos falam sobre relações de estrutura-reatividade eles geralmente querem dizer relações reatividade-reatividade, entre os logaritmos das constantes de velocidade e de equilíbrio para as reações. As relações desenvolvidas por Bürgi e Dunitz e colaboradores, por outro lado, são relações estrutura-estrutura, entre parâmetros geométricos tais como comprimentos de ligações e ângulos. O que nós descrevemos (...) são genuínas relações estrutura-reatividade (...)”

Ele estabeleceu a regra “quanto mais longa a ligação mais prontamente ela pode ser quebrada heteroliticamente”, sugerindo que as maiores ligações C-OR seriam mais fortemente polarizadas no estado inicial, com uma maior contribuição do tautômero $C^{\delta+}-\delta^-OR$ no estado fundamental. Por exemplo, em acetais axiais tetrahidropiranílicos **23**, variando os grupos axiais desde metóxi (pK_g 15,5) até 2-(3,5-dinitrofenil)acetato (pK_g 2,80),⁹⁰ observou-se que à medida que OR é feito um grupo mais eletroretirador, há um favorecimento na direção da contribuição do tautômero **24** no estado fundamental, de modo que as ligações C-OR alongam e as ligações C-O acetal endocíclica encurtam proporcionalmente (**Tabela 4**).

Tabela 4. Comprimentos de ligações de acetais axiais tetrahidropiranílicos em função das constantes acidez dos ácidos conjugados de RO⁻.⁹⁰

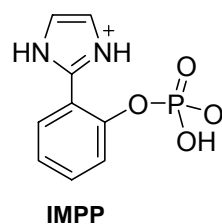
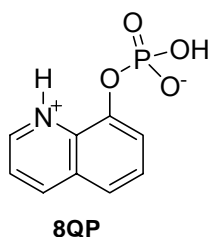


Comprimentos de ligações em Å		
pK _a de ROH	<i>n</i>	<i>x</i>
15,5	1,428	1,411
9,95	1,405	1,433
9,38	1,398	1,427
7,14	1,385	1,448
5,22	1,383	1,458
4,11	1,377	1,466
2,80	1,379	1,476

Essas relações constituem um modo elegante de análise da coordenada de reação, mostrando diferente das demais, a influência direta de efeitos eletrônicos sobre um parâmetro estrutural. No entanto, se deve notar que elas não estabelecem uma ligação direta com outras duas importantes informações mecanísticas, as variações de cargas e energias sobre a coordenada de reação.

2 OBJETIVOS

Em consonância com o exposto anteriormente, o **objetivo geral da tese de doutoramento** foi avaliar o efeito de íons lantanídeos e da catálise ácida-geral intramolecular sobre a reação de hidrólise de monoésteres de fosfato; e de estabelecer novas relações entre comprimentos de ligações e reatividades.



Dentro de um conjunto de **objetivos específicos**, destaca-se:

- i.* as sínteses e as caracterizações dos monoésteres de fosfato, 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) e 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato (IMPP);
- ii.* a avaliação dos efeitos catalíticos de La^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} e Er^{3+} na reação de hidrólise de 8QP em solução aquosa e a diferentes pHs;
- iii.* o estudo teórico dos complexos entre os lantanídeos e o 8QP;
- iv.* o estudo da reação de hidrólise de IMPP em diferentes pHs, técnicas, solventes (H_2O ou D_2O) e temperaturas;
- v.* o estudo teórico do efeito da catálise ácida-geral intramolecular na hidrólise de IMPP;
- vi.* as determinações das constantes de equilíbrio e cinéticas para as reações de hidrólise utilizando técnicas de titulações e espectroscópicas;
- vii.* a obtenção e determinação da estrutura cristalina de 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato;
- viii.* a aquisição de correlações entre os comprimentos de ligações e as reatividades para diferentes classes de compostos contendo o grupo C-O-X, onde X = S ou P;
- ix.* a avaliação dos parâmetros estruturais em função das cargas efetivas;
- x.* o aumento do conhecimento que permita o desenvolvimento de modelos miméticos e de novos catalisadores.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Equipamentos e Programas Computacionais

Os espectros de UV/VIS e as medidas cinéticas para 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) foram realizadas em um espectrofotômetro HP8453 com arranjo de diodo, enquanto que as medidas cinéticas para 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato (IMPP), muito mais lentas, foram realizadas em um aparelho Cary50 do tipo varredura. Enquanto o primeiro equipamento utiliza lâmpadas de deutério e tungstênio, o segundo utiliza somente uma lâmpada de arco de xenônio, que não possui perda da incandescência em função do tempo permitindo leituras com grande exatidão. Ambos os equipamentos foram acoplados a banhos termostáticos da Microquímica, modelo MQBTC99-20, e a microcomputadores, contendo os respectivos sistemas de aquisição e tratamento de dados, HP ChemStation versão A.02.05 e Cary WinUV 3.00. Visto que todas as medidas foram realizadas na região do UV, foram utilizadas cubetas de quartzo, as quais possuíam capacidade de 3,5 mL e 1,0 cm de caminho ótico.

Com exceção das titulações potenciométricas, as medidas de pH foram realizadas com um potenciômetro digital Hanna, calibrado à temperatura ambiente com soluções padrões pHs 4,00, 7,00 e 10,00 (Carlo Erba). Nos experimentos acima de 40 °C, as medidas foram realizadas com compensação da temperatura, em cela acoplada a um banho termostático da Microquímica.

As titulações potenciométricas foram realizadas em cela de vidro acoplada a um banho termostático da Microquímica. O sistema foi mantido livre de CO₂ mediante o fluxo contínuo de nitrogênio. A base utilizada foi bombeada para a célula de vidro através de uma bomba Dosimat 765 e o pH foi medido com um eletrodo de vidro combinado através de um potenciômetro digital Metrohm 713. O tratamento dos resultados experimentais foi feito com o programa BEST7.⁹¹

As medidas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas a 25,0 °C em um espectrômetro Bruker AC 200 MHz com transformada de Fourier equipado com detector para ³¹P (81 MHz). Cada medida foi tomada com tempo de relaxação de 1 s.

As medidas cinéticas no Infravermelho (IV) foram realizadas em temperatura ambiente de 25±2 °C em um espectrômetro Nicolet Nexus 670 ESP com

transformada de Fourier equipado com um detector do tipo MCT. Foi utilizada a técnica de ATR com uma cela em aço do tipo CIRCLE (Spectra Tech) montada com um cristal de ZnSe com 10 cm de caminho ótico. Os parâmetros foram definidos para uma abertura de 10,0 Å, ganho automático e velocidade de varredura de 0,20 cm/s. Cada espectro é resultado de 64 interferogramas, apresentando uma resolução de 1,0 cm^{-1} . O equipamento era acoplado a um microcomputador contendo um sistema de aquisição e tratamento de dados, Omnic ESP 5.2.

Na coleta de dados para a obtenção da estrutura cristalina foi utilizado um difratômetro automático de raios-X para monocristais ENRAF-NONIUS modelo CAD-4. Para a resolução e refinamento da estrutura cristalina foram empregados os programas SIR97⁹² e SHELXL97⁹³, respectivamente. A estrutura molecular foi construída usando o programa ORTEP3.⁹⁴ Tanto a coleta de dados como a resolução da estrutura foi realizada por Adailton J. Bortoluzzi do Departamento de Química da UFSC.

As regressões não-lineares foram realizadas com o programa de computação ORIGIN versão 7.5 (OriginLab, 2003) utilizando o algoritmo de Levenberg-Marquardt para encontrar o mínimo da soma dos quadrados.

3.2 Reagentes

O 2-(2'-hidroxifenil)imidazol utilizado na obtenção do IMPP foi preparado de acordo com a metodologia descrita por Rogers e Bruice.⁹⁵ Os cloretos de lantanídeos foram adquiridos da Acros na forma hidratada ($\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) e mantidos em dessecador a vácuo. Todas as soluções aquosas foram preparadas com água destilada e deionizada (condutividade < 17,3 $\mu\text{S cm}$) por um sistema de troca iônica Nanopure D-4700. A água deuterada (D_2O) foi adquirida da Cambridge Isotope, e o NaOD (40%) e o DCI (37%) foram adquiridos da Aldrich, sendo utilizados como recebidos. Com exceção dos monoésteres de fosfato e do 2-(2'-hidroxifenil)imidazol, sintetizados em nosso laboratório, os demais reagentes eram de qualidade P.A. e foram adquiridos comercialmente (Aldrich, Carlo Erba, Acros, Vetec e F.Maia) e purificados previamente quando necessário.

3.3 Síntese dos Monoésteres de Fosfato

As sínteses do 2-(2'-Imidazolinil)fenil hidrogenofosfato (IMPP) e do 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) foram realizadas através de método desenvolvido em nosso laboratório.

O IMPP foi obtido como segue. Uma solução de 2-(2'-hidroxifenil)imidazol (500 mg, 3,12 mmols) em CHCl_3 (15 mL) foi gotejada lentamente sobre uma solução de PCl_5 (650 mg, 3,12 mmols) em CHCl_3 (15 mL) sob banho de gelo. A mistura foi agitada por uma hora, em seguida foi adicionado excesso de água (0,25 mL) e deixado reagir por mais 12 horas à temperatura ambiente. Então, o solvente foi removido utilizando um evaporador rotatório obtendo-se um óleo levemente amarelo, o qual com adição de acetona (20 mL) e água (5 mL) levou à formação imediata de um precipitado branco que foi coletado por filtração. O sólido resultante foi dissolvido em água (30 mL), o pH ajustado para 7,8 e então, extraído com CHCl_3 (3x10mL) para remover o fenol que não reagiu. A camada aquosa resultante foi concentrada em vácuo (< 40 °C) para 5 mL e o pH foi ajustado para 4,5 com HCl. Após a adição de metanol (3 mL) houve a formação de NaCl que foi separado por filtração. A solução aquosa foi deixada em repouso e após a lenta evaporação do solvente, foram obtidos cristais incolores semelhantes a diamantes lapidados, adequados para análise de raios-X. Alternativamente, metanol foi adicionado diretamente à solução concentrada a vácuo para dar o sal de sódio do IMPP. A análise do sal de sódio foi consistente com o produto puro: ^{31}P NMR (81MHz, D_2O , referência externa H_3PO_4 85%) δ -1.33 ppm; ^1H NMR (200 MHz, D_2O , referência interna TSP) δ 7,25 (b, 2H, H-4 e H-6), δ 7,39 (b, 1H, H-5), δ 7,51 (s, 2H, H-4' e H-5'), δ 7,76 (d, 1H, H-3) (Figura 17).

A síntese do 8-quinolil hidrogenofosfato foi realizada a partir de 8-quinolinol (500 mg, 3,45 mmols) e PCl_5 (718 mg, 3,45 mmols) e, com exceção da etapa final de purificação, a síntese foi como descrita anteriormente para IMPP. Na purificação inicialmente foi adicionado acetona e então água havendo a formação de cristais pálidos que foram lavados com acetona para render diretamente o produto puro (rendimento de 40 %): ^{31}P NMR (D_2O , pD 2,15) δ 3,76 ppm; ^1H NMR (D_2O , pD 2,15) δ 7,86 (t, $J_{56} = 6,7$ Hz e $J_{67} = 7,8$ Hz, H-6), δ 7,96 (d, H-5 e H-7), δ 8,08 (dd, $J_{23} = 7,1$ Hz e $J_{34} = 5,6$ Hz, H-3), δ 9,08 (d, $J_{34} = 5,6$ Hz, H-4) e δ 9,11 ppm (d, $J_{23} = 7,1$ Hz, H-2) (Figura 18).

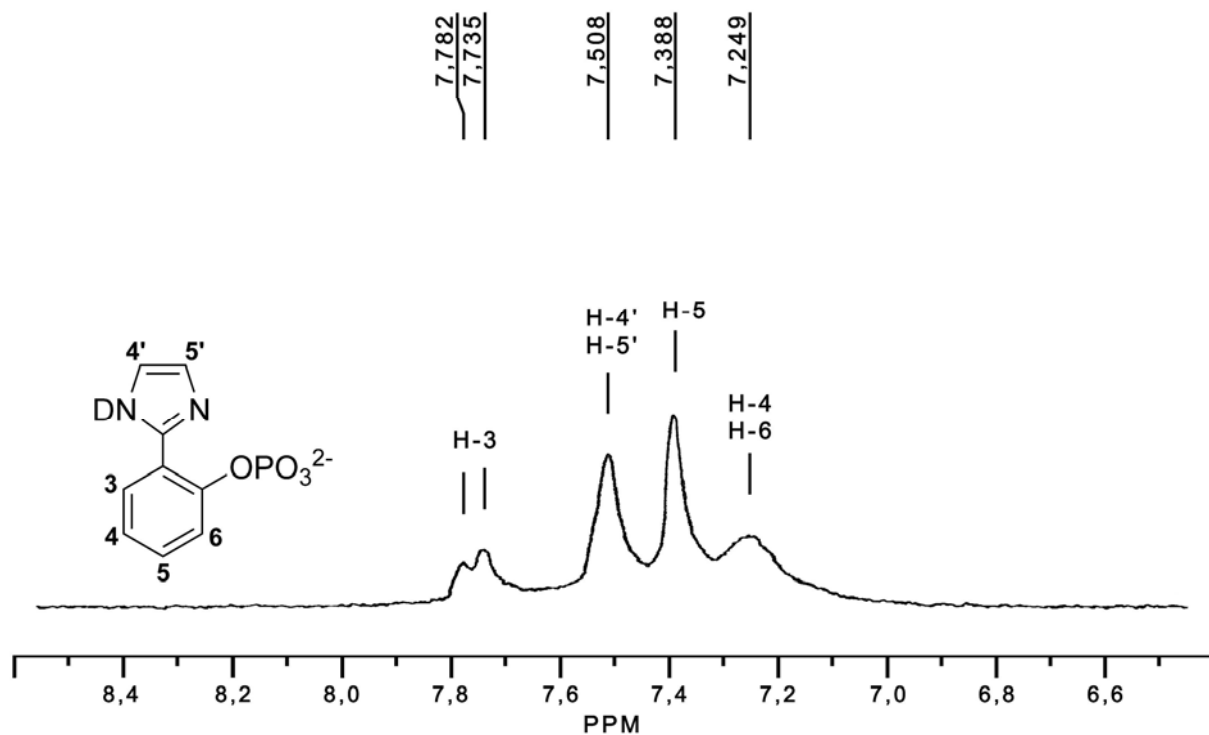


Figura 17. Espectro de RMN ^1H para 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato em D_2O a 200 MHz.

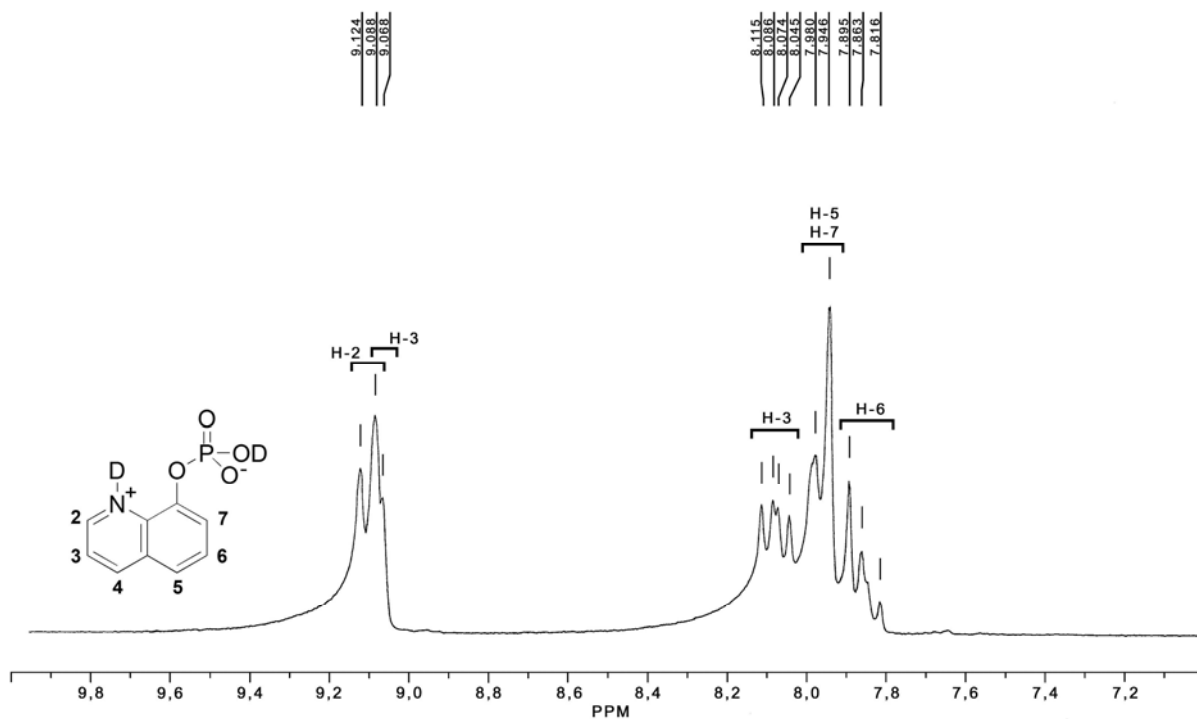


Figura 18. Espectro de RMN ^1H para 8-quinolil hidrogenofosfato em D_2O a 200 MHz.

3.4 Titulações

3.4.1 Espectrofotométricas

As determinações de absorvância foram realizadas em função dos pHs das soluções 33,3 μM de 8QP e 66,7 μM de IMPP. As temperaturas foram mantidas constantes a 25,0 °C e os pHs controlados com os seguintes tampões (0,01 M em todos os casos): HCOOH (pH 3-4,5); CH₃COOH (pH 4-5,5); NaH₂PO₄ (pH 5,5-7,8); H₃BO₃ (pH 7,8-9,0). Cada leitura é no mínimo a média de três observações.

3.4.2 Potenciométricas

As titulações foram realizadas pelas medidas diretas de pHs a 25,0 °C em celas com 25,0 mL de solução. A concentração inicial dos analitos foram iguais a 1,0 mM e a força iônica (*I*) foi mantida constante a 0,1 com KCl. As soluções foram tituladas com pequenos incrementos de 0,1008 M KOH livre de CO₂. E no tratamento teórico o valor de pK_w utilizado foi de 13,78.

3.4.3 Espectrométricas – Ressonância Magnética Nuclear

As titulações espectrométricas de ³¹P e ¹H foram realizadas em D₂O a 25,0 °C. Cada experimento foi realizado com uma concentração de 10 mg/mL dos ésteres de fosfato. Na titulação de 8QP, os deslocamentos químicos foram registrados inicialmente em pH ácido e seguidos após pequenos incrementos de NaOD. No caso de IMPP, insolúvel em meio ácido, inicialmente o pH foi ajustado para pH 9,3 com NaOD e titulado por retorno com DCl até o pH 4,6, onde houve início da precipitação. Em ambos os experimentos os valores de pD foram corrigidos considerando que $pD = pH_{\text{lido}} + 0,4$.⁹⁶ Os deslocamentos químicos nos experimentos de ³¹P e ¹H foram corrigidos de acordo com as referências externa e interna de H₃PO₄ 85% e de tetradeutero-3-(trimetilsilil)propionato de sódio (TMSP), respectivamente.

3.5 Medidas Cinéticas

3.5.1 Espectrofotométricas - Hidrólise do 8-Quinolil Hidrogenofosfato

As reações foram iniciadas pela adição de alíquotas de 10 μL da solução estoque do substrato (0,01 M em água, pH \sim 10 e estocadas em freezer) em 3 mL de mistura reacional, de modo que a concentração inicial do 8QP foi igual a 33,3 μM . O bis-tris propano (BTP) foi utilizado como tampão, bem como para prevenir a precipitação dos hidróxidos de lantanídeos.⁴⁶ A temperatura foi mantida em 25,0 $^{\circ}\text{C}$ e o aparecimento de um complexo de 8-quinolinol. Ln^{3+} foi acompanhado em 257 nm por, no mínimo, cinco tempos de meia-vida ($t_{1/2}$). A partir dos gráficos de absorvância em função do tempo foi possível estabelecer dois tipos de comportamentos cinéticos, consecutivo e de primeira-ordem (**Figura 19**).

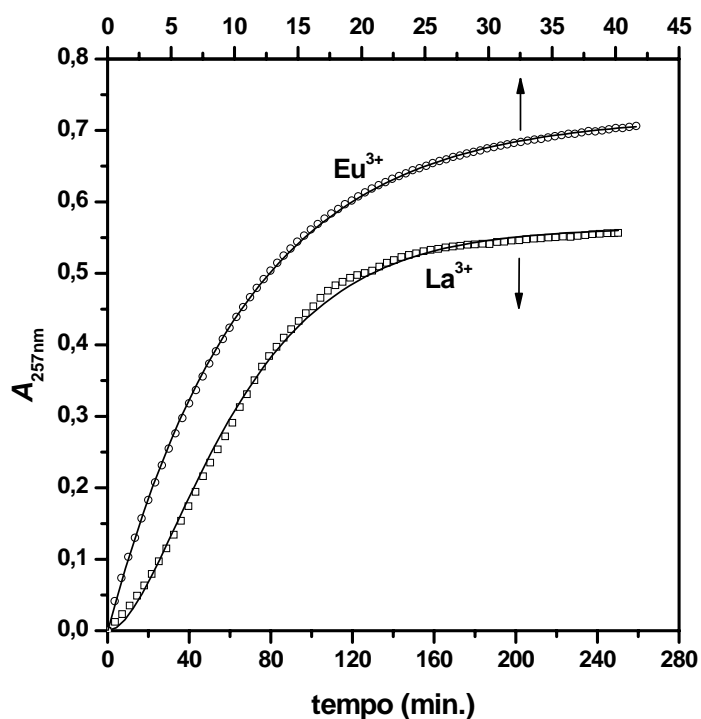
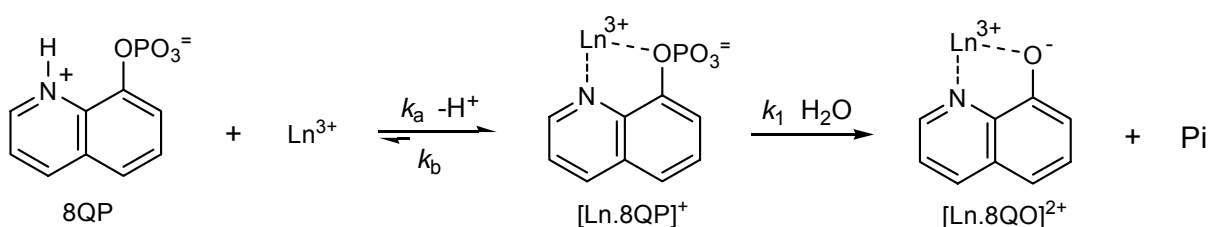


Figura 19. Absorvância em 257 nm em função do tempo para a reação de hidrólise de 8-quinolil hidrogenofosfato na presença 1,28 mM de La^{3+} (\square) e 0,98mM de Eu^{3+} (\circ), pH 7,00, 0,01 M de BTP e 25,0 $^{\circ}\text{C}$. Os valores de absorvância foram normalizadas para zero; e as linhas correspondem aos ajustes não-lineares para La^{3+} e Eu^{3+} considerando as cinéticas consecutiva (**Eq. 13**) e de primeira-ordem (**Eq. 14**), respectivamente.

As cinéticas consecutivas foram os casos envolvendo La^{3+} , enquanto que as de primeira-ordem foram àquelas observadas na presença dos demais lantanídeos. Ambas foram tratadas assumindo o **Esquema 22**, o qual foi postulado com a formação de um intermediário $[\text{Ln.8QP}]^+$ que reage para formar os produtos, $[\text{Ln.8QO}]^{2+}$ e fosfato inorgânico (Pi).



Esquema 22

A expressão matemática de acordo o esquema anterior, e considerando a formação do produto em função do tempo (t) foi,

$$A_t = \left\{ 1 + \frac{k_a e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_a t}}{k_1 - k_a} \right\} A_\infty \quad (13)$$

onde, $k_a \neq k_1 \gg k_b$, e A_t e a A_∞ são as absorvâncias do produto a um tempo t e infinito, respectivamente.⁹⁷

As condições para a utilização dessa equação foram importantes, visto que somente é possível aplicar a cinética consecutiva quando a razão $k_a/k_1 < 30$. Quando $k_a \gg k_1$, a velocidade de formação do intermediário não tem influência sobre a formação do produto, fazendo com que a reação exiba um comportamento de primeira-ordem, descrito pela **Eq. 14**.⁹⁷

$$A_t = (1 - e^{-k_1 t}) A_\infty \quad (14)$$

A solução analítica da **Eq. 13** utilizando o ajuste iterativo por mínimo-quadrados não é simples, valores de k_a e k_1 confiáveis somente são obtidos quando diferem em mais de dez vezes. Nos casos em que as magnitudes foram muito próximas, observou-se uma tendência assintótica e a obtenção de um valor médio. Assim, o melhor meio para contornar esse problema foi inicialmente prever o valor de k_1 , obtido através do ajuste de primeira-ordem que considera somente a parte final da reação, e então, assumir limites estreitos para o valor de k_1 durante o ajuste iterativo das constantes de velocidade.

A fim de estabelecer uma completa descrição das curvas cinéticas foi considerado adequado em todos os ajustes não-lineares um coeficiente de correlação (r) superior a 0,997.

3.5.2 Espectrofotométricas - Hidrólise de 2-(2'-Imidazolinil)fenil hidrogenofosfato

As reações foram iniciadas pela adição de uma alíquota de 20 μ L da solução estoque do substrato (0,01 M em água, pH \sim 10 e estocadas em freezer) em 3 mL de mistura reacional, de modo que a concentração inicial de IMPP fosse igual a 66,7 μ M. Com exceção das medidas em $[\text{HCl}] > 0,01$ M, onde não houve correção da força iônica, no demais casos ela foi mantida constante com 1,0 M de KCl. As reações foram seguidas por no mínimo três tempos de meia-vida e acompanhadas através do aparecimento do 2-(2'-hidroxifenil)imidazol em 310 nm. As k_{obs} foram calculadas do ajuste iterativo dos gráficos lineares de $\ln(A_{\infty} - A_t)$ contra o tempo, sendo que para todas as medidas os coeficientes de correlações (r) foram superiores a 0,999.

As reações extremamente lentas ($t_{1/2} > 115$ h) foram acompanhadas por velocidades iniciais, 2 a 5% do tempo total de reação ($10 t_{1/2}$) foram coletados e os coeficientes angulares de absorvância *versus* o tempo (para um $r > 0,995$) foram divididos pelas absorvâncias finais estimadas.

Os pHs durante as reações foram mantidos com os seguintes tampões (0,01 M em todos os casos): HCl (pH < 2), CH_2ClCOOH (pH 2-3), HCOOH (pH 3-4,5), CH_3COOH (pH 4-5,5) e NaH_2PO_4 (pH 5,5-6,0).

3.5.3 Espectrométricas - Hidrólise do 8-Quinolil Hidrogenofosfato

As reações foram iniciadas pela adição de alíquotas de 200 μ L de uma solução estoque do substrato (0,05 M em água) em 10,0 mL da mistura reacional, de modo que a concentração inicial do 8QP foi igual a 1,0 mM. As misturas reacionais consistiram para cada caso, da concentração de 1,0 ou 2,0 mM do Ln^{3+} e de 0,01 M do BTP (tampão) e foram ajustadas para o pH 7,0. Para cada medida no IV, o branco foi tomado em relação à mistura reacional. A temperatura foi a ambiente e permaneceu durante todo experimento a 25 ± 2 °C.

3.6 Cristalografia de Raios-X

A estrutura cristalina do IMPP foi obtida a temperatura ambiente (293 K). Utilizou-se a radiação K_{α} do Mo ($\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$) obtida através de um monocromador de grafite. Os parâmetros da cela unitária foram determinados por 25 medidas com reflexões centradas na região de $6,85$ a $18,41^{\circ}$ e refinadas pelo método de mínimo-quadrados. A técnica de varredura ω - 2θ foi utilizada na coleta de 2667 reflexões, que foram contidas em $1/8$ da esfera de Ewald. O controle da intensidade foi realizado utilizando três reflexões padrões, as quais foram medidas a intervalos regulares, possibilitando assegurar que não houve perda significativa de intensidade durante a coleta dos dados. As intensidades coletadas foram corrigidas para efeitos de polarização e Lorentz.⁹⁸ A estrutura foi resolvida por métodos diretos⁹² e foi refinada pelo método de mínimo-quadrados.⁹³ Com exceção, dos átomos de hidrogênio, todos os átomos foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram adicionados na estrutura em posições idealizadas de acordo com as distâncias e U_{iso} fixados pelo programa de refinamento. Outras informações relevantes foram dadas na seção de equipamentos ou são contidas na **Tabela 5**.

Tabela 5. Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento para a estrutura do IMPP.

Fórmula empírica	$C_9H_9N_2O_4P$
Peso molecular	240,15
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71069 \AA
Sistema cristalino	Hexagonal
Grupo espacial	P 65
Dimensões da cela unitária	$a = 9,0850(9) \text{ \AA}$; $b = 9,0854(9) \text{ \AA}$; $c = 20,973(3) \text{ \AA}$
Volume	$1499,2(3) \text{ \AA}^3$
Z, Densidade calculada	6, 1,596 g/cm^3
Coefficiente de absorção	$0,275 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	744
Tamanho do cristal	$0,23 \times 0,16 \times 0,16 \text{ mm}^3$
Intervalo de θ	$2,59$ a $27,97^{\circ}$
Intervalo dos índices h, k, l	$-11 \leq h \leq 0$; $0 \leq k \leq 11$; $0 \leq l \leq 27$
Reflexões coletadas/únicas	2667/1228 ($R_{int} = 0,0291$)
Correção de absorção	Nenhum
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F^2
Dados/restrições/parâmetros	1228 / 1 / 148
GOOF em F^2	1,041
Índice final de $R[I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0,0298$, $wR_2 = 0,0671$
Índice R (todos os dados)	$R_1 = 0,0454$, $wR_2 = 0,0726$
Parâmetro absoluto da estrutura	0,19(12)
Densidade eletrônica residual	$0,201$ e $-0,187 \text{ e.\AA}^{-3}$

3.7 Metodologias Computacionais

Os cálculos teóricos foram realizados com o programa Gaussian 98 implementado para sistemas Linux.⁹⁹ Os critérios de convergência foram definidos para “opt=loose” (força para um RMS de 0,0017 u.a. e deslocamento máximo de 0,01 u.a.). A descrição do efeito do solvente pelo modelo de dielétrico contínuo (PCM) foi realizada aplicando os parâmetros padrões.

No estudo dos complexos entre o 8QP e os lantanídeos foi utilizado o funcional da densidade híbrido B3LYP. Os átomos de H, C, N, O e P foram descritos por uma função de base 6-31G, adicionando uma função de polarização *d* para os átomos de C, N, O e P e uma difusa para os átomos de N e O. Os lantanídeos foram descritos pelo pseudo-potencial de caroço quase-relativístico desenvolvido por Dolg e colaboradores,¹ o qual considera os elétrons *4f* no caroço e aplica para os demais elétrons de valência um esquema de contração $(7s6p5d)/[5s4p3d]$.

Na ausência de lantanídeos, a conformação final de 8QP²⁻ foi obtida por mudança contínua sobre o confôrmero inicial, e na presença, as conformações iniciais dos complexos foram baseadas em números de coordenação de 8-9 para os lantanídeos e nos prováveis sítios de ligação de 8QP (nitrogênio quinolínico e oxigênios dos grupos fosfatos). As moléculas de água e os demais ligantes foram posicionados de forma a satisfazer uma distância de ~2,5 Å em relação ao metal. As frequências vibracionais das estruturas finais foram calculadas analiticamente para garantir que eram mínimos verdadeiros de energia (com nenhuma frequência imaginária). Os estados de transições foram obtidos inicialmente através de mudanças estruturais contínuas sobre a Superfície de Energia Potencial (PES), e então otimizados para considerar apenas uma frequência imaginária, que interligava produtos e reagentes. As cargas foram obtidas para as estruturas completamente otimizadas, e nos cálculos ChelpG os raios dos lantanídeos foram definidos como segue: La³⁺ 1,216, Sm³⁺ 1,132, Tb³⁺ 1,095 e Er³⁺ 1,062 Å.

Os cálculos para IMPP⁺, IMPP[±] e IMPP⁻ foram realizados através da metodologia B3LYP/PCM utilizando o contínuo dielétrico da água. Os átomos de H, C, N, O e P foram descritos por uma função de base 6-31G(d), adicionando uma função difusa e de polarização *p* para os átomos de O, N e H. Para cada espécie de IMPP duas estruturas estáveis foram obtidas pelas rotações em torno das ligações C2-C6.

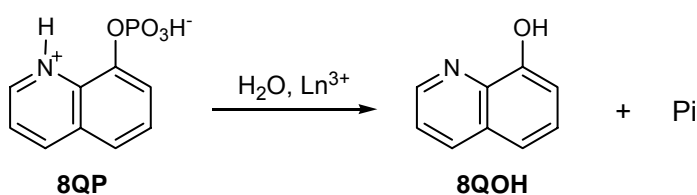
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudou-se o desenvolvimento de novos catalisadores, modelos não-miméticos de fosfatases e relações lineares de energia-livre. Esses assuntos foram dispostos em três subseções:

- i.* Complexos entre lantanídeos e 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP);
- ii.* Catálise ácida-geral intramolecular no 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato (IMPP);
- iii.* Correlações lineares entre estrutura e reatividade para ésteres de fosfato, sulfato e sulfonato.

4.1 Complexos entre Lantanídeos e 8-Quinolil Hidrogenofosfato

Esse tópico é uma avaliação do efeito catalítico de lantanídeos sobre a hidrólise de 8-quinolil hidrogenofosfato (**Esquema 23**). Esse composto possui uma estrutura favorável para a complexação de íons metálicos, possibilitando uma avaliação de efeitos catalíticos sob o ponto de vista da estabilização de grupos de saída, um meio freqüentemente indicado na catálise enzimática. Além disso, no amplo espectro de coordenação dos íons lantanídeos foi possível avaliar a estrita influência desses metais sobre a eletrofilicidade do átomo de fósforo.



Esquema 23

Dessa forma, duas partes foram fundamentais, as determinações das constantes de equilíbrio e cinéticas. Através de técnicas espectroscópicas foi possível inferir sobre as estabilidades e as estruturas dos complexos formados, bem como, paralelamente determinar os efeitos catalíticos dos íons lantanídeos na hidrólise de 8QP. Por fim, para algumas estruturas inferidas dos estudos experimentais, avaliaram-se através de cálculos teóricos os estados iniciais e de transições, permitindo obter um maior detalhamento da ação dos íons lantanídeos.

4.1.1 Titulação de 8-Quinolil Hidrogenofosfato

Na **Figura 20** estão apresentados os resultados da titulação potenciométrica do 8QP. Formalmente, a espécie totalmente protonada de 8QP é H_3L ou a espécie catiônica, $8QP^+$, de modo que é constituída por três constantes de dissociação ácida (K_a), a primeira é muito elevada e observada sob condições fortemente ácidas ($pH < 1$) e as outras duas são observadas na faixa de pH 3 a 8. A linha na **Figura 20a** corresponde ao ajuste teórico que mostra os dois valores: $pK_{a2} = 4,30 \pm 0,01$ e $pK_{a3} = 6,62 \pm 0,02$, que podem ser atribuídos intuitivamente aos grupos hidrogenofosfato e quinolínio, respectivamente. A **Figura 20b** mostra a distribuição das espécies de 8QP conforme os pK_a s obtidos.

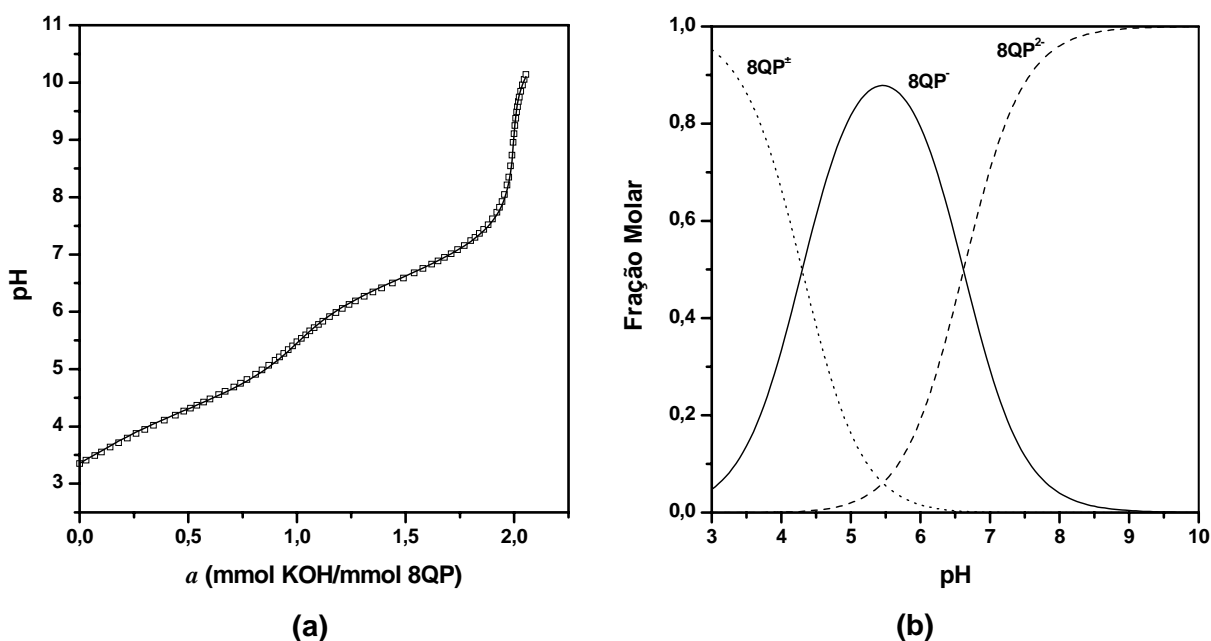


Figura 20. (a) Titulação potenciométrica de 0,01 mmol de 8QP, $I = 0,1$ (KCl) e $25,0$ °C; (b) distribuição de espécies de acordo com os pK_a s calculados: (1) $4,30 \pm 0,01$ e (2) $6,62 \pm 0,02$.

A titulação espectrofotométrica foi realizada no intuito de estabelecer as identidades das espécies em relação ao pH . As mudanças são complexas, mas dois pontos isobésticos associados às fortes mudanças espectrais podem ser identificados dos pH s 2 a 8, um em 242 e outro em 247 nm. Esses valores foram utilizados para construir os gráficos de absorvância em função do pH (**Figura 21**).

Aplicando a **Eq. 15** para os dados da **Figura 21b** foi possível calcular os valores de pK_{a3} s de $4,40 \pm 0,03$ e $6,48 \pm 0,03$.

$$A_{\text{obs}} = A_1 \chi_{\text{H}_2\text{L}} + A_2 \chi_{\text{HL}} + A_3 \chi_{\text{L}} \quad (15)$$

onde, as frações molares são definidas pelas **Eqs. 16-18**,

$$\chi_{\text{H}_2\text{L}} = 1 - \chi_{\text{HL}} - \chi_{\text{L}} \quad (16)$$

$$\chi_{\text{HL}} = \frac{K_{a2} [\text{H}^+]}{[\text{H}^+]^2 + K_{a2} [\text{H}^+] + K_{a2} K_{a3}} \quad (17)$$

$$\chi_{\text{L}} = \frac{K_{a3} \chi_{\text{HL}}}{[\text{H}^+]} \quad (18)$$

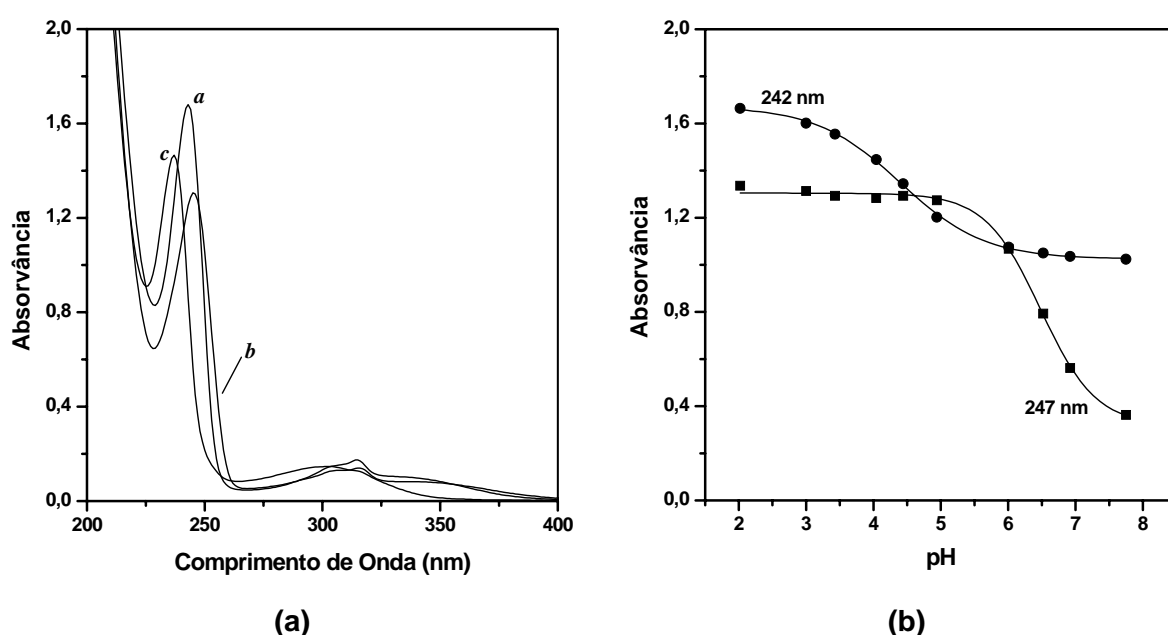
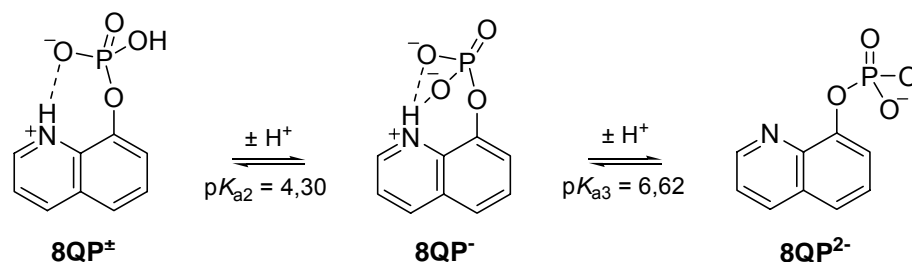


Figura 21. Titulação espectrofotométrica de 8QP: **(a)** Espectros de UV-Vis nos pHs 2,02 (*a*), 4,94 (*b*) e 7,75 (*c*); e, **(b)** Absorvância em 242 e 247 nm como função do pH a 25,0 °C. Os ajustes teóricos correspondem ao tratamento segundo a **Eq. 15**.

A desprotonação na região do pK_{a2} leva a um pequeno deslocamento batocrômico, do $\lambda_{\text{máx}}$ de 243 para 245 nm, enquanto o pK_{a3} leva a um deslocamento ipsocrômico, do $\lambda_{\text{máx}}$ de 245 para 237 nm, apresentando também uma pequena mudança espectral na região de 270 a 350 nm. A natureza das transições é complexa, os grupos não possuem direta conjugação por ressonância com o anel aromático. Embora, em geral, a protonação do átomo de nitrogênio quinolínico induza mudanças eletrônicas mais intensas relacionadas aos efeitos conflitantes de ipso- e hiperchromicidade, em outras palavras, respectivamente, a carga positiva no anel heterocíclico dificulta as transições $\pi \rightarrow \pi^*$, mas estabiliza os orbitais π^* semipreenchidos.¹⁰⁰ Assim, em relação ao deslocamento batocrômico, as transições

associadas a ele não podem ser devidas a desprotonação do nitrogênio quinolínico, mas a uma forma somente induzida provocada intramolecularmente pelo grupo fosfato que está sendo desprotonado (**Esquema 24**).

As transições associadas ao pK_{a3} são de natureza mais provocativa, mas redundam para uma forte mudança conformacional da espécie gerada, que possui maior simetria e é capaz de interagir mais fortemente com o solvente (**Esquema 24**).



Esquema 24

De modo a estabelecer uma explicação e uma atribuição mais confiável foi realizada a titulação espectrométrica utilizando as técnicas de RMN ^{31}P e ^1H (**Figura 22**). Por RMN ^{31}P pôde-se indubitavelmente observar que o primeiro pK_a é relativo ao grupo hidrogenofosfato, que apresentou através dessa técnica um valor de $4,31 \pm 0,01$, bem similar, embora em D_2O , ao obtido na titulação potenciométrica. Por sua vez, nos experimentos de RMN ^1H , pôde-se observar que os deslocamentos químicos na região do primeiro pK_a variam menos do que aqueles na região do segundo pK_a , sugerindo que há mudanças, embora, menores no anel heterocíclico, o que corrobora as formulações indicadas através dos experimentos no UV-Vis. Em comparação ao correspondente ao grupo NH^+ em

Um fato interessante no valor de $pK_{a3} = 6,62$, atribuído ao grupo NH^+ em 8QP, é que ele é cerca de 1,7 unidades superior ao observado para o grupo NH^+ em 8-hidroxiquinolínio,⁹¹ $pK_a = 4,94$, sugerindo que o grupo fosfato pode dificultar por efeito esponja de próton** a terceira desprotonação de 8QP.¹⁰¹

** Uma esponja de próton é um termo metafórico utilizado para indicar que efeitos estruturais causados pela vizinhança podem levar a um aumento da basicidade de um grupo.

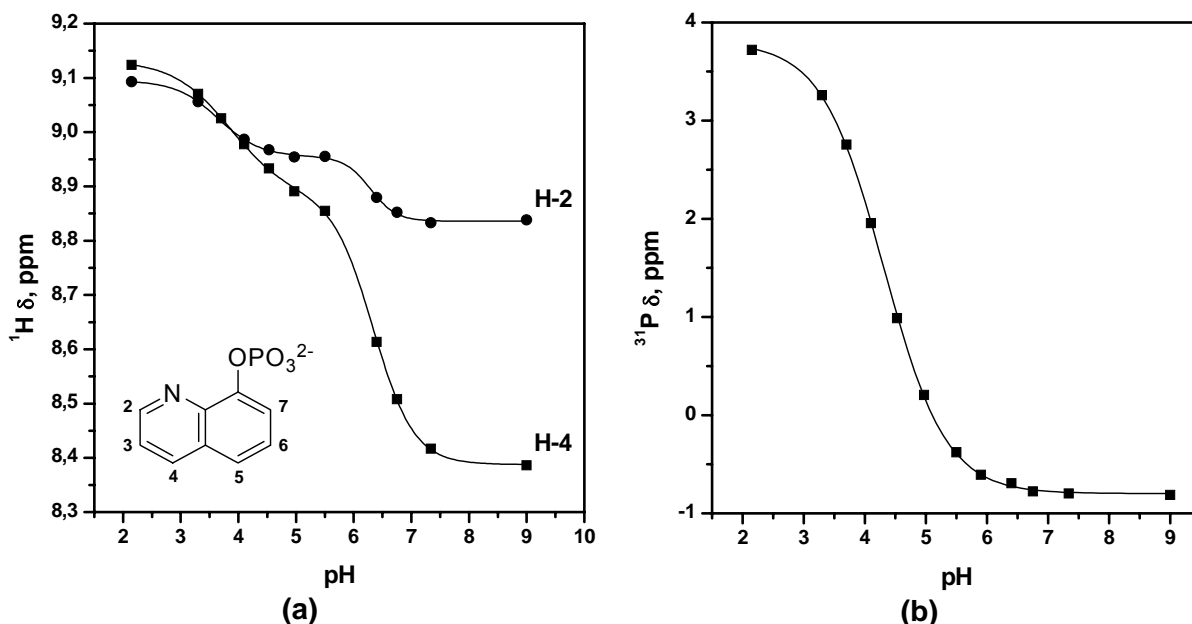


Figura 22. Titulação espectrométrica de 8QP: (a) RMN ^1H ; e, (b) RMN ^{31}P , em D_2O e a $25,0^\circ\text{C}$. Os ajustes teóricos correspondem a tratamentos sigmoidais.

4.1.1 Titulação Espectrofotométrica dos Complexos Metálicos

Na **Figura 23** estão apresentadas algumas séries de espectros de UV-Vis de 8QP e 8QOH como função do aumento nas concentrações de La^{3+} e do pH.

Esses resultados mostram que o aumento na concentração de La^{3+} levou a um leve incremento na absorvância de 8QP no comprimento de onda de 235 nm. E remetem ao discutido anteriormente para a protonação do átomo de nitrogênio em anéis heterocíclicos, que se dá com hipercromicidade, representada similarmente pela complexação do La^{3+} . As mudanças são mais evidentes em pHs baixos, nos quais o aumento de absorvância do complexo formado com La^{3+} é complementado pela diminuição causada pela desprotonação. De modo que, em pH 6,4 há 62% da espécie monoaniônica do 8QP e um aumento na absorvância de 0,1 AU, mas em pH 7,0 há somente 29% e as mudanças são tão pequenas que não podem ser medidas com exatidão. Esses resultados também são um indicativo do caráter das ligações entre La^{3+} e 8QP, o fato da complexação por si mesma não levar a forte mudanças espectrais sugere que as ligações ocorrem sem a transferência de carga e possuem caráter iônico.

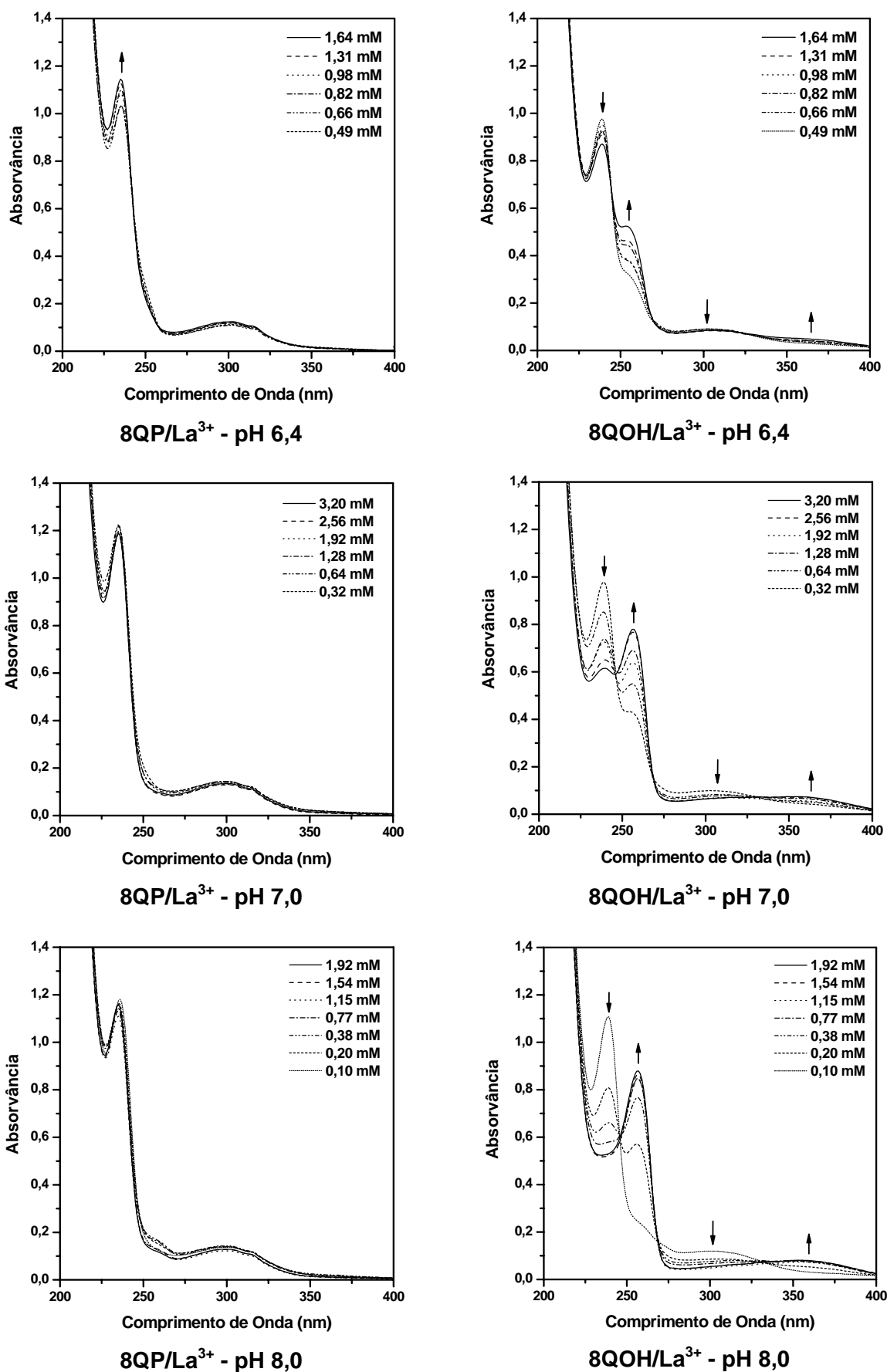
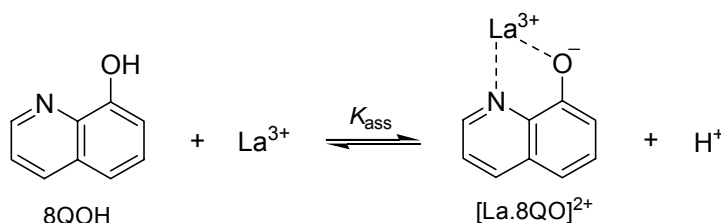


Figura 23. Espectros de UV-Vis de soluções 33,3 μM de 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) e 8-quinolinol (8QOH) na presença de diferentes concentrações de La^{3+} , pHs 6,4, 7,0 e 8,0, a 0,01M de BTP e 25,0 $^{\circ}\text{C}$.

As mudanças espectrais são mais evidentes em 8QOH. Com o aumento na concentração de La^{3+} observou-se três pontos isobésticos, 246, 269 e 330 nm, como resultado de uma forte hipercromicidade no comprimento de onda de 257 nm, acompanhada pela hipocromicidade em 239 nm e efeitos menos pronunciados na região de 269 a 400 nm.

O comportamento iônico das ligações com os lantanídeos tem sido considerado geral,^{43,102} e tal como para 8QP observa-se um comportamento similar em 8QOH. As mudanças causadas pelo aumento das concentrações do La^{3+} estão relacionadas com os equilíbrios de desprotonação, que envolvem o átomo de hidrogênio fenólico originando uma espécie hidratada $[\text{La}.8\text{QO}]^{2+}$, que possui um auxocromo mais eficiente e absorve em comprimentos de onda mais elevados, $\lambda_{\text{máx}}$ 257 nm. O **Esquema 25** é consistente com essas observações.



Esquema 25

Na **Figura 24** estão apresentados os resultados de absorvância em 257 nm em função da concentração total de La^{3+} . Os perfis da formação da espécie $[\text{La}.8\text{QO}]^{2+}$ em diferentes pHs sugerem isotermas com estequiometrias do tipo 1:1 que podem ser tratadas através da **Eq. 19**,

$$A_{257\text{nm}} = A_c \chi_c \quad (19)$$

onde, χ_c é a fração molar de complexo e A_c é a absorvância máxima em 257 nm, a qual indica que todo o ligante foi transformado no complexo $[\text{La}.8\text{QO}]^{2+}$.

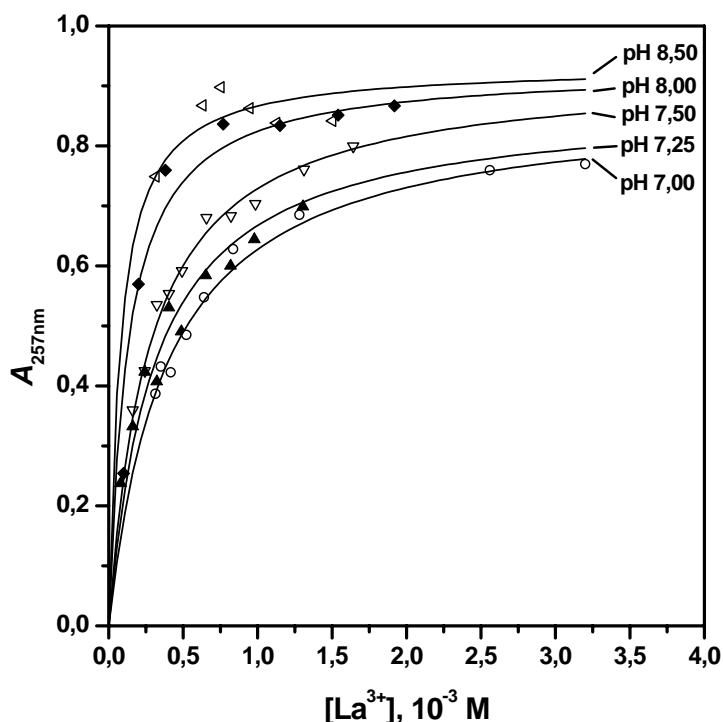
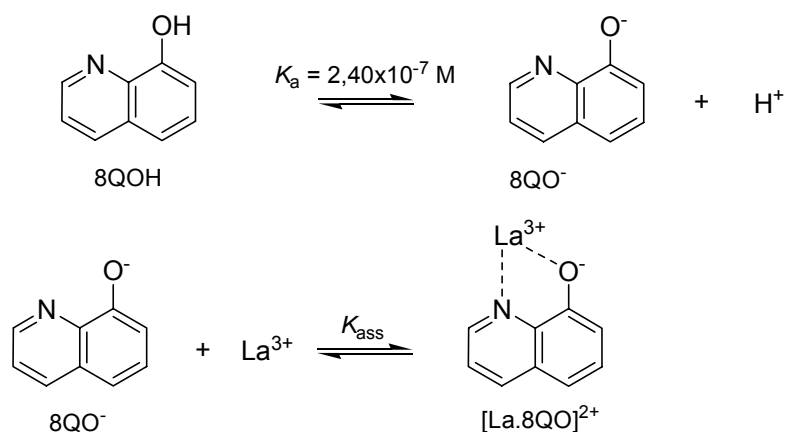


Figura 24. Absorvância em 257nm do complexo entre $[\text{La.8QO}]^{2+}$ versus as concentrações de La^{3+} em diferentes pHs, 0,01 M de BTP e 25,0 °C; pHs 7,00 ○, 7,25 ▲, 7,50 ▽, 8,00 ◆ e 8,50 ◁. As linhas correspondem aos ajustes teóricos segundo a Eq. 23.

De acordo com os equilíbrios mostrados no **Esquema 26**, os balanços de massa mostrados nas **Eqs. 20 e 21** e considerando que a concentração total do íon lantânio, $[\text{La}^{3+}]_0$, foi ao menos 10 vezes superior a do complexo $[\text{La.8QO}]^{2+}$, a **Eq. 22** descreve a χ_c .



Esquema 26

$$[\text{8QOH}]_0 = [\text{8QOH}] + [\text{8QO}^-] + [\text{La.8QO}^{2+}] \quad (20)$$

$$[\text{La}^{3+}]_0 = [\text{La}^{3+}] + [\text{La.8QO}^{2+}] \quad (21)$$

$$\chi_c = \frac{[\text{La.8QO}^{2+}]}{[\text{8QOH}]_0} = \frac{K_{\text{ass}} K_a [\text{La}^{3+}]_0}{K_{\text{ass}} K_a [\text{La}^{3+}]_0 + K_a + [\text{H}^+]} \quad (22)$$

A combinação das **Eqs. 19 e 22** permite obter a **Eq. 23** que foi utilizada através do ajuste não-linear dos dados experimentais para gerar os valores teóricos plotados na **Figura 24** e os parâmetros apresentados na **Tabela 6**.

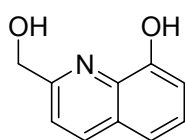
$$A_{257\text{nm}} = \frac{A_c K_{\text{ass}} K_a [\text{La}^{3+}]_0}{K_{\text{ass}} K_a [\text{La}^{3+}]_0 + K_a + [\text{H}^+]} \quad (23)$$

Tabela 6. Valores das K_{ass} e A_c para o complexo $[\text{La.8QO}]^{2+}$ em 257 nm a diferentes pHs, 0,01 M de BTP e 25,0 °C.

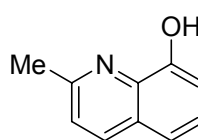
pH	$\log (K_{\text{ass}}, \text{M}^{-1})^a$	A_c
7,00	6,24±0,01	0,879 ± 0,009
7,25	6,10±0,03	0,872 ± 0,019
7,50	5,91±0,01	0,923 ± 0,008
8,00	5,74±0,07	0,929 ± 0,032
8,50	5,66±0,08	0,933 ± 0,016

^a os valores das K_{ass} foram corrigidos em relação às concentrações livres de La^{3+} que estão mostradas na **Figura 24**.

Em comparação a compostos com estruturas similares, **25** e **26**, os valores das K_{ass} para a formação dos complexos $[\text{La.8QO}]^{2+}$ foram bem coerentes. O valor de $\log K_{\text{ass}} = 6,24$ (pH 7,0) é inferior ao observado para a quinolina **25**, $\log K_{\text{ass}} = 7,35$ (30 °C, $I = 1,0$ e pH 6,0), a qual possui um ligante adicional $-\text{CH}_2\text{OH}$ que favorece a formação de complexos mais estáveis. No entanto, é superior ao observado para a quinolina **26**, $\log K_{\text{ass}} < 4,00$ (30 °C, $I = 1,0$ e pH 7,0), a qual por razões estéricas do grupo metila forma complexos mais lábeis.⁴⁹



25



26

Em função do pH observou-se uma diminuição gradual nos valores de K_{ass} com leve aumento nos valores de A_c (**Tabela 6**). O efeito sobre os valores de K_{ass} é um indício de equilíbrios complexos que competem com a formação da espécie principal $[\text{La.8QO}]^{2+}$ (**Figura 25**).

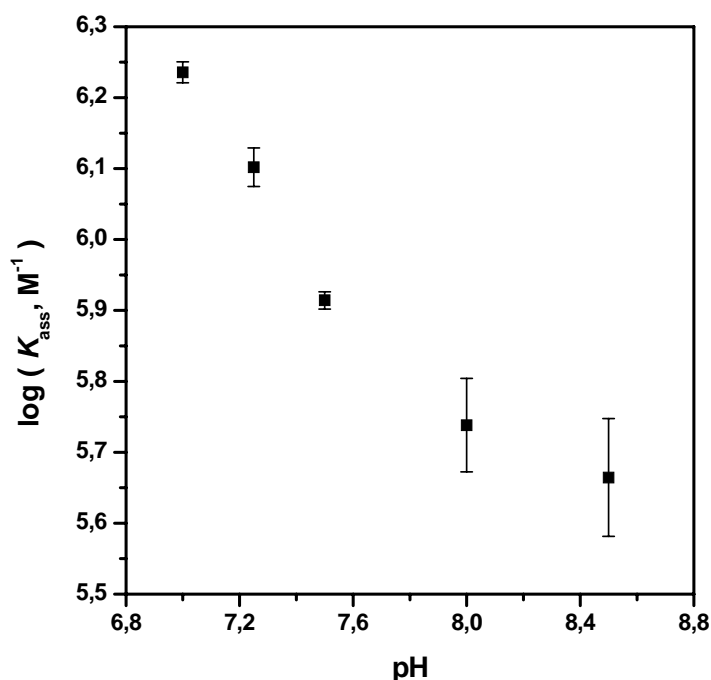
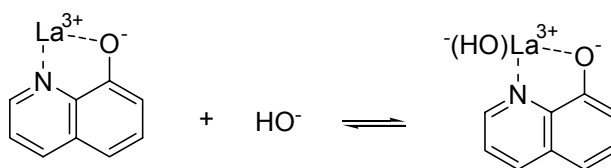


Figura 25. Constantes de associação entre 8-quinolinolato e La^{3+} em função do pH, 0,01 M de BTP e 25,0 °C.

Esses complexos devem ter constantes de associações menores, como pode ser esperado para a formação de espécies menos carregadas como aquela mostrada no **Esquema 27**. Uma vez que o caráter das ligações é predominantemente iônico, a influência da formação dessas espécies sobre A_c não é significativa ou mesmo desfavorece as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ no anel quinolínico. Assim, o leve aumento nos valores de A_c é somente uma demonstração do deslocamento do equilíbrio de $[\text{La} \cdot 8\text{QOH}]^{2+}$ na direção da formação do complexo $[\text{La} \cdot 8\text{QO}]^{2+}$.



Esquema 27

Esses equilíbrios são altamente prováveis, em inúmeros complexos com La^{3+} têm sido observados que os pK_a s das moléculas de água coordenadas ao metal estão entre 8 e 12.^{46,49,103,104}

O estudo espectroscópico de formação desses complexos também foi realizado em pH 7,0 para uma série de íons lantanídeos com raios iônicos diferentes (**Figuras 26 e 27**). Os espectros são similares aos obtidos com La^{3+} e igualmente obedecem a uma isoterma do tipo 1:1.

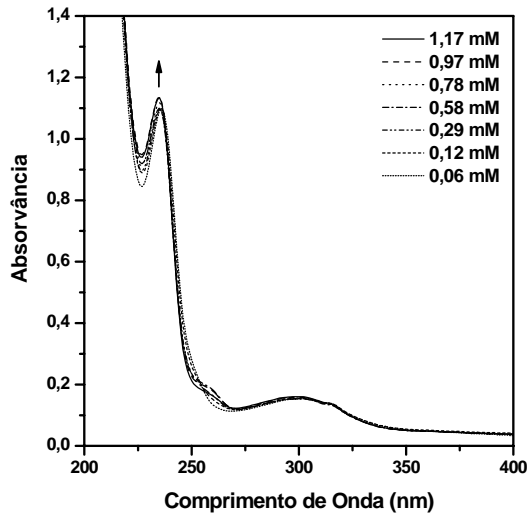
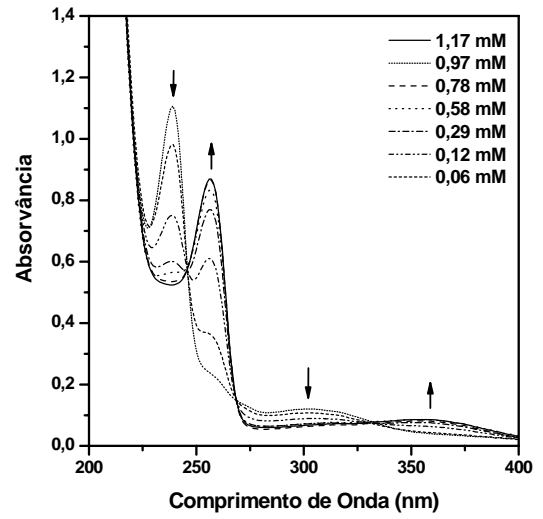
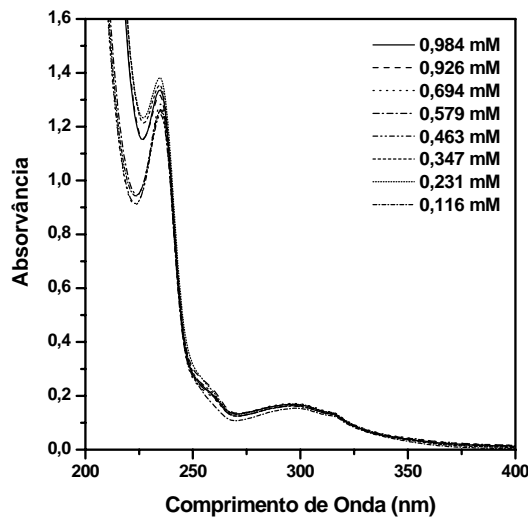
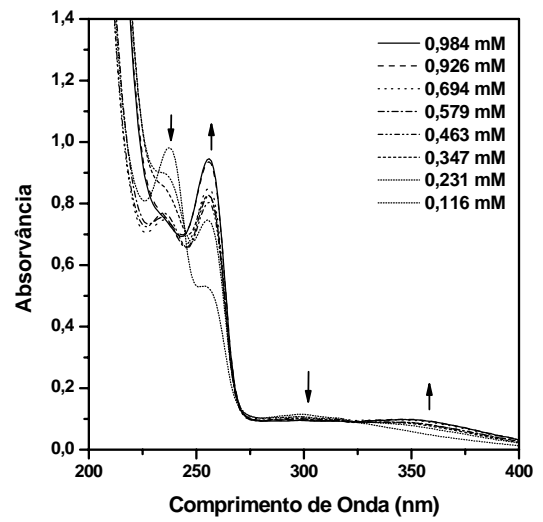
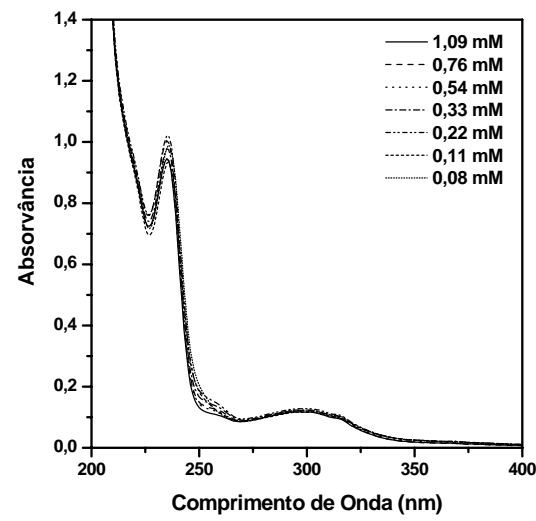
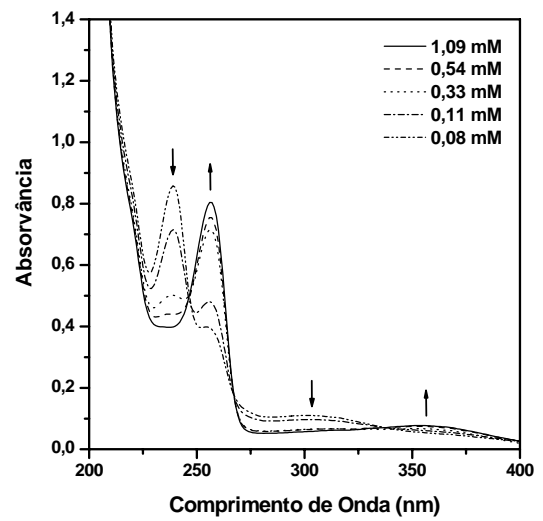
8QP/Sm³⁺ - pH 7,08QOH/Sm³⁺ - pH 7,08QP/Eu³⁺ - pH 7,08QOH/Eu³⁺ - pH 7,08QP/Tb³⁺ - pH 7,08QOH/Tb³⁺ - pH 7,0

Fig. 26 - continua...

... continuação

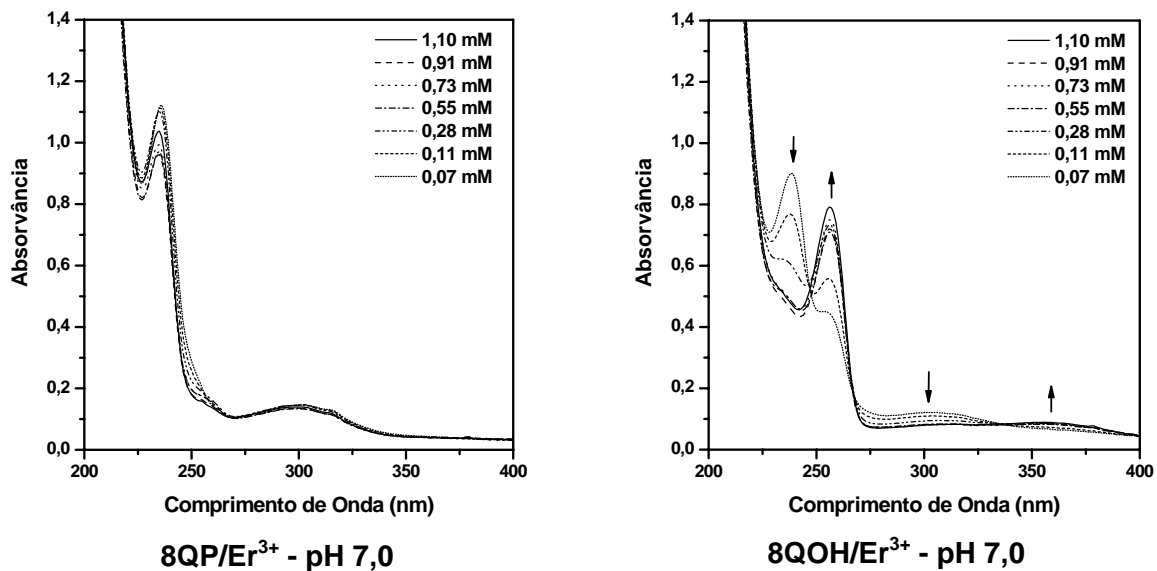


Figura 26. Espectros de UV-Vis de soluções $33,3\mu\text{M}$ de 8-quinolil hidrogenofosfato (8QP) e 8-quinolol (8QOH) na presença de diferentes concentrações de Sm^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} e Er^{3+} , pH 7,0, 0,01 M de BTP e $25,0\text{ }^\circ\text{C}$.

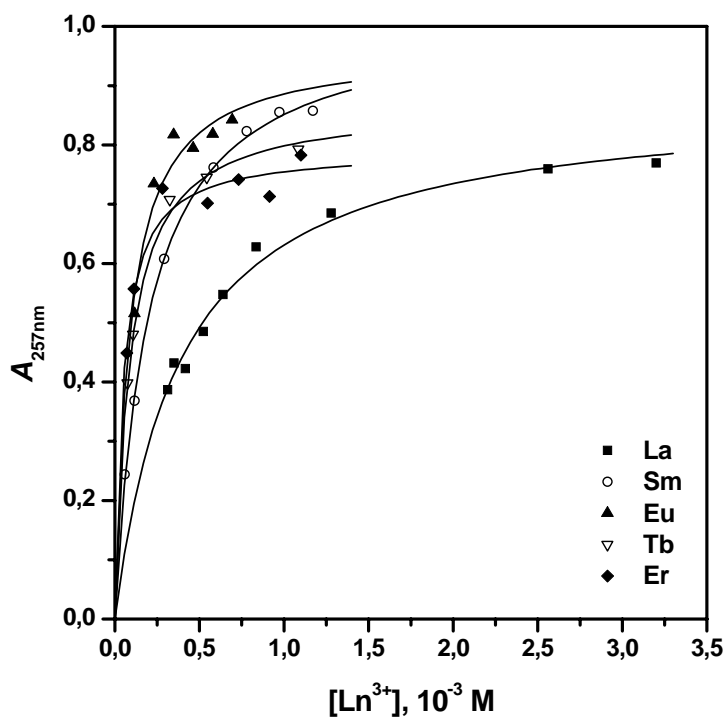


Figura 27. (a) Absorvância em 257 nm do complexo $[\text{Ln}.8\text{QO}]^{2+}$ versus as concentrações de Ln^{3+} , pH 7,00, 0,01 M de BTP e $25,0\text{ }^\circ\text{C}$. As linhas correspondem aos ajustes teóricos segundo a Eq. 23.

Na **Tabela 7** e **Figura 28** estão apresentados os resultados obtidos através dos ajustes não-lineares dos dados espectrais de $[\text{Ln.8QO}]^{2+}$.

Tabela 7. Valores das K_{ass} e A_c para os complexo $[\text{Ln.8QO}]^{2+}$ em 257 nm e pH 7,00, 0,01 M de BTP e 25,0 °C.

Ln^{3+}	$\log (K_{\text{ass}}, \text{M}^{-1})^a$	A_c
La	$6,24 \pm 0,01$	$0,879 \pm 0,009$
Sm	$6,55 \pm 0,01$	$1,019 \pm 0,006$
Eu	$6,93 \pm 0,02$	$0,963 \pm 0,017$
Tb	$6,92 \pm 0,02$	$0,867 \pm 0,008$
Er	$7,25 \pm 0,04$	$0,791 \pm 0,014$

^a os valores das K_{ass} foram corrigidos em relação às concentrações livres de Ln^{3+} que estão mostradas na **Figura 34**.

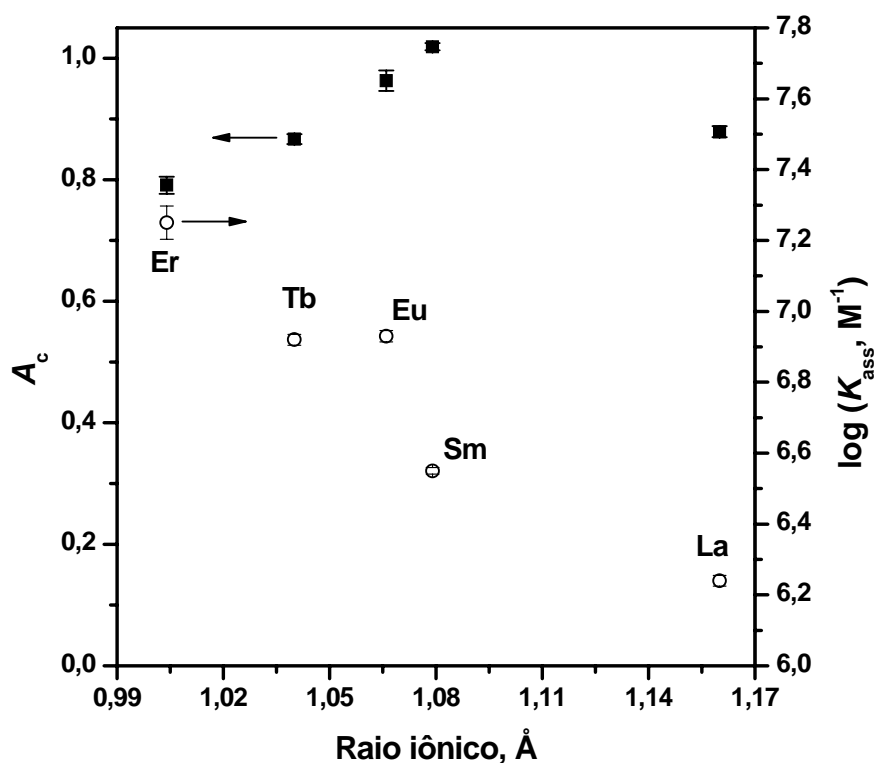
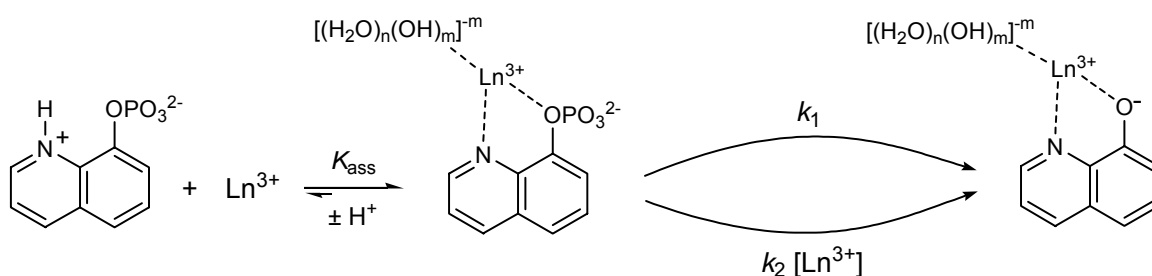


Figura 28. Constantes de associação entre 8-quinolinolato e Ln^{3+} (O) e absorvância máxima do complexo $[\text{Ln.8QO}]^{2+}$ (■) em função dos raios iônicos dos lantanídeos indicados, pH 7,00, 0,01 M de BTP e 25,0 °C. Os raios iônicos são aqueles determinados por Shannon⁴⁴ considerando um número de coordenação igual a 8.

O efeito sobre os valores de A_c é pouco uniforme, em função do aumento do raio iônico observa-se um incremento nos valores de A_c , que atingem um máximo com Sm^{3+} e caem na direção de La^{3+} . É difícil atribuir um significado a essa pequena diferença observada, desde que os valores de A_c dependem do pH e das constantes de equilíbrio. No entanto, se observa com a diminuição dos raios dos lantanídeos um aumento dos valores de K_{ass} , como direta consequência do fato que lantanídeos menores possuem razões carga-raio (Z/r) maiores e são capazes de estabelecer ligações iônicas mais fortes.

4.1.1 Reação de Hidrólise de 8QP Catalisada pelos Lantanídeos

Na **Figura 29** estão apresentados os resultados cinéticos para a hidrólise de 8QP na presença de diferentes pHs e concentrações de lantanídeos. As reações são catalisadas exibindo dois tipos de comportamentos, na presença do íon La^{3+} , um típico de saturação com estequiometria 1:1 ($\text{La}:\text{8QP}$), e nos demais, de saturação seguida de um aumento linear. Condutas que indicam a formação de complexos reativos entre Ln^{3+} e 8QP. O **Esquema 28** é consistente com essas observações.



Esquema 28

Inicialmente há formação de um complexo $[\text{Ln}.\text{8QP}]^+$ que reage para formar os produtos através de dois caminhos, o primeiro (k_1) corresponde a reação de $[\text{Ln}.\text{8QP}]^+$. E, o segundo (k_2) ocorre com a participação de um íon lantanídeo adicional, que é fracamente ligado ao complexo $[\text{Ln}.\text{8QP}]^+$, mas que auxilia cataliticamente a reação. Outra possibilidade é a participação de complexos dinucleares polihidroxo de fórmula geral $[\text{Ln}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_n]^{6-n}$ que têm sido observados através da titulação potenciométrica do sistema $\text{Ln}^{3+}/\text{BTP}$.^{46,105}

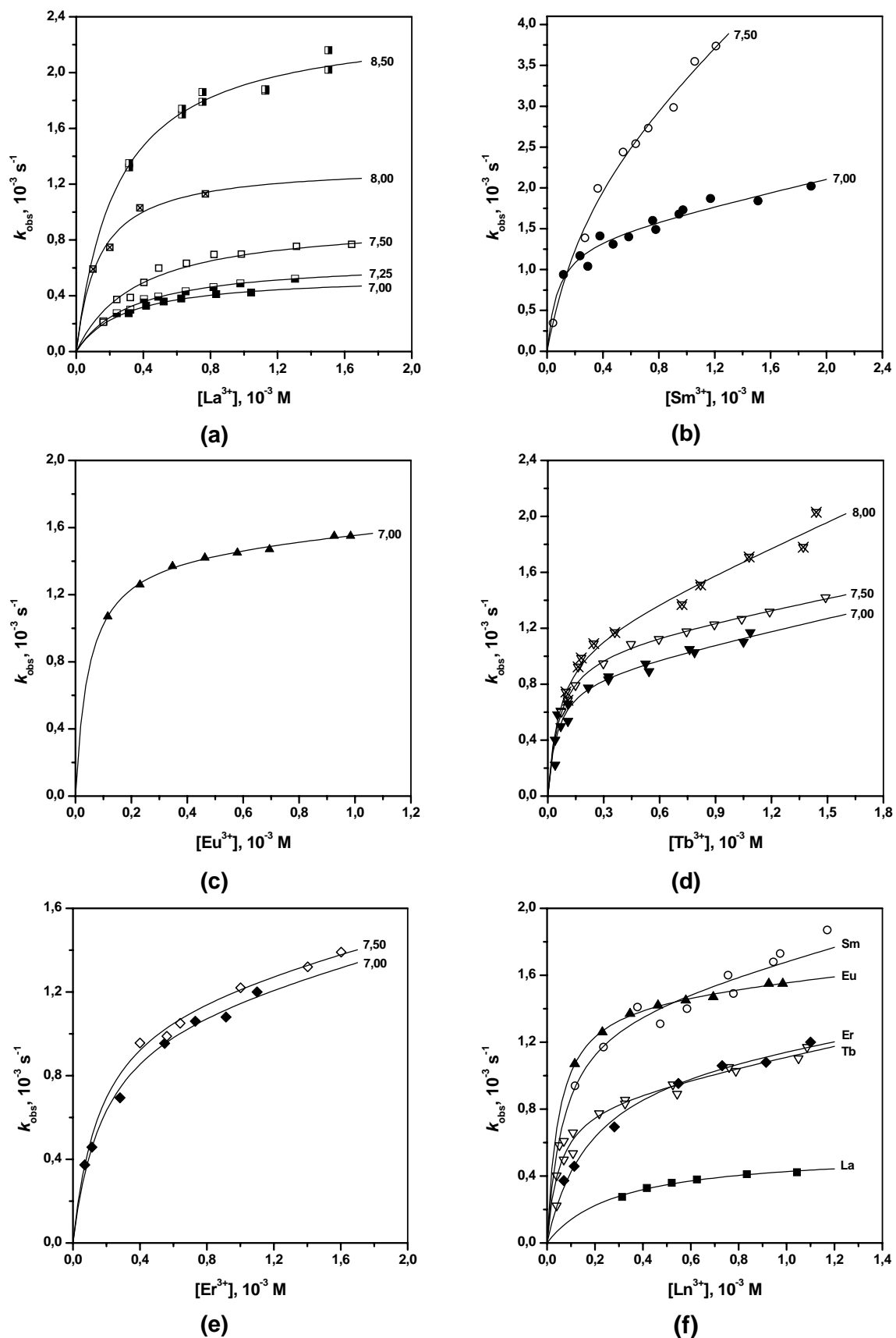


Figura 29. Constantes de velocidade observada para a hidrólise de 8QP em função da concentração de diferentes lantanídeos e pHs (a-e); em (f) estão representadas as curvas somente a pH 7,00, 0,01 M de BTP e 25,0 °C. Os ajustes teóricos foram de acordo com a Eq. 25 e os parâmetros de equilíbrio e cinéticos estão na Tabela 8.

O BTP nestes sistemas constitui o tampão e também age diminuindo a quantidade livre dos lantanídeos. Isso evita a agregação e precipitação do metal, mas pode desfavorecer a associação do substrato e a catálise.¹⁰⁶ Esse problema é mais típico em compostos fracamente ligados, e não pareceu contribuir significativamente no estudo com 8QP. A avaliação da influência da concentração do BTP sobre a reação de hidrólise foi examinada a pH 8,0 e 1,0 mM de La^{3+} . Observou-se que as velocidades de hidrólise, dentro do erro experimental, permaneceram constantes com uma variação de 10 vezes na concentração do BTP, indicando que ele não deve participar da esfera de coordenação do complexo $[\text{Ln.8QP}]^+$. Esses resultados concordam com o observado em casos similares,⁴⁹ e sugerem que associação do tampão com o íon lantanídeo, $K_{\text{ass}} = 200 \text{ M}^{-1}$, deve ser muito inferior à do substrato.

No intuito de estudar a natureza dos complexos formados entre Ln^{3+} e 8QP, as reações de hidrólise também foram estudadas através de espectroscopia no Infravermelho utilizando a técnica de Reflexão Total Atenuada (ATR-IR).^{††}

Na **Figura 30** estão apresentados os espectros de ATR-IR para soluções aquosas de 8QP e hidrogenofosfato na ausência e presença de La^{3+} . E na **Figura 31**, os espectros na presença de La^{3+} obtidos no início e fim da reação de hidrólise de 8QP.

^{††} *Attenuated Total Reflectance Infrared*. A principal diferença em relação a técnica convencional é o meio em que os espectros são obtidos, enquanto na convencional são totalmente limitadas a medidas em ambiente seco, na ATR-IR as medidas podem ser obtidas em água. Conseqüência desse fato, a comparação com as tabelas usuais de IV obtidas geralmente em KBr são um pouco diferentes. Na ATR-IR, grande parte das freqüências vibracionais do substrato são influenciadas por efeitos de polaridade do solvente e específicos, como ligações de hidrogênio, somente as bandas mais intensas são observadas. Da mesma forma, observa-se que algumas bandas são mais largas, a interação específica com o solvente faz com que um mesmo grupo possa exibir diferentes freqüências vibracionais que são sobrepostas no espectro obtido.

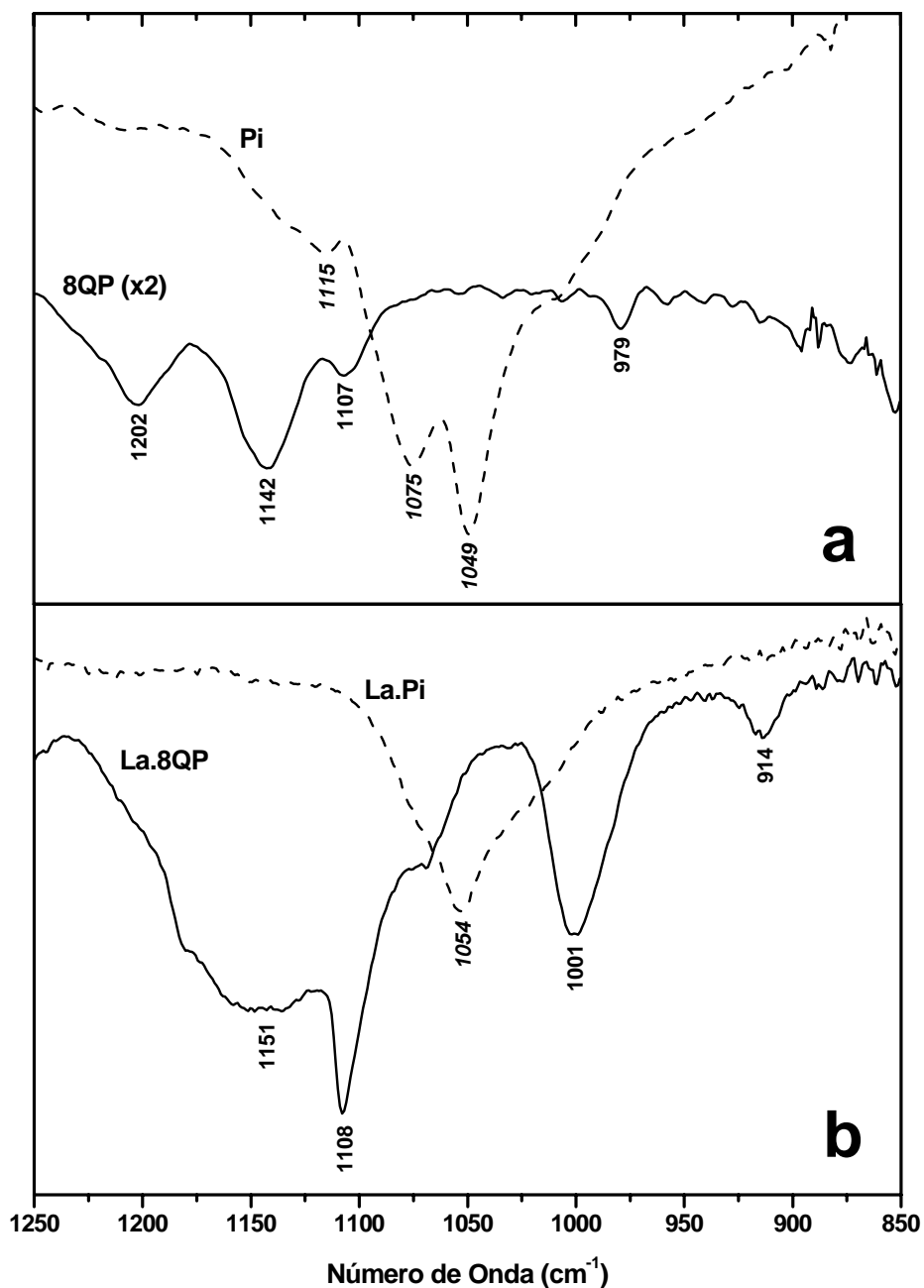


Figura 30. Espectros de ATR-IR (ordenada em transmitância) para soluções aquosas 1,0 mM de 8QP e Na_2HPO_4 na ausência (a) e presença de 2,0 mM de La^{3+} (b). Na presença de La^{3+} os espectros foram obtidos em pH 7,0 e na ausência nos pHs 9,0 (8QP) e 7,0 (Pi).

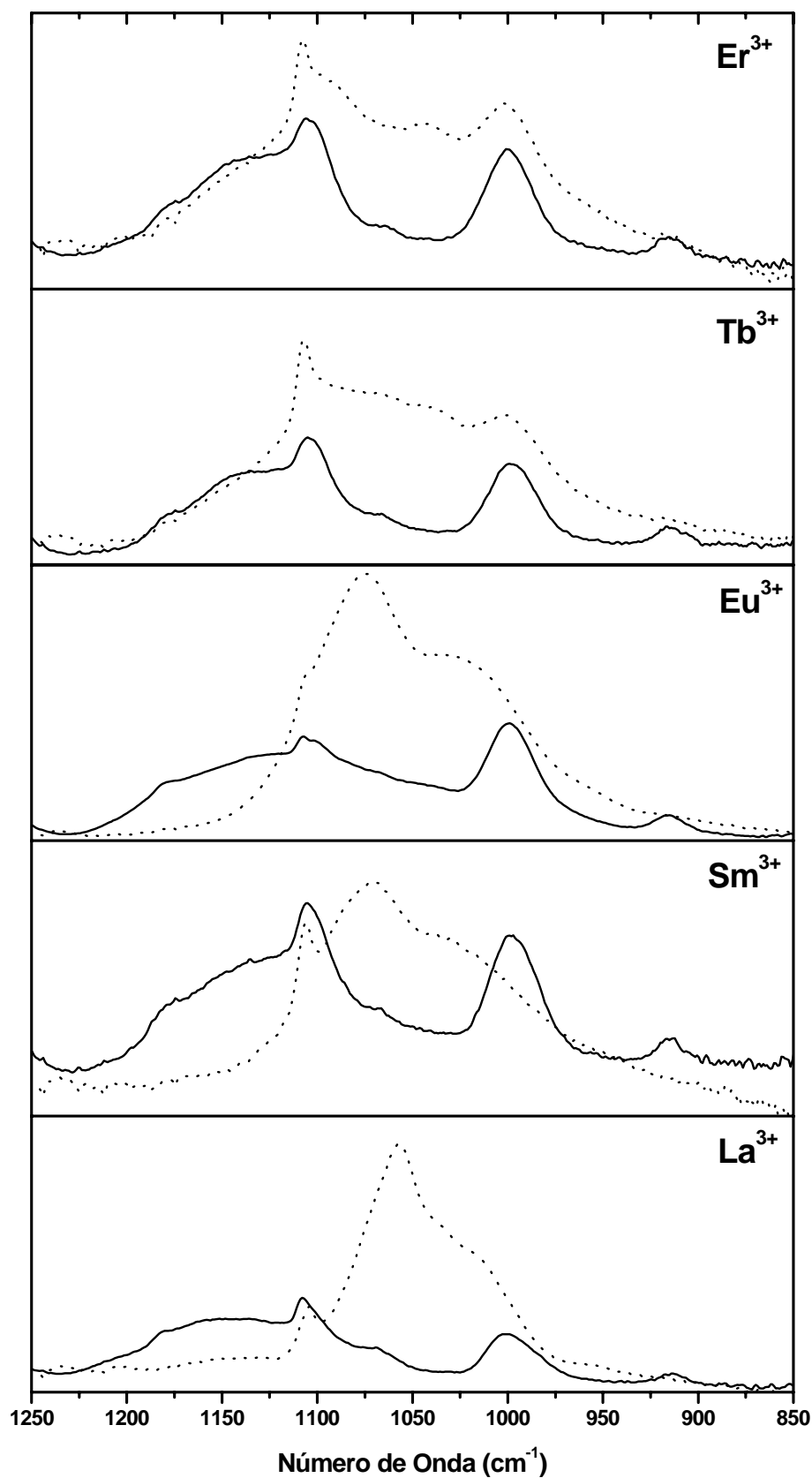


Figura 31. Espectros de ATR-IR (ordenada em absorvância) no início (linha contínua) e final (linha pontilhada) da reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos indicados; soluções aquosas com concentração inicial de 1,0 mM de 8QP e concentrações de 2,0 mM de La^{3+} , Sm^{3+} e Er^{3+} e 1,0 mM de Eu^{3+} e Tb^{3+} , 0,01 M de BTP e 25 °C.

Na ausência de La^{3+} , o espectro vibracional mostrado na **Figura 30a** é formalmente o observado para o equilíbrio em pH 7,0 para as espécies H_2PO_4^- / HPO_4^{2-} , e pode ser atribuído aos estiramentos assimétricos nos grupos PO_3 e PO_3H .¹⁰⁷ Em relação ao espectro de 8QP, medido a pH 9,0 (grupo fosfato como um diânion), comparado as frequências vibracionais em uma série de monoésteres de fosfato dianiônicos,¹⁰⁸ enquanto as bandas em 979 e 1107 cm^{-1} podem ser atribuídas aos estiramentos simétricos e assimétricos no grupo PO_3 , respectivamente, os picos a 1142 e 1202 cm^{-1} correspondem aos estiramentos C-O e P-O-C.¹⁰⁹

No espectro de La.Pi, embora os estiramentos assimétricos do grupo PO_3H estejam ausentes como consequência da substituição do átomo de hidrogênio pelo La^{3+} , observa-se uma banda larga com máximo em 1054 cm^{-1} resultante do estiramento assimétrico no grupo PO_3 . Já no espectro de La.8QP, as bandas são deslocadas para frequências menores, isto é, diminuição das energias vibracionais. Dessa maneira, os estiramentos simétricos e assimétricos no grupo PO_3 são deslocados de 979 e 1107 cm^{-1} para 914 e 1001 cm^{-1} , respectivamente, e as bandas C-O e P-O-C são correspondentemente deslocadas de 1142 e 1202 cm^{-1} para 1108 e 1151 cm^{-1} (**Figura 30b**).

Na presença dos demais lantanídeos observa-se que as posições das bandas de 8QP e dos produtos são bem similares (**Figura 31**). As frequências vibracionais praticamente não mudam na série, embora, nos produtos, complexos entre Ln^{3+} , PO_4^{3-} e 8-quinolinolato, as posições das bandas de estiramento simétrico do grupo PO_3 sejam levemente alteradas, possivelmente, como resultado da mudança de simetria do PO_4^{3-} ligado ao Ln^{3+} .

Os espectros obtidos em função do tempo de reação permitem observar o desaparecimento da banda na região de 1150 cm^{-1} , estiramento P-O-C no complexo $[\text{Ln}.8\text{QP}]^+$, e o aparecimento da banda em na região de 1050 cm^{-1} atribuída aos estiramentos assimétricos no grupo PO_3 do complexo Ln.Pi (**Figura 32**). Com exceção do La^{3+} , na presença dos demais lantanídeos o comportamento é típico de primeira-ordem. Nas razões $[\text{La}^{3+}]/[8\text{QP}] < 30$, o perfil de primeira-ordem passa para um comportamento consecutivo, também observado nos experimentos no UV-Vis (**Figura 19**, pág. 72).

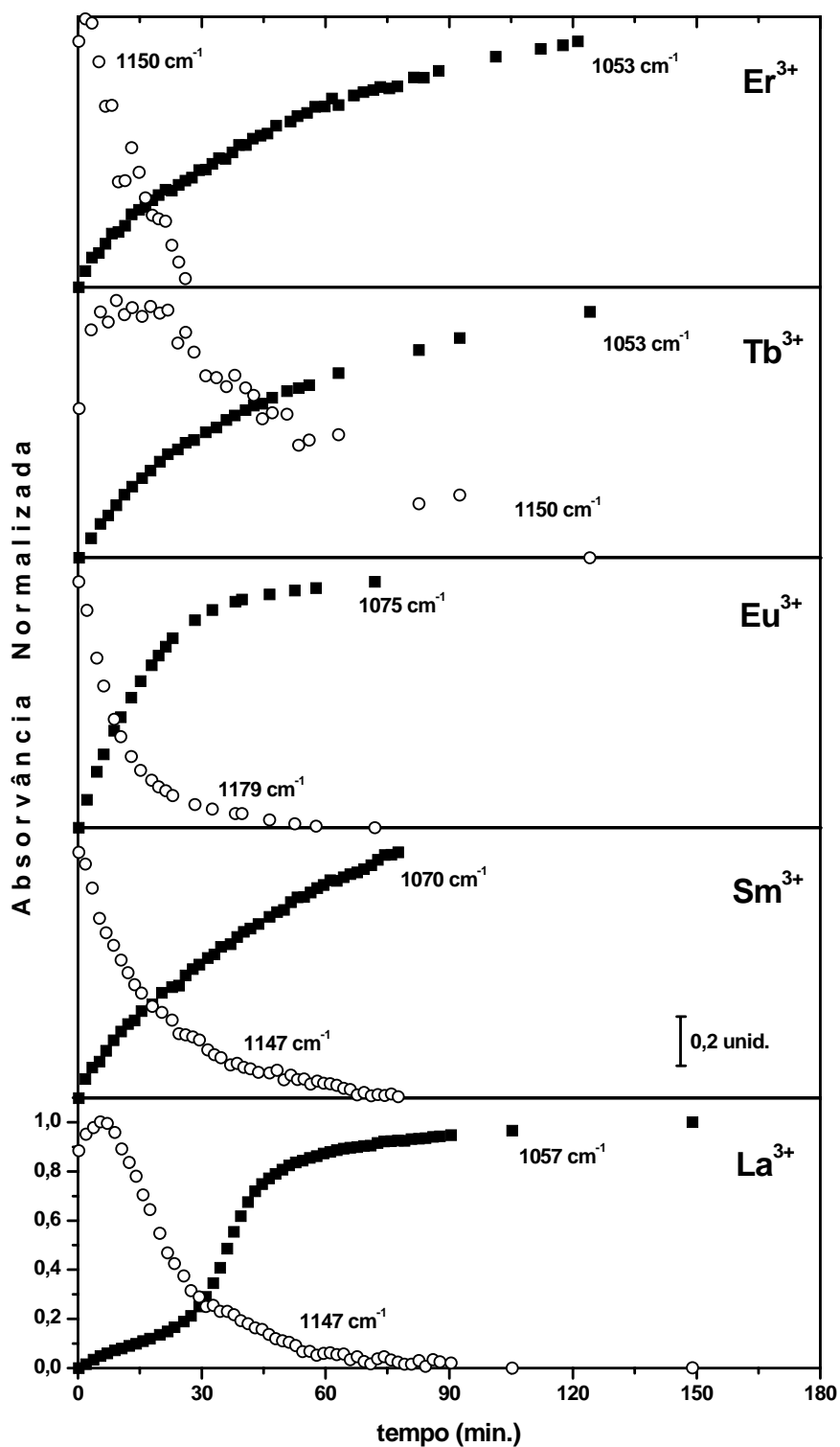


Figura 32. Perfis cinéticos nos números de onda indicados para a reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos indicados; soluções aquosas com concentração inicial de 1,0 mM de 8QP e concentrações de 2,0 mM de La^{3+} , Sm^{3+} e Er^{3+} e 1,0 mM de Eu^{3+} e Tb^{3+} , 0,01 M de BTP e 25 °C. As absorvâncias foram normalizadas em relação aos valores mais altos.

De acordo com os resultados cinéticos mostrados na **Figura 29** e considerando o **Esquema 28**, pode-se deduzir que a reação em função da concentração do complexo obedece a **Eq. 24**,

$$k_{\text{obs}} = (k_1 + k_2[\text{Ln}^{3+}]) \chi_c \quad (24)$$

onde, a χ_c corresponde a fração molar de complexo, descrita similarmente na **Eq. 22**, de modo que a combinação dela com a **Eq. 24** permite gerar a **Eq. 25** que foi utilizada para calcular os valores teóricos plotados na **Figura 29**.

$$k_{\text{obs}} = \frac{(k_1 + k_2[\text{Ln}^{3+}]) K_{\text{ass}} K_a [\text{Ln}^{3+}]_0}{K_{\text{ass}} K_a [\text{Ln}^{3+}]_0 + K_a + [\text{H}^+]} \quad (25)$$

A boa concordância entre os valores teóricos e experimentais (**Figura 29**) demonstra que a **Eq. 25** foi apropriada para a descrição da reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos. Os parâmetros cinéticos e de equilíbrio de acordo com a descrição acima estão mostrados na **Tabela 8**.

Tabela 8. Constantes de associação e de velocidade para a reação entre o 8QP e os Ln^{3+} a diferentes pHs, 0,01 M de BTP e 25,0 °C.

	pH	Log (K_{ass} , M^{-1}) ^a	k_1 , 10^{-4} s^{-1}	k_2 , $\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
La³⁺	7,00	3,70±0,01	5,50±0,04	
	7,25	3,63±0,01	6,57±0,06	
	7,50	3,61±0,03	9,46±0,06	
	8,00	4,09±0,03	13,4±0,3	
	8,50	3,91±0,02	23,8±0,2	
Sm³⁺	7,00	4,30±0,05	14,1±0,3	0,386±0,027
	7,25	3,58±0,02	29,5±0,6	1,468±0,067
Eu³⁺	7,00	4,52±0,01	15,0±0,4	0,128±0,006
Tb³⁺	7,00	4,48±0,05	8,70±0,22	0,296±0,035
	7,50	4,48±0,03	10,9±0,1	0,254±0,005
	8,00	4,51±0,04	11,5±0,2	0,592±0,027
Er³⁺	7,00	4,11±0,02	11,6±0,2	0,189±0,024
	7,50	4,12±0,02	12,2±0,2	0,186±0,012

^a os valores das K_{ass} foram corrigidos em relação às concentrações livres de Ln^{3+} que estão mostradas na **Figura 34**.

Os valores de K_{ass} entre os Ln^{3+} e 8QP são aproximadamente 100 vezes menores do que os observados para o complexo entre Ln^{3+} e 8QOH, possivelmente devido à estericidade do grupo fosfato e o caráter da ligação com o átomo de oxigênio do arilóxido, que possui basicidade mais elevada, sendo capaz de interagir mais fortemente com o lantanídeo. A comparação entre os lantanídeos demonstra que naqueles com maiores raios, La^{3+} e Sm^{3+} , os valores das K_{ass} apresentam uma leve diminuição com o aumento do pH, possivelmente, ocasionada pela formação de complexos hidróxido que possuem K_{ass} menores, mas valores de k_1 mais elevados. Enquanto, que nos lantanídeos com menores raios, Tb^{3+} e Er^{3+} , os valores da K_{ass} e de k_1 praticamente não mudam com o pH.

Na **Figura 33** estão plotados os valores das constantes de associação em função do raio iônico dos lantanídeos para os pHs 7,00 e 7,50.

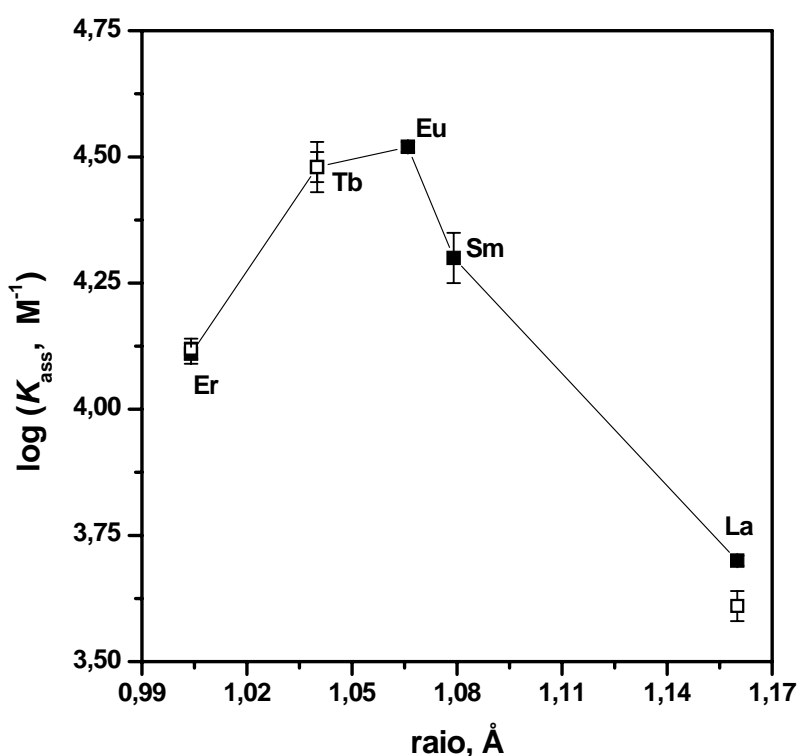


Figura 33. Logaritmo das constantes de associações dos complexos $[\text{Ln}.8\text{QP}]^+$ em função do raio iônico dos lantanídeos a pH 7,00 (símbolos fechados) e pH 7,50 (símbolos abertos), 0,01 M de BTP e 25,0 °C. Os raios iônicos são aqueles determinados por Shannon⁴⁴ considerando um número de coordenação igual a 8.

Embora o efeito sobre os valores das K_{ass} seja pequeno, o perfil de $\log K_{\text{ass}}$ em função do raio iônico dos lantanídeos apresenta um aumento de La^{3+} para Eu^{3+} e uma diminuição para os lantanídeos com raios menores.

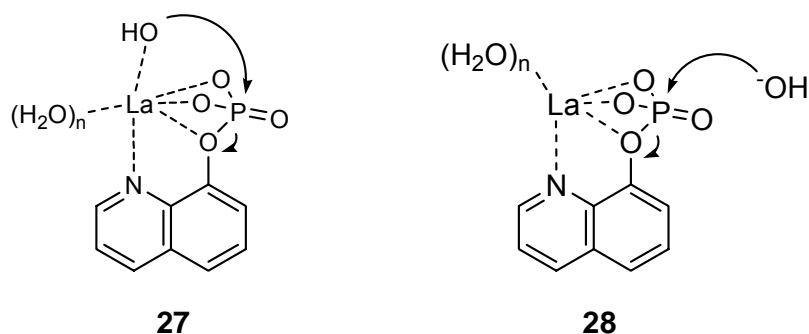
Desde que todos os lantanídeos são capazes de estabelecer ligações longas (em torno de 2,5 Å) que atenderiam uniformemente à complexação com os átomos de nitrogênio quinolínico e oxigênios do fosfato, pode-se assumir que não há nenhuma relação especial entre os raios dos lantanídeos e o sítio ativo de ancoragem do ligante.

Um modelo teórico que pode explicar o efeito dos raios iônicos dos lantanídeos sobre as K_{ass} é o baseado na solvatação e nos números de coordenação dos íons lantanídeos, que de La^{3+} a Eu^{3+} são aproximadamente 9, e naqueles com raios menores estão em torno de 8.¹¹⁰ De modo que o aumento da estabilidade gerado pela diminuição dos raios é desfavorecido pela maior energia de solvatação dos cátions menores, que seriam menos disponíveis para a ligação com o substrato.

A influência de diferentes fatores sobre os valores de K_{ass} tem implicações diretas sobre os valores de k_{obs} , sugerindo que os complexos mais estáveis podem favorecer energeticamente o alcance dos estados de transições, onde as ligações dos lantanídeos ao grupo de saída devem ser mais fortes.

Entretanto, a correlação com os raios dos lantanídeos não é simples visto que, ao contrário do observado sobre as K_{ass} , em função do pH os efeitos sobre os valores de k_1 são aumentados, possivelmente como decorrência da formação de espécies hidróxido-lantanídeos. A titulação potenciométrica das misturas 8QP/ Ln^{3+} /BTP poderia constituir a melhor forma para avaliar a formação dessas espécies. No entanto, o forte efeito catalítico dos íons lantanídeos e a insolubilidade dos complexos formados nos experimentos a baixa temperatura (10 °C) tornaram esse estudo impraticável.

Embora, não exista garantia de uma descrição adequada, uma alternativa foi confrontar os resultados cinéticos com as curvas de titulações obtidas para sistemas Ln^{3+} /BTP (**Figura 34**).^{46,105} Os dados de k_1 estão agrupados conjuntamente com as curvas de distribuição de espécies, exibindo uma leve tendência que acompanha a formação dos monohidróxidos $[\text{Ln}(\text{OH})]^{2+}$,⁴⁶ ou similarmente do complexo **27**. Obviamente, isso indica somente uma tendência levantada para a formação dos complexos com 8QP, outra possibilidade é o ataque direto do íon hidróxido sobre o átomo de fósforo do complexo positivo $[\text{Ln}.\text{8QP}]^{2+}$ **28**.



Um aspecto intrigante na **Tabela 8** são os valores de segunda-ordem k_2 . Enquanto La^{3+} não apresenta uma dependência linear com o aumento da concentração, ela parece ser geral para os demais. Indicando a formação de complexos fracos com 8QP, em que as espécies responsáveis pelos efeitos catalíticos seriam similares às determinadas na titulação potenciométrica. Possíveis candidatos para tais espécies catalíticas são os complexos de fórmula geral $[\text{Ln}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_n]^{6-n}$, que se forma com La^{3+} em proporções menores e somente em pHs mais elevados.

A estrutura dinuclear baseada em complexos polihidróxido tem sido assumida devido à dificuldade em estabelecer identidades mais definidas em relação ao número de íons hidróxido ligados. Embora as determinações titulométricas descritas por diferentes autores sejam qualitativamente consistentes, elas apresentam diferenças significativas em relação à estequiometria de alguns complexos. Por exemplo, Gómez-Tagle e Yatsimirsky⁴⁶ observaram que a espécie em maior proporção no pH 7,8 é $[\text{Eu}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_2]^{4+}$, mas Longhinotti e col.¹⁰⁵ indicaram para Sm^{3+} , íon de raio muito similar, a espécie $[\text{Sm}_2(\text{BTP})_2(\text{OH})_5]^+$. De fato, em todos os casos, a precipitação e/ou a gelificação observada em valores de pH maiores que 7-8, dificulta significativamente a obtenção de dados termodinâmicos confiáveis.

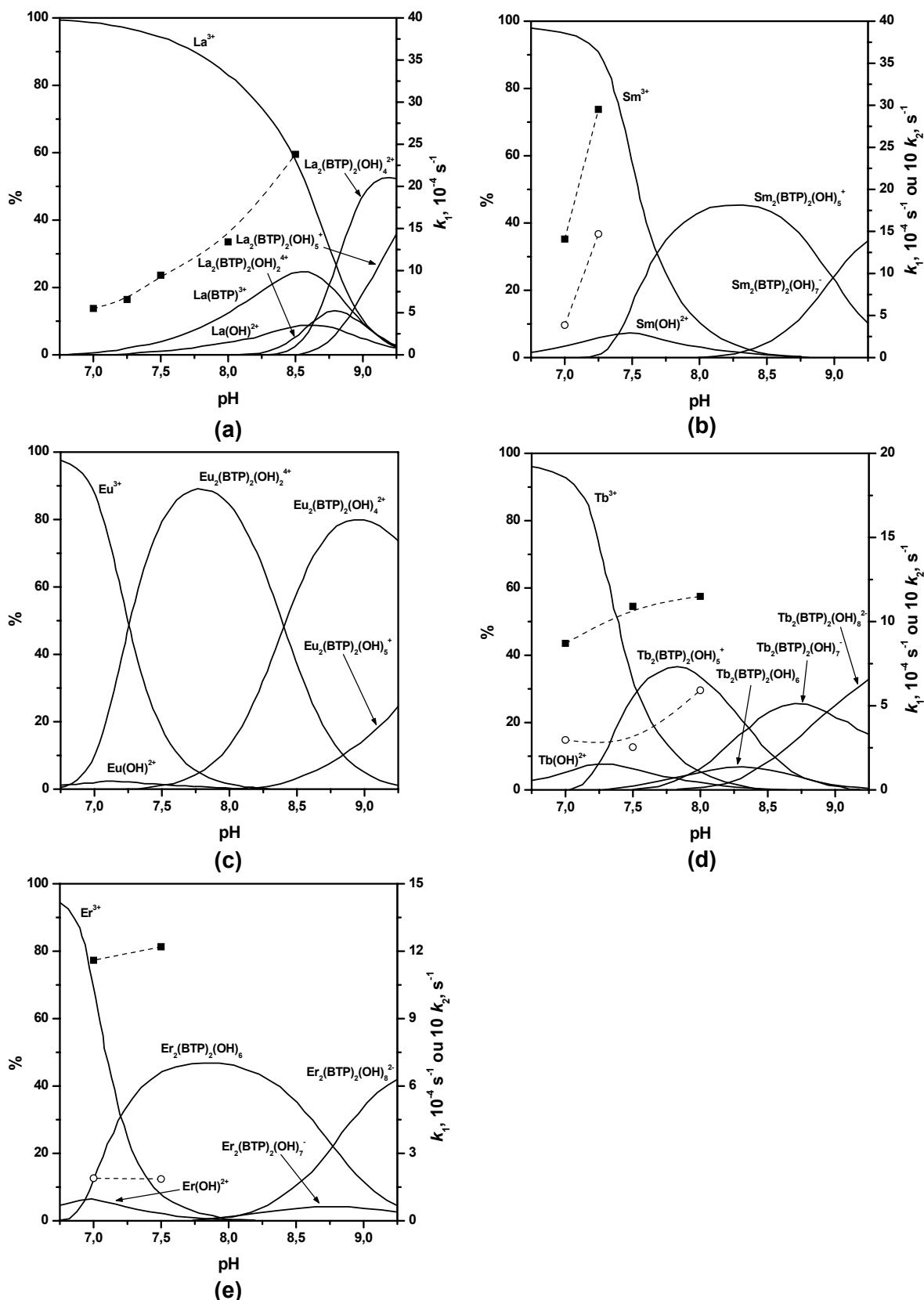


Figura 34. As linhas representam as curvas de distribuição de espécies para complexos hidroxo/BTP/ Ln^{3+} ; as constantes de velocidade k_1 (■) e k_2 a 10 mM de Ln^{3+} (○) estão a 25 °C e 0,01 M de BTP. As curvas a e c foram determinadas Gómez-Tagle e Yatsimirsky⁴⁶ a $l = 0,1$ (NaClO_4) e 25 °C utilizando 2 mM de $\text{Ln}(\text{ClO}_4)_3$ e 0,02 M de BTP, e as demais por Longhinotti e col.¹⁰⁵ a 25,0 °C, utilizando 1 mM dos respectivos $\text{Ln}(\text{ClO}_4)_3$ e 1mM de BTP.

Na **Figura 35**, estão apresentados os resultados para a hidrólise de 8QP na ausência e presença (valores de k_1) dos lantanídeos. O efeito catalítico na presença dos lantanídeos é elevado, observa-se que a reação na presença de La^{3+} tem um aumento de 10^7 vezes em pH 7,5. Efeito que pode ser aumentado nos demais lantanídeos pela ação catalítica do segundo íon lantanídeo, por exemplo, considerando 1M de Sm^{3+} e o valor de $k_2 = 1,468 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ a pH 7,25, o efeito catalítico esperado passa de 10^9 vezes.

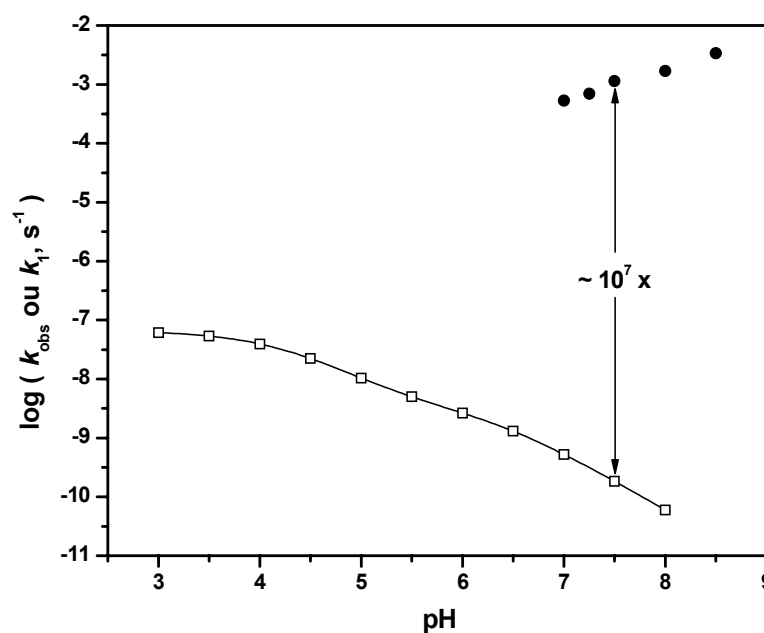


Figura 35. Logaritmo de k_{obs} ou k_1 para a reação de hidrólise na ausência (□) e presença de La^{3+} (●), 25,0 °C. Os dados na presença de metal são para a hidrólise do complexo $[\text{La.8QP}]^+$ e foram obtidos com 0,01 M de BTP, na ausência foram obtidos em 60, 70 e 80 °C por Murakami e col.¹¹¹ e extrapolados para 25 °C.

Embora, as reações em função do pH e dos diferentes lantanídeos apresentem um comportamento cinético diferente, os efeitos catalíticos considerando k_1 não são suficientemente diferentes para assumir um forte efeito catalítico do íon hidróxido ou implicar uma mudança de mecanismo conforme a influência dos raios iônicos desses metais. De fato, o estado de transição para a reação de hidrólise de 8QP catalisada pelos lantanídeos deve ser bem tardio e o mecanismo da reação potencialmente dissociativo. Esse fato é interessante, uma vez que a hidrólise de fosfomonoésteres na presença de metais de transição interna tem sido sugerida como um processo associativo. Uma das razões para tal comportamento pode ser a transferência de carga presente nas ligações com esses metais, mas ausente, nos complexos formados por 8QP e lantanídeos, que por outro lado, exibem um caráter iônico que favorece fortemente o mecanismo dissociativo. No intuito de detalhar esse comportamento foram realizados estudos teóricos.

4.1.2 Estudos teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o funcional da densidade híbrido B3LYP. Os átomos de H, C, N, O e P foram descritos por uma função de base 6-31G, com uma função de polarização *d* para os átomos de C, N, O e P e uma difusa para os átomos de N e O. Todos os cálculos envolvendo lantanídeos foram descritos pelo pseudo-potencial quase-relativístico desenvolvido por Dolg e colaboradores,¹ ECP(*n*)MWB, onde *n* é o número de elétrons no caroço. Esse ECP considera os elétrons 4*f* no caroço e aplica para os demais elétrons de valência um esquema de contração (7*s*6*p*5*d*)/[5*s*4*p*3*d*].

Na **Figura 36** estão apresentadas as estruturas otimizadas para 8QP²⁻ e [8QP(H₂O)₃]²⁻ na ausência dos íons lantanídeos.

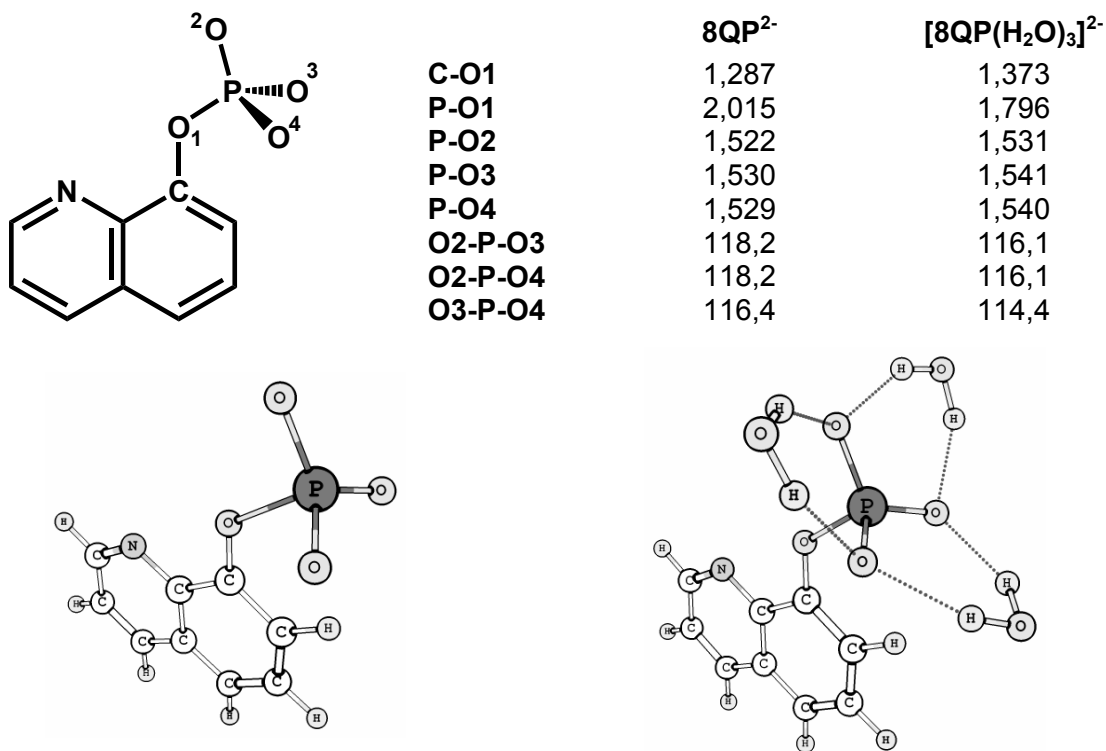


Figura 36. Estruturas otimizadas e parâmetros geométricos em Å para 8QP²⁻ e [8QP(H₂O)₃]²⁻ obtidos ao nível B3LYP com as funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G).

O cálculo para 8QP²⁻ no estado gasoso mostra que o comprimento de ligação entre os átomos de P e O₁ de 2,015 Å é cerca de 0,3 Å superior àquele encontrado em estruturas de diânions de monoésteres de fosfato no estado sólido, ~1,7 Å.⁸⁹ A otimização no estado gasoso dessas estruturas não é simples, em geral observa-se que as ligações P-O₁ são longas, exibindo um comportamento que indica a

dissociação do grupo metafosfato. De fato, experimentalmente a estabilidade do ânion metafosfato no estado gasoso é surpreendentemente elevada,¹⁷ e aqui pode ser expressa como consequência do fato que as energias de solvatação dos produtos, metafosfato e 8-quinolinolato, devem ser inferiores ou muito similares a do $8QP^{2-}$.

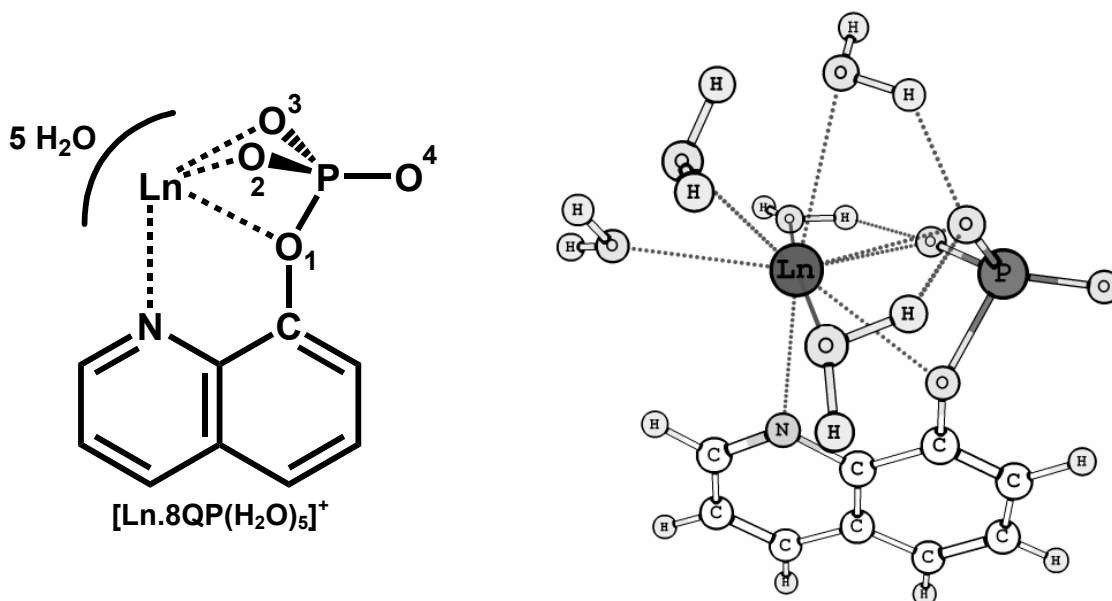
Duas estratégias têm sido utilizadas na otimização de diânions de monoésteres de fosfato,⁷⁶ a primeira é a utilização do contínuo dielétrico de um solvente polar prótico como a água, normalmente, aplicado através da metodologia PCM, e a segunda, é a utilização de algumas moléculas de água explícitas na solvatação dos grupos polares, principalmente os iônicos. Nesse caso, e dependendo do objetivo, a principal cautela a ser tomada é a definição do número de moléculas de água, uma vez que um número elevado pode tornar o cálculo muito demorado e o resultado um produto com inúmeros mínimos na superfície de energia potencial.

Neste trabalho, a metodologia foi centrada na segunda estratégia, principalmente com o objetivo de possibilitar a comparação com os cálculos na presença dos lantanídeos, que foram realizados em fase gasosa. Na busca por um esquema favorável que evitasse múltiplos falsos mínimos e um número de moléculas de água consistente com o adotado na literatura,²⁷ foram utilizadas três moléculas de água explícitas na hidratação dos oxigênios fosfatídicos de $8QP^{2-}$, estabelecendo uma estrutura $[8QP(H_2O)_3]^{2-}$ com simetria C_s (**Figura 36**). O comprimento P-O1 de 1,796 Å é coerente com aquele em solução aquosa, sendo apenas ~0,1 Å acima do observado em fase sólida, onde as forças de empacotamento e a ausência de solvatação explícita produzem ligações mais curtas.

Na presença dos lantanídeos, a otimização foi aplicada para complexos $[Ln.8QP(H_2O)_5]^+$, sendo o número de moléculas de água adequado para estabelecer um número de coordenação para o lantanídeo igual a 9. Os resultados obtidos estão apresentados na **Tabela 9**.

O grupo fosfato no complexo apresenta algumas características interessantes em relação à ausência dos lantanídeos. Enquanto, os comprimentos das ligações são pouco afetados, observa-se uma mudança evidente nos ângulos, principalmente O2-P-O3, que nos complexos são menores por em média 12 graus. Também se observa uma diminuição gradual de 1,3 graus de La^{3+} para Er^{3+} como uma direta relação aos raios iônicos dos lantanídeos. Isso também ficou evidente nos comprimentos de ligações envolvendo diretamente os lantanídeos, em que se observa uma diminuição de 0,009 Å nos comprimentos de ligações P-O.

Tabela 9. Estruturas e parâmetros geométricos para os complexos $[\text{Ln} \cdot 8\text{QP}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$ obtidos ao nível B3LYP/ECP.^{a,b}



	La	Sm	Tb	Er
C-O1	1,375	1,374	1,373	1,373
P-O1	1,785	1,780	1,781	1,776
P-O2	1,579	1,579	1,579	1,580
P-O3	1,569	1,571	1,571	1,572
P-O4	1,475	1,474	1,474	1,474
Ln-O1	2,613	2,556	2,526	2,517
Ln-O2	2,565	2,479	2,417	2,363
Ln-O3	2,461	2,383	2,357	2,326
Ln-N	2,683	2,594	2,551	2,513
O2-P-O3	102,5	102,0	101,6	101,2
O2-P-O4	123,8	124,2	124,5	124,6
O3-P-O4	123,4	123,5	123,7	123,8
C-O1-Ln-N	22,3	22,8	23,5	23,8

^a Funções de bases e ECPs: La^{3+} (ECP46MWB), Sm^{3+} (ECP51MWB), Tb^{3+} (ECP54MWB), Er^{3+} (ECP57MWB), O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G); ^b Comprimentos de ligações em Å, ângulos e diedros em graus. A estrutura apresentada foi àquela obtida com La^{3+} que é muito similar a observada para os demais lantanídeos.

O estudo computacional foi ampliado para explorar a coordenada de reação de hidrólise de 8QP na presença e ausência de lantanídeos. A análise foi aplicada para o estudo do mecanismo do tipo dissociativo, o qual senão responder por todas, deve ao menos fornecer as características mais importantes dos estados de transições. Na **Figuras 37 e 38** estão mostradas as estruturas otimizadas e as coordenadas para as reações na ausência e presença dos lantanídeos, e nas **Tabelas 10 e 11** estão os parâmetros geométricos para os estados de transições e as energias obtidas nas otimizações.

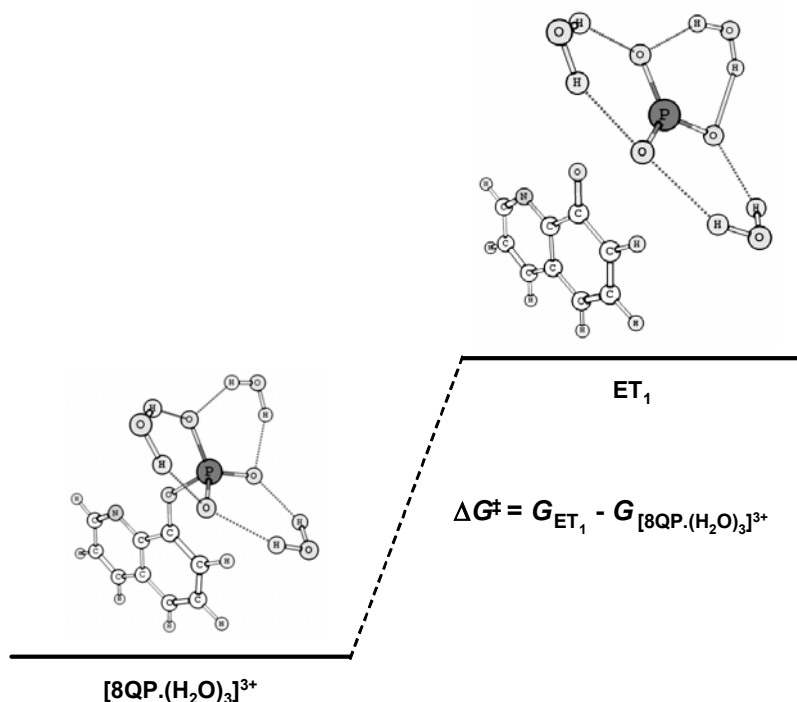


Figura 37. Reação de hidrólise de 8QP na ausência de lantanídeos. Coordenada de reação para um mecanismo do tipo dissociativo. Cada estrutura foi otimizada ao nível B3LYP com as funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G).

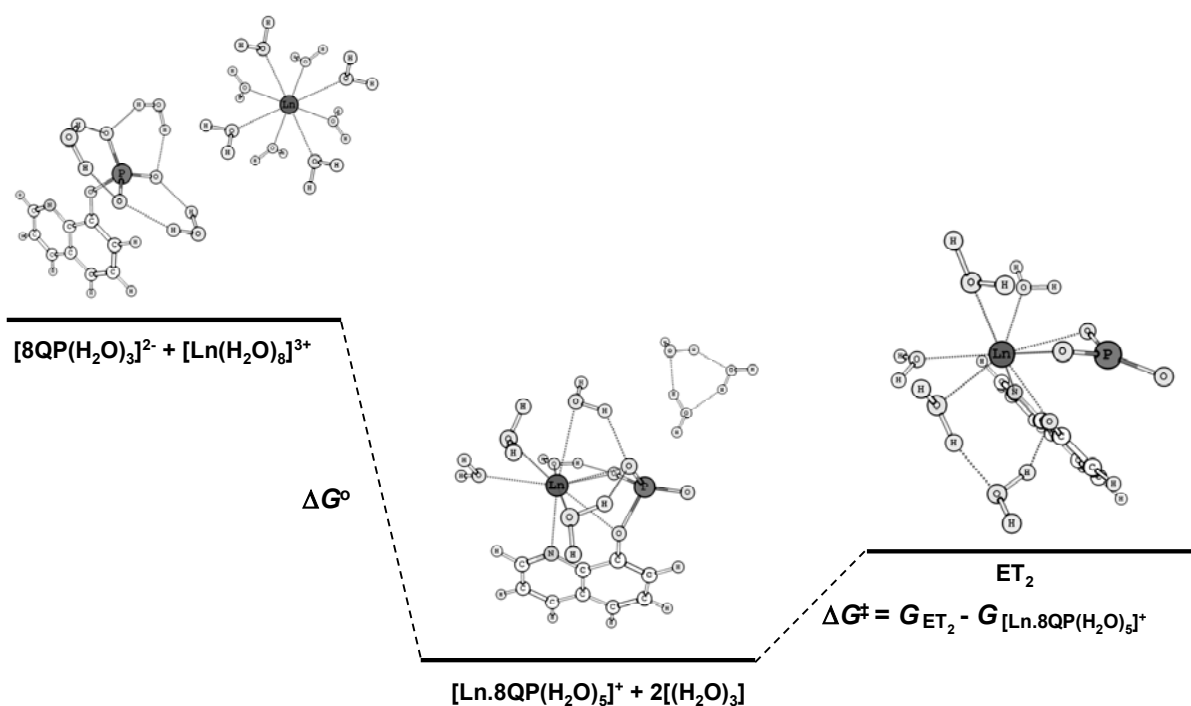


Figura 38. Reação de hidrólise de 8QP na presença dos lantanídeos. Coordenada de reação para um mecanismo do tipo dissociativo. As estruturas mostradas são aquelas otimizadas com La^{3+} , mas são muito similares às obtidas para os demais lantanídeos. Cada estrutura foi otimizada ao nível B3LYP com as funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G).

Tabela 10. Parâmetros geométricos para os estados de transição ET₁ e ET₂ obtidos ao nível B3LYP/ECP.^{a,b}

	ET ₁	ET ₂	
		La	Sm
C-O1	1,262	1,353	1,353
P-O1	3,461	2,594	2,554
P-O2	1,509	1,533	1,533
P-O3	1,510	1,532	1,534
P-O4	1,510	1,470	1,470
Ln-O1	-	2,389	2,316
Ln-O2	-	2,601	2,525
Ln-O3	-	2,592	2,488
Ln-N	-	2,640	2,550
O2-P-O3	119,8	108,3	107,7
O2-P-O4	119,8	125,7	126,1
O3-P-O4	119,6	125,8	125,9
C-O1-Ln-N	-	8,5	7,6

^a Funções de bases e ECPs: La³⁺ (ECP46MWB), Sm³⁺ (ECP51MWB), O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G); ^b Comprimentos de ligações em Å, ângulos e diedros em graus.

Tabela 11. Energias B3LYP/ECP obtidas para as estruturas apresentadas nas Figuras 37 e 38.^{a,b}

	E (hartree)			G _n (hartree)	
[8QP.(H ₂ O) ₃] ²⁻		-1273,03772410		0,164950	
[La.8QP(H ₂ O) ₅] ⁺		-1457,47271132		0,213484	
[Sm.8QP(H ₂ O) ₅] ⁺		-1460,60197667		0,213713	
[Tb.8QP(H ₂ O) ₅] ⁺		-1462,37936842		0,214497	
[Er.8QP(H ₂ O) ₅] ⁺		-1464,13355739		0,215334	
[La(H ₂ O) ₈] ³⁺		-642,28002326		0,144629	
[Sm(H ₂ O) ₈] ³⁺		-645,40198324		0,148354	
[Tb(H ₂ O) ₈] ³⁺		-647,17622182		0,150053	
[Er(H ₂ O) ₈] ³⁺		-648,92772940		0,150651	
ET ₁		-1273,00512883		0,154007	
ET ₂ La		-1457,45967354		0,208713	
ET ₂ Sm		-1460,59213900		0,209443	
(H ₂ O) ₃		-229,29459614		0,044162	
kJ mol⁻¹ (298,15 K)	ET₁	La	Sm	Tb	Er
$\Delta\Delta G^{\circ}$ ^{c,d}		0	-28,4	-39,0	-45,5
ΔG^{\ddagger} ^c	56,9	21,7	14,6	nd	nd
$\Delta\Delta G^{\circ}_{exp}$ ^{d,e}		0	-3,3	-4,3	-1,7
$\Delta G^{\ddagger}_{exp}$ ^e	-	18,6	16,3	-	-

^a Funções de bases e ECPs: La³⁺ (ECP46MWB), Sm³⁺ (ECP51MWB), Tb³⁺ (ECP54MWB), Er³⁺ (ECP57MWB), O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G); ^b Comprimentos de ligações em Å, ângulos e diedros em graus; ^c $\Delta G = \Delta E + \Delta G_n$, sendo 1 hartree/mol igual a 2626,0 kJ/mol ou 627,51 kcal/mol; ^d $\Delta\Delta G^{\circ} = \Delta G^{\circ}_{La} - \Delta G^{\circ}_{Ln}$; ^e Calculados de $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{ass}$ e $\Delta G^{\ddagger} = RT \ln k_1$.

Os equilíbrios de formação dos complexos $[\text{Ln.8QP}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$ em fase gasosa são extremamente favorecidos, $\Delta G^\circ \sim 2000 \text{ kJ mol}^{-1}$, como reflexo da forte ligação dos lantanídeos, diminuição da carga e energia associada com a quebra da ligação Ln-OH_2 . A maior diferença em relação à fase gasosa é proporcionada principalmente pelos dois últimos fatores, que são diluídos pelo efeito do solvente. Para fins de comparação, o efeito sobre a carga e parcialmente sobre as energias das ligações Ln-OH_2 pode ser eliminada pela normalização em relação ao La^{3+} , por exemplo, a $\Delta\Delta G^\circ$ ($\Delta G^\circ_{\text{Sm}} - \Delta G^\circ_{\text{La}}$) é igual a $-28,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ na fase gasosa, aumentando na direção de Er^{3+} , para $\Delta\Delta G^\circ = -45,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, similarmente, embora menos sensíveis, à variação em solução aquosa.

Na ausência de lantanídeos, o ET_1 é formado em relação ao $[\text{8QP}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2-}$ com aumento no comprimento da ligação P-O1 de $1,665 \text{ \AA}$, diminuição no comprimento C-O1 de $0,111 \text{ \AA}$ e ângulos O-P-O muito próximos a 120° indicando um mecanismo dissociativo de caráter bem tardio, com ΔG^\ddagger de $56,9 \text{ kJ mol}^{-1}$. Desde que é um valor que remete a fase gasosa, onde as reações de clivagem de fosfomonoésteres são mais rápidas, observa-se que é muito inferior ao observado experimentalmente para a hidrólise de diânions de monoésteres de fosfato. Por exemplo, no diânion de *p*-nitrofenil fosfato, a ΔG^\ddagger em água a 25°C é igual a 124 kJ mol^{-1} , mas em $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ 95:5, diminui para $93,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ devido, principalmente, a desolvatação do grupo fosfato.²¹

Os ET_2 são formados com características bem diferentes das observadas em ET_1 . Com La^{3+} o comprimento da ligação P-O1 aumenta somente $0,809 \text{ \AA}$ em relação ao reagente, e em Sm^{3+} a mudança é menor ainda, $0,774 \text{ \AA}$, como reflexo da variação nos raios dos lantanídeos. Embora as estruturas dos metafosfatos gerados sejam extremamente distorcidas pelas ligações com os lantanídeos, ou seja, um ângulo $\sim 108^\circ$ e os outros $\sim 126^\circ$, as somatórias dos ângulos O-P-O são praticamente de 360° , sugerindo que os estados de transições também ocorrem tardiamente na coordenada de reação.

As reações na presença dos lantanídeos são fortemente favorecidas em relação às realizadas na ausência dos mesmos. Por exemplo, as variações de energias livres entre os estados iniciais e de transições diminuem dos 56,9 kJ mol⁻¹ na ausência para 21,7 kJ mol⁻¹ na presença de La³⁺, e para somente 14,6 kJ mol⁻¹ com Sm³⁺. Não há dúvida que os valores de ΔG^\ddagger nos demais casos devem ser mais baixos e de fato a tentativa na otimização dos estados de transições de Tb³⁺ e Er³⁺ foram infrutíferas observando-se que a única frequência imaginária associada aos estados de transições de La³⁺ e Sm³⁺ passam a coexistir com outras na coordenada de reação. A abrupta variação de energia sobre a coordenada de reação pode indicar o comportamento em solução aquosa, no entanto, é importante observar que formalmente são reações em fase gasosa, onde as energias de ativação são muito inferiores às observadas em solução.

Embora, as mudanças sejam pequenas há bons indícios para considerar que a reação na presença dos metais é governada praticamente pela estabilização do grupo de saída. Na direção de La³⁺ para Er³⁺, observa-se no estado inicial um aumento e no de transição uma diminuição do diedro C-O1-Ln-N, demonstrando que os lantanídeos de raios menores assumem uma posição mais favorável para interação com os átomos de N e O1 durante a expulsão do grupo de saída.

As reações são favorecidas mesmo sem o aumento dos comprimentos P-O1, o que pode indicar que efeitos eletrônicos ocasionados pela complexação dos lantanídeos podem ser importantes durante a catálise. Desse modo, os estudos foram centrados na descrição da carga, um parâmetro eletrônico conceitualmente simples e fácil de ser obtido.

Dois métodos foram utilizados, Mulliken¹¹²⁻¹¹⁵ e ChelpG¹¹⁶. O de Mulliken pode ser rapidamente obtido, no entanto, é incapaz de discernir corretamente sobre eletronegatividades e é muito sensível ao tamanho da função de base, fornecendo descrições puramente qualitativas. O de ChelpG apresenta maior demanda computacional, mas fornece resultados de maior confiabilidade, e sendo assim, será a escolha padrão nas discussões deste trabalho.

Nas **Tabela 12** e **13** estão mostradas as cargas obtidas para as estruturas das **Figuras 37** e **38**, respectivamente.

Tabela 12. Cargas de Mulliken e ChelpG para $[8QP(H_2O)_3]^{2-}$ e ET_1 usando o método B3LYP.^a

	$[8QP(H_2O)_3]^{2-}$		ET_1	
	Mulliken	ChelpG	Mulliken	ChelpG
P	1,93	1,23	1,61	1,17
C	0,42	0,32	0,46	0,38
N	-0,45	-0,63	-0,44	-0,69
O1	-0,66	-0,42	-0,73	-0,62
O2	-1,05	-0,84	-0,87	-0,67
O3	-1,10	-0,84	-0,88	-0,68
O4	-1,10	-0,84	-0,87	-0,68

^a Funções de bases: O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G).

Tabela 13. Cargas de Mulliken^a e ChelpG^b para os complexos $[Ln.8QP(H_2O)_5]^+$ e ET_2 obtidos através de cálculos computacionais utilizando o funcional B3LYP/ECP.

	La		La - ET_2	
	Mulliken	ChelpG	Mulliken	ChelpG
P	2,09	1,40	1,86	1,38
C	0,40	0,09	0,41	0,18
N	-0,38	-1,04	-0,43	-0,88
O1	-0,87	-0,60	-0,95	-0,74
O2	-1,10	-0,86	-0,92	-0,83
O3	-1,03	-0,91	-0,85	-0,86
O4	-0,74	-0,65	-0,80	-0,56
Ln	1,66	2,57	1,29	2,58

	Sm		Sm - ET_2	
	Mulliken	ChelpG	Mulliken	ChelpG
P	2,11	1,40	1,87	1,37
C	0,40	0,03	0,45	0,20
N	-0,36	-1,03	-0,41	-0,90
O1	-0,86	-0,58	-0,97	-0,75
O2	-1,05	-0,86	-0,88	-0,82
O3	-1,01	-0,93	-0,85	-0,85
O4	-0,73	-0,64	-0,74	-0,56
Ln	1,36	2,53	1,71	2,55

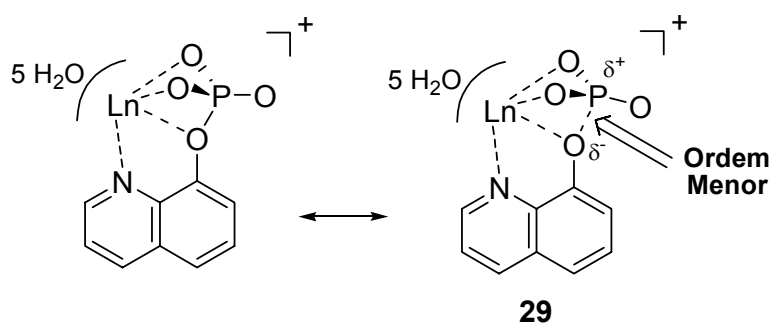
	Tb		Er	
	Mulliken	ChelpG	Mulliken	ChelpG
P	2,13	1,40	2,16	1,39
C	0,40	0,01	0,40	0,03
N	-0,37	-1,01	-0,38	-1,01
O1	-0,86	-0,54	-0,86	-0,54
O2	-1,02	-0,86	-1,01	-0,87
O3	-1,01	-0,93	-1,01	-0,95
O4	-0,72	-0,63	-0,72	-0,63
Ln	1,16	2,45	1,04	2,45

^a Funções de bases e ECPs: La^{3+} (ECP46MWB), Sm^{3+} (ECP51MWB), Tb^{3+} (ECP54MWB), Er^{3+} (ECP57MWB), O e N (6-31+G*), C e P (6-31G*), H (6-31G); ^b Raios utilizados nos cálculos foram: La^{3+} 1,216, Sm^{3+} 1,132, Tb^{3+} 1,095 e Er^{3+} 1,062 Å.

A comparação entre as cargas nos estados inicial, $[8QP(H_2O)_3]^{2-}$, e de transição ET_1 mostra que os dois tipos de cargas descrevem adequadamente o mecanismo dissociativo, ou seja, a formação dos ânions metafosfato e arilóxido, que equivale à diminuição da carga sobre o átomo de P e aumento da carga negativa sobre o átomo de O1, respectivamente (**Tabela 12**).

Em função dos diferentes lantanídeos, não são observadas mudanças significativas nas cargas dos complexos $[Ln.8QP(H_2O)_5]^+$, e da mesma forma que na ausência dos lantanídeos, as formações dos ET_2 obedecem ao mesmo comportamento (**Tabela 13**). Embora, tais resultados sejam um tanto questionáveis, visto que há boas razões para acreditar que o caráter da ligação P-O1 está mudando com a complexação.

As variações de carga entre os estados iniciais e seus respectivos estados de transições ET_1 e ET_2 não são muito diferentes, os átomos de P e O1 variam $\sim 0,04$ e $\sim 0,17$ unidades de carga, respectivamente. Por outro lado, as diferenças entre os comprimentos das ligações P-O1 são bem evidentes na ausência e presença do catalisador, 1,66 e 0,81 Å, respectivamente. Da mesma forma, enquanto os comprimentos das ligações P-O1 em $[8QP(H_2O)_3]^{2-}$ e nos complexos $[Ln.8QP(H_2O)_5]^+$ são similares, 1,80 e $\sim 1,78$ Å, as cargas ChelpG foram iguais a $P^{+1,23}-O^{-0,42}$ e $P^{+1,40}-O^{-0,60}$, respectivamente. Indicando, que as ligações P-O1 perdem covalência na presença dos lantanídeos exibindo um caráter mais iônico (**Esquema 29**).

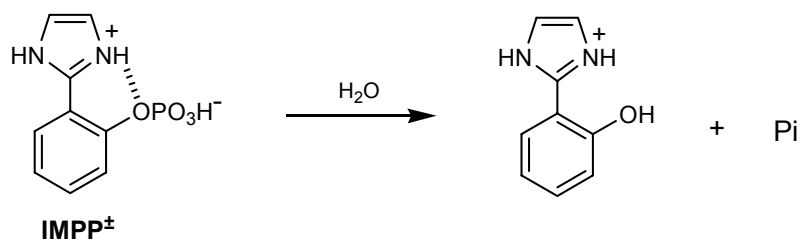


Esquema 29

O efeito ocasionado pela maior estabilidade do tautômero **29** é importante, pois ao diminuir a ordem da ligação P-O favorece a expulsão do grupo de saída, permitindo que os estados de transições dissociativos sejam alcançados com muito mais facilidade e mais cedo na coordenada de reação.

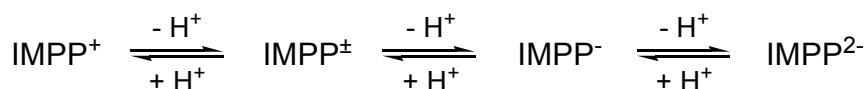
4.2 Catálise Ácida-Geral Intramolecular no 2-(2'-Imidazolinil)fenil Hidrogenofosfato

Nesta segunda seção será apresentado o efeito da catálise ácida-geral intramolecular sobre a reação de hidrólise de 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato (IMPP), **Esquema 30**.



Esquema 30

A hidrólise de IMPP[±] pode ser espontânea ou catalisada por ácido através da formação de IMPP⁺. Com o aumento do pH, a desprotonação pode gerar as espécies IMPP⁻ e IMPP²⁻ que também podem hidrolisar espontaneamente (**Esquema 31**).



Esquema 31

Inicialmente foi avaliado os equilíbrios de protonação de IMPP, possibilitando um detalhamento da distribuição de espécies em função do pH. A comparação com dados estruturais obtidos por cristalografia de raios-X, RLEL e dados da literatura, além de uma avaliação por cálculos teóricos, permitiram fazer uma análise detalhada dos dados cinéticos, e possibilitam inferir sobre a importância da catálise ácida-geral intramolecular na hidrólise de monoésteres de fosfato.

4.2.1 Titulação de 2-(2'-Imidazolinil)fenil Hidrogeno Fosfato

As constantes de dissociação ácidas de IMPP foram determinadas por potenciometria utilizando o programa Best7 (**Figura 39a**). Dentro da faixa de pH 4 a 9, dois valores de pK_a s foram observados, $4,67 \pm 0,02$ e $7,47 \pm 0,04$, que permitiram calcular a distribuição de espécies mostrada na **Figura 39b**.

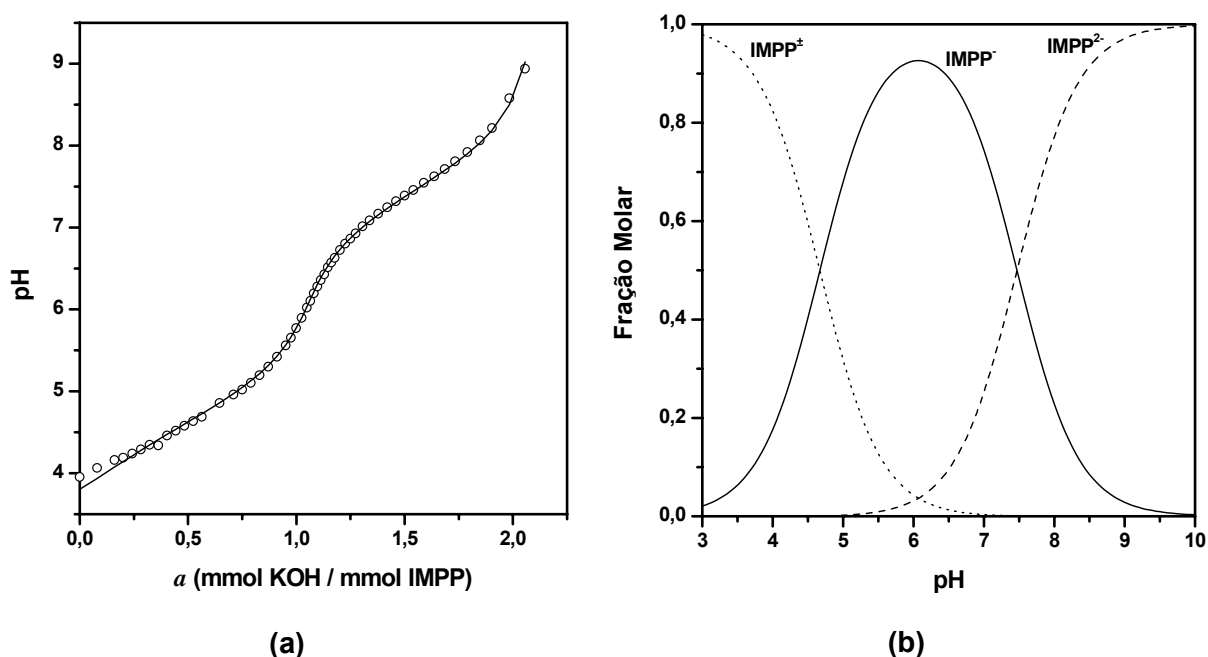


Figura 39. (a) Titulação potenciométrica de 0,01 mmol de IMPP, $I = 0,1$ (KCl) e $25,0$ °C; (b) distribuição de espécies de acordo com os pK_a s calculados: (1) $4,67 \pm 0,02$ e (2) $7,47 \pm 0,04$.

A titulação espectrofotométrica foi realizada no intuito de atribuir as constantes de acidez aos grupos funcionais, fosfato ou imidazolinio. Embora ambos os grupos não sejam conjugados por ressonância ao sistema aromático, a desprotonação do átomo de nitrogênio imidazolinico ocorre com neutralização da carga positiva, facilitando as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e deslocando a banda para comprimentos de onda mais elevados. Os espectros foram obtidos dos pHs 2 a 9 e o comprimento de onda de 295 nm foi selecionado para analisar a dependência da absorvância em função do pH (**Figura 40**).

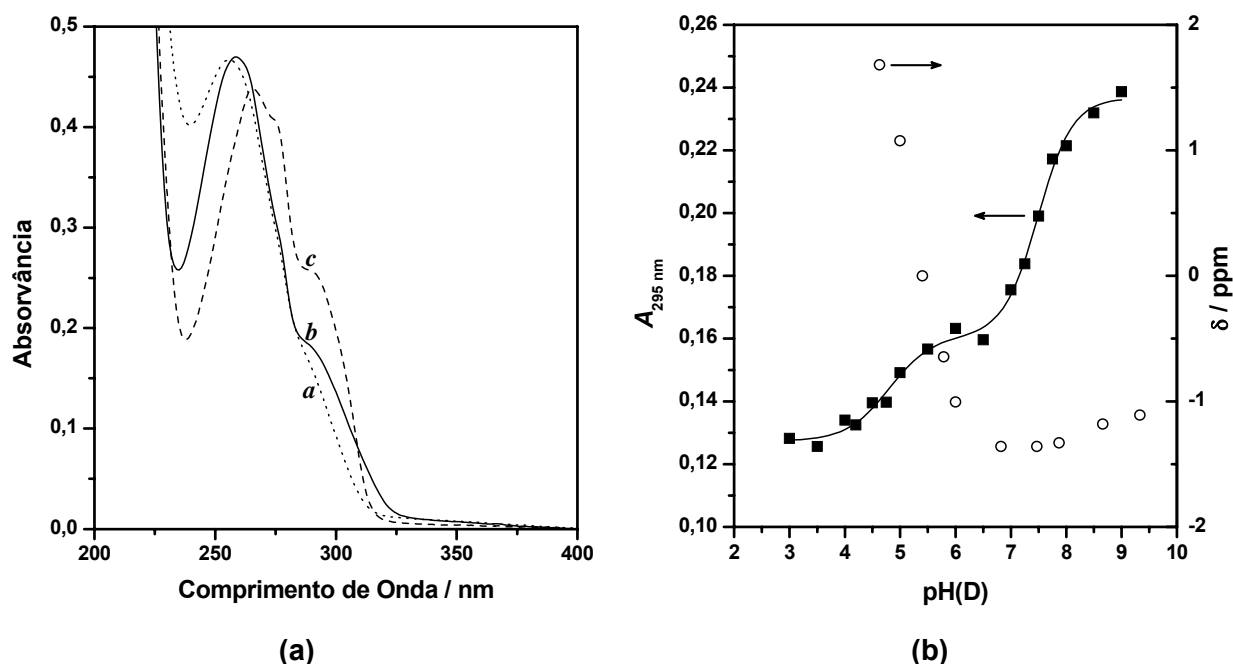


Figura 40. Titulação espectrofotométrica de IMPP: (a) Espectros de UV-Vis nos pHs 3,0 (a), 6,0 (b) e 9,0 (c); e, (b) Absorvância em 295 nm (■) e deslocamentos RMN ^{31}P (○) como função do pH ou pD a 25,0 °C, respectivamente.

Como mostrado na **Figura 40a**, a primeira desprotonação induz pequenas mudanças espectrais acima de 250 nm, observa-se apenas uma leve hipercromicidade na região de 285 a 350 nm e um sutil deslocamento batocrômico de 256 para 259 nm. A segunda desprotonação leva aos efeitos mais pronunciados, com deslocamento batocrômico da banda máxima de 259 para 265 nm e hipercromicidade na região de 285 a 309 nm. Essas informações como discutido acima sugerem que a última desprotonação corresponde a do átomo de nitrogênio imidazolínico.

Aplicando a **Eq. 26**, as frações molares definidas pelas **Eqs. 27-29** e os dados mostrados na **Figura 40b** é possível calcular valores de $\text{p}K_a$ para IMPP.

$$A_{\text{obs}} = A_1\chi_{\text{H}_2\text{L}} + A_2\chi_{\text{HL}} + A_3\chi_{\text{L}} \quad (26)$$

$$\chi_{\text{H}_2\text{L}} = 1 - \chi_{\text{HL}} - \chi_{\text{L}} \quad (27)$$

$$\chi_{\text{HL}} = \frac{K_{a2} [\text{H}^+]}{[\text{H}^+]^2 + K_{a2} [\text{H}^+] + K_{a2}K_{a3}} \quad (28)$$

$$\chi_{\text{L}} = \frac{K_{a3} \chi_{\text{HL}}}{[\text{H}^+]} \quad (29)$$

Sendo os coeficientes de extinção a 295 nm para as espécies bipolar, monoânion e diânion de IMPP iguais a 1904, 2607 and 3553 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, respectivamente.

Os valores de pK_a s calculados por espectrofotometria, $4,78 \pm 0,14$ e $7,49 \pm 0,05$, são consistentes com os valores potenciométricos e podem ser atribuídos à ionização dos grupos hidrogenofosfato e imidazolínio, respectivamente.

Para confirmação e obtenção de mais informações com relação à ordem das desprotonações os resultados espectrofotométricos foram corroborados através de titulação por RMN ^{31}P (**Figura 40b**). Observou-se que a desprotonação do grupo fosfato induz um forte deslocamento no sinal do ^{31}P para campos mais altos, enquanto que a desprotonação do átomo de nitrogênio produz efeito pouco significativo. Esse fato é uma indubitável demonstração que o pK_a igual a 4,62 pertence ao grupo fosfato enquanto que o pK_a 7,47 pertence ao grupo imidazolínio.

4.2.2 Estudos Cinéticos

A reação de hidrólise de IMPP foi estudada em função da acidez dentro da faixa de H_0 -4,2 (HCl 12M) a pH 6 (**Tabela 14**).

Tabela 14. Constantes de velocidade observadas sem e com correção pela atividade da água (a_w) para a reação de hidrólise de IMPP em diferentes valores de pH ou H_0 (pH < 0), $I = 1,0$ (KCl) e 60,0 °C.

a_w^a	pH ou H_0^b (C_{HCl} , M)	k_{obs} (10^{-6} s^{-1})	k_{obs} / a_w (10^{-6} s^{-1})
0,450	-4,20 (12 M)	21,8	48,5
0,537	-3,68 (10 M)	32,8	61,2
0,633	-3,00 (8 M)	48,2	76,1
0,742	-2,12 (6 M)	60,7	81,7
0,797	-1,76 (5 M)	57,7	72,4
0,896	-1,05 (3 M)	43,3	48,3
0,989	-0,20 (1 M)	14,5	14,7
1,000	0,49	5,84	5,84
1,000	1,00	5,99	5,99
1,000	1,52	6,45	6,45
1,000	2,00	6,55	6,55
1,000	2,50	5,83	5,83
1,000	3,50	6,25	6,25
1,000	4,00	5,50	5,50
1,000	4,50	4,20	4,20
1,000	4,52	4,01	4,01
1,000	4,80	3,00	3,00
1,000	5,16	1,69	1,69
1,000	5,50	1,36	1,36
1,000	6,00	0,447	0,447

^a As atividades foram extrapoladas para 60 °C de acordo com os dados obtidos por Åkerlöf e Teare¹¹⁷ a 0, 10, 20, 30, 40 e 50 °C; ^b H_0 quando pH < 0, os valores correspondem às medidas em HCl a 25 °C e foram obtidos por Paul e Long.¹¹⁸

O comportamento cinético observado pode ser dividido em três regiões distintas: (i) uma com decréscimo da velocidade abaixo de $H_0 -2$; (ii) uma região independente da acidez, pHs 1 a 4; e, (iii) duas regiões com catálise ácida, pHs 4 a 6 e pH 1 a $H_0 -2$ (**Figura 41**).

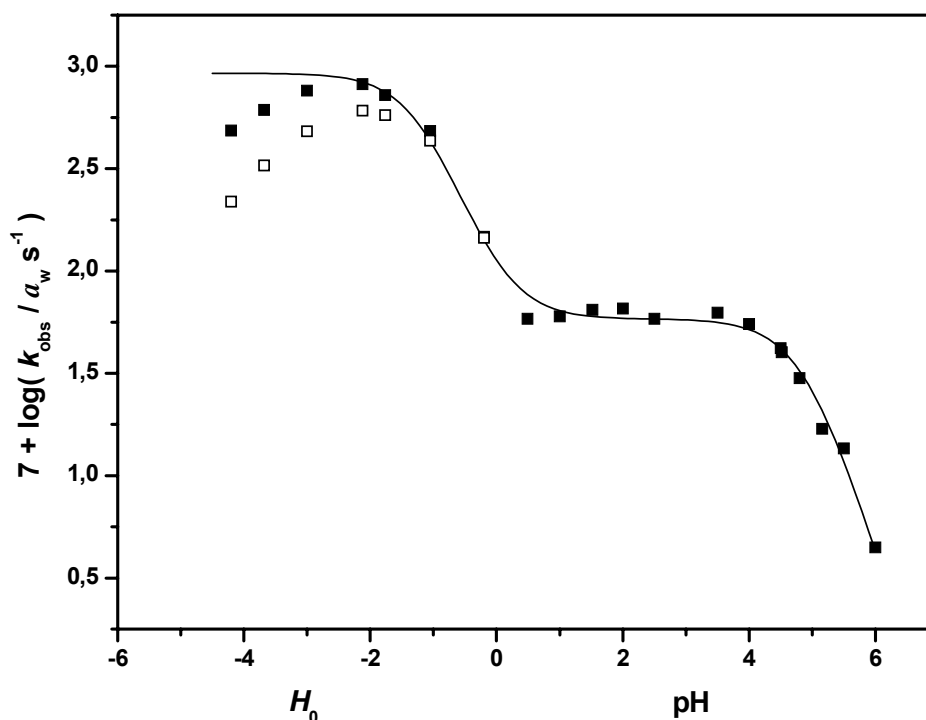


Figura 41. Logaritmo das constantes de velocidade observada em função do pH ou H_0 (pH < 0) para a reação de hidrólise de IMPP a 60,0 °C; dados cinéticos com (■) e sem (□) correção pela atividade da água. A linha corresponde ao ajuste teórico segundo a Eq. 33 e os parâmetros mostrados na Tabela 17.

A catálise ácida na região de H_0 indica que $IMPP^{\pm}$ é protonado nas concentrações de HCl mais elevadas originando $IMPP^+$ que é mais reativo. O máximo em H_0 próximo a -2 (HCl ~6 M) é qualitativamente similar ao de muitos ésteres de fosfato arílicos e naftílicos,^{76,119-121} e ocorre somente quando a hidrólise envolve a participação de uma ou mais moléculas de água, que por ter sua concentração diminuída com o aumento da concentração de ácido, leva a uma diminuição proporcional na velocidade de reação.¹²⁰

Uma possibilidade para contornar tal problema é corrigir os resultados cinéticos em função da diminuição da atividade da água, como mostrado pelos quadrados fechados na **Figura 41**. No entanto, uma vez que além da molécula de água que age como nucleófilo, outras solvatam por ligações de hidrogênio os grupos polares de ésteres de fosfato, usualmente a correção de primeira-ordem em relação à atividade da água é ineficiente e a ordem pode ser expressa de forma mais elevada.

Isso é evidente através do tratamento de Bunnett,¹²²⁻¹²⁷ que expressa a alta dependência em relação à atividade da água pelos valores de w e φ (Eqs. 30 e 31), que são calculados dos coeficientes angulares dos gráficos relacionando $\log k_{\text{obs}} + H_0$ em função de $\log a_w$ ou $H_0 + \log[\text{HCl}]$, respectivamente (Figura 42).

$$\log k_{\text{obs}} + H_0 = w \log a_w + \text{Const} \quad (30)$$

$$\log k_{\text{obs}} + H_0 = \varphi (H_0 + \log[\text{HCl}]) + \text{Const} \quad (31)$$

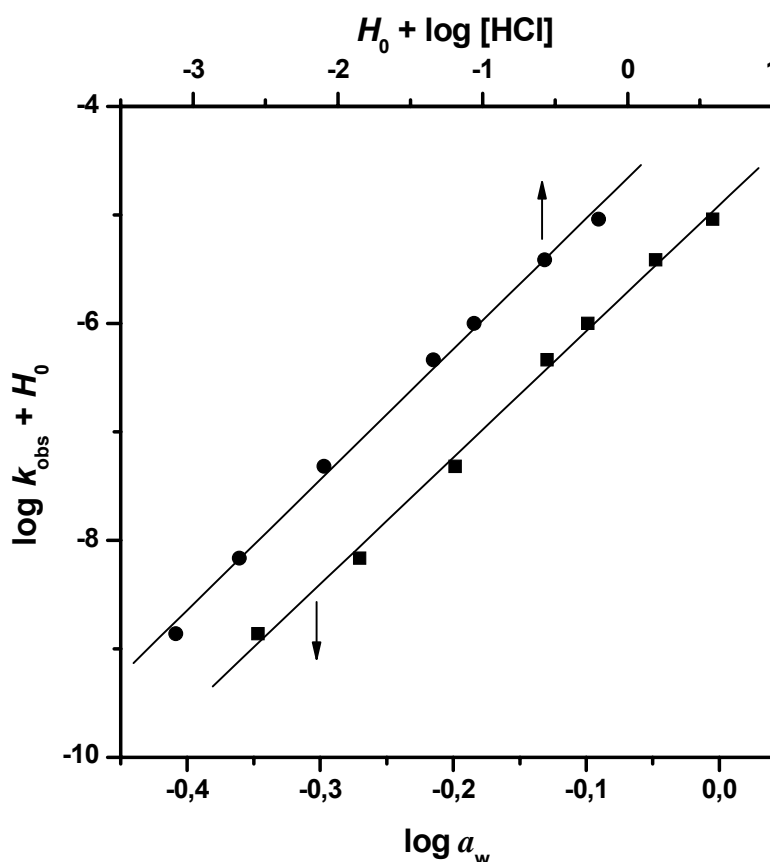
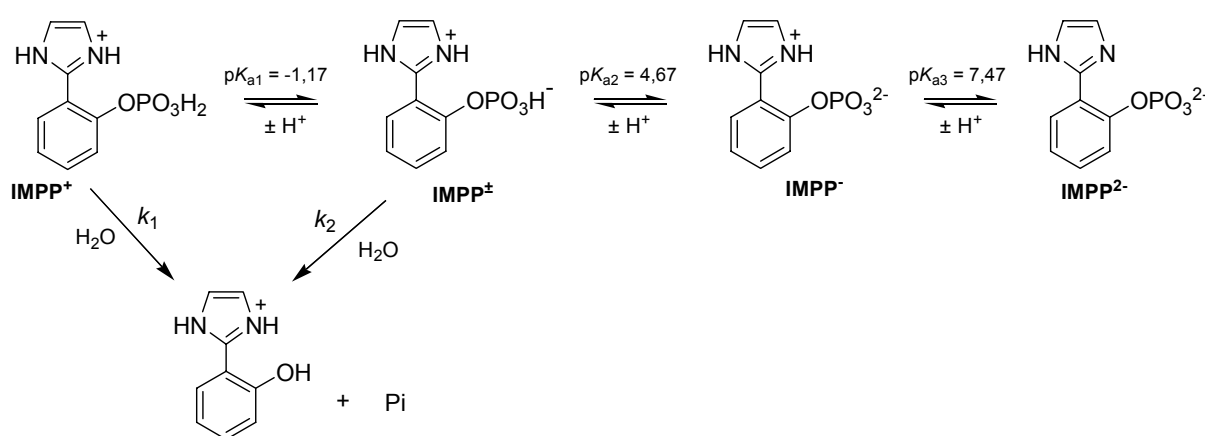


Figura 42. Determinações dos valores de w e φ de Bunnett, $\log k_{\text{obs}} + H_0$ em função de $\log a_w$ (■) ou $H_0 + \log[\text{HCl}]$ (●), respectivamente.

A partir dos gráficos mostrados na Figura 42 foram calculados valores de $w = 11,6$ ($n=7$, $R=0,998$) e $\varphi = 1,31$ ($n=7$, $R=0,998$), os quais em comparação com a hidrólise de outros ésteres de fosfato arílicos nos ácidos clorídrico, sulfúrico e perclórico,¹²¹ em que se observam, $w \sim 7$ e $\varphi \sim 1,2$, sugerem que a hidrólise envolve a transferência lenta de prótons, sendo está concertada com o ataque de uma molécula de água, enquanto os grupos hidroxila acídicos do grupo fosfato estariam excepcionalmente hidratados no estado de transição.¹²³

Na região de pH 0-6, o perfil cinético é similar ao observado para monoésteres de fosfato com grupos de saída de pK_a maiores que 5,5,¹⁴ sugerindo que a reação da espécie bipolar deve ser mais rápida que a das espécies mono- e dianiônicas.

O **Esquema 32** é consistente com os resultados experimentais, e mostra que a reação é governada pelo equilíbrio entre as quatro espécies de IMPP, sendo apenas $IMPP^+$ e $IMPP^\pm$ ativas na faixa de H_0 -pH estudada. A representação matemática de acordo com as constantes de velocidade e as frações das espécies ativas está mostrada na **Eq. 32**, a qual expressa de acordo com os respectivos equilíbrios produz a **Eq. 33**,



Esquema 32

$$k_{\text{obs}} = k_1 \chi_{IMPP^+} + k_2 \chi_{IMPP^\pm} \quad (32)$$

$$k_{\text{obs}} = k_1 \left(\frac{[H^+] h_0}{[H^+] h_0 + K_{a1} [H^+] + K_{a1} K_{a2}} \right) + k_2 \left(\frac{K_{a1} [H^+]}{[H^+] h_0 + K_{a1} [H^+] + K_{a1} K_{a2}} \right) \quad (33)$$

onde, K_{a1} representado na região de H_0 ($= -\log h_0$) é expresso em misturas de H_2O -HCl de acordo com os equilíbrios de protonação de bases fracas, anilinas substituídas de acordo com a função de acidez de Hammett. Deve-se salientar que não foram medidas as atividades das espécies $IMPP^+$ e $IMPP^\pm$ que poderiam indicar similaridade às anilinas, sendo o valor de pK_{a1} uma estimativa do valor real. Possivelmente, uma melhor proposta seria a utilização de funções de acidez provenientes de compostos com estruturas e carga similares ao IMPP. No entanto, a relativa carência de funções apropriadas, a farta popularidade da função de Hammett e no intuito de comparação com dados da literatura tomados sob condições similares, os resultados foram expressos em relação a H_0 .

Na **Tabela 15** estão apresentados os valores das constantes de equilíbrio e de velocidade, obtidos da **Eq. 33** e pelo ajuste não-linear dos dados da **Figura 41**.

Tabela 15. Constantes de dissociação ácida e parâmetros cinéticos para a hidrólise de IMPP a 60,0 °C.

Constante	Valor
pK_{a1}	$-1,17 \pm 0,16^a$
pK_{a2}	$4,67 \pm 0,02^{b,c}$
pK_{a3}	$7,47 \pm 0,04^b$
k_1 / s^{-1}	$(8,67 \pm 0,57) \times 10^{-5}$
k_2 / s^{-1}	$(5,83 \pm 0,18) \times 10^{-6}$

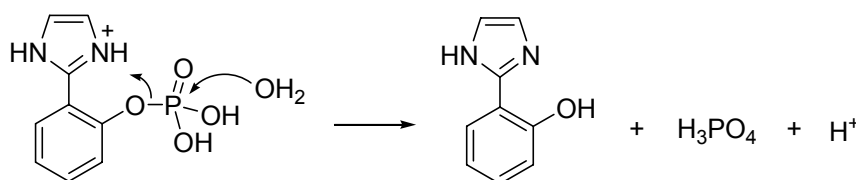
^a pK_a foi calculado dos dados cinéticos em soluções de HCl a 60,0 °C, e correspondem a região de H_0 (veja o texto); ^b 25,0 °C e $I = 0,1$ (KCl); ^c $pK_a = 4,90 \pm 0,36$ a 60,0 °C.

O pK_{a1} baseado nos valores de H_0 é aceitável considerando o problema da correção dos dados cinéticos através da atividade da água e foi próximo ao de outros ésteres de fosfatos com estruturas muito similares, onde se observou valores de pK_a em torno de -1,5.^{76,128} O valor de $pK_a(2)$ igual a $4,90 \pm 0,36$ obtido através dos experimentos cinéticos a 60,0 °C foi coerente com os determinados a 25,0 °C.

A reação de hidrólise da espécie catiônica (grupo fosfato neutro) é muito mais rápida que a de dialquil aril fosfatos,¹²⁹ que na ausência de resultados mais apropriados podem ser considerados os respectivos aril dihidrogenofosfatos. A comparação a um triéster derivado do fenol (pK_a 10) e considerando um favorecimento de 70 vezes na velocidade de hidrólise dos dihidrogeno em relação aos dialquil aril fosfatos, devido a efeitos estéricos e de solvatação, permitem estimar um efeito catalítico mínimo na hidrólise de $IMPP^+$ superior a 10^4 vezes a 60,0 °C.^{120,129}

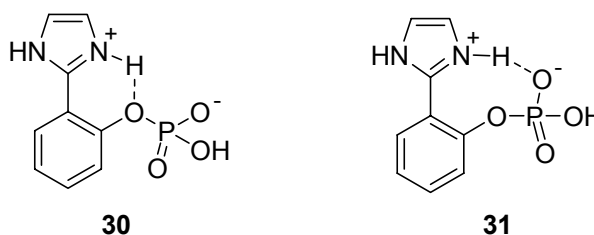
Esse efeito pode ser explicado considerando o **Esquema 33**, onde uma molécula de água ataca o átomo de fósforo concertadamente à transferência lenta do próton para o átomo de oxigênio fenólico. Assim, as razões para o alto efeito catalítico podem ser explicadas através de dois aspectos. A energia do estado inicial é aumentada pelo caráter elétron-retirador do grupo imidazolíneo, o qual diminui o pK_a do fenolato, grupo de saída, produzido da clivagem P-O; e, ainda devido à ligação de hidrogênio entre o grupo imidazolíneo e o átomo de oxigênio do grupo de saída, a qual se torna mais significativa durante o ataque de uma molécula de água.

O efeito é 10^2 vezes menor do que o observado no dihidrogeno fosfato derivado do 8-(*N,N*-dimetilamino)naftol.⁷⁶ As razões são imediatamente claras em comparação com o apresentado aqui, desde que nos naftóis a molaridade efetiva do próton é maior do que no IMPP^+ , onde a liberdade do grupo imidazolínio diminui o efeito catalítico proporcionalmente.



Esquema 33

Na hidrólise de IMPP^\pm duas formas de ativação pelo grupo imidazolínio podem ser sugeridas, envolvendo ligação de hidrogênio entre o grupo N-H e os átomos de oxigênios fenólico **30** ou fosfatídico **31**.



Ambas têm sido consideradas na hidrólise de ésteres de fosfatos, a primeira forma é altamente efetiva, e em casos especiais a catálise é superior a 10^6 vezes.^{76,130} A segunda forma de ativação é menos efetiva, Anslyn e col.¹³¹ observaram que na hidrólise de um diéster de fosfato a ativação de um guanidínio levou a um aumento na velocidade de somente 40 vezes. Esses fatos sugerem que, como discutido previamente, os efeitos são fortemente influenciadas pela liberdade e força da ligação de hidrogênio. No intuito de obter maiores informações, esforços foram feitos para obter cristais de IMPP^\pm com características adequadas para realizar um estudo por cristalografia de raios-X.

4.2.3 Cristalografia de Raios-X

A **Tabela 16** sumariza os principais ângulos e comprimentos de ligação para IMPP[±] de acordo com o esquema de numeração atômica demonstrado na **Figura 43**. Para comparação, as principais características geométricas de 2-(2'-hidroxifenil)imidazol (HPI) obtidas por difração de raios-X também estão incluídas na **Tabela 16**.¹³²

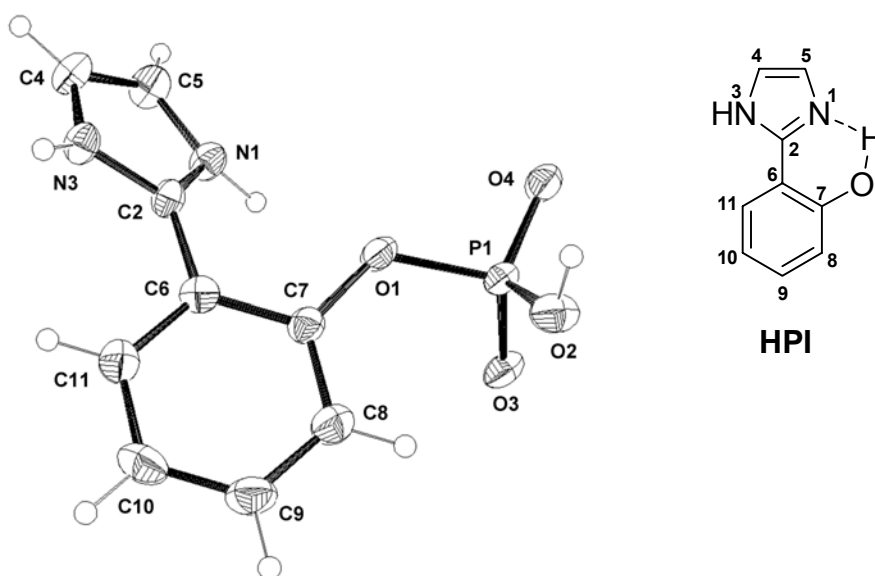


Figura 43. Estrutura molecular e esquema de numeração de IMPP[±] e de HPI, mostrando para IMPP[±] elipsóides com 40% de probabilidade.

Várias diferenças entre IMPP[±] e o 2-(2'-hidroxifenil)imidazol podem ser notadas. As mais importantes e claras são: (i) o comprimento da ligação C2-C6 é 0,020 Å mais longo em IMPP[±], uma consequência direta da ressonância preservada pela coplanaridade entre os dois anéis do HPI, que é diminuída no IMPP[±] pela torção do anel imidazólico; (ii) os comprimentos de ligação C2-N no HPI são como esperado para um imidazol simples na forma neutra,¹³³ isto é, uma ligação mais longa que a outra por 0,026 Å. No IMPP[±] a situação é intermediária, com uma diferença de 0,010 Å, que está entre aquela observada no imidazol simples e no protonado,¹³⁴ em que se observa uma diferença de somente 0,003 Å. Esse fato indica um efeito significativo envolvendo o H1, sendo a razão mais evidente a interação por ligação de hidrogênio com o átomo de oxigênio O4 de uma molécula adjacente de IMPP[±], distanciado por somente 1,618 Å, que contribui para um efeito semelhante à desprotonação de N1.

Tabela 16. Principais comprimentos de ligações (Å), ângulos e diedros (°) para IMPP[±] e 2-(2'-hidroxifenil)imidazol (HPI).¹³²

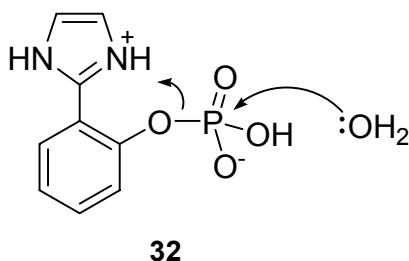
Composto	IMPP [±]	HPI
N1-C2	1,326(4)	1,327(2)
N1-C5	1,370(4)	1,371(3)
C2-N3	1,336(3)	1,353(2)
N3-C4	1,359(4)	1,368(3)
C4-C5	1,346(4)	1,343(3)
C2-C6	1,470(4)	1,450(2)
C7-O1	1,379(3)	1,363(1)
P1-O4	1,478(2)	—
P1-O3	1,499(2)	—
P1-O2	1,560(2)	—
P1-O1	1,626(2)	—
N1-C2-N3	107,2(2)	109,8(2)
N1-C2-C6	128,5(2)	125,9(1)
N3-C2-C6	124,0(2)	124,3(2)
C2-N3-C4	109,6(2)	106,3(2)
C2-N1-C5	109,3(2)	107,8(2)
O1-C7-C8	123,3(3)	119,1(2)
O1-C7-C6	117,2(2)	120,3(2)
C7-O1-P1	124,9(2)	—
N3-C2-C6-C7	-149,5(3)	-1,2(3)
C2-C6-C7-O1	6,5(4)	0,8(3)

IMPP	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N3-H3...O3 ^a	0,83	1,85	2,673(3)	168(4)
N1-H1...O4 ^b	1,02	1,62	2,618(3)	163(3)
O2-H2...O3 ^c	0,87	1,72	2,583(3)	169(2)
2-(2'-hidroxifenil)imidazol				
O1-H1...N1	1,13	1,48	2,545(2)	154(3)

Códigos de simetria utilizados para gerar as posições dos átomos de hidrogênio:
^a y, -x+y+1, z+1/6; ^b y, -x+y, z+1/6; ^c x-y, x, z-1/6

A coordenada de reação, de acordo com o **Esquema 33**, está posicionada conectando as duas estruturas cristalográficas, indicando o caminho da transferência do próton para o átomo de oxigênio fenólico, e as distâncias observadas cristalograficamente são concordantes com os requerimentos de proximidade da teoria LBHB.¹³² As distâncias entre os átomos de nitrogênios

imidazólicos e os átomos de oxigênios fenólicos são somente 2,9 Å no IMPP[±] e 2,5 Å no HPI, o que pode ser um indicativo que a ligação C2-C6 no IMPP torciona na coordenada de reação até alcançar o estado de transição, sendo o ataque da molécula de água concertado com a transferência do próton para o átomo de oxigênio do grupo de saída como mostrado em **32**.



O pK_a do grupo de saída no IMPP deve ser menor do que no fenil hidrogeno fosfato e, uma busca por estruturas simples de monoânions de fosfomonoésteres no *Cambridge Crystallographic Database* (CSD) pode ser utilizada para verificar esse fato. Os dados cristalográficos mostram uma correlação linear com o pK_a do ácido conjugado do grupo de saída (pK_{lg}), em que se observa que os comprimentos C-O mais longos correspondem as ligações P-O mais curtas, e como consequência, a soma das duas ligações é efetivamente constante em 3,014 Å (**Figura 44**, os dados para essa figura e as discussões gerais desse tipo de correlação são apresentadas detalhadamente na seção 4.3, pág. 129).

O pK_{lg} para IMPP[±] de acordo com os comprimentos das ligações P-O e C-O é aproximadamente 6,5 no estado sólido (**Figura 44**). Esse valor deve ser uma direta influência de dois fatores, a fraca ligação de hidrogênio com os átomos H1 (na mesma molécula) e H3 (na molécula adjacente) que estão distanciados do átomo de oxigênio fenólico por 2,683 e 2,735 Å, respectivamente. Assim, do estado inicial em direção ao de transição, o átomo de oxigênio fenólico pode aceitar um próton do grupo imidazólio, que rota sobre a ligação C2-C6 tornando-se coplanar com o anel fenílico. Simultaneamente, acontece a clivagem da ligação P-O que é concertada e domina a reação até alcançar o estado de transição, fornecendo uma importante força diretiva para alcançar a coplanaridade. Durante essa etapa, a coplanaridade é estabilizada pela conjugação do grupo imidazol com a carga negativa que está sendo gerada sobre o átomo de oxigênio do grupo de saída, trazendo o próton do grupo imidazólio para a posição correta e favorecida para a transferência.

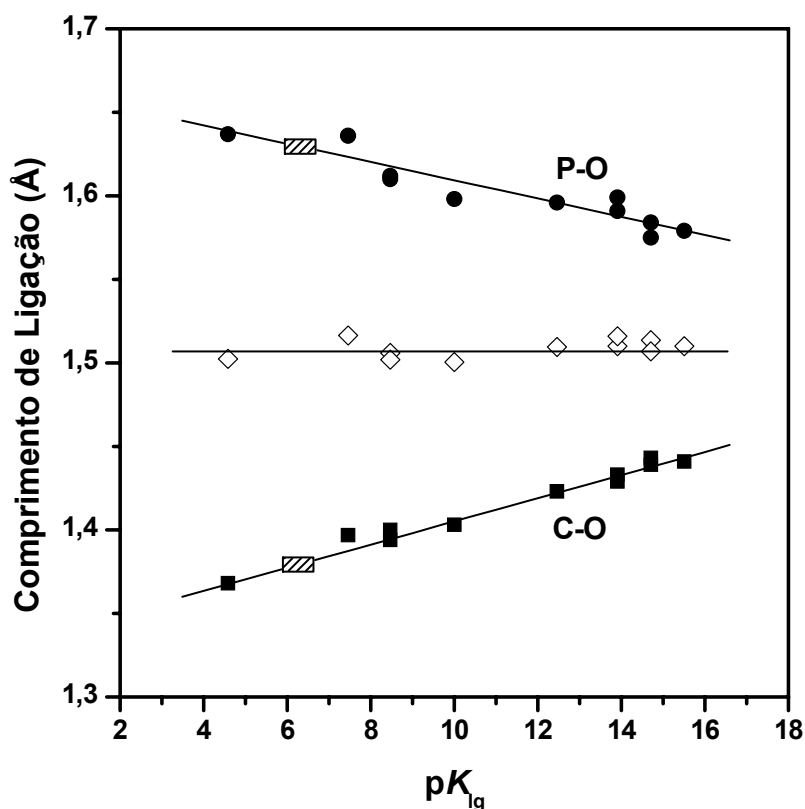


Figura 44. Dependência dos comprimentos das ligações C-O e P-O_{fenol} com o pK_{lg} de monoânions de fosfomonoésteres. A soma das duas ligações, considerando $(c_{C-O} + c_{P-O})/2$, é efetivamente constante como demonstrado pelo coeficiente angular igual a zero (\diamond). As regiões hachuradas correspondem aos comprimentos de ligação de IMPP $^{\pm}$ de acordo com a região possível para o pK_{lg} , veja o texto para detalhes.

4.2.4 Efeitos isotópicos e termodinâmicos

O inventário de próton a pH 3,00 apresentou um comportamento linear sem nenhum efeito isotópico cinético do solvente, KSIE igual a $1,00 \pm 0,06$ (**Tabela 17**). Esse valor é similar ao observado para o monoânion de 4-nitrofenil fosfato (KSIE = 0,96), estando entre o leve efeito inverso observado na hidrólise do monoânion do metil fosfato, KSIE igual 0,81, sugestivo de fatores de fracionamento, e os valores esperados quando um próton está sendo transferido no estado de transição, como na hidrólise do monoânion de 2,4-dinitrofenil fosfato que apresenta um valor de KSIE normal, muito pequeno, igual a 1,45.²⁸

Tabela 17. Efeito isotópico cinético do solvente (KSIE) para a reação de hidrólise de IMPP em diferentes frações molares de água deuterada, pH 3,00, $I = 1,0$ (KCl) e 60,0 °C.

χ_{D_2O}	k_{H_2O} / k_{D_2O}	χ_{D_2O}	k_{H_2O} / k_{D_2O}
0,05	1,03	0,30	1,00
0,08	1,00	0,40	0,97
0,10	1,02	0,50	0,99
0,15	1,03	0,60	1,00
0,20	1,01	0,80	0,99
0,25	1,00	1,00	0,98

Os parâmetros termodinâmicos determinados em pH 2,48, 3,00 e 3,29 foram $\Delta H^\ddagger = 28,2 \pm 0,1$ kcal/mol e $\Delta S^\ddagger = +2,0 \pm 0,3$ cal mol⁻¹ K⁻¹ (**Tabela 18**), sendo o termo entrópico levemente superior ao observado na hidrólise de outros monoânions de fosfomonoésteres, que estão entre -1 e -6 cal mol⁻¹ K⁻¹.¹⁴

Tabela 18. Constantes de velocidade observadas em função da temperatura para a reação de hidrólise de IMPP, pHs 2,48, 3,00 e 3,29, $I = 1,0$ (KCl).

Temp., K	$k_{obs}, 10^{-6} s^{-1}$		
	pH 2,48	pH 3,00	pH 3,29
333	6,35	6,34	6,19
343	23,7	23,0	22,7
348	42,7	41,0	41,3
353	73,8	80,7	73,5

Além desses resultados, de acordo com a correlação em fase aquosa para monoânions de fosfomonoésteres,

$$\log k_{obs} = -0,87 - 0,27 pK_{lg} \quad (34)$$

em s⁻¹ a 100 °C,¹⁴ um pK_{lg} de 8,5 pode ser calculado, o qual é similar ao considerado para 4-(2'-hidroxifenil)imidazólio.¹³⁵ Esse valor é diferente daquele obtido pela correlação utilizando os comprimentos de ligações e sugere que as conformações do grupo imidazólio no estado sólido e em solução são diferentes, bem como, em relação à conformação no IMPP⁺, que apresenta um efeito catalítico de 10⁴ vezes sobre a hidrólise do éster de fosfato.

Com o objetivo detalhar melhor esse comportamento e avaliar mais apropriadamente os requerimentos geométricos para transferência do próton, foram realizados estudos teóricos das espécies de IMPP.

4.2.5 Estudos teóricos

As estruturas de IMPP^+ , IMPP^\pm e IMPP^- foram otimizadas no contínuo dielétrico da água utilizando a metodologia PCM. Os átomos de H, C, N, O e P foram descritos por uma função de base 6-31G(d), adicionando uma função difusa e de polarização p para os átomos de O, N e H. A aplicação do modelo de solvatação foi necessária, visto que nas espécies de IMPP, particularmente na aniônica, há grande separação de carga que produz no estado gasoso a dissociação do ânion metafosfato. Os cálculos foram realizados considerando estruturas idealizadas de maneira a preservar a ligação de hidrogênio entre o grupo NH imidazolínico e os átomos de oxigênio fosfatídico **a** ou fenólico **b** (Figura 45).

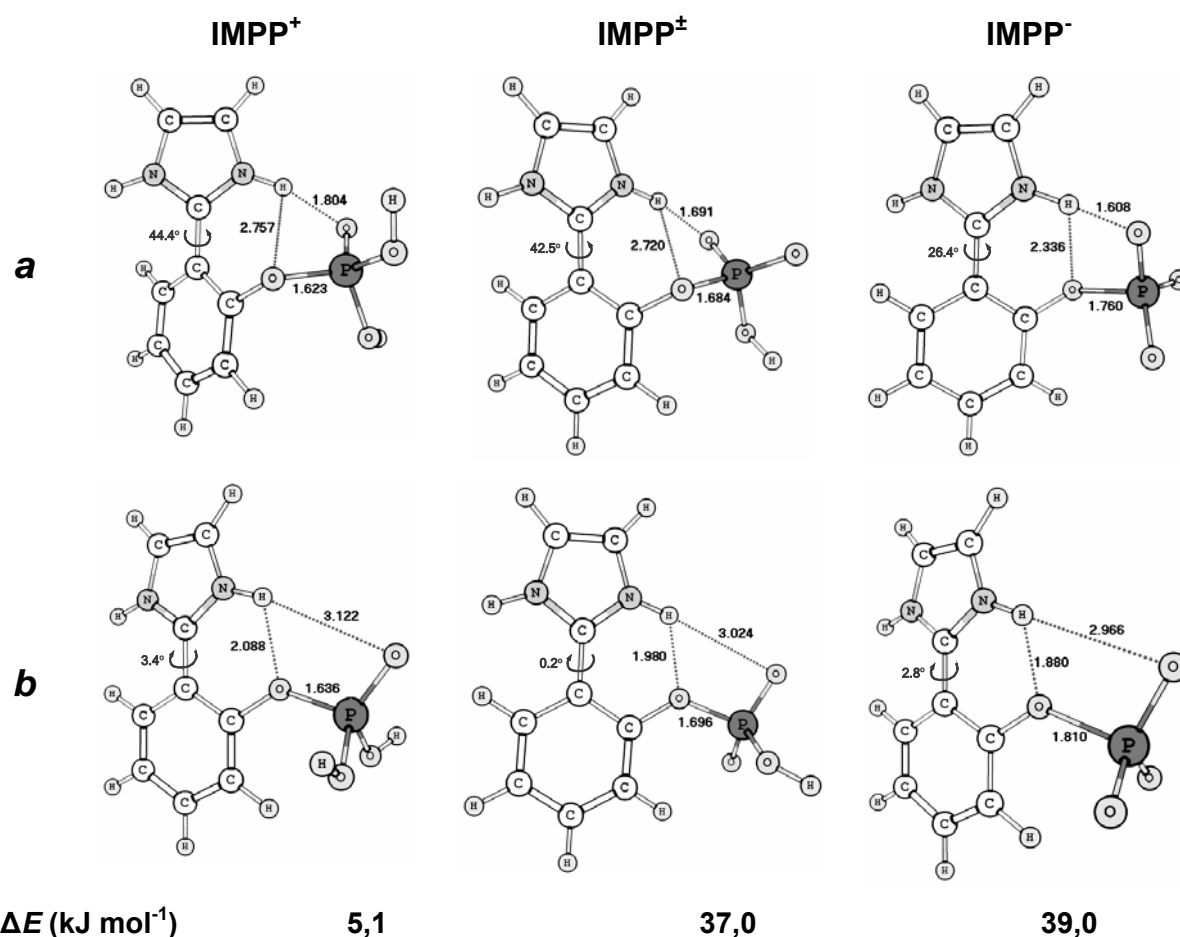


Figura 45. Estruturas e parâmetros geométricos para as espécies IMPP^+ , IMPP^\pm e IMPP^- , e ΔE ($E_b - E_a$) para o equilíbrio entre os conformeros com ligações de hidrogênio intramoleculares $\text{NH}\cdots\text{O}$ fosfatídico **a** e $\text{NH}\cdots\text{O}$ fenólico **b**. Os comprimentos de ligações estão em Å e os diedros em graus; as estruturas foram obtidas ao nível B3LYP/PCM utilizando as funções de bases 6-31G*, com uma função difusa e de polarização p explicitamente adicionadas para os átomos de O, N e H.

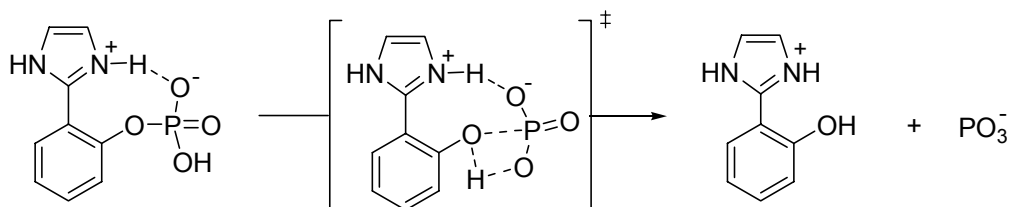
Os comprimentos P-O1 nas três espécies guardam entre si uma boa relação e são comparáveis aos observados em estudos cristalográficos. A ordem nos comprimentos P-O1, $IMPP^- > IMPP^\pm > IMPP^+$, é consequência da estabilização de um metafosfato iminente, e os comprimentos P-O são mais longos quando as ligações de hidrogênio são realizadas com os oxigênios fenólicos, que auxiliam na expulsão do grupo de saída. A influência do grupo fosfato também determina o grau dessa transferência. Enquanto, um aumento de 0,05 Å em $IMPP^-$ equivale a uma ligação de hidrogênio 0,456 Å mais curta no confôrmero **b**, em $IMPP^+$ uma diminuição de 0,01 Å produz um efeito cerca de 7,4 vezes maior. De fato, a influência de efeitos eletrônicos sobre as constantes de acidez de imidazóis é bem elevada, $\rho \sim 11$,¹³⁶ uma vez que a simples protonação do grupo fosfato produz um aumento da sua eletronegatividade que é capaz de baixar o pK_a do grupo imidazolinio, favorecendo a transferência do próton e a força da ligação de hidrogênio. No entanto, deve ser notado que a medida que o próton é transferido e o comprimento P-O aumenta durante a reação essa influência deve diminuir proporcionalmente.

A influência de tais efeitos é totalmente dependente do equilíbrio, enquanto em $IMPP^-$ o confôrmero **a** é 39,0 kJ mol⁻¹ mais estável que **b**, em $IMPP^+$, a diferença é tão pequena (5,1 kJ mol⁻¹) que está dentro da energia cinética disponível para interconversão. Assim, a liberdade do grupo imidazol, do grupo fosfato e a possibilidade da formação de **b** diminuem drasticamente o efeito da catálise ácida-geral intramolecular e a efetividade catalítica obedece a ordem $IMPP^+ > IMPP^\pm > IMPP^-$.

4.2.6 Considerações Finais

O efeito da catálise ácida-geral intramolecular em $IMPP^+$ é suficientemente elevado para apontar o mecanismo mostrado no **Esquema 33**. Isso é corroborado pelas distribuições obtidas por cálculos teóricos, que indicam que a conformação do anel imidazolinico é importante. Quando a estrutura é estabilizada por uma ligação de hidrogênio entre o grupo NH e o átomo de oxigênio fosfatídico, fora do plano para a catálise ácida-geral intramolecular, a reação é possivelmente inibida em $IMPP^-$ ou apresenta um comportamento normal em $IMPP^\pm$. O que sugere, em conformidade aos efeitos isotópicos e termodinâmicos, que a reação de $IMPP^\pm$ segue o

mecanismo proposto para a hidrólise de monoânions de fosfomonoésteres,¹⁴ em que a transferência do próton é concertada com a clivagem da ligação P-O levando a expulsão de uma espécie metafosfato altamente reativa, que é prontamente solvatada (**Esquema 34**).



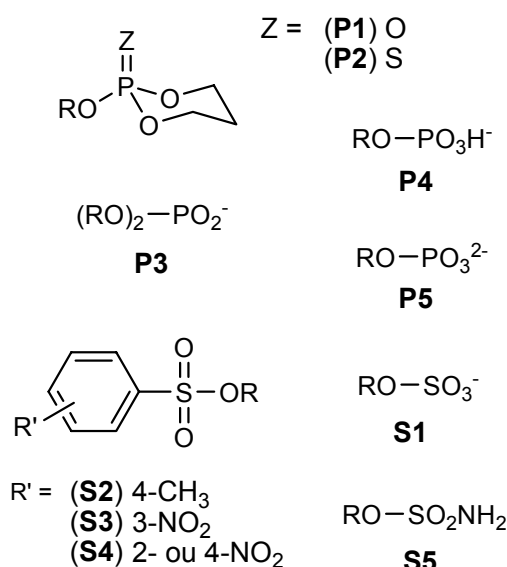
Esquema 34

No entanto, é importante salientar que na hidrólise de IMPP^\pm o mecanismo de transferência intramolecular do próton do grupo imidazolínio para o oxigênio do grupo de saída não é totalmente descartado, embora em comparação ao apontado no **Esquema 34** seja pouco importante na magnitude da k_{obs} .

A luz dessas breves análises deve ser notada que a conformação envolvendo a ligação de hidrogênio entre um ácido-geral e o oxigênio fenólico deve ser crucial em reações enzimáticas e deve ser considerada na construção de novos modelos miméticos.

4.3 Correlações Lineares entre Estrutura e Reatividade

Examinou-se o aumento da demanda eletrônica nas ligações R-O-X, onde X = P ou S. Primeiramente, esse tipo de análise implica que para uma dada série de compostos com mesmo X, diferentes grupos R com eletronegatividades crescentes estejam presentes. E, segundo, várias séries devem ser obtidas para sistemas com grupos X diferentes. As seguintes séries foram consideradas nesse trabalho (**Esquema 35**): triésteres de fosfato (**P1**) e fosforotioato (**P2**), diésteres de fosfato (**P3**), monoânions (**P4**) e diânions (**P5**) de monoésteres de fosfato, monoânions de ésteres de sulfato (**S1**), e de sulfonatos arílicos com grupos 4-Me (**S2**), 3-NO₂ (**S3**), 2- e 4-NO₂ (**S4**), além de uma série para sulfamatos (**S5**) obtida por Denehy e col.¹³⁷

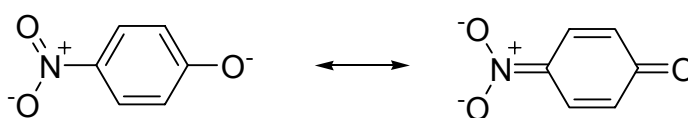


Esquema 35

Diferentes metodologias podem ser consideradas na seleção dos compostos que serão utilizados nas correlações entre a estrutura e a reatividade. A primeira contempla um grande número de compostos com a mesma estrutura básica, por exemplo, Allen e Kirby⁸⁹ avaliaram os comprimentos das ligações C-O em O-alkil, O-aril e O-acil com uma subestrutura do tipo R-O-Me e correlacionaram aos valores aproximados de pK_as para ROH (pK_{lg}) de 16, 10 e 4, respectivamente. A outra forma consiste em analisar cada estrutura separadamente, sendo que esse tipo de análise é consideravelmente mais atrativo nos casos em que há um número menor de estruturas depositadas no *Cambridge Crystallographic Database* (CSD).

Isso acontece porque normalmente o primeiro tipo de análise abrange um grande número de estruturas (> 500) e os erros nas aproximações dos pK_a s são minimizados. No segundo, que explora um número reduzido de estruturas, a análise deve ser mais cuidadosa e os pK_a s dos grupos de saída devem ser concordantes com as estruturas presentes na estrutura cristalina. Por exemplo, para fenil fosfato não há dúvida que o pK_{ig} deve ser do fenol, entretanto, em uma estrutura tal como a de 2-amônioetil fosfato, o pK_{ig} deve corresponder ao da hidroxila do 2-amônioetanol, o que experimentalmente é impossível, desde que a dissociação do grupo amônio ocorre antes do grupo hidroxila. Assim, um meio de acessar o pK_a do grupo hidroxila é obter o pK_a de um composto parente onde não há neutralização do grupo amônio. Um candidato provável pode derivar da substituição dos três hidrogênios por grupos metilas, ou seja, para obter o pK_a do grupo hidroxila de 2-amônioetanol pode-se considerar o pK_a de 13,9 do 2-(trimetilamônio)etanol (Colina).¹³⁸

Outros cuidados devem ser tomados, por exemplo, os compostos derivados do 4-nitrofenol, tal como 4-nitrofenil fosfato. A dissociação do grupo fenol é acompanhada por uma forte ressonância do grupo nitro que desloca o equilíbrio para uma forma quinônica (**Esquema 36**), que contribui significativamente para a estabilidade da forma dissociada.



Esquema 36

Uma vez que nos derivados a ressonância é fortemente diminuída, a comparação direta com a dissociação do fenol é inadequada. Em outras palavras, o pK_{ig} de 7,15 derivado de ressonância e indutividade, passa a depender menos da ressonância, tornando-se mais elevado. Esse é um problema bem conhecido em relações lineares aplicadas sobre as estruturas do estado reagente, onde freqüentemente se observa que compostos substituídos com o grupo nitro na posição *para* não se encaixam.⁸⁴ O problema é menor na avaliação de constantes de velocidade em que o estado de transição possui ressonância mais acentuada com o grupo nitro, mas deve ser também importante quando o estado de transição é semelhante aos reagentes. Uma forma de contornar esse problema, particularmente no estado reagente, é obter os valores de pK_{ig} através da relação linear para a dissociação de fenóis (**Eq. 35**).¹¹

$$pK_a = 2,23\sigma + 9,92 \quad (35)$$

Na aplicação da **Eq. 35** deve ser utilizado os valores de σ (sigma de Hammett) calculados da dissociação de ácidos benzóicos, o qual para um grupo nitro na posição *para* é 0,78.⁷⁹ O resultado desse tratamento leva a um pK_g de 8,81, o qual é 1,3 unidades acima do pK_a do 4-nitrofenol.

A busca por estruturas em ambos os tipos de análise pode ser facilmente realizada através de programas computacionais interativos, onde uma subestrutura básica pode ser construída e a pesquisa restrita a parâmetros como o índice de acurácia R , tipo de estrutura, inorgânica ou orgânica, entre outros. A primeira metodologia pode ser facilmente realizada por meio do programa Mogul,¹³⁹ nesse caso o resultado é normalmente uma gaussiana para cada um dos parâmetros estruturais desejados, permitindo ainda ao usuário a possibilidade de restringir ao maior número de observações, ou seja, incluindo limites e excluindo os pontos de mínimos. A segunda metodologia pode ser realizada através do programa Conquest,¹⁴⁰ nesse caso a pesquisa é exaustiva, e deve ocorrer com seleção individual das estruturas.

Neste trabalho, foi considerada a segunda metodologia devido ao pequeno número de estruturas determinadas com parâmetros de resolução adequados, como também para possibilitar um maior controle em relação aos pK_a s dos grupos de saída. A escolha das estruturas e os parâmetros foram restritos utilizando os seguintes critérios:

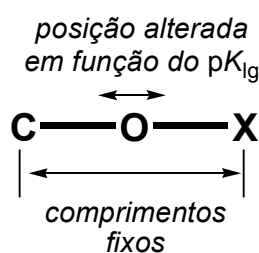
- i.* O índice de acurácia $R < 10\%$, a fim de avaliar estruturas resolvidas com boa exatidão;
- ii.* No caso de estruturas inorgânicas, a análise foi restrita para sais de Na^+ e K^+ , metais que apresentam somente caráter iônico. Contra-íons como Li^+ e metais divalentes como Ca^{2+} e Mg^{2+} não foram considerados, o primeiro para evitar a possibilidade de covalência presente em muitos complexos e o segundo devido a forte indutividade eletrônica presente nas ligações com esses metais. Obviamente, metais de maior carga e de transição foram totalmente descartados;
- iii.* Estruturas incomuns em que haviam deformidades estruturais causadas por forças de empacotamento não foram consideradas, isso significa que

aquelas com $(c_{P-O} + c_{C-O})/2$ que diferiam por $> 1\%$ das outras foram descartadas. É importante salientar que isso não considera os casos incomuns em que existe concordância com esse parâmetro mais total incoerência nos comprimentos das ligações, os quais são mais incomuns e foram considerados individualmente;

- iv. As estruturas cristalográficas obtidas em temperaturas superiores a ambiente não foram consideradas. No entanto, estritamente, os parâmetros estruturais obtidos a temperatura ambiente e a baixa temperatura não foram significativamente diferentes, uma vez que os efeitos de libração entre essas duas regiões de temperatura não foram mais significativos que os erros inerentes das correlações;
- v. Todos os casos em que os valores de pK_a s dos compostos ROH relacionados não estavam descritos, ou seja, nenhum composto macrocíclico foi considerado e somente estruturas simples foram utilizadas.

4.3.1 Relações com as Constantes de Acidez

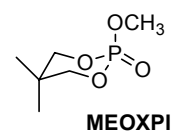
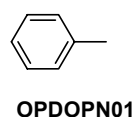
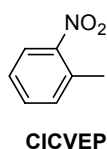
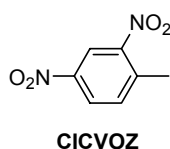
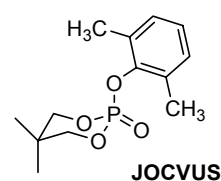
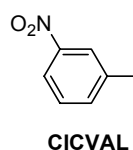
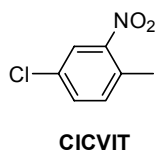
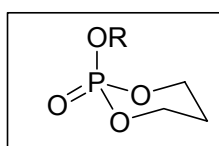
As estruturas selecionadas e os gráficos para cada série entre os comprimentos das ligações C-O ou O-X em função do pK_{lg} estão mostradas nas **Tabelas 19 a 27** e **Figuras 46 a 47**. Todas as séries apresentam dependências lineares, onde se observa que as ligações C-O mais longas equivalem às ligações O-X mais curtas, e como consequência as somas das duas ligações são praticamente constantes. Dessa forma, os coeficientes angulares são reflexos das influências de cada grupo ligado ao átomo de oxigênio, o qual dependendo dos pK_{lg} , tem sua posição alterada no sistema C-O-X (**Esquema 37**).



Esquema 37

Tabela 19. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os triésteres de fosfato **P1** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_{lg}^a	Comprimento de ligação, Å		
		C-O	P-O	
33	CICVOZ	5,06 ^b	1,367	1,599
34	CICVIT	6,46 ^c	1,382	1,598
35	CICVEP	7,08	1,376	1,600
36	CICVAL	8,37	1,401	1,594
37	OPDOPN01	9,99	1,407	1,588
38	JOCVUS	10,6	1,411	1,583
39	MEOXPI	15,5	1,428	1,571

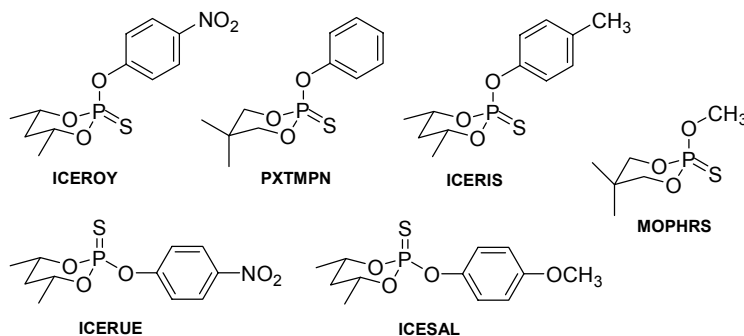


CICVIT ($R = 4,6\%$ e $T = 295\text{ K}$),^d **CICVAL** ($R = 3,5\%$ e $T = 295\text{ K}$),^d **CICVOZ** ($R = 4,4\%$ e $T = 295\text{ K}$),^d **CICVEP** ($R = 4,7\%$ e $T = 295\text{ K}$),^d **OPDOPN01** ($R = 4,2\%$ e $T = 295\text{ K}$),^d **JOCVUS** ($R = 3,5\%$ e $T = 295\text{ K}$)^e e **MEOXPI** ($R = 2,7\%$ e $T = 295\text{ K}$).^f

^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Calculado através da equação $pK_{lg} = -2,23(\sigma_{orto} + \sigma_{para}) + 9,92$, para evitar a forte ressonância *para* do grupo NO_2 existente no fenol e parcialmente ausente nos triésteres de fosfato; os valores de σ foram $\sigma_{orto} = 1,40$ e $\sigma_{para} = 0,78$; ^c Bower, V.E. e Robinson, R.A. *J. Phys. Chem.*, 64, 1078, 1960; ^d Jones, P.G. *et al. Acta Cryst.*, C40, 1061, 1984; ^e Hans, J. *et al. Inorg. Chem.*, 30, 3928, 1991; ^f van Nuffel, P. *et al. Cryst. Struct. Commun.*, 9, 733, 1980.

Tabela 20. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_g para os triésteres de fosforotioato **P2** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_g^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	P-O
40 4-NITRO ^b	8,18 ^c	1,400	1,600
41 PXTMPN	9,99	1,409	1,593
42 ICESAL	10,2	1,405	1,578
43 ICERIS	10,3	1,407	1,601
44 MOPHRS	15,5	1,445	1,578



ICEROY ($R = 3,8\%$ e $T = 293\text{ K}$),^d **ICERUE** ($R = 3,7\%$ e $T = 293\text{ K}$),^d **PXTMPN** ($R = 6,3\%$ e $T = 295\text{ K}$),^e **ICERIS** ($R = 3,4\%$ e $T = 293\text{ K}$),^d **ICESAL** ($R = 3,3\%$ e $T = 293\text{ K}$)^d e **MOPHRS** ($R = 4,5\%$ e $T = 223\text{ K}$).^f

^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Média de três estruturas: ICEROY (duas moléculas na cela unitária) e ICERUE;

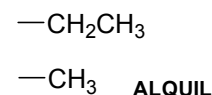
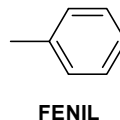
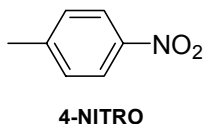
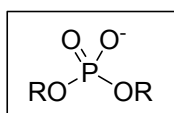
^c Calculado através da equação $pK_g = -2,23\sigma_{\text{para}} + 9,92$ ($\sigma_{\text{para}} = 0,78$), para evitar a forte ressonância para do grupo NO_2 existente no fenol e parcialmente ausente nos triésteres de fosforotioato;

^d Hernandez, J. *et al. Tetrahedron*, 60, 10927, 2004; ^e van Nuffel, P. *et al. Acta Cryst.*, B37, 133, 1981;

^f Grand, A. e Robert, J.B. *Acta Cryst.*, B31, 2502, 1975.

Tabela 21. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_g para os diésteres de fosfato **P3** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_g^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	P-O
45 4-NITRO ^b	8,18 ^c	1,428±0,035	1,576±0,014
46 FENIL ^d	9,99	1,396±0,009	1,602±0,013
47 ALQUIL ^e	15,5	1,380±0,008	1,611±0,012

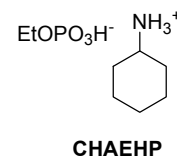
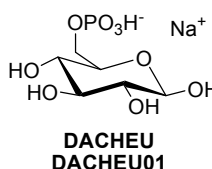
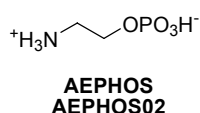
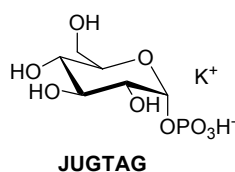
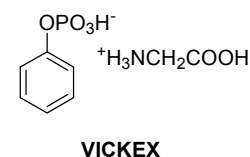
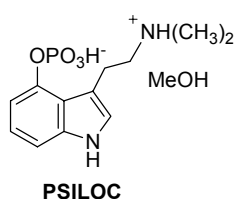
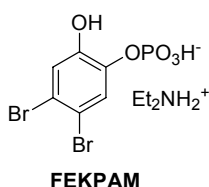
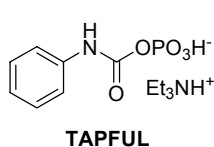


BENZNP10 ($R = 4,9\%$ e $T = 295$ K),^f **DEVNAT** ($R = 5,8\%$ e $T = 295$ K),^g **DEVMUM** ($R = 3,4\%$ e $T = 295$ K),^g **LIDNPP** ($R = 6,7\%$ e $T = 295$ K),^h **PHENNP10** ($R = 5,3\%$ e $T = 295$ K),ⁱ **PRCNPP10** ($R = 7,1\%$ e $T = 295$ K),^j **CUVMUB** ($R = 3,9\%$ e $T = 295$ K),^j **GIYWIU** ($R = 3,4\%$ e $T = 295$ K),^m **HUHTEJ** ($R = 4,8\%$ e $T = 293$ K),ⁿ **PABMUA** ($R = 2,7\%$ e $T = 295$ K),^o **PABNAH** ($R = 4,4\%$ e $T = 295$ K),^o **VOVCOY** ($R = 7,3\%$ e $T = 295$ K),^p **ADMPOS** ($R = 7,6\%$ e $T = 295$ K),^q **ARGEPO10** ($R = 9,0\%$ e $T = 295$ K),^r **BIYSAD** ($R = 7,2\%$ e $T = 295$ K),^s **PRGETP** ($R = 8,9\%$ e $T = 295$ K),^t **PUTEPH** ($R = 6,4\%$ e $T = 295$ K),^t **YELGUR** ($R = 5,0\%$ e $T = 295$ K).^u

^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Média de 12 estruturas: duas moléculas na cela unitária, BENZNP10, DEVNAT, DEVMUM, LIDNPP, PHENNP10 e PRCNPP10; ^c Calculado através da equação $pK_g = -2,23\sigma_{para} + 9,92$ ($\sigma_{para} = 0,78$), para evitar a forte ressonância *para* do grupo NO₂ existente no fenol e parcialmente ausente no diéster de fosfato; ^d Média de 12 estruturas: duas moléculas na cela unitária, CUVMUB, GIYWIU, HUHTEJ, PABMUA, PABNAH e VOVCOY; ^e Média de 12 estruturas: duas moléculas na cela unitária, ADMPOS10, ARGEP10, BIYSAD, PRGETP, PUTEPH e YELGUR; ^f Pletcher, J. *et al. Acta Cryst.*, B28, 378, 1972; ^g Bond, D.R. *et al. S.Afr.J.Chem.*, 38, 78, 1985; ^h Yoo, C.S. *et al. Acta Cryst.*, B31, 1354, 1975; ⁱ Sax, M. *et al. Acta Cryst.*, B27,1635, 1971; ^j Sax, M. *et al. Acta Cryst.*, B26,114, 1970; ^k Glowiak, T. e Wnek, I. *J.Cryst.Spect.Res.*, 15, 157, 1985; ^m Hoffmann, F. e Griehl, C. *J.Mol.Struct.*, 440, 113, 1998; ⁿ Malecka, M. *et al. Acta Cryst.*, E58, o1113, 2002; ^o Holmes, R.R. *et al. J.Am.Chem.Soc.*, 114, 1771, 1992; ^p Dixon, R.P. *et al. J.Am.Chem.Soc.*, 114, 365, 1992; ^q Giarda, L. *et al. Acta Cryst.*, B29, 1826, 1973; ^r Furberg, S. e Solbakk, J. *Acta Chem.Scand.*, 27, 1226, 1973; ^s Griffith, E.A.H. *et al. Acta Cryst.*, B38, 2951, 1982; ^t Furberg, S. Solbakk, J. *Acta Chem.Scand.*, 26, 3699, 1972; ^u Muller, G. *et al. Liebigs Ann.*, 1075, 1994.

Tabela 22. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{ig} para os monoânions de monoésteres de fosfato **P4** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_{ig}^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	P-O
48 TAPFUL	4,58 ^b	1,368	1,637
49 FEKPAM	7,46	1,397	1,636
50 PSILOC	8,47 ^c	1,397	1,611
51 VICKEX	9,99	1,403	1,598
52 JUGTAG	12,5	1,423	1,596
53 AEPHOS	13,9 ^d	1,429	1,591
53' AEPHOS02	13,9 ^d	1,433	1,599
54 DACHEU ^e	14,7	1,441	1,580
55 CHAEHP	15,5	1,441	1,579

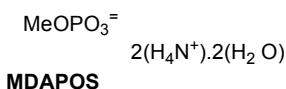
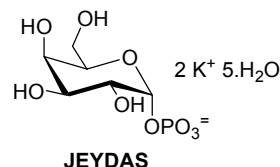
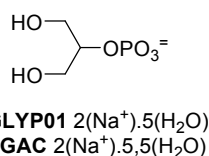
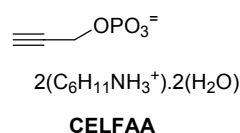
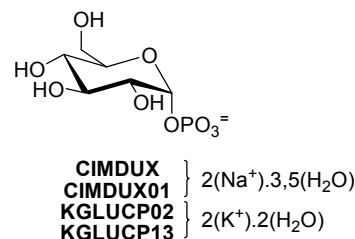
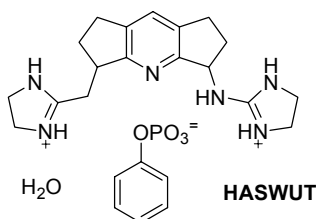
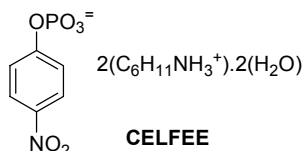


TAPFUL ($R = 3,9\%$ e $T = 295$ K),^f **FEKPAM** ($R = 7,7\%$ e $T = 295$ K),^g **PSILOC** ($R = 7,1\%$ e $T = 295$ K),^h **VICKEX** ($R = 3,5\%$ e $T = 295$ K),ⁱ **JUGTAG** ($R = 3,2\%$ e $T = 295$ K),^j **AEPHOS** ($R = 6,5\%$ e $T = 295$ K),^k **AEPHOS02** ($R = 3,8\%$ e $T = 122$ K),^m **DACHEU** ($R = 3,3\%$ e $T = 295$ K),ⁿ **DACHEU01** ($R = 4,2\%$ e $T = 295$ K)^o e **CHAEHP** ($R = 8,0\%$ e $T = 295$ K).^p

^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Sober, H.A. (Ed.), Chemical Rubber Handbook of Biochemistry, Cleveland: Chemical Rubber, 1968; ^c Migliaccio, G.P. *et al. J. Med. Chem.*, 24, 206, 1981, embora eles tenham indicado o pK_a 8,47 para o grupo NH^+ e 11,33 para o grupo OH, deve ser mais provável que a conjugação do indol com o anel arílico diminui (e não aumenta) o pK_a do grupo fenólico; ^d Baseado no pK_a da colina $^+(CH_3)_3NCH_2CH_2OH$; ^e Média de duas estruturas: DACHEU e DACHEU01; ^f Weichsel, A. e Lis, T. *Acta Cryst.*, C48, 303, 1992; ^g Cherepinski-Malov, V.D. *et al. Zh. Obshch. Khim. (Russ.) (Russ. J. Gen. Chem.)*, 55, 2457, 1985; ^h Weber, H.P. e Petcher, T.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 942, 1974; ⁱ Glowiak, T. e Szemik, A.W. *J. Cryst. Spec. Res.*, 16, 79, 1986; ^j Lis, T. *Carbohydr. Res.*, 229, 33, 1992; ^k Kraut, J. *Acta Cryst.*, 14, 1146, 1961; ^m Weber, H.-P. *et al. Acta Cryst.*, B40, 506, 1984; ⁿ Lis, T. *Carbohydr. Res.*, 135, 187, 1985; ^o Narendra, N. e Viswamitra, M.A. *Acta Cryst.*, C41, 1621, 1985; ^p Kerr, K.A. *et al. Acta Cryst.*, B35, 2749, 1979.

Tabela 23. Comprimentos das ligações C-O e P-O e pK_{lg} para os diânions de monoésteres de fosfato **P5** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_{lg}^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	P-O
56 CELFEE	8,18 ^b	1,367	1,665
57 HASWUT	9,99	1,373	1,636
58 GLIC-GALAC ^c	12,5	1,409	1,636
59 CELFAA	13,1	1,405	1,625
60 GLICEROL ^d	14,2	1,433	1,626
61 MDAPOS	15,5	1,464	1,590



CELFEE ($R = 6,0\%$ e $T = 295$ K),^e **HASWUT** ($R = 5,3\%$ e $T = 183$ K),^f **CIMDUX** ($R = 6,9\%$ e $T = 295$ K),^g **CIMDUX01** ($R = 4,0\%$ e $T = 295$ K),^h **KGLUCP02** ($R = 2,9\%$ e $T = 295$ K),ⁱ **KGLUCP13** ($R = 7,5\%$ e $T = 295$ K),^j **JEYDAS** ($R = 3,3\%$ e $T = 295$ K),^k **CELFAA** ($R = 5,7\%$ e $T = 295$ K),^m **NAGLYP01** ($R = 3,2\%$ e $T = 295$ K),ⁿ **FOZGAC** ($R = 3,6\%$ e $T = 295$ K)ⁿ e **MDAPOS** ($R = 9,0\%$ e $T = 295$ K).^o

^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0.^{91,138} ^b Calculado através da equação $pK_{LG} = -2,23\sigma_{para} + 9,92$ ($\sigma_{para} = 0,78$), para evitar a forte ressonância *para* do grupo NO₂ existente no fenol e parcialmente ausente nos monoésteres de fosfato; ^c Média de cinco estruturas: CIMDUX, CIMDUX01, KGLUCP02, KGLUCP13 e JEYDAS; ^d Média de três estruturas: NAGLYP01 e FOZGAC (duas moléculas na cela unitária); ^e Jones, P.G. *et al. Acta Cryst.*, C40, 550, 1984; ^f Kneeland, D.M. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 115, 10042, 1993; ^g Narendra, N. *et al. Acta Cryst.*, C40, 1338, 1984; ^h Koziol, A.E. *Pol. J. Chem.*, 65, 455, 1991; ⁱ Sugawara, Y. e Iwasaki, H. *Acta Cryst.*, C40, 389, 1984; ^j Narendra, N. e Viswamitra, M.A. *Curr. Sci.*, 53, 1018, 1984; ^k Krishnan, R. e Seshadri, T.P. *Acta Cryst.*, C46, 2299, 1990; ^m Jones, P.G. *et al. Acta Cryst.*, C40, 547, 1984; ⁿ Lis, T. e Starynowicz, P. *Pol. J. Chem.*, 59, 1223, 1985; ^o Garbassi, F. *et al. Acta Cryst.*, B28, 1665, 1972.

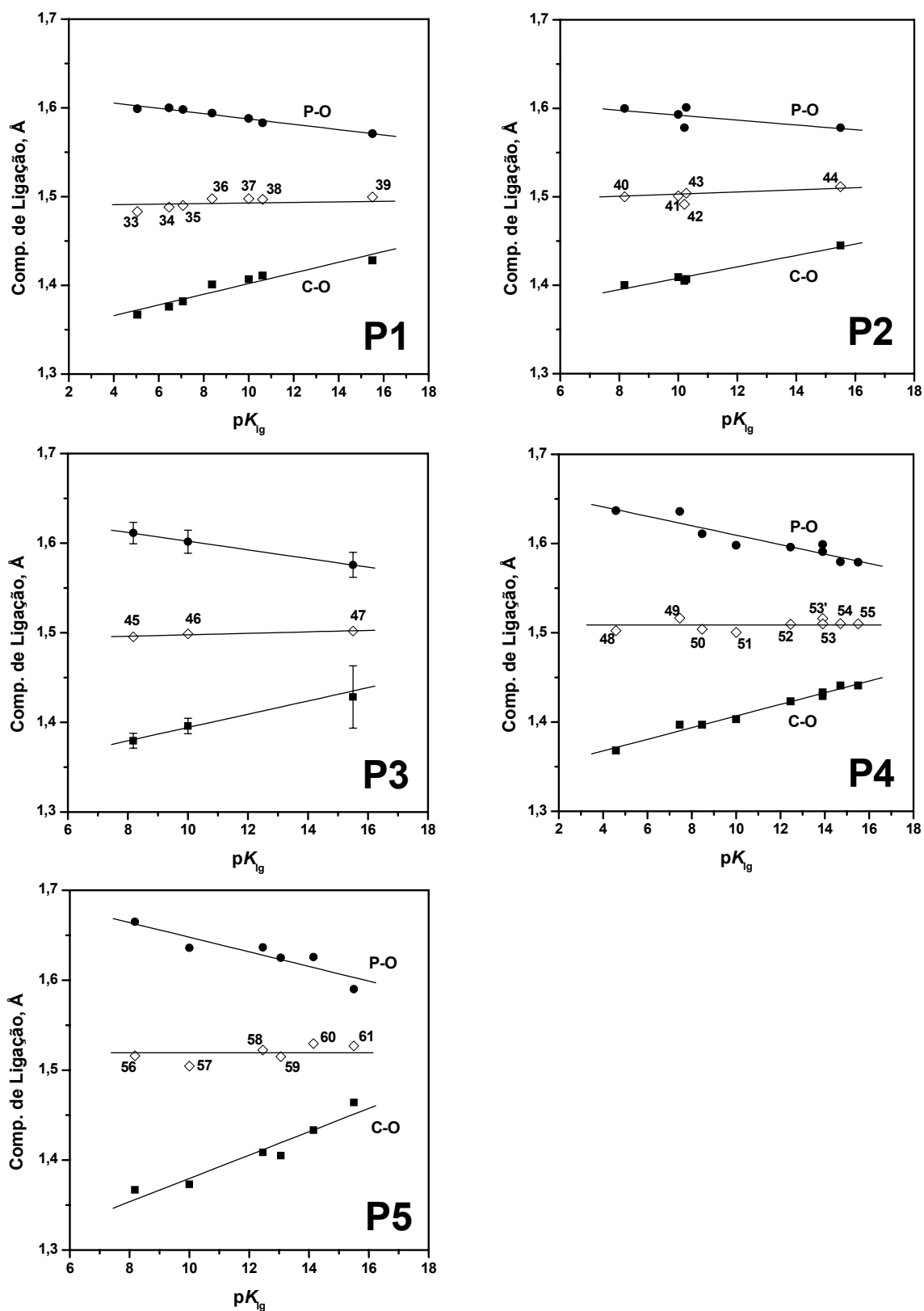
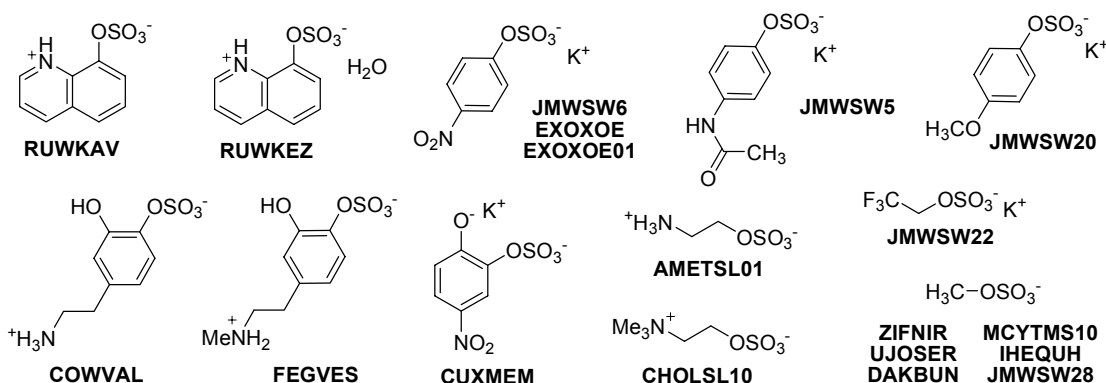


Figura 46. Correlações lineares entre estrutura e reatividade, pK_g versus os comprimentos das ligações C-O e P-O para triésteres de fosfato **P1** e fosforotioato **P2**, diésteres de fosfato **P3**, monoânions **P4** e diânions de monoésteres de fosfato **P5**; Dados das Tabelas 19 a 23.

Tabela 24. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de sulfato **S1** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_{lg}^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	S-O
63 QOL ^b	6,81 ^c	1,379	1,650
64 4-NITRO ^d	8,18 ^e	1,392	1,632
64' EXOXOE01	8,18 ^e	1,398	1,629
65 JMWSW5	9,5 ^f	1,411	1,624
66 JMWSW20 ^g	10,2	1,408	1,624
67 COWVAL ^g FEGVES	10,4 ^h	1,406	1,623
68 CUXMEM	11,2	1,408	1,620
69 JMWSW22	12,4	1,432	1,606
70 AMETSL01 ^g CHOLSL10	13,9 ⁱ	1,446	1,608
71 METIL ^j	15,5	1,440	1,595

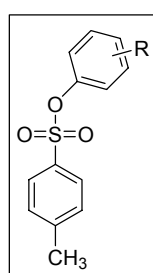


RUWKAV ($R = 4,7\%$ e $T = 295$ K),^l **RUWKEZ** ($R = 3,5\%$ e $T = 295$ K),^l **JMWSW6** ($R = 2,6\%$ e $T = 130$ K),^m **EXOXOE** ($R = 3,6\%$ e $T = 120$ K),ⁿ **EXOXOE01** ($R = 4,9\%$ e $T = 293$ K),^o **JMWSW5** ($R = 3,2\%$ e $T = 130$ K),^m **JMWSW20** ($R = 3,3\%$ e $T = 130$ K),^m **COWVAL** ($R = 4,1\%$ e $T = 295$ K),^p **FEGVES** ($R = 3,9\%$ e $T = 295$ K),^q **CUXMEM** ($R = 3,5\%$ e $T = 133$ K),^r **JMWSW22** ($R = 4,5\%$ e $T = 130$ K),^m **AMETSL01** ($R = 6,3\%$ e $T = 295$ K),^s **CHOLSL10** ($R = 3,4\%$ e $T = 295$ K),^t **UJOSER** ($R = 2,8\%$ e $T = 173$ K),^u **DAKBUN** ($R = 6,6\%$ e $T = 100$ K),^v **MCYTMS10** ($R = 7,6\%$ e $T = 295$ K),^x **IHEQUH** ($R = 4,6\%$ e $T = 293$ K),^z **JMWSW28** ($R = 2,9\%$ e $T = 130$ K).^m

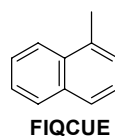
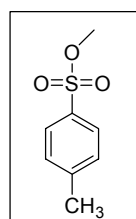
^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Média de duas estruturas: RUWKAV e RUWKEZ; ^c Baseado no pK_a de 8-hidroxi-1-metilquinolínio, Mason, S.F. *J. Chem. Soc.*, 674, 1958; ^d Média de duas estruturas: JMWSW6 e EXOXOE; ^e Calculado através da equação $pK_{LG} = -2,23\sigma_{para} + 9,92$ ($\sigma_{para} = 0,78$), para evitar a forte ressonância *para* do grupo NO_2 existente no fenol e parcialmente ausente no éster de sulfato; ^f Marin, A. e Barbas, C. *J. Pharm. Biom. Anal.*, 35, 1035, 2004; ^g Duas moléculas na cela unitária; ^h Média de três estruturas: COWVAL^g e FEGVES, pK_{LG} baseado na dopamina; ⁱ Média de três estruturas: AMETSL01^g e CHOLSL10, pK_{LG} baseado na colina; ^j Média de seis estruturas (diferentes sais): UJOSER, DAKBUN,^g MCYTMS10, IHEQUH e JMWSW28; ^l Popek, T. e Lis, T. *Acta Cryst.*, C53, 1983, 1997; ^m Denehy, E. *et al.*, *Chem. Commun.*, 314, 2006; ⁿ Sieroslowski, K. *et al.* *Acta Cryst.*, C60, m327, 2004; ^o Brandão, T.A.S. *et al.* *J. Mol. Struct.*, 734, 205, 2005; ^p Eggleston, D.S. *et al.* *Acta Cryst.*, C41, 76, 1985; ^q Eggleston, D.S. *et al.* *Acta Cryst.*, C43, 274, 1987; ^r von Bulow, R. e Uson, I. *Acta Cryst.*, C56, 152, 2000; ^s Munns, A.R.I. *et al.* *Cryst. Struct. Commun.*, 10, 1431, 1981; ^t Post, M.L. *Acta Cryst.*, B34, 1741, 1978; ^u Holbrey, J.D. *et al.* *Green Chemistry*, 4, 407, 2002; ^v Shklyarevskiy, I.O. *et al.* *J. Phys. Chem. B*, 108, 16386, 2004; ^x Shefter, E. *et al.* *Cryst. Struct. Commun.*, 3, 209, 1974; ^z Meszko, J. *et al.* *Acta Cryst.*, C58, o669, 2002.

Tabela 25. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_g para os ésteres de 4-metil sulfonato **S2** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

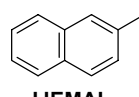
Composto	pK_g^a	Comprimento de ligação, Å		
		C-O	S-O	
72	WUVYUH	5,05 ^b	1,386	1,620
73	FAYBAJ	7,08	1,401	1,626
74	OJENEW	7,89	1,402	1,617
75	FAXXAE	8,18 ^b	1,412	1,593
76	IJEKEN	8,47	1,417	1,598
77	TAQQUY	9,35	1,402	1,600
78	FIQCUE	9,42	1,411	1,607
79	AJUNAU	9,43	1,411	1,607
80	IJEMAL ^c	9,57	1,421	1,608
81	MIWHIJ	9,82	1,411	1,603
81'	MIWHIJ01	9,82	1,410	1,606
82	FIQCIS	9,99	1,410	1,611
83	FETQOL	10,2	1,415	1,602
84	TADTIC	10,2	1,417	1,594
85	FETQIF	10,3	1,421	1,607
86	DADLUP	11,9 ^d	1,453	1,577
87	HAHZIZ	13,5	1,471	1,573
88	HIPWOS	16,5 ^e	1,486	1,574



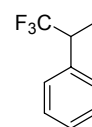
R
2,4-NO₂ WUVYUH
2-NO₂ FAYBAJ
2,4-Cl OJENEW
4-NO₂ FAXXAE
4-CO₂Me IJEKEN
4-Br TAQQUY
4-Cl AJUNAU
H FIQCIS
4-CH₃ FETQOL
4-OCH₃ TADTIC
2-CH₃ FETQIF



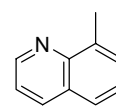
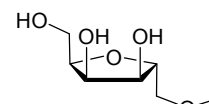
FIQCUE



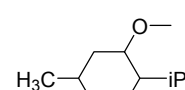
IJEMAL



DADLUP

MIWHIJ
MIWHIJ01

HAHZIZ



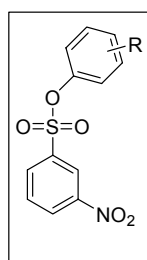
HIPWOS

WUVYUH ($R = 3,0\%$ e $T = 100$ K),^f FAYBAJ ($R = 6,1\%$ e $T = 150$ K),^g OJENEW ($R = 2,8\%$ e $T = 100$ K),^f FAXXAE ($R = 3,7\%$ e $T = 150$ K),^g IJEKEN ($R = 4,2\%$ e $T = 120$ K),^f TAQQUY ($R = 3,5\%$ e $T = 120$ K),^g FIQCUE ($R = 3,6\%$ e $T = 120$ K),^g AJUNAU ($R = 3,9\%$ e $T = 100$ K),^f IJEMAL ($R = 4,7\%$ e $T = 120$ K),^f MIWHIJ ($R = 4,9\%$ e $T = 100$ K),^h MIWHIJ01 ($R = 4,3\%$ e $T = 298$ K),^f FIQCIS ($R = 6,7\%$ e $T = 173$ K),^g FETQOL ($R = 3,9\%$ e $T = 150$ K),^g TADTIC ($R = 5,8\%$ e $T = 100$ K),^f FETQIF ($R = 4,1\%$ e $T = 150$ K),^g DADLUP ($R = 5,2\%$ e $T = 295$ K),ⁱ HAHZIZ ($R = 4,2\%$ e $T = 295$ K),^j HIPWOS ($R = 3,1\%$ e $T = 173$ K).^l

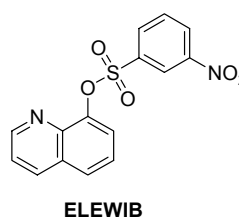
^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Calculado através da equação $pK_{LG} = -2,23(\sigma_{orto} + \sigma_{para}) + 9,92$, para evitar a forte ressonância *para* do grupo NO₂ existente no fenol e parcialmente ausente nos ésteres de sulfonato; os valores de σ foram $\sigma_{orto} = 1,40$ e $\sigma_{para} = 0,78$; ^c Duas moléculas na cela unitária; ^d Stewart, R. e van der Linden, R. *Can. J. Chem.*, 38, 399, 1960; ^e Vembu, N. *et al. Acta Cryst.*, E59, 2003: p. o378, o776, o830, o939, o936, o1009 e o1033; ^f Manivannan, V. *et al. Acta Cryst.*, E61, 2005: p. o75, o118, o239, o242, o528, o690 e o2736; ^g Lee, Y.H. *et al. Anal. Sci.*, 17, 805, 2001; ^h Kanagasabapathy, V.M. *et al. J. Org. Chem.*, 50, 503, 1985; ⁱ Voll, R.J. *et al. Carbohydr. Res.*, 241, 55, 1993; ^j Degen, A. e Bolte, M. *Acta Cryst.*, C55, 9900024, 1999.

Tabela 26. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de 3-nitro sulfonato **S3** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_{lg}^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	S-O
89 ELEWUN	5,05 ^b	1,388	1,622
90 ELEXAU	7,08	1,408	1,599
91 OMORAJ	7,89	1,406	1,600
92 AJIXAS	8,47	1,422	1,589
93 OMOQUC	8,53	1,410	1,597
94 ISUPUH	9,43	1,430	1,590
95 ELEWIB ^c	9,82	1,414	1,592
96 AJIWUL	9,99	1,428	1,600
97 IROQAH	10,2	1,422	1,592



R
 2,4-NO₂ **ELEWUN**
 2-NO₂ **ELEXAU**
 2,4-Cl **OMORAJ**
 4-COOMe **AJIXAS**
 2-Cl **OMOQUC**
 4-Cl **ISUPUH**
 H **AJIWUL**
 4-CH₃ **IROQAH**

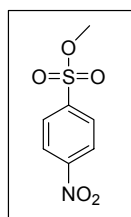


ELEWUN ($R = 3,0\%$ e $T = 120$ K),^d **ELEXAU** ($R = 3,4\%$ e $T = 120$ K),^d **OMORAJ** ($R = 3,2\%$ e $T = 100$ K),^e **AJIXAS** ($R = 3,6\%$ e $T = 120$ K),^d **OMOQUC** ($R = 3,1\%$ e $T = 100$ K),^e **ISUPUH** ($R = 6,5\%$ e $T = 100$ K),^e **ELEWIB** ($R = 3,8\%$ e $T = 120$ K),^d **AJIWUL** ($R = 4,3\%$ e $T = 120$ K),^d **IROQAH** ($R = 3,3\%$ e $T = 100$ K).^e

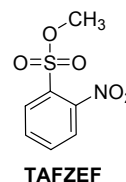
^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Calculado através da equação $pK_{LG} = -2,23(\sigma_{orto} + \sigma_{para}) + 9,92$, para evitar a forte ressonância *para* do grupo NO₂ existente no fenol e parcialmente ausente nos ésteres de sulfonato; os valores de σ foram $\sigma_{orto} = 1,40$ e $\sigma_{para} = 0,78$; ^c Duas moléculas na cela unitária; ^d Vembu, N. *et al. Acta Cryst.*, E59, 2003: p. o1213, o1216, o1379, o1387 e o1390; ^e Vembu, N. *et al. Acta Cryst.*, C60, 2004: p. o1, o65 e o248.

Tabela 27. Comprimentos das ligações C-O e S-O e pK_{lg} para os ésteres de 4-nitro sulfonato **S4** utilizados nas correlações lineares entre a estrutura e a reatividade.

Composto	pK_{lg}^a	Comprimento de ligação, Å	
		C-O	S-O
98 SEMJAY	7,54 ^b	1,405	1,604
99 KOTHIK	12,4	1,435	1,585
100 KOTHEG	14,2 ^c	1,462	1,555
101 TAFZEF	15,5	1,446	1,562



SEMJAY



SEMJAY ($R = 4,2\%$ e $T = 295$ K),^d **KOTHIK** ($R = 4,6\%$ e $T = 295$ K),^e **KOTHEG** ($R = 4,6\%$ e $T = 295$ K),^e **TAFZEF** ($R = 4,3\%$ e $T = 295$ K).^f

^a Exceto quando indicado os pK_a s foram obtidos no CRC Handbook v.0.9 e NIST Standard Reference Database v.6.0;^{91,138} ^b Frydenvang, 1997; ^c Takahashi, 1971; ^d Xiao-Ping, Y. *et al. Chinese J. Struct. Chem.*, 17, 81, 1998; ^e Jones, P.G. *et al. Acta Cryst.*, C48, 841, 1992; ^f Kucsman, A. *et al. J. Mol. Struct.*, 198, 339, 1989.

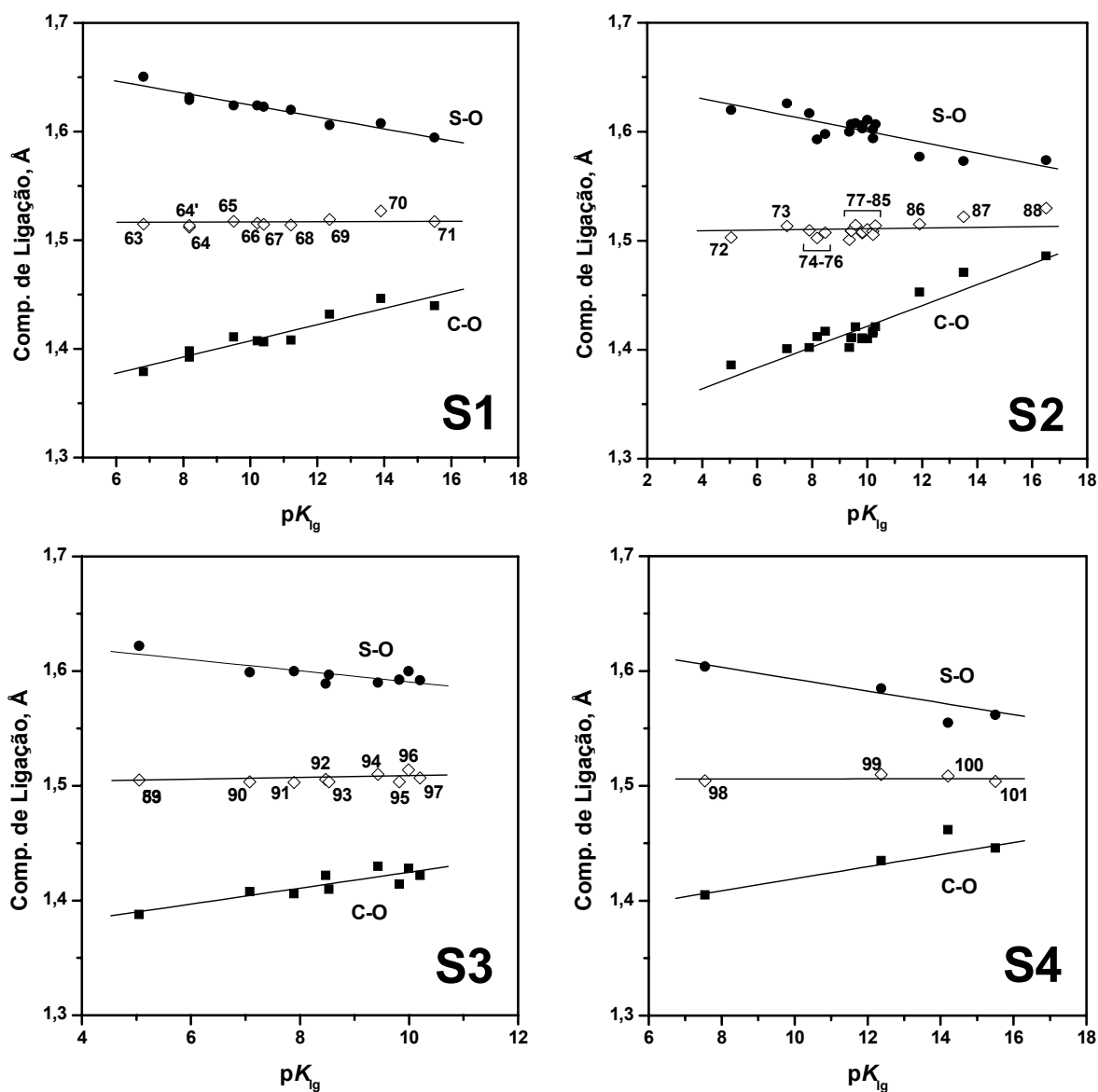


Figura 47. Correlações lineares entre estrutura e reatividade, pK_{lg} versus os comprimentos das ligações C-O e S-O para monoânions de ésteres de sulfato **S1**, e ésteres de sulfonatos arílicos – 4-Me **S2**, 3-NO₂ **S3**, 2- e 4-NO₂ **S4**; Dados das Tabelas 24 a 27.

Na **Figura 48** estão apresentadas conjuntamente as relações entre os comprimentos de ligações O-X e os pK_{lg} s para os compostos mostrados no **Esquema 35**. Apenas os ajustes lineares são apresentados e para facilitar a comparação os resultados foram separados em duas séries, sistemas C-O-P e C-O-S.

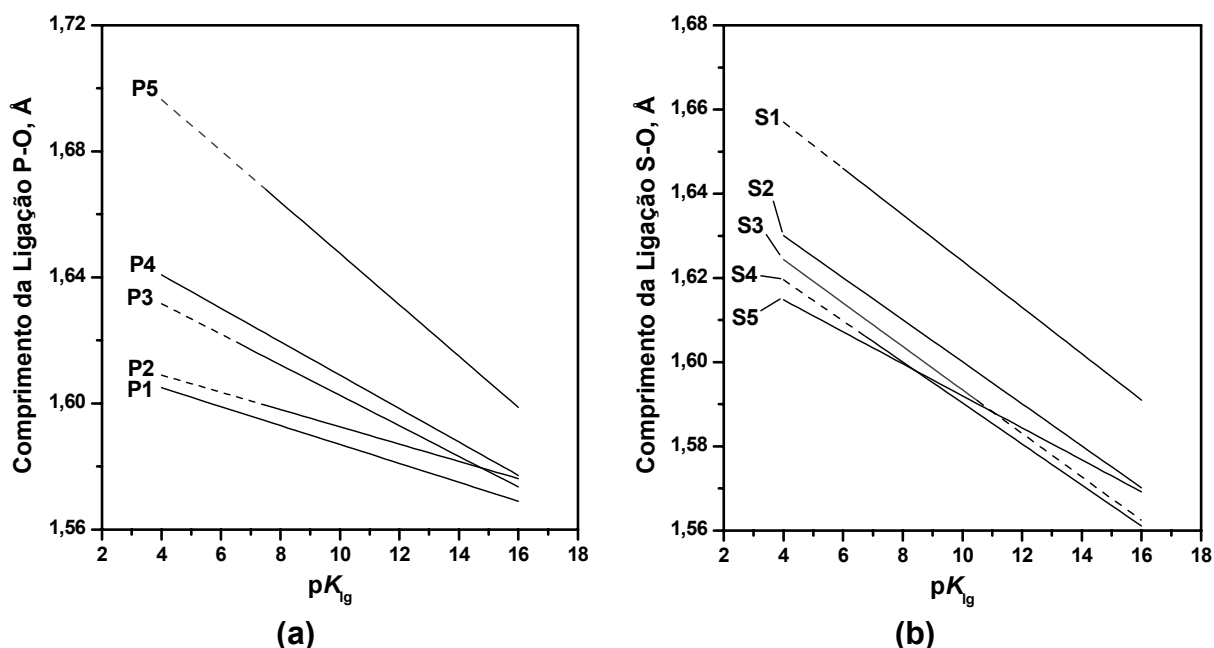


Figura 48. Relações lineares entre os pK_{lg} e os comprimentos das ligações P-O e S-O. Em **a**, sistema C-O-P: triésteres de fosfato **P1** e fosforotioato **P2**, diésteres de fosfato **P3**, monoânions **P4** e diânions de monoésteres de fosfato **P5**; em **b**, sistema C-O-S: monoânions de ésteres de sulfato **S1**, ésteres de sulfonatos arílicos – 4-Me **S2**, 3-NO₂ **S3**, 2- e 4-NO₂ **S4** e ésteres de sulfamatos **S5**.¹³⁷

Para um centro reacional lábil, as relações entre os comprimentos de ligações e os pK_{lg} s são uma evidência direta da sensibilidade de uma dada ligação ao efeito eletrônico de substituintes, indicando a sensibilidade do estado inicial e a dependência da coordenada de reação em relação a ele. De acordo com Kirby,¹² isso pode ser resumido em uma regra simples, “quando mais longa é a ligação em um dado sistema mais facilmente ela sofre quebra”. Essa regra permite estabelecer claramente as diferenças entre várias séries de compostos, e podem, quando comparadas às respectivas constantes de velocidade, estabelecer a energia necessária para estender a ligação que sofre a quebra.

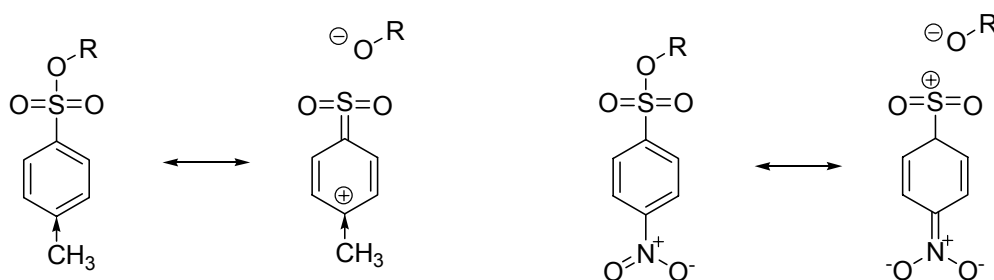
Na **Figura 48a** observa-se que as relações com os comprimentos das ligações O-P apresentam coeficientes angulares bem diferenciados. Considerando a influência do estado inicial para a reação com um dado nucleófilo, nos casos em que se observa um maior coeficiente angular geralmente há um mecanismo mais

dissociativo. Assim, por exemplo, na série dos diânions de monoésteres de fosfato **P5** observa-se o maior coeficiente angular em toda a série de compostos, consistente com uma reação em fase aquosa predominantemente dissociativa. Por outro lado, nos triésteres de fosfato em que há um mecanismo mais associativo, o coeficiente angular diminui drasticamente.

A comparação entre as séries dos ésteres de fosfato e fosforotioato demonstra outra particularidade interessante. Embora os coeficientes angulares nas relações sejam bem similares, observa-se que os comprimentos das ligações O-P em fosforotioato são levemente superiores em relação aos fosfatos. Duas possíveis causas podem ser sugeridas, maior participação do átomo de enxofre na ligação com o átomo de fósforo, onde o efeito eletrodoador deve induzir uma menor eletronegatividade do grupo $P(S)(OC_2H_4)_2$, ou ainda, devido à estericidade mais elevada do átomo de enxofre.

No caso do sistema C-O-S, **Figura 48b**, os ésteres de sulfato apresentam os maiores coeficientes angulares e comprimentos de ligações S-O, o que é uma direta consequência da carga negativa, tal como para diânions de monoésteres de fosfato, favorecendo um caráter dissociativo. Essa influência diminui em ésteres de sulfamatos neutros, os quais possuem coeficientes e comprimentos de ligações menores, possivelmente, ocasionados pelo caráter do grupo NH_2 , que conjuga menos elétrons sobre o átomo de enxofre.

Em relação aos sulfonatos, embora nos casos em que ocorre a presença de um grupo metila na posição *para* ou um grupo nitro na posição *meta* ou *para* existam coeficientes angulares S-O similares, observa-se que os comprimentos dos sulfonatos diminuem na ordem *p*-metil > *m*-nitro > *p*-nitro. Isso se deve ao fato que grupos que doam elétrons no grupo sulfonila favorecem a quebra da ligação e um mecanismo mais dissociativo, enquanto, grupos com efeito indutivo retirador aumentam a eletrofilicidade do átomo de S (**Esquema 38**).



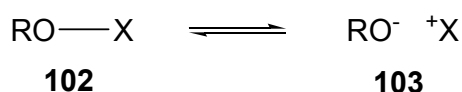
Esquema 38

4.3.2 Correlação entre Parâmetros Estruturais e Cargas Efetivas

Basicamente, os coeficientes angulares dos gráficos apresentados na **Figura 53** indicam a influência dos grupos X sobre os estados iniciais de coordenadas de reações que envolvem a quebra da ligação O-X. O peso dessa influência tem sido expresso similarmente através do conceito das cargas efetivas, que descreve através de uma forma simples os efeitos eletrônicos num átomo central.¹¹ Assim, do ponto de vista estrutural e eletrônico, pressupõe-se que ambas relações devem ser correlacionadas.

Para responder adequadamente a essa observação podem ser analisadas as séries derivadas de ligações CO-P e CO-S. Os compostos que formam essas séries exibem uma descrição mecanística muito parecida, e a quantidade de informações sobre eles é relativamente elevada. Embora, ainda exista uma carência de determinações de cargas efetivas ou RLEL que levem a elas.

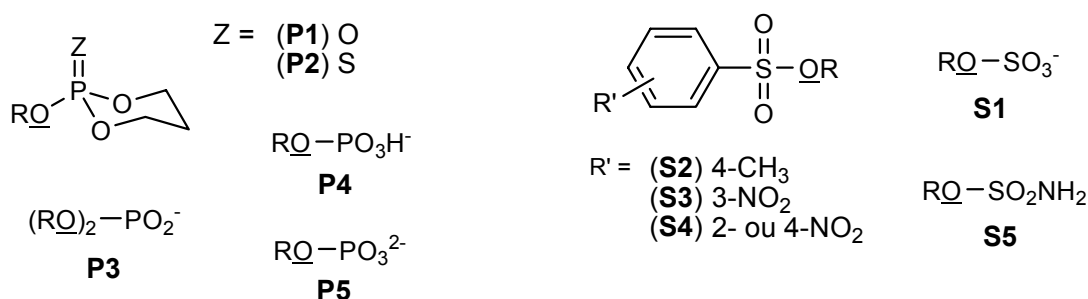
Na **Tabela 28** estão mostrados os valores de cargas efetivas sobre os átomos de oxigênio do grupo de saída e os coeficientes angulares dos gráficos de comprimentos de ligações O-X em função dos pK_{ig} , que será representado no restante do texto pelo símbolo θ . Na **Figura 49**, observa-se que tais dados apresentam uma relação linear, em que os grupos X menos eletronegativos possuem os valores de cargas efetivas mais baixas e de θ mais elevados. Uma indicação que um grupo $X = PO_3^{2-}$ favorece o mecanismo dissociativo deslocando a densidade eletrônica na direção da espécie tautomérica **103** (**Esquema 39**).



Esquema 39

Tabela 28. Cargas Efetivas sobre os átomos de oxigênios dos grupos de saída, coeficientes angulares das curvas apresentadas na **Figura 48** e energias de estiramento das ligações CO-P e CO-S.

	Carga Efetiva ^a	$\theta = -\frac{\Delta C_{x-o}}{\Delta pK_{lg}} (10^{-3} \text{ \AA})$
P2	1,04 ^b	2,74
S5	0,90 ^b	3,80 ^c
P1	0,87	3,88
S2	0,80	4,99
S3	0,75 ^b	4,87
P3	0,74 ^b	4,84
P4	0,74	5,30
S1	0,70	5,50
S4	0,60	5,97
P5	0,36	8,14



^a Exceto onde indicado, as cargas efetivas foram obtidas por Williams¹¹; ^b Valores estimados, veja o texto; ^c Obtido por Denehy e col.¹³⁷

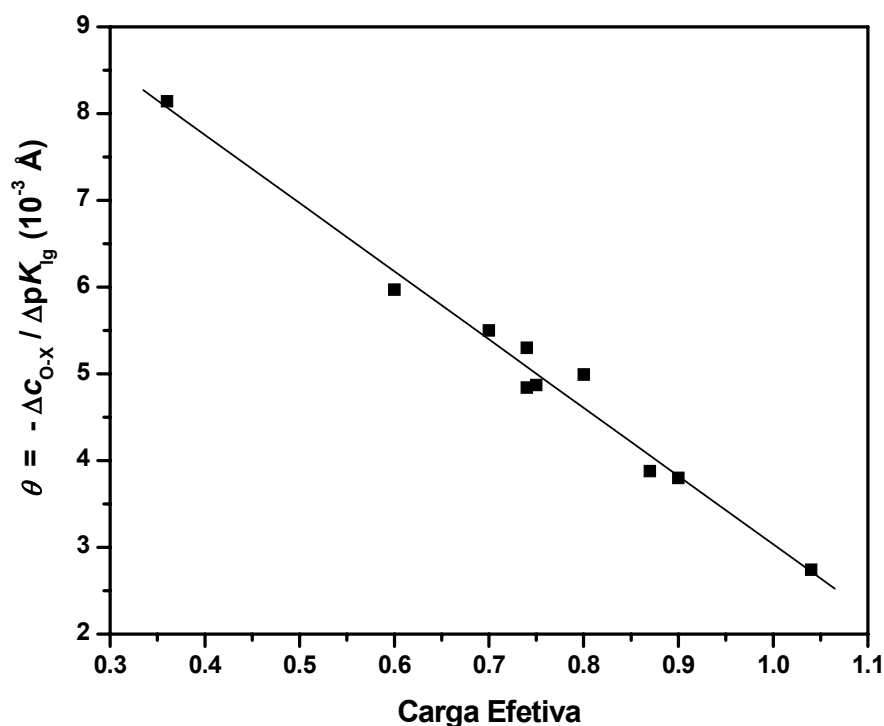


Figura 49. Relações entre as cargas efetivas e os valores de θ . Dados da **Tabela 28**.

Algumas das cargas efetivas apresentadas na **Tabela 28** foram estimadas de acordo com as cargas conhecidas para os demais compostos. Para os triésteres de fosforotioato, o valor de +1,04 foi obtido a partir da carga efetiva dos triésteres de fosfato, $\varepsilon = +0,87$,¹¹ e assumindo mudanças lineares sobre a coordenada de reação, que indicam que a menor dependência dos fosforotioatos levam a valores de β_{ig} mais elevados que os de fosfato, respectivamente, β_{ig} de -0,35 e -0,43.¹⁴¹ O valor de +1,04 é coerente considerando a aditividade,¹¹ isto é, desde que a molécula é neutra, a carga positiva sobre o átomo de oxigênio do grupo de saída deve ser contrabalanceada por uma negativa sobre o grupo $P(S)(OC_2H_4)_2$, provavelmente, residente sobre o átomo de enxofre.

Para os diésteres de fosfato, o valor de +0,74 foi considerado igual à carga efetiva sobre o átomo de oxigênio do grupo de saída de $ROPO_3H^-$, que no estado inicial, pode ser formalmente considerado um diéster. Nos demais casos, os valores de carga efetiva foram assumidos de acordo com a **Eq. 36**, que se refere à dependência linear demonstrada na **Figura 49**.

$$\theta = -7,87 \times 10^{-3} \varepsilon + 10,9 \times 10^{-3} \quad (R = 0,990) \quad (36)$$

Uma das vantagens da aplicação dessa descrição simples é que conhecidos os valores de carga efetiva para compostos relacionados aos estudados aqui, pode-se compreender qual a influência dos substituintes sobre os parâmetros estruturais.

Mas, é importante salientar que esse tipo de descrição não pode ser extrapolado para todas as cargas efetivas conhecidas, por exemplo, a influência de parâmetros estruturais sobre ésteres carbonílicos é bem diferente da observada nos compostos aqui estudados, possivelmente, porque os efeitos eletrônicos devem ser transmitidos diferentemente em relação às ligações O-P e O-S.

Há uma esperança que esse tipo de correlação possa ser extrapolada para explicação de um conjunto mais amplo de estruturas. Ainda, estudos são necessários para obter uma visão mais geral da relação entre as cargas efetivas e os dados estruturais. Tal objetivo está fora do âmbito desse trabalho, embora, resultados recentes tenham mostrado que esse tipo de relação pode responder similarmente com estruturas calculadas em fase gasosa.¹⁴²

5 CONCLUSÕES

Estudou-se o desenvolvimento de novos catalisadores, modelos não-miméticos de fosfatases e relações lineares de energia-livre.

No estudo dos complexos entre lantanídeos e 8-quinolil hidrogenofosfato pode-se concluir que:

- i.* a reação de hidrólise de 8QP ocorre com a formação de um complexo altamente estável de $[\text{Ln.8QP}]^+$, que se decompõe aos produtos, 8QOH e Pi, diretamente ou através da participação de um segundo lantanídeo. Observou-se que esse comportamento depende do lantanídeo, enquanto com La^{3+} a reação exibe um perfil de primeira-ordem, na presença dos demais, Sm^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} e Er^{3+} , o perfil inclui um termo de segunda-ordem em relação ao metal;
- ii.* a reação de hidrólise de 8QP foi fortemente catalisada, sem expressar uma influência nítida em relação aos raios iônicos dos lantanídeos. Na presença de La^{3+} houve um aumento de velocidade igual 10^7 vezes a pH 7,5, que na presença dos demais lantanídeos é aumentado pela ação catalítica do segundo lantanídeo;
- iii.* através de cálculos teóricos B3LYP/ECP observou-se que a catálise é causada pela estabilização do grupo de saída, indicando que a reação pode seguir um mecanismo puramente dissociativo, que não seria ocasionado por um aumento do comprimento $\text{P-O}_{\text{fenol}}$, mas pela complexação do lantanídeo.

No estudo da catálise ácida-geral intramolecular de 2-(2'-imidazolinil)fenil hidrogenofosfato pode-se concluir que:

- i.* na reação de hidrólise da espécie catiônica IMPP^+ (fosfato como um grupo neutro) observou-se um efeito catalítico igual a 10^4 vezes em relação a um simples aril fosfomonoéster. A análise da estrutura cristalina de IMPP^\pm e os resultados cinéticos revelaram que o efeito catalítico ocasionado pela transferência intramolecular do próton segue a ordem $\text{IMPP}^+ > \text{IMPP}^\pm > \text{IMPP}^-$;
- ii.* os estudos teóricos sobre as três espécies revelou que a ordem de reatividade depende de fatores conformacionais. Quando a ligação de hidrogênio é preservada com o átomo de oxigênio arílico do grupo de saída observa-se um forte efeito catalítico, mas se a ligação de hidrogênio ocorre principalmente com os átomos de oxigênio do grupo fosfato o efeito catalítico não é observado.

Na busca por uma relação entre parâmetros estruturais e cargas efetivas, examinou-se o aumento da demanda eletrônica nas ligações R-O-X, onde X = P ou S, observando-se:

- i.* uma relação direta entre o comprimento O-X e as cargas efetivas, permitindo agrupar em uma única relação dois parâmetros importantes para o estudo de reações;
- ii.* que mesmo incipiente, a relação mostrou-se útil para descrição experimental de parâmetros estruturais, sendo adequada para a predição de cargas efetivas e avaliação de mecanismos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dolg, M.; Stoll, H.; Savin, A.; Preuss, H. Energy-adjusted pseudopotentials for the rare earth elements. *Theoretica Chimica Acta*, v.75, p.173-194, 1989.
2. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *Journal of Chemical Physics*, v.82, p.299-310, 1985.
3. Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Machado, V. G.; Nome, F. A química dos ésteres de fosfato. *Química Nova*, v.26, p.745-753, 2003.
4. Fersht, A. *Structure and mechanism in protein science: A guide to enzyme catalysis and protein folding*. Nova lorque: W.H. Freeman and Company, 1999. p.259-260.
5. Barford, D.; Das, A. K.; Eglhoff, M.-P. The structure and mechanism of protein phosphatases: Insights into catalysis and regulation. *Annual Review of Biophysics Biomolecular Structure*, v.27, p.133-164, 1998.
6. Lad, C.; Williams, N. H.; Wolfenden, R. The rate of hydrolysis of phosphomonoester dianions and the exceptional catalytic proficiencies of protein and inositol phosphatases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.100, p.5607-5610, 2003.
7. Williams, N. H.; Takasaki, B.; Wall, M.; Chin, J. Structure and nuclease activity of simple dinuclear metal complexes: Quantitative dissection of the role of metal ions. *Accounts of Chemical Research*, v.32, p.485-493, 1999.
8. Hunter, T. Protein kinases and phosphatases: The yin and yang of protein phosphorylation and signalling. *Cell*, v.80, p.225-236, 1995.
9. Mitić, N.; Smith, S. J.; Neves, A.; Guddat, L. W.; Gahan, L. R.; Schenk, G. The catalytic mechanisms of binuclear metallohydrolases. *Chemical Reviews*, v.106, p.3338-3363, 2006.
10. Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. K. Lanthanide-catalysed hydrolysis of phosphate esters and nucleic acids. In: Sigel, A.; Sigel, H., (Eds.). *Metal ions in biological systems - Lanthanides: Their interrelations with biosystems*. Nova lorque e Basel: M. Dekker, 2003. v.40, p.369-462.
11. Williams, A. *Free energy relationships in organic and bio-organic chemistry*. Cambridge: RSC, 2003.
12. Kirby, A. J. Crystallographic approaches to transition state structures. *Advances in Physical Organic Chemistry*, v.29, p.87-183, 1994.
13. Guthrie, R. D.; Jencks, W. P. IUPAC recommendations for the representation of reaction mechanisms. *Accounts of Chemical Research*, v.22, p.343-349, 1989.
14. Kirby, A. J.; Varvoglis, A. G. The reactivity of phosphate esters. Monoester hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society*, v.89, p.415-423, 1967.

15. Cox, J., J.; Ramsay, O. B. Mechanisms of nucleophilic substitution in phosphate esters. *Chemical Reviews*, v.64, p.317-352, 1964.
16. Jones, P. G.; Kirby, A. J. Simple correlation between bond length and reactivity, combined use of crystallographic and kinetic data to explore a reaction coordinate. *Journal of the American Chemical Society*, v.106, p.6207-6212, 1984.
17. Henschman, M.; Viggiano, A. A.; Paulson, J. F.; Freedom, A.; Wormhoudt, J. Thermodynamic and kinetic properties of the metaphosphate anion, PO_3^- , in the gas phase. *Journal of the American Chemical Society*, v.107, p.1453-1455, 1985.
18. Jencks, W. P. When is an intermediate not an intermediate? Enforced mechanisms of general acid-base, catalyzed, carbocation, carbanion, and ligand exchange reaction. *Accounts of Chemical Research*, v.13, p.161-169, 1980.
19. Knowles, J. R. Enzyme-catalyzed phosphoryl transfer reactions. *Annual Review of Biochemistry*, v.49, p.877-919, 1980.
20. Hengge, A. C.; Edens, W. A.; Elsing, H. Transition-state structures for phosphoryl-transfer reactions of *p*-nitrophenyl phosphate. *Journal of the American Chemical Society*, v.116, p.5045-5049, 1994.
21. Grzyska, P. K.; Czyryca, P. G.; Golightly, J.; Small, K.; Larsen, P.; Hoff, R. H.; Hengge, A. C. Generality of solvation effects on the hydrolysis rates of phosphate monoesters and their possible relevance to enzymatic catalysis. *Journal of Organic Chemistry*, v.67, p.1214-1220, 2002.
22. Friedman, J. M.; Knowles, J. R. The quest for free metaphosphate in solution: Racemization at phosphorus in the transfer of the phospho group from phenyl phosphate to tert-butyl alcohol in acetonitrile. *Journal of the American Chemical Society*, v.107, p.6126-6127, 1985.
23. Åqvist, J.; Kolmodin, K.; Florian, J.; Warshel, A. Mechanistic alternatives in phosphate monoester hydrolysis: What conclusions can be drawn from available experimental data? *Chemistry & Biology*, v.6, p.R71-R80, 1999.
24. Williams, N. H. Models for biological phosphoryl transfer. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1697, p.279-287, 2004.
25. Wolfenden, R.; Ridgway, C.; Young, G. Spontaneous hydrolysis of ionized phosphate monoesters and diesters and the proficiencies of phosphatases and phosphodiesterases as catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, v.120, p.833-834, 1988.
26. Admiral, S.; Herschlag, D. The substrate-assisted general base catalysis model for phosphate monoester hydrolysis: Evaluation using reactivity comparisons. *Journal of the American Chemical Society*, v.122, p.2145-2148, 2000.
27. Bianciotto, M.; Barthelat, J.-C.; Vigroux, A. Reactivity of phosphate monoester monoanions in aqueous solution. 2. A theoretical study of the elusive zwitterion intermediate $\text{RO}^+(\text{H})\text{PO}_3(2^-)$. *Journal of Physical Chemistry A*, v.106, p.6521-6526, 2002.

28. Grzyska, P. K.; Czyryca, P. G.; Purcell, J.; Hengge, A. C. Transition state differences in hydrolysis reactions of alkyl versus aryl phosphate monoester monoanions *Journal of the American Chemical Society*, v.125, p.13106-13111, 2003.
29. Buchwald, S. L.; Friedman, J. M.; Knowles, J. R. Stereochemistry of nucleophilic displacement on two phosphoric monoesters and a phosphoguanidine: the role of metaphosphate. *Journal of the American Chemical Society*, v.106, p.4911-4916, 1984.
30. Holmes, R. R. Phosphoryl transfer enzymes and hypervalent phosphorus chemistry. *Accounts of Chemical Research*, v.37, p.746-753, 2004.
31. Hoffmann, R.; Howell, J. M.; Muetterties, E. L. Molecular orbital theory of pentacoordinate phosphorus. *Journal of the American Chemical Society*, v.94, p.3047-3058, 1972.
32. Ugi, I.; Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gillespie, P.; Ramirez, F. Berry pseudorotation and turnstile rotation. *Accounts of Chemical Research*, v.4, p.288-296, 1971.
33. Benkovic, S. J.; Scharay, K. J. The mechanism of phosphoryl transfer. In: Gandour, R. D.; Schowen, R. L., (Eds.). *Transition states of biochemical processes*. Nova Iorque: Plenum Press, 1978. p.493-527.
34. Browne, K. A.; Bruice, T. C. Chemistry of phosphodiester, DNA and models. 2. The hydrolysis of bis(8-hydroxyquinoline) phosphate in the absence and presence of metal ions. *Journal of the American Chemical Society*, v.114, p.4951-4958, 1992.
35. Cleland, W. W.; Hengge, A. C. Enzymatic mechanism of phosphate and sulfate transfer. *Chemical Reviews*, v.106, p.3252-3278, 2006.
36. Jackson, M. D.; Denu, J. M. Molecular reactions of protein phosphatases - Insights from structure and chemistry. *Chemical Reviews*, v.101, p.2313-2340, 2001.
37. O'Brien, P. J.; Herschlag, D. Alkaline phosphatase revisited: Hydrolysis of alkyl phosphates. *Biochemistry*, v.41, p.3207-3225, 2002.
38. Lindqvist, Y.; Schneider, G.; Vihko, P. Crystal structures of rat acid phosphatase complexed with the transition-state analogs vanadate and molybdate. *European Journal of Biochemistry*, v.221, p.139-142, 1994.
39. Ostanin, K.; van Etten, R. L. Asp(304) of Escherichia coli acid-phosphatase is involved in leaving group protonation. *Journal of Biological Chemistry*, v.268, p.20778-20784, 1993.
40. Shriver, D. F.; Atkins, P. W. *Química Inorgânica*. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2003. p.351-355.
41. Kaltsoyannis, N.; Scott, P. *The f elements*. Nova Iorque: Oxford, 1999.
42. Martins, T. S.; Isolani, P. C. Terras raras: Aplicações industriais e biológicas. *Química Nova*, v.28, p.111-117, 2005.

- 43.** Choppin, G. R. Chemical properties of the rare earth elements. In: Bünzli, J.-C. G.; Choppin, G. R., (Eds.). *Lanthanide probes in life, chemical and earth sciences - Theory and practice*. Amsterdam: Elsevier, 1989. p.1-41.
- 44.** Shannon, R. D. Revised effective ionic-radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica, Section A*, v.32, p.751-767, 1976.
- 45.** Anwar, Z. M.; Azab, H. A. Ternary complexes formed by trivalent lanthanide ions, nucleotides, and biological buffers. *Journal of Chemical and Engineering Data*, v.46, p.613-618, 2001.
- 46.** Gómez-Tagle, P.; Yatsimirsky, A. K. Phosphodiester hydrolysis by lanthanide complexes of bis-tris-propane. *Inorganic Chemistry*, v.40, p.3786-3796, 2001.
- 47.** Tsubouchi, A.; Bruice, T. C. Phosphonate ester hydrolysis catalyzed by two lanthanum ions. Intramolecular nucleophilic attack of coordinated hydroxide and Lewis acid activation. *Journal of the American Chemical Society*, v.117, p.7399-7411, 1995.
- 48.** Blaskó, A.; Bruice, T. C. Recent studies of nucleophilic, general-acid, and metal ion catalysis of phosphate diester hydrolysis. *Accounts of Chemical Research*, v.32, p.475-484, 1999.
- 49.** Bruice, T. C.; Tsubouchi, A.; Dempcy, R. O.; Olson, L. P. One- and two-metal ion catalysis of the hydrolysis of adenosine 3'-alkyl phosphate esters. Models for one- and two-metal ion catalysis of RNA hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society*, v.118, p.9867-9875, 1996.
- 50.** Neverov, A. A.; Brown, R. S. La³⁺-catalyzed methanolysis of phosphate diesters. Remarkable rate acceleration of the methanolysis of diphenyl phosphate, methyl *p*-nitrophenyl phosphate, and bis(*p*-nitrophenyl) phosphate. *Inorganic Chemistry*, v.40, p.3588-3595, 2001.
- 51.** Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Brandão, T. A. S.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Bunton, C. A.; Nome, F. Reaction of bis(2,4-dinitrophenyl) phosphate with hydrazine and hydrogen peroxide. Comparing *O*- and *N*- phosphorylation. *Journal of Organic Chemistry*, v.69, p.7898-7905, 2004.
- 52.** Takasaki, B. K.; Chin, J. Synergistic effect between La(III) and hydrogen peroxide in phosphate diester cleavage. *Journal of the American Chemical Society*, v.115, p.9337-9338, 1993.
- 53.** Takasaki, B.; Chin, J. La(III)-hydrogen peroxide cooperativity in phosphate diester cleavage: A mechanistic study. *Journal of the American Chemical Society*, v.117, p.8582-8585, 1995.
- 54.** Breslow, R.; Zhang, B. Cleavage of phosphate esters by a cyclodextrin dimer catalyst that binds the substrates together with La³⁺ and hydrogen peroxide. *Journal of the American Chemical Society*, v.116, p.7893-7894, 1994.
- 55.** Moss, R. A.; Jiang, W. Lanthanide-mediated cleavages of micellar phosphodiesterases. *Langmuir*, v.16, p.49-51, 2000.

56. Roigk, A.; Hettich, R.; Schneider, H.-J. Unusual catalyst concentration effects in the hydrolysis of phenyl phosphate esters and of DNA: A systematic investigation of the lanthanide series. *Inorganic Chemistry*, v.37, p.751-756, 1998.
57. Luo, Y.; Selvam, P.; Koyama, M.; Kubo, M.; Miyamoto, A. Theoretical calculations on electronic structure and catalytic reaction of organo-f-element complexes. *Chemistry Letters*, v.33, p.780-785, 2004.
58. Maron, L.; Eisenstein, O. Do f electrons play a role in the lanthanide-ligand bonds? A DFT study of $\text{Ln}(\text{NR}_2)_3$; R = H, SiH_3 . *Journal of Physical Chemistry A*, v.104, p.7140-7143, 2000.
59. Kovács, A.; Konings, R. J. M. Structure and vibrations of lanthanide trihalides: An assessment of experimental and theoretical data. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, v.33, p.377-404, 2004.
60. Motta, A.; Lanza, G.; Fragalà, I. L. Energetics and mechanism of organolanthanide-mediated aminoalkene hydroamination/cyclization. A density functional theory analysis. *Organometallics*, v.23, p.4097-4104, 2004.
61. Berny, F.; Muzet, N.; Troxler, L.; Dedieu, A.; Wipff, G. Interaction of M^{3+} lanthanide cations with amide, pyridine, and phosphoryl $\text{O}=\text{PPh}_3$ ligands: A quantum mechanics study. *Inorganic Chemistry*, v.38, p.1244-1252, 1999.
62. Guillaumont, D. Quantum chemistry study of actinide(III) and lanthanide(III) complexes with tridentate nitrogen ligands. *Journal of Physical Chemistry A*, v.108, p.6893-6900, 2004.
63. SCM, T. C. *ADF2002.03*, Vrije Universiteit: Amsterdam, 2003.
64. van Lenthe, E.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G. Geometry optimizations in the zero order regular approximation for relativistic effects. *Journal of Chemical Physics*, v.110, p.8943-8953, 1999.
65. Baaden, M.; Berny, F.; Boehme, C.; Muzet, N.; Schurhammer, R.; Wipff, G. Interaction of trivalent lanthanide cations with phosphoryl derivatives, amide, anisole, pyridine and triazine ligands: A quantum mechanics study. *Journal of Alloys and Compounds*, v.303-304, p.104-111, 2000.
66. Dudev, T.; Chang, L.-Y.; Lim, C. Factors governing the substitution of La^{3+} for Ca^{2+} and Mg^{2+} in metalloproteins: A DFT/CDM study. *Journal of the American Chemical Society*, v.127, p.4091-4103, 2005.
67. Kirby, A. J. Effective molarities for intramolecular reactions. *Advances in Physical Organic Chemistry*, v.17, p.183-278, 1980.
68. Menger, F. M. On the source of intramolecular and enzymatic reactivity. *Accounts of Chemical Research*, v.18, p.128-134, 1985.
69. Jencks, W. P. Binding energy, specificity, and enzyme catalysis: The Circe effect. *Advances in Enzymology*, v.43, p.219-410, 1975.

70. Bruice, T. C. A view at the millennium: The efficiency of enzymatic catalysis. *Accounts of Chemical Research*, v.35, p.139-148, 2002.
71. Bruice, T. C.; Lightstone, F. C. Ground state and transition state contributions to the rates of intramolecular and enzymatic reactions. *Accounts of Chemical Research*, v.32, p.127-136, 1999.
72. Yunes, S. F. *Hidrólise de monoalquil ésteres de ácido 1,8-naftálico: estudo do mecanismo de reação por métodos experimentais e métodos teóricos com cálculos semi-empíricos*. 1996. 116f. Tese (Doutor em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
73. Crosby, J.; Stone, R.; Lienhard, G. E. Mechanisms of thiamine-catalyzed reactions. Decarboxylation of 2-(1-carboxy-1-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium chloride. *Journal of the American Chemical Society*, v.92, p.2891-2900, 1970.
74. Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and theory in organic chemistry*. New York: Harper, 1987.
75. Kirby, A. J. Efficiency of proton transfer catalysis in models and enzymes. *Accounts of Chemical Research*, v.30, p.290-296, 1997.
76. Kirby, A. J.; Dutta-Roy, N.; Silva, D.; Goodman, J. M.; Lima, M. F.; Roussev, C. D.; Nome, F. Intramolecular general acid catalysis of phosphate transfer. Nucleophilic attack by oxyanions on the PO_3^{2-} group. *Journal of the American Chemical Society*, v.127, p.7033-7040, 2005.
77. Brønsted, J. N. Acid and base catalysis. *Chemical Reviews*, v.5, p.23, 1928.
78. Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*. 2. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1970.
79. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chemical Reviews*, v.91, p.165-195, 1991.
80. Charton, M. Electrical effect substituent constants for correlation analysis. *Progress in Physical Organic Chemistry*, v.13, p.119-251, 1981.
81. Mayr, H.; Kuhn, O.; Gotta, M. F.; Patz, M. Linear Free Energy Relationships: A powerful tool for the design of organic and organometallic synthesis. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v.11, p.642-654, 1998.
82. Leffler, J. E. *Rates and equilibria of organic reactions: as treated by statistical, thermodynamic and extrathermodynamic methods*. Nova Iorque: Dover, 1989.
83. Williams, A. Effective charge and transition-state structure in solution. *Advances in Physical Organic Chemistry*, v.27, p.1-55, 1992.
84. Bourne, N.; Williams, A. Effective charge on oxygen in phosphoryl ($-\text{PO}_3^{2-}$) group transfer from an oxygen donor. *Journal of Organic Chemistry*, v.49, p.1200-1204, 1984.

85. Bürgi, H. B. Chemical reaction coordinates from crystal structure data. I. *Inorganic Chemistry*, v.12, p.2321-2325, 1973.
86. Dunitz, J., *X-Ray analysis and the structure of organic molecules*. Ithaca: Cornell University Press, 1979.
87. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. From crystal statics to chemical dynamics. *Accounts of Chemical Research*, v.16, p.153-161, 1983.
88. Allen, F. H.; Kirby, A. J. Bond length and reactivity. Variable length of the C-O single bond. *Journal of the American Chemical Society*, v.106, p.6197-6200, 1984.
89. Jones, P. G.; Kirby, A. J. Simple correlation between bond length and reactivity. Combined use of crystallographic and kinetic data to explore a reaction coordinate. *Journal of the American Chemical Society*, v.106, p.6207-6212, 1984.
90. Briggs, A. J.; Glenn, R.; Jones, P. G.; Kirby, A. J.; Ramaswamy, P. Bond length and reactivity. Stereoelectronic effects on bonding in acetals and glucosides. *Journal of the American Chemical Society*, v.106, p.6200-6206, 1984.
91. Martell, A. E.; Smith, Z. M.; Motekaitis, R. J., *NIST Critical Stability Constants of Metal Complexes Database: NIST Standard Reference Database 46*. Gaithersburg: NIST, 1993.
92. Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. *Journal of Applied Crystallography*, v.32, p.115-119, 1999.
93. Sheldrick, G. M., *SHELXL97: Program for the refinement of crystal structures*. Germany: University of Göttingen, 1997.
94. Farrugia, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography*, v.30, p.565, 1997.
95. Rogers, G. A.; Bruice, T. C. Control of modes of intramolecular imidazole catalysis of ester hydrolysis by steric and electronic effects. *Journal of the American Chemical Society*, v.96, p.2463-2472, 1974.
96. Schowen, K. B. J. Solvent hydrogen isotope effects. In: Gandour, R. D., (Ed.). *Transition States of Biochemical Processes*. New York: Plenum, 1978. p.225-284.
97. Logan, S. R. *Fundamentals of Chemical Kinetics*. Harlow Essex: Longman, 1996.
98. Spek, A. L. *HELENA: CAD-4 data reduction program*. The Netherlands: Univ. of Utrecht, 1996.

- 99.** Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Jr., J. A. M.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98 (Revision A.6)*, Gaussian Inc. : Pittsburgh PA, 1998.
- 100.** Rao, C. N. R. *Ultra-violet and visible spectroscopy - Chemical applications*. 2. ed. London: Butterworths, 1967. cap. 6.
- 101.** Staab, H. A.; Saupe, T. Proton sponges and the geometry of hydrogen bonds: aromatic nitrogen bases with exceptional basicities. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v.27, p.865-879, 1988.
- 102.** Dolg, M. Lanthanides and actinides. In: Schleyer, P. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaefer III, H. F.; Schreiner, P. R., (Eds.). *Encyclopedia of computational chemistry*. Chichester: Wiley, 1998. p.1478-1487.
- 103.** Jurek, P. E.; Jurek, A. M.; Martell, A. E. Phosphate diester hydrolysis by mono- and dinuclear lanthanum complexes with an unusual third-order dependence. *Inorganic Chemistry*, v.39, p.1016-1020, 2000.
- 104.** Aguilar-Pérez, F.; Gómez-Tagle, P.; Collado-Fregoso, E.; Yatsimirsky, A. K. Phosphate ester hydrolysis by hidroxoxo complexes of trivalent lanthanides stabilized by 4-imidazolecarboxylate. *Inorganic Chemistry*, v.45, p.9502-9517, 2006.
- 105.** Longhinotti, E.; Domingos, J. B.; Silva, P. L. F.; Szpoganicz, B.; Nome, F. Bis(2,4-dinitrophenyl) phosphate hydrolysis mediated by lanthanide ions. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v.18, p.167-172, 2005.
- 106.** Longhinotti, E. *Efeito catalítico de íons lantanídeos na hidrólise de ésteres de fostato*. 2003. 102f. Tese (Doutor em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- 107.** Tejedor-Tejedor, M. I.; Anderson, M. A. Protonation of phosphate on the surface of goethite as studied by CIR-FTIR and electrophoretic mobility. *Langmuir*, v.6, p.602-611, 1990.
- 108.** Cheng, H.; Nikolic-Hughes, I.; Wang, J. H.; Deng, H.; O'Brien, P. J.; Wu, L.; Zhang, Z.-Y.; Herschlag, D.; Callender, R. Environmental effects on phosphoryl group bonding probed by vibrational spectroscopy: Implications for understanding phosphoryl transfer and enzymatic catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, v.124, p.11295-11306, 2002.
- 109.** Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, 1998. p.134.

- 110.** Kodama, M.; Koike, T.; Mahatma, A. B.; Kimura, E. Thermodynamic and kinetic studies of lanthanide complexes of 1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadecane-N,N',N'',N''',N''''-pentaacetic acid and 1,4,7,10,13,16-hexaazacyclooctadecane-N,N',N'',N''',N''''-hexaacetic acid. *Inorganic Chemistry*, v.30, p.1270-1273, 1991.
- 111.** Murakami, Y.; Sunamoto, J.; Sadamori, H. Solvolysis reactions of 3-pyridyl and 8-quinolyl phosphate. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p.983-984, 1969.
- 112.** Mulliken, R. S. Electronic population analysis on LCAO[Single Bond]MO molecular wave functions. I. *Journal of Chemical Physics*, v.23, p.1833-1840, 1955.
- 113.** Mulliken, R. S. Electronic population analysis on LCAO[Single Bond]MO molecular wave functions. II. Overlap populations, bond orders, and covalent bond energies. *Journal of Chemical Physics*, v.23, p.1841-1846, 1955.
- 114.** Mulliken, R. S. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. III. Effects of hybridization on overlap and gross AO populations. *Journal of Chemical Physics*, v.23, p.2338-2342, 1955.
- 115.** Mulliken, R. S. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. IV. Bonding and antibonding in LCAO and valence-bond theories. *Journal of Chemical Physics*, v.23, p.2343-2346, 1955.
- 116.** Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry*, v.11, p.361-373, 1990.
- 117.** Åkerlöf, G.; Teare, J. W. Thermodynamics of concentrated aqueous solutions of hydrochloric acid *Journal of the American Chemical Society*, v.59, p.1855-1869, 1937.
- 118.** Paul, M. A.; Long, F. A. H_0 And related indicator acidity function *Chemical Reviews*, v.57, p.1-45, 1957.
- 119.** Bunton, C. A.; Fendler, E. J.; Humeres, E.; Yang, K.-U. Hydrolysis of some monophenyl phosphates. *Journal of Organic Chemistry*, v.32, p.2806-2811, 1967.
- 120.** Bunton, C. A.; Fendler, E. J.; Fendler, J. H. The Hydrolysis of dinitrophenyl phosphates. *Journal of the American Chemical Society*, v.89, p.1221-1230, 1967.
- 121.** Bunton, C. A.; Farber, S. J. Hydrolysis of bis(2,4-dinitrophenyl) phosphate. *Journal of Organic Chemistry*, v.34, p.767-772, 1969.
- 122.** Bunnett, J. F. Kinetics of reactions in moderately concentrated aqueous acids. III. Theory of w^- and w^* -values. *Journal of the American Chemical Society*, v.83, p.4973-4977, 1961.
- 123.** Bunnett, J. F. Kinetics of reactions in moderately concentrated aqueous acids. I. Classification of reactions. *Journal of the American Chemical Society*, v.83, p.4956-4967, 1961.

- 124.** Bunnett, J. F.; Olsen, F. P. Linear free energy relationships concerning equilibria in moderately concentrated mineral acids: A simple method for estimating pK's of weak bases. *Canadian Journal of Chemistry*, v.44, p.1899-1916, 1966.
- 125.** Bunnett, J. F. Kinetics of reactions in moderately concentrated aqueous acids. II. An empirical criterion of mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, v.83, p.4968-4973, 1961.
- 126.** Bunnett, J. F. Kinetics of reactions in moderately concentrated aqueous acids. IV. Application of the empirical criterion to diverse reactions. *Journal of the American Chemical Society*, v.83, p.4978-4983, 1961.
- 127.** Bunnett, J. F.; Olsen, F. P. Linear free energy relationships concerning reactions rates in moderately concentrated mineral acids. *Canadian Journal of Chemistry*, v.44, p.1917-1931, 1966.
- 128.** Lima, M. F. *Estudo do efeito da catálise ácida geral intramolecular na degradação de diésteres de fosfato*. 2006. 117f. Tese (Doutor em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- 129.** Khan, S. A.; Kirby, A. J. Reactivity of phosphate esters - Multiple structure reactivity correlations for reactions of triesters with nucleophiles. *Journal of the Chemical Society B*, p.1172-1182, 1970.
- 130.** Bromilow, R. H.; Kirby, A. J. Intramolecular general acid catalysis of phosphate monoester hydrolysis - Hydrolysis of salicyl phosphate *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, p.149-155, 1972.
- 131.** Piatek, A. M.; Gray, M.; Anslyn, E. V. Guanidinium groups act as general-acid catalysts in phosphoryl transfer reactions: A two-proton inventory on a model system *Journal of the American Chemical Society*, v.126, p.9878-9879, 2004.
- 132.** Foces-Foces, C.; Llamas-Saiz, A. L.; Claramunt, R. M.; Cabildo, P.; Elguero, J. Studies of intramolecular hydrogen bonds (IMHB): crystal and molecular structure of 2-(2'-hydroxy-phenyl)imidazoles *Journal of Molecular Structure*, v.400, p.193-202, 1998.
- 133.** McMullan, R. K.; Epstein, J.; Ruble, J. R.; Craven, B. M. The crystal structure of imidazole at 103 K by neutron diffraction. *Acta Crystallographica, Section B*, v.35, p.688-691, 1979.
- 134.** Fukunaga, T.; Ishida, H. Imidazolium hydrogen tartronate. *Acta Crystallographica, Section E*, v.59, p.o1869-o1871, 2003.
- 135.** Benkovic, S. J.; Dunikoski Jr., L. K. Unusual rate enhancement in metal ion catalysis of phosphate transfer. *Journal of the American Chemical Society*, v.93, p.1526-1527, 1971.
- 136.** Charton, M. Electrical effects of ortho substituents in imidazoles and benzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry*, v.30, p.3346-3350, 1965.

- 137.** Denehy, E.; White, J. M.; Williams, S. J. Ground state structures of sulfate monoesters and sulfamates reveal similar reaction coordinates for sulfuryl and sulfamyl transfer. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p.314-316, 2006.
- 138.** Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics (2000-2001)*. 2001.
- 139.** Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Kessler, M.; Luo, J.; Motherwell, W. D. S.; Purkis, L. H.; Smith, B. R.; Taylor, R.; Cooper, R. I.; Harris, S. E.; Orpen, A. G. Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, v.44, p.2133-2144, 2004.
- 140.** Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualising crystal structures *Acta Crystallographica, Section B*, v.58, p.389-397, 2002.
- 141.** Hong, S.-B.; Raushel, F. M. Metal-substrate interactions facilitate the catalytic activity of the bacterial phosphotriesterase. *Biochemistry*, v.35, p.10904-10912, 1996.
- 142.** Priebe, J. P. *Tese de doutoramento*. Previsto para 2009. Tese (Doutor em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.