



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

**ESTUDO DA REAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DO GRUPO
FOSFORILA DO 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO PARA α -
NUCLEÓFILOS E EFEITOS DA INCORPORAÇÃO DE ÍONS EM
MICELAS ZWITERIÔNICAS DE SULFOBETAÍNAS**

JACKS PATRICK PRIEBE

**Florianópolis / SC – Brasil
2009**

JACKS PATRICK PRIEBE

**ESTUDO DA REAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DO GRUPO
FOSFORILA DO 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO PARA α -
NUCLEÓFILOS E EFEITOS DA INCORPORAÇÃO DE ÍONS EM
MICELAS ZWITERIÔNICAS DE SULFOBETAÍNAS**

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.

Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera
Orientador

Florianópolis / SC – Brasil
2009

Priebe, Jacks Patrick

Estudo da reação de transferência do grupo fosforila do 2,4-dinitrofenil etil fosfato para α -nucleófilos e efeitos da incorporação de íons em micelas zwitteriônicas de sulfobetainas. / Jacks Patrick Priebe – Florianópolis, 2009.

141f.

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

Título em inglês: Transfer reaction study of phosphoryl group of 2,4-dinitrophenyl ethyl phosphate to α -nucleophiles and effects of incorporation of ions in zwitterionic micelles of sulfobetaines.

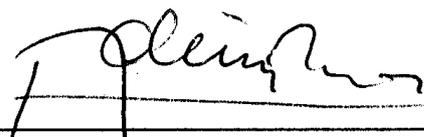
1. diéster de fosfato. 2. nucleófilos alfa. 3. mecanismo de reação. 4. micelas zwitteriônicas. 5. SB3-14. 6. incorporação íon-específica.

Jacks Patrick Priebe

**ESTUDO DA REAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DO GRUPO
FOSFORILA DO 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO PARA α -
NUCLEÓFILOS E EFEITOS DA INCORPORAÇÃO DE ÍONS EM
MICELAS ZWITERIÔNICAS DE SULFOBETAÍNAS**

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de Doutor em
Química no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 10 de julho de 2009.

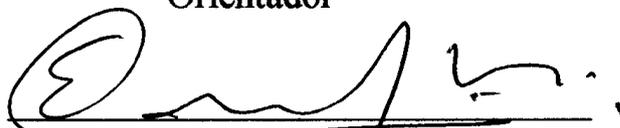


Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador do Programa

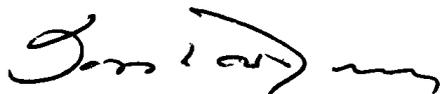
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Faruk Jose Nome Aguilera
Orientador



Prof. Dr. Eduardo Nicolau dos Santos
(UFMG)



Prof. Dr. Santiago Francisco Yunes
(UFSC)



Prof. Dr. José Carlos Gesser
(UFSC)



Prof. Dr. Gustavo Amadeu Micke
(UFSC)



Prof. Dr. William Ricardo Rocha
(UFMG)

AGRADECIMENTOS

A Deus;

À minha família, esposa e amigos, pelo apoio, compreensão e amor;

Ao Professor Faruk Nome, pela orientação, amizade e oportunidade;

Aos Professores: Wiliam Ricardo Rocha (UFMG), Gustavo Amadeu Micke (UFSC), José Carlos Gesser (UFSC) e Santiago Francisco Yunes (UFSC), por terem aceitado participar da banca examinadora, e em especial ao Professor Eduardo Nicolau dos Santos (UFMG), por ter aceitado ser o relator desta tese;

Aos Professores: Haidi D. Fiedler, Gustavo A. Micke, Ana C. O. Costa, Clifford A. Bunton e Antony J. Kirby, pela amizade e colaboração com este trabalho;

Aos colegas e amigos dos laboratórios 203 e 210, pelas sugestões, correções e discussões de temas relacionados à pesquisa;

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSC;

À Pós-Graduação, em especial à Grace e ao Jadir pela eficiência e amizade;

À UFSC, CNPq, FAPESC e CAPES, pela oportunidade e apoio financeiro;

E a todos, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho aborda dois assuntos que, apesar de não se relacionarem, são relevantes para o entendimento de catálise e processos biológicos chave:

i. o estudo da transferência do grupo fosforila do diéster 2,4-dinitrofenil etil fosfato (2,4DNFEF) para nucleófilos com efeito alfa, compreendendo análises de reatividade, correlações lineares de energia livre e caracterizações de intermediários e produtos das reações. Os resultados cinéticos mostraram que as espécies neutra e aniônica da hidroxilamina são 10^5 e 10^2 vezes mais reativas que a água e o íon hidróxido, respectivamente. O desvio significativo na reatividade da O-metilhidroxilamina em relação as demais hidroxilaminas, sugere que o ataque dos nucleófilos ocorrem preferencialmente pelo átomo de oxigênio da espécie dipolar iônica, o que é consistente com os resultados obtidos a partir da identificação de alguns intermediários formados durante a reação. Os sinais apresentados nos espectros de RMN, indicaram a formação de 100, 60, 50, e 40% de produtos decorrentes da reação de substituição nucleofílica bimolecular no átomo de fósforo para Me_2NOH , NH_2OH , NH_2OMe , e MeNHOH , respectivamente, o que corrobora as sugestões mecanísticas apresentadas. O valor do coeficiente de Brønsted, para a reação com diferentes α -nucleófilos ($\beta_{\text{nuc}}=0,40$), indica que no estado de transição a ligação entre o nucleófilo e o átomo de fósforo está 23,3% formada, valor consistente com um mecanismo mais dissociativo para esta reação e;

ii. o estudo da incorporação específica de íons na superfície de micelas zwitteriônicas de sulfobetainas, utilizando técnicas de potenciometria, eletroforese capilar, fluorescência, e UV/Vis. Os valores de potencial zeta calculados a partir dos dados de eletroforese capilar, mostraram uma diminuição significativa no potencial de superfície da micela de SB3-14 quando em presença de sais, na seguinte ordem: $\text{NaPF}_6 > \text{NaClO}_4 > \text{NaSCN} > \text{NaC}_7\text{H}_7\text{SO}_3 > \text{NaBF}_4 > \text{NaI} > \text{NaNO}_3 > \text{NaBr} > \text{NaCl} > \text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 > \text{NaOH} > \text{NaF}$, sendo um resultado consistente com a série de Hofmeister. Esta mesma seqüência foi obtida estudando o aumento da constante de velocidade de hidrólise ácida do HFD e a variação da constante de equilíbrio ácido-base do CDP em soluções contendo SB3-14, HCl (1,0 mM) a 25 °C. Estes resultados sugerem que a incorporação de ânions na superfície micelar a torna mais aniônica e, conseqüentemente, atrai os íons H_3O^+ da solução para a pseudofase micelar, o que diminui o pH local e catalisa a reação de hidrólise ácida. Esta diferente afinidade dos ânions pela micela é considerada íon-específica, sendo dependente da energia livre de hidratação de cada ânion e de sua energia livre de transferência da fase aquosa para a micelar.

Palavras Chave: Diéster de fosfato, nucleófilos alfa, mecanismo de reação, micelas zwitteriônicas, SB3-14, e incorporação íon específica.

ABSTRACT

This work focus on two subjects that, while different from one another, are both relevant for catalysis and understanding of key biological processes:

i. the first study is a careful evaluation of the dephosphorylation of the diester 2,4-dinitrophenyl ethyl phosphate (2,4DNFEF) by nucleophiles with alpha-effect. A thorough study involving characterization of key intermediates and products and analyses of reactivity and linear free-energy correlations was carried out. The kinetic results showed that cleavage of 2,4DNFEF by neutral and anionic forms of hydroxylamine are 10^5 and 10^2 -fold faster than water and hydroxide ion, respectively. Comparison of reactivities of hydroxylamine and its O-methyl derivatives revealed that reactions occur primarily by nucleophilic attack of the oxygen atom of a dipolar ionic hydroxylamine species. This observation was consistent with NMR studies by identification of key intermediates and products. Reaction with Me_2NOH , NH_2OH , NH_2OMe and MeNHOH resulted in formation of 100, 60, 50, and 40% of the O-phosphorylated hydroxylamine derivatives, respectively. The Brønsted value of $\beta_{\text{nuc}} = 0.40$ for reactions with different α -nucleophiles indicates that the bond between the nucleophile and the phosphorus atom is 23% formed in the transition-state, suggesting a "loose" dissociative mechanism.

ii. the other study concerns comprehension of ion-specific incorporation of anions on the surface of zwitterionic micelles of sulfobetaines, using techniques of potentiometry, capillary electrophoresis, fluorescence and UV/Vis spectroscopies. Values of zeta potential for micelles of SB3-14 obtained by capillary electrophoresis and in the presence of different salts showed a significant decrease of the surface potential following the order: $\text{NaPF}_6 > \text{NaClO}_4 > \text{NaSCN} > \text{NaC}_7\text{H}_7\text{SO}_3 > \text{NaBF}_4 > \text{NaI} > \text{NaNO}_3 > \text{NaBr} > \text{NaCl} > \text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 > \text{NaOH} > \text{NaF}$. This sequence is consistent with the Hoffmeister series and was also observed for the acid hydrolysis of HFD and in the acid-base equilibrium of CDP, both in solutions containing SB3-14, 1.0 mM HCl and 25 °C. Results from these studies suggested that the micellar surface becomes more negatively charged with anion incorporation attracting H_3O^+ ions from solution. Therefore, the local pH of the micellar pseudophase is decreased favoring acid catalyzed reactions. The order for anion binding to the micelle is ion-specific and depends on the free-energies of hydration of each anion and its transference from aqueous to micellar phase.

Keywords: Phosphate diester, alpha nucleophiles, reaction mechanism, zwitterionic micelles, SB3-14 and incorporation ion-specific.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01.	Modelo esquemático das interações de estruturas cristalinas do estado de transição de uma reação catalisada pela fosfatase ácida.....	19
Figura 02.	Diagramas de coordenada de reação onde o estado de transição é mais estabilizado do que no estado fundamental.....	20
Figura 03.	Diagrama simplificado de coordenada de reação para a transferência do grupo fosforila.....	23
Figura 04.	Alguns nucleófilos detentores de efeito alfa.....	27
Figura 05.	Gráfico de $\log k_{\text{obs}}$ versus pH para o ataque nucleofílico da NH_2OH no B2,4DNFF e da hidrólise espontânea do B2,4DNFF a 25°C	28
Figura 06.	Dependência dos comprimentos de ligação C-O e S-O _{gs} com o $\text{p}K_{\text{a}}$ do grupo de saída em monoésteres de sulfato.....	33
Figura 07.	Mapa de cargas efetivas para a reação $\text{S}_{\text{N}}2$ entre a hidroxilamina e o 2,4DNFDEF.....	36
Figura 08.	Estrutura geral das sulfobetainas.....	38
Figura 09.	Variação de algumas propriedades da solução em função da concentração de surfactante: detergência; pressão osmótica; condutividade equivalente e tensão superficial.....	39
Figura 10.	Representação esquemática de uma micela esférica iônica, indicando a camada de Stern e a dupla camada elétrica de Gouy e Chapman.....	41
Figura 11.	Representação esquemática da estrutura da dupla camada elétrica, segundo modelo de Stern.....	43
Figura 12.	Modelo das esferas concêntricas para surfactantes dipolares iônicos.....	46
Figura 13.	(A) Efeito dos íons iodeto no potencial zeta, em presença de micelas com 0.05 M SB3-10, SB3-12, SB3-14 and SB3-16, à 25.0°C e pH 9.0; (B) Efeito sobre k_{obs} em função da $[\text{KI}]$ para a reação do I^- e MeONs em H_2O , 0.05 M SB3-10, SB3-12, SB3-14 e SB3-16, à 25.0°C , 0.01 M de tampão borato, pH 9,0.....	48

Figura 14.	Espectros sucessivos de UV/Vis da reação entre 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, pH=9,25 e $\mu=1,0$ M (KCl).....	73
Figura 15.	Absorbância em $\lambda_{\max}=360$ nm versus o tempo da reação entre 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, pH=9,25 e $\mu=1,0$ M (KCl).....	74
Figura 16.	(A) Constante de velocidade observada (k_{obs}) em função da força iônica, para a reação entre 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C e na [KOH]=0,04 M, 0,2 M, e 0,4 M; (B) Constante de velocidade (k_{obs}) calculada para força iônica igual a zero ($\mu=0$), em função da concentração de hidróxido de potássio (KOH).....	75
Figura 17.	Variação da constante de velocidade observada (k_{obs}) em função do pH, para a reação entre 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, $\mu=1,0$ M (KCl) p/ pH \leq 12 e $\mu=0$ p/ pH $>$ 12.....	76
Figura 18.	Curvas de distribuição de diferentes espécies químicas de hidroxilamina presentes no meio reacional em função do pH.....	77
Figura 19.	Valores de k_{obs} para a reação entre 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, em função do pH.....	78
Figura 20.	(A) Gráfico de k_{obs} versus [NH ₂ OH], para a reação com 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) a 25 °C, $\mu=1,0$ M (KCl), pH=9,0 e [KHCO ₃]=0,01 M. (B) Gráfico de k_{obs} versus [KOH], para a reação com 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) a 25 °C, $\mu=1,0$ M (KCl).....	79
Figura 21.	Constante de velocidade observada (k_{obs}), em função da concentração de nucleófilos (A) MeNHOH, NH ₂ OH, (Me) ₂ NOH, NH ₂ OMe. (B) HOO ⁻ , NH ₂ NH ₂ , na reação com o 2,4DNFEF, a 25 °C, $\mu=1,0$ M (KCl), [KHCO ₃]=0,01 M e pH=9,0.....	80
Figura 22.	Gráfico de Brønsted, correlacionando o efeito catalítico de α -nucleófilos e nucleófilos comuns na reação com 2,4DNFEF. Os pontos fechados, correspondem a dados deste trabalho a 25 °C e os pontos abertos, á catálise pelo hidróxido e outros ânions oxigenados na reação com 2,4-dinitrofenil metil fosfato a 39 °C.....	84
Figura 23.	Diagrama simplificado de coordenada de reação para a transferência do grupo fosforila entre os grupos P-Nü e P-OR. Em pontilhado apresenta-se uma trajetória mecanística qualitativa para a reação do 2,4DNFEF com α -nucleófilos e o ponto representa a posição calculada do E.T. no diagrama.....	86

Figura 24.	Espectros de ^1H NMR (região aromática) da reação entre 2,4DNFEF (0,06 M) e (A) H_2O , após 20 horas em 25 °C e pH=13,0 e (B) NH_2OH (0,35 M), após 5, 50 e 150 minutos em 35 °C e pH=7,0.....	88
Figura 25.	Espectros de ^1H NMR (região alifática) da reação entre 2,4DNFEF (0,06 M) e (A) H_2O , após 20 horas em 25 °C e pH=13,0 e (B) NH_2OH (0,35 M), após 5, 112 e 150 min. em 35 °C e pH=7,0.....	89
Figura 26.	Espectros de ^{31}P NMR para a reação entre 2,4DNFEF (0,06 M) e (A) H_2O , após 20 horas em 25 °C e pH=13,0 e (B) NH_2OH (0,35 M), após 0, 57, 121 e 150 min. em 35 °C e pH=7,0.....	90
Figura 27.	Espectros de ^1H NMR (região aromática) após 4,0 horas de reação, aproximadamente, entre 2,4DNFEF (0,01 M) e (A) NH_2OMe (2,0 M), (B) Me_2NOH (2,0 M) e (C) MeNHOH (2,0 M), em D_2O , 25 °C, pH=9,0.....	92
Figura 28.	Espectro de UV/Vis da mistura reacional de 4-(<i>N,N</i> -dimetilamino) benzaldeído e os produtos da reação entre hidroxilamina e (A) 2,4-dinitrofenil dietil fosfato; (B) 2,4-dinitrofenil etil fosfato.....	95
Figura 29.	(A) Espectro de ^1H RMN da mistura padrão, contendo ácido succínico (0,01 M), ácido fumárico (0,199 M) e hidroxilamina (0,0498 M). (B) Espectro de ^1H RMN após 24 horas de reação entre 2,4DNFEF ($2,20 \times 10^{-3}$ M), hidroxilamina (0,10 M) e ácido fumárico (0,196 M), a 25 °C e pD=8,09.....	97
Figura 30.	Cromatograma de CG/EM da mistura padrão de (AS) ácido succínico ($t_R=12,17$ min.) e (AF) ácido fumárico ($t_R=12,70$ min.), previamente derivatizados.....	99
Figura 31.	Cromatograma de CG/EM do produto da reação entre diester, NH_2OH e ácido fumárico em D_2O , previamente derivatizado. Os sinais com $t_R=10,64$, 12,07 e 12,66 min. correspondem aos ésteres Bis(trimetilsilil) etil fosfato (FE), Bis(trimetilsilil) succinato (AS) e Bis(trimetilsilil) fumárate (AF), respectivamente.....	100
Figura 32.	Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma (Figura 31) em $t_R=12,07$ min., indicado para ser o diéster do ácido succínico deuterado (AS).....	101
Figura 33.	Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma (Figura 31) em $t_R=12,66$ min., indicado para ser o diéster do ácido fumárico (AF).....	101
Figura 34.	Gráfico de potencial zeta (ζ_m) em função da concentração de sais: NaF, NaOH, $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$, NaCl, NaBr, NaNO_3 , NaI, NaBF_4 , $\text{NaC}_7\text{H}_7\text{SO}_3$, NaSCN, NaClO_4 e NaPF_6 na presença de SB3-14 (0,05 M) e tetraborato de sódio ($3,0 \times 10^{-3}$ M), a 25 °C e pH=9,0.....	106

Figura 35.	Gráfico de energia livre de transferência (ΔG_{tr}^0) de ânions da fase aquosa para a superfície de micela zwitteriônica de SB3-14 em função da energia livre de hidratação (ΔG_{hid}^0).....	110
Figura 36.	Influência da concentração do CDP na intensidade fluorescente do pireno ($2,0 \times 10^{-6}$ M), em soluções livre de sais contendo 0,05 M de SB3-14 ou com sais de perclorato de sódio (0,05 M) ou tosilato de sódio (0,05 M).....	111
Figura 37.	(A) Espectros sucessivos de UV/Vis da reação entre HFD ($1,10 \times 10^{-5}$ M) e ácido clorídrico (HCl, $5,0 \times 10^{-3}$ M) a 25 °C e na presença de micelas de sulfobetaína (SB3-14, 0,05 M) (B) Absorbância em $\lambda_{max}=286$ nm <i>versus</i> o tempo da reação.....	113
Figura 38.	Gráfico de $\log k_{obs}$ para a hidrólise do 2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano ($1,10 \times 10^{-5}$ M) em função de \log [ácido (HX)]; sendo X=Cl; Br; NO ₃ e ClO ₄ , na presença de SB3-14 (0,05 M) e a 25 °C..	114
Figura 39.	Variação da constante de velocidade observada (k_{obs}), para a hidrólise do 2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de SB3-14, na presença de HCl $1,0 \times 10^{-3}$ M e $5,0 \times 10^{-3}$ M e a 25,0 °C.....	115
Figura 40.	Gráfico de $-\log k_{obs}$ para a hidrólise do 2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração dos surfactantes: X=10; X=12; e X=14, na presença de HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C.....	116
Figura 41.	Gráfico de k_{rel} para a hidrólise do 2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de surfactante SB3-14, na presença de HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M); HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e NaClO ₄ (0,05 M); HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M), NaClO ₄ (0,05 M) e Na ₂ PF ₆ (0,01 M), e a 25,0 °C.....	117
Figura 42.	Gráfico de $\log k_{rel}$ para a hidrólise do 2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de NaCl; NaBr; NaNO ₃ ; NaBF ₄ ; NaC ₇ H ₇ SO ₃ ; NaI; NaClO ₄ ; NaPF ₆ , na presença de SB3-14 (0,05 M), HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C.....	118
Figura 43.	Gráfico da absorbância do CDP ($8,0 \times 10^{-5}$ M) em 250 nm em função do pH medido e do aumento da concentração de NaClO ₄ na presença de HCl ($1,0 \times 10^{-3}$ M), SB3-14 (0,05 M) e a 25 °C.....	121
Figura 44.	Gráfico da dependência do pH aparente (pH_{ap}) calculado a partir da Eq. 34, em função do aumento da concentração de NaClO ₄ em soluções contendo HCl ($1,0 \times 10^{-3}$ M) e SB3-14 (0,05 M).....	123
Figura 45.	Gráfico da variação da energia livre de ativação ($\Delta\Delta G^\ddagger$) em função da energia livre de transferência (ΔG_{tr}^0) de anions da fase aquosa para a interfase micelar.....	124

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01.	Constantes de velocidade para as reações não catalisadas (k_{non}) e catalisadas (k_{cat}) por diversas enzimas.....	18
Tabela 02.	Constantes de velocidade observada (k_{obs}) em força iônica ($\mu=0$ e 1), para a reação entre 2,4DNFEF ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C em diferentes pHs.....	75
Tabela 03.	Constantes de velocidade de segunda ordem (k_2) e dissociação utilizadas no ajuste da curva do gráfico da Figura 17.....	79
Tabela 04.	Constantes de velocidade de segunda ordem (k_2) para a reação $S_{\text{N}}2(\text{P})$ entre diferentes nucleófilos e 2,4DNFEF.....	81
Tabela 05.	Coefficientes de Brønsted para as reações entre diferentes ésteres de 8-dimetilamino-1-naftil fosfato e nucleófilos oxigenados.....	84
Tabela 06.	Porcentagem de ataque nucleofílico no anel ($S_{\text{N}}\text{Ar}$) e no átomo de fósforo ($S_{\text{N}}2(\text{P})$), calculados a partir dos dados de ^1H RMN.....	93
Tabela 07.	Dados dos sinais de ^1H RMN após 24 horas de reação entre 2,4DNFEF, hidroxilamina e ácido fumárico, em D_2O , $\text{pD}=8,09$ e a 25 °C.....	98
Tabela 08.	Parâmetros calculados a partir do potencial zeta para o efeito de incorporação de diferentes ânions em micelas de SB3-14.....	107
Tabela 09.	Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos dados da reação de hidrólise do 2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função do aumento da concentração de diferentes sais, na presença de SB3-14 (0,05 M), HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C.....	120

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Abs	Absorbância
α -Nuc	nucleófilo com efeito alfa
B2,4DNFF	bis(2,4-dinitrofenil) fosfato
β	constante de Brønsted
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas
CPD	4-carboxi-1- <i>n</i> -dodecylpiridinium
CMC	concentração micelar crítica
DNA	ácido desoxirribonucléico
ΔG	energia livre de Gibbs
HFD	2-(<i>p</i> -heptoxifenil)-1,3-dioxolano
HOOH	peróxido de hidrogênio
δ	deslocamento químico
e	carga do elétron
EPR	espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica
eq.	equilíbrio
E.T.	estado de transição
ϵ_0	permitividade no vácuo
ϵ	permitividade relativa do meio
ψ	potencial eletrostático
<i>F</i>	constante de Faraday
gs	grupo de saída
<i>K</i>	constante de equilíbrio
<i>K</i> _s	constante de associação
<i>k</i>	constante da velocidade de reação
λ	comprimento de onda
MHz	megaHertz
M	molar = mol.L ⁻¹
MeNHOH	<i>N</i> -metil hidroxilamina
Me ₂ NOH	<i>N,N</i> -dimetil hidroxilamina
<i>m/z</i>	razão massa / carga de um íon
μ	força iônica
μ_e	mobilidade eletroforética
n_i^0	concentração do íon na solução
NH ₂ OH	hidroxilamina

NH ₂ OMe	O-metil hidroxilamina
NH ₂ NH ₂	hidrazina
N _{ag}	número de agregação
nuc	nucleófilo
pD	medida da concentração de íons deutério
pH	medida da concentração de íons hidrogênio
pK	medida da constante de equilíbrio
p.f.	ponto de fusão
R	constante universal dos gases
RMN	ressonância magnética nuclear
RNA	ácido ribonucléico
SB3-10	<i>N</i> -decil- <i>N,N</i> -dimetilamônio-1-propanosulfonato
SB3-12	<i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamônio-1-propanosulfonato
SB3-14	<i>N</i> -tetradecil- <i>N,N</i> -dimetilamônio-1-propanosulfonato
S _N 1	mecanismo de substituição nucleofílica unimolecular
S _N 2	mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular
S _N 2(P)	mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular sobre o átomo de fósforo
S _N Ar	mecanismo de substituição nucleofílica aromática
T	temperatura
TANEP	dimetil 8- <i>N,N</i> -dimetilamônio-1-naftilfosfato
TMS	tetrametilsilano
t _{1/2}	tempo de meia vida de uma reação
t _R	tempo de retenção
UV/Vis	espectroscopia de ultravioleta e visível
z _i	carga do íon
ζ	potencial zeta
2,4DNF	2,4-dinitrofenolato e/ou 2,4-dinitrofenol
2,4DNFDEF	2,4-dinitrofenil dietil fosfato
2,4DNFEF	2,4-dinitrofenil etil fosfato
2,4DNFF	2,4-dinitrofenil fosfato
2,4DNFH	<i>N</i> - ou <i>O</i> -(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina
2,4DNFMF	2,4-dinitrofenil metil fosfato
4NFDEF	4-nitrofenil dietil fosfato

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. JUSTIFICATIVA.....	15
1.2. ÉSTERES DE FOSFATO.....	17
1.2.1. Catálise Enzimática.....	17
1.2.2. Modelos de Transferência do Grupo Fosforila.....	21
1.2.3. Nucleófilos com Efeito Alfa.....	26
1.2.4. Relações Lineares de Energia Livre e Métodos de Análise de Mecanismos.....	30
1.2.4.1. Relações de Hammett.....	30
1.2.4.2. Relações de Brønsted.....	32
1.2.4.3. Carga efetiva.....	34
1.3. SURFACTANTES.....	36
1.3.1. Características e Propriedades dos Surfactantes.....	38
1.3.1.1. Concentração micelar critica (CMC).....	38
1.3.1.2. Número de agregação (N_{ag}).....	40
1.3.1.3. Estrutura, forma e tamanho.....	40
1.3.1.4. Potencial de superfície.....	43
1.3.1.5. Efeito da ligação de íons em micelas zwitteriônicas.....	45
1.3.2. Catálise Micelar.....	49
1.3.2.1. Modelos para reações bimoleculares em meio micelar.....	51
2. OBJETIVOS.....	55
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	57
3.1. EQUIPAMENTOS E PROGRAMAS COMPUTACIONAIS.....	57
3.2. REAGENTES.....	58
3.3. PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS E DEMAIS COMPOSTOS.....	59
3.3.1. Síntese do 2,4-Dinitrofenil Etil Fosfato (2,4DNFEF).....	59
3.3.2. Síntese do 2-(<i>p</i> -Heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD).....	60
3.3.3. Síntese do 4-Carboxi-1- <i>n</i> -dodecilpiridínio (CDP).....	62
3.3.4. Síntese do Toluenosulfonato de Sódio.....	62
3.4. IDENTIFICAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS.....	63
3.4.1. Identificação de Hidrazina.....	63
3.4.2. Identificação de Ácido Succínico.....	64

3.4.2.1. Experimentos em ¹ H RMN.....	64
3.4.2.2. Experimentos em CG/EM.....	65
3.5. TITULAÇÕES.....	65
3.5.1. Espectrofotométricas.....	65
3.5.2. Potenciométricas.....	66
3.6. MEDIDAS DE ELETROFORESE CAPILAR.....	66
3.7. MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA.....	67
3.8. MEDIDAS CINÉTICAS.....	68
3.8.1. Estudo com 2,4-Dinitrofenil Etil Fosfato (2,4DNFEF).....	69
3.8.2. Estudo com 2-(<i>p</i> -Heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD).....	70
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	71
4.1. ESTUDO DA REAÇÃO ENTRE 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO DE LÍTIO COM α-NUCLEÓFILOS.....	72
4.1.1. Estudo Cinético por Espectrofotometria de UV/Vis.....	73
4.1.1.1. Reação entre 2,4DNFEF e Hidroxilamina.....	73
4.1.1.2. Reação entre 2,4DNFEF e Hidroxilaminas Metiladas, Hidrazina e Peróxido de Hidrogênio.....	80
4.1.1.3. Relação Linear de Energia Livre e Carga Efetiva.....	83
4.1.2. Estudo de Espectroscopia de RMN.....	87
4.1.3. Identificação de Intermediários.....	93
4.1.3.1. Identificação de Hidrazina.....	93
4.1.3.2. Identificação de Ácido Succínico.....	96
4.1.4. Considerações Finais.....	102
4.2. ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DE ÍONS EM MICELAS ZWITERIÔNICAS DE SULFOBETAÍNAS.....	104
4.2.1. Estudo por Eletroforese Capilar.....	105
4.2.2. Estudo por Espectroscopia de Fluorescência.....	110
4.2.3. Estudo Cinético por Espectrofotometria de UV/Vis.....	112
4.2.4. Titulação Potenciométrica e Espectrofotométrica.....	121
4.2.5. Considerações Finais.....	123
5. CONCLUSÕES.....	126
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	128
APÊNDICES	
ARTIGOS PUBLICADOS	

1. INTRODUÇÃO

1.1. JUSTIFICATIVA

O crescente interesse na compreensão dos detalhes mecanísticos de reações químicas, especialmente de cunho biológico, tem promovido o desenvolvimento de uma grande variedade de técnicas, entre elas, pode-se citar as que envolvem ressonância magnética nuclear, difração de raios-X, eletroforese, e modificação estrutural. Todas desenvolvidas com o objetivo de auxiliar a modelagem do sítio ativo e o entendimento da natureza dos estados de transição nas reações catalisadas por enzimas.¹

Acredita-se que a base físico-química para o aumento na velocidade de uma reação catalisada por enzimas está ancorada em fatores eletrostáticos e estruturais, os quais aceleram a conversão dos reagentes a produtos por diminuir a energia do estado de transição ou aumentar a energia do estado reagente. Algo prático e muito importante é o fato que análogos do estado de transição podem ser inibidores potentes de reações enzimáticas, o que tem sido considerado uma meta crucial para a síntese de novos fármacos. Isto, contudo, é limitado pelos poucos aspectos conhecidos e compreendidos da química das enzimas, despertando assim, um grande interesse crescente no estudo destes sistemas.¹

As reações de transferência do grupo fosforila são vitais para os sistemas vivos, pois os diésteres de fosfato estão presentes em diversas coenzimas e nas estruturas do DNA e do RNA, os quais são responsáveis pela transmissão da informação genética.^{2, 3} Monoésteres de fosfato derivados de tirosina, serina e treonina estão presentes em diversos processos de sinalização e regulação da atividade biológica.⁴ E ainda, ésteres fosfóricos são utilizados como pesticidas e inseticidas, reagentes para polímeros organofosforados, plastificantes, complexantes de metais pesados, e também como armas químicas.^{5, 6}

Muitos pesquisadores têm estudado métodos para destruir uma grande quantidade de ésteres de fosfato que são nocivos para o meio ambiente e para os seres vivos, principalmente aqueles que envolvem pesticidas e gases de guerra como Tabun, Sarin, VX, Paraoxon, entre outros. A eliminação destes compostos

deve ocorrer a partir de reações rápidas, simples e com baixo custo, levando em consideração a toxidez dos produtos e intermediários formados. Neste sentido, o estudo de reações de substituição nucleofílica utilizando α -nucleófilos representam uma alternativa promissora para a degradação dessas estruturas, além de auxiliar numa melhor compreensão do mecanismo de transferência do grupo fosforila em sistemas biológicos.

Outro aspecto importante relacionado a sistemas biológicos, são os surfactantes naturais, que também desempenham funções vitais nos organismos vivos, como é o caso dos lipídios, fosfolipídios, esfingolipídios, ácidos biliares, derivados de colesterol, lecitinas e ácidos cólicos.⁷ Outros exemplos são os surfactantes zwitteriônicos, como as fosfocolinas e esfingomiélinas, que fazem parte da dupla camada lipídica de membranas biológicas.⁸

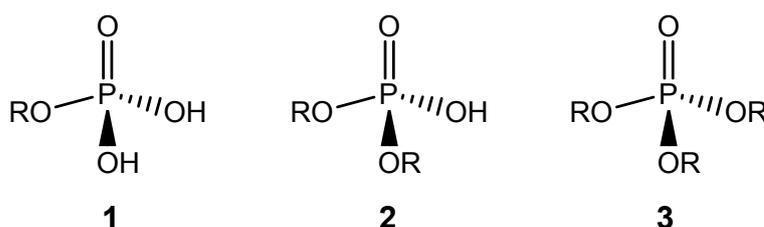
Uma das características mais importantes destas estruturas é a sua capacidade de solubilizar substâncias em água, além de diminuir a tensão superficial e interfacial de soluções.^{9, 10} Estas propriedades permitem que os surfactantes tenham muitas aplicações industriais, principalmente envolvendo lubrificação, emulsificação, detergência, capacidade espumante, molhabilidade, dispersão de fases e solubilização. Desta forma, podemos encontrá-los em diversos produtos do nosso cotidiano, como por exemplo, em materiais de higiene e limpeza, tintas, corantes, fibras, plásticos, semicondutores, alimentos, produtos farmacêuticos, pesticidas, agentes de flotação de minérios, entre outros produtos de origem petroquímica.^{10, 11}

Além da aplicação industrial, os surfactantes são utilizados em vários estudos de reatividade química, velocidade e equilíbrio de uma ampla variedade de reações. Este interesse da comunidade acadêmica pelos estudos envolvendo surfactantes aumentou muito, principalmente depois que agregados micelares foram utilizados na modelagem de sistemas biológicos, mimetizando a catálise enzimática.^{11, 12}

Desde então, muitos modelos surgiram para explicar o comportamento das micelas e de íons na superfície, mas apesar dos estudos na área de eletroquímica, fenômenos de superfícies, e na química de colóides e interfaces, a quantificação das concentrações iônicas em interfaces zwitteriônicas e as forças que regem sua afinidade continuam sendo uma incógnita. Assim, o estudo da incorporação de íons em micelas de sulfobetaínas se faz necessário, principalmente no que diz respeito à compreensão de fenômenos interfaciais relacionados a membranas biológicas.

1.2. ÉSTERES DE FOSFATO

Ésteres fosfóricos podem ser classificados em três categorias de acordo com o número de radicais alquilas e/ou arilas presentes: (i) monoésteres (**1**); (ii) diésteres (**2**) e; (iii) triésteres (**3**), apresentando um, dois e três substituintes orgânicos, respectivamente.



Os monoésteres e diésteres também podem ser classificados como ácidos monopróticos ou dipróticos dependendo do número de hidroxilas presentes na estrutura. Assim, em determinado pH pode haver várias espécies, com diferentes reatividades, envolvidas na reação de hidrólise destes ésteres.

Em muitos casos, as ligações RO-P são muito estáveis e o tempo de meia vida ($t_{1/2}$) para a hidrólise de alguns ésteres de fosfato pode ultrapassar milhares de anos. Citamos como exemplo, a hidrólise espontânea do DNA em solução neutra, que é extremamente lenta.¹³ Entretanto, essa reação de hidrólise pode ter sua constante de velocidade aumentada em aproximadamente 10^{17} vezes com a utilização de catalisadores eficientes.¹⁴ Em sistemas biológicos, esta catálise é realizada pelas cinases e fosfatases que sintetizam e clivam a ligação P-O, respectivamente.² Um exemplo, é o aumento de velocidade de reação de 10^{15} vezes, para a hidrólise da forma dianiônica do metil fosfato na presença da fosfatase alcalina de *Escherichia coli*.¹⁵

Para melhor entender o aumento na velocidade de reação produzida pelas enzimas, veremos na sequência aspectos do mecanismo enzimático.

1.2.1. CATÁLISE ENZIMÁTICA

A velocidade de uma reação química pode ser aumentada na presença de uma substância, comumente conhecida como catalisador, a qual deve possuir

algumas características essenciais, tais como: (i) aumentar a velocidade da reação quando presente em pequenas quantidades; (ii) deve ser regenerado no final da reação, mantendo-se quimicamente inalterado e por fim; (iii) não pode alterar as variações de entalpia e de energia livre de equilíbrio, ou seja, o valor da constante de equilíbrio da reação deve manter-se inalterado. Em geral, um catalisador atua na etapa determinante da velocidade, diminuindo a energia livre de ativação em relação à etapa determinante de uma reação não-catalisada.¹⁶

O aumento na constante de velocidade de uma reação é obtido com muita eficiência por enzimas em sistemas biológicos, que podem acelerar uma reação por fatores que variam entre 10^6 e 10^{23} vezes.¹⁷ Na **Tabela 1** apresenta-se alguns exemplos de constantes de velocidade de reações em presença (k_{cat}) e ausência (k_{non}) de enzimas.¹⁸ É importante notar que uma reação que levaria 10^{12} anos para ocorrer em condições normais, na presença da enzima frutose-1,6-difosfatase, leva apenas 0,033 segundos.

Tabela 1. Constantes de velocidade para as reações não catalisadas (k_{non}) e catalisadas (k_{cat}) por diversas enzimas.¹⁸

Enzima	k_{non}, s^{-1}	k_{cat}, s^{-1}	k_{cat} / k_{non}
frutose-1,6-difosfatase	$2,0 \times 10^{-20}$	21,0	$1,0 \times 10^{21}$
nuclease	$7,0 \times 10^{-16}$	95,0	$1,4 \times 10^{17}$
beta-amilase	$1,9 \times 10^{-15}$	1400,0	$7,4 \times 10^{17}$
fumarase	$3,5 \times 10^{-14}$	880,0	$2,5 \times 10^{16}$
jurease	$1,2 \times 10^{-11}$	36000,0	$3,0 \times 10^{15}$
cloroacrilato dehalogenase	$2,2 \times 10^{-12}$	3,8	$1,7 \times 10^{12}$
carboxipeptidase	$4,4 \times 10^{-11}$	240,0	$5,4 \times 10^{12}$
citidina deaminase	$2,7 \times 10^{-10}$	300,0	$1,1 \times 10^{12}$
fosfotriesterase	$2,0 \times 10^{-8}$	2100,0	$1,0 \times 10^{11}$
diidroorotato desidrogenase	$3,2 \times 10^{-11}$	1,2	$3,7 \times 10^{10}$

Embora as enzimas e os catalisadores químicos sejam governados pelas mesmas leis naturais, as enzimas apresentam diferenças em vários aspectos, entre elas, uma excepcional especificidade para com certos substratos, o que proporciona reações com uma mínima formação de subprodutos. E ainda, as condições ótimas

para uma reação enzimática são geralmente mais brandas, em baixas temperaturas, pH neutro e em pressão atmosférica, diferente da catálise química que freqüentemente exige condições mais drásticas. No entanto, estudos *in vitro* têm descrito algumas enzimas, cujas condições ótimas de ação ocorrem em meios ácidos ou básicos e em temperaturas mais elevadas que as observadas nos organismos vivos. Isso tem despertado um grande interesse no estudo e na aplicação destas enzimas em diferentes processos industriais.¹⁹

Um grupo importante de enzimas biológicas, que mediam a transferência do grupo fosforila, são as fosfatases. Um exemplo de transferência de grupo fosforila com importante participação de resíduos de histidina ocorrem na família das fosfatases ácidas²⁰, nas quais estudos de cristalografia de raios-X²¹, mutagênese e Relações Lineares de Energia Livre²², indicam que o grupo fosfato do fosfomonoéster é ancorado no sítio ativo por ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos carregados positivamente e o estado de transição é formado pela interação com uma histidina neutra e um ácido aspártico (**Figura 1**).

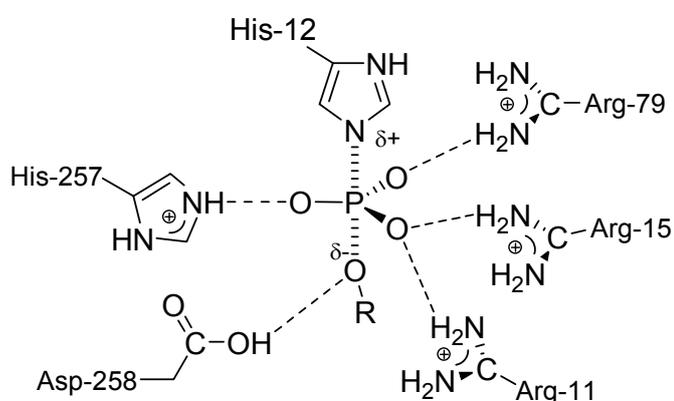


Figura 1. Modelo esquemático das interações de estruturas cristalinas do estado de transição de uma reação catalisada pela fosfatase ácida.²¹

O modelo mais antigo que visa explicar catálise enzimática e talvez o mais familiar é o da “chave-fechadura” que propõe que a ligação entre o substrato e o sítio ativo da enzima resulta em uma conformação reativa do substrato.^{8, 23} Outra proposta seria a da desestabilização do estado fundamental, ou seja, o catalisador deve estabilizar mais o estado de transição do que o estado fundamental^{2, 17, 24, 25}, como pode ser visualizado na **Figura 2**.¹⁷ O diagrama de coordenada de reação para uma reação qualquer, cujo substrato (S) transforma-se em produto (P), ocorre

com uma barreira de ativação de ΔG_a^\ddagger e uma constante de velocidade de k_a (**Figura 2A**). Na **Figura 2B**, a enzima 1 (E_1) estabiliza igualmente o estado fundamental (GS) e o estado de transição (TS), sendo então que $\Delta G_b^\ddagger = \Delta G_a^\ddagger$ e $k_b = k_a$, e a enzima não funciona como um catalisador. No caso da **Figura 2C**, a enzima 2 (E_2) estabiliza mais o estado de transição do que o estado fundamental de forma que $\Delta G_c^\ddagger < \Delta G_a^\ddagger$, e $k_c > k_a$, e a enzima atua como um catalisador.¹⁷

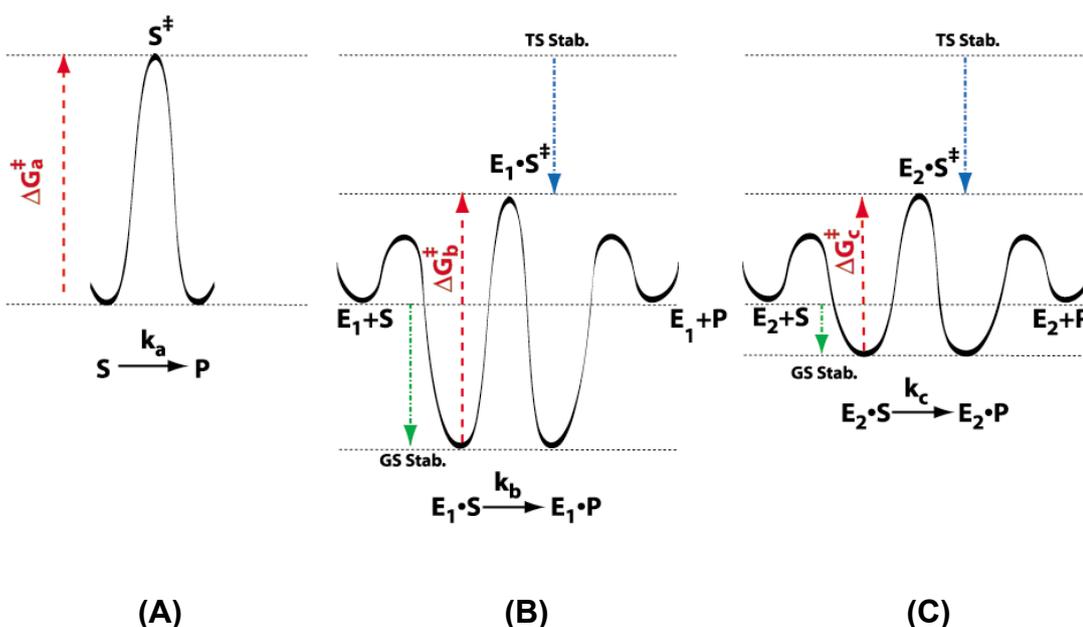


Figura 2. Diagramas de coordenada de reação, onde em **(C)** o estado de transição é mais estabilizado do que no estado fundamental **(A)**.¹⁷

Esta estabilização pode ocorrer através de forças específicas entre o substrato e a enzima, como interações eletrostáticas, e/ou estéricas, ligação de hidrogênio ou efeitos de solventes.²⁶ O fato é que devido às diferentes interações, o estado de transição (E.T.) fica mais estabilizado, provavelmente devido ao catalisador ser mais complementar a estrutura do E.T. do que ao estado fundamental.²⁵

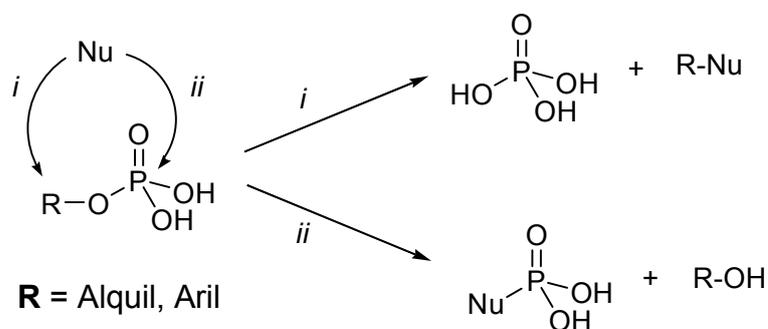
Mas a questão é, porque que a enzima é capaz de acelerar uma reação e como imitá-la? Podemos atribuir as altas velocidades das enzimas a três fatores primordiais: (i) as interações que a enzima faz com o substrato, onde podem ocorrer ligações de hidrogênio e/ou atração eletrostática, entre outras, estabelecendo assim uma adequada aproximação e orientação com os grupos responsáveis pela catálise no sítio ativo; (ii) à mudança de conformação que a enzima adquire após a complexação com o substrato, a qual obriga o substrato a atingir uma conformação

parecida com o estado de transição, diminuindo assim a energia de ativação da reação e; (iii) ao aumento da nucleofilicidade de algumas espécies presentes no sítio ativo, já que em muitos casos o centro apolar da enzima faz com que o nucleófilo perca sua camada de solvatação e torne-se mais reativo.

De fato, muitas técnicas vem sendo empregadas, como a cristalografia de raios-X, a ressonância magnética nuclear, e o dicroísmo circular, na busca de desvendar a estrutura tridimensional das enzimas e entender melhor o seu funcionamento,²⁷ facilitando assim a criação de modelos que possam imitar as características das enzimas. Dentro dos muitos modelos existentes, pode-se citar os miméticos que tentam imitar o sítio ativo das enzimas como um todo, e os não-miméticos que tentam caracterizar determinada ação enzimática.^{13, 28} Os estudos dos modelos não-miméticos seguem duas linhas de pesquisa: uma voltada para os estudos dos complexos de inclusão²⁹, que modelam as interações enzima-substrato, como por exemplo os calixarenos, éteres de coroa e ciclodextrinas^{30, 31}, e o outro voltado para os princípios físico-químicos que governam as reações no sítio ativo.

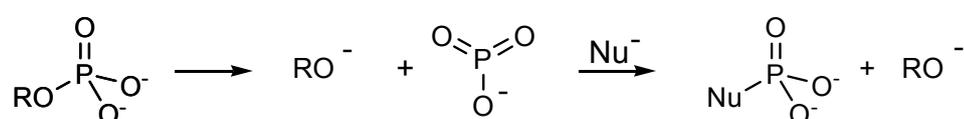
1.2.2. MODELOS DE TRANSFERÊNCIA DO GRUPO FOSFORILA

As transferências do grupo fosforila são reações de substituição nucleofílica, cujos mecanismos são conhecidos e podem ocorrer: (i) com o ataque do nucleófilo ao átomo de carbono da ligação P-O-C e com a quebra da ligação C-O, o grupo fosfato é substituído pelo nucleófilo e; (ii) com o ataque do nucleófilo sobre o átomo de fósforo central, deslocando o álcool ou alcóxido via quebra da ligação P-O (Esquema 1).



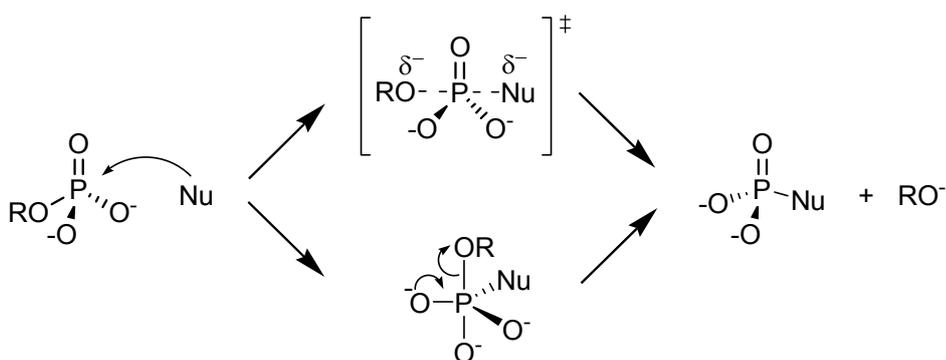
Esquema 1

O mecanismo via quebra da ligação C-O ocorre preferencialmente em pHs mais baixos, em que o grupo de saída formado é o ácido fosfórico neutro. Já em pHs mais altos, quando o grupo fosfato do substrato possui pelo menos uma carga negativa, a hidrólise ocorre com quebra da ligação P-O, podendo seguir três caminhos: dissociativo, associativo e concertado.^{5, 32} O mecanismo dissociativo também conhecido como S_N1 para a química do carbono, acontece em duas etapas: à formação do íon metafosfato e o ataque do nucleófilo sobre o íon formado na etapa anterior (**Esquema 2**).



Esquema 2

O mecanismo associativo, conhecido como S_N2 para a química do carbono, apresenta-se em duas etapas, adição e eliminação. Inicialmente, ocorre então o ataque do nucleófilo sobre o átomo de fósforo tetraédrico levando à formação de um intermediário ou estado de transição pentacoordenado, conforme mostrado no **Esquema 3**.



Esquema 3

Uma maneira muito útil para visualizar os mecanismos é através do diagrama simplificado de coordenada de reação de More O'Ferrall-Jencks, conforme mostrado na **Figura 3**. Neste diagrama, observa-se uma coordenada na qual o progresso do ataque do nucleofílico é representado pelo eixo “distância P-X”, e uma segunda coordenada, referente à saída do nucleófilo, representada pelo eixo “distância P-Y”.

Observa-se que os mecanismos com mais de uma etapa de reação seguem os caminhos que acompanham as bordas do diagrama, enquanto que os mecanismos concertados seguem caminhos no interior do diagrama. Assim, os intermediários das reações que seguem os caminhos pelas bordas do diagrama correspondem ao átomo de fósforo pentacoordenado, com geometria tipo bipirâmide trigonal (ii) e a espécie trigonal (iii) que é o íon metafosfato.

A separação entre esses mecanismos é somente instrucional, pois normalmente as reações são concertadas. Geralmente, os estados de transição envolvidos nas reações de triésteres e diésteres fosfóricos estão localizados entre o mecanismo associativo e concertado, e os envolvidos nas reações de monoésteres estão entre o mecanismo dissociativo e concertado.

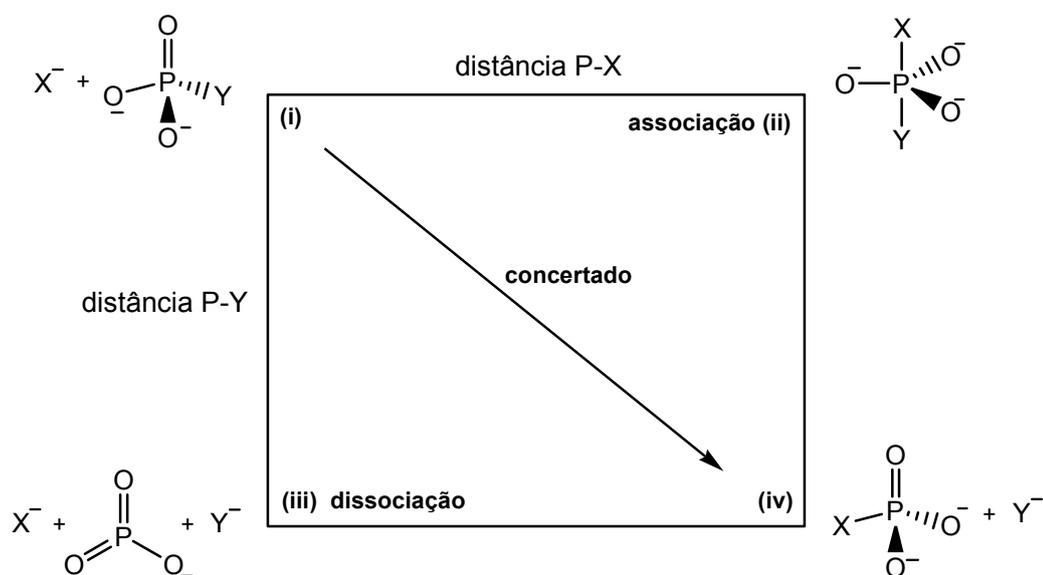


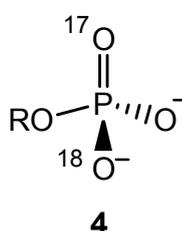
Figura 3. Diagrama simplificado de coordenada de reação para a transferência do grupo fosforila.*

Inicialmente acreditava-se que o mecanismo de hidrólise de monoésteres de fosfato em pHs neutros ou alcalinos era puramente dissociativo, semelhante ao tipo S_N1 para a química do carbono, onde a etapa determinante da velocidade de reação era a formação do ânion instável metafosfato (**Esquema 2**).³³⁻³⁵ O ânion metafosfato só existe como espécie estável na fase gasosa onde é surpreendentemente pouco

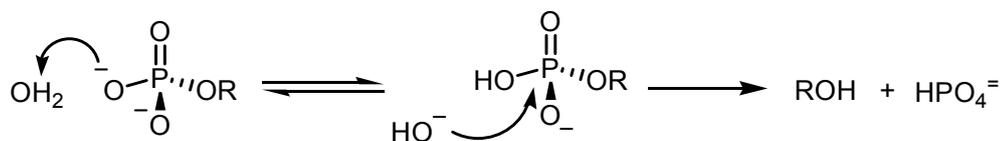
*A nomenclatura IUPAC para os mecanismos associativo, dissociativo e concertado são A_N+D_N , D_N+A_N , e A_ND_N , respectivamente.³⁶

reativo³⁷ e, como nunca foi identificado em meio aquoso, há forte discordância em relação à ocorrência do mecanismo puramente dissociativo, principalmente depois que foi observada uma certa dependência entre a constante de velocidade de reação com a basicidade dos nucleófilos, o qual indica um estado de transição levemente associado.³⁸

Além disso, a observação da inversão da configuração de um éster quiral como **4**, 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.³⁹



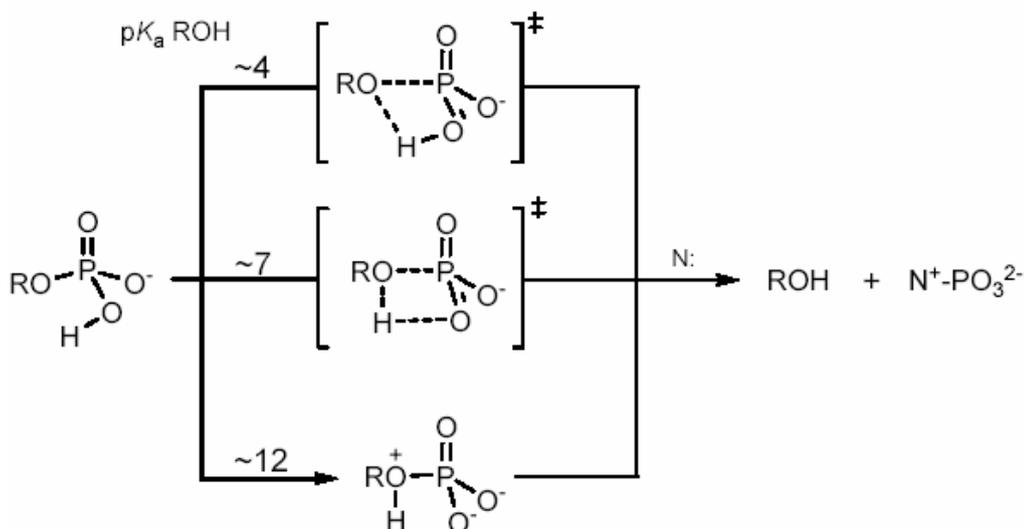
Outros estudos confirmam o mecanismo dissociativo, principalmente quando a reação de transferência do grupo fosforila é realizada em solventes não aquosos, onde o íon metafosfato passa a ser beneficiado, devido a pequena interação que ele e o grupo fosfato dianiônico tem com o solvente.^{40, 41} Ainda, existe a hipótese de um pré-equilíbrio inicial, onde o próton de uma molécula de água é transferido para a forma dianiônica e, posteriormente, aconteceria o ataque nucleofílico do íon hidróxido formado (**Esquema 4**).⁴²⁻⁴⁴



Esquema 4

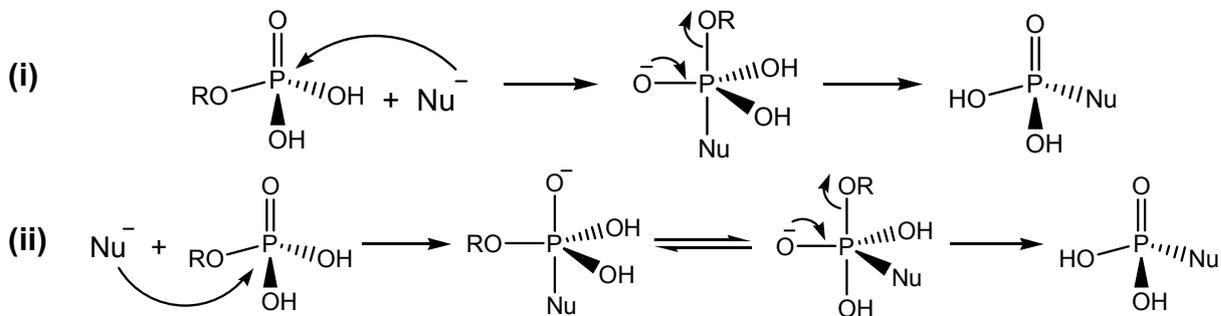
Este mecanismo envolve a transferência intramolecular de um próton para o grupo de saída como mostrado no **Esquema 5**.^{34, 40, 45, 46} No estado de transição, a transferência intramolecular do próton é pouco importante em substratos com pK_{gs} mais baixos, onde a quebra da ligação P-O parece estar mais avançada. À medida que o pK_{gs} aumenta, o comprimento da ligação P-O se torna mais curto e a transferência do próton é antecipada até a formação de um intermediário dipolar, no

qual a decomposição à produtos passa a ser a etapa determinante da velocidade da reação.⁴⁶ Em geral, a possibilidade de formação de um intermediário metafosfato não é descartada, pois a hidrólise do monoânion de fenil fosfato procede com inversão da estereoquímica, o qual indica que há um mecanismo concertado ou pré-associativo que passa por um intermediário metafosfato discreto e pouco formado.⁴⁷



Esquema 5

Os mecanismos de transferência do grupo fosforila em triésteres e diésteres de fosfatos são mais associativos que em monoésteres, de forma que tanto os nucleófilos quanto os grupos de saída ocupam as posições apicais, visto que estas ligações são mais longas e lábeis (**Esquema 6**).



Esquema 6

Assim, dois mecanismos de ataque são conhecidos: (i)²,⁴⁸ o ataque “em linha”, que ocorre quando a espécie pentacoordenada apresenta o nucleófilo e o

grupo de saída nas posições apicais e; (ii)^{2, 48} o ataque “adjacente”, em que o nucleófilo ataca pela face do grupo de saída e o intermediário formado deve rotar para deslocar o nucleófilo para a posição equatorial e deixar o grupo de saída na posição apical, na qual pode sair com maior facilidade.^{49, 50}

Portanto, os mecanismos de transferência do grupo fosforila dificilmente seguem um caminho puramente associativo ou dissociativo, mas um deles é favorecido dependendo de fatores como nucleofilicidade do grupo atacante, impedimentos eletrostáticos e estéreos, pK_a do grupo de saída, pH do meio, entre outros. De modo geral, di- e triésteres apresentam um mecanismo mais associativo que monoésteres de fosfato, cujo mecanismo tem características mais dissociativas.

O grupo de pesquisa do Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (LaCFI) tem um grande interesse pela química dos ésteres de fosfato, principalmente no que se refere à compreensão dos mecanismos, da identificação dos intermediários formados, e da modelagem da estrutura do estado de transição (E.T.). Também busca desenvolver novos catalisadores com o intuito de auxiliar na detoxificação de pesticidas estáveis no meio ambiente e gases de guerra. Neste sentido, tem-se estudado a reação de substituição nucleofílica em ésteres de fosfato utilizando nucleófilos detentores de efeito alfa, cujos efeitos serão abordados na seqüência.

1.2.3. NUCLEÓFILOS COM EFEITO ALFA

O efeito alfa (α) é definido como uma reatividade especial em decorrência de um par de elétrons livre no átomo vizinho ao centro reativo. Esta reatividade é padronizada comparando um α -nucleófilo em relação a um nucleófilo simples (desprovido de efeito alfa) com o mesmo pK_a . Segundo Jencks e Edwards^{51, 52}, um nucleófilo é considerado um nucleófilo com efeito alfa quando: (i) o átomo do centro reativo pertence ao segundo período da tabela periódica e contém densidade de carga negativa; (ii) não existem substituintes no átomo vizinho ao centro reativo; (iii) a molécula contém um grupo reativo que pode estabilizar o estado de transição e; (iv) um átomo vizinho ao centro reativo com um par de elétrons desemparelhado, que permite estabilizar o E.T. e desestabilizar o estado reagente.^{51, 52}

Dentre os nucleófilos com estas características pode-se citar: hidroxilaminas, ácidos hidroxâmicos, hidrazinas, hidroperóxidos, hipocloritos, nitritos, sulfitos e oximas, **Figura 4**.

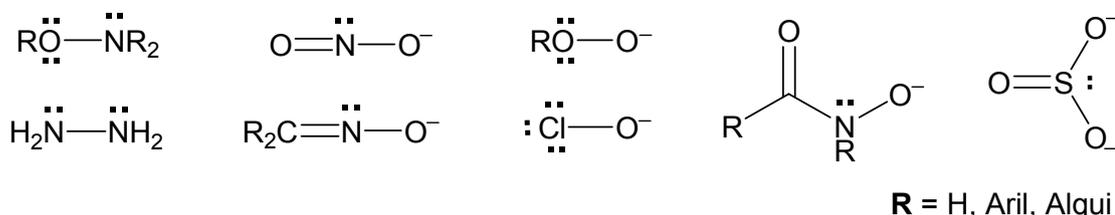
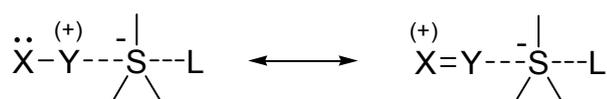


Figura 4. Alguns nucleófilos detentores de efeito alfa.

O aumento na velocidade de uma reação nucleofílica atribuída ao efeito alfa pode ter diferentes explicações: (i) os pares de elétrons desemparelhados do átomo vizinho aumentam a densidade eletrônica no centro reativo e assim, a sua nucleofilicidade; (ii) a deficiência de elétrons do átomo Y no estado de transição (**Esquema 7**), em decorrência da formação da ligação com o centro eletrofílico, é compensada e estabilizada por ressonância⁵³; e (iii) o orbital molecular ocupado do átomo vizinho desestabiliza o estado fundamental da molécula por aumentar a energia do orbital reativo (HOMO). Em consequência desta repulsão entre orbitais $p\pi$, a molécula é mais reativa que um nucleófilo simples já que a doação de um dos pares de elétrons é facilitada para diminuir a repulsão.⁵⁴



Esquema 7

Um exemplo da magnitude do efeito alfa pode ser visualizado na variação da constante de velocidade de primeira ordem em função do pH do meio, para a reação do bis(2,4-dinitrofenil) fosfato (**B2,4DNFF**) com a hidroxilamina (**Figura 5**).⁵⁵ Observa-se entre o pH = 4,0 a 6,5, um aumento na constante de velocidade (k_{obs}) em função do pH, devido a formação da espécie neutra da hidroxilamina, segundo equilíbrio do **Esquema 8**. Na região entre pH = 6,5 e 10,5, a reação independe do pH e apresenta uma constante de velocidade 1000 vezes maior que aquela para a reação de hidrólise em água. Ou seja, o tempo que a água leva para hidrolisar à

metade da concentração inicial do **B2,4DNFF** a 25 °C e a pH neutro é de 43 dias ($t_{1/2}$), mas na presença de hidroxilamina esta mesma quantidade é clivada em 1 hora.

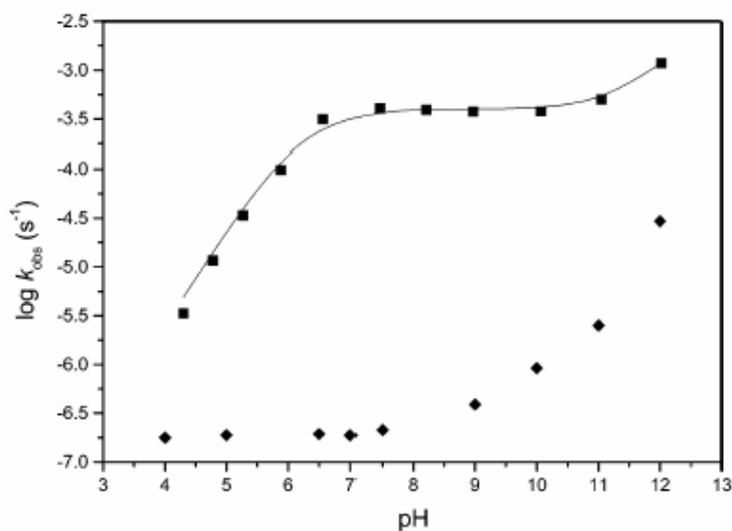
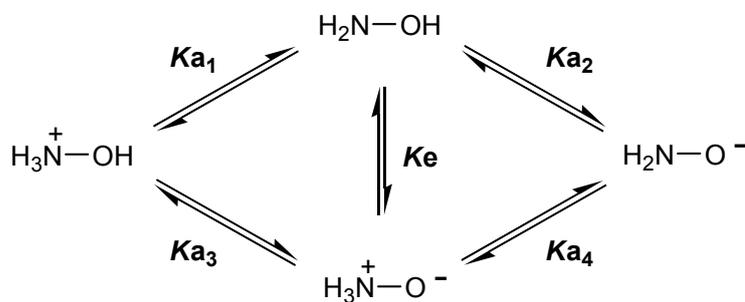
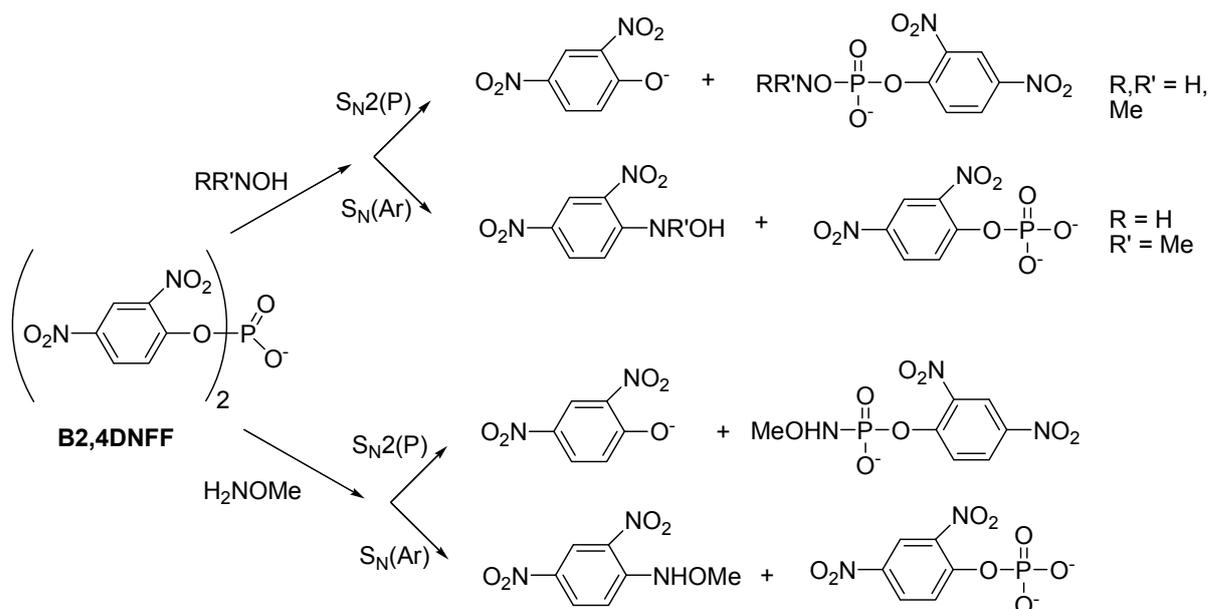


Figura 5. Gráfico de $\log k_{\text{obs}}$ versus pH para o ataque nucleofílico da NH_2OH no **B2,4DNFF** (■) e da hidrólise espontânea do **B2,4DNFF** a 25°C (◆).⁵⁵



Esquema 8

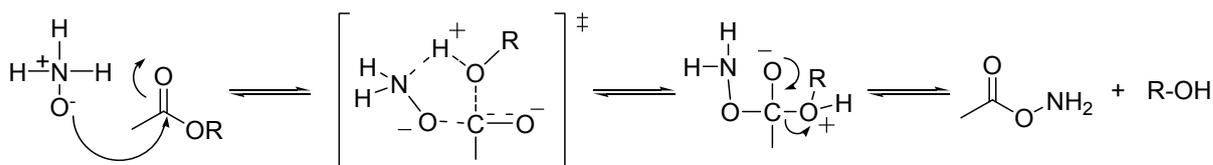
A reação de substituição nucleofílica no **B2,4DNFF** por hidroxilaminas metiladas e outros α -nucleófilos foi descrita recentemente na literatura.⁵⁵⁻⁵⁷ Os resultados de RMN, CG/EM, e UV/Vis mostraram a presença de duas reações, uma reação $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ com ataque do nucleófilo sobre o átomo de fósforo e outra sobre o carbono do anel aromático, via $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, conforme mostrado no **Esquema 9**. O estudo mecanístico desta reação mostrou que a hidroxilamina e os seus derivados *N*-metilados reagem preferencialmente via $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$, pelo átomo de oxigênio. Quando este encontra-se impedido, como é o caso da NH_2OMe , a reação $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ chega a ser competitiva e o centro reativo do nucleófilo passa a ser o átomo de nitrogênio.⁵⁵⁻⁵⁷



Esquema 9

A seletividade do ataque pelo oxigênio ou nitrogênio dos alfa nucleófilos derivados de hidroxilamina é dependente do tipo de substrato. Por exemplo, em reações de alquilação, o centro reativo é o nitrogênio e na clivagem de ésteres de acila⁵⁸ e fosforila⁵⁵, a reação é via átomo de oxigênio, conforme observado na reação entre a hidroxilamina e o triéster de fosfato, 8-*N,N*-dimetilamino-1-naftilfosfato.⁵⁹

Estudos cristalográficos publicados recentemente pelo nosso grupo de pesquisa⁶⁰, mostram a existência da espécie dipolar iônica na estrutura cristalina da hidroxilamina (**Esquema 8**). Desta forma, pode-se pensar que a espécie reativa da hidroxilamina pode ser a espécie dipolar iônica, cujo mecanismo ocorre com o ataque do átomo de oxigênio ao centro eletrofílico e com assistência de uma transferência de próton do grupo H_3N^+ para o substrato, um mecanismo semelhante daquele defendido por Jencks⁵⁸ (**Esquema 10**).



Esquema 10

O Grupo de Cátalise e Fenômenos Interfaciais (LaCFI) vem estudando ao longo dos anos, uma gama de reações de transferência de grupos fosforila de mono, di, e triésteres, em reações envolvendo a participação de nucleófilos com efeito alfa, como a hidroxilamina. No entanto, ainda é duvidoso o mecanismo destas reações devido à dificuldade em determinar experimentalmente os intermediários e produtos formados. Neste sentido, este trabalho vem contribuir com os esforços para verificar, se a forma dipolar iônica da hidroxilamina é a verdadeira espécie reativa na clivagem de fosfatos orgânicos.

1.2.4. RELAÇÕES LINEARES DE ENERGIA LIVRE E MÉTODOS DE ANÁLISE DE MECANISMOS

A compreensão dos efeitos provocados pelos substituintes e da variação eletrônica que ocorre num átomo durante o percurso de uma reação química, podem ser importantes para auxiliar na determinação do mecanismo de uma reação. Qualitativamente, podemos dizer que grupos retiradores de elétrons aumentam a eletrofilicidade de uma carbonila, assim como um grupo que doa elétrons pode aumentar a nucleofilicidade de uma base de Lewis. Os estudos de Brønsted⁶¹, Hammett⁶² e outros^{63, 64}, possibilitaram a quantificação do efeito dos substituintes sobre os diferentes centros reacionais, e a partir de então, tem-se aplicado com freqüência este conhecimento na dedução de mecanismos, na descrição de parâmetros físico-químicos e no desenvolvimento de novas rotas sintéticas de fármacos.^{65, 66}

1.2.4.1. Relações de Hammett

Hammett estudou as constantes de equilíbrio (K_a) para ácidos benzóicos substituídos e definiu um coeficiente (σ) para cada substituinte X, conforme descrito na **Eq. 1**. Valores negativos de σ indicam a presença de substituintes doadores de elétrons, valores positivos correspondem a grupos que retiram elétrons e zero é atribuído para o hidrogênio como padrão.⁶²

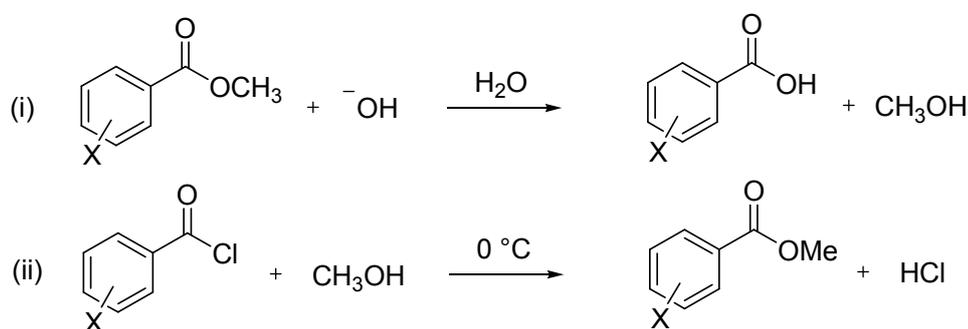
$$\sigma = pK_a^H - pK_a^X \quad (1)$$

Utilizando a **Eq. 1**, Hammett correlacionou a constante de velocidade de várias reações com o efeito dos substituintes em diferentes posições (**Eq. 2**),

$$\log k^X = \rho\sigma + \log k^H \quad (2)$$

onde, ρ é o parâmetro característico da reação e indica a sensibilidade de um sistema aos efeitos dos substituintes, os quais afetam a formação de carga no estado inicial e no estado de transição. Em geral, as constantes de velocidade são sempre comparadas com as mudanças no equilíbrio padrão e, portanto, k^X e k^H são as constantes de velocidade para as reações dos compostos substituídos e não substituídos, respectivamente.

Exemplos clássicos da aplicação da relação de Hammett são a hidrólise básica de benzoatos de metila (i)⁶⁵ e a metanólise de cloretos de arila (ii)⁶⁷, cujos valores de ρ obtidos são 0,5 e 1,42, respectivamente (**Esquema 11**).



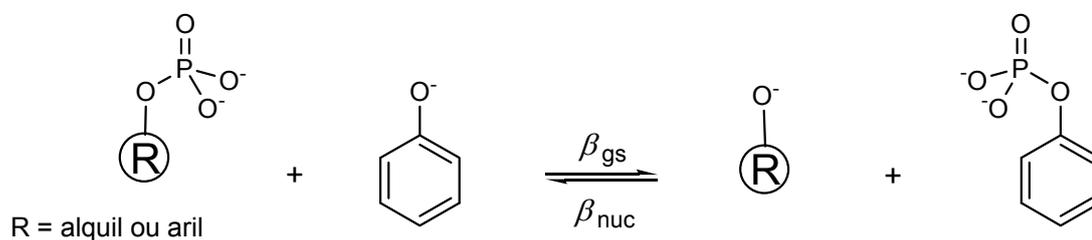
Esquema 11

Ao relacionar estes valores com a reação padrão para os ácidos benzóicos substituídos com $\rho = 1,0$, conclui-se que a reação de hidrólise é pouco sensível ao efeito dos substituintes e que a carga negativa sobre o átomo de oxigênio da carbonila é pouco formada no estado de transição. Já o valor de 1,42 mostra que a metanólise é mais sensível aos substituintes e seu valor positivo indica que substituintes élétro-retiradores promovem um aumento na constante de velocidade da reação. Isto acontece devido a um aumento na densidade eletrônica da carbonila no estado de transição, o que sugere a formação de um intermediário tetraédrico na etapa determinante da reação e um mecanismo mais associativo que na reação de hidrólise dos benzoatos de metila.

É importante lembrar que a equação de Hammett relaciona sistemas que possuem efeitos indutivos e mesoméricos similares com o equilíbrio dos ácidos benzóicos, definido como equilíbrio padrão. Assim, para sistemas que possuem conjugação eletrônica direta (fenóis), a relação deve considerar σ^- que é definido em função das constantes de acidez de fenóis substituídos.

1.2.4.2. Relações de Brönsted

As relações de Brönsted⁶¹ abordam o estudo do equilíbrio da reação de forma diferente da utilizada por Hammett. As equações de Brönsted correlacionam as constantes de acidez (pK_a) de nucleófilos e grupos de saída substituídos e envolvidos numa reação, com as constantes de velocidade da reação do qual participam. Por exemplo, as constantes de equilíbrio adotadas como parâmetro na correlação com a reação de monoésteres de fosfato são os respectivos álcoois e fenóis substituídos (**Esquema 12**).



Esquema 12

Conforme apresentado no esquema acima, o parâmetro de Brönsted responsável por descrever o efeito dos substituintes sobre o grupo de saída é o β_{gs} , representando a reação da direita para a esquerda, é descrito pela **Equação 3**. Da mesma forma, o parâmetro que descreve o efeito dos substituintes sobre o nucleófilo é o β_{nuc} , representando a reação da esquerda para a direita conforme é predito pela **Equação 4**.

$$\log k_{gs} = \beta_{gs} pK_{gs} + \log k^H \quad (3)$$

$$\log k_{nuc} = \beta_{nuc} pK_{nuc} + \log k^H \quad (4)$$

Nestas equações, os índices **gs** e **nuc** indicam, respectivamente, a presença de substituintes no grupo de saída ou no nucleófilo e a letra H, indica a ausência deles (molécula padrão).

Quando se comparam as mudanças eletrônicas sobre o anel aromático, os coeficientes de Hammett e Brønsted sugerem aspectos semelhantes, tanto que neste caso os valores de ρ e β são similares. No entanto, estas relações não podem ser aplicadas para todas as reações, pois a equação de Brønsted é aplicada somente em compostos que podem ser diretamente comparados com as constantes de acidez de compostos relacionados. Já as correlações de Hammett, são mais dinâmicas e podem ser aplicadas em uma gama maior de compostos substituídos.⁶⁵

Um exemplo da aplicação das correlações de Brønsted pode ser observado na **Figura 6**, que mostra uma relação linear entre o comprimento da ligação C-O e S-O_{gs} de estruturas cristalinas com o pK_{gs} de diversos ésteres de sulfato. Esta relação de estrutura-reatividade permite um melhor entendimento do mecanismo de transferência do grupo sulfurila de monoésteres de sulfato (RO-SO₃⁻).⁶⁸

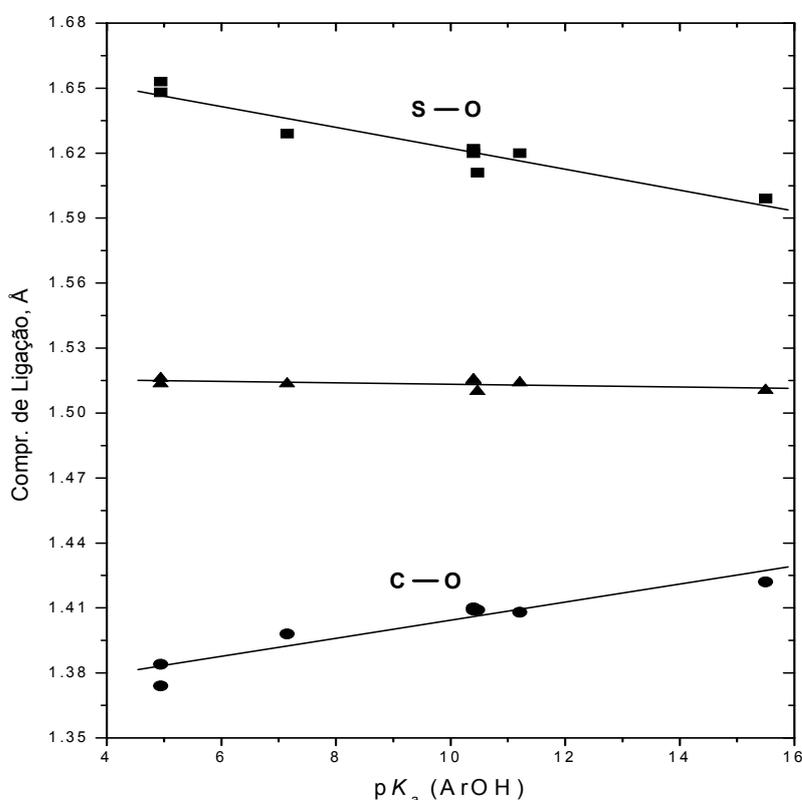


Figura 6. Dependência dos comprimentos de ligação C-O (●) e S-O_{gs} (■) com o pK_a do grupo de saída em monoésteres de sulfato.⁶⁸ A média da soma das duas ligações (C_{C-O} + C_{S-O})/2, é considerada constante devido a pequena variação do coeficiente angular (▲).

Esta relação linear sugere uma correlação entre o pK_a do grupo de saída e os comprimentos de ligação C-O e S-O_{gs}, mostrando que a transferência do grupo sulfurila é facilitada em substratos que possuem bons grupos de saída, os quais possuem a estrutura do estado fundamental mais próxima do estado de transição, ou seja, comprimento de ligação C-O mais curta e ligação S-O_{gs} mais longa. Estrutura essa, muito mais reativa quando comparadas à compostos com pK_{gs} mais básicos.

Correlações semelhantes foram obtidas para outras séries de ésteres de sulfatos e fosfatos, onde se observa que ligações C-O mais longas coexistem com ligações O-X mais curtas e, como conseqüência, a soma das duas ligações, para uma família de compostos, é praticamente constante. Dessa forma, os coeficientes angulares são reflexos das influências de cada grupo ligado ao átomo de oxigênio, o qual dependendo dos pK_{gs} , tem sua posição alterada no sistema **C-O-X (Esquema 13)**.⁶⁹



Esquema 13

1.2.4.3. Carga Efetiva

Durante uma reação química ocorrem mudanças na densidade de carga de alguns átomos que participam da reação. Assim, o acompanhamento da variação da carga eletrônica ou dipolo de uma molécula, do estado reagente até a formação dos produtos, pode ser importante e crucial para o desenho do mecanismo de reação.

Na tentativa de obter melhores informações sobre o E.T., Williams criou o conceito de *Carga Efetiva*, que relaciona a constante de velocidade de uma reação com os efeitos na constante de equilíbrio da mesma reação. Neste sentido, o uso do conceito de carga efetiva simplificou as interpretações das correlações lineares de energia livre, pois permitiu estabelecer uma conectividade entre reagentes e produtos, diferentemente da avaliação pelos coeficientes de Hammett e Brönsted.

Desta forma, pode-se avaliar as mudanças nas ligações mais importantes da reação, sugerir o mecanismo envolvido e até estabelecer a estrutura do estado de transição.⁶⁵

Define-se carga efetiva como a carga necessária para igualar o efeito de um substituinte num equilíbrio padrão, cuja variação da carga já é definida. A equação que relaciona os estados reagente, de transição e produto com a variação da carga efetiva nos dois sistemas, é dada pela **Equação 5**.⁶⁵

$$\beta_{\text{eq}} = \frac{(\varepsilon_{\text{p}} - \varepsilon_{\text{r}})}{(\varepsilon_{\text{ps}} - \varepsilon_{\text{rs}})} \quad (5)$$

onde, ε_{r} e ε_{p} são as cargas efetivas do reagente e produto no equilíbrio sob investigação; ε_{rs} e ε_{ps} são as cargas efetivas do reagente e produto do equilíbrio padrão; e $\beta_{\text{eq}} = \beta_{\text{gs}} + \beta_{\text{nuc}}$.

Um exemplo de aplicação deste conceito é a determinação do valor de β_{gs} e da carga efetiva sobre o átomo de oxigênio arílico no estado de transição (ε_{ET}) para reações de substituição nucleofílica (**Figura 7**). O coeficiente de Brønsted para a reação de substituição nucleofílica entre a hidroxilamina e o triéster de fosfato **2,4DNFDEF**⁵⁹ é de $\beta_{\text{nuc}} = -1,12$, e as cargas no átomo de oxigênio nos estados inicial e final são iguais a +0,87 e -1,0, respectivamente (**Figura 7**). Utilizando a **Equação 5** e considerando as cargas sobre o átomo de oxigênio, para o equilíbrio padrão, zero no estado inicial e -1,0 no estado final, é possível calcular a mudança total da carga efetiva (β_{eq}) sobre este átomo desde o estado reagente até o produto como sendo de -1,87,⁶⁵ e portanto, $\beta_{\text{gs}} = 0,75$. Este valor indica que a carga efetiva no estado de transição (ε_{ET}) a partir da relação $\beta_{\text{nuc}} = (\varepsilon_{\text{ET}} - \varepsilon_{\text{r}}) / (\varepsilon_{\text{ps}} - \varepsilon_{\text{rs}})$ é de -0,25, o que sugere que a ligação P-O_{arílico} sofreu uma quebra de ligação de aproximadamente 40%, enquanto que a formação da ligação com o nucleófilo avançou aproximadamente 60%. Estes dados apresentam uma forte evidência para um mecanismo de reação concertado com características associativas.⁵⁹

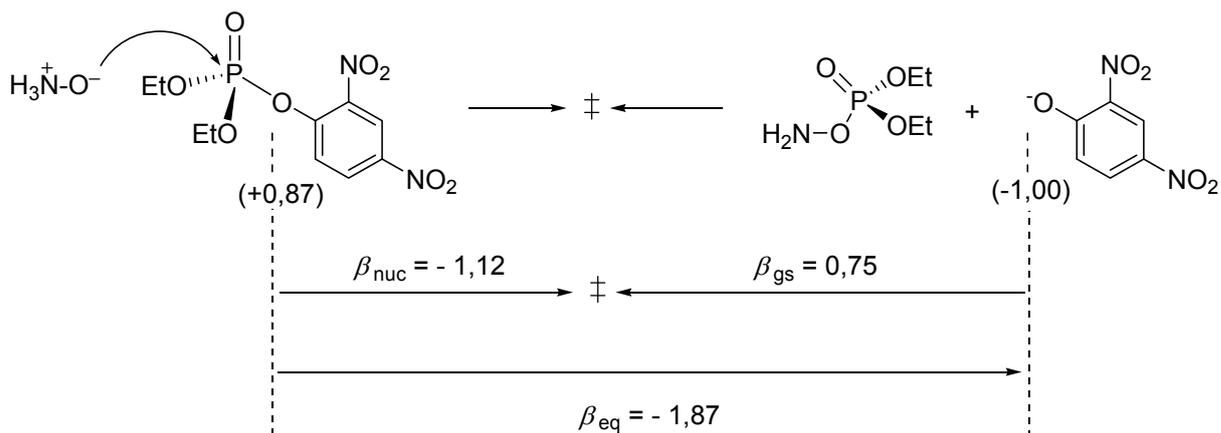
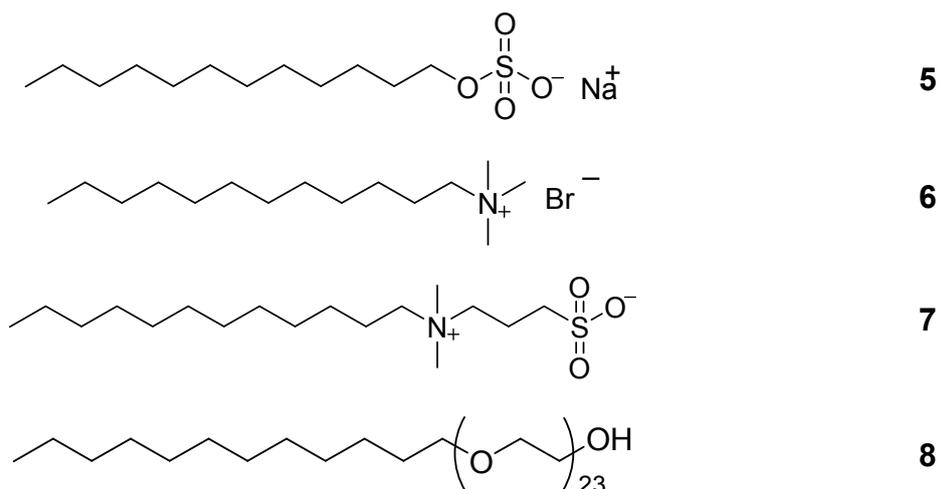


Figura 7. Mapa de cargas efetivas para a reação S_N2 entre a hidroxilamina e o 2,4DNFDEF.⁵⁹

É importante salientar que a carga efetiva não corresponde à densidade de carga real sobre os átomos, mas sim a um valor relativo calculado comparativamente com a variação de carga de um sistema padrão. No caso aplicado acima, o equilíbrio padrão é aquele da dissociação ácida dos fenóis, e que a carga é considerada zero quando o fenol está protonado e -1,0 para os respectivos fenolatos.

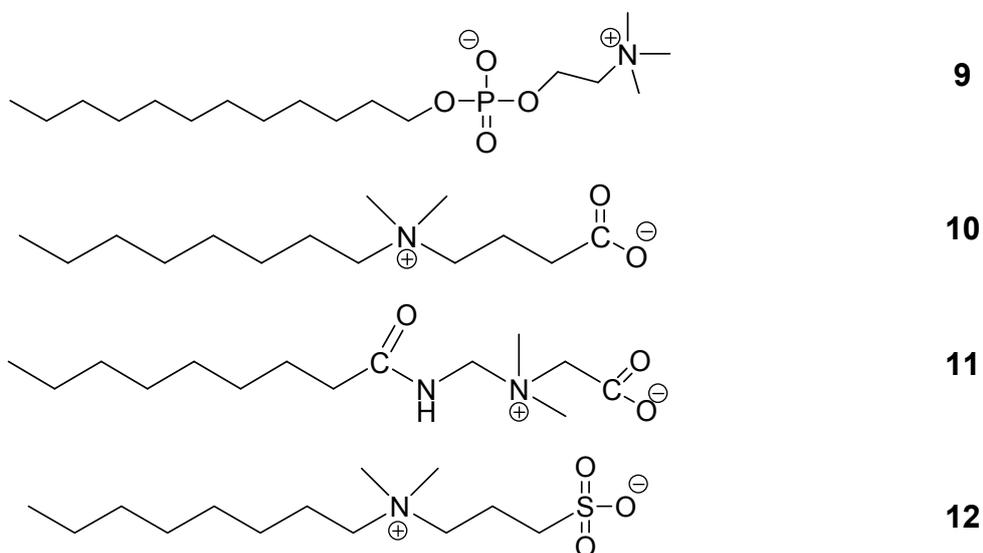
1.3. SURFACTANTES

Os surfactantes são compostos anfífilicos formados por duas regiões distintas: uma região apolar e hidrofóbica formada por uma cadeia longa de hidrocarbonetos, denominada de “cauda” e a outra polar e hidrofílica formada por grupos iônicos ou neutros, denominado de “cabeça”. A cadeia apolar pode apresentar diferentes comprimentos, insaturações ou até mais de uma cadeia carbônica. Na região polar, a presença ou não de carga determina se o surfactante é catiônico, aniônico, dipolar iônico (zwitteriônico) ou neutro. Os aniônicos, como o dodecilsulfato de sódio (SDS) (**5**), possuem carga negativa no grupo hidrofílico; os catiônicos, como o brometo de dodeciltrimetilamônio (DTABr) (**6**), contêm carga positiva; os zwitteriônicos, como o *N*-dodecil-*N,N*-Dimetilamoniopropanosulfonato (SB3-12) (**7**), tem dois grupos de cargas opostas e os não iônicos, como o polioxietileno dodecanol (**8**), não possuem carga em sua estrutura.^{11, 70-72}



Dentre estas classes de surfactantes apresentadas, os surfactantes dipolares iônicos são particularmente interessantes. Eles possuem dois grupos carregados na mesma molécula e não apresentam uma carga líquida formal, pois nenhum potencial eletrostático pode ser detectado fora da micela quando em água pura.⁷³ Os grupos carregados estão fixos e possuem certa rigidez, isto impede a movimentação das cargas pela molécula, originando agregados com um alto momento de dipolo.

Estes surfactantes zwitteriônicos podem apresentar na extremidade da molécula um grupo com carga positiva e mais no interior da molécula um grupo com carga negativa, como é o caso das fosfocolinas (**9**). Entretanto, a maioria apresenta os grupos negativos (carboxilatos ou sulfonatos) na extremidade e os positivos (amônio) mais no interior, conforme pode-se observar nas carboxibetaínas ou betaínas (**10**), aminobetaínas (**11**) e sulfobetaínas (**12**).



As propriedades destes surfactantes como solubilidade, CMC e número de agregação apresentam mudanças que dependem da natureza do grupo aniônico. Por exemplo, as carboxibetaínas são mais solúveis e possuem valores de CMCs maiores que as sulfobetaínas similares, pois o grupo carboxilato é mais hidrofílico que o grupo sulfonato. Além disso, os valores de pK_a dos carboxilatos são maiores que os dos sulfonatos, permitindo que as carboxibetaínas se tornem surfactantes catiônicos em meio mais ácido, o que não ocorre com as sulfobetaínas.⁷⁴ Estas e outras propriedades das micelas serão abordadas na sequência.

Neste trabalho, foram utilizadas sulfobetaínas como modelo de surfactantes zwitteriônicos, pois são de fácil aquisição e apresentam um preço relativamente baixo, alta pureza e boa solubilidade em água. A abreviatura comum é SBRm – n, onde SB refere-se ao nome sulfobetaína, **R** aos radicais do grupo amônio (quando não especificado, $R=CH_3$), **n** corresponde ao número de carbonos na cadeia hidrofóbica e, **m** ao número de $-CH_2-$ entre os grupos amônio e sulfonato (**Figura 8**).

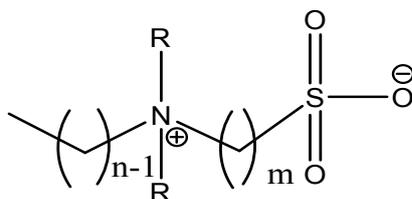


Figura 8. Estrutura geral das sulfobetaínas.

1.3.1. CARACTERÍSTICAS E PROPRIEDADES DOS SURFACTANTES

1.3.1.1. Concentração Micelar Crítica (CMC)

Surfactantes ou detergentes quando em baixa concentração em solução apresentam um comportamento de eletrólitos fortes.¹¹ Com o aumento da concentração do surfactante os monômeros se agrupam e formam agregados conhecidos como micelas. A concentração mínima de monômeros necessária para formação destes agregados é conhecida como concentração micelar crítica (CMC). Portanto, abaixo da CMC os monômeros se encontram relativamente organizados na superfície do líquido em equilíbrio dinâmico com os monômeros no interior da solução. Quando a solução aquosa está saturada de monômeros do surfactante,

ocorre uma reorganização dos monômeros (micelização) de modo a diminuir a energia livre do sistema, sendo esta diminuição atribuída à desidratação das cadeias hidrocarbônicas.^{9, 72, 75}

A formação de agregados micelares depende do tamanho e da hidrofobicidade da cauda apolar, da natureza dos grupos hidrofílicos e das interações eletrostáticas, do contra-íon, pH do meio, concentração e valência de íons ou aditivos presentes. Além de ser afetada pela própria concentração, pressão e temperatura, mostrando um equilíbrio onde cristais, micelas e monômeros co-existem no chamado ponto de Kraft.^{11, 76-84}

Assim, utilizam-se algumas propriedades físicas das soluções de surfactante em meio aquoso para determinar a faixa de concentração em que ocorre a formação das micelas. Dentre as medidas normalmente utilizadas podem-se citar aquelas de: tensão superficial, condutividade elétrica, pH, calor específico, coeficiente de solubilidade, RMN, densidade, força eletromotriz, viscosidade, pressão osmótica, propriedades óticas e espectroscópicas.^{11, 71, 85} Na **Figura 9** observam-se exemplos típicos da variação de algumas propriedades que ocorrem na solução com o aumento da concentração de surfactante.

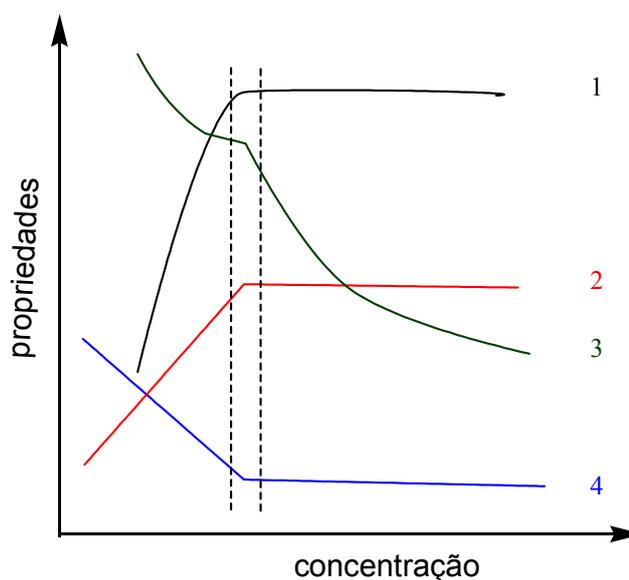


Figura 9. Variação de algumas propriedades da solução em função da concentração de surfactante: (1) detergência; (2) pressão osmótica; (3) condutividade equivalente; e (4) tensão superficial. A faixa tracejada corresponde à CMC.⁹

A concentração micelar crítica varia com a natureza do surfactante, sendo que os zwitteriônicos e neutros possuem tipicamente valores de CMCs menores que

anfífilos iônicos similares. Isto acontece porque não há repulsão eletrostática formal entre os grupos polares. Entretanto, surfactantes que contêm grupos polares adicionais, duplas ligações e cadeias laterais, provavelmente vão apresentar CMCs maiores. Já a variação de temperatura e pressão, bem como a adição de eletrólitos, afetam mais a micelização de detergentes iônicos do que neutros ou zwitteriônicos. Além disso, contra-íons de maior valência diminuem mais o valor da CMC em relação a monovalentes, por diminuir a entropia e assim estabilizar mais os agregados formados.^{70, 76, 77}

1.3.1.2. Número de Agregação (N_{ag})

O tamanho e a geometria dos agregados micelares são determinados pelo número de monômeros presentes em seu interior. Esta quantidade é conhecida como número de agregação micelar (N_{ag}), podendo apresentar em agregados esféricos um valor entre 50 e 200 monômeros, quando em solução aquosa. O número de agregação pode ser determinado por vários métodos que utilizam a difração de luz, RMN, viscosidade, difusão, e fluorescência.¹¹

Assim como a CMC, o número de agregação depende da natureza e concentração de surfactante, da presença de aditivos orgânicos e inorgânicos, da temperatura e da concentração de íons. Por exemplo, seu valor aumenta para surfactantes similares com grupos polares mais hidrofóbicos em soluções com maior concentração de contra-íons.^{76, 77}

1.3.1.3. Estrutura, Forma e Tamanho

A formação de micelas pode gerar agregados de vários tipos, formas e tamanhos. As estruturas formadas por agregados podem ter forma de vesículas, esféricas, cilíndricas, microtúbulos, globulares e discoidais. Ainda, podem ser formadas micelas normais, lipossomas, microemulsões, emulsões e micelas invertidas dependendo da estrutura molecular do surfactante e do meio em que se encontram. Este processo promove a formação de microfases e regiões interfaciais, que separam a fase orgânica apolar do meio aquoso. Esta propriedade das soluções micelares é útil na indústria química, pois altera a velocidade e a constante de

equilíbrio de várias reações químicas, pelo fato de incorporar, concentrar, separar e diluir reagentes entre as fases aquosa e micelar.⁸⁶

Vários modelos estruturais de micelas e outras estruturas organizadas foram propostas com o passar dos anos, muitas envolvendo medidas de RMN e EPR, espalhamento de luz, nêutrons e raios-X, autodifusão com marcação radioativa e também utilizando simulação de dinâmica molecular. Entre os modelos que tentam ilustrar a forma e comportamento de uma micela, pode-se citar a forma esférica inicialmente proposta por Hartley e reforçada por Stigter e Gruen, os modelos de 'cacho de uva' de Menger, de blocos de Fromherz, de rede de Dill-Flory, elipsoidal e bastão de Tanford, laminar de McBain e cilíndrico de Harkins.^{11, 70-72, 76, 77, 85, 87, 88}

Dentre os modelos citados, o mais aceito quando em soluções diluídas é o modelo inicial de Harkins reforçado por Stigter. Neste modelo, a forma esférica pode ter um raio médio de 12 a 30 Å e um número médio de agregados (N_{ag}) entre 50 e 200 monômeros, dependendo da cadeia apolar. O agregado esférico é composto de três regiões distintas: (i) a região hidrofóbica localizada no núcleo da micela, cujo raio aproxima-se ao comprimento da cauda apolar do monômero;

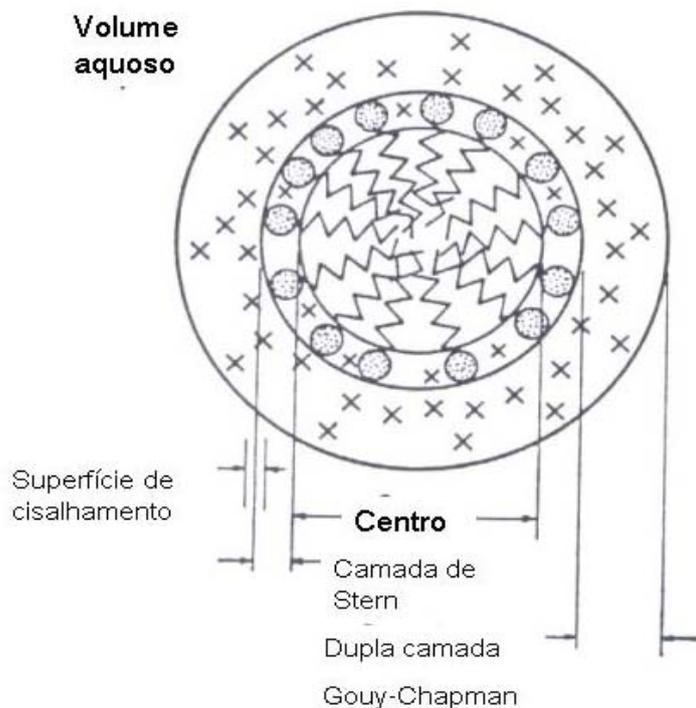


Figura 10. Representação esquemática de uma micela esférica iônica, indicando a camada de Stern e a dupla camada elétrica de Gouy e Chapman.

(ii) a camada de Stern localizada na superfície da esfera, que contém os grupos hidrofílicos do detergente, os contra-íons e a água de hidratação e; (iii) a dupla camada elétrica ou camada de Gouy-Chapman que é mais externa e difusa, a qual contém os ânions remanescentes que neutralizam a carga residual das micelas **(Figura 10)**.^{70, 71, 89-91}

A superfície da micela contém grande concentração de grupos polares do detergente e de contra-íons ligados, além de ser altamente hidratada. O grau de ocupação da camada de Stern por contra-íons (β), pode ser estimada pela razão entre a quantidade de contra-íons e o número de agregação da micela (N_{ag}). O grau de ocupação (β) está relacionado ao grau de ionização micelar (α) que é definido como $\alpha=1-\beta$. Para micelas iônicas, o valor de α varia entre 0,1 e 0,3 e é relativamente insensível a mudanças na concentração dos contra-íons. Assim, considera-se que a camada de Stern é saturada de contra-íons e os demais íons presentes na camada de Gouy-Chapman são governados por interações eletrostáticas não específicas com a micela.^{11, 70, 76, 91}

A estabilidade, forma e tamanho das micelas são resultantes de um equilíbrio dinâmico que envolve efeitos hidrofóbicos e as interações entre os grupos polares e deles com o meio aquoso. Anianson e colaboradores⁹² estimaram por estudos de relaxação, que o tempo de permanência de um monômero na micela é de aproximadamente 10^{-6} s, enquanto que a sua dissolução completa ocorre em 10^{-3} s. Apesar dos agregados serem termodinamicamente mais estáveis, a velocidade de troca dos monômeros da micela para o meio aquoso pode variar em muitas vezes, dependendo do tipo e estrutura do detergente.^{70, 86}

De modo geral, monômeros que possuem uma cabeça polar mais volumosa e uma cauda apolar longa, tendem a formar micelas esféricas normais em solução aquosa. Já, surfactantes com cabeça polar pequena e cadeias apolares mais curtas e ramificadas, tendem a gerar micelas esféricas reversas.⁹³ Tartar e colaboradores^{75, 94-96}, correlacionaram a estrutura tridimensional dos surfactantes com a morfologia de seus agregados através do número do surfactante. Este número é definido como $v/a.l$, onde v é o volume da cadeia de hidrocarbonetos, l o seu comprimento e a é a área da cabeça polar. Para eles, o número calculado para cada surfactante é uma medida da curvatura local na interface agregado-solvente, ignorando as interações entre as partículas. Então, quando o número do surfactante obtido for menor que

0,33, formam-se micelas com formato esférico; entre 0,33 e 0,5, micelas cilíndricas; entre 0,5 e 1, micelas em bicamadas ou vesículas e para v/a maiores que 1,0, as micelas são reversas.

1.3.1.4. Potencial de Superfície

Superfícies e partículas adquirem cargas elétricas por indução ou são geradas por fatores relativos à vizinhança. Estas cargas são geradas a nível molecular e estão diretamente relacionadas com a natureza das espécies que compõem a superfície. Em soluções polares, as forças responsáveis pela criação destas cargas, promovem a ionização, adsorção ou dissolução de íons. Assim, com a formação de uma carga na superfície de uma partícula, a mesma influencia na distribuição das cargas na vizinhança, passando a atrair espécies de carga oposta e repelir espécies de mesma carga. Tal fato, quando associado a processos de difusão e agitação térmica, promovem o surgimento de um sistema binário que compreende uma superfície carregada e um meio concentrado de contra-íons e co-íons, que difundem para o interior da solução.^{89, 90}

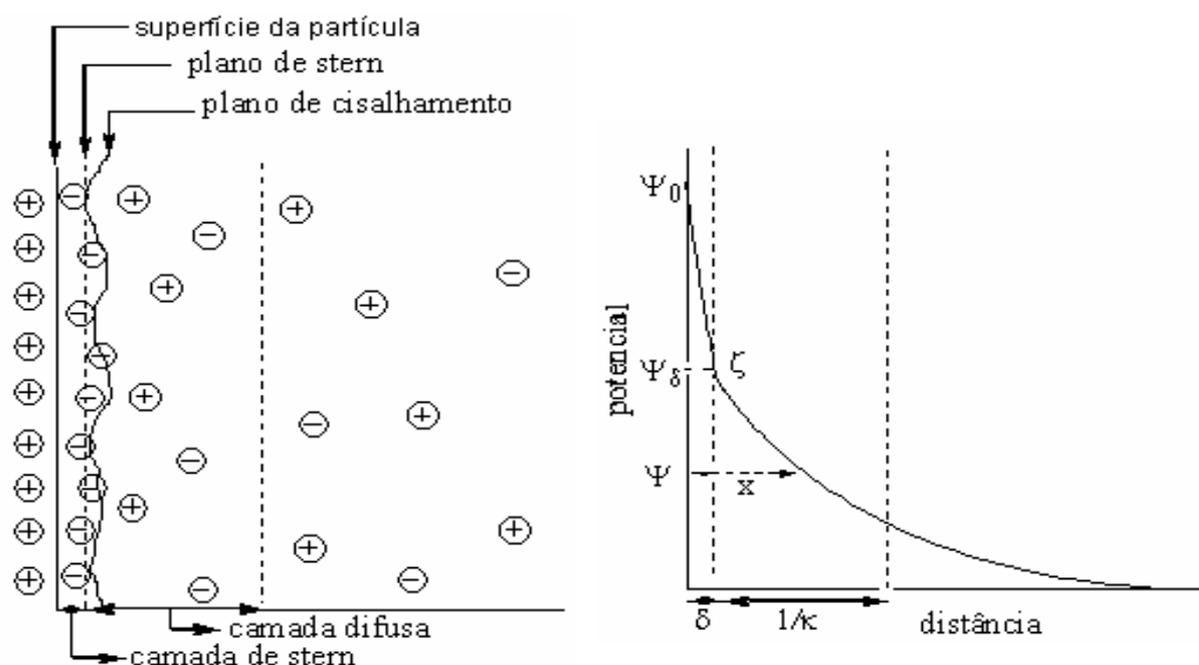


Figura 11. Representação esquemática da estrutura da dupla camada elétrica, segundo modelo de Stern onde, Ψ_0 , Ψ_δ e Ψ são os valores dos potenciais na superfície carregada, no plano de Stern e a uma distância x da superfície carregada; ζ é o potencial zeta e k é a constante de Boltzmann.

Um modelo para explicar este fenômeno foi proposto por Gouy e Chapman, e complementado por Stern. Seu modelo considera dois pontos: (i) na dupla camada elétrica, as cargas opostas estão separadas por uma distância igual ao raio de um íon hidratado (Plano de Stern) e; (ii) na região difusa, o potencial é tratado em função da distância da superfície carregada (**Figura 11**). Este modelo contempla a possibilidade de ocorrer adsorção iônica específica, ou seja, promovem a ligação de contra-íons e co-íons desidratados na superfície carregada (região do plano de Stern). Desta forma pode-se considerar o modelo de Stern essencial para compreensão de fenômenos e observações experimentais que englobam a estabilidade e a mobilidade de sistemas coloidais com partículas carregadas.^{89, 90, 97}

Segundo o modelo, o potencial da superfície carregada (Ψ_0) decresce linearmente até o plano de Stern (Ψ_δ , potencial de Stern) e na camada difusa o potencial decresce exponencialmente à medida que se afasta da superfície, seguindo a descrição feita por Gouy-Chapman (**Eqs. 6 e 7**).^{89, 90}

$$\psi = \psi_0 e^{-kd} \quad (6)$$

$$k = \left[\frac{8\pi n_0 (ze)^2}{\epsilon kT} \right]^{1/2} \quad (7)$$

onde, d é a distância em relação a superfície carregada; π é a constante circular; n_0 é a concentração da espécie iônica em solução; e é a carga do elétron; z é a valência do íon; ϵ é a permissividade relativa do solvente; k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura absoluta.

Stern considerou que todas as regiões do seu modelo poderiam ser ocupadas por íons, e então dividiu a área da superfície da placa até o interior da solução em sítios ocupáveis. Também assumiu que a fração dos sítios ocupados por íons em cada região poderia ser relacionada com a equação de Boltzmann. Assim, a relação entre o número de sítios ocupados e livres é dada por $\sigma_s/(\sigma_0 - \sigma_s)$. O número de sítios ocupados na superfície é dada por $\sigma_0 = zeS_0$, onde S_0 indica o número de sítios ocupáveis na superfície. Para uma solução diluída, a relação entre sítios livres e sítios ocupados depende da fração molar do soluto (N_s), de acordo com a **Eq. 8**.⁹⁰

$$\frac{\sigma_s}{\sigma_o - \sigma_s} = N_s e^{(ze\psi_\delta - \phi)/kT} \quad (8)$$

onde, σ_s e σ_o são respectivamente, o número de sítios ocupados e livres; z é a valência do íon; Ψ_δ é o potencial elétrico no plano de Stern; e é a carga do elétron; k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura absoluta.

Em soluções micelares diluídas, esta equação pode correlacionar o potencial da interface com a fração de contra-íons ligados à micela. O termo ϕ representa o potencial de adsorção específica, o qual inclui todos os fatores que não são de caráter eletrostático, tais como o efeito do tamanho do íon hidratado e solvatação da esfera externa. O termo $ze\psi_\delta$ é de natureza puramente eletrostática, sendo dependente somente da carga do contra-íon e do potencial da superfície micela. Assim, se o componente ψ_δ determina o potencial no limite entre a camada compacta e difusa, e ϕ equivale a um potencial químico adicional, então a densidade de carga na camada compacta pode ser relacionada através de σ_s / σ_o .⁹⁰

1.3.1.5. Efeito da Ligação de Íons em Micelas Zwitteriônicas

Micelas de surfactantes catiônicos ou aniônicos adquirem naturalmente uma carga superficial, em decorrência dos grupos polares de sua estrutura, o que resulta num potencial de superfície na região da interface micelar. Já, micelas zwitteriônicas em solução aquosa não apresentam carga líquida formal, embora possuam grupos positivamente e negativamente carregados na mesma molécula, nenhum potencial elétrico pode ser detectado fora da superfície micelar. Entretanto, quando estas estão na presença de íons, surge então um potencial não nulo devido ao equilíbrio de partição dos íons entre a interface micelar e a aquosa.^{73, 98, 99}

O efeito de atração dos íons para a superfície das micelas foi inicialmente explicado em decorrência dos agregados esféricos zwitteriônicos apresentarem um momento dipolar, produzido pela maior proximidade entre grupos catiônicos (mais internos) em relação aos grupos aniônicos da superfície. Esta maior proximidade dos grupos internos, gera uma densidade de carga maior que a produzida pelos grupos externos, deixando a micela com características iniciais de surfactantes catiônicos.^{74, 99, 100}

Assim, na tentativa de explicar as interações e as trocas dos íons na superfície zwitteriônica, Politi e colaboradores desenvolveram um modelo de esferas concêntricas, baseando-se em experimentos de espalhamento de luz e no modelo do condensador esférico. A representação da micela encontra-se dividida em três partes distintas: (i) o centro da micela de raio R_A , composto pelas cadeias hidrofóbicas e impenetrável para íons e moléculas de água, (ii) a região dipolar de espessura S , localizada entre R_A e R_B e (iii) a região externa da micela, localizada numa região de raio maior que R_B (**Figura 12**).^{73, 99}

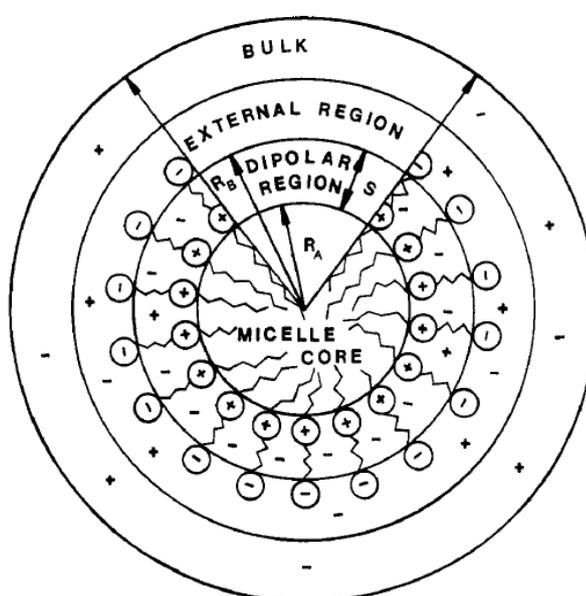


Figura 12. Modelo das esferas concêntricas para surfactantes dipolares iônicos.⁷³

Para este modelo, a incorporação de íons se dá na região entre as cargas positiva e negativa da micela devido à grande diferença de potencial elétrico presente. Este efeito é simplesmente eletrostático e está fundamentado na linearização de Debye-Huckel para a equação de Poisson-Boltzmann (**Eq. 9**), considerando-se as devidas condições de fronteira.

$$\nabla^2 \Psi = -\frac{\rho}{\varepsilon_0 \varepsilon} = \frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon} \sum z n_0 \exp\left(\frac{zF\Psi}{RT}\right) \quad (9)$$

onde, Ψ é o potencial elétrico; ρ é a densidade de carga; ε e ε_0 correspondem à permissividade relativa do solvente e no vácuo, respectivamente; F é a constante de

Faraday; n_o é a concentração da espécie iônica em solução; R é a constante dos gases; e T a temperatura absoluta.

Apesar da simplicidade, o modelo descreve bem as interações entre os íons e a micela, mas falha em descrever a especificidade de diferentes cátions e ânions de mesma carga, sugerindo que todos os íons de mesma carga se comportam da mesma maneira. Além disso, o modelo ignora a estrutura local da água, as variações constantes de forma e massa, e as mudanças conformacionais das cadeias dos hidrocarbonetos, o que simplifica muito a natureza dinâmica das micelas.^{98, 101, 102}

Entretanto, a incorporação de ânions na pseudofase micelar não ocorre unicamente por efeitos eletrostáticos. Franz Hofmeister estudou a solubilidade de compostos orgânicos apolares em proteínas na presença de diferentes sais. Ele observou que sais com diferentes ânions aumentam a solubilidade dos compostos orgânicos, na seguinte ordem $\text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{HCOO}^- > \text{F}^- > \text{OH}^- > \text{HPO}_4^{2-} > \text{SO}_4^{2-}$. Pelo seu trabalho pioneiro nesta área, esta sequência de ânions ficou conhecida como série de Hofmeister. O mecanismo da série de Hofmeister ainda não é bem esclarecido, mas está relacionado com a propriedade específica dos ânions de romper e formar ligações de hidrogênio.¹⁰³

Outra teoria sugere que fatores específicos para cada íon como a polarizabilidade e a hidratação, são componentes chaves para a compreensão da ordem de ligação deles sobre as superfícies carregadas, o qual contribuem decisivamente para a série de Hofmeister.¹⁰⁴ Ou seja, íons pontuais são pouco polarizáveis e muito hidratados, enquanto que íons volumosos conseguem dispersar bem a carga, tornando-se pouco hidratados e assim com maior facilidade para se transferir da pseudofase aquosa para a micelar.

Di Profio e colaboradores observaram esta especificidade de ânions pela interface micelar, quando estudaram o efeito do íon perclorato (ClO_4^-) na reação $\text{S}_{\text{N}}2$ do íon brometo (Br^-) sobre o metil naftaleno-2-sulfonato (MeONs) na presença de diferentes sulfobetaínas. Observaram que a reação do MeONs com Br^- é fortemente inibida na presença de ClO_4^- , indicando que o íon perclorato se liga mais fortemente à micela que o íon brometo, o que evidencia uma ligação específica dependente da afinidade de cada íon pela superfície micelar.^{84, 104}

Outro exemplo é o estudo realizado por Okada e colaboradores através de experimentos de cromatografia, potenciometria e eletroforese capilar. Eles

observaram que ânions se ligam à superfície das micelas zwitteriônicas de sulfobetáinas (SB3-12) de forma diferenciada, na ordem $\text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$, o que é consistente com a série de Hofmeister. Estes experimentos evidenciam que, a ligação de ânions em micelas zwitteriônicas não ocorrem exclusivamente por atração eletrostática, já que íons de mesma carga mostram comportamentos diferentes, sugerindo assim que a natureza dos íons deve ser levada em conta para explicar a incorporação dos íons na superfície micelar.^{98, 101, 102}

A concentração de ânions sobre micelas de sulfobetáinas também varia com o aumento da cadeia apolar. Na **Figura 13A**, observa-se uma diminuição do potencial zeta em função do aumento da concentração de iodeto de potássio em solução. A incorporação de iodeto ocorre até a saturação da pseudofase micelar, e é maior em sulfobetáinas com caudas apolares mais longas, na ordem *N*-hexadecil (SB3-16) > *N*-tetradecil (SB3-14) > *N*-dodecil (SB3-12) > *N*-decil-*N,N*-dimetilamônio-1-propanosulfonato (SB3-10). Estas são consistentes com estudos cinéticos da reação de substituição nucleofílica do iodeto sobre o MeONs, conforme mostra a **Figura 13B**.¹⁰⁵

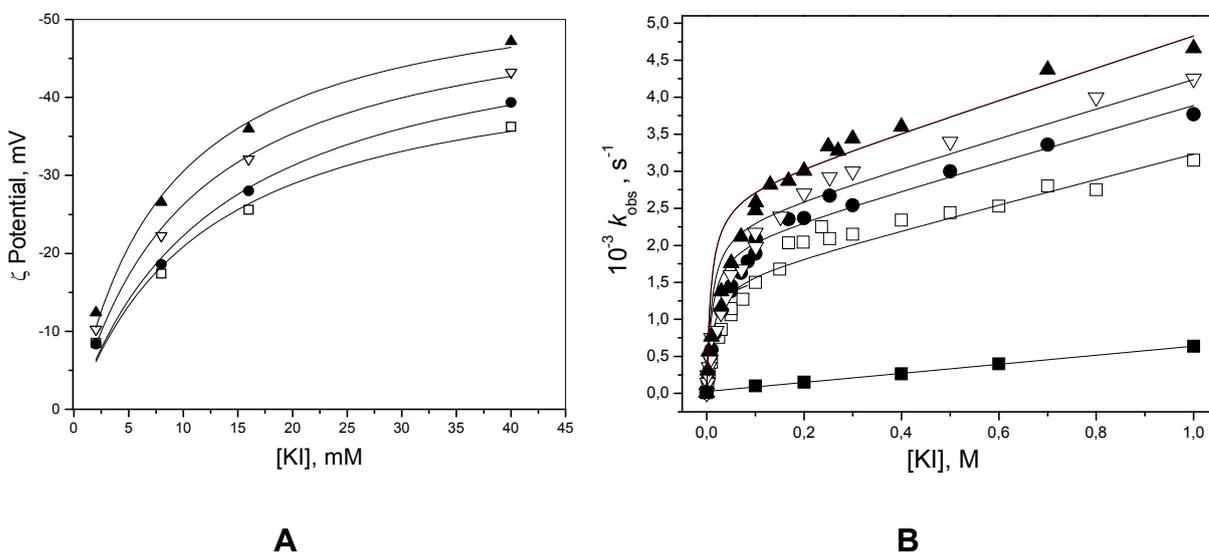


Figura 13. (A) Efeito dos íons iodeto no potencial zeta, em presença de micelas com 0.05 M SB3-10 (□), SB3-12 (●), SB3-14 (▽) e SB3-16 (▲), à 25.0 °C e pH 9.0; (B) Efeito sobre k_{obs} em função da [KI] para a reação do I^- e MeONs em H_2O (■), 0.05 M SB3-10 (□), SB3-12 (●), SB3-14 (▽) e SB3-16 (▲), à 25.0 °C, 0.01 M de tampão borato, pH 9,0.¹⁰⁵

Além disso, perfis de constante de velocidade em função da concentração de surfactante para uma variedade de reações bimoleculares, exibem características que dependem da carga e da hidrofobicidade do substrato, da carga do grupo de cabeça, do tamanho da cadeia do surfactante e da concentração e tipo do contra-íon.⁸⁶

Outro ponto importante na incorporação de íons em micelas esta relacionada com a polaridade do solvente. Em solventes próticos, um íon pequeno está mais solvatado que um íon mais volumoso e isto está relacionado à maior interação íon-dipolo e, a pontes de hidrogênio entre íon e solvente. Desta forma, íons muito solvatados possuem sua reatividade bastante reduzida, com é o caso do íon hidróxido na seguinte ordem de solvatação em água: OH^- , $\text{F}^- \gg \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- \approx \text{SCN}^- > \text{ClO}_4^-$, ordem que é consistente com os resultados obtidos por Hofmeister. No entanto, em solventes como DMSO, DMF e acetonitrila, as esferas de solvatação entorno dos ânions ocorrem em uma extensão muito menor do que em água, pois nesse caso não existem interações por pontes de hidrogênio, mas somente interações do tipo dipolo-dipolo. Tal fato faz com que os ânions sejam menos solvatados e possuam uma nucleofilicidade elevada.¹⁰⁶

Assim, a elucidação da origem da seletividade na partição de ânions entre a fase aquosa e micelar é uma tarefa importante da físico-química de superfície e áreas afins. Muitos são os estudos e métodos usados na investigação da partição de íons. Dentre os estudos, dois modelos foram propostos por Okada e colaboradores para explicar a interação entre íons e micelas: o modelo de partição de íons e o modelo de formação de par iônico, ambos também derivados da teoria de Poisson-Boltzman. O modelo do par iônico ajustou bem os resultados para íons volumosos e pouco hidratados e o modelo de partição adequou-se melhor para ânions muito hidratados e pouco volumosos.^{98, 101, 102} Ou seja, nenhum dos modelos propostos é aplicável para todos os íons, demonstrando uma clara necessidade de mais estudos nesta área, principalmente para determinar uma teoria mais completa.

1.3.2. CATÁLISE MICELAR

A catalise micelar é observada quando uma reação apresenta uma maior reatividade na presença de surfactantes da apresentada pelos reagentes em água pura. Desta forma, a catálise de uma reação em meio micelar depende da

distribuição dos reagentes entre a pseudofase aquosa e micelar, como também da diferença de reatividade nestas pseudofases.¹⁰⁷ Assim, reações catalisadas por agregados micelares tem sido utilizadas para modelar interações hidrofóbicas e eletrostáticas de sistemas biológicos, principalmente as que envolvem reações enzimáticas e efeitos de membranas. Isto porque o sistema micelar é muito mais simples que o biológico e ainda apresenta propriedades de associação muito parecidas com a bicamada lipídica das membranas, facilitando o estudo e a avaliação das interações entre o substrato e o meio micelar.⁷¹

Dentre os fatores que podem modificar a estereoquímica e a velocidade de uma reação química, pode-se citar:^{9, 71}

- (i) a mudança de reatividade do substrato quando se transfere da pseudofase aquosa para o interior da micela e das interações eletrostáticas da superfície do agregado e o estado de transição (E.T.) da reação;
- (ii) o aumento da concentração dos reagentes na pseudofase micelar. Esta contribuição é determinada pelo equilíbrio entre as interações iônicas e hidrofóbicas dos reagentes com a micela e o meio aquoso e pela capacidade da superfície em atrair contra-íons e repelir co-íons.

Assim, o aumento da velocidade de uma reação bimolecular depende da quantidade de contra-íons ligados a pseudofase micelar. Como por exemplo, micelas catiônicas que aumentam a velocidade de reações entre substratos neutros e ânions reativos, devido ao aumento da concentração deles na superfície. Entretanto, estas mesmas reações não apresentam efeitos catalíticos em meio micelar neutro (não carregado) e são fortemente inibidas em agregados aniônicos, por expulsar os ânions da superfície e mantê-los em sua maioria no meio aquoso. Da mesma maneira, o equilíbrio ácido/base de substratos incorporados em micelas é deslocado para a espécie protonada quando na presença de micelas aniônicas, para a espécie desprotonada em micelas catiônicas, e praticamente não é alterado em micelas não iônicas.^{70, 71, 86, 100}

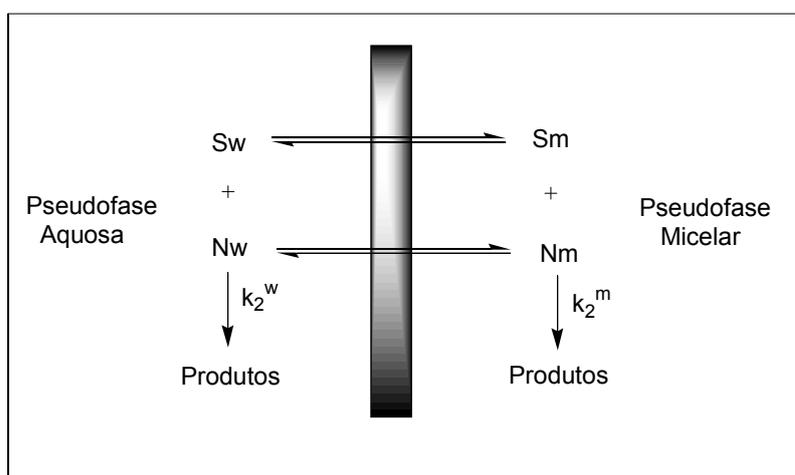
Muitos métodos e teorias surgiram para quantificar cineticamente os efeitos observados em reações bimoleculares em meio micelar, considerando que a constante de velocidade global recebe contribuições das reações em água e na

superfície da micela. Dentre os métodos e teorias, alguns modelos foram desenvolvidos e aprimorados e serão apresentados na seqüência.

1.3.2.1. Modelos para Reações Bimoleculares em Meio Micelar

Na tentativa de explicar as reações bimoleculares entre nucleófilos (N) e substratos (S) em meio micelar, vários modelos e teorias foram elaborados para interpretar o comportamento cinético. Alguns dos modelos de maior impacto são aqueles de: Berenzin e col.¹⁰⁸, Katzhedler¹⁰⁹, Quina e Chaimovich¹¹⁰, Menger e Portnoy¹¹¹, Romsted¹¹², Nome^{113, 114}, Bunton e col.^{86, 115, 116}, Funassaki¹¹⁷ e Tonellato¹¹⁸. Dentre os modelos citados, todos falham em algum aspecto quando testados em uma larga faixa de condições experimentais. No entanto, os modelos de pseudofase e pseudofase com troca iônica (PIE) são mais aceitos e utilizado para simular reações bimoleculares e íon-molécula em presença de surfactantes.⁷⁰

O modelo de pseudofase e troca iônica (PIE) considera que os reagentes estão distribuídos entre as pseudofases aquosa e micelar (**Esquema 14**), e que a constante de velocidade da reação é a soma das contribuições das reações em cada pseudofase (**Eq. 10**).^{70, 86}



Esquema 14⁸⁶

$$v = k_2^w [S]_w [N]_w + k_2^m [S]_m [N]_m \quad (10)$$

onde, **m** e **w** indicam respectivamente as pseudofases micelar e aquosa, k_2^w e k_2^m as constantes de velocidade de segunda ordem em cada pseudofase ($M^{-1}.s^{-1}$), e **[S]** e **[N]** as concentrações do substrato e do nucleófilo ($mol.L^{-1}$).

O equilíbrio entre a distribuição do substrato da pseudofase aquosa (S_w) para a micelar (S_m), depende de interações coulômbicas e hidrofóbicas e é geralmente descrita por uma constante de associação (K_s), conforme **Equação 11**.

$$K_s = \frac{[S_m]}{[S_w][D_n]} \quad (11)$$

Combinando as **Eqs. 10 e 11**, e integrando em relação ao substrato, obtém-se a **Eq. 12**:

$$k_{obs} = \frac{k_2^w[N_w] + k_2^m K_s N_m [D_n]}{1 + K_s [D_n]} \quad (12)$$

onde, **[D_n]** é a concentração de surfactante micelizado, ou seja, a concentração total de surfactante menos a concentração micelar crítica (CMC), **N_m** é a concentração molar local do reagente nucleofílico localizado na pseudofase micelar, sendo que a expressão para correção da concentração do mesmo é descrita pela **Eq. 13**.

$$N_m = \frac{[N_m]}{[D_n]V_m} \quad (13)$$

Nesta equação **V_m** é volume da interface micelar e **[D_n]V_m** é a fração do volume micelar na qual a reação ocorre. As **Equações 12 e 13** relatam bem o princípio do modelo de pseudofase, pois consideram que a variação da velocidade de uma reação depende da concentração local dos reagentes (**N**) e não da sua concentração estequiométrica.

Porém este modelo falha ao descrever o efeito de íons muito hidrofóbicos ou hidrofílicos como hidróxido e fluoreto, e teve que sofrer adaptações para permitir a avaliação dos efeitos da pseudofase na velocidade das reações dos mesmos. Entretanto, em muitos casos, o modelo serve para descrever o comportamento das micelas em soluções que apresentam agentes tamponantes, substratos neutros,

nucleófilos com diferentes cargas e diferentes concentrações de íons e monômeros.¹¹⁰ O modelo assume que a pseudofase micelar é um trocador seletivo de íons, cuja constante de troca iônica (K_N^x) é dada pela **Equação 14**, e que a fração da superfície ocupada pelos contra-íons (inertes ou reativos) é sempre constante e descrita pela **Equação 15**.^{86, 110}

$$K_N^x = \frac{[N_w][X_m]}{[N_m][X_w]} \quad (14)$$

$$\beta = \frac{[N_m] + [X_m]}{[D_n]} \quad (15)$$

onde, N representa os contra-íons reativos, X é os contra-íons inertes, $[D_n]$ é a concentração de surfactante micelizado e β é a fração da pseudofase micelar ocupada por contra-íons, e pode ser encontrada na equação que descreve o grau de ionização micelar ($\alpha = 1 - \beta$).

Embora este modelo tenha sido adaptado para diversos resultados experimentais, ainda apresenta algumas limitações, principalmente pelas suposições de que (i) o grau de ionização é sempre constante sob todas as condições; que (ii) as ligações dos contra-íons com a superfície da micela são puramente interações eletrostáticas e; que (iii) as variações no número de agregação, no tamanho e na forma da micela não são muito importantes.^{86, 119}

Neste sentido, foi desenvolvido o modelo PBE, baseado na resolução da equação de Poisson-Boltzman,^{86, 120} que contempla a variação da estrutura tridimensional da micela, sendo que o efeito na velocidade de uma reação em meio micelar vai depender do numero de agregação, do raio e da forma da micela.

Esta teoria descreve o comportamento da superfície de uma micela iônica e a distribuição dos contra-íons sobre ela utilizando o modelo de Stern para superfícies carregadas. Assim, a distribuição e concentração de íons na região correspondente a camada de Stern (**Figura 11**), será calculada através da isoterma de Langmuir. E para a região da dupla camada elétrica ou camada difusa (**Figura 11**), a distribuição e concentração de íons será determinada resolvendo-se a equação de Poisson-Boltzman (**Eq. 9**) para descrever uma melhor simetria e interações entre os íons.

Desta forma, este método determina a variação exponencial da concentração dos íons a partir da camada de Stern, e parece ser melhor para o ajuste de dados de reações em solução contendo íons mono e bivalentes, como também para reações na presença de co-íons.¹⁰⁷

Um terceiro método, que não restringe o grau de ionização micelar (α), considera que todos os íons, reativos ou inertes, se ligam a pseudofase micelar. Para este método, as interações íon-micela são descritas através de isothermas de Langmuir, conforme exemplificado pela **Eq. 16**.¹²¹

$$K'_x = \frac{[X_m^-]}{[X_w^-]([D_n] - \Sigma[X_m^-])} \quad (16)$$

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Nesta tese de doutorado há dois objetivos gerais:

- 1) Estudar o mecanismo da reação de transferência do grupo fosforila do diéster 2,4-dinitrofenil etil fosfato (**2,4DNFEF**) para nucleófilos que possuem efeito alfa; e
- 2) Avaliar o efeito de íons no comportamento de surfactantes zwitteriônicos derivados de sulfobetainas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em relação ao estudo do mecanismo da reação entre 2,4-dinitrofenil etil fosfato (**2,4DNFEF**) com α -nucleófilos, destaca-se:

- i.* a síntese e caracterização do 2,4-dinitrofenil etil fosfato de lítio (**2,4DNFEF**);
- ii.* o estudo por espectroscopia de UV/Vis da reação entre o **2,4DNFEF** e a hidroxilamina, em diferentes pHs, força iônicas e concentrações de NH_2OH ;
- iii.* o estudo por espectroscopia de UV/Vis da reação entre o **2,4DNFEF** e outros nucleófilos alfa, com a finalidade de comparar as reatividades;
- iv.* a identificação de produtos e intermediários da reação, utilizando técnicas de espectroscopia de UV/Vis, ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas (CG/EM).
- v.* a aplicação de conceitos como carga efetiva e correlações lineares de energia livre, com o intuito de esclarecer a estrutura do estado de transição;

Em relação ao estudo da incorporação de íons em micelas zwitteriônicas de sulfobetainas, destaca-se:

- i.* as sínteses e caracterizações do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**) e 4-carboxi-1-*n*-dodecylpiridinium (**CDP**);

- ii.* a determinação da afinidade de ânions pela superfície de micelas da sulfobetaina (SB3-14) através da técnica de eletroforese capilar;
- iii.* a verificação do efeito da concentração dos íons no número de agregação de micelas de SB3-14, utilizando a técnica de espectroscopia de fluorescência;
- iv.* o estudo cinético do efeito dos ânions e cátions na reação de hidrólise ácida do **HPD** em meio micelar;
- v.* a verificação da variação do pH na superfície de micelas de SB3-14 na presença de eletrólitos;
- vi.* a busca e aplicação de relações matemáticas que ajustem os dados obtidos, bem como auxiliem nas explicações dos efeitos observados.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. EQUIPAMENTOS E PROGRAMAS COMPUTACIONAIS

Os espectros de UV/Vis e as medidas cinéticas foram obtidas em espectrofotômetros HP8453 com arranjo de diodo e Cary50 do tipo varredura. O primeiro equipamento possui lâmpadas de deutério e tungstênio e é utilizado para acompanhar cinéticas rápidas e o segundo, possui lâmpada de arco de xenônio que permite acompanhar cinéticas mais lentas, pois a incandescência da lâmpada permanece constante em função do tempo. Ambos os equipamentos foram acoplados a banhos termostáticos 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. Para a obtenção dos espectros de UV/Vis, foram utilizadas celas de quartzo com 1,0 cm de caminho ótico e capacidade para 3,0 mL de solução.

As medidas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro Varian modelo Mercury Plus 400 MHz, operando com detector de ^1H (400 MHz) e ^{31}P (162 MHz), e tratadas com o *software* MestRe-C 2.3C (Departamento de Química Orgânica - USC, 2000). Foram utilizados tetrametilsilano (TMS, Cambridge Isotope Laboratories, 99,9 %) e tetradeutero-3-(trimetilsilil)propionato de sódio (TMSP, Cambridge Isotope Laboratories, 98 %) como referência interna para as análises de ^1H RMN em solvente orgânico e aquoso, respectivamente. Para as análises de ^{31}P RMN, foi utilizado hidrogenofosfato de sódio (NaH_2PO_4 , Merck, 99,9 %) como referência externa ($\delta=0$ ppm), e posteriormente os deslocamentos químicos foram corrigidos (+0,9 ppm)¹²² para fazer alusão ao ácido fosfórico 85 %.

Os cromatogramas e fragmentogramas foram obtidos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/EM). Foi utilizado um cromatógrafo Shimadzu, modelo CG-17A, equipado com uma coluna DB-5 (Agilent) de 30 metros de comprimento, interfaciado a uma estação de trabalho com sistema de aquisição e tratamento de dados GCMSsolution versão 1.20 (LabSolution, 2004). O sistema é equipado com um detector de massa quadrupolo (Shimadzu), modelo

QP5050A, cuja fonte de íons de 70 eV, opera em modo de impacto de eletros (EI). O cromatógrafo gasoso foi programado com um fluxo constante de gás de arraste (He) em 1,0 mL/min., sendo que 2,5 % deste fluxo é direcionado para a coluna e o restante purgado do sistema (razão de split de 40/1). As temperaturas do injetor e da interface foram mantidas em 280 e 300 °C, respectivamente. A temperatura do forno iniciou em 80 °C por 5 min., e em seguida, foi elevada numa taxa constante de 10 °C/min. até atingir 300 °C, a qual foi mantida por mais 5 min. Já o espectrômetro de massas (EM), foi programado para scanear fragmentos com carga positiva e massa entre 20 e 600 m/z.

As medidas de mobilidade eletroforética foram obtidas através de um sistema de eletroforese capilar, Agilent Technologies HP^{3D}CE, operando com detector de arranjo de diodo e temperatura de 25 °C. O potencial elétrico aplicado foi de 30 kV e as medidas realizadas numa coluna capilar de sílica fundida (Polymicro Technologies) de 50 µm de diâmetro interno e 60,0 cm de comprimento, cujo ponto de detecção está a 51,5 cm do início da coluna. O aparelho é interfaciado a uma estação de trabalho com sistema de aquisição e tratamento de dados HP Chemstation.

As medidas de fluorescência foram realizadas em um espectrôfluorímetro Varian, modelo Cary Eclipse, operando com lâmpada de xenônio e detector de 80 pontos por segundo. Também está conectado a um sistema de aquisição e tratamento de dados Cary Eclipse versão 1.1(132) (Varian, 2002). Para a obtenção dos espectros, foram utilizadas celas de caminho ótico de 1,0 cm e 3,0 mL de capacidade.

As medidas potenciométricas e de pH foram obtidas em um potenciômetro digital Metrohm, modelo 713, calibrado à temperatura ambiente com soluções padrões pHs 4,00, 7,00 e 10,00 (Carlo Erba). Regressões lineares e não-lineares foram realizadas com o programa ORIGIN versão 7.5 (OriginLab, 2003) utilizando o método de mínimo-quadrados e o algoritmo de Levenberg-Marquardt para encontrar o mínimo da soma dos quadrados.

3.2. REAGENTES

Os substratos: 2,4-dinitrofenil etil fosfato (**2,4DNFEF**), 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**) e o sal: tolueno sulfonato de sódio (NaC₇H₇SO₃), utilizados nos

experimentos cinéticos, como o 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridinium (**CDP**) utilizado nos experimentos fluorimétricos, foram preparados conforme descrito a seguir na seção 3.3.

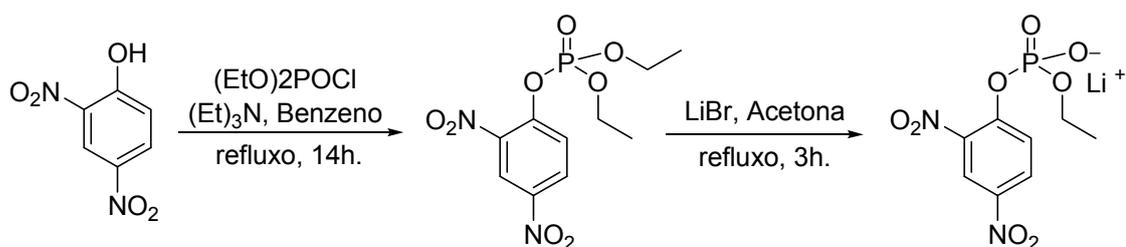
Os nucleófilos NH_2OH (Sigma-Aldrich, 99%), MeNHOH (Acros, 98%), Me_2NOH (Aldrich, 99%), NH_2OMe (Fluka, $\geq 98\%$), NH_2NH_2 (Aldrich, 98%) na forma de cloridratos, e o H_2O_2 (Vetec, 30%) foram utilizados sem tratamento prévio. A água deuterada (D_2O , 99,9%) foi adquirida da Cambridge Isotope Laboratories, o NaOD (Sigma, $\geq 99\%$) e o DCI (Aldrich, 37%) foram utilizados como recebidos.

As sulfobetáinas SB3-10, SB3-12 e SB3-14 procedentes da Sigma foram utilizadas sem tratamento prévio. Os sais de NaF (Merck, 99%); NaOH (Vetec, 85%); $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ (Riedel-deHaën, 98%); NaCl (Vetec, 99,5%); NaBr (Vetec, 99%); NaNO_3 (Vetec, 99%); NaI (Vetec, 99%); NaBF_4 (Acros, 98%); NaSCN (Vetec, 98%); NaClO_4 (Riedel-deHaën, 99,5%); NaPF_6 (Aldrich, 98%) e KCl (Vetec, 99%) foram desidratados sob baixa pressão em forno de aquecimento e armazenados em dessecador à vácuo, contendo sílica gel previamente ativada.

A determinação das concentrações das soluções preparadas com H_2O_2 , NaOH , HCl (F. Maia, 37%), HClO_4 (Aldrich, 70%), HBr (Riedel-deHaën, 48%), e HNO_3 (Merck, 65%) foram obtidas por titulações, seguindo metodologia descrita na literatura.^{123, 124} Os demais reagentes, solventes e sais eram de qualidade P.A., foram adquiridos comercialmente e purificados quando necessário.

3.3. PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS E DEMAIS COMPOSTOS

3.3.1. SÍNTESE DO 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO (2,4DNFEF)

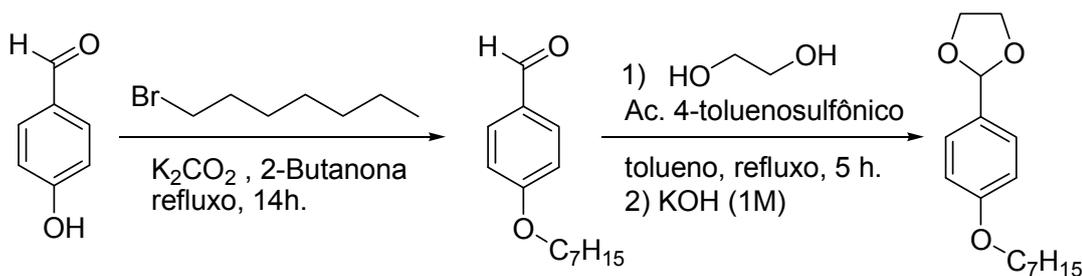


Esquema 15

O **2,4DNFEF** foi preparado de acordo com procedimentos descritos na literatura^{125,126} (**Esquema 15**). Inicialmente, 3,68 g (20,0 mmol) de 2,4-dinitrofenol (Aldrich, 97%), 3,07 mL (22,0 mmol) de trietilamina (Vetec, 99%) e 75,0 mL de benzeno (Aldrich, 99,8%), previamente secos, foram adicionados em um balão de fundo redondo de 250 mL e a mistura foi resfriada com banho de gelo e deixada sob agitação em ambiente inerte (argônio). Na seqüência, uma solução de 2,91 mL (20,0 mmol) de clorofosfato de dietila (Acros, 95%) em 25,0 mL de benzeno foi adicionada gota a gota sobre a mistura reacional, em 15 min. Então, a mistura reacional foi aquecida lentamente e deixada reagir sob refluxo por 14 horas, quando foi filtrada a vácuo para separar o cloreto de trimetilamônio precipitado. A solução foi então resfriada a temperatura ambiente e lavada cinco vezes com 100 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (BHD, 70%) e o benzeno removido em evaporador rotatório, sob pressão reduzida e temperatura baixa, obtendo-se 3,49 g (10,95 mmol, 54,75%) de 2,4-dinitrofenil dietil fosfato (**2,4DNFDEF**) na forma de um óleo amarelado. No mesmo balão, foi adicionada uma solução contendo 1,22 g (14,0 mmol) de brometo de lítio seco (Aldrich, >99%) e 200 mL de acetona seca (CRQ, 99,5%). Após refluxar por 3 horas, a mistura foi deixada em repouso por 12 horas, a temperatura ambiente (± 25 °C). Então, um precipitado amarelo foi coletado, lavado 3 vezes com éter etílico seco (Vetec, 99,5%) e recristalizado em metanol (Vetec, 99,8%)/éter, obtendo-se 1,92 g (6,40 mmol, 32%) de um sólido amarelo. A análise do sal de lítio foi consistente com o produto puro: pf 112-118 °C; ³¹P NMR (162 MHz, D₂O, referência H₃PO₄ 85%) δ -4,16 ppm; ¹H NMR (400 MHz, D₂O, referência TMSP - **Apêndice A**) δ 1,30 (t, 3H, $J=7,15$ Hz), δ 4,10 (quint, 2H, $J=7,15$ Hz), δ 7,75 (d, 1H, $J_{3,2}=9,20$ Hz), δ 8,55 (d/d, 1H, $J_{2,3}=9,20$ Hz e $J_{2,1}=3,06$ Hz), δ 8,89 (d, 1H, $J_{1,2}=3,06$ Hz).

3.3.2. SÍNTESE DO 2-(p-HEPTOXIFENIL)-1,3-DIOXOLANO (HFD)

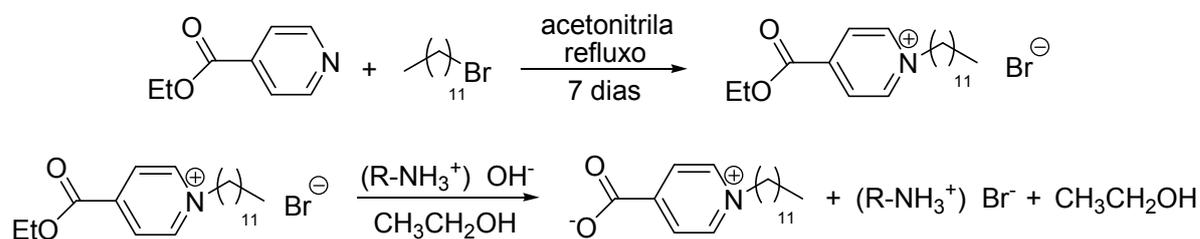
O **HFD** foi sintetizado em duas etapas. Na primeira, o éter foi sintetizado segundo o método de Salmoria e colaboradores,¹²⁷ com algumas modificações e na segunda etapa, segundo o método de Fife e Jao¹²⁸ (**Esquema 16**).



Esquema 16

Inicialmente, 7,6 mL (48,15 mmol) de 1-bromoheptano (Merck, 98%), 5,0 g (40,12 mmol) de 4-hidroxibenzaldeído (Atômica, 98%), 11,2 g (80,24 mmol) de carbonato de potássio (Vetec, 99%), e 30,0 mL de 2-butanona (Vetec, 99%) foram adicionados num balão de fundo redondo de 250 mL e deixados reagir sob refluxo por 14 horas. Então, a mistura foi filtrada a quente para retirar o carbonato de potássio, e o solvente do sobrenadante foi removido utilizando um evaporador rotatório. Na seqüência, 8,74 mL do óleo obtido nesta etapa, 3 mL (53,65 mmol) de etilenoglicol (Vetec, 99,5%), 60 mL de tolueno (Aldrich, 99,99%) e uma ponta de espátula de ácido 4-toluenosulfônico (Vetec, 90%), foram adicionados em um balão de fundo redondo de 250 mL e deixados reagir sob refluxo por 5 horas. A água produzida durante esta reação foi removida por um coletor de Dean-Stark. Ao final, a mistura foi lavada com 70 mL de uma solução 1,0 M de hidróxido de potássio (Vetec, 85%) em um funil de separação de 250 mL. Durante este procedimento houve a formação de emulsão, rapidamente quebrada com a adição de 10 mL de hexano (Vetec, 95%). A fase orgânica foi coletada, seca com sulfato de sódio anidro (Vetec, 99%), filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O óleo resultante foi destilado sob pressão reduzida e o produto, na forma de um óleo amarelo pardo, foi coletado a 180 °C (rendimento: 52,61%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , referência TMS - **Apêndice B**) δ 0,89 (t, 3H, $J=6,8$ Hz), δ 1,30 (s-largo, 8H), δ 3,95 (t, 2H, $J=6,70$ Hz), δ 4,06 (m, 4H)¹²⁹, δ 5,74 (s, 1H), δ 6,89 (d, 2H, $J=8,90$ Hz), δ 7,38 (d, 2H, $J=8,90$ Hz). CG/EM (Programado com rampa de aquecimento de 100 °C por 5 min., 10 °C/min. até 290 °C e mantido por 5 min., detector no modo scan entre 29 m/z e 350 m/z). Cromatograma obtido com sinal único em $t_R=19,9$ min., e fragmentograma obtido (**Apêndice C**) com m/z 263,15 (M-1) 100%, m/z 264,15 (M) 39,11%, m/z 265,15 (M+1) 5,77%, m/z 266,15 (M+2) 0,65%.

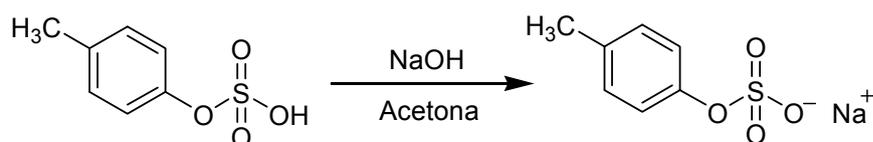
3.3.3. SÍNTESE DO 4-CARBOXI-1-*n*-DODECILPIRIDÍNIO (CDP)



Esquema 17

O 4-Carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio foi sintetizado por Daniel W. Tondo¹³⁰ com adaptações ao método descrito por Amrhar e colaboradores¹³¹ (**Esquema 17**). Inicialmente, 12,0 mL (77,10 mmol) de isonicotinato de etila (Aldrich, 98%), 25,0 mL (98,17 mmol) de brometo de *n*-dodecila (Aldrich, 97%), e 250 mL de acetonitrila (Vetec, 99,8%) foram adicionados num balão de fundo redondo de 500 mL e deixados reagir sob refluxo e atmosfera de argônio por 7 horas. O solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelo resinoso. Na seqüência, 18,47 g do produto foram solubilizados em 250 mL de etanol e adicionados, sob agitação magnética, a 68,0 g de resina de troca iônica previamente ativada com NaOH (6,0 M, Vetec, 85%). Em seguida, filtrou-se a solução em funil sinterizado, onde a resina de troca iônica ficou retida e a solução etanólica resultante foi concentrado no evaporador rotatório. O produto obtido é recristalizado em água quente, lavado com acetona (CRQ, 99,5%) e éter etílico (Vetec, 99,5%), resultando em 10,80 g de um sólido branco (rendimento: 48,07%): pf = 191,8-192,2 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, referência TMS) δ 0,88 (t, 3H), δ 1,25 (m, 16H), δ 1,36 (m, 2H), δ 2,04 (m, 2H), δ 4,64 (t, 2H), δ 8,42 (d, 2H), δ 8,61 (d, 2H).

3.3.4. SÍNTESE DO TOLUENOSULFONATO DE SÓDIO

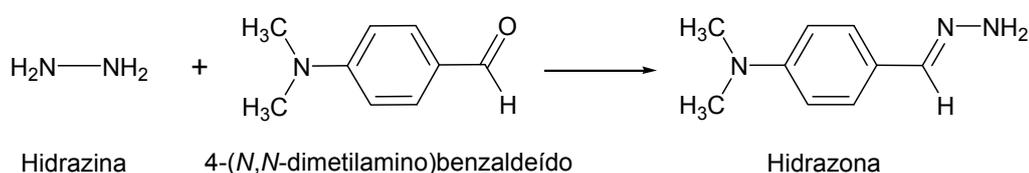


Esquema 18

O 4-toluenosulfonato de sódio foi sintetizado por Daniel W. Tondo¹³⁰, conforme **Esquema 18**. Inicialmente, uma solução aquosa contendo 8,0 g (38,26 mmol) de ácido 4-toluenosulfônico (Vetec, 90%) foi preparada num copo de becker de 250 mL. A solução foi refrigerada em banho de gelo e, sob agitação magnética, foram adicionados, gota a gota, uma solução contendo 1,35 g (28,70 mmol) de hidróxido de sódio (Vetec, 85%). Após a neutralização o solvente foi removido a pressão reduzida em evaporador rotatório. O sólido resultante foi lavado varias vezes com acetona (CRQ, 99,5%) para retirar o excesso de ácido e seco em forno de aquecimento sob vácuo, obtendo-se 5,26 g (rendimento: 87,2%) de um sólido branco cristalino.

3.4. IDENTIFICAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS

3.4.1. IDENTIFICAÇÃO DE HIDRAZINA



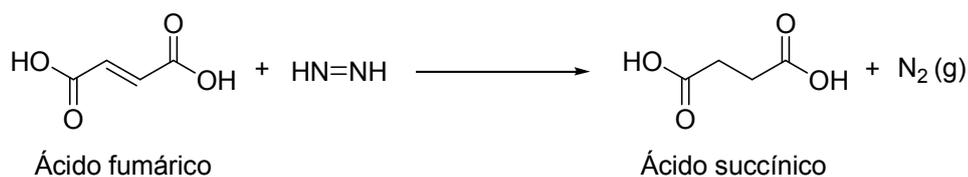
A presença de hidrazina em solução foi identificada seguindo o método espectrofotométrico descrito por Watt e Chrisp,¹³² o qual detecta a hidrazona do 4-(*N,N*-dimetilamino) benzaldeído formada na reação da hidrazina com 4-(*N,N*-dimetilamino) benzaldeído (**Esquema 19**).

O experimento foi realizado como segue: 50 μL de uma solução 0,01 mol.L^{-1} de **2,4DNFEF** em acetonitrila foram adicionados a 1,0 mL de uma solução de hidroxilamina (Aldrich, 98%) 0,05 mol.L^{-1} , tamponada com 0,01 mol.L^{-1} de tris(hidroximetil) aminometano (TRIS, Aldrich, 99%) em pH 8,50. A reação foi acompanhada em espectrofotômetro de UV/Vis por 4 horas a 25 °C, observando a completa formação do 2,4-dinitrofenolato em 360 nm. Então, foram retiradas alíquotas de 100 μL da mistura reacional nos tempos 0, 4, 8, e 24 h após o termino da reação, e adicionada em 2,0 mL de solução 0,01 mol.L^{-1} de 4-(*N,N*-dimetilamino)

benzaldeído (Aldrich, 98%) e o produto da reação foi analisado por espectroscopia UV/Vis ($\lambda_{\text{max}} = 454 \text{ nm}$, $\epsilon = 59000^{133}$).

3.4.2. IDENTIFICAÇÃO DE ÁCIDO SUCCÍNICO

O ácido succínico produzido na reação entre a diimina e ácido fumárico (**Esquema 20**), foi identificado através de experimentos em espectrometria de ^1H RMN e CG/EM, conforme descrito a seguir.



Esquema 20

3.4.2.1. Experimentos em ^1H RMN

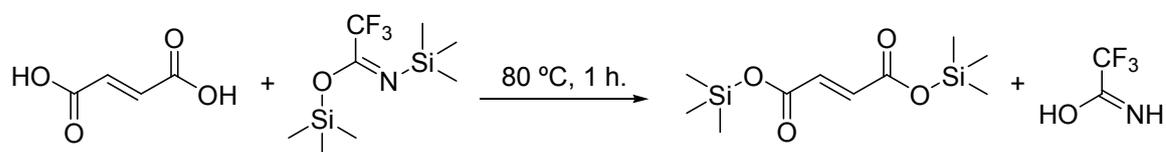
O experimento foi preparado em um frasco com tampa de 20 mL, no qual foram adicionados 5,0 mL de uma solução contendo água deuterada (D_2O , Cambridge Isotope Laboratories, 99,9%), 35,3 mg (0,51 mmol) de hidroxilamina (Aldrich, 99%), e 114,4 mg (0,98 mmol) de ácido fumárico (Carlo Erba, 99,5%), pD = 8,09, previamente ajustado com NaOD (Sigma, $\geq 99\%$). Nesta solução foram adicionados 3,6 mg (0,012 mmol) de 2,4-dinitrofenil etil fosfato. Os valores de pD foram corrigidos considerando que $\text{pD} = \text{pH}_{\text{lido}} + 0,4$.¹³⁴ A mistura foi então protegida da luz e deixada reagir sob agitação, atmosfera inerte (Argônio), e em temperatura ambiente ($25 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$) por 16 horas. Em seguida, uma alíquota de 1,0 mL da solução amarelada foi utilizada para obter as medidas de ^1H RMN com tempo de aquisição de 1,0 s.

Foi obtido ainda, para fins comparativos, um espectro de ^1H RMN de uma solução contendo: 0,05 M de hidroxilamina, 0,2 M de ácido fumárico e 0,01 M de ácido succínico (Vetec, 99%), em 1,0 mL água deuterada.

3.4.2.2. Experimentos em Espectrometria de Massas (CG/EM)

A solução aquosa utilizada no experimento de ^1H RMN foi extraída com 13,0 mL de acetato de etila (CRQ, 99,5%), com o objetivo de remover o 2,4-dinitrofenolato. Sobre a fase aquosa, foi adicionado 1,0 mL de HCl 1,0 M (F. Maia, 37%) e, novamente, a solução extraída com 10,0 mL de acetato de etila, removendo assim os ácidos succínico e fumárico da fase aquosa. A seguir, o solvente orgânico foi removido sob jato de argônio, e o resíduo foi então derivatizado com 30 μL de *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (Aldrich, >99%), a fim de aumentar a volatilidade e diminuir a polaridade dos ácidos (**Esquema 21**). Depois de reagir por uma hora à 80 °C, a mistura foi seca com jato de argônio, dissolvida em 2,0 mL de clorofórmio (F. Maia, 99,8%), e uma alíquota de 1,0 μL foi injetada no CG/EM.

Para fins comparativos, uma amostra padrão contendo 2,8 mg de ácido succínico (Vetec, 99%) e 2,6 mg de ácido fumárico (Carlo Erba, 99,5%) foi preparada e analisada sob as mesmas condições descritas acima.



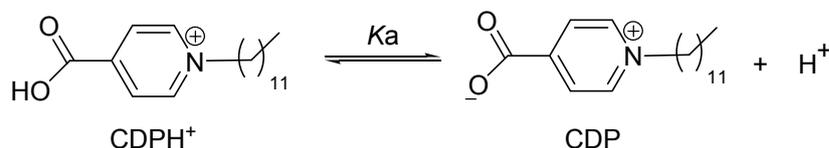
Esquema 21

3.5. TITULAÇÕES

3.5.1. TITULAÇÕES ESPECTROFOTOMÉTRICAS

As titulações espectrofotométricas foram realizadas acompanhando-se o desaparecimento da espécie dipolar iônica do 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio (**Esquema 22**) em 250 nm. Inicialmente, uma solução de 10 mL contendo $8,0 \times 10^{-5}$ M de 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio e 0,05 M de SB3-14 foi colocada numa cela de titulação termostaticada a $25,0 \pm 0,1$ °C, sob agitação magnética. Cada medida foi obtida após a adição de microlitros de HCl à solução mãe, foi determinada a absorbância numa cela de quartzo, a $25,0 \pm 0,1$ °C, em função do pH. Procedimento

idêntico foi realizado em outra solução com $8,0 \times 10^{-5}$ M de 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio, 0,05 M de SB3-14 e $1,0 \times 10^{-3}$ M de HCl, em que se avaliou a formação do CDPH⁺ em função do aumento da concentração de NaClO₄. Cada medida é uma média de três leituras obtidas no UV/Vis.



Esquema 22

3.5.2. TITULAÇÕES POTENCIOMÉTRICAS

As titulações potenciométricas foram realizadas simultaneamente às medidas de absorvância através das leituras diretas de pHs na solução mãe, conforme descrito anteriormente na secção 3.5.1.

3.6. MEDIDAS DE ELETROFORESE CAPILAR

A distribuição dos ânions entre a fase aquosa e a fase micelar foi monitorada por eletroforese capilar¹³⁵, conforme descrito na seqüência. Antes de iniciar os experimentos, o capilar foi condicionado por 5 minutos em solução de NaOH (1,0 M), 10 min. em água deionizada, com o intuito de extrair possíveis impurezas e ativar os grupos hidróxido na parede interna do capilar. Também entre as injeções, o capilar foi recondicionado por 2,0 minutos sob um fluxo de uma solução de tetraborato de sódio ($3,0 \times 10^{-5}$ M).

As amostras foram preparadas em frascos de 1,0 mL, contendo SB3-14 (0,05 M), tetraborato de sódio ($3,0 \times 10^{-5}$ M), pireno ($1,0 \times 10^{-6}$ M), acetona (0,1%) e diferentes concentrações de sais ($0,0$ a $4,0 \times 10^{-2}$ M) em pH 9,0, e introduzidas no capilar a 25 °C, por injeção hidrodinâmica sob pressão de 50 mbar por 5 s. O uso de tampão foi necessário para manter o pH = 9,0, pois em valores de pH mais altos os grupos Si-O afetam o fluxo eletrosmótico. As medidas de mobilidade foram determinadas através do acompanhamento da migração do pireno e da acetona,

que são utilizados como marcadores para as micelas e para o fluxo eletroosmótico,¹³⁵ respectivamente.

A mobilidade eletroforética das micelas (μ_e) foi então calculada aplicando-se a equação da velocidade de migração de um íon em um campo elétrico (**Eq. 17**)¹³⁶ na equação da velocidade aparente do fluxo eletroosmótico (**Eq. 18**), gerando assim, a **Equação 19**:

$$v_i = \mu_e E = \mu_e \frac{V}{L_{\text{tot}}} \quad (17)$$

$$v_{\text{ap}} = v_i + v_0 \quad (18)$$

$$\mu_e = \frac{L_{\text{tot}} L_{\text{det}}}{V} \left(\frac{1}{t_{\text{ap}}} - \frac{1}{t_0} \right) \quad (19)$$

onde v_{ap} é a velocidade aparente do fluxo eletroosmótico (m.s^{-1}), v_i e v_0 são as velocidades do fluxo eletroosmótico na presença e ausência de íons (m.s^{-1}), respectivamente. O termo L_{det} corresponde à distância da extremidade de injeção até a posição em que está focalizado o detector no capilar (em metros), L_{tot} é o comprimento total do capilar (m). V corresponde à diferença de potencial aplicado (em volts), e t_{ap} e t_0 são os tempos de migração das micelas e do fluxo eletroosmótico (em segundos), respectivamente. A coleta dos dados foi realizada por Gustavo A. Micke e Ana C. O. Costa do Departamento de Química da UFSC.

3.7. MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA

Os números de agregação (N_{ag}) das micelas de SB3-14 na presença e ausência de sais, foram determinados pela supressão da fluorescência do pireno em função da concentração de 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio (**CDP**), nos comprimentos de onda (λ) de excitação de 337 nm ($\epsilon = 55000$ ¹³⁷) e de emissão de 394 nm. As medidas de fluorescência foram realizadas em celas com 3,0 mL de solução aquosa contendo SB3-14 (0,05 M), pireno (2×10^{-6} M), perclorato ou tosilato de sódio (0,05 M), e variando-se a concentração de **CDP** entre $6,0 \times 10^{-5}$ a $5,0 \times 10^{-4}$ M.

Os dados de fluorescência foram tratados segundo uma analogia da lei de Beer (**Eq. 20**)¹³⁸, onde o termo ϵbc foi relacionado com concentração de **CDP** micelizado. Já a concentração detergente micelizado é determinada pela (**Eq. 21**).¹³⁹

$$\ln\left(\frac{I_o}{I}\right) = \frac{[\text{CDP}_{\text{tot}}]N_{\text{ag}}}{[\text{Det}_{\text{tot}}] - \text{CMC}} \quad (20)$$

$$[\text{Det}_m] = \frac{[\text{Det}_{\text{tot}}] - \text{CMC}}{N_{\text{ag}}} \quad (21)$$

Nestas equações, I_o é a fluorescência na ausência de supressor e I corresponde a intensidade na presença de supressor; $[\text{CDP}_{\text{tot}}]$ é a concentração de 4-carboxi-1-*n*-dodecilmiridínio (mol.L⁻¹); $[\text{Det}_{\text{tot}}]$ é a concentração total de detergente (mol.L⁻¹); $[\text{Det}_m]$ é a concentração de detergente micelizado (mol.L⁻¹) e N_{ag} é o número de agregação.

Considerando que as concentrações de pireno e **CDP** em relação a das micelas são suficientemente baixas para garantir a distribuição de Poisson¹³⁷, e que a concentração de detergente não micelizado está em equilíbrio com as agregações micelares e seu valor é sempre igual ao da concentração micelar crítica (**CMC**)¹³⁹, é possível calcular o número de agregação (N_{ag}) utilizando a **Eq. 20**.¹³⁹

3.8. MEDIDAS CINÉTICAS

As reações foram acompanhadas por no mínimo três tempos de meia vida ($t_{1/2}$) com uma média de 280 leituras de absorbância em espectrofotômetro de UV/Vis. As constantes de velocidade observada (k_{obs}) foram calculadas a partir da variação de absorbância em função do tempo, sob condições cinéticas de primeira ordem, conforme descrito na **Equação 22**¹⁴⁰.

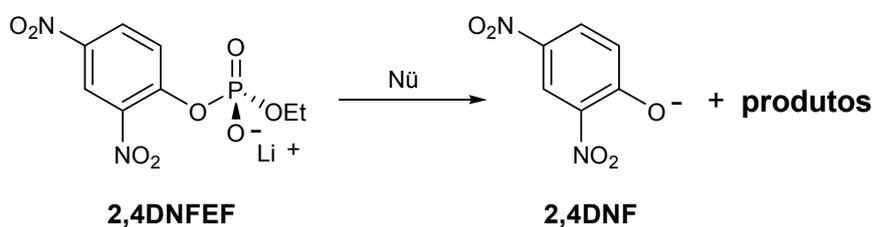
$$\ln(A_t - A_0) = -kt + cte \quad (22)$$

onde A_t é a absorbância medida em cada tempo (t), A_0 é a absorbância no início da reação e k é a constante de velocidade. Este método é utilizado para obter as constantes de velocidade de reação, já que à variação da concentração das

espécies com o tempo são proporcionais a variação da absorbância, conforme a lei de Lambert-Beer.

3.8.1. ESTUDO COM 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO (2,4DNFEF)

As medidas cinéticas para o estudo do ataque nucleofílico sobre o **2,4DNFEF**, foram realizadas em solução aquosa, acompanhando a formação do 2,4-dinitrofenolato (**2,4DNF** - **Esquema 23**) por espectrometria de UV/Vis nos comprimentos de onda (λ) de 360nm e 398nm.



Esquema 23

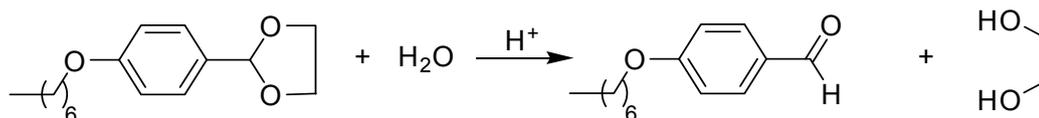
Os pHs das reações foram mantidos com os seguintes tampões: acetato de potássio (pH 4,00-5,25); fosfato de potássio (pH 5,5-7,5); ácido bórico/borato (pH 7,75-9,00); bicarbonato de potássio (pH 8,70-10,70) e hidróxido de potássio (pH>12). As soluções preparadas com as hidroxilaminas, são auto-tamponantes entre os pHs 4,0 e 7,0, sendo apenas necessário ajuste prévio do pH. Cabe salientar que Richardson e colaboradores¹⁴¹ estudaram o equilíbrio de reação entre o tampão bicarbonato (HCO_3^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) por ^{13}C RMN, observando a formação do ânion reativo peroximonocarbonato (HCO_4^-), com uma constante de equilíbrio de $0,32 \text{ M}^{-1}$. Assim, para as cinéticas que utilizam H_2O_2 e tampão bicarbonado, esta espécie é importante na região de pH estudado.

Para cada cinética foram adicionados em uma cela de quartzo, 3 mL de uma solução contendo tampão (0,01 M), α -nucleófilos (0,0 a 1,0 M) e KCl necessário para manter a força iônica em 1,0 M e em seguida, deixadas atingir à temperatura de $25,0 \pm 0,1$ °C. As reações foram então iniciadas pela adição de alíquotas de 30 μL de uma solução estoque de substrato ($2,0 \times 10^{-3}$ M em acetonitrila, da Tedia, 99,9%, estocada em freezer), de modo que a concentração inicial do **2,4DNFEF** na cela foi de $1,98 \times 10^{-5}$ M.

As constantes de velocidade de primeira ordem foram calculadas a partir da correlação linear descrita na **Equação 22**, obtendo-se coeficientes de correlação (R) maiores de 0,999. As constantes de velocidade de segunda ordem foram obtidas do coeficiente angular da regressão linear de k_{obs} em função da concentração dos nucleófilos, obtendo-se coeficientes de correlação (R) maiores que 0,998.

3.8.2. ESTUDO COM 2-(*p*-HEPTOXIFENIL)-1,3-DIOXOLANO (HFD)

O estudo do efeito de ânions e cátions na hidrólise ácida do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**) em meio micelar foi realizado em solução aquosa, monitorando-se por espectrometria de UV/Vis a formação do *p*-heptoxifenilbenzaldeído (**Esquema 24**) no comprimento de onda (λ) de 286nm.



Esquema 24

Para cada cinética foram adicionados em uma cela de quartzo, 3 mL de uma solução contendo: de 0,0 a 0,06 M de surfactante (SB3-10, SB3-12 e SB3-14); de $4,80 \times 10^{-4}$ a 0,51 M de ácido (HCl, HBr, HNO₃, HClO₄) e de 0,0 a 0,12 M de eletrólitos, temperatura de $25,0 \pm 0,1$ °C. As reações foram iniciadas pela adição de alíquotas de 30 μ L de uma solução estoque de substrato ($1,11 \times 10^{-3}$ M em acetonitrila, Tedia, 99,9%, estocada em freezer), de modo que a concentração inicial do **HFD** na cela foi de $1,10 \times 10^{-5}$ M.

As constantes de velocidade foram acompanhadas por no mínimo três tempos de meia vida ($t_{1/2}$) e calculadas conforme descrito anteriormente, **Equação 22**, obtendo-se coeficientes de correlação (R) maiores de 0,999.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente (item 4.1.), será apresentado o estudo da reação entre nucleófilos com efeito alfa e um diéster de fosfato, o monoânion 2,4-dinitrofenil etil fosfato (**2,4DNFEF**), assim como o estudo mecanístico, com a identificação de produtos e intermediários da reação. Estes resultados foram dispostos em três sub-seções:

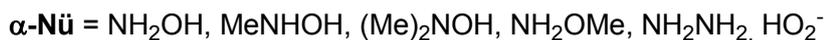
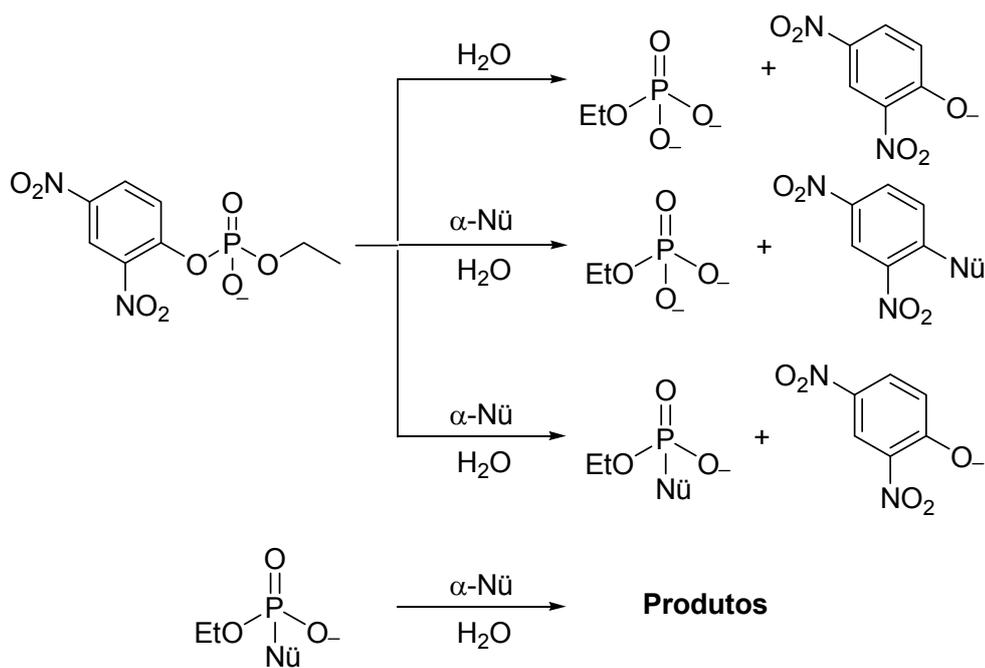
- i.* Estudo cinético;
- ii.* Estudo por ressonância magnética nuclear;
- iii.* Identificação de intermediários.

Na seqüência (item 4.2.), será apresentado o estudo da incorporação de diferentes ânions na superfície de micelas compostas por surfactantes zwitteriônicos de sulfobetainas (SB3-10, SB3-12, SB3-14). E estes dados também aparecem dispostos em seções, conforme segue:

- i.* Estudo por eletroforese capilar;
- ii.* Estudo por espectroscopia de fluorescência;
- iii.* Estudo cinético;
- iv.* Estudo potenciométrico e espectrofotométrico.

4.1. ESTUDO DA REAÇÃO ENTRE 2,4-DINITROFENIL ETIL FOSFATO DE LÍCIO COM α -NUCLEÓFILOS

A seguir serão apresentados os resultados dos estudos cinéticos, espectroscópicos de RMN e espectrométricos de CG/EM para as reações do 2,4-dinitrofenil etil fosfato (**2,4DNFEF**) com a hidroxilamina, seus derivados metilados, hidrazina e peróxido de hidrogênio. O **Esquema 25** mostra de uma forma simplificada os possíveis produtos que podem ser detectados numa reação entre nucleófilos e **2,4DNFEF**. Logo em seguida, serão apresentadas algumas reações que identificam importantes intermediários da reação entre a hidroxilamina e o diéster de fosfato, com o intuito de esclarecer se o grupo fosforila é transferido para o nitrogênio ou o oxigênio das hidroxilaminas.



Esquema 25

4.1.1. ESTUDO CINÉTICO POR ESPECTROFOTOMETRIA DE UV/Vis

4.1.1.1. Reação entre 2,4DNFEF e Hidroxilamina

Na **Figura 14** está apresentado um conjunto de espectros de UV/Vis típicos para a reação entre o 2,4-dinitrofenil etil fosfato (**2,4DNFEF**) e hidroxilamina a 25 °C, pH 9,25 e $\mu = 1,0$ M (KCl). Observam-se dois pontos isobésticos em 268 nm e 312 nm, e entre eles observa-se o desaparecimento da banda do **2,4DNFEF** e em $\lambda_{\max}=362$ e 405 nm o aparecimento de duas bandas que correspondem aos produtos 2,4-dinitrofenolato (**2,4DNF**) e *N*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (**2,4DNFH**), conforme mostrado no **Esquema 26**.

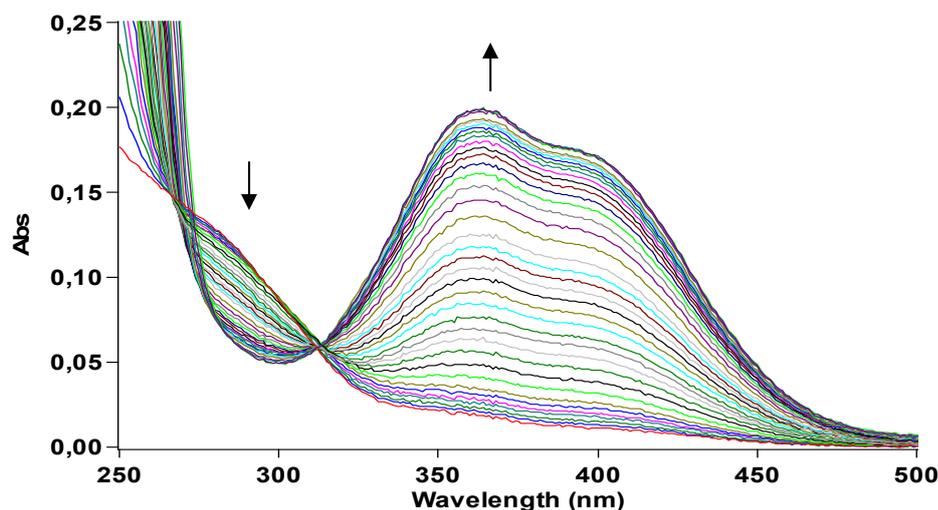
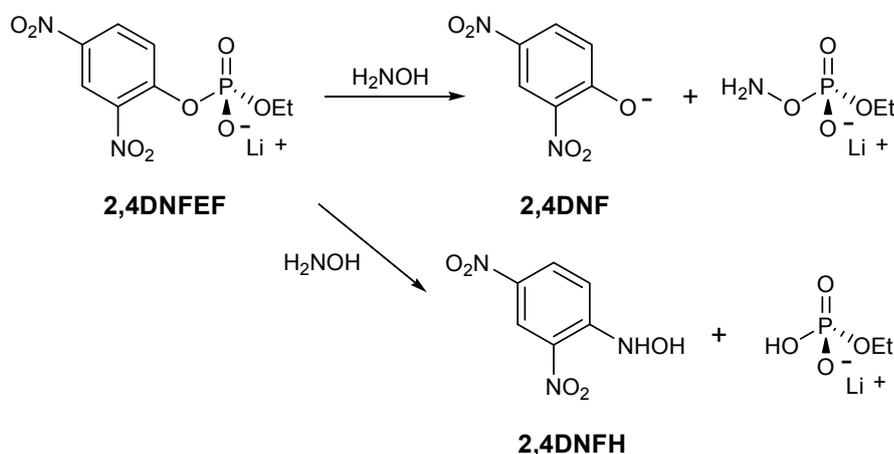


Figura 14. Espectros sucessivos de UV/Vis da reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, pH = 9,25 e $\mu = 1,0$ M (KCl).



Esquema 26

Na **Figura 15**, observa-se o aumento de absorvância em função do tempo de reação em 362 nm. Consta-se que o comportamento desta reação é típico de primeira ordem, em função do substrato orgânico, conforme mostrado no ajuste teórico. Um comportamento semelhante foi observado para as demais reações estudadas.

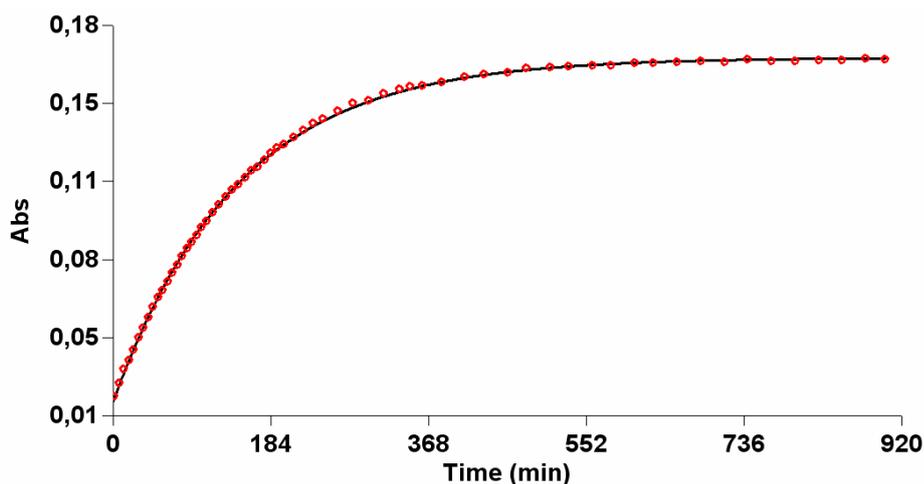


Figura 15. Absorvância em $\lambda_{\max} = 362$ nm *versus* o tempo da reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, pH = 9,25 e $\mu = 1,0$ M (KCl). A linha corresponde a um ajuste teórico considerando uma reação de primeira-ordem.

No **Apêndice D** estão contidas as constantes de velocidade observada em função do pH para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e a hidroxilamina (0,4 M), a 25 °C e $\mu = 1,0$ M (KCl). Os pontos experimentais medidos acima de pH = 12,0 foram corrigidos para anular o efeito da força iônica, já que nesta região a reação é mais sensível à concentração dos íons do que em regiões de pHs menores de 12. Para realizar as correções, foram obtidas as constantes de velocidade para a reação entre **2,4DNFEF** e hidroxilamina em função do aumento da força iônica (KCl), em três concentrações diferentes de hidróxido de potássio (**Apêndice E**), conforme mostra o gráfico da **Figura 16A**. Posteriormente, as regressões lineares ($n=5$, $R>0,99$) foram extrapoladas para $\mu=0$ e os valores obtidos de k_{obs} foram graficados em função da concentração de hidróxido de potássio (**Figura 16B**). Os efeitos de força iônica observados nestas figuras servem para exemplificar as correções necessárias devido ao efeito da força iônica nos valores de k_{obs} na região de pH>12 para $\mu=0$, e a magnitude dos efeitos pode ser observada na **Tabela 2**.

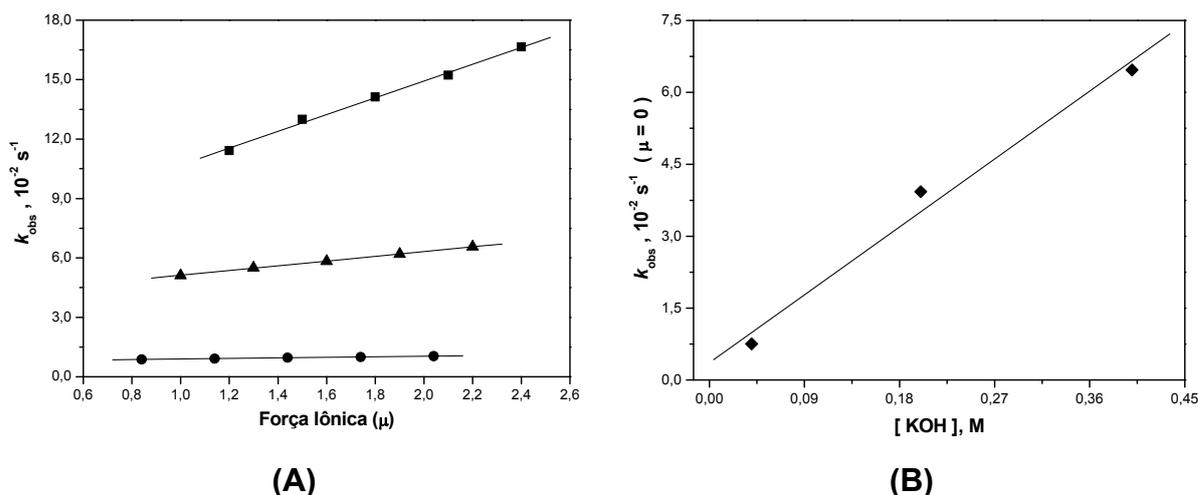


Figura 16. (A) Constantes de velocidade observada (k_{obs}) em função da força iônica, para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C e na [KOH]=0,04 M (●) 0,2 M (▲), e 0,4 M (■); (B) Constantes de velocidade (k_{obs}) calculada para força iônica igual a zero ($\mu=0$), em função da concentração de hidróxido de potássio (KOH).

Tabela 2. Constantes de velocidade observada (k_{obs}) em força iônica (μ)=0 e 1, para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C em diferentes pHs.

pH	$k_{obs}, 10^{-2} s^{-1}$ ($\mu=1$)	$k_{obs}, 10^{-2} s^{-1}$ ($\mu=0$)	pH	$k_{obs}, 10^{-2} s^{-1}$ ($\mu=1$)	$k_{obs}, 10^{-2} s^{-1}$ ($\mu=0$)
12,21	0,51	0,46	13,30	4,53	3,34
12,49	0,86	0,85	13,37	5,80	4,19
12,60	0,94	0,98	13,44	6,90	4,75
12,90	1,45	1,13	13,50	8,08	5,32
13,07	2,36	1,88	13,55	9,30	5,85
13,20	3,49	2,70	13,60	10,60	6,42

Na **Figura 17**, observa-se a curva de k_{obs} vs pH, a qual pode ser dividida em três regiões distintas: (i) uma região entre os pHs 4,0 e 7,0, em que a velocidade de reação aumenta com o aumento da concentração da espécie neutra da hidroxilamina (H_2N-OH); (ii) uma região de patamar entre pH 7,0 e 10,0, na qual a constante de velocidade observada independe do pH, e as espécies envolvidas nesta etapa são a espécie neutra (H_2N-OH) e provavelmente o tautômero dipolar iônico: óxido de amônia ($H_3N^+ - O^-$)⁶⁰; e (iii) uma região de pH >10,0, cujo aumento da constante de velocidade é devido ao aumento da concentração do íon hidróxido

(HO⁻) e do aumento da concentração da espécie monoaniônica da hidroxilamina (H₂N—O⁻), a qual coexiste em solução com outras formas de hidroxilamina, conforme mostrado no **Esquema 8**.

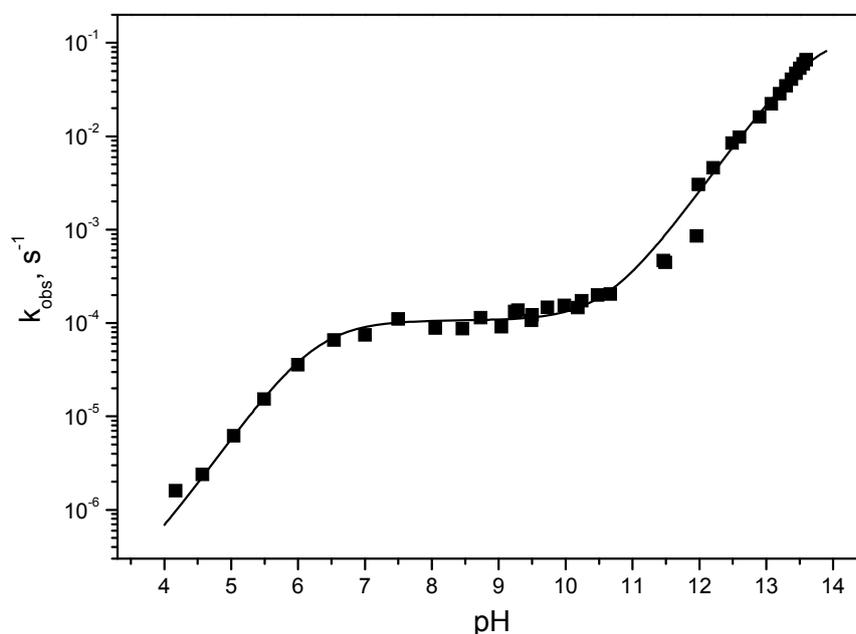
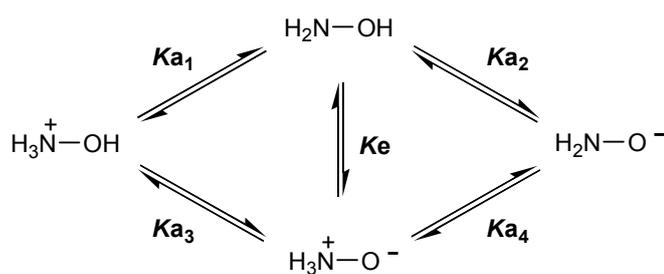


Figure 17. Constantes de velocidade observada (k_{obs}) em função do pH, para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, $\mu=1,0$ M (KCl) p/ $\text{pH} \leq 12$ e $\mu=0$ p/ $\text{pH} > 12$. A linha corresponde ao ajuste teórico segundo a **Eq. 24** e os parâmetros do **Apêndice D**.



Esquema 8

O **Esquema 8** mostra o equilíbrio entre as quatro possíveis espécies de hidroxilamina, sendo que tanto as espécies neutras, quanto as monoaniônicas são ativas na faixa de pH estudada, conforme mostra o gráfico de distribuição de espécies (**Figura 18**). Cabe salientar que a espécie dipolar iônica da hidroxilamina pode participar da reação, conforme será discutido na seqüência do trabalho, mas o valor da sua contribuição é relativo, já que está em equilíbrio com a forma neutra.

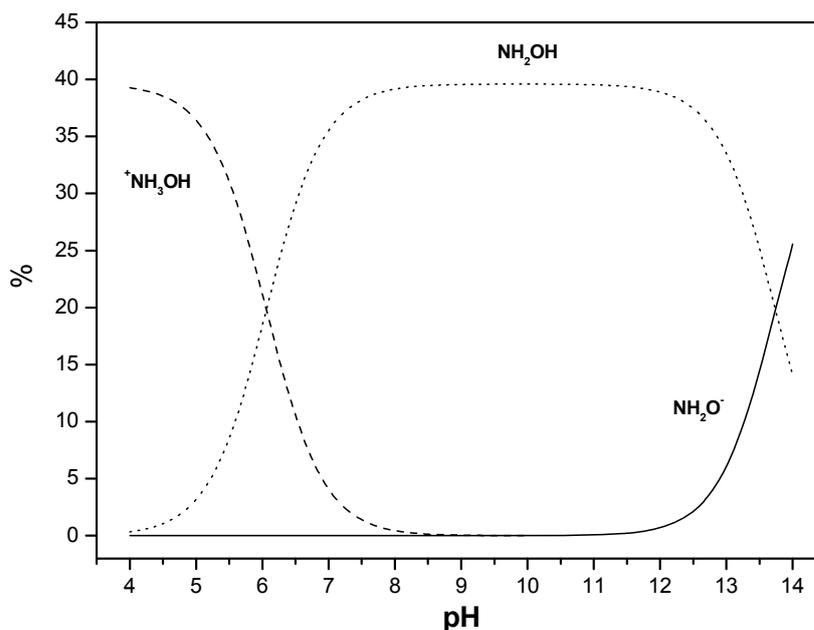


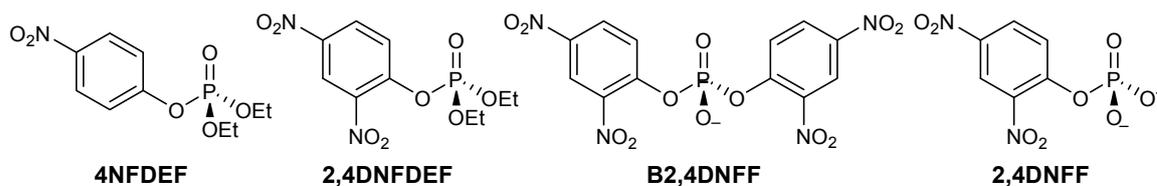
Figure 18. Curvas de distribuição de diferentes espécies químicas de hidroxilamina presentes no meio reacional em função do pH.

A dependência da constante de velocidade em função do pH, pode ser explicada em função das diferentes espécies presentes em solução (**Figure 18**), levando em consideração a hidrólise espontânea (k_o), a hidrólise catalisada pelo íon hidróxido (k_{OH}) e as constantes de velocidade e frações molares das diferentes espécies reativas, conforme descrito na **Eq. 23**, a qual, considerando os equilíbrios do **Esquema 8** produz a **Eq. 24**.

$$k_{\text{obs}} = k_o + k_{OH} [\text{OH}^-] + k_{\text{NH}_2\text{OH}} \chi_{\text{NH}_2\text{OH}} + k_{\text{NH}_2\text{O}^-} \chi_{\text{NH}_2\text{O}^-} \quad (23)$$

$$k_{\text{obs}} = k_o + k_{OH} [\text{OH}^-] + \frac{k_{\text{NH}_2\text{OH}} [\text{NH}_2\text{OH}]}{1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_{a1}} + \frac{K_{a2}}{[\text{H}^+]}} + \frac{k_{\text{NH}_2\text{O}^-} [\text{NH}_2\text{OH}]}{1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_{a2}}} \quad (24)$$

O perfil de pH da reação entre o **2,4DNFEF** e a hidroxilamina (**Figura 17**) é semelhante para a mesma reação com outros ésteres de fosfato, como por exemplo: 4-nitrofenil dietil fosfato (**4NFDEF**)⁵²; 2,4-dinitrofenil dietil fosfato (**2,4DNFDEF**)¹⁴²; Bis(2,4-dinitrofenil) fosfato (**B2,4DNFF**)⁵⁵; e 2,4-dinitrofenil fosfato (**2,4DNFF**)⁵⁴, indicando a presença das mesmas espécies em monoésteres, diésteres e triésteres de fosfato.



A contribuição individual de cada espécie para o ajuste da curva da **Figura 17**, está apresentada na **Figura 19**, na qual mostra que a hidrólise espontânea (k_0) é praticamente negligenciável. Mas para valores elevados de pH, a espécie HO^- mostra uma reatividade considerável. Entretanto, na faixa de pH onde k_{obs} é constante, a espécie responsável é a forma neutra ou dipolar iônica da hidroxilamina. Contudo, acima de pH 11 a espécie monoaniônica (NH_2O^-) promove um aumento importante na constante de velocidade (k_{obs}).

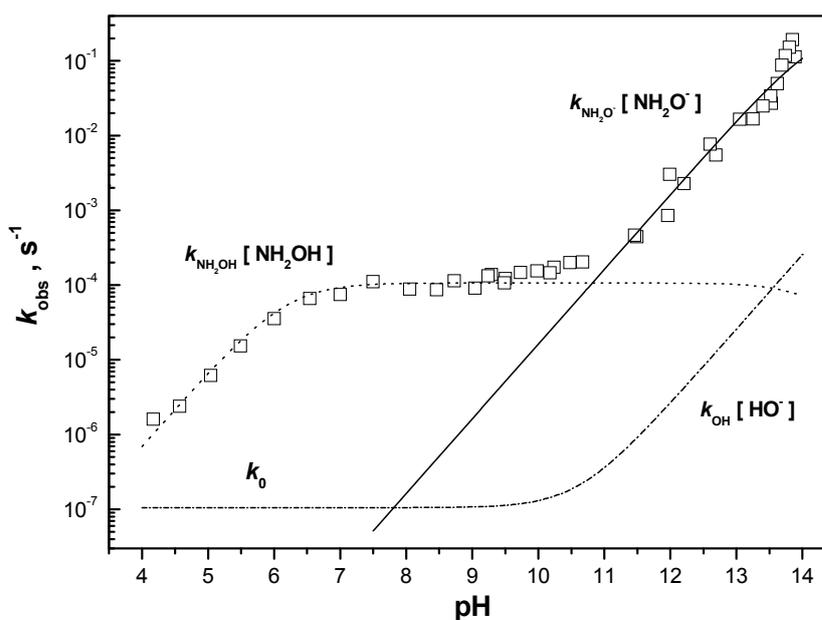


Figure 19. Valores de k_{obs} (\square), para a reação entre **2,4DNFDEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, em função do pH. As linhas representam a contribuição de cada constante da **Eq. 24** para o ajuste dos dados experimentais, mostrados na **Figura 17**.

Os valores de pK_a s utilizados na **Eq. 24** para o ajuste teórico, foram obtidos da literatura¹⁴³ e estão apresentados na **Tabela 3**, juntamente com os valores calculados para as constantes de velocidade de segunda ordem (k_2) das diferentes espécies detectadas. O valor de k_2 utilizado para a hidrólise espontânea (H_2O), é baseado da hidrólise espontânea de um diéster similar, o 2,4-dinitrofenil metil fosfato (**2,4DNFMF**)¹⁴⁴.

Tabela 3. Constantes de velocidade de segunda ordem (k_2) e dissociação utilizadas no ajuste da curva do gráfico da **Figura 17**.

Nucleófilo	$pK_a^{(143)}$	$k_2, M^{-1}.s^{-1}$
H ₂ O ^(a)	-1,54	1,30 x10 ⁻⁹
NH ₂ OH ^(b)	5,96	2,68 ± 0,02 x10 ⁻⁴
NH ₂ O ^{- (c)}	13,74	1,89 ± 0,43 x10 ⁻¹
OH ^{- (d)}	15,54	2,57 ± 0,11 x10 ⁻⁴

^a Valor de k_2 calculado a partir dos dados da hidrólise do 2,4-dinitrofenil metil fosfato, a 39 °C e $\mu = 1,0$ M (KCl)¹⁴⁴. ^b O efeito do tampão foi suprimido do valor de k_2 . ^c Valor de k_2 determinado no ajuste teórico (**Figura 17**). ^d Valor de k_2 calculado a partir do gráfico **B** da **Figura 20**.

O valor de k_2 para a espécie monoaniônica da hidroxilamina (NH₂O⁻) foi determinado a partir do ajuste do perfil de pH (n=13, R>0,99) (**Figura 17**). Na reação da espécie neutra (NH₂OH) é possível obter um valor independente a partir do coeficiente angular do gráfico de k_{obs} vs [NH₂OH] (n=14, R=0,9998), a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl), pH 9,0 e [KHCO₃ (tampão)] = 0,01 M (**Figura 20A**). De forma semelhante, com o gráfico da variação de k_{obs} em função do aumento da concentração de hidróxido de potássio (KOH), a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl) (**Figura 20B**), pode-se determinar a partir do coeficiente angular (n=4, R=0,9982) o valor de k_2 para a reação do íon hidróxido.

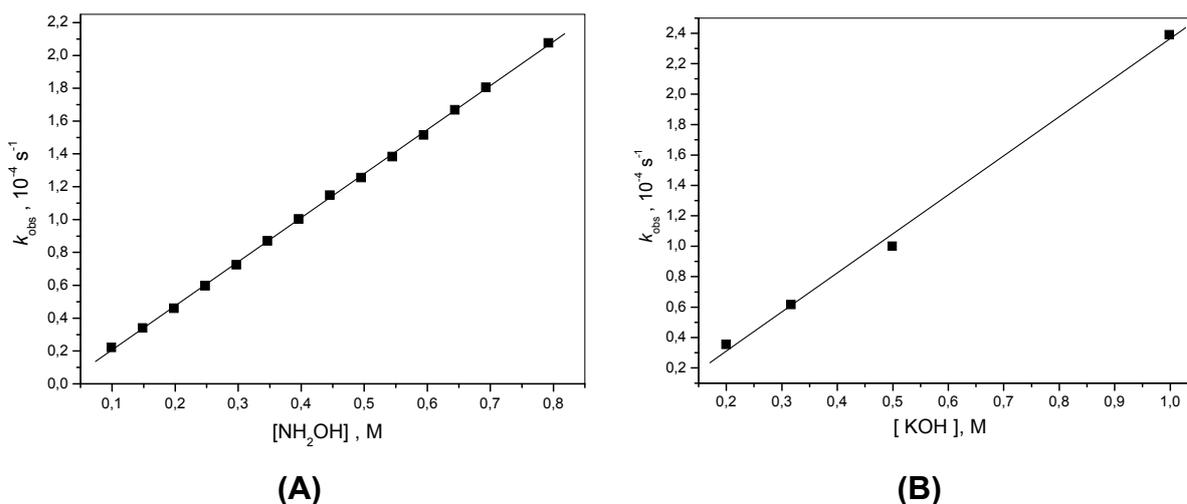


Figure 20. (A) Gráfico de k_{obs} versus [NH₂OH], para a reação com **2,4DNFEF** (1,86 x10⁻⁵ M) a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl), pH = 9,0 e [KHCO₃] = 0,01 M. (B) Gráfico de k_{obs} versus [KOH], para a reação com **2,4DNFEF** (1,86 x10⁻⁵ M) a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl). Os dados cinéticos dos gráficos A e B estão apresentados nos **Apêndices F e G**, respectivamente.

Na seqüência trataremos da reação entre **2,4DNFEF** e hidroxilaminas metiladas (MeNHOH, Me₂NOH, NH₂OMe) e também com outros α -nucleófilos, como por exemplo: a hidrazina (NH₂NH₂) e o peróxido de hidrogênio (HOOH).

4.1.1.2. Reação entre 2,4DNFEF e Hidroxilaminas Metiladas, Hidrazina e Peróxido de Hidrogênio

A **Figura 21** apresenta os gráficos de variação da constante de velocidade observada (k_{obs}) em função do aumento da concentração de diferentes nucleófilos (MeNHOH, Me₂NOH, NH₂OMe, NH₂NH₂ e HOOH), na reação com **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M), a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl), [KHCO₃ (tampão)] = 0,01 M, pH = 9,0 e pH = 11,65 para HOOH. Pode-se observar que o aumento na constante de velocidade é linear com o aumento da concentração dos nucleófilos, e a reatividade segue a ordem: MeNHOH < NH₂OH < (Me)₂NOH < NH₂OMe < HOO⁻ < NH₂NH₂. Os coeficientes angulares, obtidos a partir das regressões lineares ($R > 0,996$), fornecem as constantes de segunda ordem (k_2) para cada nucleófilo estudado, cujos valores estão apresentados na **Tabela 4**.

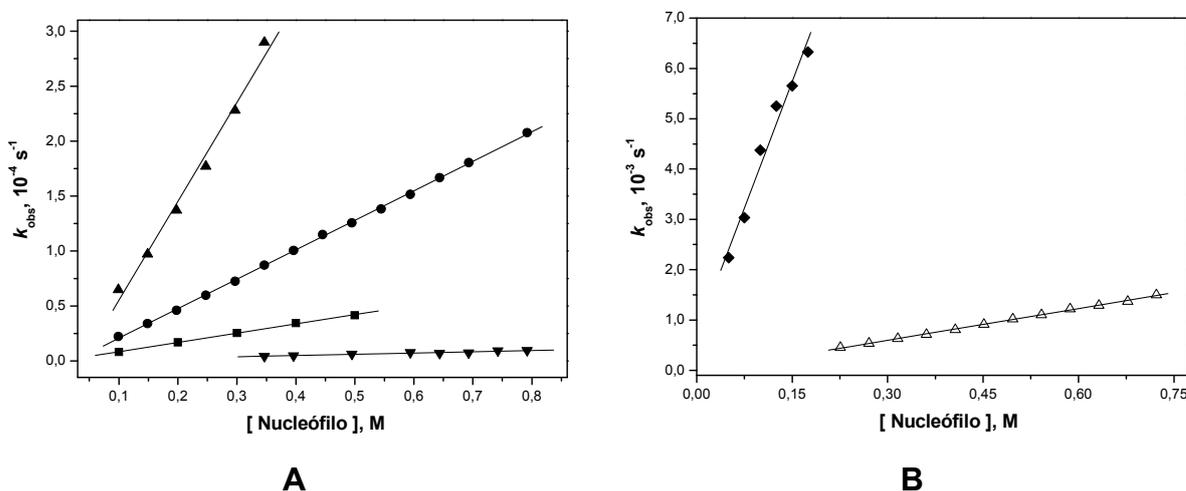


Figura 21. Constante de velocidade observada (k_{obs}), em função da concentração de nucleófilos **(A)** MeNHOH (▲); NH₂OH (●); (Me)₂NOH (■); NH₂OMe (▼), **(B)** HOO⁻ (◆); NH₂NH₂ (△), na reação com o **2,4DNFEF**, a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl), [KHCO₃] = 0,01 M e pH = 9,0 (Dados de HOO⁻ em pH = 11,65). Os dados cinéticos dos gráficos A e B estão apresentados no **Apêndice G**.

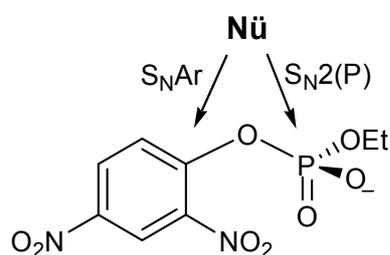
Conforme descrito, a reação de transferência do grupo fosfato de 2,4-dinitrofenil fosfodiésteres para alguns nucleófilos pode ser muito lenta, o que

favorece a competição com a reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) (**Esquema 27**).^{125, 144}, Assim, os dados da **Tabela 4** incluem duas reações e foram corrigidos considerando apenas a reação de substituição nucleofílica bimolecular sobre o átomo de fósforo ($S_N2(P)$), utilizando os resultados obtidos nos experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN) no item 4.1.2. deste trabalho.

Tabela 4. Constantes de velocidade de segunda ordem (k_2) para a reação $S_N2(P)$ entre diferentes nucleófilos e **2,4DNFEF**.

Nucleófilo	$pK_a^{(143)}$	$k_2, M^{-1}.s^{-1}$	Magnitude do efeito $\alpha^{(d)}$
H ₂ O	-1,54	$1,30 \times 10^{-9}$	-
NH ₂ OMe ^(a)	4,60	$5,71 \pm 0,12 \times 10^{-6}$	54
Me ₂ NOH	5,20	$8,43 \pm 0,18 \times 10^{-5}$	527
NH ₂ OH ^(a)	5,96	$1,61 \pm 0,02 \times 10^{-4}$	585
MeNHOH ^(a)	6,18	$3,28 \pm 0,38 \times 10^{-4}$	1019
NH ₂ NH ₂ ^(b)	7,98	$1,13 \pm 0,02 \times 10^{-3}$	971
HOO ⁻ ^(c)	11,65	$6,67 \pm 0,28 \times 10^{-2}$	4172
NH ₂ O ⁻	13,74	$1,89 \pm 0,43 \times 10^{-1}$	2658
OH ⁻	15,54	$2,57 \pm 0,11 \times 10^{-4}$	-

^(a) Valores corrigidos para reação $S_N2(P)$ em 60%, 50%, e 40% para NH₂OH, NH₂OMe e MeNHOH, respectivamente (**Ver item 4.1.2**) ^(b) Valor corrigido considerando a probabilidade de 50% ataque por apenas um grupo NH₂ e $\chi_{NH_2NH_2}=0,9128$ ^(c) Valor corrigido considerando $\chi_{HOO^-}=0,5$ ^(d) Valor estimado a partir da comparação com as constantes de velocidade extrapoladas para a reação com os oxianions no mesmo pK_a (**Figura 22**).



Esquema 27

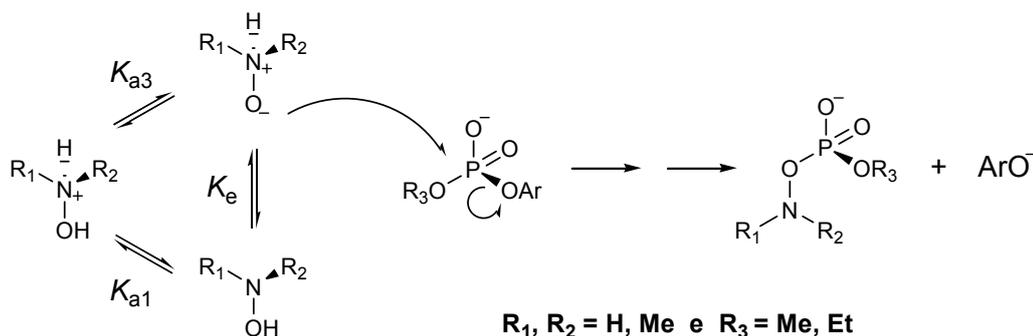
Os resultados da **Tabela 4** mostram que a espécie mais reativa dos nucleófilos estudados é a hidroxilamina monoaniônica (NH₂O⁻), cuja constante catalítica (k_2) é 1174 vezes maior que a espécie neutra (NH₂OH) e 33100 vezes aquela observada para a espécie O-metilada (NH₂OMe). Também pode se observar

que a constante de velocidade da reação da espécie *O*-metilada é muito menor de que aquelas das outras hidroxilaminas metiladas. Um exemplo é a espécie *N*-metilada (MeNHOH), que é 57 vezes mais reativa que a espécie substituída no oxigênio. Resultados semelhantes são observados para as reações de hidroxilamina e derivados com monoésteres (**2,4DNFF**⁵⁴), diésteres (**B2,4DNFF**^{55, 56}) e triésteres de fosfato (**2,4DNFDEF**¹⁴²), indicando que o átomo de oxigênio da hidroxilamina é o principal centro nucleofílico em ataques sobre o átomo de fósforo no **2,4DNFEF**.

Já a reatividade das hidroxilaminas *N*-metiladas aumenta proporcionalmente com o aumento da basicidade, efeito geralmente observado para aminas (secundária > primária > terciária)⁵⁸, conforme constatado pelo valor de pK_a da **Tabela 4**.

Assim, o conjunto de resultados corrobora a proposta de que o átomo de oxigênio da forma zwitteriônica das hidroxilaminas pode ser responsável pelo ataque nucleofílico sobre o átomo de fósforo. Cabe salientar que a forma zwitteriônica da hidroxilamina foi observada por difratometria de raios-X⁶⁰, confirmando sua existência e estabilidade em solução.

Portanto, o **Esquema 28** mostra o mecanismo sugerido para o ataque nucleofílico das hidroxilaminas sobre diésteres de fosfato¹⁴⁵. Essa proposta mecanística se torna ainda mais sólida com os resultados da identificação de intermediários por espectrometria de massas e os estudos de ressonância magnética nuclear, discutidos na seqüência deste trabalho.



Esquema 28

4.1.1.3. Relação Linear de Energia Livre e Carga Efetiva

Os valores das constantes de segunda ordem para a reação entre **2,4DNFEF** e os nucleófilos apresentam uma boa correlação entre a basicidade dos mesmos e a reatividade dos α -nucleófilos ou dos nucleófilos oxigenados, conforme ilustrada no gráfico de Brønsted (**Figura 22**). O cálculo da razão entre a constante catalítica dos α -nucleófilos e aquela dos nucleófilos oxigenados, com o mesmo valor de pK_a , mostrou entre outros, um efeito alfa de 4172 vezes, 2658 vezes e 54 vezes para as espécies HOO^- , NH_2O^- , e NH_2OMe , respectivamente (**Tabela 4**). O efeito alfa da metoxiamina é consideravelmente menor, entretanto, é considerado normal¹⁴⁶ para um nucleófilo que está impedido de atacar pelo oxigênio. Um resultado interessante foi observado para o íon peróxido que, apesar de duas unidades de pK_a menor, apresenta um efeito alfa 1,57 vezes maior que a espécie aniônica da hidroxilamina. Estes resultados são consistentes com observações publicadas por Simanenko e colaboradores⁵², na reação entre um triéster de fosfato (**4NFDEF**) e uma série de α -nucleófilos inorgânicos.

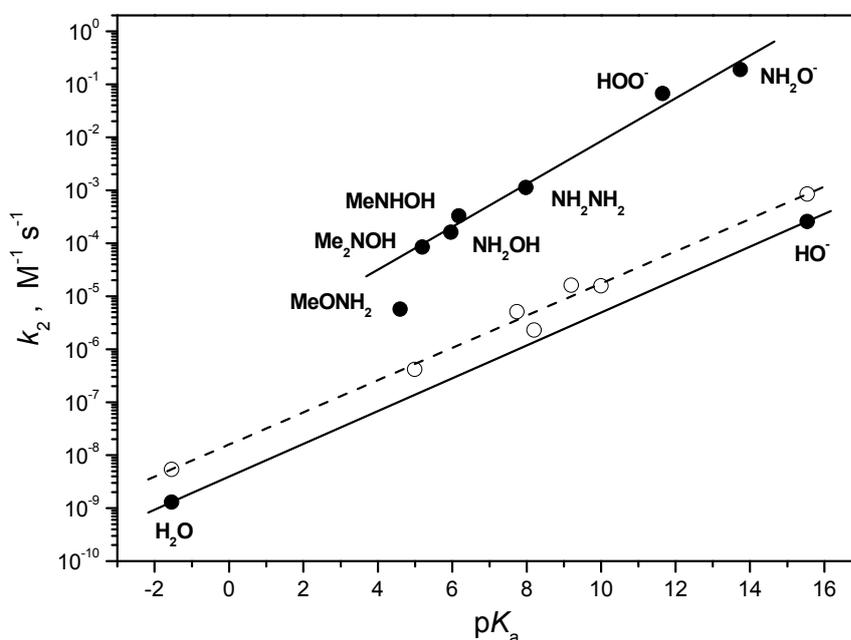


Figura 22. Gráfico de Brønsted, correlacionando o efeito catalítico de α -nucleófilos e nucleófilos comuns na reação com **2,4DNFEF**. Os pontos fechados, correspondem a dados deste trabalho a 25 °C e os pontos abertos, à catálise pelo hidróxido e outros ânions oxigenados na reação com 2,4-dinitrofenil metil fosfato a 39 °C.¹⁴⁴

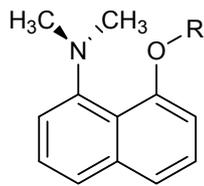
Apesar da relação de nucleófilos oxigenados apresentar apenas dois pontos no gráfico de Brønsted, os resultados podem ser considerados representativos para os demais nucleófilos oxigenados já que demonstra comportamento semelhante com a reação do 2,4-dinitrofenil metil fosfato a 39 °C ($\rho = 0,31$)¹⁴⁴. Isto indica uma ordem de reatividade semelhante em ambos diésteres e, a diferença nas constantes catalíticas, pode ser atribuída a diferença de temperatura dos experimentos.

O coeficiente angular obtido da correlação entre a variação da constante catalítica e a basicidade do nucleófilo, é chamado de coeficiente de Brønsted (β). O valor de β_{nuc} obtido para a relação com os α -nucleófilos foi de $0,405 \pm 0,021$ ($n=6$, $R=0,9944$), que é um valor maior que o $\beta_{\text{nuc}} = 0,31$ obtido para a reação dos nucleófilos oxigenados com o **2,4DNFEF** e $\beta_{\text{nuc}} = 0,30$ com o **2,4DNFMF**. O valor elevado indica uma forte ligação entre os α -nucleófilos e o átomo de fósforo no estado de transição.

Entretanto, quando se compara com os valores de β_{nuc} de 1,127 e 1,123, para os triésteres **2,4DNFDEF**¹⁴² e **TANEP**⁵⁹, respectivamente, pode-se concluir que o estado de transição para a reação com **2,4DNFEF** é pouco dependente do ataque nucleofílico, seguindo assim um mecanismo menos associativo que os triésteres. Comparando ainda, com o valor de $\beta_{\text{nuc}} = 0,296$ do diéster **B2,4DNFF**⁵⁷, e $\beta_{\text{nuc}} = 0,13$ calculado para diânions de monoésteres^{33, 147}, aparece uma correlação de valores que sugere que β_{nuc} deve diminuir no sentido triéster > diéster > monoéster, como ocorre para as reações entre diferentes ésteres de 8-dimetilamino-1-naftil fosfato e nucleófilos oxigenados (**Tabela 5**).

Tabela 5. Coeficientes de Brønsted para as reações entre diferentes ésteres de 8-dimetilamino-1-naftil fosfato e nucleófilos oxigenados.

Éster	R	β_{nuc}
MANEP ¹⁴⁶	PO_3^{2-}	$0,19 \pm 0,01$
DANEP ¹⁴⁵	$\text{PO}_2(\text{OMe})^-$	$0,29 \pm 0,01$
TANEP ¹⁴⁸	$\text{PO}(\text{OEt})_2$	$0,49 \pm 0,03$



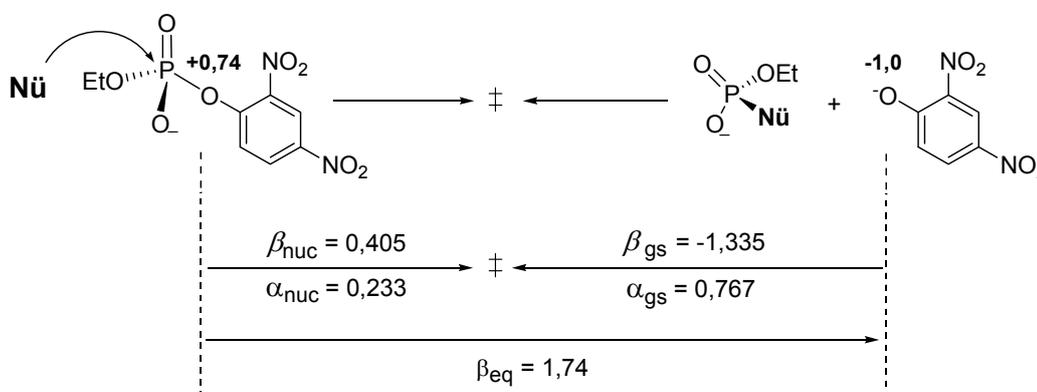
O valor de β_{nuc} indica a participação efetiva do nucleófilo na reação para alcançar o estado de transição (E.T.). Em termos de carga efetiva, β_{nuc} indica a

carga do estado reagente transferida para chegar ao estado de transição de uma reação nucleofílica. Assim, mapas de transferência de carga, ou também conhecidos como mapas de carga efetiva, podem ser construídos para melhor compreender o mecanismo da reação.

Os cálculos são realizados considerando a **Equação 5**⁶⁵, onde ϵ_p e ϵ_r correspondem à carga de um átomo do produto e do reagente envolvidos na reação de transferência de carga, e ϵ_{ps} e ϵ_{rs} a carga de um átomo de um produto e um reagente utilizados como padrão de referência para calcular o valor de β_{eq} .

$$\beta_{eq} = \frac{(\epsilon_p - \epsilon_r)}{(\epsilon_{ps} - \epsilon_{rs})} \quad (5)$$

A carga efetiva sobre o átomo de oxigênio do grupo de saída de diésteres de fosfato é tabelada em $(+0,74)$ ⁶⁵, e a carga efetiva do reagente padrão (fenol) é zero e do produto padrão (fenolato) é -1. Aplicando estes valores na **Eq. 5** obtém-se o valor de $\beta_{eq} = +1,74$, que indica uma variação de carga sobre o átomo de oxigênio de 1,74 unidades entre reagente e produtos (**Esquema 29**).



Esquema 29

Com o valor do coeficiente de Brønsted ($\beta_{nuc} = 0,40$), obtido através da **Figura 22**, e do $\beta_{eq} = 1,74$ é possível calcular o valor do $\beta_{gs} = 1,34$. Os valores de β_{nuc} , β_{gs} e β_{eq} permitem a construção do diagrama de More O'Ferral-Jencks. Sendo $\alpha_{nuc} = \beta_{nuc}/\beta_{eq}$ e $\alpha_{nuc} + \alpha_{gs} = 1$, então para a reação estudada tem-se $\alpha_{nuc} = 0,23$ e $\alpha_{gs} = 0,77$, que representam os valores das coordenadas de formação e quebra de ligação, respectivamente (**Figura 23**).

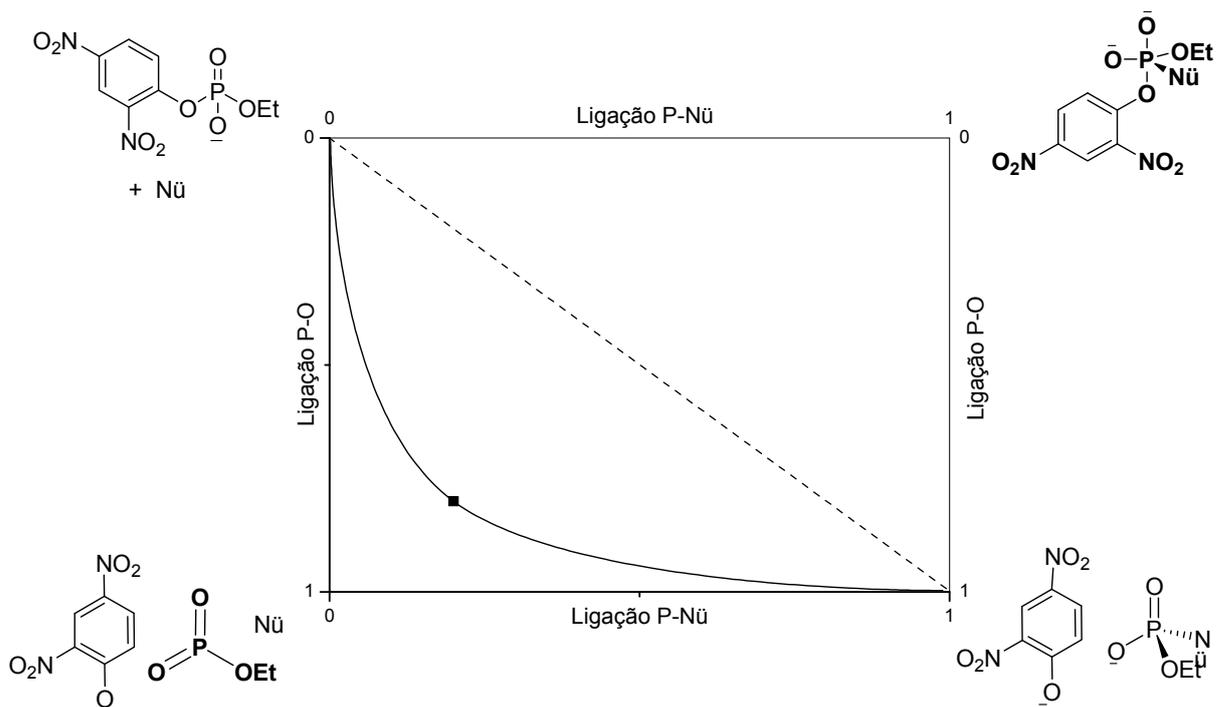
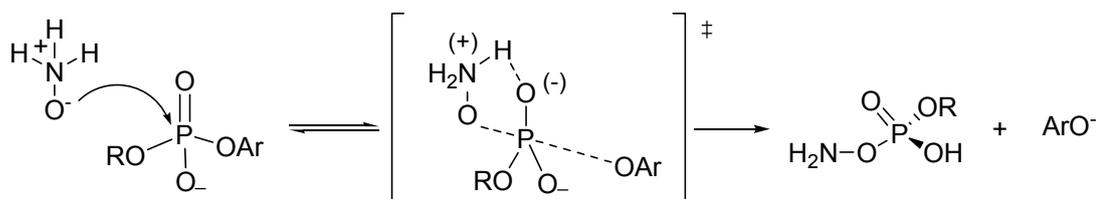


Figura 23. Diagrama simplificado de coordenada de reação para a transferência do grupo fosforila entre os grupos P-Nü e P-OR. Em pontilhado apresenta-se uma trajetória mecanística qualitativa para a reação do **2,4DNFEF** com α -nucleófilos e o ponto representa a posição calculada do E.T. no diagrama.

O diagrama mostra que a ligação entre o nucleófilo e o grupo fosfato está 23% formada no E.T., sugerindo um caminho reacional mais dissociativo com considerável quebra da ligação entre o oxigênio do **2,4DNF** e o átomo de fósforo. No estado de transição deve ainda ocorrer transferência de próton da espécie dipolar iônica da hidroxilamina ao átomo de oxigênio do grupo fosfato (**Esquema 30**), num mecanismo que parece ter uma forma ideal para o ataque nucleofílico em reações de transferência de grupo fosforila.⁶⁰



Esquema 30

Era esperado que os nucleófilos detentores de efeito alfa tivessem uma alta eficiência em reações sobre o átomo de fósforo ($S_N2(P)$). Entretanto, a baixa

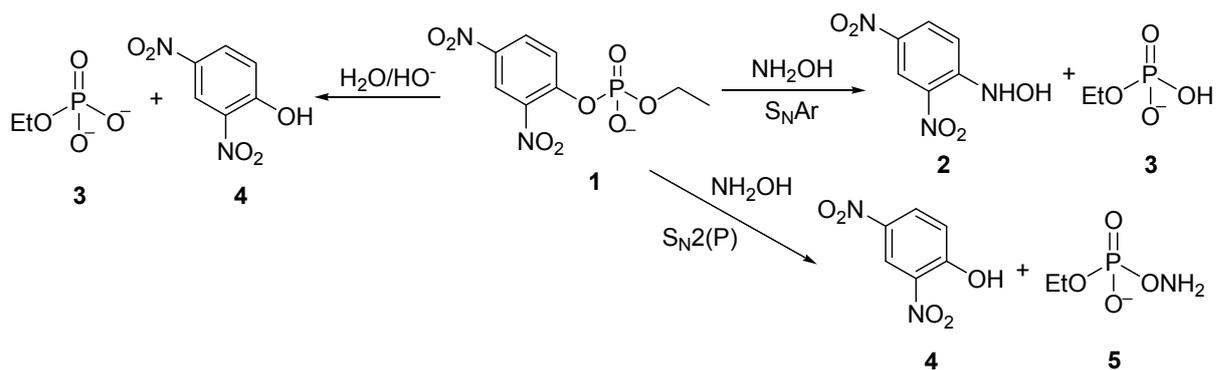
reatividade de diésteres de fosfato, como **2,4DNFEF**, possibilita a competição com a substituição nucleofílica aromática (S_NAr), que é conhecida e apresenta um efeito- α considerável.^{149, 150} Esta competição leva a formação de diferentes produtos, entre eles o 2,4-dinitrofenolato (**2,4DNF**) e *N*- ou *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (**2,4DNFH**), conforme ilustrado no **Esquema 9**. O estudo cinético não pôde diferenciar a contribuição individual destes mecanismos ou quantificar a formação de cada produto, já que os cromóforos dos produtos são similares e apresentam absorção na mesma região do espectro de UV/Vis. Assim, a identificação dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** e as hidroxilaminas por RMN foi realizada e será discutida na seqüência.

4.1.2. ESTUDO DE ESPECTROSCOPIA DE RMN

O produto da reação entre o **2,4DNFEF** e a hidroxilamina foi monitorado por espectroscopia de 1H e ^{31}P RMN sob condições um pouco diferentes do estudo cinético, entre elas, o uso de água deuterada (D_2O) e uma maior concentração de substrato para garantir uma boa razão sinal/ruído. Entretanto, como a cinética é relativamente rápida, não é possível obter os espectros com longos tempos de aquisição.

Inicialmente, acompanhou-se a hidrólise do **2,4DNFEF** (0,06 M), a 25 °C e pH=13,0. Nestas condições o espectro de 1H NMR obtido após 20 horas de reação (**Figura 24A**) apresentou 6 sinais de hidrogênios na região aromática, dos quais 3 ($\delta=7,74$; 8,55; e 8,90 ppm) correspondem aos hidrogênios do reagente **2,4DNFEF** e 3 sinais mais desblindados ($\delta=6,74$; 8,10; e 8,88 ppm), aos hidrogênios do 2,4-dinitrofenol (**2,4DNF**), conforme ilustrado no **Esquema 31**.

A **Figura 24B**, mostra o aparecimento e o desaparecimento de sinais de hidrogênios aromáticos da mistura reacional entre **2,4DNFEF** (0,06 M) e NH_2OH (0,35 M), a 35 °C e pH=7,0, obtidos em 5, 50 e 150 min. de reação. Pode-se observar que após 5 min. de reação, os sinais do substrato ($\delta=7,75$; 8,55; e 8,89 ppm) ainda estão evidentes, mas em 50 e 150 minutos, diminuem de intensidade enquanto outros 6 sinais surgem.



Esquema 31

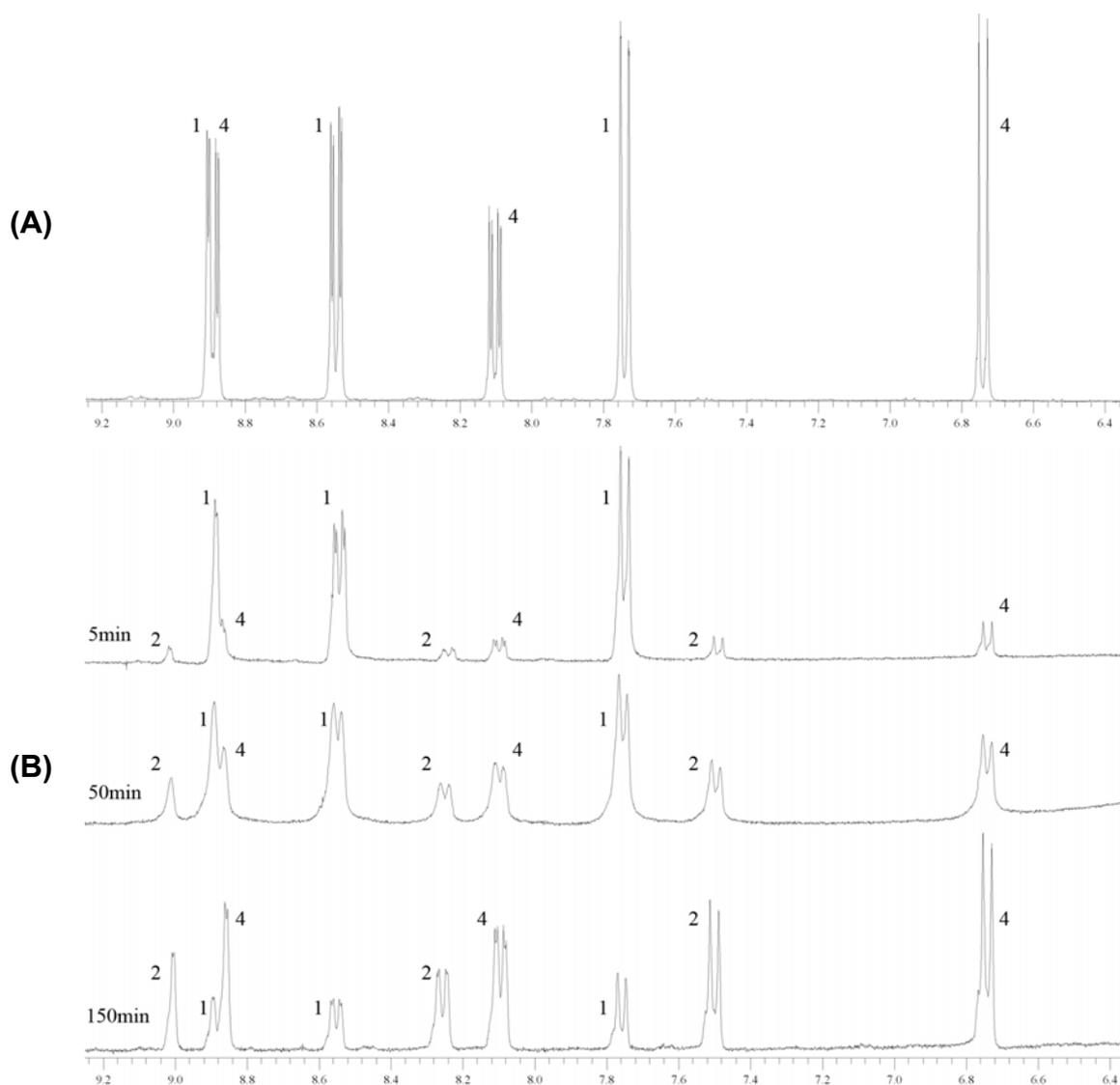


Figura 24. Espectros de ^1H NMR (região aromática) da reação entre **2,4DNFEF** (0,06 M) e **(A)** H_2O , após 20 horas em 25 °C e pH=13,0 e **(B)** NH_2OH (0,35 M), após 5, 50 e 150 minutos em 35 °C e pH=7,0. Os dados de deslocamento químico (δ), constantes de acoplamento (J) e multiplicidade dos sinais estão apresentados nos Apêndices H e I.

Destes sinais, 3 hidrogênios apresentam os mesmos deslocamentos químicos (δ) do produto da reação $S_N2(P)$ em água ($\delta=6,74$; $8,09$; e $8,85$ ppm) (**Apêndices H e I**), indicando a formação do 2,4-dinitrofenol (**4**) na reação com hidroxilamina. Os outros três sinais apresentam um maior deslocamento químico ($\delta=7,50$; $8,26$; e $9,00$ ppm) que o 2,4-dinitrofenolato, sugerindo a presença de um grupo retirador de elétrons ligado ao anel. Esta observação, sugere a existência do produto *N* ou *O*-(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina (**2**) proveniente da reação S_NAr (**Esquema 31**).

Os resultados observados nos sinais do grupo **CH₂** do grupo etóxido ligado ao átomo de fósforo estão na **Figura 25**. Os sinais apresentam-se na forma de quinteto, ainda que podem ser considerados como duplo quarteto pelo acoplamento a distância entre os hidrogênios α e o átomo de fósforo, com $J_{P-H} \approx J_{H-H}$. A **Figura 25A**, mostra o espectro de ¹H NMR após 20 horas de reação de hidrólise do **2,4DNFEF**, a pH=13,0 e 25 °C. O sinal com deslocamento químico de 4,10 ppm corresponde aos hidrogênios do reagente de partida (**1**) e com 3,81 ppm ao diânion fosfato de etila (**3**), produto do ataque do íon hidróxido sobre o átomo de fósforo do diéster (**Esquema 31**).

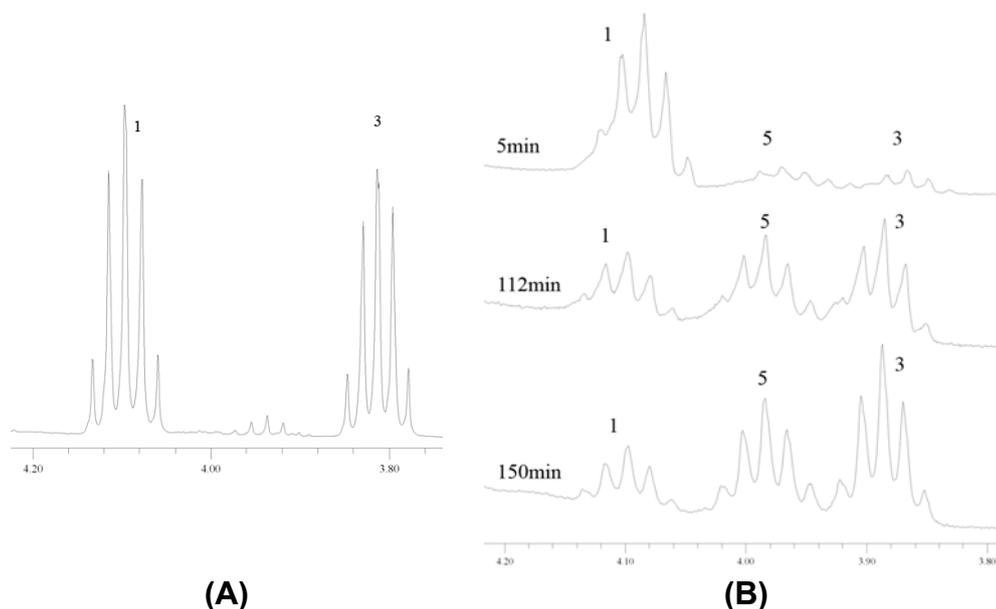


Figura 25. Espectros de ¹H NMR (região alifática) da reação entre **2,4DNFEF** (0,06 M) e **(A)** H₂O, após 20 horas em 25 °C e pH=13,0 e **(B)** NH₂OH (0,35 M), após 5, 112 e 150 min. em 35 °C e pH=7,0. Os dados de deslocamento químico (δ), constantes de acoplamento (J) e multiplicidade dos sinais estão apresentados nos **Apêndices H e I**.

Na parte **B** da **Figura 25**, estão os espectros em 5, 112 e 150 minutos de reação entre **2,4DNFEF** e hidroxilamina, a 35 °C e pH = 7,0. Nestas condições, há dois sinais ($\delta=4,10$ e 3,88 ppm) já descritos para a hidrólise em água, sendo que o sinal em 3,88 ppm neste caso corresponde ao fosfato de etila diânion (**3**), derivado do ataque da hidroxilamina no anel aromático via reação S_NAr (**Esquema 31**), visto que o produto da hidrólise foi desconsiderado, pois o íon hidróxido está em baixa concentração neste pH. Um terceiro sinal é observado em 3,98 ppm, o qual corresponde ao produto (**5**) do ataque da hidroxilamina sobre o átomo de fósforo, via reação $S_N2(P)$. Cabe salientar que, conforme será mostrado a seguir, a espécie monoaniônica (**5**) também pode ser atacada por outra molécula de hidroxilamina, gerando uma molécula de hidrazina e etil fosfato diânion (**3**).

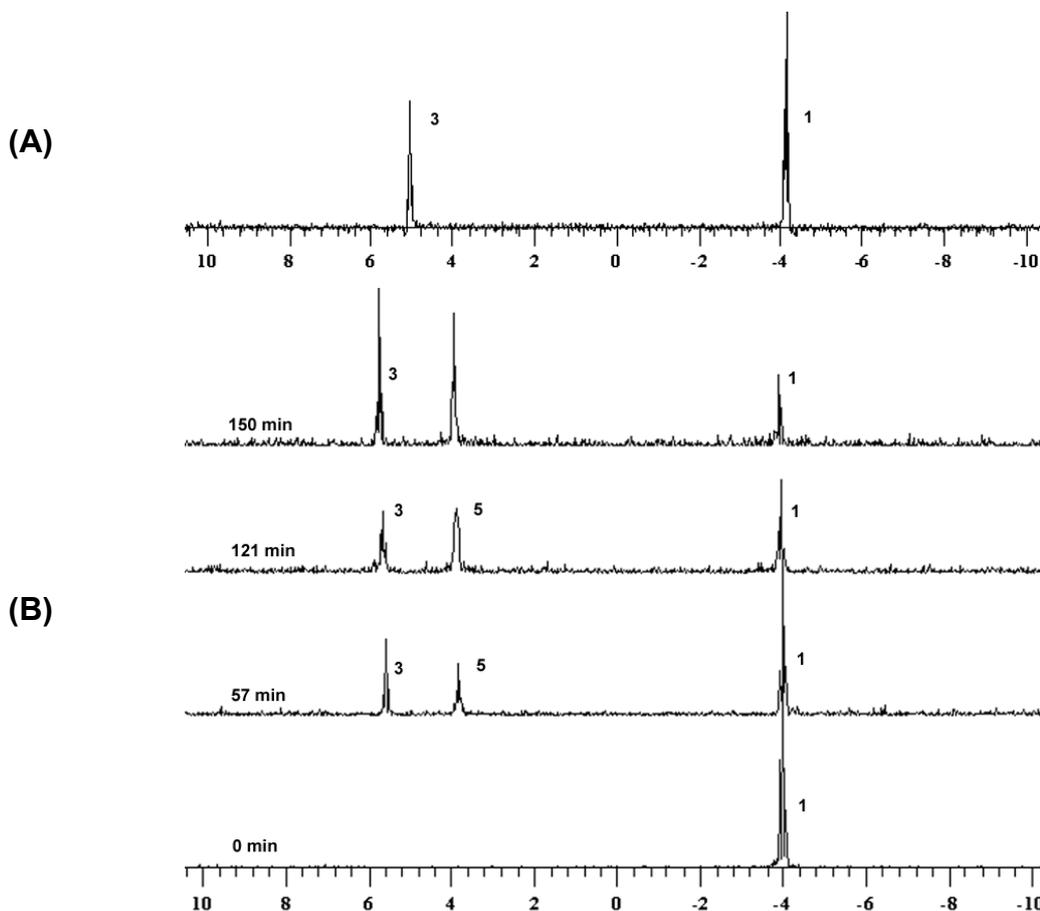
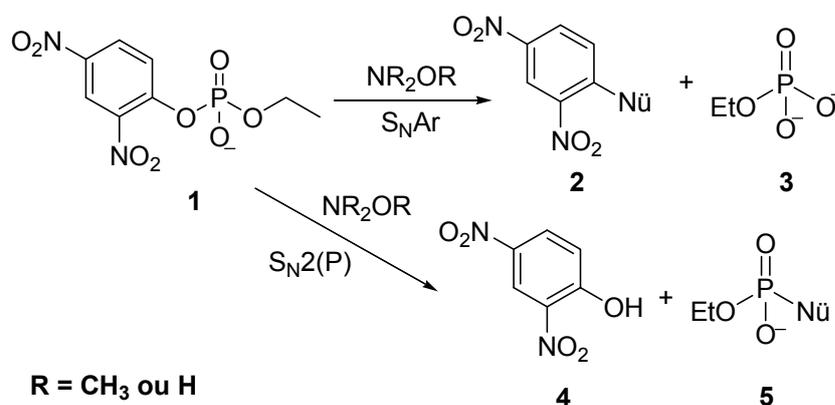


Figura 26. Espectros de ^{31}P NMR para a reação entre **2,4DNFEF** (0,06 M) e **(A)** H_2O , após 20 horas em 25 °C e pH=13,0 e **(B)** NH_2OH (0,35 M), após 0, 57, 121 e 150 min. em 35 °C e pH=7,0. Os dados de deslocamento químico (δ) foram corrigidos quando necessário, considerando o deslocamento do ácido fosfórico 85% como referência externa, e estão apresentados nos **Apêndices H e I**.

As reações do **Esquema 31** também foram acompanhadas por espectroscopia ^{31}P RMN, em que mostrou após 20 horas de hidrólise a pH 13,0 (**Figura 26A**), um gradual desaparecimento do sinal do reagente (**1**) em -4,16 ppm e o aparecimento de um novo sinal em 5,04 ppm, atribuído para o fosfato de etila diânion (**3**). Na presença de hidroxilamina, a pH 7,0 e 35 °C (**Figura 26B**), foi observado o desaparecimento do sinal do reagente (**2,4DNFEF**) em -4,16 ppm e o aparecimento dos sinais em 5,47 ppm e 3,68 ppm, referente ao fosfato de etila diânion (EtOPO_3^{2-}) (**3**) e ao produto da reação $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ (**5**), respectivamente. O valor do deslocamento químico de 3,68 ppm atribuído para a espécie $(\text{NH}_2\text{O}-\text{PO}_2^--\text{OEt})$, é consistente com os deslocamentos de 7,78; 6,23, e -2,04 ppm, atribuído para as espécies $(\text{NH}_2\text{O}-\text{PO}_3^{2-})^{55}$, $(\text{NH}_2\text{O}-\text{PO}_2^--\text{OH})^{151}$ e $(2,4\text{-dinitrofenil}-\text{O}-\text{PO}_2^--\text{ONH}_2)^{55}$ respectivamente, já que o efeito retirador dos radicais deslocam o sinal do fósforo para campo mais baixo.

Com a finalidade de comparar a reatividade entre os nucleófilos, também foi monitorada por espectroscopia de ^1H RMN a formação dos produtos das reações entre o 2,4DNFEF e os diferentes derivados metilados da hidroxilamina (MeNHOH , Me_2NOH , e NH_2OMe), cuja descrição dos sinais, como os deslocamentos químicos (δ), constantes de acoplamento (J) e multiplicidade dos sinais estão apresentados nos **Apêndices J, K e L**, respectivamente.

Na **Figura 27** observa-se que o perfil dos espectros das reações com os derivados metilados da hidroxilamina, são idênticos aos observados para a reação com a hidroxilamina (**Figura 24 e 25**), apresentando apenas uma pequena variação nos deslocamentos químicos dos sinais, devido a presença de metilas nas espécies formadas (**Esquema 32**).



Esquema 32

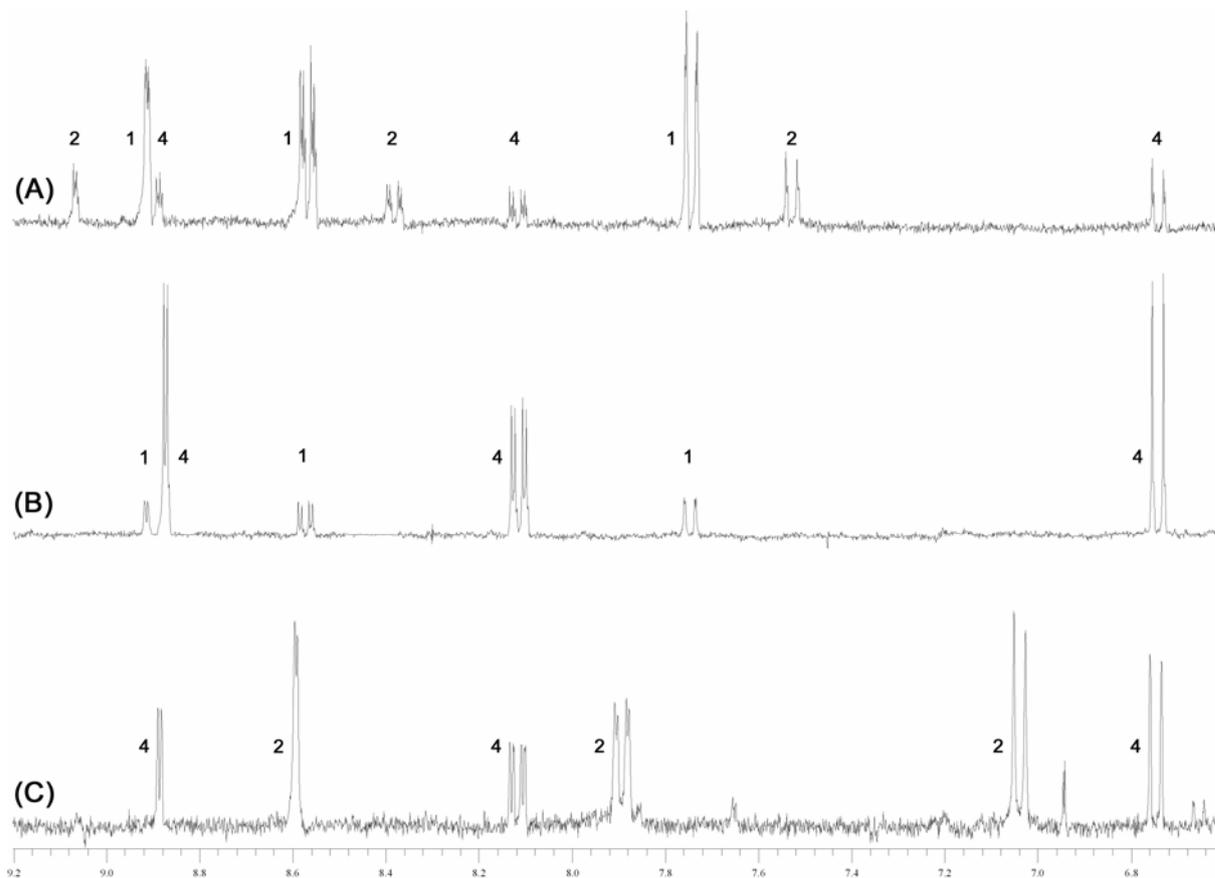


Figura 27. Espectros de ^1H NMR (região aromática) após 4,0 horas de reação, aproximadamente, entre **2,4DNFEF** (0,01 M) e **(A)** NH_2OMe (2,0 M), **(B)** Me_2NOH (2,0 M) e **(C)** MeNHOH (2,0 M), em D_2O , 25 °C, $\text{pH}=9,0$. Os dados de deslocamento químico (δ), constantes de acoplamento (J) e multiplicidade dos sinais estão apresentados nos **Apêndices L, K e J**, respectivamente.

A partir da área relativa aos sinais das **Figuras 24 e 26**, determinou-se as porcentagens do ataque nucleofílico da hidroxilamina e seus derivados metilados sobre o anel ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) e/ou sobre o átomo de fósforo ($\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$) (**Tabela 6**). Os resultados sugerem que a reação via $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ se dá preferencialmente pelo ataque do átomo de nitrogênio, pois quando este se encontra impedido, como é o caso da Me_2NOH , reage 100% sobre o átomo de fósforo ($\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$). Entretanto, a reação $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ se dá sempre que possível pelo átomo de oxigênio, conforme indica a diminuição da porcentagem do ataque sobre o átomo de fósforo de 100% (Me_2NOH) para 50% quando a hidroxilamina é metilada no oxigênio (**Tabela 6**). Portanto, a diferença na porcentagem do ataque nucleofílico observada na **Tabela 6** pode estar associada com um impedimento estérico dos grupos metila ou provavelmente, a diferença de basicidade das aminas, que segue a ordem $\text{MeNHOH} > \text{NH}_2\text{OH} > \text{Me}_2\text{NOH}$.

Tabela 6. Porcentagem de ataque nucleofílico no anel (S_NAr) e no átomo de fósforo ($S_N2(P)$), calculados a partir dos dados de 1H RMN.

Nucleófilo	Reação S_NAr	Reação $S_N2(P)$
Hidroxilamina	40 %	60 %
<i>N</i> -metilhidroxilamina	60 %	40 %
<i>N,N</i> -Dimetilhidroxilamina	0 %	100 %
<i>O</i> -metilhidroxilamina	50 %	50 %

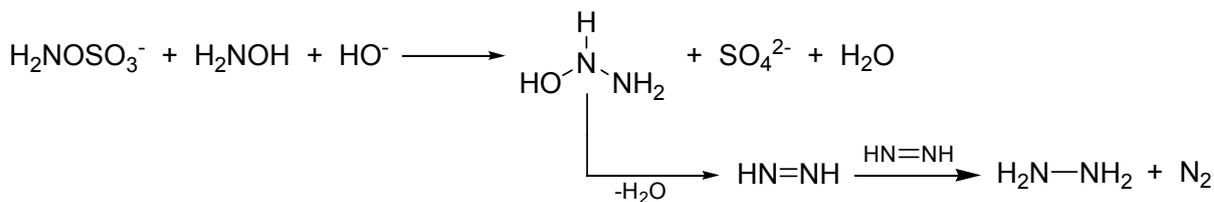
Assim, os resultados obtidos por espectroscopia de RMN contribuem com o entendimento do mecanismo da reação entre os nucleófilos e o **2,4DNFEF**, pois além de corroborar os dados cinéticos quanto à reatividade das hidroxilaminas, pode-se identificar e quantificar os produtos das reações S_NAr e $S_N2(P)$, como também sugerir os possíveis átomos envolvidos em cada reação. Entretanto, a contribuição do ataque pelo oxigênio ou nitrogênio nas reações estudadas ainda é questionável, como também a formação de outros intermediários não detectáveis por essa técnica.

Assim, na necessidade de um número maior de evidências para caracterizar o mecanismo de reação entre **2,4DNFEF** e as hidroxilaminas, se buscou identificar intermediários da reação através de técnicas de captura e de identificação, conforme será apresentado na seqüência.

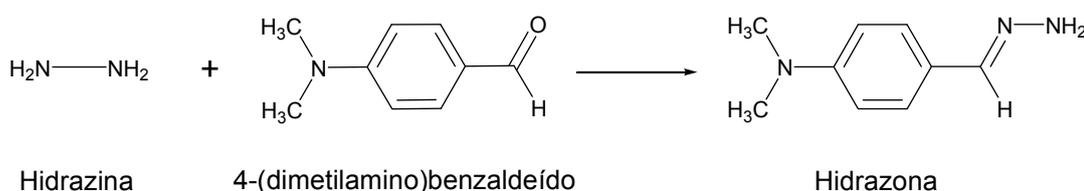
4.1.3. IDENTIFICAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS

4.1.3.1. Identificação de Hidrazina

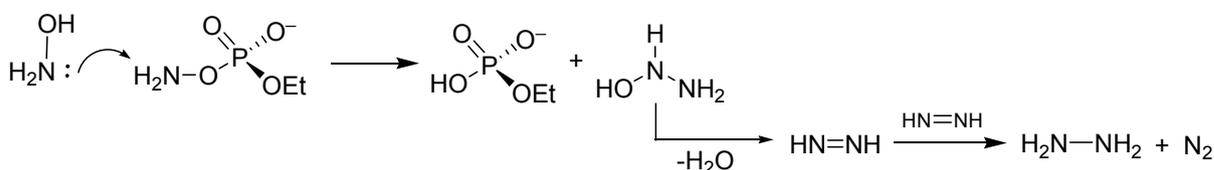
De acordo com a Steinmetz e col.¹⁵², a hidrazina (NH_2NH_2) e o gás nitrogênio (N_2) são produtos da reação entre duas diiminas ($HN=NH$), as quais são produzidas a partir de um intermediário instável ($HONHNH_2$) presente em reações de hidrólise básica de H_2NOSO_3 (**Esquema 33**). Desta forma, pode-se supor que esta mesma reação ocorre com os ésteres de fosfato, pois o intermediário instável ($HONHNH_2$) pode ser gerado a partir do fosfato de etila diânion ($H_2NOPO_3^{2-}$) e as hidroxilaminas presentes no meio reacional.

**Esquema 33**

Assim, buscou-se identificar a hidrazina (NH_2NH_2) como um dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** e a hidroxilamina, utilizando o procedimento descrito na literatura.^{132, 133} Nestes, a hidrazina reage com *p*-dimetilaminobenzaldeído levando a formação da hidrazona que absorve na região de 454 nm (**Esquema 19**).

**Esquema 19**

Dessa maneira, a detecção de hidrazina nas reações com o diéster é um forte indicativo de um mecanismo no qual o ataque nucleofílico da hidroxilamina ocorre via átomo de oxigênio fornecendo um intermediário *O*-fosforilado. E como descrito no **Esquema 34**, o intermediário *O*-fosforilado é rapidamente convertido em diimina ($\text{HN}=\text{NH}$), a qual reage com uma segunda molécula de diimina gerando $\text{N}_{2(g)}$ e hidrazina.

**Esquema 34**

A **Figura 28A** mostra o espectro de UV/Vis da hidrazona formada pela reação entre o *p*-dimetilaminobenzaldeído e os produtos do ataque nucleofílico da hidroxilamina e o triéster **2,4DNFDEF**¹⁴², comprovando o ataque nucleofílico via

átomo de oxigênio. Para os experimentos com o **2,4DNFEF**, foram testadas alíquotas no final da reação e 4, 8 e 24 horas após o término da reação, conforme descrito na parte experimental, mas a hidrazona não foi detectada nos espectros de UV/Vis (**Figura 28B**).

A ausência da banda em 454 nm para os experimentos com o diéster indica ausência de hidrazina no meio reacional, que pode ser explicado: (i) se o intermediário formado é o *N* e não o *O*-fosforilado e assim não reage com uma segunda molécula de hidroxilamina. Esta hipótese parece pouco provável, devido à alta constante catalítica da espécie monoaniônica; (ii) se a hidrazina ou diimina, formada na reação com o intermediário *O*-fosforilado, reagem rapidamente com outra espécie presente no meio reacional. Esta hipótese é descartada pelos resultados de ^1H e ^{31}P RMN e; (iii) se o intermediário *O*-fosforilado é pouco reativo frente ao ataque da hidroxilamina. Esta hipótese é mais consistente e foi comentada por Kirby e colaboradores.¹⁵³

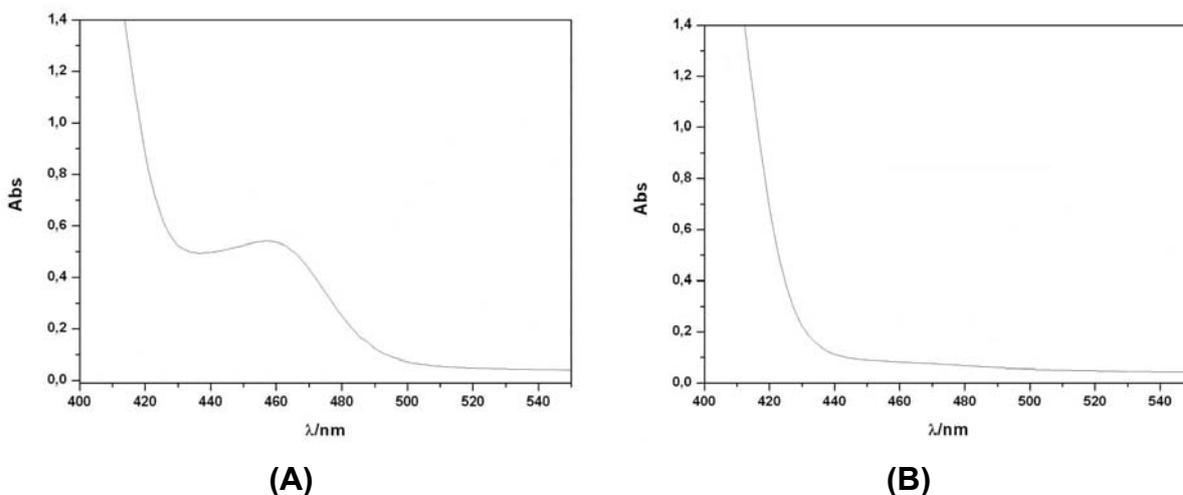
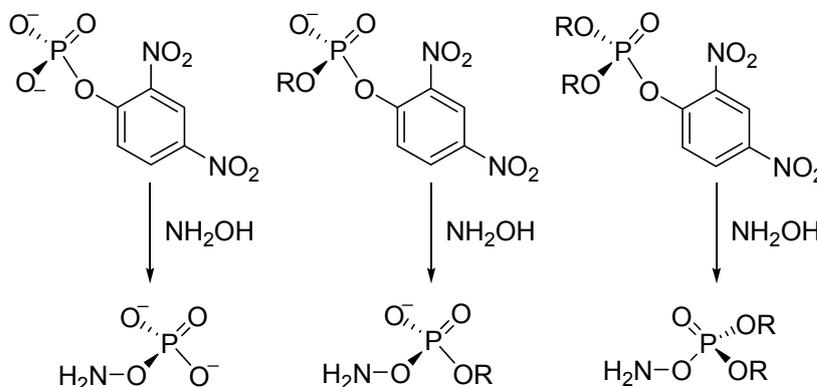


Figura 28. Espectro de UV/Vis da mistura reacional de 4-(*N,N*-dimetilamino) benzaldeído e os produtos da reação entre hidroxilamina e **(A)** 2,4-dinitrofenil dietil fosfato; **(B)** 2,4-dinitrofenil etil fosfato.

Segundo eles, a alta reatividade do intermediário $\text{NH}_2\text{OPO}(\text{OEt})_2$, $\text{NH}_2\text{OPO}_3^{2-}$ e $\text{NH}_2\text{OPO}_2(\text{OEt})^-$ (**Esquema 35**), é consequência da habilidade do grupo de saída. E esta habilidade é medida pelo $\text{p}K_{\text{gs}}$ do ácido conjugado, que aumenta significativamente na seguinte ordem: $\text{NH}_2\text{OPO}_3^{2-} < \text{NH}_2\text{OPO}_2(\text{OEt})^- < \text{NH}_2\text{OPO}(\text{OEt})_2$. Conseqüentemente, a alta reatividade de um intermediário faz com que ele reaja rapidamente com o excesso de hidroxilamina, levando à formação de

diimina e portanto, impedindo sua identificação em experimentos clássicos como ^{31}P RMN.¹⁵³

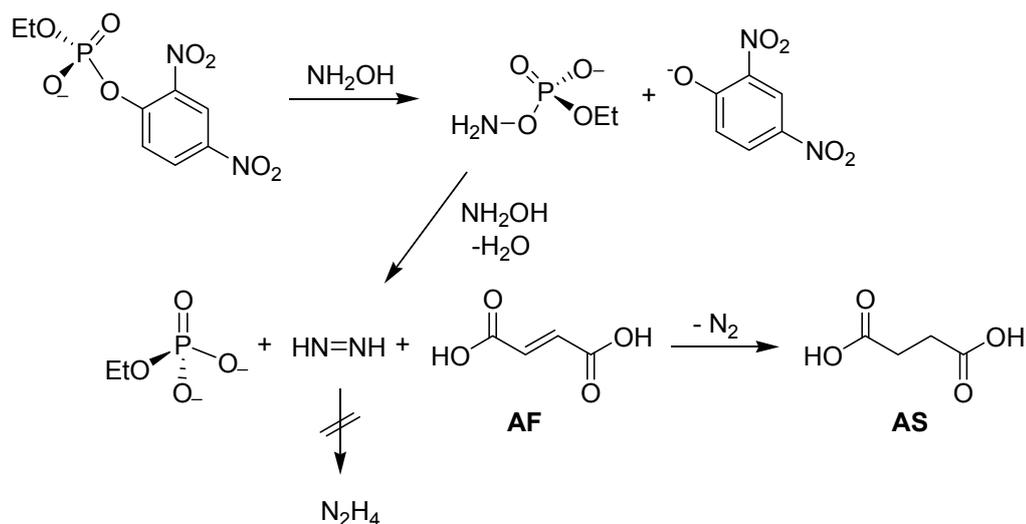


Esquema 35

Então, com o intuito de verificar se há formação do intermediário O-fosforilado, mesmo que em baixa concentração, foi acompanhada a formação do ácido succínico por ^1H RMN e espectrometria de massas conforme segue.

4.1.3.2. Identificação de Ácido Succínico

Conforme descrito anteriormente, a hidrazina é formada a partir da reação entre um éster de fosfato e a hidroxilamina, e pressupõe a presença da diimina ($\text{HN}=\text{NH}$) como um intermediário da reação. Steinmetz e colaboradores¹⁵², que cita o trabalho de Appel e Büchner¹⁵⁴, sugerem que esta espécie no meio reacional pode ser caracterizada pela redução do ácido fumárico a ácido succínico. Portanto, se realmente a diimina está presente na reação entre **2,4DNFEF** e hidroxilamina, quando a reação é realizada na presença de ácido fumárico, ela atua como agente redutor¹⁵⁵ e leva à produção de ácido succínico, e conseqüentemente, à supressão da formação de hidrazina (**Esquema 36**).



Esquema 36

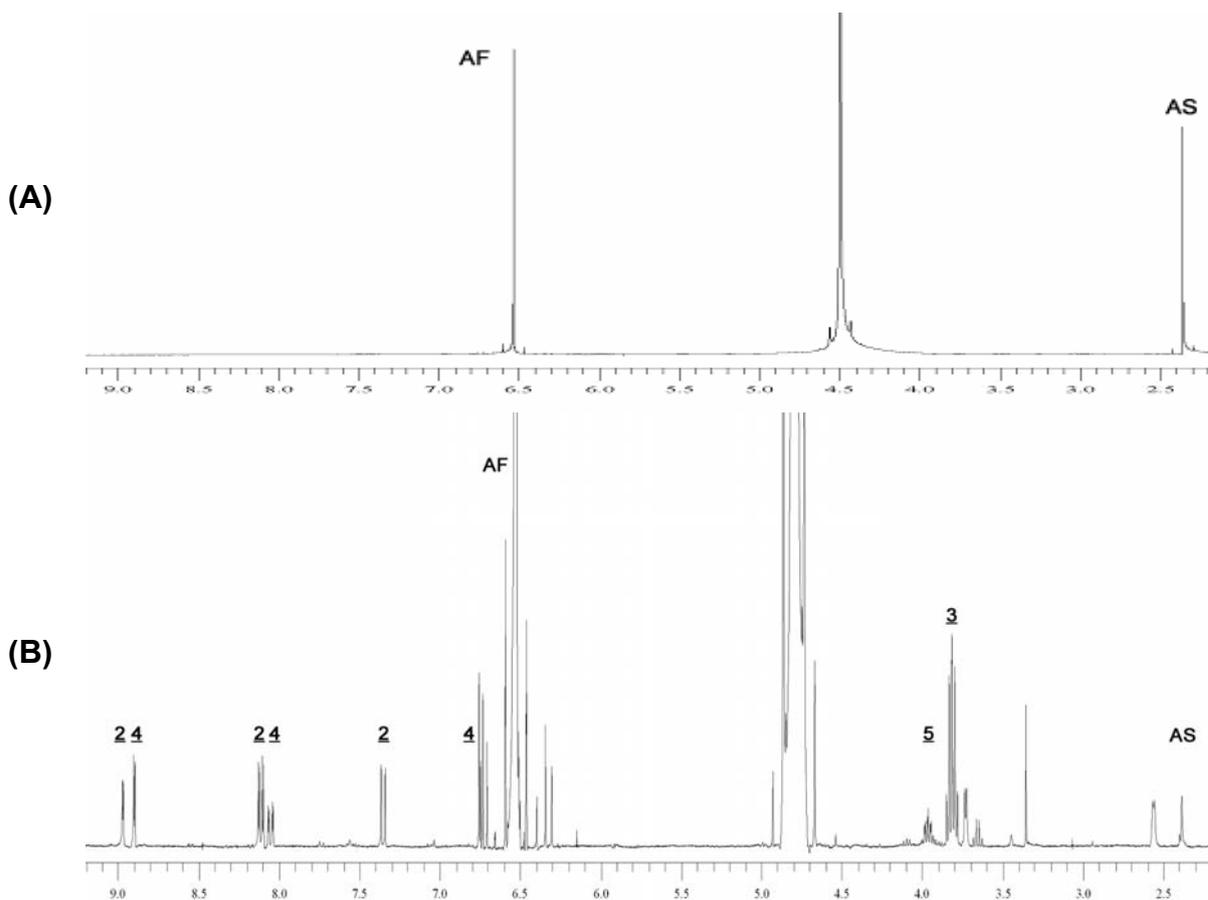
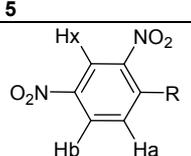


Figura 29. (A) Espectro de ^1H RMN da mistura padrão, contendo ácido succínico (0,01 M), ácido fumárico (0,199 M) e hidroxilamina (0,0498 M). **(B)** Espectro de ^1H RMN após 24 horas de reação entre **2,4DNFEF** ($2,20 \times 10^{-3}$ M), hidroxilamina (0,10 M) e ácido fumárico (0,196 M), a 25 °C e pD=8,09. Os dados de deslocamento químico (δ), constantes de acoplamento (J) e multiplicidade dos sinais estão apresentados na **Tabela 7**.

A **Figura 29A** mostra o espectro de ^1H RMN da mistura dos padrões: ácido succínico (0,01 M), ácido fumárico (0,199 M) e hidroxilamina (0,0498 M), cujos singletes em 2,39 ppm corresponde aos quatro hidrogênios do ácido succínico (**AS**) e em 6,53 ppm aos dois hidrogênios do ácido fumárico (**AF**). O espectro de ^1H RMN dos produtos da reação entre hidroxilamina (0,1 M) e **2,4DNFDEF** ($2,20 \times 10^{-3}$ M) na presença de 0,196 M de ácido fumárico, foi obtido após 24 horas reagindo a 25°C e $\text{pD}=8,09$ (**Figura 29B**). E pode-se observar além dos sinais dos produtos da reação $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ e $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ (**Esquema 31**), outro sinal atribuído ao ácido fumárico segundo comparação com o espectro dos padrões e também um pequeno sinal em 2,39 ppm, indicando a presença de ácido succínico como produto da reação. Este resultado confirma o mecanismo proposto no **Esquema 36**, e também a baixa reatividade do intermediário O-fosforilado ao ataque da segunda molécula de hidroxilamina. Os deslocamentos observados para os sinais dos hidrogênios e suas atribuições estão apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Dados dos sinais de ^1H RMN após 24 horas de reação entre **2,4DNFEF**, hidroxilamina e ácido fumárico, em D_2O , $\text{pD}=8,09$ e a 25°C .

Composto	^1H NMR δ (ppm)	
2	δ 7,35 (d, 1H, $J_{\text{ab}}= 10,11$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J_{\text{ba}}= 10,11$ Hz e $J_{\text{bx}}= 2,42$ Hz), 8,97 (d, 1H, $J_{\text{xb}}= 2,42$ Hz)	
3	δ 1,28 (dt, 6H, $J = 2,63$ Hz), 3,81 (quintet, 2H, $J = 6,62$ Hz)	
4	δ 6,74 (d, 1H, $J_{\text{ab}}= 9,65$ Hz), 8,05 (dd, 1H, $J_{\text{ba}}= 9,65$ Hz e $J_{\text{bx}}= 3,15$ Hz), 8,90 (d, 1H, $J_{\text{xb}}= 3,15$ Hz)	
5	δ 1,21 (t, 6H, $J = 7,00$ Hz), 3,98 (quintet, 2H, $J = 7,21$ Hz)	
AF	δ 6,53 (s, 2H)	
AS	δ 2,39 (s, 4H)	

Como descrito na seção dos materiais e métodos, item 3.4.3.2., a mistura reacional da análise por ^1H RMN foi extraída com acetato de etila para retirar o **2,4DNF** e outras espécies neutras, e a fase aquosa foi acidificada para neutralizar os ácidos presentes e novamente extraída com acetato de etila. Então, o solvente foi removido e a amostra foi derivatizada e preparada para análise em espectrômetro de massa (CG/EM). Para fins comparativos, o procedimento foi repetido para uma amostra contendo os padrões, cujo cromatograma (**Figura 30**) apresentou apenas dois sinais nos tempos de retenção (t_R) de 12,17 e 12,70 min., os quais foram identificados através do padrão de fragmentação como os ésteres succinato e fumarato de Bis(trimetilsilil), respectivamente.

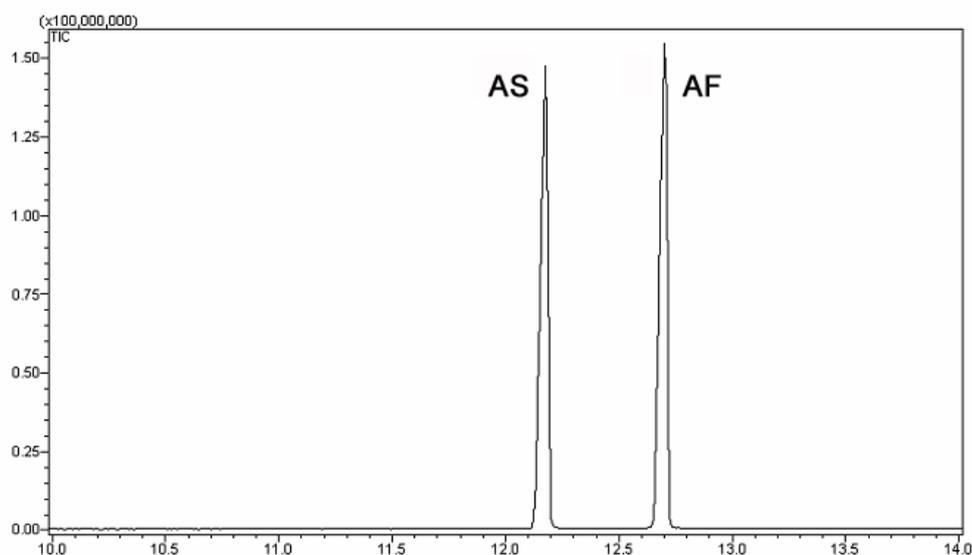


Figura 30. Cromatograma de CG/EM da mistura padrão de **(AS)** ácido succínico ($t_R=12,17$ min.) e **(AF)** ácido fumárico ($t_R=12,70$ min.), previamente derivatizados.

A **Figura 31** mostra uma ampliação do cromatograma dos produtos da reação entre hidroxilamina e o diéster de fosfato na presença de ácido fumárico **(AF)**. O cromatograma contém apenas 3 sinais, com $t_R = 10,64$, $12,07$, e $12,66$ min., sendo que os dois primeiros possuem menos de 1% da área total. A partir do padrão de fragmentação, foi possível identificar o éster do ácido succínico **(AS)**, do ácido fumárico **(AF)** e do fosfato de etila **(FE)**, conforme indicado no próprio cromatograma.

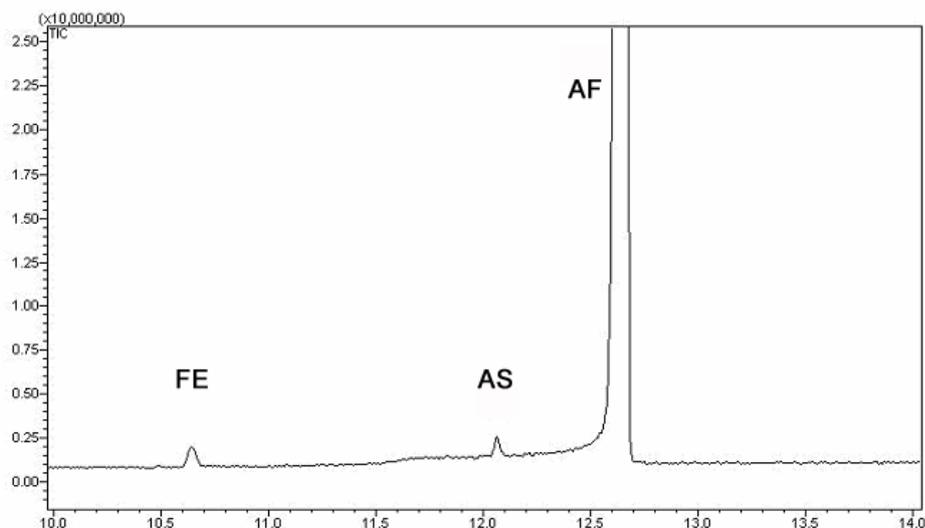


Figura 31. Cromatograma de CG/EM do produto da reação entre diéster, NH_2OH e ácido fumárico em D_2O , previamente derivatizado. Os sinais com $t_R=10,64$, $12,07$ e $12,66$ min. correspondem aos ésteres Bis(trimetilsilil) etil fosfato (**FE**), Bis(trimetilsilil) succinato (**AS**) e Bis(trimetilsilil) fumarato (**AF**), respectivamente. Os fragmentogramas dos **AS** e **AF** estão apresentados na **Figura 32** e **33**, e do **FE** no **Apêndice M**.

Nas **Figuras 32** e **33** estão apresentados, respectivamente, os fragmentogramas para os ésteres trimetilsilil derivados dos ácidos succínico e fumárico, e também as estruturas moleculares dos sinais mais relevantes. Na **Figura 32**, observam-se como principais sinais Bis(trimetilsilil) succinato: (i) íon molecular de m/z 264, (ii) pico base de m/z 147, (iii) Me_3Si^+ de m/z 73 e (iv) o fragmento de m/z 147 é consistente com a quebra heterolítica do íon molecular. Enquanto que, para o Bis(trimetilsilil) fumarato (**Figura 33**), os sinais foram caracterizados como (i) íon molecular de m/z 259, (ii) pico base de m/z 245 e (iii) Me_3Si^+ de m/z 73. E ainda, duas fragmentações importantes estão ilustradas no gráfico, as quais referem-se aos sinais em m/z 147 e m/z 217.

É importante ressaltar que os fragmentos do diéster do ácido succínico (**Figura 32**) contém 2 unidades de massa a mais que o ácido padrão, isto devido à reação entre o **2,4DNFDF** e a hidroxilamina ocorrer em D_2O . Seguindo o mecanismo proposto no **Esquema 36**, a diimina formada pelo ataque de uma segunda hidroxilamina (ND_2OD) sobre o intermediário O-fosforilado apresenta-se deuterada (N_2D_2), e conseqüentemente, a redução do ácido fumárico produz um ácido succínico deuterado. Este resultado torna o mecanismo proposto no **Esquema 38** ainda mais consistente, já que em solução de D_2O , a hidroxilamina tem seus prótons rapidamente substituídos por deutério.

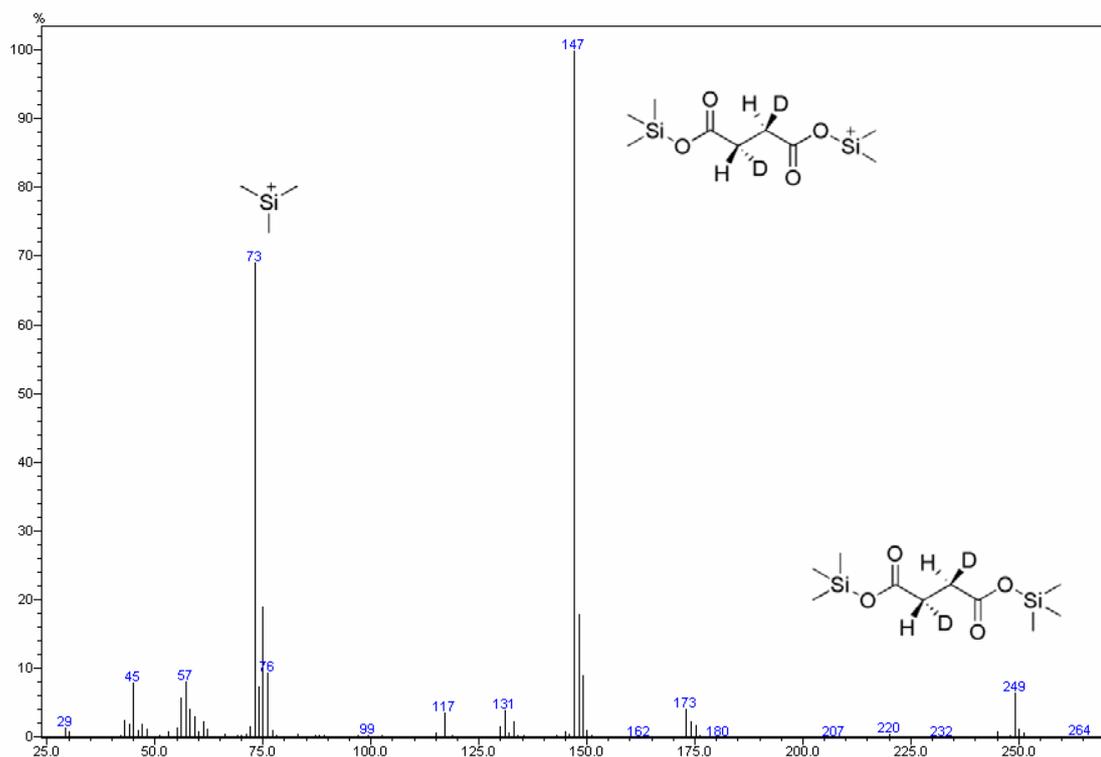


Figura 32. Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma (**Figura 31**) em $t_R=12,07$ min., indicado para ser o diéster do ácido succínico deuterado (**AS**).

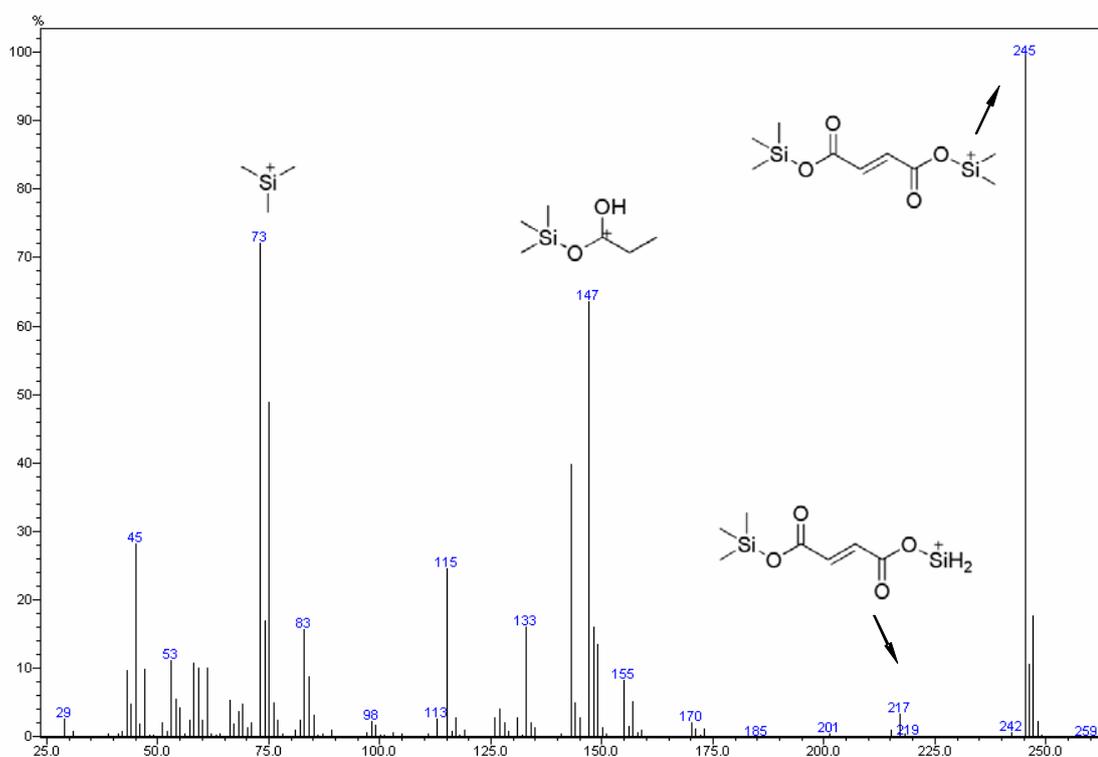
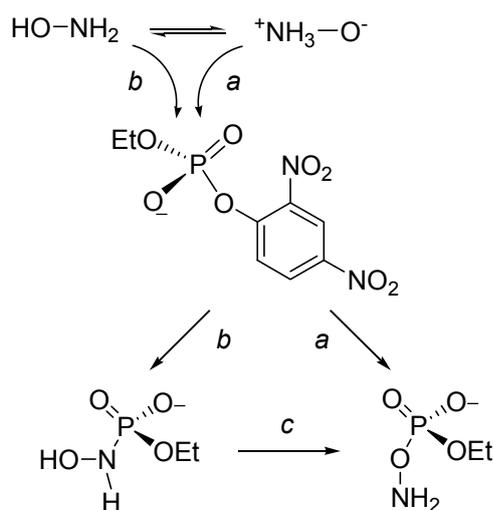


Figura 33. Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma (**Figura 31**) em $t_R=12,66$ min., indicado para ser o diéster do ácido fumárico (**AF**).

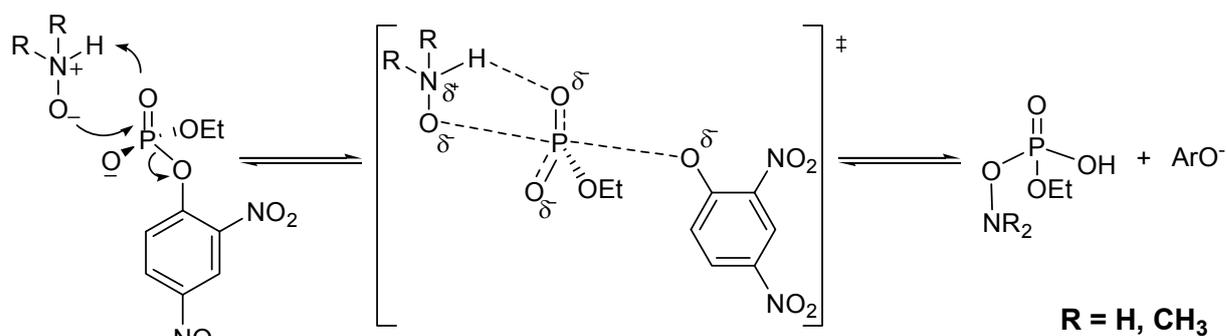
4.1.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos experimentos de ^1H RMN e ^{31}P RMN, UV/Vis e CG/EM fornecem evidências importantíssimas quanto à diferença de reatividade dos nucleófilos e, principalmente, quanto a sua participação no mecanismo de transferência do grupo fosforila. Neste sentido, obteve-se evidências concretas que a hidroxilamina é fosforilada no átomo de oxigênio durante a reação com **2,4DNFEF**, levando à formação de intermediários mais estáveis que os produzidos por triésteres, como **2,4DNFDEF**¹⁴² e **TANEP**⁵⁹. E esta evidência também pode ser estendida para os demais derivados metilados da hidroxilamina, desde que o átomo de oxigênio não estiver metilado.

Entretanto, a formação do intermediário O-fosforilado ainda poderia ser questionada como resultado do rearranjo a partir do intermediário N-fosforilado, caminho “c” no **Esquema 37**, como observado para O,S-dimetil e O,O-dimetil fosforoamidatos, por Mahajna e Casida¹⁵⁶. Todavia, esse mecanismo seria pouco provável, pois certamente não seria tão rápido, uma vez que a caracterização de hidrazina foi feita imediatamente após o fim da reação.¹⁵⁷ Além disso, não há nenhuma evidência concreta para o caminho “b”, sendo que o ataque da forma dipolar iônica da hidroxilamina sobre o **2,4DNFEF** é a explicação mais coerente para o desvio significativo da O-metilhidroxilamina no gráfico de Brønsted.



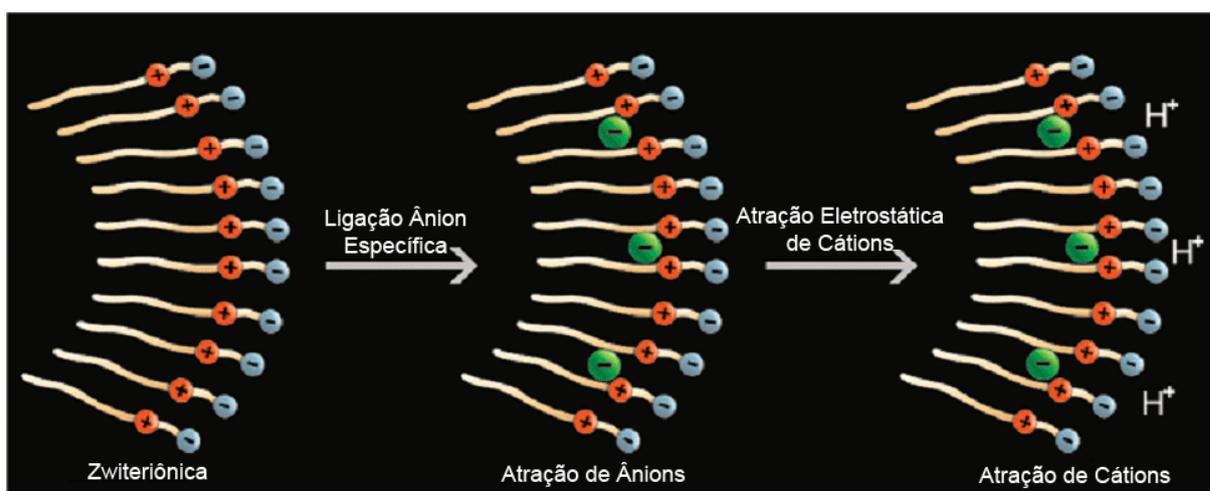
Assim, a partir dos resultados obtidos neste trabalho pode-se sugerir um mecanismo que envolve a espécie dipolar iônica da hidroxilamina e o éster de fosfato, passando por um estado de transição mais dissociativo, conforme mostra o **Esquema 38**.



Esquema 38

4.2. ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DE ÍONS EM MICELAS ZWITERIÔNICAS DE SULFOBETAÍNAS

A seguir será apresentado um efeito diferenciado na incorporação de ânions sobre micelas zwitteriônicas de sulfobetainas. Este efeito diferenciado dos ânions na pseudofase micelar da SB3-14, bem como a atração de cátions para a sua superfície (**Esquema 39**) foram observados nos estudos cinéticos de hidrólise ácida do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**), nas medidas de potencial zeta obtidos a partir da técnica de eletroforese capilar, nas medidas de espectroscopia de fluorescência e na titulação ácido-base do 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio (**CDP**). Também serão apresentadas algumas relações lineares de energia livre envolvendo dados experimentais, com o intuito de proporcionar uma maior compreensão, como também reforçar as explicações para este efeito até então desconhecido.



* Imagem: Mônica Renneberg da Silva

Esquema 39

4.2.1. ESTUDO POR ELETROFORESE CAPILAR

As medidas de mobilidade eletroforética (μ_e) das micelas zwitteriônicas (SB3-14) na presença de diferentes concentrações de sais foram obtidas, conforme descrito na secção 3.6., e os valores estão apresentados no **Apêndice N**. Já, os dados de mobilidade podem ser relacionados diretamente com o potencial zeta (ζ) utilizando a equação de Henry (**Eq. 25**)^{101, 158}, nos casos em que o valor do potencial zeta não é muito alto.

$$\zeta_m = \mu_e \eta / \varepsilon_0 \varepsilon f(\kappa R_m) \quad (25)$$

Na **equação 25**, ζ_m é o potencial zeta da micela (mV), η é a viscosidade do meio ($0,89 \times 10^{-3}$ Pa.s)¹⁵⁹, $f(\kappa R_m)$ corresponde a função de Henry's, κ é o parâmetro de blindagem de Debye-Hückel (m^{-1}), R_m é o raio esférico da micela (m), e ε_0 e ε correspondem a permissividade relativa no vácuo e no solvente ($8,854 \times 10^{-12}$ C².N⁻¹.m⁻² e 78)^{25, 160}, respectivamente. O raio (R_m), descrito na literatura para micelas de SB3-14 é de 26 Å, e este valor é condizente com os raios de 21, 23,4 e 27 Å para as micelas com cauda de 10, 12 e 16 carbonos^{73, 101, 135}, respectivamente.

Em todos os casos, o valor do potencial zeta é corrigido pela função de Henry ($f(\kappa R_m)$), conforme pode se observar na **Equação 25**. Entretanto, o valor da função varia ao longo do experimento, pois o parâmetro de Debye-Hückel (κ) aumenta de $1,83 \times 10^8$ m⁻¹ para $6,91 \times 10^8$ m⁻¹ com o aumento da força iônica de 0,003 M para 0,043 M. Conseqüentemente, o termo (κR_m) para micelas de SB3-14 varia de 0,47 para 1,80 e com a aplicação da aproximação de Ohshima¹⁵⁸ sobre estes (**Eq. 26**), determinamos a variação de $f(\kappa R_m)$, para toda faixa de concentração de sal estudada, entre 0,67 a 0,68.

$$f(\kappa R_m) = \frac{2}{3} \left[1 + \frac{1}{2\{1 + [2,5 / \kappa R_m (1 + 2e^{-\kappa R_m})]\}^3} \right] \quad (26)$$

Assumindo que o raio da micela é pouco afetado pela adição de sal¹⁵⁹, conforme pode ser comprovado em experimentos de fluorescência, onde é observado um pequeno efeito no número de agregação com o aumento da concentrações de sal até 0,1 M^{84, 135, 161} (ver secção 4.2.2.), então o efeito da força

iônica sobre o potencial zeta pode ser desconsiderado e o valor de $f(\kappa R_m)$ fixado em 0,675.

Na **Figura 34** está apresentado o gráfico de potencial zeta (ζ_m) para micelas de SB3-14 em função do aumento da concentração de íons. Pode-se observar uma diminuição significativa no potencial zeta com a agregação de sal, indicando que a superfície da micela está tornando-se cada vez mais aniônica até atingir um máximo, onde o potencial zeta (ζ_{max}) é constante, a superfície da micela está saturada de ânions e o valor de potencial zeta é aproximadamente igual ao potencial eletrostático ($\zeta_{max} = \psi_o$)¹⁶².

Estes resultados mostram uma incorporação diferenciada de ânions na micela. Por exemplo, o ânion perclorato diminuiu o potencial zeta de próximo de -0,69 mV, valor encontrado na presença de 3 mM de tetraborato de sódio, para um valor de -58 mV enquanto que o fluoreto só atinge um valor de -1,90 mV. Os resultados indicam que a incorporação dos ânions não ocorre unicamente por um efeito eletrostático, onde se esperaria a mesma variação de potencial para ânions de mesma valência. Portanto, há um comportamento altamente específico para cada íon quando na presença de micelas zwitteriônicas.

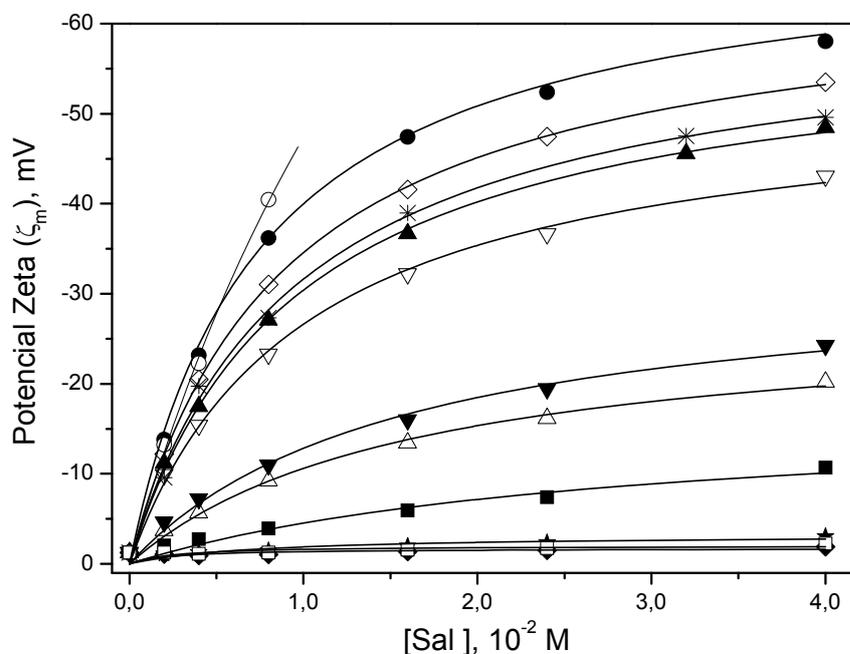


Figura 34. Gráfico de potencial zeta (ζ_m) em função da concentração de sais: NaF (◆); NaOH (□); NaC₂H₃O₂ (★); NaCl(■); NaBr(△); NaNO₃(▼); NaI (▽); NaBF₄(▲); NaC₇H₇SO₃ (✱); NaSCN (◇); NaClO₄(●); e NaPF₆(○), na presença de SB3-14 (0,05 M) e tetraborato de sódio (3,0 x 10⁻³ M), a 25 °C e pH=9,0. Os dados de potencial zeta (ζ_m) estão apresentados no **Apêndice N**.

Considerando que a concentração micelar crítica da sulfobetaina SB3-14 é baixa ($2,75 \times 10^{-4} \text{ M}$)^{163, 164} e que o efeito do eletrólito sobre ela seja insignificante, pode-se ajustar a dependência do potencial zeta micelar (ζ_m) em função da incorporação de diferentes ânions por uma isoterma de ligação^{90, 105, 140} (Eq. 27),

$$\zeta_m = \frac{\zeta_{\max} B[\text{ânion}]}{1 + B[\text{ânion}]} \quad (27)$$

onde, ζ_{\max} é um termo específico para cada ânion (mV), que está relacionado com o limite máximo de ânions na superfície da micela, e B descreve a variação total do potencial na superfície da micela em função da agregação dos ânions (Constante de associação de Langmuir).^{90, 140} Os valores de ζ_{\max} e B calculados para os ânions estudados estão apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8. Parâmetros calculados a partir do potencial zeta para o efeito de incorporação de diferentes ânions em micelas de SB3-14.

Ânion	ζ_{\max} , mV	B , M^{-1}	$\Delta G^{\circ}_{\text{tr}}$, kJ.mol^{-1}	$P_{\text{ânion}}$
Hexafluorofosfato	-78,1 ^(a)	150 ^(a)	-12,7	167,8
Perclorato	-69,8	134	-11,4	99,3
Tiocianato	-64,9	114	-10,6	71,9
Tosilato	-61,5	106	-9,99	56,2
Tetrafluoroborato	-59,4	105	-9,65	49,0
Iodeto	-52,7	102	-8,60	32,1
Nitrato	-32,9	64	-5,35	8,7
Brometo	-27,7	62	-4,50	6,1
Cloreto	-17,1	36	-2,78	3,1
Acetato	-3,2	-	-0,53	1,2
Hidróxido	-2,0	-	-0,33	1,1
Fluoreto	-1,7	-	-0,28	1,1

^(a) Valores estimados

Os valores de B não são muito sensíveis aos ânions (**Tabela 8**), mudando apenas por um fator de aproximadamente quatro vezes. Não foi possível estimar

valores confiáveis de B para ânions mais hidrofílicos, devido principalmente a pequena variação em ζ_m . Assim, os valores de ζ_{max} apresentados para acetato, fluoreto e hidróxido correspondem ao ζ_m na presença de 0,04 M do correspondente ânion e devem ser considerados como valores aproximados. Já o valor de ζ_{max} para o ânion hexafluoreto foi obtido por extrapolação sob condições em que a variação da concentração do íon foi limitada (**Figura 34**) por dificuldades experimentais, e assim o valor apresentado é apenas uma aproximação.

Apesar das aproximações, pode-se observar que o valor máximo de ζ_m é fortemente dependente da natureza dos ânions, e esta afinidade diferenciada pela micela zwitteriônica de SB3-14, sugere que interações ânion-específicas controlam as propriedades da interfase micelar. Isto pode ser comprovado, comparando a pequena variação do potencial zeta devido a pouca incorporação de ânions hidrofílicos, como F^- e OH^- , com a grande variação provocada pela maior incorporação de ânions grandes e com baixa densidade de carga, como o PF_6^- e o ClO_4^- (**Figura 34**).

Outro exemplo é o ânion tosilato, que por ser um ânion grande e polarizável, possui alta afinidade por agrupamentos catiônicos de surfactantes derivados de trimetilamônio. Estes efeitos também podem ser observados em outros ânions orgânicos derivados de compostos aromáticos.^{165, 166} É importante salientar que esta mesma ordem de especificidade dos ânions, na sua afinidade pela superfície das micelas de sulfobetainas, foi observada por Beber e col.¹⁶¹ em experimentos utilizando eletrodos íon seletivos.

Assim, os valores de B e ζ_{max} (**Tabela 8**) estão de acordo com dados descritos anteriormente para Br^- e ClO_4^- em micelas de sulfobetaina, que indicam uma ordem que segue a série de Hofmeister¹³⁵, onde a incorporação dos ânions é limitada por um equilíbrio entre (i) a interação ânion-ânion, onde o aumento de carga negativa na pseudofase micelar restringe a incorporação, e (ii) a interação que o ânion faz com o grupo catiônico da cabeça polar.^{135, 161} Portanto, ânions menos hidratados são mais facilmente incorporados e, com relação à mobilidade, tornam as micelas zwitteriônicas similares com as micelas aniônicas.¹⁶¹

Os valores de ζ_{max} também podem ser relacionados com a energia livre de partição dos mesmos ânions, conforme descreve a **Equação 28**,

$$\Delta G_{tr}^{\circ} = zF\zeta_{\max} \quad (28)$$

onde, F é a constante de Faraday ($9,65 \times 10^4 \text{ C.mol}^{-1}$)¹⁶⁰, e z é o valor da carga do íon, cujo valor é 1,0 para os íons estudados. Os valores calculados para a energia livre de transferência dos ânions (ΔG_{tr}° , kJ.mol^{-1}) da solução aquosa para a pseudofase das micelas de SB3-14 estão incluídos na **Tabela 8**, juntamente com os coeficientes de partição para todos os ânions ($P_{\text{ânion}}$), obtidos a partir dos dados de ΔG_{tr}° utilizando a **Eq. 29**.

$$P_{\text{ânion}} = e^{\frac{-\Delta G_{tr}^{\circ}}{RT}} \quad (29)$$

onde, R é a constante universal dos gases perfeitos ($8,314 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$)¹⁶⁰ e T é a temperatura (298,15 K).

Estes resultados são coerentes com os dados de potencial zeta e com a série de Hofmeister, reforçando a idéia de que ânions grandes e mais hidrofóbicos se incorporam com maior facilidade à pseudofase micelar do que ânions pequenos e mais hidrofílicos. Este tipo de comportamento está relacionado com as características dos próprios ânions em solução, pois quanto mais volumosos, mais distribuída estará a carga e, conseqüentemente, menor será a esfera de hidratação. Deste modo, a energia de transferência da fase aquosa para a superfície da micela é diminuída e o ânion apresenta valores de coeficiente de partição mais elevado.

A relação entre a esfera de hidratação e a incorporação dos ânions na superfície micelar pode ser também visualizada na **Figura 35**, que mostra uma relação linear entre a variação de energia livre de transferência (ΔG_{tr}°) e a variação da energia livre de hidratação (ΔG_{hid}°)¹⁶⁷.

Apesar das energias livre de hidratação para os ânions tosilato e hexafluoreto não estarem disponíveis na literatura, foi possível obter uma correlação razoavelmente boa com os dados teóricos, **Figura 35**. Esta relação indica novamente que a série de Hofmeister está relacionada com a natureza da esfera de hidratação dos íons. Ou seja, um ânion pequeno e fortemente hidratado, necessita de muita energia para perder as camadas de solvatação e por isso, transfere-se menos para a pseudofase da micela que ânions grandes e pouco hidratados, onde a barreira energética para a desidratação é menor.

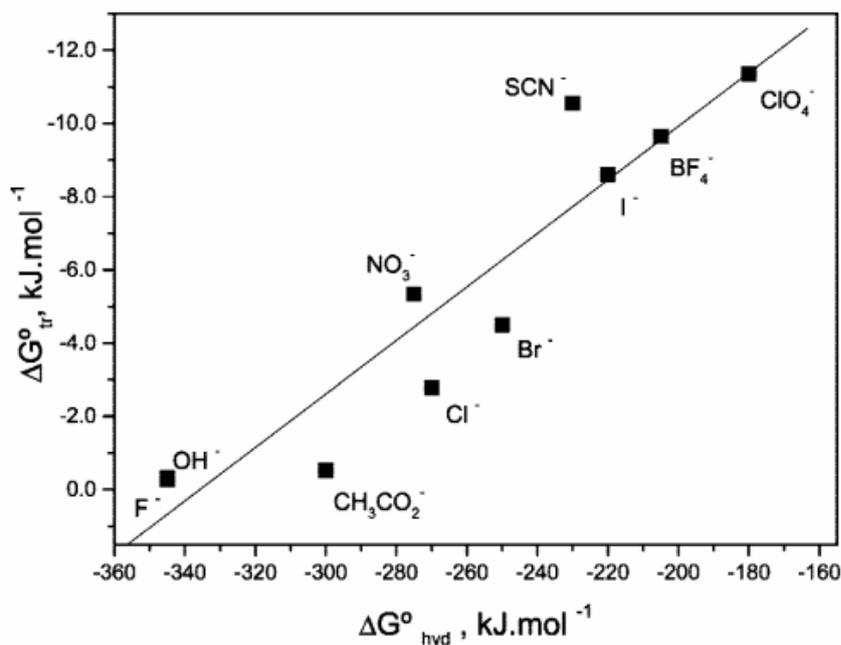


Figura 35. Gráfico de energia livre de transferência ($\Delta G^{\circ}_{\text{tr}}$) de ânions da fase aquosa para a superfície de micela zwitteriônica de SB3-14 em função da energia livre de hidratação ($\Delta G^{\circ}_{\text{hid}}$)¹⁶⁷.

Na seqüência, será apresentado o estudo por espectroscopia de fluorescência, envolvendo a determinação do número de agregação de micelas de SB3-14 na presença e ausência de sais, com o objetivo de verificar se a incorporação de ânions promove mudanças na superfície da micela.

4.2.2. ESTUDO POR ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCÊNCIA

Como discutido anteriormente, quanto maior as constantes de incorporação (B) maior será a diminuição do potencial zeta, isto devido ao alto grau de associação dos ânions na pseudofase da micela.^{135, 162} Portanto, é necessário o estudo para verificar mudanças na superfície promovidas pela presença de sais.

A **Figura 36** mostra o efeito de dois ânions sobre a variação da intensidade fluorescente em função da concentração do agente supressor (4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio, **CDP**), à temperatura ambiente ($23,0 \pm 2,0$ °C). Pode-se observar que a razão I_0/I aumenta com o aumento da concentração do supressor (**CDP**), isto porque ele promove a diminuição da intensidade de fluorescência do pireno (I) na medida que é incorporado à micela, tornando o termo I_0/I cada vez maior. O gráfico também mostra que a supressão da fluorescência ocorre de forma semelhante para

os experimentos que utilizaram sais de perclorato e tosilato, bem como para os experimentos na ausência de eletrólito.

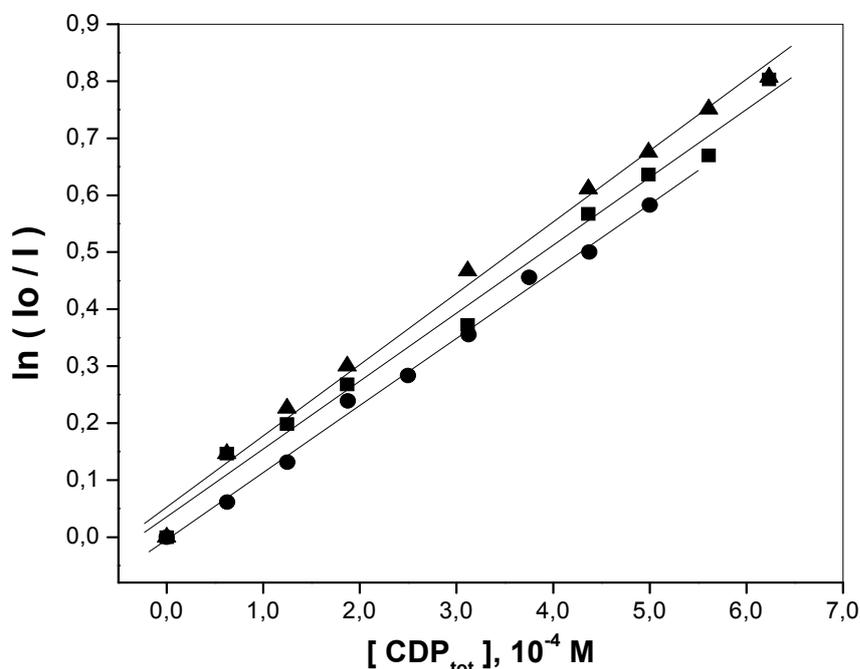


Figura 36. Influência da concentração do **CDP** na intensidade fluorescente do pireno ($2,0 \times 10^{-6}$ M), em soluções livre de sais contendo 0,05 M de SB3-14 (▲) e com sais de (■) perclorato de sódio (0,05 M) ou (●) tosilato de sódio (0,05 M). Os dados estão apresentados no **Apêndice O**.

As regressões lineares obtidas através da **Eq. 20**^{137, 139, 168}, permitem determinar números de agregação (N_{ag}) similares para os 3 sistemas estudados (aproximadamente 61 ± 2), demonstrando que o efeito dos ânions no número de agregação é pequeno, e pode ser negligenciado. Por conseguinte, pode-se deduzir que o tamanho das micelas de SB3-14 saturadas com os sais de tosilato e perclorato, permanecem aproximadamente constantes. Estes resultados também foram observados em experimentos utilizando diferentes micelas de sulfobetainas com NaOH, NaCl, NaClO₄ e NaNO₃.^{78, 84, 159, 161}

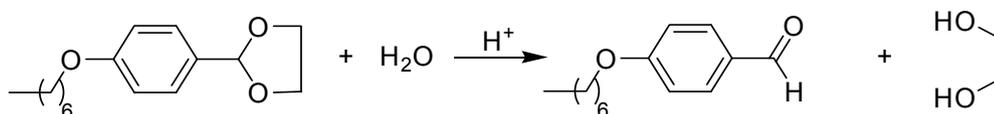
$$\ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = \frac{[CDP_{tot}]N_{ag}}{[Det_{tot}] - CMC} \quad (20)$$

De acordo com esses dados e os de eletroforese capilar, sabe-se que a superfície das micelas zwitteriônicas de sulfobetainas tornam-se mais aniônicas com

o aumento da concentração de íons. Entretanto, permanecem questionamentos em relação a: (i) estes efeitos podem ser observados por outras técnicas? e; (ii) os cátions presentes no meio, se transferem para a micela ou permanecem em solução? Com o intuito de responder estas perguntas, realizou-se o estudo cinético da hidrólise ácida de um dioxolano de cadeia longa em presença de micelas de sulfobetáinas e diferentes sais, cujos resultados serão apresentados na seqüência.

4.2.3. ESTUDO CINÉTICO POR ESPECTROFOTOMETRIA DE UV/Vis

Neste estudo cinético, foi avaliada a influência de diferentes ânions na reação de hidrólise ácida do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, **Esquema 24**) na presença de soluções micelares de sulfobetáinas. Esta reação deve ocorrer na interface micela/água já que a cadeia apolar do substrato tende a inserir-se dentro da micela deixando o grupo polar próximo aos grupos cabeça da sulfobetáina. O valor da constante de associação (K_s) deste substrato deve ser semelhante aquela determinada para a incorporação do 2-(*p*-nonoxifenil)-1,3-dioxolano em micelas de SDS¹⁶⁹, onde foi determinado um valor de 1500 M^{-1} a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.



Esquema 24

A lei de velocidade para esta reação (**Esquema 24**) mostra que a mesma é de primeira ordem em relação ao substrato e de primeira ordem em relação a concentração de ácido local. Quando acompanhada na ausência de surfactante, apresenta uma constante de velocidade de segunda ordem, a $25 \text{ }^\circ\text{C}$, de $k_H = 34 \pm 3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ e não é afetada com a adição de $0,1 \text{ M}$ de NaCl , NaBr , NaNO_3 ou NaClO_4 . Já a reação de hidrólise ácida do 2-(*p*-metoxifenil)-1,3-dioxolano, acompanhada em misturas de solvente água/dioxano (1:1), apresenta uma constante de segunda ordem a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ($k_H = 9,76 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)¹²⁸ semelhante aos dados obtidos em água ($k_H = 11,6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)¹⁷⁰, sugerindo uma reatividade semelhante para os dioxolanos nestes meios. Quando a reação é realizada em presença de agentes tensoativos aniônicos, como dodecilsulfato de sódio (SDS) ou dodecilsulfato de sódio (PDS), a reação é

acelerada cerca de 3 vezes.^{169, 171} Assim, como o mecanismo de catálise ácida dos dioxolanos é bem conhecido, a reação de hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**) foi escolhida como sonda para caracterizar o efeito dos sais na superfície de micelas de sulfobetáinas.

Na **Figura 37A** está apresentado um conjunto de espectros de UV/Vis típicos para a reação de hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) na presença de ácido clorídrico (HCl, $5,0 \times 10^{-3}$ M) e micelas de sulfobetáina (SB3-14, 0,05 M) a 25 °C. Observam-se dois pontos isobésticos em 225 nm e 241 nm, e entre 241-320 nm ocorre o aparecimento da banda de um dos produtos da reação o *p*-heptoxifenilbenzaldeído com λ_{\max} em 286nm, conforme indicado pela seta. Em **(B)**, está apresentado o aumento de absorvância, em 286 nm, em função do tempo de reação, cujo ajuste teórico se correlacionou perfeitamente com a equação para reações de primeira ordem.

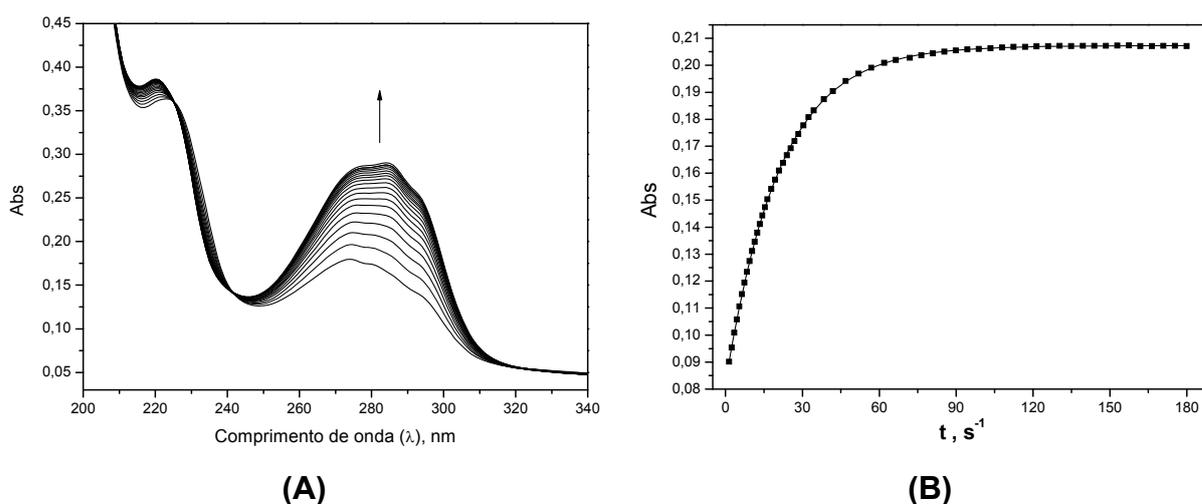


Figura 37. (A) Espectros sucessivos de UV/Vis da reação entre **HFD** ($1,10 \times 10^{-5}$ M) e ácido clorídrico (HCl, $5,0 \times 10^{-3}$ M) a 25 °C e na presença de micelas de sulfobetáina (SB3-14, 0,05 M) (B) Absorbância em $\lambda_{\max}=286$ nm *versus* o tempo da reação (**Esquema 24**). A linha corresponde ao ajuste teórico, considerando uma reação de primeira-ordem.

Inicialmente, acompanhou-se a formação do *p*-heptoxibenaldeído (**Esquema 24**) em função do aumento da concentração de diferentes ácidos inorgânicos (HCl, HBr, HNO₃ e HClO₄), na presença de SB3-14 (0,05 M) e a 25 °C (**Figura 38**). Observa-se um aumento diferenciado na constante de velocidade de reação (k_{obs}) para uma concentração idêntica de ácido, na ordem de HClO₄ > HNO₃ > HBr > HCl. Esta diferença pode ser constatada a partir da inclinação da reta, onde todos os

valores observados ($\text{HClO}_4 = 1,62$, $\text{HNO}_3 = 1,26$, $\text{HBr} = 1,21$, e $\text{HCl} = 1,16$) são maiores que o observado para a mesma reação em água com HCl (1,0).

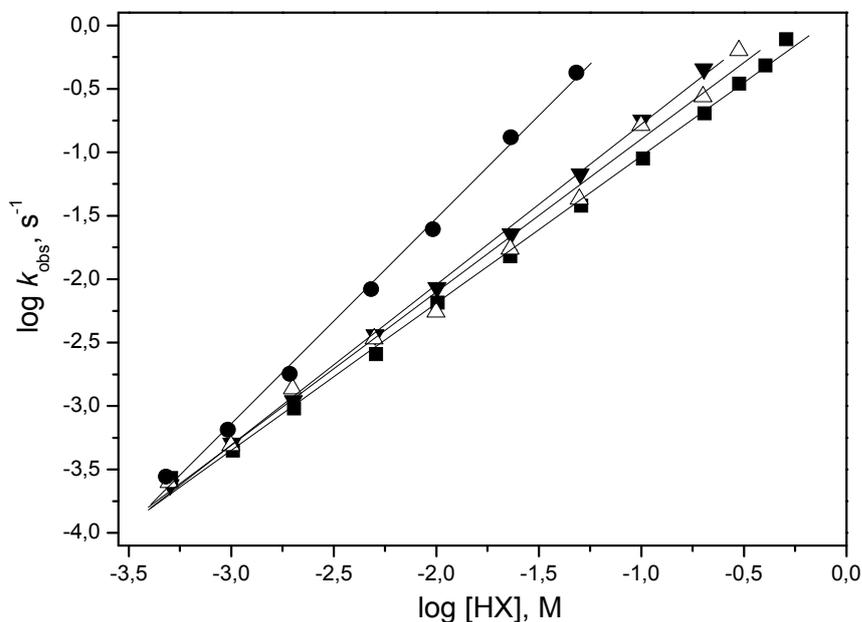


Figure 38. Gráfico de $\log k_{\text{obs}}$ para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função de $\log [\text{ácido (HX)}]$; sendo X=Cl (■); X= Br (△); X= NO_3 (▼) e X= ClO_4 (●), na presença de SB3-14 (0,05 M) e a 25 °C. Os dados estão apresentados no **Apêndice P**.

Os resultados indicam que o aumento da acidez na pseudofase micelar não é proporcional ao aumento estequiométrico da concentração de ácido no meio. Fenômeno intrigante, que pode estar relacionado a efeitos específicos dos diferentes ânions^{101, 135, 161}, conforme mostram os dados de potencial zeta e coeficientes de partição (**Tabela 8**). Assim, a interação dos íons hidrônio com a superfície das micelas deve depender de efeitos de carga e também da natureza dos ânions, conforme será apresentado na seqüência do trabalho.

A **Figura 39** mostra a variação da constante de velocidade observada para a reação de hidrólise ácida do HFD, a 25,0 °C, em função do aumento da concentração de SB3-14, na presença de 1,0 e 5,0 mM de HCl. Pode-se observar no gráfico que acima de 20 mM de surfactante, a constante de velocidade (k_{obs}) quase não apresenta variação. Entretanto, abaixo desta concentração a inibição da reação é de aproximadamente 30 vezes. Estes resultados confirmam que o substrato (HFD) tem grande afinidade pelos agregados micelares, já que após permear para o interior da micela, a catálise ácida promovida pelos íons hidrônio diminui, devido a

sua baixa afinidade pela pseudofase micelar. Assim, a diminuição inicial na constante de velocidade corresponde à incorporação do substrato, e na região de patamar a pequena variação de k_{obs} é em decorrência da diluição do **HFD**.

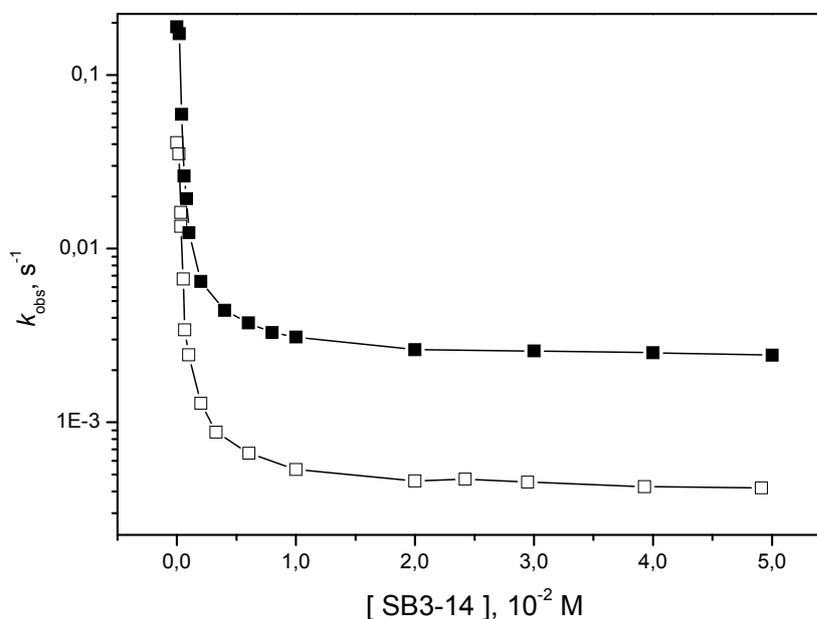


Figura 39. Variação da constante de velocidade observada (k_{obs}), para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de SB3-14, na presença de HCl (□) $1,0 \times 10^{-3}$ M e (■) $5,0 \times 10^{-3}$ M e a $25,0$ °C. Os dados estão apresentados no **Apêndice Q**.

Nota-se também, que o perfil de inibição para a reação de hidrólise com $1,0$ ou $5,0$ mM de HCl é similar, apesar das curvas partirem de pontos diferentes, o qual é determinado pela concentração de ácido em água pura. Isto vem corroborar o que foi dito há pouco: que o aumento da acidez na pseudofase micelar não é proporcional ao aumento estequiométrico da concentração de ácido no meio, indicando que a reatividade, neste caso, está sendo controlada pela diluição do HFD na superfície das micelas.

Este efeito também pode ser observado em outras sulfobetaínas, porém a inibição da reação ocorre de forma menos acentuada na medida que a cauda se torna mais curta (**Figura 40**). Este comportamento pode ser explicado pelo diminuição na concentração micelar crítica (CMC) que é $16,60$ mM, $2,10$ mM e $0,29$ mM para SB3-10, SB3-12, e SB3-14, respectivamente^{84, 105, 163}. Assim, o número de agregados micelares em determinada concentração de surfactante é maior para

SB3-14 do que para a SB3-10, o qual promove uma maior incorporação do substrato, inibindo assim que ele seja hidrolisado na fase aquosa.

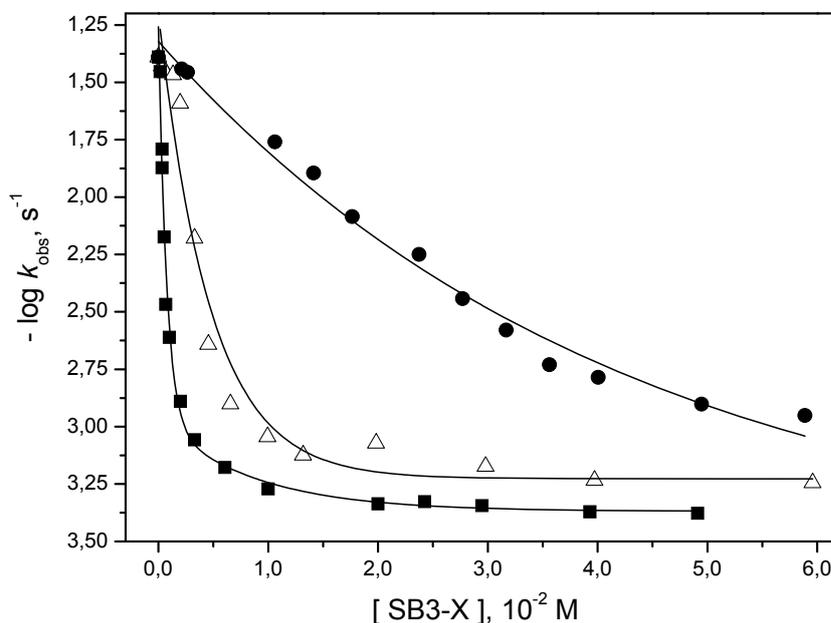


Figura 40. Gráfico de $-\log k_{\text{obs}}$ para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração dos surfactantes: X=10 (●); X=12 (△); e X=14 (■), na presença de HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a $25,0$ °C. Os dados estão apresentados no **Apêndice R**.

Em todos estes experimentos o número de agregação, com valores de 61 (67), 56 e 50 para SB3-14, SB3-12, e SB3-10, respectivamente^{84, 105, 164}, foi considerado constante. Apenas, aparentemente há uma maior incorporação do substrato para agregados de cadeia mais longa, conforme mostra o gráfico da **Figura 40**. Porém, quando é acompanhada a variação de k_{rel} em função da concentração de SB3-14 na presença de perclorato de sódio e/ou hexafluorofosfato de sódio, o comportamento cinético sofre alteração (**Figure 41**).

A **Figura 41** mostra a variação da constante de velocidade relativa (k_{rel}) para a reação de hidrólise ácida do HFD em função da concentração do surfactante SB3-14, na ausência e presença de sais. Pode-se observar que o decréscimo na constante de velocidade da reação na presença de $0,05$ M de NaClO_4 , se torna menos pronunciado quando comparado com a reação sem sal. Ou seja, o perclorato de sódio promove um aumento na velocidade de hidrólise quando comparada com a reação livre de sal, que pode chegar a aproximadamente 18 vezes na região do patamar. Este resultado fica ainda mais impressionante, cerca de 121 vezes quando

se tem uma mistura reacional de 0,05 M de NaClO₄ e 0,1 M de NaPF₆, sendo que a velocidade da reação neste ponto está muito próxima da reação em água pura.

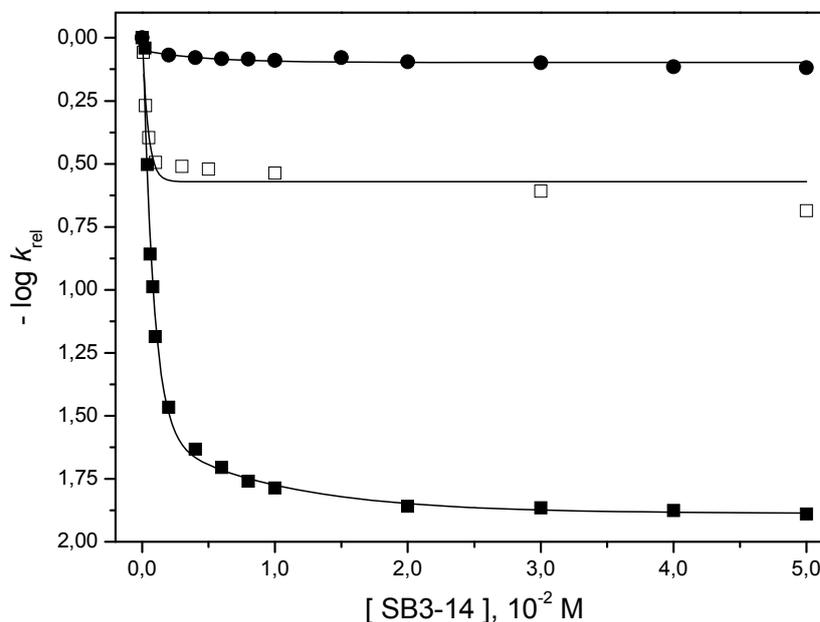


Figure 41. Gráfico de k_{rel} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de surfactante SB3-14, na presença de (■) HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M); (□) HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e NaClO₄ (0,05 M); (●) HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M), NaClO₄ (0,05 M) e NaPF₆ (0,01 M), e a 25,0 °C. Os dados estão apresentados nos Apêndices Q e S.

Estes resultados indicam que os ânions permeiam para a pseudofase micelar deixando a superfície do agregado mais aniônica e, conseqüentemente, os íons hidrônio são atraídos para a fase micelar aumentando a velocidade da reação de hidrólise descrita no **Esquema 24**. Desta forma, os dados de eletroforese capilar e coeficiente de partição, concordam com os resultados mostrados na **Figura 41 e 42**, em que a incorporação é dependente e específica para cada ânion.

Na **Figura 42** observa-se a variação da constante de velocidade relativa (k_{rel}) para a hidrólise do HFD em função da concentração dos diferentes sais, na presença de 0,05 M de SB3-14 e a 25 °C. O aumento na velocidade da reação é uma evidência que o íon PF₆⁻, ClO₄⁻ e I⁻ se ligam mais fortemente à micela, por serem íons volumosos e menos hidratados que os demais íons. Esta incorporação deixa a superfície da micela mais aniônica, e atrai proporcionalmente uma maior quantidade de íons hidrônio (H₃O⁺), catalisando assim a reação. Os resultados mostram que os íons ligam-se mais fortemente à micela na ordem de PF₆⁻ > ClO₄⁻ > I⁻

> $C_7H_7SO_3^-$ > BF_4^- > NO_3^- > Br^- > Cl^- , ordem que segue os valores de energia livre de hidratação e são consistentes com a série de Hofmeister.

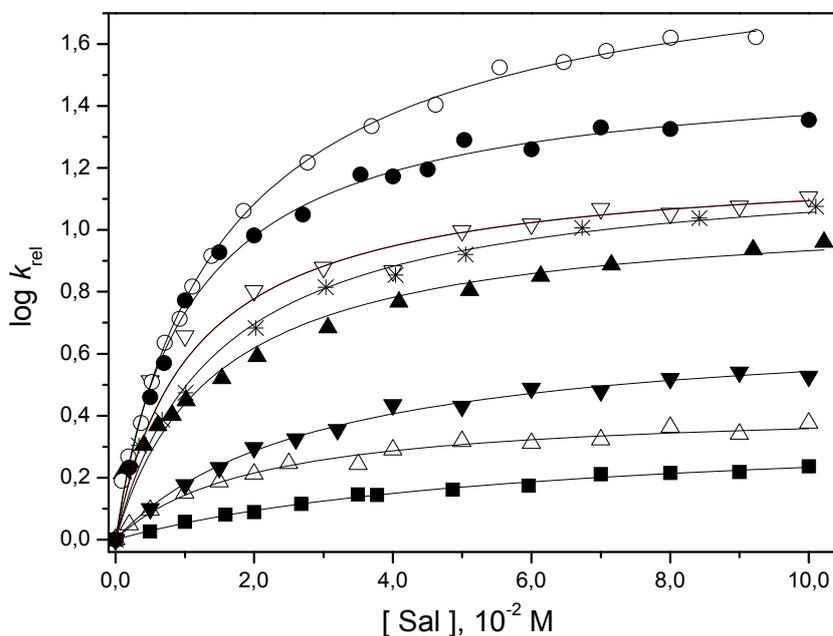


Figure 42. Gráfico de $\log k_{rel}$ para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de NaCl (■); NaBr (△); NaNO₃ (▼); NaBF₄ (▲); NaC₇H₇SO₃ (*); NaI (▽); NaClO₄ (●); NaPF₆ (○), na presença de SB3-14 (0,05 M), HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C. O dados estão apresentados no **Apêndice T**, no qual o valor de $k_{obs} = 2,50 \times 10^{-3} s^{-1}$ corresponde a [Sal]=0.

Os resultados descritos acima são consistentes com observações na reação de ataque nucleofílico do íon iodeto sobre o metilnaftaleno-2-sulfonato na presença de sulfobetáinas, que mostraram uma diminuição do potencial zeta com a agregação de KI, como também um aumento de 46 vezes na constante de velocidade de reação em 0,05 M de SB3-14 e 0,01M de KI, quando comparado com a mesma reação em água.¹⁰⁵

Para o tratamento dos dados cinéticos foi utilizado o modelo da pseudofase, onde a ligação do substrato orgânico e os demais íons sobre a superfície micelar podem ser analisados como uma partição entre duas pseudofases, a micelar e a aquosa. Para tanto é necessário fazer algumas considerações, conforme segue.

A reação de hidrólise ácida do HFD em meio aquoso é mais rápida do que na presença de micelas (**Fig. 39 e 40**) e o valor da constante de ligação ($\approx 1500 M^{-1}$)¹⁶⁹ garante que o substrato está totalmente incorporado na micela nas condições estudadas. Assim, podem-se negligenciar as contribuições da reação em e com

água. Os valores de CMC para as sulfobetainas são bem conhecidos e com exceção da SB3-10, pode-se considerar que os tensoativos estão totalmente micelizados. Com estas considerações k_{obs} é dado pela **Eq. 30**,

$$k_{\text{obs}} = k_2^w [\text{H}^+]_w \chi_{\text{HFD}}^w + k_2^m [\text{H}^+]_m \chi_{\text{HFD}}^m \quad (30)$$

onde χ_{HFD}^w e χ_{HFD}^m são as frações molares do substrato orgânico na micela e na água, respectivamente, ou seja, $\chi_{\text{HFD}}^m = K_s[\text{SB}] / (1 + K_s[\text{SB}])$ e $\chi_{\text{HFD}}^w = 1 - \chi_{\text{HFD}}^m$. Os termos k_2^w e k_2^m são as constantes de velocidade de segunda ordem para as reações nas pseudofases micelar e aquosa, respectivamente; $[\text{H}^+]_w$ é a concentração total de ácido e $[\text{H}^+]_m$ é a concentração local de íons hidrônio ligada, em função do volume da região de reação na interfase micelar.

O termo $[\text{H}^+]_m$ não pode ser quantificado diretamente, mas deve aumentar com o aumento da concentração de ânions presentes nas pseudofase micelar. Assim, ele é proporcional e pode ser relacionado com a concentração molar de ânions em função do volume molar da região de reação $[\text{X}^-]_m$ e este, determinado em função do volume total de solução pela **Eq. 31**.

$$[\text{X}^-]_m = [\text{X}^-]_{\text{lig}} / (V_m [\text{SB}]) \quad (31)$$

Nesta equação, V_m é o volume molar da região de reação na interfase micelar, geralmente citado na literatura com valores entre 0,14 e 0,37 $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (73), $[\text{SB}]$ é a concentração de surfactante micelizado (M) e $[\text{X}^-]_{\text{lig}}$ é a concentração de ânions ligados em termos do volume total de solução, que pode ser descrito pela isoterma de Langmuir (**Eq. 32**) para soluções que se encontram diluídas.

$$[\text{X}^-]_{\text{lig}} = \frac{\theta_{\text{max}} K_L [\text{X}^-]_{\text{tot}} [\text{SB}]}{1 + K_L [\text{X}^-]_{\text{tot}}} \quad (32)$$

O símbolo θ_{max} é a ocupação máxima de íons na superfície micelar, $[\text{SB}]$ é a concentração de surfactante micelizado (M), K_L é a constante de associação de Langmuir (M^{-1}) e $[\text{X}^-]_{\text{tot}}$ é a concentração total de ânions em solução. Assim, o ajuste teórico para as curvas de variação de k_{rel} em função do aumento da concentração de sal (**Figura 42**) foi obtido utilizando a **Equação 33**, derivada das **Eq. 30, 31 e 32**,

apresentando, em todos os casos, coeficientes de correlação maiores que 0,999. Os parâmetros obtidos estão apresentados na **Tabela 8**.

$$k_{rel} = k_2^m \left(\frac{\theta_{max} K_L [X^-]_{tot}}{V_m (1 + K_L [X^-]_{tot})} \right) \quad (33)$$

Para poder ajustar os dados é necessário utilizar um valor variável de θ_{max} e um valor de V_m que pode ser fixado em aproximadamente $0,14 \text{ M}^{-1}$.^{105, 161} Como a concentração de surfactante é constante (0,05 M), foram utilizados valores constantes de k_2^m e K_L em todos os casos e foram calculados os valores de θ_{max} . **(Tabela 9)**.

Tabela 9. Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos dados da reação de hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5} \text{ M}$) em função do aumento da concentração de diferentes sais, na presença de SB3-14 (0,05 M), HCl ($5,0 \times 10^{-3} \text{ M}$) e a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Sal*	θ_{max}	Sal*	θ_{max}
NaPF ₆	0,46	NaBF ₄	0,10
NaClO ₄	0,27	NaNO ₃	0,04
NaI	0,15	NaBr	0,03
NaC ₇ H ₇ SO ₃	0,13	NaCl	0,02

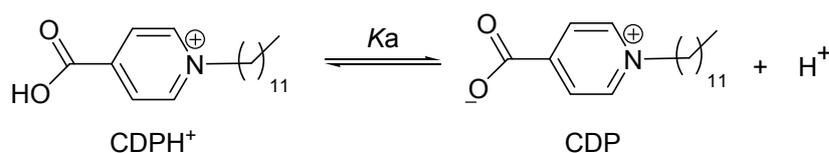
* $k_2^m = 18,21 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, $V_m = 0,14 \text{ M}^{-1}$ e $K_L = 19,60 \text{ M}^{-1}$

Mais estudos são necessários para confirmar a hipótese de trabalho utilizada no tratamento dos dados, principalmente levando-se em consideração que não há uma correlação teoricamente estabelecida entre a ligação de H^+ e a ligação de X^- na superfície micelar, sem considerar que o aumento da força iônica pode provocar uma diminuição do coeficiente de atividade destes íons¹³⁶.

Na seqüência, serão apresentadas as titulações ácido-base do 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio na presença de 0,05M de SB3-14, HCl e NaClO₄, quantificando o aumento da concentração de ácido na pseudofase da micela da sulfobetaina com o aumento da concentração de sal no meio.

4.2.4. TITULAÇÃO POTENCIOMÉTRICA E ESPECTROFOTOMÉTRICA

Para quantificar a incorporação de prótons na superfície das micelas de sulfobetaina, foi utilizado o 4-carboxi-1-*n*-dodecilpiridínio (**CDPH⁺**) como sonda ácido-base, cujas espécies protonada e desprotonada do anfifílico estão representadas por **CDPH⁺** e **CDP**, respectivamente (**Esquema 22**).



Esquema 22

Os pontos vazados da **Figura 43** mostram a diminuição da absorvância em 250 nm, em função da diminuição do pH lido na solução micelar de SB3-14 (0,05 M) sem sal. Considerando que toda a sonda ($8,0 \times 10^{-5}$ M) esta incorporada nos agregados micelares, a variação da absorvância indica a protonação da forma zwitteriônica do **CDP** na interfase micelar com o aumento da concentração de HCl.

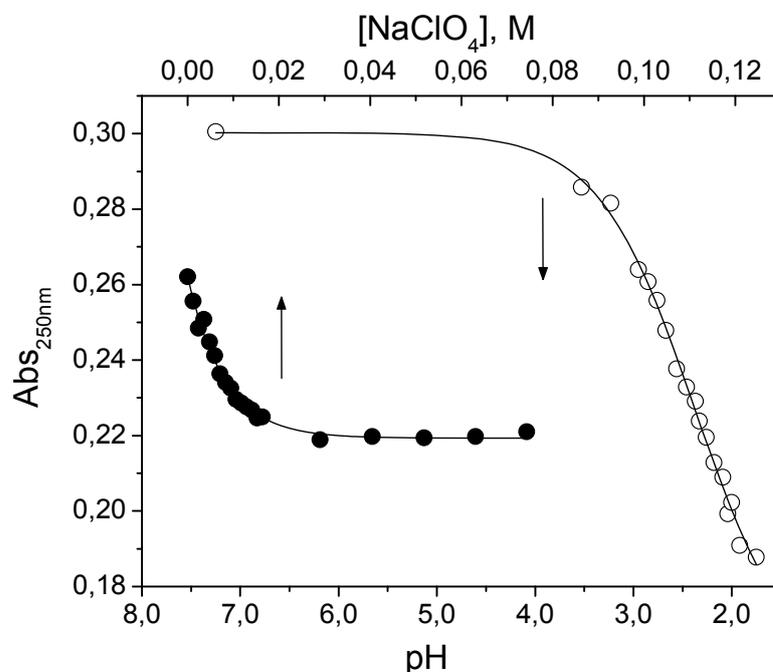


Figura 43. Gráfico da absorvância do **CDP** ($8,0 \times 10^{-5}$ M) em 250 nm em função do pH medido (○) e do aumento da concentração de NaClO₄ (●) na presença de HCl ($1,0 \times 10^{-3}$ M), SB3-14 (0,05 M) e a 25 °C.

Estes resultados são coerentes com os dados cinéticos observados na **Figura 38**, em que a constante de velocidade observada aumenta com o aumento da concentração de HCl no meio. Aplicando-se a **Equação 34** sobre estes pontos, obtém-se um ajuste teórico com coeficiente de correlação maior que $R > 0,99$ e uma constante de dissociação aparente (pK_a^{ap}) para o **CDPH⁺** igual a $1,80 \pm 0,03$. Este valor é ligeiramente superior aos $1,77 \pm 0,03$ obtido com a titulação sob as mesmas condições, mas na ausência de surfactante, indicando uma pequena influência do meio micelar no pK_a da sonda.

$$pH_{ap} = pK_a^{ap} + \log\left(\frac{[CDP]}{[CDPH^+]}\right) = pK_a^{ap} + \log\left(\frac{Abs_{inicial}}{Abs}\right) \quad (34)$$

Os pontos sólidos da **Figura 43** representam a variação da absorbância em 250 nm (a 25 °C) com o aumento da concentração de perclorato de sódio, em uma solução contendo HCl ($1,0 \times 10^{-3}$ M) e SB3-14 (0,05 M). Observa-se uma drástica diminuição na absorbância em função da protonação do **DPC**, indicando um aumento da acidez na pseudofase micelar pela incorporação de íons hidrônio do meio. Esta mudança do pH aparente na região interfacial das micelas de SB3-14 pode ser estimada a partir dos dados da **Figura 43** com a **Equação 34**, conforme pode ser observado na **Figura 44**.

Os dados da **Figura 44** mostram um aumento da concentração dos íons hidrônio na pseudofase micelar com a adição de perclorato de sódio. Efeito que pode ser explicado através da ligação do perclorato na micela, que aumenta acentuadamente o caráter aniônico da superfície, atraindo assim os prótons da pseudofase aquosa para a micelar. Contudo, poderia-se pensar que este efeito é provocado pelo meio apolar, que causa um efeito significativo no equilíbrio ácido-base conforme ocorre na presença de solventes apolares,^{172, 173} porém a quantidade de água na região interfacial não é baixa,¹⁷⁴ e o efeito deste meio deve ser muito menos importante que a transferência do próton,⁸⁶ a qual é controlada por difusão.

Os resultados da titulação ácido-base do **CDP** na presença de perclorato de sódio em meio micelar, concordam com os dados obtidos nos experimentos cinéticos e de eletroforese capilar para este mesmo sal. Além disso, titulações recentes utilizando um novo tipo de surfactante zwitteriônico derivado do imidazol e sais como NaCl, NaBr, NaNO₃, NaBF₄, NaC₇H₇SO₃, NaI, e NaPF₆ foram realizadas

sob as mesmas condições utilizadas para o perclorato de sódio, e apresentaram diminuição do pH aparente na mesma ordem que a obtida nos experimentos cinéticos da **Figura 42**, e portanto seguindo também a série de Hofmeister. Assim, estes dados corroboram ainda mais a hipótese da incorporação ânion específica em micelas zwitteriônicas, com posterior incorporação de cátions por efeito eletrostático.¹⁷⁵

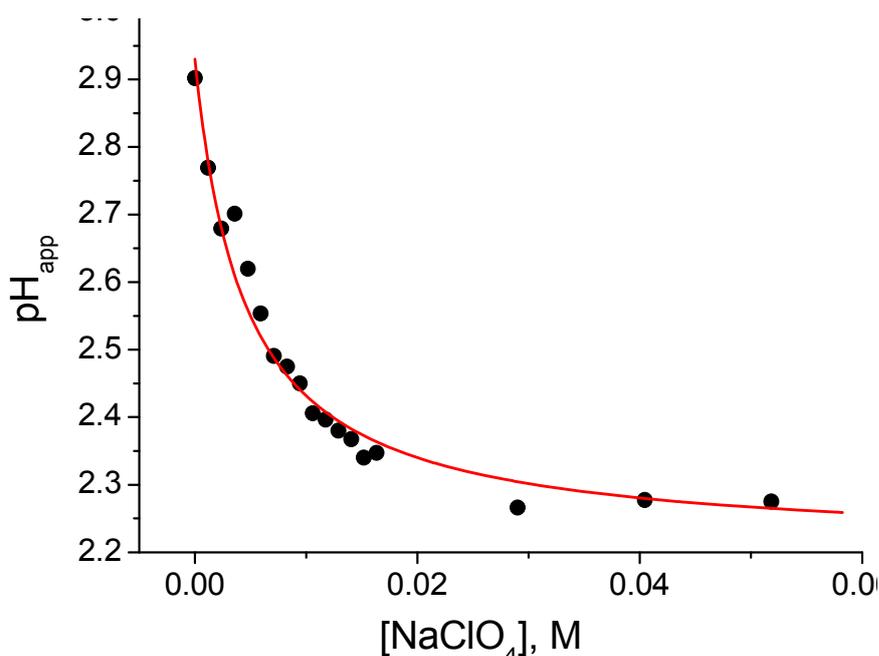


Figura 44. Gráfico da dependência do pH aparente (pH_{ap}) calculado a partir da **Eq. 34**, em função do aumento da concentração de NaClO_4 em soluções contendo HCl ($1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$) e SB3-14 (0,05 M).

4.2.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Utilizando a equação de Eyring (**Eq. 35**)¹⁴⁰, e comparando as constantes de velocidade na presença e ausência de sal, pode-se obter uma relação direta entre a mudança na constante de velocidade relativa (k_{rel}) para a hidrólise do HFD em meio micelar, com a variação da energia livre de ativação ($-\Delta\Delta G^\ddagger$), conforme a **Eq. 36**¹⁴⁰,

$$\ln k = \ln\left(\frac{k_B T}{h}\right) - \frac{\Delta G^\ddagger}{RT} \quad (35)$$

$$RT \ln(k_{\text{rel}}) = -\Delta\Delta G^\ddagger \quad (36)$$

onde, k é a constante de velocidade, k_B a constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), h é a constante de Planck ($6,626 \times 10^{-34} \text{ J.s}$), R é a constante molar para um gás ideal ($8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) e T a temperatura ($298,15 \text{ K}$).¹⁶⁰

A hipótese levantada neste trabalho de que a diminuição do potencial zeta na superfície das micelas de sulfobetaínas é provocada pela incorporação de ânions, está relacionada diretamente com a atração dos íons hidrônio da pseudofase aquosa para a micelar. Isto é verificado nos dados cinéticos e, nos leva a propor que a variação da energia livre de ativação ($-\Delta\Delta G^\ddagger$) deve apresentar uma relação linear com a energia livre de transferência (ΔG_{tr}^0) (**Figura 45**).

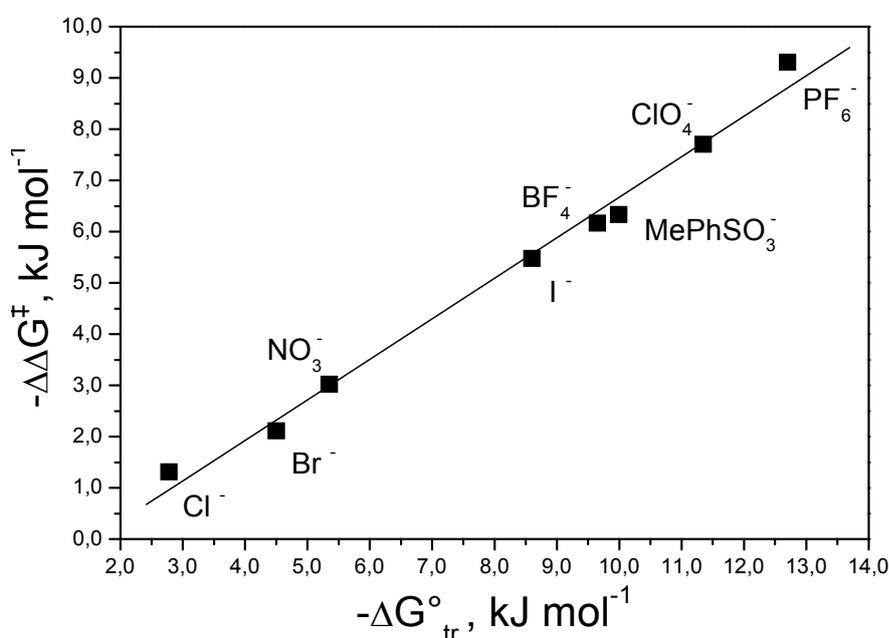
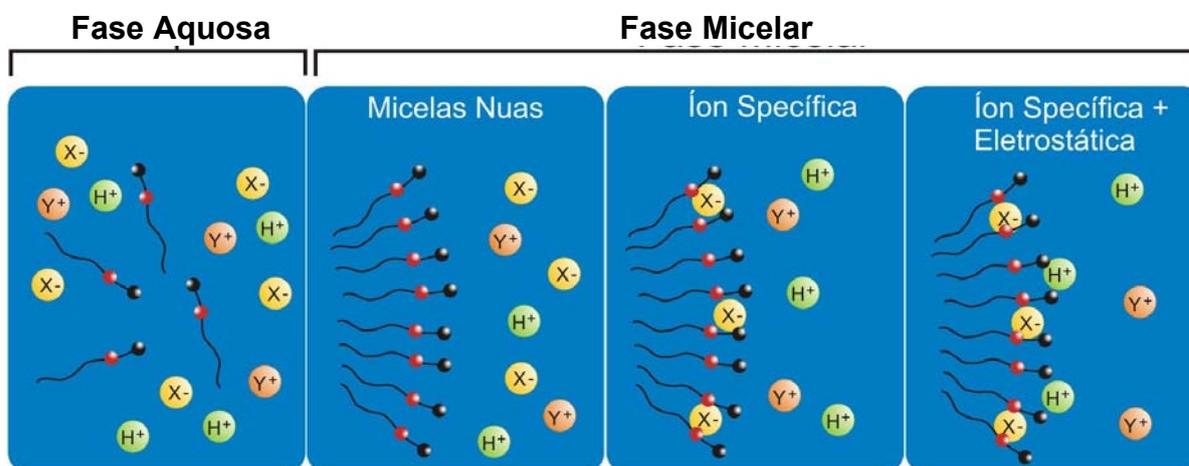


Figura 45. Gráfico da variação da energia livre de ativação ($\Delta\Delta G^\ddagger$) em função da energia livre de transferência (ΔG_{tr}^0) de ânions da fase aquosa para a interfase micelar.

A **Figura 45** mostra esta relação linear, com um coeficiente de correlação de 0,9946. Observa-se também que a maior diminuição da energia livre de ativação é provocada pelos íons com maior facilidade para transferir-se da fase aquosa para o interior da micela. Portanto, esta correlação é uma forte evidência de que o efeito cinético não é consequência de uma mudança morfológica na micela, e sim de um efeito íon-específico.

Os efeitos produzidos pelos íons em micelas de sulfobetáínas são exclusivos para os tensoativos zwitteriônicos, porque, embora a adição de eletrólitos aumente a protonação em soluções superácidas, onde a escala de acidez de Hammett é aplicável, em soluções diluídas com pHs maiores que 1,0 o efeito salino pode ser desconsiderado. Ou seja, a adição de sal não afeta significativamente a acidez de uma solução de ácido diluído, mas pode apresentar efeitos íon-específicos em cinéticas contendo ácidos fortes e moderadamente concentrados.¹⁷⁶

Assim, os resultados obtidos por uma variedade de técnicas experimentais (eletroforese capilar, UV/Vis, fluorímetro entre outros), fornecem evidências suficientes para garantir a hipótese de que ânions se incorporam de forma específica na superfície das micelas zwitteriônicas. O efeito ocorre após a micelização e de forma diferenciada, conforme determina a energia livre de transferência e a série de Hofmeister. Neste sentido, a incorporação de ânions deixa a superfície da micela zwitteriônica mais negativa e promove, por efeitos eletrostáticos, a incorporação de cátions, que podem promover um aumento da catálise ácida como é o caso dos íons hidrônio (**Esquema 40**).



* Imagem: Mônica Renneberg da Silva

Esquema 40

Então, a adição de ânions muda a superfície de micelas zwitteriônicas tanto na carga como no empacotamento dos átomos, e isso afeta as propriedades dessas superfícies de uma forma inesperada, e importante para melhor compreender o comportamento de membranas biológicas.

5. CONCLUSÕES

Em relação ao estudo do mecanismo da reação entre 2,4-dinitrofenil etil fosfato (2,4DNFEF) com α -nucleófilos, pode-se concluir que:

- i.* A constante de velocidade na reação de transferência do grupo fosforila para hidroxilamina é 2×10^5 vezes maior que para a água. A espécie aniônica da hidroxilamina é 705 vezes mais nucleofílica que a espécie neutra, demonstrando uma grande diferença de reatividade entre nucleófilos que apresentam ou não o efeito alfa;
- ii.* a menor reatividade do derivado *O*-metilado da hidroxilamina, em relação aos demais alfa nucleófilos, sugere que o ataque nucleofílico ocorre preferencialmente pelo átomo de oxigênio;
- iii.* as relações lineares de energia livre mostram que a reação segue um mecanismo concertado com caráter dissociativo e, no estado de transição, a ligação entre o átomo de fósforo e o oxigênio do grupo de saída está 77 % rompida e 23 % formada em relação aos nucleófilos;
- iv.* os resultados de RMN mostram a formação de produtos provenientes do ataque nucleofílico sobre o átomo de fósforo ($S_N2(P)$) e sobre o carbono do anel aromático (S_NAr). O ataque nucleofílico via mecanismo $S_N2(P)$ ocorre geralmente pelo átomo de oxigênio, sendo está a rota exclusiva no caso da *N,N*-dimetil-hidroxilamina que possui o nitrogênio mais impedido;
- v.* a identificação de intermediários de reação a partir das técnicas de UV/Vis, RMN e CG/EM, mostram a instabilidade destas espécies no meio e revelaram que o ataque da hidroxilamina se dá pelo átomo de oxigênio, e que o intermediário *O*-fosforilado formado é rapidamente atacado por uma segunda molécula de hidroxilamina gerando diimina e o ácido fosfórico correspondente.

Em geral, os resultados corroboram a hipótese de que em reações entre ésteres de fosfato e hidroxilaminas, o oxigênio da espécie dipolar iônica da hidroxilamina é responsável pelo ataque nucleofílico sobre o átomo de fósforo. Este

resultado facilita o entendimento de reações de transferência do grupo fosforila em sistemas químicos e enzimáticos.

Em relação ao estudo da incorporação de íons em micelas zwitteriônicas de sulfobetainas, pode-se concluir que:

- i.* as medidas de potencial zeta mostram uma afinidade diferenciada dos ânions pela pseudofase das micelas de SB3-14. As constantes de incorporação e os coeficientes de partição calculados para cada ânion seguem a série de Hofmeister;
- ii.* a relação linear entre a energia livre de transferência e a energia livre de hidratação indica que a incorporação dos ânions na pseudofase é maior para ânions mais volumosos e pouco hidratados;
- iii.* os dados de espectroscopia de fluorescência mostram que o número de agregação das micelas de SB3-14 não se altera com o a incorporação de ânions, indicando que a superfície não sofre alterações morfológicas quando saturada por ânions;
- iv.* o aumento das constantes de velocidade observada para a reação de hidrólise ácida do **HPD** são consistentes com a diminuição do potencial zeta na presença de eletrólitos. Isto comprova que a incorporação de ânions na pseudofase da micela de SB3-14 é diferenciada, deixando a superfície com caráter aniônico e conseqüentemente atrai os íons hidrônio para a superfície, catalisando a reação;
- v.* a titulação do CDP em meio micelar concorda com a hipótese de diminuição do potencial de superfície com a incorporação de ânions, o que promove a atração de prótons para a interfase micelar.

Os resultados deste estudo mostram um efeito tipo “camaleão” para ânions. Efeito importante para melhor compreender as propriedades de surfactantes zwitteriônicos quando em presença de sais, e principalmente relacionar estes efeitos ao comportamento de membranas biológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ZHANG, Z. Y. Chemical and Mechanistic Approaches to the Study of Protein Tyrosine Phosphatases. *Accounts of Chemical Research*. v. 36. p. 385-392. 2003.
2. FERSHT, A. *Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding*. New York: W.H. Freeman and Company, 1999.
3. SAENGER, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*. New York: Springer, 1984.
4. BARFORD, D.; DAS, A. K.; EGLOFF, 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.
5. DOMINGOS, J. B.; LONGHINOTTI, E.; MACHADO, V. G.; NOME, F. A Química dos Ésteres de Fosfato. *Química Nova*. v. 26. p. 745-753. 2003.
6. YANG, Y. C.; BAKER, J. A.; WARD, J. R. Decontamination of Chemical Warfare Agents. *Chemical Reviews*. v. 92. p. 1729-1743. 1992.
7. BUNTON, C. A. *Application of Biomedical Systems in Chemistry*. New York: Wiley, 1976.
8. NELSON, D.; COX, M. M. *Lehninger - Principles of Biochemistry*. 4 ed.; New York: Worth Pub., 2002. p. 1119.
9. MANIASSO, N. Ambientes Micelares em Química Analítica. *Química Nova*. v. 24. p. 87-93. 2001.
10. NITSCHKE, M.; PASTORE, G. M. Biossurfactantes: Propriedades e Aplicações. *Química Nova*. v. 25. p. 772-776. 2002.
11. FENDLER, E. J.; FENDLER, J. H. *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*. New York: Academic Press, 1975.
12. DUYNSTEE, E. F. J.; GRUNWALD, E. Organic Reactions Ocurring in Micelles. *Journal of the American Chemical Society*. v. 81. p. 4540-4548. 1959.
13. GANDOUR, R. D. *Transition States of Biochemical Processes*. New York: Plenum Press, 1978. p. 529.
14. 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.

15. WILLIAMS, A.; NAYLOR, R. A. $S_N2(P)$ Mechanism in the Phosphorylation of Alkaline Phosphatase by Substrates. *Journal of The Chemical Society B - Physical Organic*. p. 1973-1979. 1971.
16. BENDER, M. L. *Mechanism of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*. New York: Wiley, 1971.
17. KRAUT, D. A.; CARROLL, K. S.; HERSCHLAG, D. Challenges in Enzyme Mechanism and Energetics. *Annual Review of Biochemistry*. v. 72. p. 517-571. 2003.
18. WOLFENDEN, R. Degrees of Difficulty of Water-Consuming Reactions in the Absence of Enzymes. *Chemical Reviews*. v. 106. p. 3379-3396. 2006.
19. HAKI, G. D.; RAKSHIT, S. K. Developments in Industrially Important Thermostable Enzymes: A Review. *Bioresource Tecnology*. v. 89. p. 17-34. 2003.
20. CLELAND, W. W.; HENGGE, A. C. Enzymatic Mechanisms of Phosphate and Sulfate Transfer. *Chemical Reviews*. v. 106. p. 3252-3278. 2006.
21. 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.
22. OSTANIN, K.; VAN ETTEN, R. L. Asp304 of *Escherichia coli* Acid Phosphatase is Involved in Leaving Group Protonation. *Journal of Biological Chemistry*. v. 268. p. 20778-20784. 1993.
23. VOET, D.; VOET, J. G. *Biochemistry*. 2 ed.; New York: John Wiley & Sons, 1995.
24. BENKOVIC, S. J.; HAMMES-SCHIFFER, S. A Perspective on Enzyme Catalysis. *Science*. v. 301. p. 1196-1202. 2003.
25. ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. Sausalito, California: University Science Books, 2004.
26. MOTHERWELL, W. B.; BINGHAM, M. J.; SIX, Y. Recent Progress in the Design and Synthesis of Artificial Enzymes. *Tetrahedron*. v. 57. p. 4663-4686. 2001.
27. SCHOTTE, F.; LIM, M.; JACKSON, T. A.; SMIRNOV, A. V.; SOMAM, J.; OLSON, J. S.; PHILLIPS Jr., G. N.; WULFF, M.; ANFINRUD, P. A. Watching a Protein as it Functions with 150-ps Time-Resolved X-ray Crystallography. *Science*. v. 300. p. 1944-1947. 2003.
28. GESSER, J. C.; YUNES, S.; CLEMENTIN, R. M.; NOME, F. Reações Intramoleculares como Modelos Não Miméticos de Catálise Enzimática. *Química Nova*. v. 20. p. 631-637. 1997.
29. ATWOOD, J. L.; DAVIES, J. E.; MACNICOL, D. D. E. *Inclusion Compounds*. London: Academic Press, 1984. v. 3.

30. SOTOMAYOR, M. D. P. T.; KUBOTA, L. T. *Enzymeless Biosensors: Uma Nova Área para o Desenvolvimento de Sensores Amperométricos. Química Nova.* v. 25. p. 123-128. 2002.
31. BRANDÃO, T. A. S.; DAL MAGRO, J.; CHIARADIA, L. D.; NASCIMENTO, M. D. G.; NOME, F.; TATO, J. V.; YUNES, R. A. Catalytic and Inhibitory Effects of β -Cyclodextrin on the Hydrolysis of Benzoic Anhydride. *Journal of Physical Chemistry.* v. 17. p. 370-375. 2004.
32. FLORIAN, J.; WARSHEL, A. Phosphate Ester Hydrolysis in Aqueous Solution: Associative versus Dissociative Mechanisms. *Journal of Physical Chemistry B.* v. 102. p. 719. 1998.
33. 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.
34. COX Jr., J. R.; RAMSAY, O. B. Mechanisms of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters. *Chemical Reviews.* v. 64. p. 317-352. 1964.
35. 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.
36. GUTHRIE, R. D.; JENCKS, W. P. IUPAC Recommendations for the Representation of Reaction Mechanisms. *Accounts of Chemical Research.* v. 22. p. 343-349. 1989.
37. HENCHMAN, M.; VIGGIANO, A. A.; PAULSON, J. F.; FREEDAM, 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.
38. 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.
39. KNOWLES, J. R. Enzyme-catalyzed Phosphoryl Transfer Reactions. *Annual Review of Biochemistry.* v. 49. p. 877-919. 1980.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. WILLIAMS, N. H. Models for Biological Phosphoryl Transfer. *Biochimica et Biophysica Acta*. v. 1697. p. 279-287. 2004.
44. 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.
45. BIANCIOTTO, M.; BARTHELAT, J.-C.; VIGROUX, A. Reactivity of Phosphate Monoester Monoanions in Aqueous Solution. 2. A Theoretical Study of the Elusive Zwitterion Intermediates $RO+(H)PO_3(2-)$. *Journal of Physical Chemistry A*. v. 106. p. 6521-6526. 2002.
46. 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.
47. 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.
48. HOLMES, R. R. Phosphoryl Transfer Enzymes and Hypervalent Phosphorus Chemistry. *Accounts of Chemical Research*. v. 37. p. 746-753. 2004.
49. 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.
50. BENKOVIC, S. J.; SCHARAY, K. J., The Mechanism of Phosphoryl Transfer. In *Transition States of Biochemical Processes.*, GANDOUR, R. D.; SCHOWEN, R. L., Eds. Plenum Press: New York, 1978; pp 493-527.
51. EDWARDS, J. O.; PEARSON, R. G. The Factors Determining Nucleophilic Reactivities. *Journal of the American Chemical Society*. v. 84. p. 16-24. 1962.
52. SIMANENKO, Y. S.; POPOV, A. F.; PROKOP'EVA, T. M.; KARPICHEV, E. A.; SAVELOVA, V. A.; SUPRUN, I. P.; BUNTON, C. A. Inorganic Anionic Oxygen-Containing α -Nucleophiles-Effective Acyl Group Acceptors: Hydroxylamine Ranks First among the α -Nucleophile Series. *Russian Journal of Organic Chemistry*. v. 38. p. 1286-1298. 2002.
53. GERSTEIN, J.; JENCKS, W. P. Equilibria and Rates for Acetyl Transfer Among Substituted Phenyl Acetates, Acetylimidazole, O-Acylhydroxamic Acids, and Thiol Esters. *Journal of the American Chemical Society*. v. 86. p. 4655-4663. 1964.

54. DOMINGOS, J. B. *Estudo Mecanístico das Reações do Fosfato de Bis(2,4-Dinitrofenila) com Alfa-Nucleófilos*. Florianópolis. 2003. p. 108. (Tese de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. p.
55. DOMINGOS, J. B.; LONGHINOTTI, E.; BUNTON, C. A.; NOME, F. Reaction of Bis(2,4-dinitrophenyl) Phosphate with Hydroxylamine. *Journal of Organic Chemistry*. v. 68. p. 7051-7058. 2003.
56. DOMINGOS, J. B.; LONGHINOTTI, E.; BRANDÃO, T. A. S.; BUNTON, C. A.; SANTOS, L. S.; EBERLIN, M. N.; NOME, F. Mechanisms of Nucleophilic Substitution Reactions of Methylated Hydroxylamines with Bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate. Mass Spectrometric Identification of Key Intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*. v. 69. p. 6024-6033. 2004.
57. 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. Comparison of O- and N-Phosphorylation. *The Journal of Organic Chemistry*. v. 69. p. 7898-7905. 2004.
58. JENCKS, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. New York: Dover Publications, 1987. p. 836.
59. KIRBY, A. J.; TONDO, D. W.; MEDEIROS, M.; SOUZA, B. S.; PRIEBE, J. P.; LIMA, M. F.; NOME, F. Efficient Intramolecular General-Acid Catalysis of the Reactions of α -Effect Nucleophiles and Ammonia Oxide with a Phosphate Triester. *Journal of the American Chemical Society*. v. 131. p. 2023-2028. 2009.
60. KIRBY, A. J.; DAVIES, J. E.; BRANDÃO, T. A. S.; DA SILVA, D.; ROCHA, W. R.; NOME, F. Hydroxylamine as an Oxygen Nucleophile. Structure and Reactivity of Ammonia Oxide. *Journal of the American Chemical Society*. v. 128. p. 12374-12375. 2006.
61. BRØNSTED, J. N. Acid and Basic Catalysis. *Chemical Reviews*. v. 5. p. 231-338. 1928.
62. HAMMETT, L. P. *Physical Organic Chemistry*. 2 ed.; New York: McGraw-Hill, 1970.
63. 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.
64. CHARTON, M. Electrical Effect Substituent Constants for Correlation Analysis. *Progress in Physical Organic Chemistry*. v. 13. p. 119-251. 1981.
65. WILLIAMS, A. *Free Energy Relationships in Organic and Bioorganic Chemistry*. Cambridge: RSC, 2003. p. 297.

66. MAYR, H.; KUHN, O.; GOTTA, M. F.; PATZ, M. Linear Free Enthalpy Relationships: A Powerful Tool for the Design of Organic and Organometallic Synthesis. *Journal of Physical Organic Chemistry*. v. 11. p. 642-654. 1998.
67. MASKIL, H. *Structure and Reactivity in Organic Chemistry*. New York: Oxford, 1999.
68. BRANDAO, T. A. S.; PRIEBE, J. P.; DAMASCENO, A. S.; BORTOLUZZI, A. J.; KIRBY, A. J.; NOME, F. Bond Length-Reactivity Correlations for Sulfate Monoesters. The Crystal Structure of Potassium 4-Nitrophenyl Sulfate, $C_6H_4KNO_6S$. *Journal of Molecular Structure*. v. 734. p. 205-209. 2005.
69. BRANDÃO, T. A. S. *Desenvolvimento de Novos Catalisadores, Modelos Não-miméticos de Fosfatases e Relações Lineares de Energia-Livre*. Florianópolis. 2007. p. 160. (Tese de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.
70. BUNTON, C. A.; SAVELLI, G., Organic Reactivity in Aqueous Micelles and Similar Assemblies. In *Advances In Physical Organic Chemistry*, Academic Press: London, 1986; Vol. 22, pp 213-309.
71. FENDLER, E. J.; FENDLER, J. H., Micellar Catalysis in Organic Reactions: Kinetic and Mechanistic Implications. In *Advancin In Physycal Organic Chemistry*, Academic Press: London, 1970; Vol. 8, pp 271-407.
72. FENDLER, J. H. *Membrane Mimetic Chemistry*. New York: C & EM, 1982.
73. BAPTISTA, M. S.; CUCCOVIA, I.; CHAIMOVICH, H.; POLITI, M. J.; REED, W. F. Electrostatic Properties of Zwitterionic Micelles. *The Journal of Physical Chemistry*. v. 96. p. 6442-6449. 1992.
74. WEERS, J. G.; RATHMAN, J. F.; AXE, F. U.; CRICHLLOW, C. A.; FOLAND, L. D.; SCHEUING, D. R.; WIERSEMA, R. J.; ZIELSKE, A. G. Effect of Intramolecular Charge Separation Distance on the Solution Properties of Betaines and Sulfobetaines. *Langmuir*. v. 7. p. 854-867. 1991.
75. TANFORD, C. Theory of Micelle Formation in Aqueous Solutions. *Journal of Physical Chemistry*. v. 78. p. 2469-2479. 1974.
76. EVANS, D. F. Self-Organization of Amphiphiles. *Langmuir*. v. 4. p. 3-12. 1988.
77. EVANS, D. F.; NINHAM, B. W. Molecular Forces in the Self-Organization of Amphiphiles. *Journal of Physical Chemistry*. v. 90. p. 226-234. 1986.
78. KAMENKA, N.; CHEVALIER, Y.; ZANA, R. Aqueous Solutions of Zwitterionic Surfactants with Varying Carbon Number of the Intercharge Group. 1. Micelle Aggregation Numbers. *Langmuir*. v. 11. p. 3351-3355. 1995.

79. LISIECKI, I.; FILANKEMBO, A.; SACK-KONGEHL, H.; WEISS, K.; PILENI, M.-P.; URBAN, J. Supra-aggregation. Microphase Formation in Complex Fluids. *Advanced Materials*. v. 12. p. 119-123. 2000.
80. PILENI, M.-P. The Role of Soft Colloidal Templates in Controlling the Size and Shape of Inorganic Nanocrystals. *Nature Materials*. v. 2. p. 145-150. 2003.
81. SEHGAL, P.; DOE, H.; BAKSHI, M. S. Solubilization of Phospholipid Vesicular Structures Into Mixed Micelles of Zwitterionic Surfactants. *Journal of Surfactants and Detergents*. v. 6. p. 31-37. 2003.
82. FUGUET, E.; RAFOLS, C.; ROSES, M.; BOSCH, E. Critical Micelle Concentration of Surfactants in Aqueous Buffered and Unbuffered Systems. *Analytica Chimica Acta*. v. 548. p. 95-100. 2005.
83. CORRIN, M. L.; HARKINS, W. D. The Effect of Salts on the Critical Concentration for the Formation of Micelles in Colloidal Electrolytes. *Journal of the American Chemical Society*. v. 69. p. 683-688. 1947.
84. DI PROFIO, P.; GERMANI, R.; SAVELLI, G.; CERICHELLI, G.; CHIARINI, M.; MANCINI, G.; BUNTON, C. A.; GILLITT, N. D. Effects of Headgroup Structure on the Incorporation of Anions Into Sulfobetaine Micelles. Kinetic and Physical Evidence. *Langmuir*. v. 14. p. 2662-2669. 1998.
85. TANFORD, C. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*. 2 ed.; New York: John Wiley, 1980.
86. BUNTON, C. A.; NOME, F.; QUINA, F. H.; ROMSTED, L. S. Ion Binding and Reactivity at Charged Aqueous Interfaces. *Accounts of Chemical Research*. v. 24. p. 357-364. 1991.
87. FROMHERZ, P. Micelle Structure: A Surfactant Block Model. *Chemical Physics Letters*. v. 77. p. 460-466. 1981.
88. HARKINS, W. D. A Cylindrical Model for the Small Soap Micelle. *Journal of Chemical Physics*. v. 16. p. 156-157. 1948.
89. SHAW, D. *Introdução à Química de Colóides e de Superfície*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1975. p. 185.
90. ADAMSON, A. W. *Physical Chemistry of Surfaces*. 5 ed.; New York: John Wiley & Sons, 1990. p. 777.
91. FEITOSA, E.; AGOSTINHO NETO, A.; CHAIMOVICH, H. Integration of the Nonlinear Poisson-Boltzmann Equation for Charged Vesicles in Electrolytic Solutions. *Langmuir*. v. 9. p. 702-707. 1993.
92. ANIANSON, E. A. G.; all., a. Theory of the Kinetics of Micellar Equilibria and Quantitative Interpretation of Chemical Relaxation Studies of Micellar Solutions of Ionic Surfactants. *Journal of Organic Chemistry*. v. 80. p. 905-922. 1976.

93. PILENI, M. P. Reverse Micelles as Microreactors. *Journal of Physical Chemistry*. v. 97. p. 6961-6973. 1993.
94. TARTAR, H. V. A Theory of the Structure of the Micelles of Normal Paraffin-Chain Salts in Aqueous Solution. *Journal of Physical Chemistry*. v. 59. p. 1195-1199. 1955.
95. MITCHELL, D. J.; NINHAM, B. W. Micelles, Vesicles and Microemulsions. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics*. v. 77. p. 601-629. 1981.
96. BEN-SHAUL, A.; SZLEIFER, J.; GELBART, W. M. Statistical Thermodynamics of Amphiphile Chains in Micelles. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. v. 81. p. 4601-4605. 1984.
97. FERNANDES, J. C. B.; KUBOTA, L. T.; OLIVEIRA NETO, G. Eletrodos Íons-seletivos: Histórico, Mecanismos de Resposta, Seletividade e Revisão de Conceitos *Química Nova*. v. 24. p. 120-130. 2001.
98. OKADA, T.; PATIL, J. M. Ion Uptake by Zwitterionic Surface. *Langmuir*. v. 14. p. 6241-6248. 1998.
99. BAPTISTA, M. S.; POLITI, M. J. Dipole Oriented Anion Binding and Exchange in Zwitterionic Micelles. *Journal of Physical Chemistry*. v. 95. p. 5936-5942. 1991.
100. BUNTON, C. A.; MHALA, M. M.; MOFFATT, J. R. Nucleophilic Reactions in Zwitterionic Micelles of Amine Oxide or Betaine Sulfonate Surfactants. *Journal of Physical Chemistry*. v. 93. p. 854-858. 1989.
101. ISO, K.; OKADA, T. Evaluation of Electrostatic Potential Induced by Anion-Dominated Partition into Zwitterionic Micelles and Origin of Selectivity in Anion Uptake. *Langmuir*. v. 16. p. 9199-9204. 2000.
102. MASUDO, T.; OKADA, T. Potentiometric and Chromatographic Evaluation of Ion Uptake by Zwitterionic Micelles. *Physical Chemistry Chemical Physics*. v. 15. p. 3577-3582. 1999.
103. HU, W. Studies on Behaviors of Interactions Between Zwitterionic Surfactants and Inorganic Ions by Using an Ion Chromatographic Technique. *Langmuir*. v. 15. p. 7168-7171. 1999.
104. DI PROFIO, P.; BRINCHI, L.; GERMANI, R.; SAVELLI, G.; CERICHELLI, G.; BUNTON, C. A. Rate Enhancements of S_N2 Reactions of Methyl Naphthalene-2-sulfonate by Sulfobetaine Micelles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans 2*. p. 2162-2167. 2000.
105. FARRUKH, M. A.; BEBER, R. C.; PRIEBE, J. P.; SATNAMI, M. L.; MICKE, G. A.; COSTA, A. C. O.; FIEDLER, H.; BUNTON, C. A.; NOME, F. Reactivity and Models for Anion Distribution: Specific Iodide Binding to Sulfobetaine Micelles. *Langmuir*. v. 24. p. 12995-13000. 2008.

106. SMITH, M.; MARCH, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. 5 ed.; New York: John Wiley & Sons, 2001. p. 2082.
107. BUNTON, C. A. *Micellar Rate Effects: What We Know and What We Think We Know*. In: *Surfactants in Solution*. USA: Plenum Press, 1991. p. 17-40.
108. BEREZIN, I. V.; MARTINEK, K.; YATSIMIRSKII, A. K. Physicochemical Principles of Micellar Catalysis. . *Uspekhi Khimii*. v. 42. p. 1729-1756. 1973.
109. SHIFFMAN, R.; RAV-ACHA, C.; CHEVION, M.; KATZHENDLER, J.; SAREL, S. Dipolar Micelles. 5. Micellar Effects on the Hydrolysis of Neutral and Charged Esters. *Journal of Organic Chemistry*. v. 42. p. 3279-3284. 1977.
110. QUINA, F. H.; CHAIMOVICH, H. Ion Exchange in Micellar Solutions. 1. Conceptual Framework for Ion Exchange in Micellar Solutions. *Journal of Physical Chemistry*. v. 83. p. 1844-1850. 1979.
111. MENGER, F. M.; PORTNOY, C. E. Chemistry of Reactions Proceeding Inside Molecular Aggregates. *Journal of the American Chemical Society*. v. 89. p. 4698-4703. 1967.
112. ROMSTED, L. *Micellar Effects on Reaction Rates and Equilibria*. In: *Surfactants in Solution*. New York: Plenum Press, 1984. v. 2, p. 1015-1068.
113. FERREIRA, L. C. M.; ZUCCO, C.; ZANETTE, D.; NOME, F. Pseudophase Ion-exchange Model Applied to Kinetics in Aqueous Micelles Under Extreme Conditions: A Simple Modification. *Journal of Physical Chemistry*. v. 96. p. 9058-9061. 1992.
114. PEREIRA, R. R.; ZANETTE, D.; NOME, F. Application of the Pseudophase Ion-exchange Model to Kinetics in Microemulsions of Anionic Detergents. *Journal of Physical Chemistry*. v. 94. p. 356-361. 1990.
115. BUNTON, C. A.; MOFFATT, J. R. Ionic Competition in Micellar Reactions: A Quantitative Treatment. *Journal of Physical Chemistry*. v. 90. p. 538-541. 1986.
116. BUNTON, C. A.; MHALA, M. M.; MOFFATT, J. R. Reactions of Anionic Nucleophiles in Anionic Micelles: A Quantitative Treatment. *Journal of Physical Chemistry*. v. 93. p. 7851-7856. 1989.
117. FUNASAKI, N. The Effect of a Cationic Surfactant on Basic Hydrolysis of *p*-Nitrophenyl Esters. . *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 64. p. 473-781. 1978.
118. TONELLATO, U. Functional Micellar Catalysis. Part 2. Ester Hydrolysis Promoted by Micelles Containing the Imidazole Ring and the Hydroxy-group. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry*. p. 821-827. 1977.

119. BUNTON, C. A.; ROMSTED, L. S.; SAVELLI, G. Tests of the Pseudophase Model of Micellar Catalysis: Its Partial Failure. *Journal of the American Chemical Society*. v. 101. p. 1253-1259. 1979.
120. ORTEGA, F.; RODENAS, E. An Electrostatic Approach for Explaining the Kinetic Results in the Reactive Counterion Surfactants CTAOH and CTACN. *Journal of Physical Chemistry*. v. 91. p. 837-840. 1987.
121. BERTONCINI, C. R. A.; NEVES, M. D. F. S.; NOME, F.; BUNTON, C. A. Effects of 1-Butanol-modified Micelles on S_N2 Reactions in Mixed-ion Systems. *Langmuir*. v. 9. p. 1274-1279. 1993.
122. PISSETTI, F.; FRANCISCO, M. S.; LANDERS, R.; GUSHIKEM, Y. Phosphoric Acid Adsorbed on Silica-Ceria Matrix Obtained by Sol-Gel Method: Studies of Local Structure, Texture and Acid Property. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 18. p. 976-983. 2007.
123. ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*. 4^a ed.; Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998. p. 529.
124. MORITA, T.; ASSUMPÇÃO, R. M. V. *Manual de Soluções, Reagentes & Solventes* 11^a ed.; São Paulo: Edgard Blücher, 2001.
125. KIRBY, A. J.; MANFREDI, A. M.; SOUZA, B. S.; MEDEIROS, M.; PRIEBE, J. P.; BRANDÃO, T. A. S.; NOME, F. Reactions of Alpha-nucleophiles with a Model Phosphate Diester. *ARKIVOC*. v. 2009. p. 28-38. 2008.
126. MOSS, R. A.; IHARA, Y. Cleavage of phosphate esters by hydroxyl-functionalized micellar and vesicular reagents. *The Journal of Organic Chemistry*. v. 48. p. 588-592. 1983.
127. SALMORIA, G. V.; NEVES, A.; DALL'OGGIO, E. L.; ZUCCO, C. Preparation of Aromatic Ethers and Dioxolanes Under Microwave Irradiation. *Synthetic Communications*. v. 31. p. 3323-3328. 2001.
128. FIFE, T. H.; JAO, L. K. Substituent Effects in Acetal Hydrolysis. *Journal of Organic Chemistry*. v. 30. p. 1492-1495. 1965.
129. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 6^a ed.; Rio de Janeiro: LTC, 2000. p. 166.
130. PRIEBE, J. P.; SATNAMI, M. L.; TONDO, D. W.; SOUZA, B. S.; PRIEBE, J. M.; MICKE, G. A.; COSTA, A. C. O.; FIEDLER, H.; BUNTON, C. A.; NOME, F. The Chameleon-like Nature of Zwitterionic Micelles: The Intrinsic Relationship of Anion and Cation Binding in Sulfobetaine Micelles. *Journal of Physical Chemistry B*. v. 112. p. 14373-14378. 2008.
131. AMHAR, J.; MONNET, C.; PERCHEC, L. P.; CHEVALIER, Y. Alkylation of Methyl Nicotinate or Isonicotinate with Alkyl Bromide. *New Journal of Chemistry*. v. 17. p. 237-247. 1993.

132. WATT, G. W.; CHRISP, J. D. A Spectrophotometric Method for the Determination of Hydrazine. *Analytical Chemistry*. v. 24. p. 2006-2008. 1952.
133. YAGIL, G.; ANBAR, M. The Kinetics of Hydrazine Formation from Chloramine and Ammonia. *Journal of the American Chemical Society*. v. 84. p. 1797-1803. 1962.
134. SCHOWEN, K. B. J. *Solvent hydrogen Isotope Effects*. In: GANDOUR, R. D., (Ed.). *Transition States of Biochemical Processes* ed.; New York: Plenum, 1978. p. 225-284.
135. MARTE, L.; BEBER, R. C.; FARRUKH, M. A.; MICKE, G. A.; COSTA, A. C. O.; GILLITT, N. D.; BUNTON, C. A.; PROFIO, P. D.; SAVELLI, G.; NOME, F. Specific Anion Binding to Sulfobetaine Micelles and Kinetics of Nucleophilic Reactions. *The Journal of Physical Chemistry B*. v. 111. p. 9762-9769. 2007.
136. SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Fundamentos de Química Analítica*. 8ª ed.; São Paulo: Thomson, 2006.
137. INFELTA, P. P.; GRAETZEL, M. Statistics of Solubilizate Distribution and its Application to Pyrene Fluorescence in Micellar Systems. A Concise Kinetic Model. *Journal of Chemical Physics*. v. 70. p. 179-186. 1979.
138. ROHATGI-MUKHERJEE, K. K. *Fundamentals of Photochemistry*. New Delhi: New Age International, 1992.
139. TURRO, N. J.; YEKTA, A. Luminescent Probes for Detergent Solutions. A Simple Procedure for Determination of the Mean Aggregation Number of Micelles. *Journal of the American Chemical Society*. v. 100. p. 5951-5952. 1978.
140. LOGAN, S. R. *Fundamentals of Chemical Kinetics*. Harlow Essex: Longman, 1996.
141. RICHSRSON, D. E.; YAO, H.; FRANK, K. M.; BENNETT, D. A. Equilibria, Kinetics, and Mechanism in the Bicarbonate Activation of Hydrogen Peroxide: Oxidation of Sulfides by Peroxymonocarbonate. *Journal of the American Chemical Society*. v. 122. p. 1729-1739. 2000.
142. MEDEIROS, M. *Estudo Mecanístico da Reação entre Hidroxilamina e um Triéster de Fosfato: Caracterização de Produtos e Intermediários*. Florianópolis. 2009. p. 78. (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.
143. MARTELL, A. E.; SMITH, Z. M.; MOTEKAITIS, R. J. *NIST Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes: NIST Standard Reference Database 46*. Gaithersburg: NIST, 1993. v. 6.0.
144. KIRBY, A. J.; YOUNAS, M. Reactivity of Phosphate Esters. Reactions of Diesters with Nucleophiles. *Journal of the Chemical Society [Section] B: Physical Organic*. v. 6. p. 1165-1172. 1970.

145. KIRBY, A. J.; LIMA, M. F.; SILVA, D.; ROUSSEV, C. D.; NOME, F. Efficient Intramolecular General Acid Catalysis of Nucleophilic Attack on a Phosphodiester. *Journal of the American Chemical Society*. v. 128. p. 16944-16952. 2006.
146. 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-} Grup. *Journal of the American Chemical Society*. v. 127. p. 7033-7040. 2005.
147. KIRBY, A. J.; VARVOGLIS, A. G. Reactivity of Phosphate Esters. Reactions of Monoesters with Nucleophiles. Nucleophilicity Independent of Basicity in a Biomolecular Substitution Reaction. *Journal of the Chemical Society [Section] B: Physical Organic*. v. 2. p. 135-141. 1968.
148. ASAAD, N.; KIRBY, A. J. Concurrent Nucleophilic and General Acid Catalysis of the Hydrolysis of a Phosphate Triester. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans 2*. p. 1708-1712. 2002.
149. BIGGI, G.; PIETRA, F. The Role of the α -Effect in Determining Nucleophilic Reactivities: Aromatic Substitutions. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*. p. 44-48. 1971.
150. MOUTIERS, G.; LE GUÉVEL, E.; CANNES, C.; TERRIER, F.; BUNCEL, E. The α -Effect in $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ Substitutions - Reaction Between Oximate Nucleophiles and 2,4-Dinitrofluorobenzene in Aqueous Solution. *European Journal of Organic Chemistry*. p. 3279-3284. 2001.
151. WEISS, P. M.; HERMES, J. D.; DOUGHERTY, T. M.; CLELAND, W. W. *N*-Hydroxycarbamate is the Substrate for the Pyruvate Kinase Catalyzed Phosphorylation of Hydroxylamine. *Biochemistry*. v. 23. p. 4346-4350. 1984.
152. STEINMETZ, W. E.; ROBISON, D. H.; ACKERMANN, M. N. Kinetics of the Alkaline Hydrolysis of Hydroxylamine-*O*-sulfonic Acid and Its Reactions with Hydrazine and Hydroxylamine. *Inorganic Chemistry*. v. 14. p. 421-425. 1975.
153. KIRBY, A. J.; SOUZA, B. S.; MEDEIROS, M.; PRIEBE, J. P.; MANFREDI, A. M.; NOME, F. Hydroxylamine as an Oxygen Nucleophile. Chemical Evidence from its Reaction with a Phosphate Triester. *Chemical Communications*. p. 4428-4429. 2008.
154. APPEL, R.; BÜCHNER, W. Hydrierungen mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. v. 654. p. 1-8. 1962.
155. CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry*. New York: Plenum Press, 1991.

156. MAHAJNA, M.; CASIDA, J. E. Oxidative Bioactivation of Methamidophos Insecticide: Synthesis of *N*-Hydroxymethamidophos (A Candidate Metabolite) and Its Proposed Alternative Reactions Involving $N \rightarrow O$ Rearrangement or Fragmentation through a Metaphosphate Analogue. *Chemical Research in Toxicology*. v. 11. p. 26-34. 1998.
157. WARE, R. W.; KING, S. B. *P*-Nitrosophosphate Compounds: New N–O Heterodienophiles and Nitroxyl Delivery Agents. *The Journal of Organic Chemistry*. v. 65. p. 8725-8729. 2000.
158. OHSHIMA, H. A Simple Expression for Henry's Function for the Retardation Effect in Electrophoresis of Spherical Colloidal Particles *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 168. p. 269-271. 1994.
159. CHEVALIER, Y.; KAMENKA, N.; CHORRO, M.; ZANA, R. Aqueous Solutions of Zwitterionic Surfactants with Varying Carbon Number of the Interchange Group. 3. Intermicellar Interactions. *Langmuir*. v. 12. p. 3225-3232. 1996.
160. LIDE, D. R. E. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 82^a ed.; Boca Raton: CRC Press, 2001-2002.
161. BEBER, R. C.; BUNTON, C. A.; SAVELLI, G.; NOME, F. Incorporation and Differential Reactivity of Anions in Zwitterionic Sulfobetaine Micelles. *Progress in Colloid & Polymer Science*. v. 128. p. 249-254. 2004.
162. STIGTER, D.; MYSELS, K. J. Tracer Electrophoresis. II. The Mobility of the Micelle of Sodium Lauryl Sulfate and its Interpretation in Terms of Zeta Potential and Charge. *The Journal of Physical Chemistry*. v. 49. p. 45-51. 1955.
163. FRESCURA, V. L. A.; MARCONI, D. M. O.; ZANETTE, D.; NOME, F.; BLASKO, A.; BUNTON, C. A. Effects of Sulfobetaine-Sodium Dodecanoate Micelles on Deacylation and Indicator Equilibrium. *The Journal of Physical Chemistry*. v. 99. p. 11494-11500. 1995.
164. GRACIANI, M. M.; RODRÍGUEZ, A.; MUÑOZ, M.; MOYÁ, M. L. Micellar Solutions of Sulfobetaine Surfactants in Water Ethylene Glycol Mixtures: Surface Tension, Fluorescence, Spectroscopic, Conductometric, and Kinetic Studies. *Langmuir*. v. 21. p. 7161-7169. 2005.
165. SEPULVEDA, L. Absorbances of Solutions of Cationic Micelles and Organic Anions. *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 46. p. 372-379. 1974.
166. SAPELLI, E.; BRANDÃO, T. A. S.; FIEDLER, H.; NOME, F. Fluorescence of Zn(II) 8-Hydroxyquinoline Complex in the Presence of Aqueous Micellar Media: The Special Cetyltrimethylammonium Bromide Effect. *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 314. p. 214-222. 2007.
167. MARCUS, Y. Thermodynamics of Solvation of Ions. Part 5.—Gibbs Free Energy of Hydration at 298.15 K. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*. v. 87. p. 2995-2999. 1991.

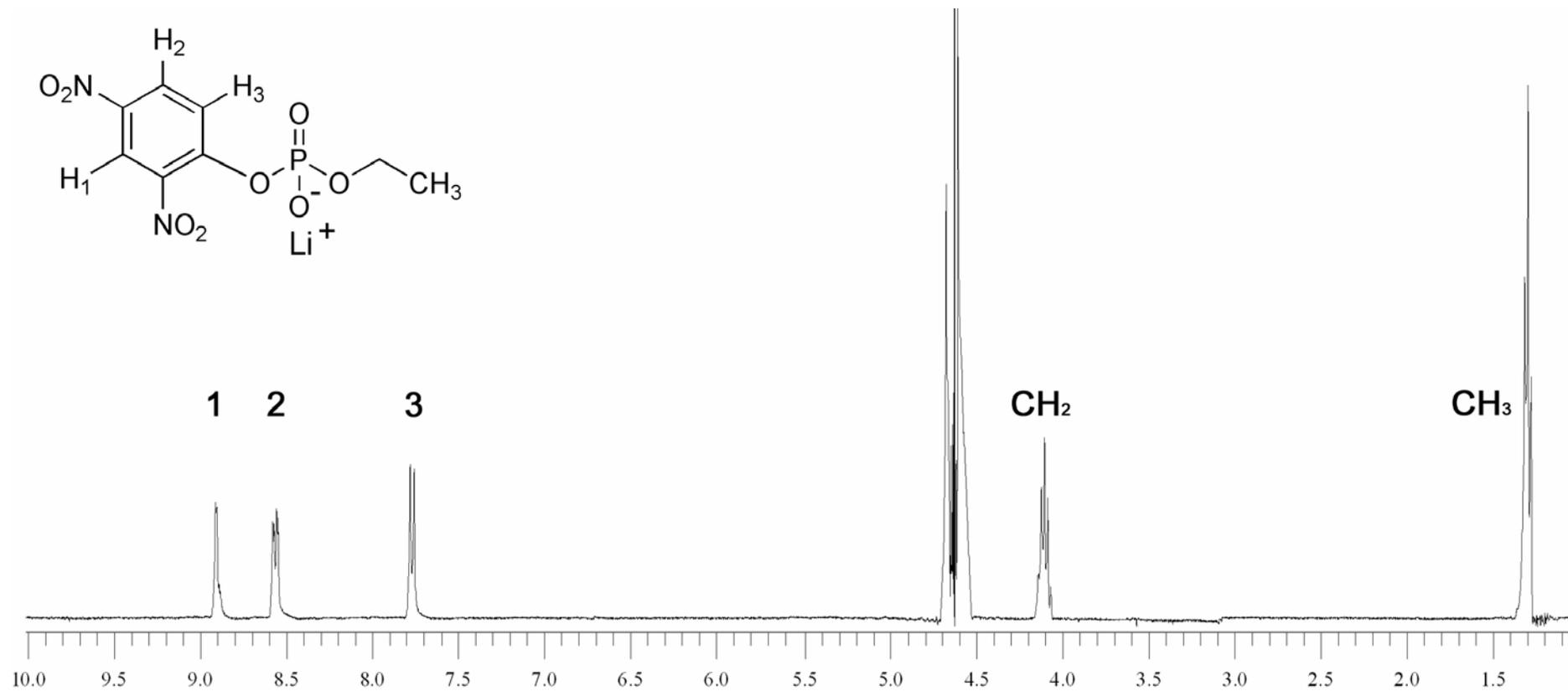
168. RODRÍGUEZ PRIETO, M. F.; RIOS RODRÍGUEZ, M. C.; GONZÁLEZ, M. M.; RIOS RODRIGUEZ, A. M.; MEJUTO FERNANDEZ, J. C. Fluorescence Quenching in Microheterogeneous media: A Laboratory Experiment Determining Micelle Aggregation Number *Journal of Chemical Education*. v. 72. p. 662-663. 1995.
169. RUZZA, A. A.; NOME, F.; ZANETTE, D. Kinetic Evidence for Temperature-Induced Demixing of a Long Chain Dioxolane in Aqueous Micellar Solutions of Sodium Dodecyl Sulfate: A New Application of the Pseudophase Ion Exchange Model. *Langmuir*. v. 11. p. 2393-2398. 1995.
170. RUZZA, A. A.; FROEHNER, S. J.; MINATTI, E.; NOME, F.; ZANETTE, D. Quantitative Treatment of Ketal Hydrolysis in Aqueous Solutions Containing Polymer-Surfactant Complexes Using a Pseudophase Kinetic Model *Journal of Physical Chemistry*. v. 98. p. 12361-12366. 1994.
171. RUZZA, A. A.; WALTER, M. R. K.; NOME, F.; ZANETTE, D. Effects of Monoalkyl Phosphate Surfactants upon the Acid Hydrolysis of Dioxolanes *Journal of Physical Chemistry*. v. 96. p. 1463-1467. 1992.
172. HOJO, M.; HASEGAWA, H.; YONEDA, H. Elucidation of Salt Effects on the Indicator Acidity in Acetonitrile. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. v. 69. p. 971-976. 1996.
173. HOJO, M.; UEDA, T.; UENO, E.; HAMASAKI, T.; FUJIMURA, D. Elucidation of Concentrated Salt Effects on the Solvolysis Reactions of Typical S_N1 and S_N2 Substrates in Sulfolane-water Mixed Solvent. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. v. 79. p. 751-760. 2006.
174. ROMSTED, L. S. Do Amphiphile Aggregate Morphologies and Interfacial Compositions Depend Primarily on Interfacial Hydration and Ion-Specific Interactions? The Evidence from Chemical Trapping. *Langmuir*. v. 23. p. 414-424. 2007.
175. Tondo, D. W. *Tese de Doutorado*. Previsto para 2011. Tese (Doutor em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
176. PAUL, M. A.; LONG, F. A. H_0 and Related Indicator Acidity Functions. *Chemical Reviews*. v. 57. p. 1-45. 1957.

APÊNDICES

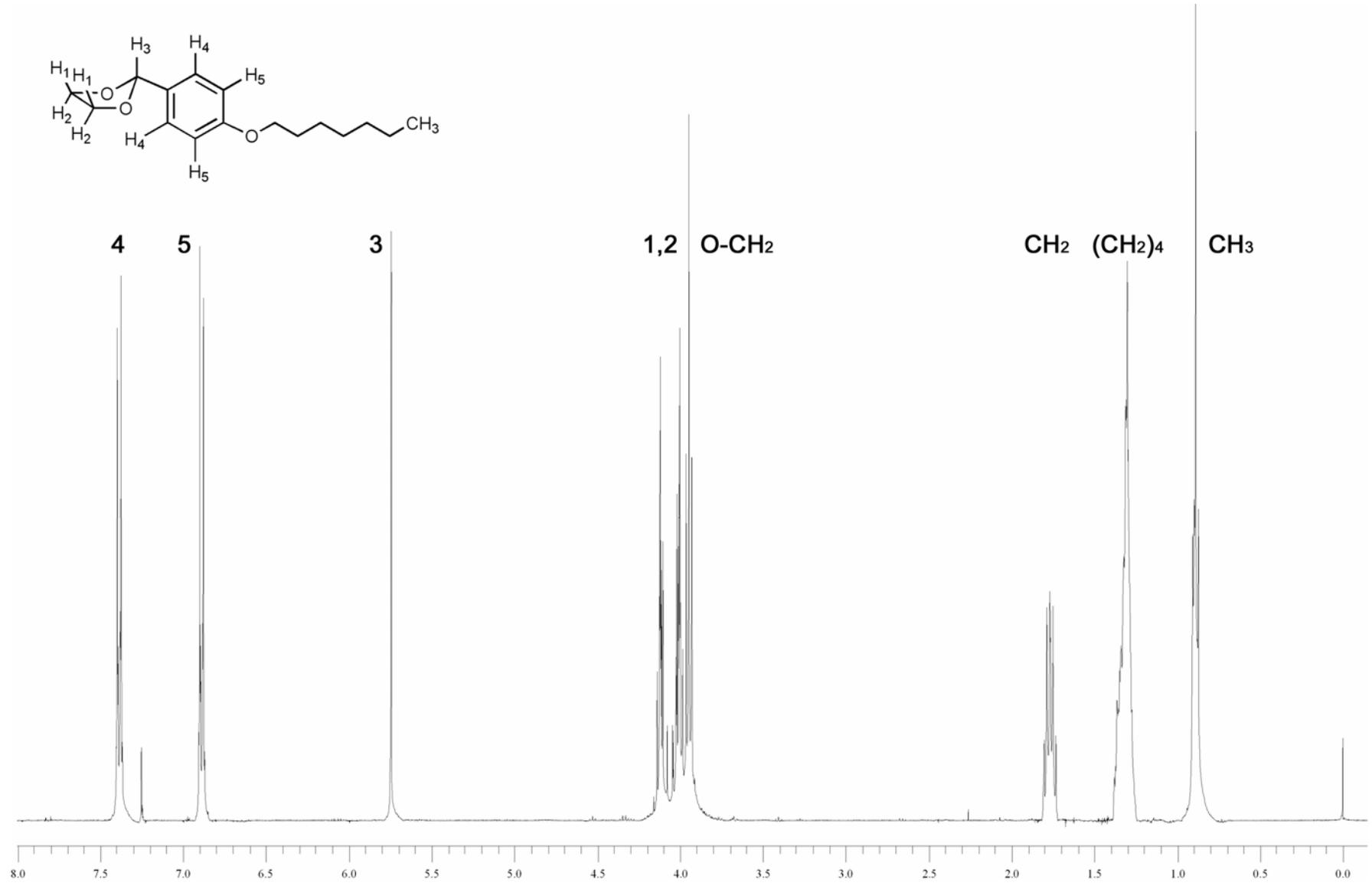
- Apêndice A.** Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do 2,4-dinitrofenil etil fosfato de lítio (**2,4DNFEF**) em D_2O a $\text{pD} = 9,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice B.** Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do 2-(*p*-Heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**) em CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice C.** Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma em $t_{\text{R}}=19,90$ min., indicado para ser o 2-(*p*-Heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**).
- Apêndice D.** Constante de velocidade observada (k_{obs}) em função do pH, para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a $25\text{ }^\circ\text{C}$, $\mu = 1,0$ M (KCl) p/ $\text{pH} \leq 12$ e $\mu = 0$ p/ $\text{pH} > 12$.
- Apêndice E.** Constante de velocidade observada (k_{obs}) para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M), a $25\text{ }^\circ\text{C}$ e em diferentes concentrações de KOH, em função do aumento da força iônica (μ).
- Apêndice F.** Constante de velocidade observada (k_{obs}) para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidróxido de potássio (KOH), a $25\text{ }^\circ\text{C}$ e $\mu = 1,0$ M (KCl).
- Apêndice G.** Constante de velocidade observada (k_{obs}), em função da concentração de nucleófilos na reação com o **2,4DNFEF**, a $25\text{ }^\circ\text{C}$, $\mu = 1,0$ M (KCl), $[\text{KHCO}_3] = 0,01$ M e $\text{pH} = 9,0$ (Dados de HOO^- em $\text{pH} = 11,65$).
- Apêndice H.** Dados de ^1H e ^{31}P RMN dos produtos após 20 min. de reação entre **2,4DNFEF** (0.06 M) e D_2O 10% vv, a $\text{pH}=13,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice I.** Dados de ^1H e ^{31}P RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.06 M) e NH_2OH (0,30 M) em D_2O 10% vv, $\text{pH}=7,0$ e $35\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice J.** Dados de ^1H RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.01 M) e MeNHOH (2,03 M) em D_2O , $\text{pH}=9,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice K.** Dados de ^1H RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.012 M) e Me_2NOH (2,01 M) em D_2O , $\text{pH}=9,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice L.** Dados de ^1H RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.012 M) e NH_2OMe (2,02 M) em D_2O , $\text{pH}=9,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.
- Apêndice M.** Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma (**Figura 18**) em $t_{\text{R}}=10,64$ min., indicado para ser o fosfato de etila silânizado (**FE**).

- Apêndice N.** Dados de mobilidade eletroforética (μ_e) para soluções contendo diferentes concentrações de sais, SB3-14 (0,05 M) e tetraborato de sódio ($3,0 \times 10^{-3}$ M), a 25 °C e pH=9,0.
- Apêndice O.** Dados de intensidade fluorescente do pireno ($2,0 \times 10^{-6}$ M) em função do aumento da concentração de **CDP** em solução de SB3-14 (0,05 M), na ausência e presença de tosilato ou perclorato de sódio (0,05 M), a $23,0 \pm 2,0$ °C.
- Apêndice P.** Dados de k_{obs} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de ácidos, na presença de SB3-14 (0,05 M) e a 25,0 °C.
- Apêndice Q.** Dados de k_{obs} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de surfactante SB3-14, na presença de diferentes concentrações de HCl e a 25,0 °C.
- Apêndice R.** Dados de k_{obs} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de surfactante SB3-X, na presença de HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C.
- Apêndice S.** Dados de k_{obs} e $\log k_{rel}$ para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de SB3-14, na presença de Na_2PF_6 (0,01 M) e/ou NaClO_4 (0,05 M), a 25,0 °C e HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M).
- Apêndice T.** Dados de k_{obs} e k_{rel} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de sais, na presença de SB3-14 (0,05 M), HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C.

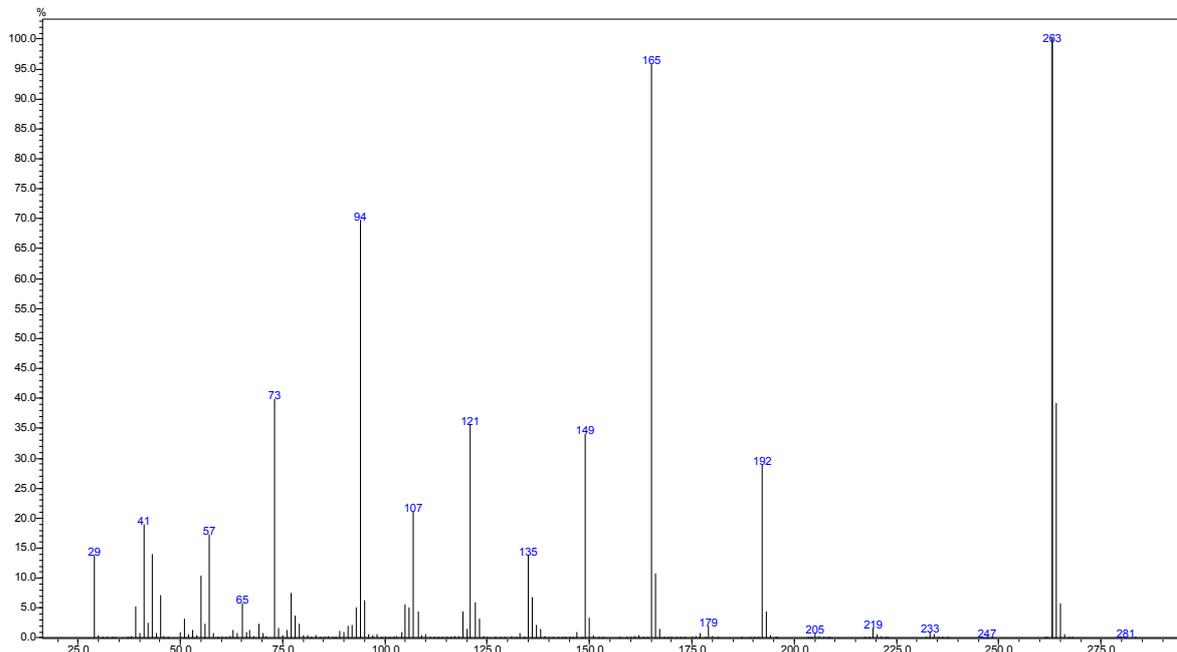
Apêndice A. Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do 2,4-dinitrofenil etil fosfato de lítio (**2,4DNFEF**) em D_2O a $\text{pD} = 9,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.



Apêndice B. Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do 2-(*p*-Heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**) em CDCl_3 a 25 °C.



Apêndice C. Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma em $t_R=19,90$ min., indicado para ser o 2-(*p*-Heptoxifenil)-1,3-dioxolano (**HFD**).



Apêndice D. Constante de velocidade observada (k_{obs}) em função do pH, para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M) a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl) p/ $pH \leq 12$ e $\mu = 0$ p/ $pH > 12$.

pH	k_{obs}, s^{-1}	pH	k_{obs}, s^{-1}	pH	k_{obs}, s^{-1}
13,60	$6,42 \times 10^{-1}$	11,99	$3,05 \times 10^{-3}$	9,24	$1,33 \times 10^{-4}$
13,55	$5,85 \times 10^{-1}$	11,96	$8,54 \times 10^{-4}$	9,04	$9,14 \times 10^{-5}$
13,50	$5,32 \times 10^{-1}$	11,49	$4,45 \times 10^{-4}$	8,73	$1,14 \times 10^{-4}$
13,44	$4,75 \times 10^{-1}$	11,46	$4,66 \times 10^{-4}$	8,46	$8,69 \times 10^{-5}$
13,37	$4,19 \times 10^{-2}$	10,67	$2,04 \times 10^{-4}$	8,05	$8,85 \times 10^{-5}$
13,30	$3,34 \times 10^{-2}$	10,48	$2,00 \times 10^{-4}$	7,50	$1,11 \times 10^{-4}$
13,20	$2,70 \times 10^{-2}$	10,24	$1,74 \times 10^{-4}$	7,00	$7,46 \times 10^{-5}$
13,07	$1,88 \times 10^{-2}$	10,18	$1,46 \times 10^{-4}$	6,54	$6,59 \times 10^{-5}$
12,90	$1,13 \times 10^{-2}$	9,98	$1,55 \times 10^{-4}$	6,00	$3,58 \times 10^{-5}$
12,60	$9,85 \times 10^{-3}$	9,73	$1,48 \times 10^{-4}$	5,49	$1,54 \times 10^{-5}$
12,59	$9,83 \times 10^{-3}$	9,50	$1,22 \times 10^{-4}$	5,04	$6,20 \times 10^{-6}$
12,49	$8,46 \times 10^{-3}$	9,49	$1,07 \times 10^{-4}$	4,57	$2,40 \times 10^{-6}$
12,21	$4,61 \times 10^{-3}$	9,29	$1,38 \times 10^{-4}$	4,17	$1,60 \times 10^{-6}$

Apêndice E. Constante de velocidade observada (k_{obs}) para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidroxilamina (0,4 M), a 25 °C e em diferentes concentrações de KOH, em função do aumento da força iônica (μ).

[KOH], M	μ	$k_{\text{obs}}, \text{S}^{-1}$	μ	$k_{\text{obs}}, \text{S}^{-1}$
0,04	0,84	$8,74 \times 10^{-3}$	1,74	$1,00 \times 10^{-2}$
	1,14	$9,16 \times 10^{-3}$	2,04	$1,04 \times 10^{-2}$
	1,44	$9,64 \times 10^{-3}$		
0,20	1,00	$5,11 \times 10^{-2}$	1,90	$6,20 \times 10^{-2}$
	1,30	$5,50 \times 10^{-2}$	2,20	$6,56 \times 10^{-2}$
	1,60	$5,83 \times 10^{-2}$		
0,40	1,20	$1,14 \times 10^{-1}$	2,10	$1,52 \times 10^{-1}$
	1,50	$1,30 \times 10^{-1}$	2,40	$1,66 \times 10^{-1}$
	1,80	$1,41 \times 10^{-1}$		

Apêndice F. Constante de velocidade observada (k_{obs}) para a reação entre **2,4DNFEF** ($1,86 \times 10^{-5}$ M) e hidróxido de potássio (KOH), a 25 °C e $\mu = 1,0$ M (KCl).

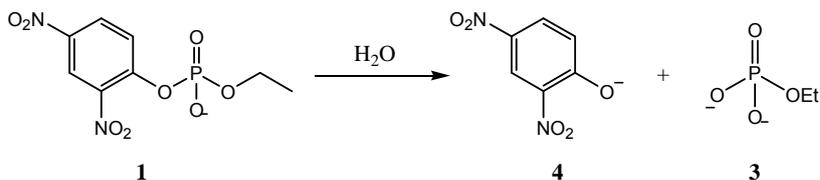
[KOH], M	$k_{\text{obs}}, \text{S}^{-1}$
0,99837	$2,39 \times 10^{-4}$
0,49918	$1,00 \times 10^{-4}$
0,31648	$6,16 \times 10^{-5}$
0,19967	$3,54 \times 10^{-5}$

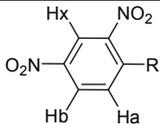
Apêndice G. Constante de velocidade observada (k_{obs}), em função da concentração de nucleófilos na reação com o **2,4DNFEF**, a 25 °C, $\mu = 1,0$ M (KCl), $[\text{KHCO}_3] = 0,01$ M e pH = 9,0 (Dados de HOO^- em pH = 11,65).

Nucleófilo	[Nucleófilo], M	k_{obs} , s ⁻¹	[Nucleófilo], M	k_{obs} , s ⁻¹
NH₂OH	9,90 x10 ⁻²	2,21 x10 ⁻⁵	4,46 x10 ⁻¹	1,15 x10 ⁻⁴
	1,48 x10 ⁻¹	3,40 x10 ⁻⁵	4,95 x10 ⁻¹	1,26 x10 ⁻⁴
	1,98 x10 ⁻¹	4,50 x10 ⁻⁵	5,44 x10 ⁻¹	1,38 x10 ⁻⁴
	2,48 x10 ⁻¹	5,97 x10 ⁻⁵	5,94 x10 ⁻¹	1,52 x10 ⁻⁴
	2,97 x10 ⁻¹	7,25 x10 ⁻⁵	6,44 x10 ⁻¹	1,67 x10 ⁻⁴
	3,46 x10 ⁻¹	8,71 x10 ⁻⁵	6,93 x10 ⁻¹	1,80 x10 ⁻⁴
	3,96 x10 ⁻¹	1,00 x10 ⁻⁴	7,92 x10 ⁻¹	2,08 x10 ⁻⁴
MeNHOH*	9,90 x10 ⁻²	6,48 x10 ⁻⁵	2,48 x10 ⁻¹	1,77 x10 ⁻⁴
	1,48 x10 ⁻¹	9,70 x10 ⁻⁵	2,97 x10 ⁻¹	2,28 x10 ⁻⁴
	1,98 x10 ⁻¹	1,37 x10 ⁻⁴	3,46 x10 ⁻¹	2,90 x10 ⁻⁴
(Me)₂NOH*	1,00 x10 ⁻¹	8,10 x10 ⁻⁶	4,00 x10 ⁻¹	3,44 x10 ⁻⁵
	2,00 x10 ⁻¹	1,69 x10 ⁻⁵	5,00 x10 ⁻¹	4,15 x10 ⁻⁵
	3,00 x10 ⁻¹	2,54 x10 ⁻⁵		
NH₂OMe*	3,46 x10 ⁻¹	4,24 x10 ⁻⁶	6,44 x10 ⁻¹	7,06 x10 ⁻⁶
	3,96 x10 ⁻¹	4,69 x10 ⁻⁶	6,93 x10 ⁻¹	7,43 x10 ⁻⁶
	4,95 x10 ⁻¹	6,26 x10 ⁻⁶	7,43 x10 ⁻¹	9,14 x10 ⁻⁶
	5,94 x10 ⁻¹	7,68 x10 ⁻⁶	7,92 x10 ⁻¹	9,62 x10 ⁻⁶
NH₂NH₂	9,03 x10 ⁻²	2,00 x10 ⁻⁴	4,51 x10 ⁻¹	9,12 x10 ⁻⁴
	1,35 x10 ⁻¹	2,86 x10 ⁻⁴	4,97 x10 ⁻¹	1,02 x10 ⁻³
	2,26 x10 ⁻¹	4,52 x10 ⁻⁴	5,42 x10 ⁻¹	1,10 x10 ⁻³
	2,71 x10 ⁻¹	5,37 x10 ⁻⁴	5,87 x10 ⁻¹	1,22 x10 ⁻³
	3,16 x10 ⁻¹	6,29 x10 ⁻⁴	6,32 x10 ⁻¹	1,29 x10 ⁻³
	3,61 x10 ⁻¹	7,13 x10 ⁻⁴	6,77 x10 ⁻¹	1,37 x10 ⁻³
	4,06 x10 ⁻¹	8,06 x10 ⁻⁴	7,22 x10 ⁻¹	1,50 x10 ⁻³
H₂O₂	5,02 x10 ⁻²	2,24 x10 ⁻³	1,25 x10 ⁻¹	5,25 x10 ⁻³
	7,49 x10 ⁻²	3,03 x10 ⁻³	1,50 x10 ⁻¹	5,66 x10 ⁻³
	1,00 x10 ⁻²	4,38 x10 ⁻³	1,75 x10 ⁻¹	6,33 x10 ⁻³
HO⁻	9,98 x10 ⁻¹	2,39 x10 ⁻⁴	3,16 x10 ⁻¹	6,16 x10 ⁻⁵
	4,99 x10 ⁻¹	1,00 x10 ⁻⁴	2,00 x10 ⁻¹	3,54 x10 ⁻⁵

* Me = CH₃

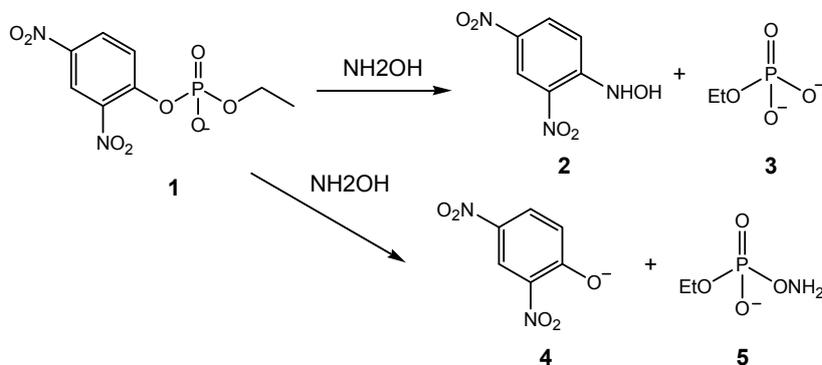
Apêndice H. Dados de ^1H e ^{31}P RMN dos produtos após 20 min. de reação entre **2,4DNFEF** (0.06 M) e D_2O 10% vv, a $\text{pH}=13,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.

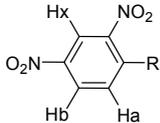


Comp.	^1H NMR δ (ppm)		^{31}P NMR δ (ppm)*
1	δ 4,10 (quint, 2H, $J = 7,15$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J_{ab} = 9,20$ Hz e $J_{ax} = 0,68$ Hz), 8,55 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,20$ Hz e $J_{bx} = 3,06$ Hz), 8,90 (d, 1H, $J_{xb} = 3,06$ Hz)		-4,162
3	δ 3,81 (quint, 2H, $J = 7,15$ Hz)		5,044
4	δ 6,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,54$ Hz), 8,10 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,54$ Hz e $J_{bx} = 3,06$ Hz), 8,88 (d, 1H, $J_{xb} = 3,06$ Hz)		

* Valores relativos ao deslocamento químico do ácido fosfórico 85 %, como referencia externa.

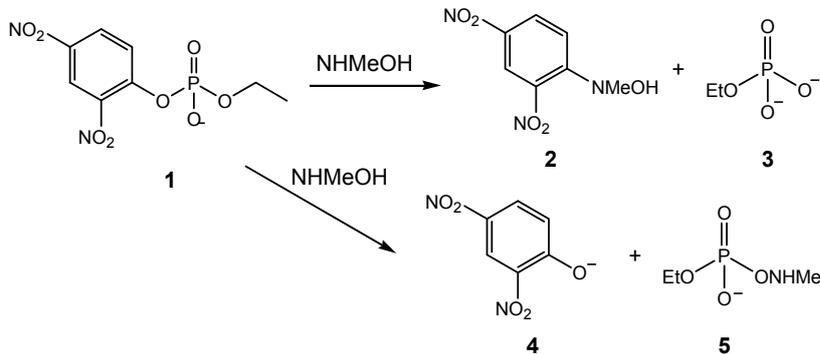
Apêndice I. Dados de ^1H e ^{31}P RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.06 M) e NH_2OH (0,30 M) em D_2O 10% vv, $\text{pH}=7,0$ e $35\text{ }^\circ\text{C}$.



Comp.	^1H NMR δ (ppm)		^{31}P NMR δ (ppm)*
1	δ 4,10 (quint, 2H, $J = 7,15$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J_{ab} = 9,20$ Hz), 8,55 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,20$ Hz e $J_{bx} = 3,06$ Hz), 8,89 (d, 1H, $J_{xb} = 3,06$ Hz)		-4,162
2	δ 7,50 (d, 1H, $J_{ab} = 9,54$ Hz), 8,26 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,54$ Hz e $J_{bx} = 2,38$ Hz), 9,00 (d, 1H, $J_{xb} = 2,38$ Hz)		
3	δ 3,88 (quint, 2H, $J = 7,15$ Hz)		5,472
4	δ 6,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,54$ Hz), 8,09 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,54$ Hz e $J_{bx} = 3,06$ Hz), 8,85 (d, 1H, $J_{xb} = 3,06$ Hz)		
5	δ 3,98 (quint, 2H, $J = 7,15$ Hz)		3,681

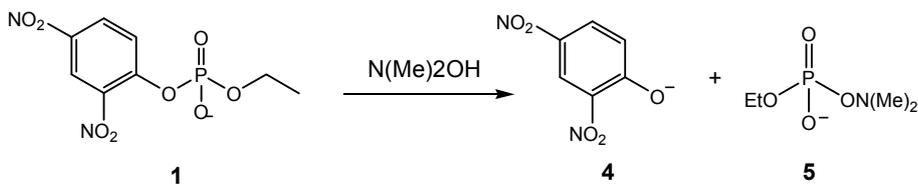
* Valores relativos ao deslocamento químico do ácido fosfórico 85 %, como referencia externa.

Apêndice J. Dados de ^1H RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.01 M) e MeNHOH (2,03 M) em D_2O , pH=9,0 e 25 °C.



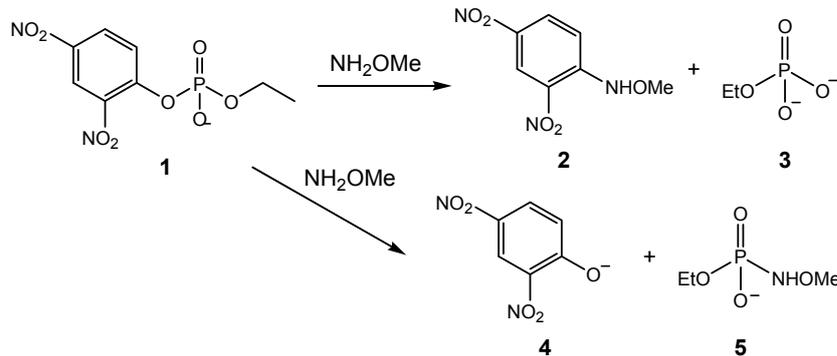
Comp.	^1H NMR δ (ppm)	
1	δ 3,91 (quint, 2H, $J = 8,46$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J_{ab} = 9,96$ Hz), 8,55 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,96$ Hz e $J_{bx} = 2,34$ Hz), 8,91 (d, 1H, $J_{xb} = 2,34$ Hz)	
2	δ 7,03 (d, 1H, $J_{ab} = 10,14$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J_{ba} = 10,14$ Hz e $J_{bx} = 5,48$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J_{xb} = 5,48$ Hz)	
3	δ 3,64 (quint, 2H, $J = 7,32$ Hz)	
4	δ 6,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,86$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,86$ Hz e $J_{bx} = 3,32$ Hz), 8,88 (d, 1H, $J_{xb} = 3,32$ Hz)	
5	δ 3,81 (quint, 2H, $J = 7,07$ Hz)	

Apêndice K. Dados de ^1H RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.012 M) e Me_2NOH (2,01 M) em D_2O , pH=9,0 e 25 °C.



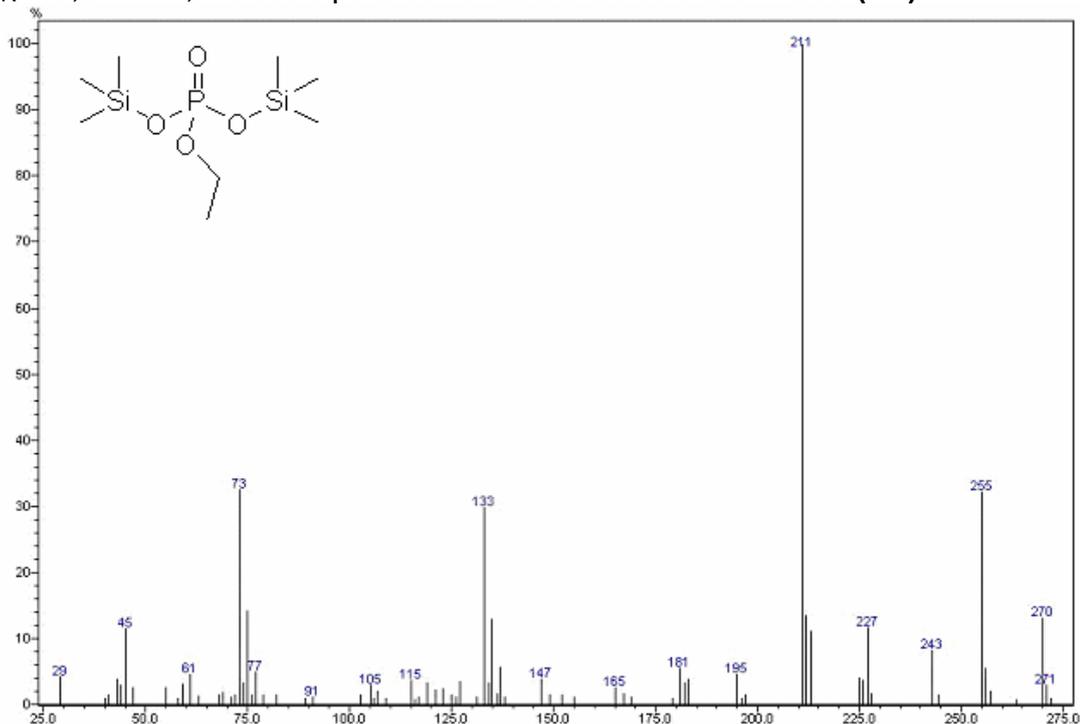
Comp.	^1H NMR δ (ppm)	
1	δ 3,97 (quint, 2H, $J = 6,99$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,38$ Hz), 8,57 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,38$ Hz e $J_{bx} = 2,73$ Hz), 8,91 (d, 1H, $J_{xb} = 2,73$ Hz)	
4	δ 6,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,56$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,56$ Hz e $J_{bx} = 3,12$ Hz), 8,87 (d, 1H, $J_{xb} = 3,12$ Hz)	
5	δ 3,90 (quint, 2H, $J = 7,38$ Hz)	

Apêndice L. Dados de ^1H RMN dos produtos da reação entre **2,4DNFEF** (0.012 M) e NH_2OMe (2,02 M) em D_2O , $\text{pH}=9,0$ e $25\text{ }^\circ\text{C}$.



Comp.	^1H NMR δ (ppm)	
1	δ 4,08 (quint, 2H, $J = 7,04$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,37$ Hz), 8,56 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,37$ Hz e $J_{bx} = 3,03$ Hz), 8,91 (d, 1H, $J_{xb} = 3,03$ Hz)	
2	δ 7,52 (d, 1H, $J_{ab} = 9,60$ Hz), 8,37 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,60$ Hz e $J_{bx} = 2,75$ Hz), 9,06 (d, 1H, $J_{xb} = 2,75$ Hz)	
3	δ 3,80 (quint, 2H, $J = 7,38$ Hz)	
4	δ 6,74 (d, 1H, $J_{ab} = 9,62$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J_{ba} = 9,62$ Hz e $J_{bx} = 3,25$ Hz), 8,88 (d, 1H, $J_{xb} = 3,32$ Hz)	
5	δ 3,94 (quint, 2H, $J = 7,05$ Hz)	

Apêndice M. Fragmentograma de CG/EM do sinal do cromatograma (**Figura 18**) em $t_R=10,64$ min., indicado para ser o fosfato de etila silanizado (**FE**).



Apêndice N. Dados de mobilidade eletroforética (μ_e) para soluções contendo diferentes concentrações de sais, SB3-14 (0,05 M) e tetraborato de sódio ($3,0 \times 10^{-3}$ M), a 25 °C e pH=9,0.

Sal	[Sal], mM	$\mu_e, 10^{-5}$ $\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	Potencial (ζ), mV	[Sal], mM	$\mu_e, 10^{-5}$ $\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	Potencial (ζ), mV
NaF	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-19,819	-1,35
	2,0	-4,624	-1,06	24,0	-23,927	-1,49
	4,0	-8,097	-0,94	40,0	-28,772	-1,90
	8,0	-13,001	-1,05			
NaOH	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-0,874	-1,59
	2,0	-0,690	-1,25	24,0	-0,964	-1,75
	4,0	-0,610	-1,11	40,0	-1,232	-2,24
	8,0	-0,679	-1,24			
NaC₂H₃O₂	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-1,081	-1,97
	2,0	-0,619	-1,13	24,0	-1,306	-2,37
	4,0	-0,683	-1,24	40,0	-1,682	-3,06
	8,0	-0,810	-1,47			
NaCl	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-3,267	-5,94
	2,0	-1,124	-2,04	24,0	-4,070	-7,40
	4,0	-1,515	-2,75	40,0	-5,874	-10,68
	8,0	-2,158	-3,92			
NaBr	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-7,397	-13,45
	2,0	-2,055	-3,74	24,0	-8,893	-16,17
	4,0	-3,128	-5,69	40,0	-11,109	-20,20
	8,0	-5,071	-9,22			
NaNO₃	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-8,784	-15,97
	2,0	-2,552	-4,64	24,0	-10,697	-19,45
	4,0	-3,973	-7,22	40,0	-13,340	-24,25
	8,0	-6,031	-10,96			
NaI	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-17,725	-32,23
	2,0	-5,449	-9,91	24,0	-20,167	-36,67
	4,0	-8,463	-15,39	40,0	-23,684	-43,06
	8,0	-12,798	-23,27			
NaBF₄	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-20,172	-36,68
	2,0	-6,153	-11,19	32,0	-25,067	-45,58
	4,0	-9,611	-17,47	40,0	26,665	-48,48
	8,0	-14,898	-27,09			
NaC₇H₇SO₃	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-21,435	-38,97
	2,0	-5,272	-9,58	32,0	-26,128	-47,50
	4,0	-10,862	-19,75	40,0	-27,274	-49,59
	8,0	-15,033	-27,33			
NaSCN	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-22,873	-41,59
	2,0	-6,701	-12,18	24,0	-26,096	-47,45

Continua ...

	4,0	-11,272	-20,49	40,0	-29,430	-53,51
	8,0	-17,070	-31,04			
NaClO₄	0,0	-0,696	-1,26	16,0	-26,079	-47,42
	2,0	-7,583	-13,79	24,0	-28,813	-52,39
	4,0	-12,748	-23,18	40,0	-31,914	-58,02
	8,0	-19,899	-36,18			
NaPF₆	0,0	-0,696	-1,26	4,0	-12,247	-22,27
	2,0	-7,268	-13,21	8,0	-22,247	-40,45

Apêndice O. Dados de intensidade fluorescente do pireno ($2,0 \times 10^{-6}$ M) em função do aumento da concentração de **CDP** em solução de SB3-14 (0,05 M), na ausência e presença de tosilato ou perclorato de sódio (0,05 M), a $23,0 \pm 2,0$ °C.

Sal	[CDP], M	I (337 nm)	[CDP], M	I (337 nm)
0	0,0	807,20	$4,36 \times 10^{-4}$	1487,08
	$6,23 \times 10^{-5}$	934,58	$4,99 \times 10^{-4}$	1585,37
	$1,25 \times 10^{-4}$	1011,89	$5,61 \times 10^{-4}$	1710,55
	$1,87 \times 10^{-4}$	1089,61	$6,23 \times 10^{-4}$	1809,07
	$3,12 \times 10^{-4}$	1287,65		
NaC₇H₇SO₃ (0,05 M)	0,0	889,53	$3,12 \times 10^{-4}$	1268,80
	$6,25 \times 10^{-5}$	945,58	$3,75 \times 10^{-4}$	1403,10
	$1,25 \times 10^{-4}$	1014,44	$4,37 \times 10^{-4}$	1466,93
	$1,87 \times 10^{-4}$	1129,46	$5,00 \times 10^{-4}$	1593,30
	$2,50 \times 10^{-4}$	1180,90		
NaClO₄ (0,05 M)	0,0	807,20	$4,36 \times 10^{-4}$	1423,45
	$6,23 \times 10^{-5}$	934,58	$4,99 \times 10^{-4}$	1525,11
	$1,25 \times 10^{-4}$	984,29	$5,61 \times 10^{-4}$	1577,12
	$1,87 \times 10^{-4}$	1055,40	$6,23 \times 10^{-4}$	1802,41
	$3,12 \times 10^{-4}$	1171,20		

Apêndice P. Dados de k_{obs} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de ácidos, na presença de SB3-14 (0,05 M) e a 25,0 °C.

Ácido	[Ácido], M	k_{obs} , s ⁻¹	[Ácido], M	k_{obs} , s ⁻¹
HClO ₄	$4,81 \times 10^{-4}$	$2,79 \times 10^{-4}$	$9,63 \times 10^{-3}$	$2,47 \times 10^{-2}$
	$9,63 \times 10^{-4}$	$6,50 \times 10^{-4}$	$2,31 \times 10^{-2}$	$1,31 \times 10^{-1}$
	$1,93 \times 10^{-3}$	$1,79 \times 10^{-3}$	$4,82 \times 10^{-2}$	$4,24 \times 10^{-1}$
	$4,81 \times 10^{-3}$	$8,34 \times 10^{-3}$		
HNO ₃	$5,04 \times 10^{-4}$	$2,40 \times 10^{-4}$	$2,32 \times 10^{-2}$	$2,28 \times 10^{-2}$
	$1,01 \times 10^{-3}$	$5,11 \times 10^{-4}$	$5,04 \times 10^{-2}$	$6,75 \times 10^{-2}$
	$2,01 \times 10^{-3}$	$1,10 \times 10^{-3}$	$1,01 \times 10^{-1}$	$1,80 \times 10^{-1}$
	$5,04 \times 10^{-3}$	$3,65 \times 10^{-3}$	$2,01 \times 10^{-1}$	$4,54 \times 10^{-1}$
	$1,01 \times 10^{-2}$	$8,57 \times 10^{-3}$		
HBr	$4,99 \times 10^{-4}$	$2,49 \times 10^{-4}$	$2,29 \times 10^{-2}$	$1,72 \times 10^{-2}$
	$9,97 \times 10^{-4}$	$4,87 \times 10^{-4}$	$4,98 \times 10^{-2}$	$4,27 \times 10^{-2}$
	$1,99 \times 10^{-3}$	$1,37 \times 10^{-3}$	$9,97 \times 10^{-2}$	$1,63 \times 10^{-1}$
	$4,98 \times 10^{-3}$	$3,38 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-1}$	$2,74 \times 10^{-1}$
	$9,97 \times 10^{-3}$	$5,50 \times 10^{-3}$	$2,99 \times 10^{-1}$	$6,35 \times 10^{-1}$
HCl	$5,09 \times 10^{-4}$	$2,70 \times 10^{-4}$	$5,09 \times 10^{-2}$	$3,78 \times 10^{-2}$
	$1,02 \times 10^{-3}$	$4,44 \times 10^{-4}$	$1,02 \times 10^{-1}$	$8,94 \times 10^{-2}$
	$2,03 \times 10^{-3}$	$9,59 \times 10^{-4}$	$2,04 \times 10^{-1}$	$2,02 \times 10^{-1}$
	$5,09 \times 10^{-3}$	$2,56 \times 10^{-3}$	$3,00 \times 10^{-1}$	$3,47 \times 10^{-1}$
	$1,02 \times 10^{-2}$	$6,54 \times 10^{-3}$	$4,02 \times 10^{-1}$	$4,84 \times 10^{-1}$
	$2,29 \times 10^{-2}$	$1,51 \times 10^{-2}$	$5,09 \times 10^{-1}$	$7,77 \times 10^{-1}$

Apêndice Q. Dados de k_{obs} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de surfactante SB3-14, na presença de diferentes concentrações de HCl e a 25,0 °C.

[HCl], M	[SB3-14], M	k_{obs} , s ⁻¹	[SB3-14], M	k_{obs} , s ⁻¹
$1,0 \times 10^{-3}$	0	$4,07 \times 10^{-2}$	$3,30 \times 10^{-3}$	$8,77 \times 10^{-4}$
	$1,66 \times 10^{-4}$	$3,52 \times 10^{-2}$	$6,04 \times 10^{-3}$	$6,63 \times 10^{-4}$
	$3,32 \times 10^{-4}$	$1,62 \times 10^{-2}$	$1,00 \times 10^{-2}$	$5,36 \times 10^{-4}$
	$3,33 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	$4,60 \times 10^{-4}$
	$5,33 \times 10^{-4}$	$6,69 \times 10^{-3}$	$2,42 \times 10^{-2}$	$4,70 \times 10^{-4}$
	$6,66 \times 10^{-4}$	$3,41 \times 10^{-3}$	$2,95 \times 10^{-2}$	$4,53 \times 10^{-4}$
	$1,00 \times 10^{-3}$	$2,45 \times 10^{-3}$	$3,93 \times 10^{-2}$	$4,26 \times 10^{-4}$
	$2,00 \times 10^{-3}$	$1,29 \times 10^{-3}$	$4,91 \times 10^{-2}$	$4,19 \times 10^{-4}$
$5,0 \times 10^{-3}$	0	$1,89 \times 10^{-1}$	$6,00 \times 10^{-3}$	$3,74 \times 10^{-3}$
	$2,00 \times 10^{-4}$	$1,73 \times 10^{-1}$	$8,00 \times 10^{-3}$	$3,29 \times 10^{-3}$
	$4,00 \times 10^{-4}$	$5,94 \times 10^{-2}$	$1,00 \times 10^{-2}$	$3,10 \times 10^{-3}$
	$6,00 \times 10^{-4}$	$2,62 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	$2,62 \times 10^{-3}$
	$8,00 \times 10^{-4}$	$1,94 \times 10^{-2}$	$3,00 \times 10^{-2}$	$2,58 \times 10^{-3}$
	$1,00 \times 10^{-3}$	$1,23 \times 10^{-2}$	$4,00 \times 10^{-2}$	$2,52 \times 10^{-3}$
	$2,00 \times 10^{-3}$	$6,47 \times 10^{-3}$	$5,00 \times 10^{-2}$	$2,44 \times 10^{-3}$
	$4,00 \times 10^{-3}$	$4,42 \times 10^{-3}$		

Apêndice R. Dados de k_{obs} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de surfactante SB3-X, na presença de HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a $25,0$ °C.

Surfactante	[SB3-X], M	$k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$	[SB3-X], M	$k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$
SB3-14	0	$4,07 \times 10^{-2}$	$3,30 \times 10^{-3}$	$8,77 \times 10^{-4}$
	$1,66 \times 10^{-4}$	$3,52 \times 10^{-2}$	$6,04 \times 10^{-3}$	$6,63 \times 10^{-4}$
	$3,32 \times 10^{-4}$	$1,62 \times 10^{-2}$	$1,00 \times 10^{-2}$	$5,36 \times 10^{-4}$
	$3,33 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	$4,60 \times 10^{-4}$
	$5,33 \times 10^{-4}$	$6,69 \times 10^{-3}$	$2,42 \times 10^{-2}$	$4,70 \times 10^{-4}$
	$6,66 \times 10^{-4}$	$3,41 \times 10^{-3}$	$2,95 \times 10^{-2}$	$4,53 \times 10^{-4}$
	$1,00 \times 10^{-3}$	$2,45 \times 10^{-3}$	$3,93 \times 10^{-2}$	$4,26 \times 10^{-4}$
	$2,00 \times 10^{-3}$	$1,29 \times 10^{-3}$	$4,91 \times 10^{-2}$	$4,19 \times 10^{-4}$
SB3-12	0	$4,07 \times 10^{-2}$	$6,54 \times 10^{-3}$	$1,26 \times 10^{-3}$
	$3,30 \times 10^{-4}$	$3,73 \times 10^{-2}$	$9,93 \times 10^{-3}$	$9,04 \times 10^{-4}$
	$6,60 \times 10^{-4}$	$3,48 \times 10^{-2}$	$1,32 \times 10^{-2}$	$7,51 \times 10^{-4}$
	$1,32 \times 10^{-3}$	$3,41 \times 10^{-2}$	$1,98 \times 10^{-2}$	$8,46 \times 10^{-4}$
	$1,98 \times 10^{-3}$	$2,56 \times 10^{-2}$	$2,98 \times 10^{-2}$	$6,71 \times 10^{-4}$
	$3,27 \times 10^{-3}$	$6,62 \times 10^{-3}$	$3,97 \times 10^{-2}$	$5,83 \times 10^{-4}$
	$4,54 \times 10^{-3}$	$2,28 \times 10^{-3}$	$5,96 \times 10^{-2}$	$5,69 \times 10^{-4}$
	SB3-10	0	$4,07 \times 10^{-2}$	$2,77 \times 10^{-3}$
$2,12 \times 10^{-3}$		$3,62 \times 10^{-2}$	$3,16 \times 10^{-3}$	$2,64 \times 10^{-3}$
$2,65 \times 10^{-3}$		$3,49 \times 10^{-2}$	$3,56 \times 10^{-2}$	$1,86 \times 10^{-3}$
$1,06 \times 10^{-2}$		$1,74 \times 10^{-2}$	$4,00 \times 10^{-2}$	$1,64 \times 10^{-3}$
$1,41 \times 10^{-2}$		$1,27 \times 10^{-2}$	$4,94 \times 10^{-2}$	$1,25 \times 10^{-3}$
$1,76 \times 10^{-2}$		$8,22 \times 10^{-3}$	$5,89 \times 10^{-2}$	$1,12 \times 10^{-3}$
$2,37 \times 10^{-2}$		$5,63 \times 10^{-3}$		

Apêndice S. Dados de k_{obs} e $\log k_{\text{rel}}$ para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de SB3-14, na presença de Na_2PF_6 (0,01 M) e/ou NaClO_4 (0,05 M), a $25,0$ °C e HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M).

Sal	[SB3-14], M	$k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$	$\log k_{\text{rel}}$	[SB3-14], M	$k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$	$\log k_{\text{rel}}$
NaClO₄ (*)	0	$1,91 \times 10^{-1}$	0	$3,00 \times 10^{-3}$	$5,91 \times 10^{-2}$	$-5,10 \times 10^{-1}$
	$1,01 \times 10^{-4}$	$1,68 \times 10^{-1}$	$-5,74 \times 10^{-2}$	$5,00 \times 10^{-3}$	$5,77 \times 10^{-2}$	$-5,21 \times 10^{-1}$
	$2,53 \times 10^{-4}$	$1,03 \times 10^{-1}$	$-2,69 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-2}$	$5,56 \times 10^{-2}$	$-5,37 \times 10^{-1}$
	$5,06 \times 10^{-4}$	$7,68 \times 10^{-2}$	$-3,97 \times 10^{-1}$	$3,00 \times 10^{-2}$	$4,71 \times 10^{-2}$	$-6,09 \times 10^{-1}$
	$1,01 \times 10^{-3}$	$6,13 \times 10^{-2}$	$-4,94 \times 10^{-1}$	$5,00 \times 10^{-2}$	$3,95 \times 10^{-2}$	$-6,86 \times 10^{-1}$
NaClO₄ + Na₂PF₆ (**)	0	$3,92 \times 10^{-1}$	0	$1,50 \times 10^{-2}$	$3,27 \times 10^{-1}$	$-7,79 \times 10^{-2}$
	$2,00 \times 10^{-3}$	$3,34 \times 10^{-1}$	$-6,90 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	$3,14 \times 10^{-1}$	$-9,58 \times 10^{-2}$
	$4,00 \times 10^{-3}$	$3,27 \times 10^{-1}$	$-7,84 \times 10^{-2}$	$3,00 \times 10^{-2}$	$3,12 \times 10^{-1}$	$-9,87 \times 10^{-2}$
	$6,00 \times 10^{-3}$	$3,23 \times 10^{-1}$	$-8,36 \times 10^{-2}$	$4,00 \times 10^{-2}$	$3,00 \times 10^{-1}$	$-1,15 \times 10^{-1}$
	$8,00 \times 10^{-3}$	$3,22 \times 10^{-1}$	$-8,45 \times 10^{-2}$	$5,00 \times 10^{-2}$	$2,99 \times 10^{-1}$	$-1,18 \times 10^{-1}$
	$1,00 \times 10^{-2}$	$3,19 \times 10^{-1}$	$-8,97 \times 10^{-2}$			

* $k_{\text{rel}} = k_{\text{obs}} / 1,91 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$ e ** $k_{\text{rel}} = k_{\text{obs}} / 3,92 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$

Apêndice T. Dados de k_{obs} e k_{rel} para a hidrólise do 2-(*p*-heptoxifenil)-1,3-dioxolano (HFD, $1,10 \times 10^{-5}$ M) em função da concentração de sais, na presença de SB3-14 (0,05 M), HCl ($5,0 \times 10^{-3}$ M) e a 25,0 °C.

Sal	[Sal], M	k_{obs} , s ⁻¹	log k_{rel} *	[Sal], M	k_{obs} , s ⁻¹	log k_{rel} *
NaCl	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$3,77 \times 10^{-2}$	$3,48 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-1}$
	$4,95 \times 10^{-3}$	$2,66 \times 10^{-3}$	$2,65 \times 10^{-2}$	$4,86 \times 10^{-2}$	$3,63 \times 10^{-3}$	$1,61 \times 10^{-1}$
	$1,00 \times 10^{-2}$	$2,85 \times 10^{-3}$	$5,69 \times 10^{-2}$	$5,96 \times 10^{-2}$	$3,74 \times 10^{-3}$	$1,75 \times 10^{-1}$
	$1,59 \times 10^{-2}$	$3,01 \times 10^{-3}$	$8,01 \times 10^{-2}$	$7,00 \times 10^{-2}$	$4,07 \times 10^{-3}$	$2,11 \times 10^{-1}$
	$2,00 \times 10^{-2}$	$3,07 \times 10^{-3}$	$8,88 \times 10^{-2}$	$8,00 \times 10^{-2}$	$4,10 \times 10^{-3}$	$2,15 \times 10^{-1}$
	$2,68 \times 10^{-2}$	$3,26 \times 10^{-3}$	$1,15 \times 10^{-1}$	$9,00 \times 10^{-2}$	$4,13 \times 10^{-3}$	$2,18 \times 10^{-1}$
	$3,50 \times 10^{-2}$	$3,50 \times 10^{-3}$	$1,46 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-1}$	$4,31 \times 10^{-3}$	$2,37 \times 10^{-1}$
NaBr	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$4,00 \times 10^{-2}$	$4,86 \times 10^{-3}$	$2,89 \times 10^{-1}$
	$2,00 \times 10^{-3}$	$2,79 \times 10^{-3}$	$4,75 \times 10^{-2}$	$5,00 \times 10^{-2}$	$5,19 \times 10^{-3}$	$3,17 \times 10^{-1}$
	$5,00 \times 10^{-3}$	$3,11 \times 10^{-3}$	$9,46 \times 10^{-2}$	$6,00 \times 10^{-2}$	$5,12 \times 10^{-3}$	$3,11 \times 10^{-1}$
	$1,00 \times 10^{-2}$	$3,53 \times 10^{-3}$	$1,50 \times 10^{-1}$	$7,00 \times 10^{-2}$	$5,25 \times 10^{-3}$	$3,22 \times 10^{-1}$
	$1,50 \times 10^{-2}$	$3,84 \times 10^{-3}$	$1,86 \times 10^{-1}$	$8,00 \times 10^{-2}$	$5,76 \times 10^{-3}$	$3,62 \times 10^{-1}$
	$2,00 \times 10^{-2}$	$4,08 \times 10^{-3}$	$2,12 \times 10^{-1}$	$9,00 \times 10^{-2}$	$5,47 \times 10^{-3}$	$3,40 \times 10^{-1}$
	$2,50 \times 10^{-2}$	$4,40 \times 10^{-3}$	$2,45 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-1}$	$5,95 \times 10^{-3}$	$3,76 \times 10^{-1}$
NaNO ₃	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$4,00 \times 10^{-2}$	$6,80 \times 10^{-3}$	$4,35 \times 10^{-1}$
	$5,00 \times 10^{-3}$	$3,14 \times 10^{-3}$	$9,97 \times 10^{-2}$	$5,00 \times 10^{-2}$	$6,74 \times 10^{-3}$	$4,30 \times 10^{-1}$
	$1,00 \times 10^{-2}$	$3,76 \times 10^{-3}$	$1,77 \times 10^{-1}$	$6,00 \times 10^{-2}$	$7,70 \times 10^{-3}$	$4,89 \times 10^{-1}$
	$1,50 \times 10^{-2}$	$4,27 \times 10^{-3}$	$2,32 \times 10^{-1}$	$7,00 \times 10^{-2}$	$7,56 \times 10^{-3}$	$4,80 \times 10^{-1}$
	$2,00 \times 10^{-2}$	$4,95 \times 10^{-3}$	$2,97 \times 10^{-1}$	$8,00 \times 10^{-2}$	$8,28 \times 10^{-3}$	$5,20 \times 10^{-1}$
	$2,60 \times 10^{-2}$	$5,28 \times 10^{-3}$	$3,25 \times 10^{-1}$	$9,00 \times 10^{-2}$	$8,67 \times 10^{-3}$	$5,40 \times 10^{-1}$
	$3,20 \times 10^{-2}$	$5,66 \times 10^{-3}$	$3,55 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-1}$	$8,41 \times 10^{-3}$	$5,27 \times 10^{-1}$
NaBF ₄	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$2,04 \times 10^{-2}$	$9,76 \times 10^{-3}$	$5,92 \times 10^{-1}$
	$1,02 \times 10^{-3}$	$4,08 \times 10^{-3}$	$2,13 \times 10^{-1}$	$3,06 \times 10^{-2}$	$1,21 \times 10^{-2}$	$6,84 \times 10^{-1}$
	$2,04 \times 10^{-3}$	$4,45 \times 10^{-3}$	$2,50 \times 10^{-1}$	$4,09 \times 10^{-2}$	$1,46 \times 10^{-2}$	$7,66 \times 10^{-1}$
	$4,09 \times 10^{-3}$	$5,05 \times 10^{-3}$	$3,05 \times 10^{-1}$	$5,11 \times 10^{-2}$	$1,59 \times 10^{-2}$	$8,04 \times 10^{-1}$
	$6,13 \times 10^{-3}$	$5,83 \times 10^{-3}$	$3,68 \times 10^{-1}$	$6,13 \times 10^{-2}$	$1,77 \times 10^{-2}$	$8,51 \times 10^{-1}$
	$8,17 \times 10^{-3}$	$6,31 \times 10^{-3}$	$4,02 \times 10^{-1}$	$7,15 \times 10^{-2}$	$1,93 \times 10^{-2}$	$8,87 \times 10^{-1}$
	$1,02 \times 10^{-2}$	$7,02 \times 10^{-3}$	$4,49 \times 10^{-1}$	$9,20 \times 10^{-2}$	$2,16 \times 10^{-2}$	$9,36 \times 10^{-1}$
$1,53 \times 10^{-2}$	$8,28 \times 10^{-3}$	$5,20 \times 10^{-1}$	$1,02 \times 10^{-1}$	$2,28 \times 10^{-2}$	$9,60 \times 10^{-1}$	
NaC ₇ H ₇ SO ₃	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$4,04 \times 10^{-2}$	$1,79 \times 10^{-2}$	$8,55 \times 10^{-1}$
	$3,37 \times 10^{-3}$	$5,03 \times 10^{-3}$	$3,04 \times 10^{-1}$	$5,05 \times 10^{-2}$	$2,08 \times 10^{-2}$	$9,21 \times 10^{-1}$
	$6,73 \times 10^{-3}$	$6,10 \times 10^{-3}$	$3,87 \times 10^{-1}$	$6,73 \times 10^{-2}$	$2,54 \times 10^{-2}$	1,01
	$1,01 \times 10^{-2}$	$7,44 \times 10^{-3}$	$4,74 \times 10^{-1}$	$8,42 \times 10^{-2}$	$2,73 \times 10^{-2}$	1,04
	$2,02 \times 10^{-2}$	$1,21 \times 10^{-2}$	$6,83 \times 10^{-1}$	$1,01 \times 10^{-1}$	$2,98 \times 10^{-2}$	1,08
	$3,03 \times 10^{-2}$	$1,63 \times 10^{-2}$	$8,15 \times 10^{-1}$			
NaI	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$5,00 \times 10^{-2}$	$2,48 \times 10^{-2}$	$9,97 \times 10^{-1}$
	$5,00 \times 10^{-3}$	$8,14 \times 10^{-3}$	$5,13 \times 10^{-1}$	$6,00 \times 10^{-2}$	$2,61 \times 10^{-2}$	1,02
	$1,00 \times 10^{-2}$	$1,14 \times 10^{-2}$	$6,58 \times 10^{-1}$	$7,00 \times 10^{-2}$	$2,93 \times 10^{-2}$	1,07
	$2,00 \times 10^{-2}$	$1,59 \times 10^{-2}$	$8,04 \times 10^{-1}$	$8,00 \times 10^{-2}$	$2,83 \times 10^{-2}$	1,05
	$3,00 \times 10^{-2}$	$1,89 \times 10^{-2}$	$8,79 \times 10^{-1}$	$9,00 \times 10^{-2}$	$2,98 \times 10^{-2}$	1,08
	$4,00 \times 10^{-2}$	$1,84 \times 10^{-2}$	$8,68 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-1}$	$3,19 \times 10^{-2}$	1,11
NaClO ₄	0	$2,50 \times 10^{-3}$	0	$3,53 \times 10^{-2}$	$3,77 \times 10^{-2}$	1,18

Continua ...

	2,00 x10 ⁻³	4,27 x10 ⁻³	2,32 x10 ⁻¹	4,00 x10 ⁻²	3,72 x10 ⁻²	1,17
	5,00 x10 ⁻³	7,21 x10 ⁻³	4,60 x10 ⁻¹	4,50 x10 ⁻²	3,92 x10 ⁻²	1,20
	7,00 x10 ⁻³	9,29 x10 ⁻³	5,70 x10 ⁻¹	5,03 x10 ⁻²	4,88 x10 ⁻²	1,29
	1,00 x10 ⁻²	1,48 x10 ⁻²	7,72 x10 ⁻¹	6,00 x10 ⁻²	4,55 x10 ⁻²	1,26
	1,50 x10 ⁻²	2,12 x10 ⁻²	9,28 x10 ⁻¹	7,00 x10 ⁻²	5,36 x10 ⁻²	1,33
	2,00 x10 ⁻²	2,40 x10 ⁻²	9,82 x10 ⁻¹	8,00 x10 ⁻²	5,29 x10 ⁻²	1,32
	2,70 x10 ⁻²	2,80 x10 ⁻²	1,05	1,00 x10 ⁻¹	5,66 x10 ⁻²	1,35
NaPF₆	0	2,50 x10 ⁻³	0	1,85 x10 ⁻²	2,88 x10 ⁻²	1,06
	9,24 x10 ⁻⁴	3,87 x10 ⁻³	1,89 x10 ⁻¹	2,77 x10 ⁻²	4,12 x10 ⁻²	1,22
	1,85 x10 ⁻³	4,63 x10 ⁻³	2,68 x10 ⁻¹	3,69 x10 ⁻²	5,40 x10 ⁻²	1,33
	3,69 x10 ⁻³	5,94 x10 ⁻³	3,76 x10 ⁻¹	4,62 x10 ⁻²	6,34 x10 ⁻²	1,40
	5,23 x10 ⁻³	8,07 x10 ⁻³	5,09 x10 ⁻¹	5,54 x10 ⁻²	8,36 x10 ⁻²	1,52
	7,08 x10 ⁻³	1,08 x10 ⁻²	6,35 x10 ⁻¹	6,46 x10 ⁻²	8,70 x10 ⁻²	1,54
	9,24 x10 ⁻³	1,29 x10 ⁻²	7,12 x10 ⁻¹	7,08 x10 ⁻²	9,44 x10 ⁻²	1,58
	1,11 x10 ⁻²	1,64 x10 ⁻²	8,17 x10 ⁻¹	8,00 x10 ⁻²	1,04 x10 ⁻¹	1,62
	1,38 x10 ⁻²	2,06 x10 ⁻²	9,15 x10 ⁻¹	9,24 x10 ⁻²	1,05 x10 ⁻¹	1,62

* $k_{rel} = k_{obs} / 2,50 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

ARTIGOS PUBLICADOS

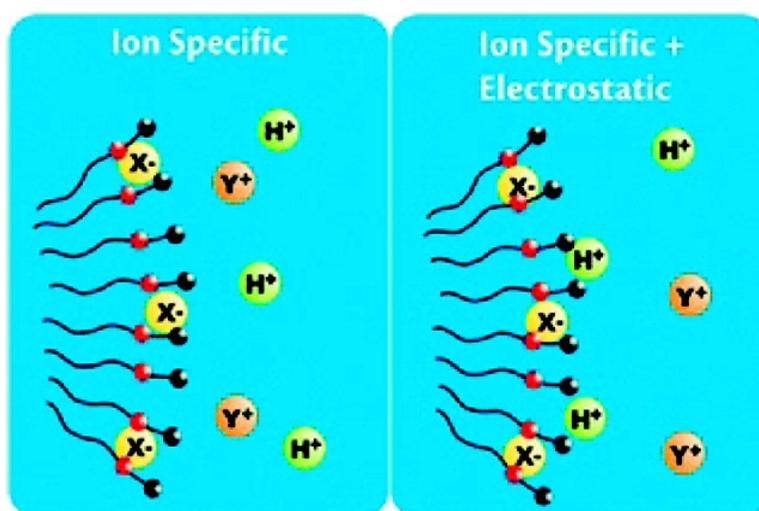
- KIRBY, A. J.; MANFREDI, A. M.; SOUZA, B. S.; MEDEIROS, M.; PRIEBE, J. P.; BRANDÃO, T. A. S.; NOME, F. Reactions of Alpha-nucleophiles with a Model Phosphate Diester. *ARKIVOC*. v.2009, p.28-38, 2009.
- KIRBY, A. J.; SOUZA, B. S.; MEDEIROS, M.; PRIEBE, J. P.; MANFREDI, A. M.; NOME, F. Hydroxylamine as an Oxygen Nucleophile. Chemical Evidence from its Reaction with a Phosphate Triester. *Chemical Communications*. p.4428-4429, 2008.
- PRIEBE, J. P.; SATNAMI, M. L.; TONDO, D. W.; SOUZA, B. S.; PRIEBE, J. M.; MICKE, G. A.; COSTA, A. C. O.; FIEDLER, H. D.; BUNTON, C. A.; NOME, F. The Chameleon-like Nature of Zwitterionic Micelles: The Intrinsic Relationship of Anion and Cation Binding in Sulfobetaine Micelles. *Journal of Physical Chemistry. B*. v.112, p.14373-14378, 2008.
- TONDO, D. W.; PRIEBE, J. M.; SOUZA, B. S.; PRIEBE, J. P.; BUNTON, C. A.; NOME, F. The Chameleon-like Nature of Zwitterionic Micelles. Control of Anion and Cation Binding in Sulfobetaine Micelles. Effects on Acid Equilibria and Rates. *Journal of Physical Chemistry. B*. v.111, p.11867-1869, 2007.

The Chameleon-like Nature of Zwitterionic Micelles: The Intrinsic Relationship of Anion and Cation Binding in Sulfobetaine Micelles

Jacks P. Priebe, Manmohan Lal Satnami, Daniel W. Tondo, Bruno S. Souza, Jonas M. Priebe, Gustavo A. Micke, Ana C. O. Costa, Haidi D. Fiedler, Clifford A. Bunton, and Faruk Nome

J. Phys. Chem. B, **2008**, 112 (46), 14373-14378 • DOI: 10.1021/jp801337n • Publication Date (Web): 27 June 2008

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on November 16, 2008



More About This Article

Additional resources and features associated with this article are available within the HTML version:

- Supporting Information
- Access to high resolution figures
- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article

[View the Full Text HTML](#)

The Chameleon-like Nature of Zwitterionic Micelles: The Intrinsic Relationship of Anion and Cation Binding in Sulfobetaine Micelles[†]

Jacks P. Priebe,[‡] Manmohan Lal Satnami,[‡] Daniel W. Tondo,[‡] Bruno S. Souza,[‡]
Jonas M. Priebe,[‡] Gustavo A. Micke,[‡] Ana C. O. Costa,[‡] Haidi D. Fiedler,[‡]
Clifford A. Bunton,[§] and Faruk Nome^{*‡}

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC 88040-900, Brazil, and
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, Santa Barbara, California 93106

Received: February 14, 2008; Revised Manuscript Received: April 15, 2008

The rate of specific hydrogen ion-catalyzed hydrolysis of 2-(*p*-heptoxyphenyl)-1,3-dioxolane and acid–base equilibrium of 4-carboxy-1-*n*-dodecylpyridinium in zwitterionic micelles of SB3-14, C₁₄H₂₉NMe₂⁺(CH₂)₃SO₃[−] are controlled by NaClO₄, which induces anionic character and uptake of H₃O⁺ in the micelles. Other salts, e.g., NaF, NaCl, NaBr, NaNO₃, NaI, NaBF₄, have similar, but smaller, effects on the uptake of H₃O⁺. Salt effects upon zeta potentials of SB3-14 micelles, estimated by capillary electrophoresis, are anion specific, and the anion order is similar to that of the rates of acid hydrolysis and of acid–base equilibria. Fluorescence quenching shows that the micellar aggregation number is not very sensitive to added salts, consistent with electrophoretic evidence. These specific anion effects follow the Hofmeister series and are related to anion hydration free energies.

1. Introduction

Observations that acid–base equilibria are controlled by ionic micelles and other association colloids were explained by Hartley in terms of attractive or repulsive interactions between ions and the micelles. The subsequent availability of relatively cheap electronic spectrometers allowed micellar effects upon the kinetics of bimolecular ionic reactions in water to be studied in detail. The rules that Hartley had applied to ionic equilibria also applied to kinetics, and it was recognized that organic compounds could be taken up by micelles, which attracted counterionic and repelled coionic reagents with control of reaction rate. Monographs, of which Janos Fendler was coauthor or author, had a major impact on the development of an understanding of these micellar rate effects.^{1,2}

A significant amount of contemporary work was summarized, with especial emphasis on the roles of reactant transfer between the solvent, which could be water or, with reverse micelles, an apolar organic compound, and reactivities in the two reaction regions.^{1–5} These compilations also related reactivities to physical properties of micelles and other association colloids, and had a significant effect on the general area of investigation. There was a clear relationship between reaction rates, or equilibria, and both the charge type of the reaction and micellar charge, in that, as expected, rates of many ionic reactions are insensitive to nonionic association colloids. However, assemblies of aqueous zwitterionic surfactants, with no overall charge, increase rates of some ionic reactions, although, at least for bimolecular reactions with anions, they are less effective in this regard than cationic micelles.^{6–8}

There is considerable evidence from studies of physical properties, as well as rate effects, that the affinity of sulfobetaine micelles toward anions increases sharply with decreasing ionic charge density, following the Hofmeister series or the Pearson

hard–soft classification.^{9,10} It is important to note that, in the examination of electrolyte effects in aqueous micelles, interactions with ions affect the properties of micelles as reaction media, but generally these medium effects are much less important than those related to the dependence of bimolecular reaction rates or equilibria on local ionic concentrations in the micellar pseudophase.^{1–4,10} For example, ClO₄[−] is much more effective than Br[−] or Cl[−] in developing anionoid character in sulfobetaine micelles to the extent that H₃O⁺, for example, becomes associated with the micelle.^{6–8,10} It is therefore possible, by choice of added electrolyte, to carry out either acid-catalyzed reactions or anionic nucleophilic substitutions in a zwitterionic sulfobetaine micelle, despite the absence of overall charge.

2. Experimental Section

2.1. Materials. We used *N*-tetradecyl-*N,N*-dimethylammonio-1-propanesulfonate (SB3-14) (Sigma) as the surfactant and pyrene (Aldrich) as the fluorescent probe. Preparation and purification of 2-(*p*-heptoxyphenyl)-1,3-dioxolane (HPD) followed previously described procedures.¹¹ 4-Carboxy-1-*n*-dodecylpyridinium (DPC) was synthesized as described¹² (mp 189 °C, dec.), ¹H NMR spectrum (CDCl₃, 400 MHz), δ, ppm: 8.61 d (2H), 8.42 d (2H), 4.64 t (2H), 2.04 m (2H), 1.36 m (2H), 1.25 m (16H), 0.88, t (3H). Other reagents and solvents were of analytical grade and were used without further purification.

In general, solutions were prepared immediately before use, and all potentiometric and pH measurements were made with a Metrohm, model 713, pH-meter, calibrated with standard buffers, pH 7.00 and 9.00 (Carlo Erba), and all measurements were at 25.0 °C.

2.2. Capillary Electrophoresis. Experiments were carried out on an Agilent CE^{3D} capillary electrophoresis system, with on-column diode-array detection at 25 °C, as previously described, and normally the electropherograms were monitored at 272 nm.¹³ Samples were introduced by hydrodynamic injection at 50 mbar/5 s. Fused-silica capillaries (Polymicro Technologies) total length 60.0 cm, effective length 51.5 cm,

[†] Part of the “Janos H. Fendler Memorial Issue”.

* Corresponding author. E-mail: faruk@qmc.ufsc.br.

[‡] Universidade Federal de Santa Catarina.

[§] University of California.

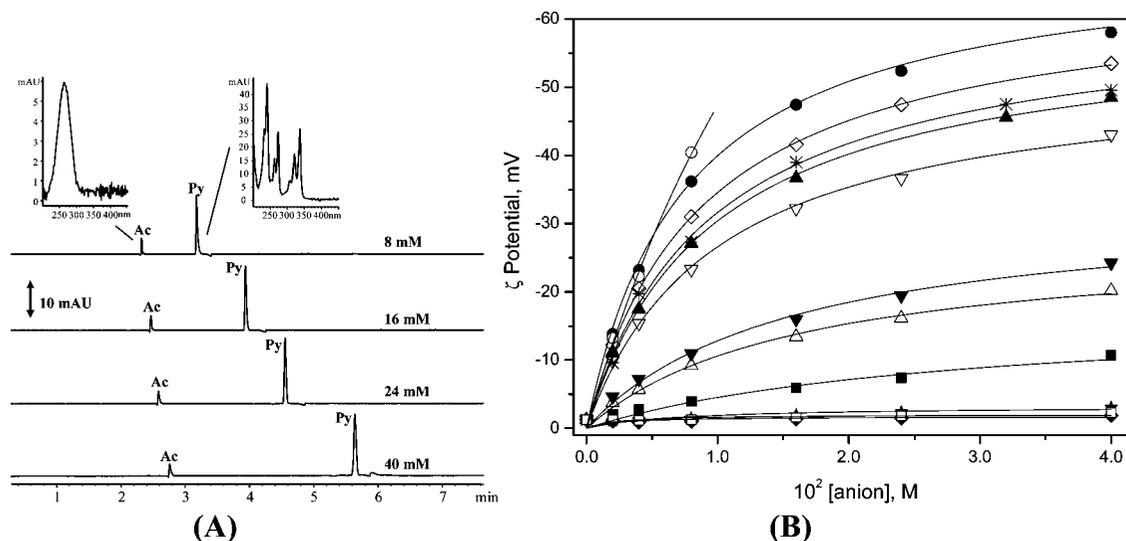


Figure 1. (A) Typical electropherograms obtained in the presence of 0.05 M SB3-14 with NaClO₄ running electrolyte, at 25.0 °C, 3×10^{-3} M sodium tetraborate, pH 9.0. Peaks: Ac = acetone; Py = pyrene. (B) Effect of added NaF (◆), NaOH (□), NaC₂H₃O₂ (★), NaCl (■), NaBr (△), NaNO₃ (▼), NaI (▽), NaBF₄ (▲), NaC₇H₇SO₃ (*), NaSCN (◇), NaClO₄ (●), and NaPF₆ (○) on zeta potentials of an SB3-14 micelle, at 25.0 °C, 0.05 M SB3-14, 3×10^{-3} M sodium tetraborate, pH 9.0.

and 50 μm i.d. were used. The electrophoresis system was operated under normal polarity and constant 30 kV. The capillary was conditioned by flushes of 1 M NaOH (5 min), deionized water (5 min) and electrolyte solution (10 min). Between experiments, the capillary was reconditioned by a pressure flush with the electrolyte containing 3 mM sodium borate (2 min). The mobility of the micelles was monitored by following the migration of micellar-bound pyrene (1 μM), and acetone (0.1%) was used as the electroosmotic flow marker.

2.3. Kinetics. Reactions were monitored spectrophotometrically in aqueous solutions of SB3-14 and 0–0.1 M electrolyte, at 25.0 °C, in a UV–vis spectrophotometer, by increasing the absorbance at 286 nm with the addition of 30 μL of HPD (in acetonitrile) to 3 mL of reaction solution so that $[\text{HPD}] = 1.1 \times 10^{-5}$ M. Temperatures in quartz cuvettes were controlled with a thermostatted water-jacketed cell holder. Absorbance-versus-time data were stored directly on a microcomputer, and first-order rate constants, k_{obs} , were estimated from linear plots of $\ln(A_{\infty} - A_t)$ against time for at least 90% of the reaction by using an iterative least-squares program; correlation coefficients were >0.999 for all kinetic runs.

2.4. Fluorescence Measurements. Fluorescence quenching of pyrene by DPC was monitored in a Varian Cary Eclipse spectrofluorimeter. The probe concentration was low enough (2×10^{-6} M) to avoid excimer formation, and the quencher concentration was varied from 6×10^{-5} to 5×10^{-4} M. The $[\text{pyrene}]/[\text{micelles}]$ and $[\text{quencher}]/[\text{micelles}]$ values were low enough to ensure Poisson distributions.¹⁴ An excitation wavelength of 337 nm and an emission wavelength of 394 nm were used.

3. Results and Discussion

Interaction of Anions and SB3-14. The distribution of anions between aqueous and micellar regions can be monitored by capillary electrophoresis,¹³ and the electrophoretic mobility of the micelle (μ , $\text{m}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$) is given by

$$\mu = \frac{L_{\text{eff}}}{E} \left(\frac{1}{t_{\text{app}}} - \frac{1}{t_{\text{eo}}} \right) \quad (1)$$

where E is the applied electric field strength (V m^{-1}), L_{eff} is the effective length of the capillary, and t_{app} and t_{eo} are the

migration times of the micelle and the electroosmotic flow, respectively. Figure 1A shows typical electropherograms of acetone (as the electroosmotic flow marker) and pyrene (as the micelle marker) in electrolytes in the presence of 0.050 M SB3-14 and varying concentrations of perchlorate (from 0.008 to 0.040 M). The separation was conducted under counter-electroosmotic flow and monitored at 272 nm, and the ultraviolet spectra of standards shown in Figure 1B indicate that the concentration of perchlorate ion has a significant effect on micellar mobility.

When the zeta potential (ξ) is not very high, Henry's equation (eq 2) relates that of the micelle (ξ_{m}) to its mobility:

$$\xi_{\text{m}} = \mu \eta / \epsilon_0 \epsilon f(\kappa R_{\text{m}}) \quad (2)$$

where η is the medium viscosity, $f(\kappa R_{\text{m}})$ corresponds to Henry's function, κ is the Debye–Hückel shielding parameter (m^{-1}), R_{m} is the radius of the spherical SB3-14 micelle, and ϵ_0 and ϵ correspond to the permittivity of the vacuum and the relative permittivity of the solvent. In the binding experiments, ionic strengths were 0.002–0.04 M, and κ values range between 1.5×10^8 and $6.6 \times 10^8 \text{ m}^{-1}$. As previously described, R_{m} of the zwitterionic SB3-14 micelle is ca. 26 \AA ,^{6b,c,13} and $f(\kappa R_{\text{m}})$ is 0.73.^{6d,13}

The dependence of ξ of the micelle on the concentration of added salt shows that the negative charge in the micellar pseudophase increases as a function of the concentration of added anion, tending to saturation at high [anion]. The results for a variety of anions in Figure 1B show that the maximum zeta potential is strongly anion specific.

The dependence of the micellar zeta potential, ξ_{m} , on the concentration of added anion fits equation 3,

$$\xi_{\text{m}} = \frac{\xi_{\text{max}} B [\text{anion}]}{1 + B [\text{anion}]} \quad (3)$$

where the anion specific term ξ_{max} corresponds to the maximum value of ξ_{m} in the presence of added anion, and B describes the change in potential in the sulfobetaine micelle as a function of added anion. Since the critical micellar concentration (cmc) of the SB3-14 sulfobetaine is sufficiently low (2.2×10^{-4} M), any electrolyte effect on the cmc should be unimportant. Values

TABLE 1: Anion Effects on Zeta Potentials and B Constants from Capillary Electrophoresis

anion	ξ_{\max} , mV	B , M ⁻¹	$\Delta G_{\text{tr}}^{\circ}$, kJ mol ⁻¹	P_{anion}
hexafluorophosphate	-78.1	c.a. 150	-12.7	169
perchlorate	-69.8	134	-11.4	97.6
thiocyanate	-64.9	114	-10.6	70.9
tosylate	-61.5	106	-9.99	56.5
tetrafluoroborate	-59.4	105	-9.65	49.2
iodide	-52.7	102	-8.60	31.8
nitrate	-32.9	64	-5.35	8.7
bromide	-27.7	62	-4.50	6.2
chloride	-17.1	36	-2.78	1.1
acetate	-3.2		-0.53	1.2
hydroxide	-2.0		-0.33	1.1
fluoride	-1.7		-0.28	1.1

of ξ_m increase from near zero, in borate buffer, to significantly negative values with added anions, reflecting the change in the zwitterionic micelle, which, as a result of anion binding, becomes progressively anionoid up to a maximum given by ξ_{\max} (Figure 1) and, on the assumption that the shear plane of micelles corresponds to the physical headgroup surface, $\xi_{\max} = \psi_o$, i.e., as discussed by Mysels,¹⁵ the zeta potential approximately equals the electrostatic potential. Calculated values of B and ξ_{\max} for interactions between various anions and the SB3-14 zwitterionic micelle are in Table 1.

Saturation follows similar dependences in terms of the total [anion], except for the more hydrophilic, high charge density ions. Values of B are not very anion sensitive, with an average value of $K = 90.4 \pm 32.7$ for all the anions in Table 1 for which B values are available. We cannot estimate reliable values of B for very hydrophilic ions, mostly because changes in ξ_m (Figure 1) are small; therefore the reported values of ξ_{\max} for acetate, F⁻ and OH⁻ correspond to the detected ξ_m in the presence of 0.04 M of the corresponding salt and are only approximate for these anions. The reported ξ_{\max} for PF₆⁻ was extrapolated under conditions where only a limited concentration range could be examined (Figure 1), and the reported ξ_{\max} is only approximate (Table 1). The maximum value of ξ_m strongly depends on the nature of the anion and its affinity for the zwitterionic micelle, indicating that anion specific interactions control properties of the micellar interface. Hydrophilic anions are weakly incorporated in the zwitterionic SB3-14 micelle, and larger, lower charge density anions such as PF₆⁻ and ClO₄⁻ markedly increase negative zeta potentials (Figure 1). Tosylate anion is large and polarizable with a high affinity for the cationic moiety of trimethylalkyl ammonium surfactants, similarly to other large aromatic organic anions.^{3d,5c} The maximum zeta potential follows an anion order similar to that previously observed from the use of specific ion electrodes.⁸

As shown previously, with constant micellar size, the increase in zeta potential follows the extent of anion incorporation.^{13,15} We therefore measured aggregation numbers of SB3-14 micelles in the absence and presence of anions, which have significant electrophoretic effects. Figure 2 shows anion effects upon changes in fluorescent intensity against quencher concentrations, according to equation 4.¹⁴

$$\ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = \frac{[Q]N_{\text{agg}}}{[\text{SB3-14}] - \text{cmc}} \quad (4)$$

where Q is the DPC quencher, N_{agg} is the aggregation number, and the cmc of SB3-14 is 2.2×10^{-4} M. The slopes of the experimental lines are identical, within error limits, and the aggregation number is 61 ± 2 without and with salt.

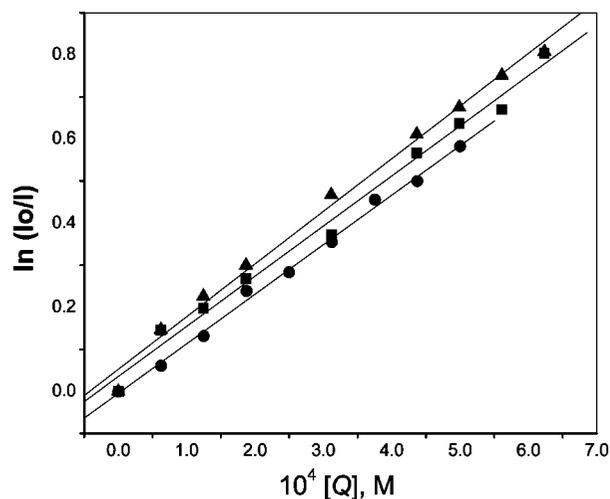


Figure 2. Influence of DPC concentration on the pyrene fluorescence intensity for 0.05 M SB3-14 solutions in the absence (▲) and presence of 0.05 M sodium perchlorate (■) or sodium tosylate (●).

The values of ξ_{\max} in Table 1 indicate that interactions between the larger, partially dehydrated anions and the cationic moiety of the sulfobetaine micelle overcome repulsions as it becomes more anionoid. Values of ξ_{\max} follow the free energy for anion partitioning, and 25.69 mV corresponds to ca. 4.18 kJ mole⁻¹. The free energies for anion transfer were calculated from the zeta potentials by using equation 5,

$$\Delta G_{\text{tr}}^{\circ} = zF\xi_{\max} \quad (5)$$

where z is the charge number of the ion, and is 1 for the ions examined, and F is the Faraday constant. Free energies for anion transfer from the aqueous pseudophase to zwitterionic micelles are given in Table 1, and the partition coefficients for all the anions (P_{anion}) can be obtained from the computation of the transfer free energy according to equation 6; the calculated values are also included in Table 1.

$$P_{\text{anion}} = e^{-\Delta G_{\text{tr}}^{\circ}/RT} \quad (6)$$

Partition coefficients and transfer free energies in Table 1 follow the Hofmeister series, with large anions showing the stronger effects, and small hydrophilic anions, with larger hydration energies, are only weakly incorporated in the micellar pseudophase. Although hydration free energies were not available for tosylate ion and PF₆⁻, Figure 3 shows that free energies for anion transfer from water to zwitterionic micelles correlate reasonably well with the changes in hydration free energies,¹⁶ indicating that the Hofmeister series is strongly related to the nature of the hydration shells of the anions. Interactions of anions with the cationic moiety of the headgroup of the zwitterionic SB3-14 surfactant is stronger for readily dehydrated ions than for those with tight solvation shells.

Effect of Anion Incorporation on Hydrogen Ion Concentration. In order to have complete probe incorporation in the SB3-14 micelles, we used amphiphilic DPC as an acid–base indicator (Scheme 1).

Figure 4a shows the micellar-mediated acid dissociation equilibria, as a function of measured pH, for monomeric 8×10^{-5} M DPC, in 0.05 M SB3-14. The absorbance at 250 nm decreases upon protonation of the zwitterionic form of DPC, and the open points show its formation as a function of measured pH, in 0.05 M SB3-14 and no added salt, giving an apparent dissociation constant ($\text{p}K_{\text{a}}^{\text{app}}$) for DPC of 1.80 ± 0.03 and a $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{pp}}$

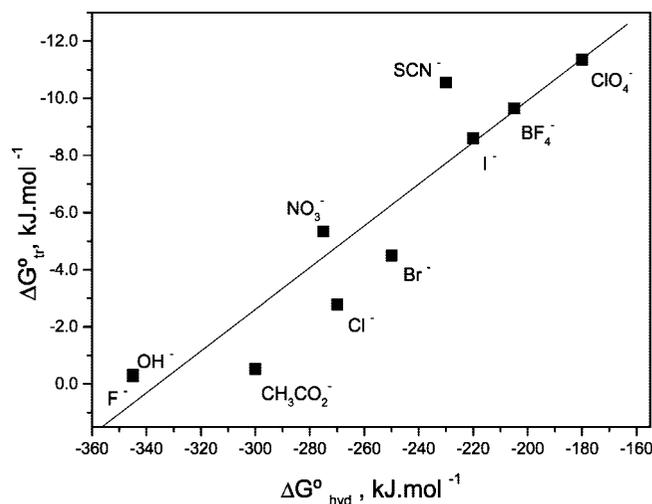


Figure 3. Plot of the free energy for transfer of the anion from the aqueous phase to zwitterionic micelles versus the free energies of hydration (ref 16).

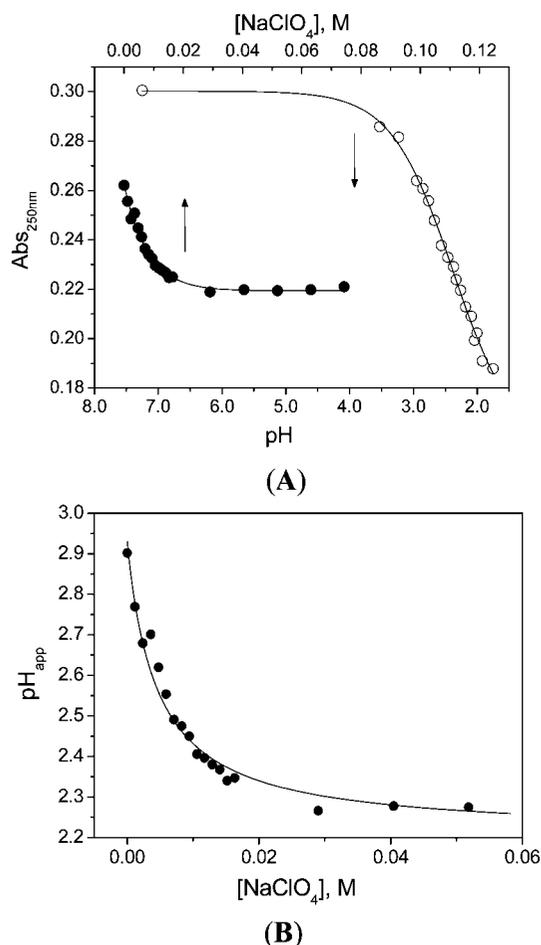
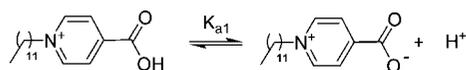


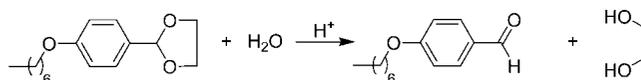
Figure 4. (A) The absorbance of DPC at 250 nm as a function of measured pH (○) and with increasing [NaClO₄] (●) with 0.001 M [HCl] at 25.0 °C, 0.05 M SB3-14. (B) dependence of apparent pH (eq 7) on [NaClO₄].

SCHEME 1



slightly higher than 1.77 ± 0.02 for monomeric DPC at 25.0 °C in water from a similar titration (data not shown).

SCHEME 2



The solid points represent absorbance as a function of added sodium perchlorate, which sharply decreases absorbance as a result of protonation of DPC, by increasing acidity in the micellar pseudophase and with decreasing acidity in the aqueous pseudophase. The change of apparent pH in the interfacial region of the SB3-14 micelles estimated from the data in Figure 4A with equation 7, is shown in Figure 4B, empirically indicating the change of protonating power in micelles as applied to measurements in micelles.^{5,17}

$$\text{pH}_{\text{app}} = \text{p}K_{\text{a}}^{\text{app}} + \log\left(\frac{[\text{DPC}]}{[\text{DPCH}^+]}\right) \quad (7)$$

The increase in the apparent local hydrogen ion concentrations in the micelles with added NaClO₄ shows that specific anion binding markedly increases the anionic character of the micellar interfacial region and uptake of H⁺.

Apolar solvents have significant effects on acid–base equilibria,¹⁸ but the water content of micellar interfacial regions is not low,^{4b} and this medium effect should be much less important than transfer of H⁺.^{3a,10}

Anion Effects on Dioxolane Acid Hydrolysis. The kinetics of acid hydrolysis of HPD are simple because hydrolysis is first-order with respect to substrate and local acid concentrations (Scheme 2). For the specific hydrogen ion-catalyzed (A1) hydrolysis of 1.1×10^{-5} M HPD, in the absence of surfactant, the second-order rate constant, k_{H} , at 25.0 °C is $34 \pm 3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ and, within experimental error, is unaffected by added 0.1 M NaCl, NaBr, NaNO₃, and NaClO₄. This value is similar to that of ca. $10 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for the reaction of 2-(*p*-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane in 1:1 water–dioxane.^{11b,c} The mechanism of this reaction is well established, as is the acceleration by anionic surfactants.^{11a,b}

The substrate, HPD, is sparingly soluble in water and should be fully micellar-bound with 0.05 M [SB3-14]. The results for catalysis by inorganic acids are in Figure 5. However, while in water, the slope of the logarithmic plot is 1.0, as expected, and independent of the anion of the strong acids; with SB3-14, acid specific slopes are 1.16, 1.21, 1.26, and 1.62 for HCl, HBr, HNO₃, and HClO₄, respectively. The increase in local acidity in the micellar pseudophase is not proportional to the stoichiometric acid concentration, but is anion specific, and follows anion effects on zeta potentials and extents of anion incorporation^{8–10,13} (Table 1 and Figure 1), and must be related to the hydronium ion concentration in the anionoid micellar surface, following the dependence of the charge effect on the nature of the anion. This result is unique for zwitterionic micellar solutions because, although added electrolytes increase protonation with acid concentrations where Hammett's acidity scale is applicable, they have small effects in aqueous media at pH > 1. Added salts do not significantly affect acidity in dilute aqueous acid, although there are specific electrolyte kinetic effects in moderately concentrated strong acids.¹⁹

In SB3-14, at constant [HCl] (0.001 M), the addition of NaCl, NaBr, NaNO₃, NaBF₄, NaC₇H₇SO₃, NaI, NaClO₄, and NaPF₆ markedly increases the relative rate constant, k_{rel} (Figure 6), and the effect follows the Hofmeister series. It is important to note that, in SB3-14 micelles, the anionic coverage,⁸ θ_{max} , for NaClO₄ is ca. 0.2 and is larger than that with more hydrophilic anions, and ion incorporation increases local ionic strength in the micellar pseudophase by less than 20%. With fully micellar-

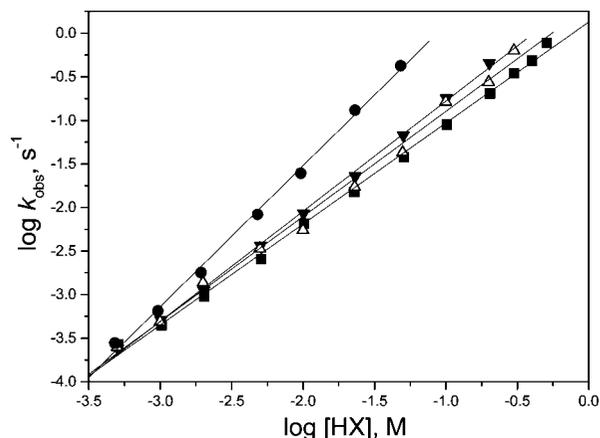


Figure 5. Plots of $\log k_{\text{obs}}$ for the hydrolysis of HPD against $\log[\text{HX}]$: X = Cl (■); X = Br (△); X = NO₃ (▼), and X = ClO₄ (◆), 0.05 M SB3-14 at 25.0 °C.

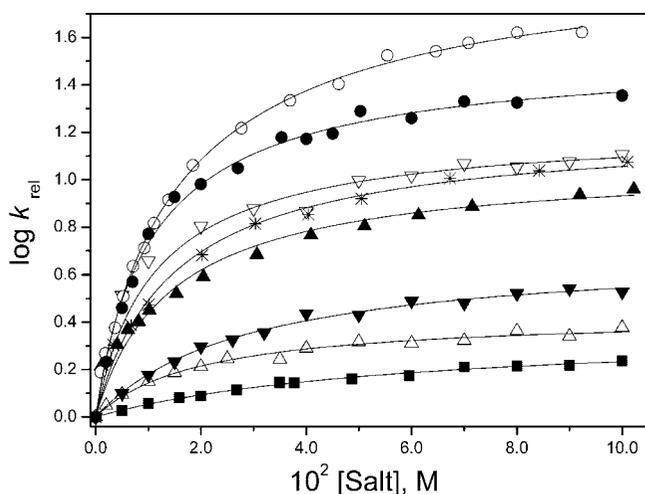


Figure 6. Salt effects on $\log k_{\text{rel}}$ for the hydrolysis of HPD with 0.001 M HCl and 0.05 M SB3-14 at 25.0 °C: NaCl (■); NaBr (△); NaNO₃ (▼); NaBF₄ (▲); NaC₇H₇SO₃ (□); NaI (▽); NaClO₄ (●); NaPF₆ (○). Without added salt, $k_{\text{obs}} = 4.4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

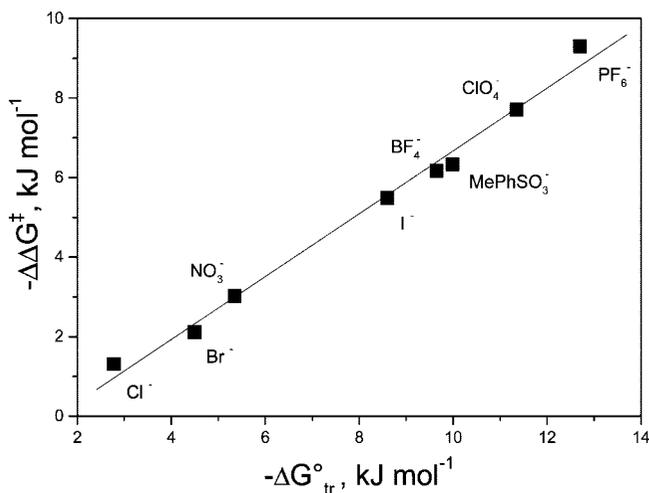
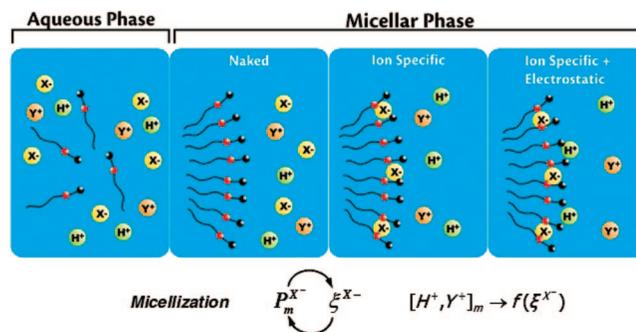


Figure 7. Changes in free energies of activation, for HPD hydrolysis, versus free energies of anion transfer from the aqueous phase to zwitterionic micelles.

bound substrate, any kinetic salt effect should be less important than increase in the local hydronium ion concentration.

The salt effect on the hydrolysis of HPD is largely due to increased concentration of hydronium ion in the micellar

SCHEME 3: Cartoon representation of the chameleon-type behavior of SB3-14



pseudophase, and not to changes in the micellar association of the hydrophobic HPD. With fully micellar-bound substrate, and neglecting the cmc, the first-order rate constant, with respect to substrate, is given by eq 8,

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{M,H}}[\text{H}^+_{\text{M}}]/[\text{SB3-14}] \quad (8)$$

where the second-order rate constant $k_{\text{M,H}}$ is written with local concentration as a mole ratio of $[\text{H}^+_{\text{M}}]$ to $[\text{SB3-14}]$ rather than as a local molarity. At constant $[\text{surfactant}]$, with $k_{\text{M,H}}$ unaffected by specific salt effects, and k_{rel} being the ratio of observed rate constants in the presence and absence of added salt, k_{rel} directly reflects the changes in hydrogen ion concentration in the micellar pseudophase eq 9.

$$k_{\text{rel}} = [\text{H}^+_{\text{M}}]_{\text{salt}}/[\text{H}^+_{\text{M}}]_0 \quad (9)$$

Following Eyring's equation, the observed effect is directly related to the changes in free energy of activation and

$$RT \ln k_{\text{rel}} = \Delta\Delta G^{\ddagger} \quad (10)$$

Because our working hypothesis is that incorporation of hydronium ion in the micellar pseudophase follows the increase in surface potential and is related to the zeta potential, the change in free energy of activation ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$) should be directly related to the free energy of transfer of the corresponding anions ($\Delta G^{\circ}_{\text{tr}}$). Figure 7 shows the linear relationship between free energies of activation and of anion transfer with a correlation coefficient of 0.99, and this relationship is strong evidence that the kinetic effects discussed here are not the consequences of induced morphological changes in the micelles.

Conclusions

The experimental results are consistent with a chameleon-type behavior, which is controlled by salt addition inducing anionic character and uptake of H_3O^+ in the micelles (Scheme 3).

The overall process is controlled by micellization giving a zwitterionic interface that allows anion binding, and these specific anion effects are related to anion hydration free energies. The increase in partition coefficients follows the Hofmeister series, with large, less strongly hydrated anions, promoting more anionoid surfaces, which allows cation binding where, besides anion specific effects, electrostatic interactions are important (Scheme 3). The incorporation of hydronium ion in the micellar pseudophase parallels the increase in the zeta potential, which is related to surface potential.¹⁵

The present and previous results^{10,20} indicate that the incorporation of anions in zwitterionic surfaces may be important in understanding the behavior of biological membranes. Added

anions change zwitterionic surfaces, affecting both packing and surface charges, which should modulate properties of these surfaces. We deliberately simplified the treatment of anion specific effects on the anionoid character of sulfobetaine micelles by examining only hydronium and sodium ions, but have preliminary evidence on anion effects on the incorporation of other cations, especially those with multiple charge, giving a complex behavior, and these results will be discussed elsewhere.

Acknowledgment. We are grateful to Capes, PRONEX, CNPq, FAPESC, Brazil, and the National Science Foundation, CHE 0411990, for support of this work. We thank Mônica Renneberg da Silva for the cartoon picture of the chameleon effect.

References and Notes

- (1) Fendler, J. H.; Fendler, E. J. *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*; Academic Press: New York, 1975.
- (2) Fendler, J. H. *Membrane Mimetic Chemistry: Characterizations and Applications of Micelles, Microemulsions, Monolayers, Bilayers, Vesicles, Host-Guest Systems and Polyions*; John Wiley: New York, 1982.
- (3) (a) Bunton, C. A.; Nome, F.; Quina, F. H.; Romsted, L. S. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 357–364. (b) Robinson, G. C.; Nome, F.; Fendler, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4969–4976. (c) Bunton, C. A.; Wright, S.; Holland, P. M.; Nome, F. *Langmuir* **1993**, *9*, 117–120. (d) Sepulveda, L. S. *J. Colloid Interface Sci.* **1974**, *46*, 372–379.
- (4) (a) Menger, F. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 999–1007. (b) Romsted, L. S. *Langmuir* **2007**, *23*, 414–424.
- (5) (a) Bertocini, C. R. A.; Neves, M. D. S.; Nome, F.; Bunton, C. A. *Langmuir* **1993**, *9*, 1274–1279. (b) Fiedler, H. D.; Westrup, J. L.; Souza, A. J.; Pavei, A. D.; Chagas, C. U.; Nome, F. *Talanta* **2004**, *64*, 190–195. (c) Sapelli, E.; Brandão, T. A. S.; Fiedler, H. D.; Nome, F. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *314*, 214–222.
- (6) (a) Baptista, M. S.; Cuccovia, I.; Chaimovich, H.; Politi, M. J.; Reed, W. F. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6442–6449. (b) Iso, K.; Okada, T. *Langmuir* **2000**, *16*, 9199–9204. (c) Masudo, T.; Okada, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 3577–3582. (d) Ohshima, H. *J. Colloid Interface Sci.* **1994**, *168*, 269–271. (e) Yokohama, T.; Macka, M.; Haddad, P. R. *Fresenius' J. Anal. Chem.* **2001**, *371*, 502–506. (f) Yokohama, T.; Macka, M.; Haddad, P. R. *Anal. Chim. Acta* **2001**, *442*, 221–230.
- (7) (a) Bertocini, C.; Nome, F.; Cerichelli, G.; Bunton, C. A. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5875–5878. (b) Savelli, G.; Germani, R.; Brinchi, L. In *Reactions and Synthesis in Surfactant Systems*; Texter, J., Ed.; Dekker: New York, 2001, Chapter 8.
- (8) Beber, R. C.; Bunton, C. A.; Savelli, G.; Nome, F. *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2004**, *128*, 249–254.
- (9) (a) Iso, K.; Okada, T. *Langmuir* **2000**, *16*, 9199–9204. (b) Masudo, T.; Okada, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 3577–3582.
- (10) Tondo, D. W.; Priebe, J. M.; Souza, B. S.; Priebe, J. P.; Bunton, C. A.; Nome, F. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 11867–11869.
- (11) (a) Ruzza, A. A.; Nome, F.; Zanette, D. *Langmuir* **1995**, *11*, 2393–2398. (b) Ruzza, A. A.; Walter, M. R. K.; Nome, F.; Zanette, D. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1463–1467. (c) Fife, T. H.; Jao, L. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1492–1495.
- (12) Amrhar, J.; Monnet, C.; Perchec, P. L.; Chevalier, Y. *New. J. Chem.* **1993**, *17*, 237–247.
- (13) Marte, L.; Beber, R. C.; Farrukh, M. A.; Micke, G. A.; Costa, A. C. O.; Gillitt, N. D.; Bunton, C. A.; Profio, P. D.; Savelli, G.; Nome, F. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9762–9769.
- (14) (a) Tachiya, M. *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *33*, 179. (b) Infelta, P.; Gratzel, M. *J. Phys. Chem.* **1979**, *70*, 179. (c) Turro, N. J.; Yekta, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5951–5952. (d) Rodriguez Prieto, M. F.; Rios Rodriguez, M. C.; Gonzalez, M. M.; Rios Rodriguez, A. M.; Mejuto Fernandez, J. C. *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 662–663.
- (15) Stigter, D.; Mysels, K. J. *J. Phys. Chem.* **1955**, *59*, 45–51.
- (16) Marcus, Y. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2995–2999.
- (17) Zanette, D.; Leite, M. R.; Reed, W.; Nome, F. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 2100–2102.
- (18) (a) Hojo, M.; Hasegawa, H.; Moneda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 971–976. (b) Hojo, M.; Ueda, T.; Ueno, E.; Hamasaki, T.; Fujimura, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 751–760.
- (19) Paul, M. A.; Long, F. A. *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 1.
- (20) Gurau, M. C.; Lim, S. M.; Castellana, E. T.; Albertorio, F.; Kataoka, S.; Cremer, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10522–10523.

JP801337N