UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**ESTUDOS DE AMINÓLISE DE ÉSTERES
EM PRESENÇA DE MICELAS INVERSAS**

Dissertação de Mestrado

JOÃO PEDRO SIMON FARAH

Orientador:

PROF. DR. OMAR A. EL SEOUD

SÃO PAULO
1984

Dedico este trabalho, com todo amor, a meus pais, Walter e Agnes, que dele participaram tanto ou mais que o autor; a Rita, cuja presença constante foi sempre essencial e aos meus irmãos Walter Luiz e José Carlos.

Agradeço especialmente ao Prof. Omar pela orientação dedicada e segura e confiança sem limites;

Agradeço também:

À Profa. Mônica e aos colegas Paulo, Tereza e Paula;

Aos colegas Gentil, Oquendo, Ana, Dayse, Funari, Chico e Ediane, por sua amizade e colaboração;

Aos colegas de Maringá, especialmente a Zuleika, Ana, Angela, Gentil e Nilson, por possibilitarem, a grande custo, o término deste trabalho;

À Elza, Maria Alice e Cecília pelo zelo e paciência dispensados no trabalho datilográfico;

Ao pessoal técnico e administrativo pela ajuda e colaboração valiosa;

À FAPESP e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

ÍNDICE

	pag.
RESUMO	3
SUMMARY	5
1. INTRODUÇÃO	
1.1 Agregação de detergentes em solventes não aquosos. Micelas inversas	7
1.2 Catálise por micelas inversas	12
1.3 Mecanismos de aminólise de ésteres	18
1.3.1 Soluções aquosas	18
1.3.2 Aminólise em soluções não aquosas	27
1.4 Aminólise de ésteres em presença de sais da alquilamônio em solventes não aquosos. Catálise por micelas inversas	46
2. OBJETIVOS	58
3. PARTE EXPERIMENTAL	60
3.1 Solventes e Reagentes	60
3.2 Preparação de propionato de dodecilamônio ..	60
3.3 Preparação dos ésteres	61
3.3.1 Obtenção dos cloretos de acila	72
3.3.2 Obtenção dos fenóxidos de sódio	72
3.4 Preparação de N-dodecil-p-nitrobenzamida (DBA) e N-dodecilpropionamida (DPA)	72
3.4.1 Preparação de DBA	72
3.4.2 Preparação da DPA	73
3.4.3 Preparação do anidrido propiônico.....	74
3.5 Aparentagem utilizada	74
3.6 Cinética das reações	75

	pag.
4. RESULTADOS	79
4.1 Aminólise por dodecilamina (DA)	79
4.2 Aminólise por propionato de dodecilamônio (DAP)	81
4.3 Aminólise por dodecilamina em presença de (DAP)	84
5. DISCUSSÃO	88
5.1 Reação com dodecilamina	88
5.2 Aminólise por propionato de dodecilamônio (DAP)	93
5.3 Aminólise de ésteres por DA + DAP	110
5.4 Efeito da água solubilizada	118
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121

RESUMO

Nesta dissertação foram estudadas as reações de aminólise de benzoatos por dodecilamina (DA), propionato de dodecilamônio (DAP) e suas misturas em ciclohexano. Foram usados os ésteres do tipo $X-\phi-CO_2-\phi-NO_2$ ($X=NO_2, CH_3O, CH_3, H$ e Cl) e $NO_2-\phi-CO_2-\phi-Y$ ($Y=CH_3, H, Cl$ e CN). A aminólise de ésteres por DA é de segunda ordem em amina e está associada com entropias de ativação altamente negativas e pequenas eutalpias de ativação. A reação é muito mais sensível à natureza do grupo abandonador que da acila.

Na reação com DAP micelar mostrou-se claramente que o grupo carboxilato de detergente atua com base geral e não como nucleófilo. A reação é de segunda ordem em DAP e apresentou as mais altas entropias de ativação. O valor de ρ de Hammett era maior quando se variou o grupo Y , mostrando que a reação, como com DA, é mais sensível à natureza do grupo fugitivo. O valor da razão ρ_Y/ρ_X mostrou que o grupo abandonador é o íon fenóxido p -substituído. Uma prova adicional deste fato, foi obtida dos resultados de aminólise em presença de água solubilizada.

O DAP micelar aumentou a velocidade de aminólise por DA, por fatores desde 132 vezes (Cl/NO_2) até 311 vezes (NO_2/NO_2). A aminólise de ésteres por DA+DAP apresentou parâmetros de ativação, cujos valores são intermediários àqueles para as reações com DA e com DAP respectivamente. Os valores de ρ de Hammett foram similares aqueles obtidos para a reação com DAP somente.

Baseados nos resultados previamente reportados, foram sugeridos esquemas para as reações. Eles envolvem a formação de intermediários tetraédricos (aniônicos para as reações com DA e com DAP e zwitteriônicos para a aminólise por DAP), cujo colapso é determinante da velocidade.

SUMMARY

In this thesis the aminolysis of benzoate esters by dodecylamine (DA), dodecylammonium propionate (DAP) and their mixtures in cyclohexane was studied. The esters used were $X-\text{O}-\text{CO}_2-\text{O}-\text{NO}_2$ ($X=\text{NO}_2\text{CH}_2\text{O}, \text{CH}_3, \text{H}$ e Cl) and $\text{NO}_2-\text{O}-\text{CO}_2-\text{O}-\text{Y}$ ($\text{Y}=\text{CH}_3, \text{H}, \text{Cl}$ e CN). Ester aminolysis by DA is second order in the amine and is associated with a highly negative entropies and small enthalpies of activation. The reaction is much more sensitive to the nature of the leaving group than that of the acyl one.

In the reaction with micellar DAP it was clearly showed that the carboxylate group of the surfactant is acting as a general base, not as a nucleophile. The reaction was found to be second order in the surfactant and showed the highest entropies of activation. The Hammett ρ value was larger when Y was varied, showing that the reaction, like that with DA, is more sensitive to the nature of the leaving group. From the ratio $\rho_{\text{Y}}/\rho_{\text{X}}$ it was shown that the leaving group is the *p*-substituted phenoxide ion. Additional proof for this was reached from the results of aminolysis in the presence of solubilized water.

Micellar DAP enhance the rate of aminolysis by DA by factors ranging from 132 times (Cl/NO_2) to 311 times (NO_2/NO_2). Ester aminolysis by DA+DAP has activation parameters which are intermediate between those for the reactions with DA, and with DAP, respectively. The Hammett ρ values were similar to those obtained for the reaction with DAP alone.

Based on the previous data schemes for the reactions

were suggested. They involve the formation of tetrahedral intermediates (anions for the reaction with DA and with DA^{++} DAP, and zwitterion for the aminolysis by DAP) whose collapse are rate limiting.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Agregação de detergentes em solventes não aquosos. Micelas inversas.

Os detergentes compõem uma importante classe de compostos tensoativos. Apresentam propriedades anfifílicas por possuírem, em suas moléculas, partes hidrofóbicas (cadeias alquílicas ou alquilfenílicas), e hidrofílicas (grupos polares e/ou iônicos). Classificam-se normalmente através da natureza e existência ou não de cargas na parte hidrofílica. Assim existem detergentes catiônicos (sais de alquilamônio por exemplo), aniônicos (como sulfatos e sulfonatos de alquila, sais de ácidos graxos, etc.), não iônicos (tais como éteres alquil ou alquilfenilpolioxietilênicos) e zwitteriônicos, como N,N-dimetil N-alquilbetaínas (ELWORTHY e cols., 1968).

A solubilidade dos detergentes ou surfactantes, em solventes apolares, está fundamentalmente relacionada ao fenômeno de agregação. Este fato é evidenciado por inúmeras propriedades, como dissolução de um terceiro componente (água, corantes, etc.) existência de uma concentração micelar crítica (cmc) detectável por diversas técnicas como depolarização de fluorescência, absorções nas regiões do ultravioleta e/ou visível, RMN, etc.), existência do ponto de Kraft*, etc.

* Temperatura na qual ocorre aumento brusco da solubilidade surfactante em função do aumento de temperatura. Esta região é conhecida como temperatura crítica ou ponto de Kraft.

Nota: Esta Dissertação foi datilografada, seguindo o estilo do J.Org.Chem.

O processo associativo é a principal característica das soluções orgânicas destes materiais e, foi detectado em um grande número de solventes orgânicos (KITAHARA, 1957 e 1970; FOWKES, 1967; FENDLER e cols., 1973 a e b; EL SEOUD e cols., 1973; EL SEOUD, 1980). Este comportamento, em solventes não polares, é principalmente uma consequência de interações dipolo-dipolo e de ponte de hidrogênio entre as cabeças polares e/ou iônicas do detergente (KERTES e GUTMANN, 1976; FENDLER, 1976; EICKE e CHRISTEN, 1978; HERMANN e SCHELLY, 1979; RUCKENSTEIN e NAGARJAN, 1980), muito diferente do processo em meio aquoso, onde a existência de interações hidrofóbicas e eletrostáticas levam à formação de micelas aquosas (MUKERJEE, 1967; ELWORTHY e cols., 1968; TANFORD, 1973, FENDLER e FENDLER, 1975).

Deste modo o agregado é chamado "micela inversa" (FOWKES, 1967), por apresentar uma estrutura inversa àquela presente nos sistemas aquosos. As cabeças polares interagem entre si, formando um "miolo micelar", enquanto as cadeias carbônicas ficam imersas no solvente, que é totalmente excluído deste miolo (EL SEOUD e cols., 1973; FENDLER e cols., 1973 a e b; FENDLER e FENDLER, 1975; KITAHARA, 1980; EL SEOUD e EL SEOUD, 1982). Esquemas mostrando micelas aquosas e inversas são apresentados na figura 1.1.

Recentemente tem havido bastante interesse no estudo da formação, estrutura e propriedades destes sistemas, apesar de que o número de trabalhos seja pequeno se comparado com o dos sistemas aquosos*. Na tabela 1 são mostradas, comparativa-

* Foram publicados mais de dez mil trabalhos envolvendo micelas aquosas até 1976 (FENDLER, 1982), enquanto KERTES e GUTMANN (1976) reportam apenas duzentos trabalhos envolvendo micelas inversas.

Figura 1.1 (A) micela aquosa esquematizada segundo modelo de Menger (MENER, 1979); (B) micela inversa de um carboxilato de alquilamônio.

mente, algumas propriedades de micelas aquosas e inversas (KERTES e GUTMANN, 1976; KERTES, 1977; NAGY, 1982).

TABELA 1.1 - Algumas propriedades de micelas

PROPRIEDADES	MICELAS AQUOSAS	MICELAS INVERSAS
condutividade	alta	baixa
cmc	bem definida; concentração de monômeros constante acima da cmc.	pobremente definida; a associação começa a ocorrer mesmo a 10^{-6} a 10^{-7} M.
nº de monômero por micela	grande	pequeno

A termodinâmica de micelização, em solventes não aquosos, tem levado algumas vezes, a resultados conflitantes, principalmente

cipalmente em se tratando de sais de alquilamônio (MULLER, 1975; FENDLER, 1976; KERTES e GUTMANN, 1976; EICKE e CHRISTEN, 1978; MULLER, 1978; HERMANN e SCHELLY, 1979; RUCKENSTEIN e NAGARJAN, 1980; EL SEOUD e EL SEOUD, 1982). Isto se deve, talvez, à grande complexidade do processo e pequeno número de dados disponíveis (EL SEOUD e EL SEOUD, 1982). Basicamente, foram propostos por MULLER (1978), dois "tipos" de agregação: o primeiro, onde o aumento brusco do processo associativo define um valor de concentração micelar crítica (cmc), leva à formação de micelas com um número de agregação médio constante (é o caso do detergente aniônico bis-(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sódio ou AOT); o segundo tipo caracteriza-se por um aumento progressivo da associação, e por formar agregados cujo tamanho é dependente da concentração (admite-se que os carboxilatos de alquilamônio são exemplos de detergentes que agregam segundo este modelo).

Nos esquemas da Figura 1.2 mostra-se, por meio das equações de equilíbrio, os dois tipos de agregação.

Figura 1.2 (I) Modelo de equilíbrio simples; (II) Modelo de equilíbrio múltiplo, onde não se define uma cmc com precisão; M representa monômero e N é o número de agregação médio.

EL SEOUD e EL SEOUD (1982) mostraram que a agregação de carboxilatos e arsinatos de alquilamônio, pode ser interpretada segundo qualquer dos dois tipos. Analisando dados de ^1H RMN, sugeriram que os modelos de MULLER (1978) são casos extremos. A associação destes detergentes, em solventes orgânicos, pode então, ser interpretada como um caso intermediário, entre os dois tipos. Entretanto, o que se pode concluir com alguma certeza, é que a associação em solventes orgânicos é de vida, principalmente, a interações eletrostáticas e, portanto, estes sistemas são extremamente dependentes das propriedades do solvente e de um eventual terceiro componente (mesmo em pequenas quantidades)*.

Quanto à adição de um terceiro componente ao sistema, o tratamento termodinâmico torna-se extremamente complicado, uma vez que não se conhece seu efeito na formação e estrutura destes agregados. Pode-se afirmar, contudo, que o miolo micelar é o sítio de solubilização (EL SEOUD e cols., 1974; FENDLER e FENDLER, 1975; EL SEOUD e RIBEIRO, 1976; FENDLER, 1976; HERMANN e SCHELLY, 1979; KITAHARA, 1980; EL SEOUD e cols., 1982). Por outro lado, o número médio de agregação, a cmc e até mesmo o tipo de agregação, parecem ser função da concentração do soluto, especialmente quando este é a água. Esta observação é concordante com o fato de que as propriedades do solvente, estrutura do detergente e interações eletrostáticas, influenciam muito a agregação (MULLER,

* A adição de água tem sido extensivamente estudada (EL SEOUD, 1980), e foi sugerido que sua presença (mesmo traços), é responsável pela agregação em solventes apolares (EICKE, 1982).

1978; RUCKENSTEIN e NAGARJAN, 1980). É portanto previsível, que uma substância como água, de alta constante dielétrica, exerça grande efeito num processo que depende, fundamentalmente de atrações e repulsões eletrostáticas.

O assunto é vasto e complexo o suficiente para que não possamos tratar, em detalhes, seus inúmeros aspectos. Questões como solubilização e/ou cosolubilização, catálise, termodinâmica de micelização, aplicações analíticas e industriais, etc., estão sendo discutidas e estudadas, ainda no presente, por vários autores, cujos trabalhos podem ser consultados para os assuntos que aqui não foram ou serão abordados (entre os principais cientistas podemos citar: EICKE, H.F.; EL SEOUD, O.A.; FENDLER, E.J.; FENDLER, J.H.; HINZE, W.L.; KERTES, A.S.; KITAHARA, A.; MENDER, F.M.; MEGURO, K.; O'CONNOR, C.J.; SUNAMOTO, J.; TONELLATO, N. e ZULAUF, M.).

1.2 Catálise por micelas inversas

O efeito catalítico exercido por micelas inversas foi observado para várias reações como hidrólise e aminólise de ésteres, hidratação de compostos carbonílicos e outras reações orgânicas e inorgânicas (FENDLER, 1976; EL SEOUD e cols., 1977, 1979, 1981; EL SEOUD, 1980; EL SEOUD e SILVA, 1980; EL SEOUD e VIDOTTI, 1982; KON-NO e cols., 1978 e 1981; KONDO e cols., 1978; MOLLET e O'CONNOR, 1967; YAMAGISHI e cols., 1981; SEÑO e cols. 1975, 1976 a e b; etc.). Basicamente substâncias como água, compostos carbonílicos, íons metálicos, etc., são solubilizados e reagem no miolo micelar, sob condições que podem ser bastante

diferentes daquelas na ausência de micelas. A análise das interações que ocorrem no meio reacional torna-se bastante complexa, uma vez que devem ser elucidadas questões como concentração efetiva dos reagentes, mudanças nas suas propriedades físico-químicas (NOME e cols., 1976; MENDER e SAITO, 1978; SMITH e LUISI, 1980; EL SEOUD e CHINELATTO, 1983), interações entre o detergente (ou micela) e o estado de transição e/ou reagentes (FENDLER e FENDLER, 1975; EL SEOUD e cols., 1981a; EL SEOUD, 1980; EL SEOUD e EL SEOUD, 1981b; EL SEOUD e VIDOTTI, 1982; FENDLER, 1982), participação dos monômeros como catalizadores (EL SEOUD e cols., 1977, 1979 e 1981b), etc. A maioria destas questões não puderam ser respondidas com segurança, e nem generalizações puderam ser feitas até o presente, devido ao pequeno número de dados experimentais disponíveis e à superposição dos vários fenômenos, tornando o assunto extremamente complexo e, paradoxalmente interessante. Apesar da complexidade, estes sistemas têm recebido muita atenção (o número de trabalhos publicados, envolvendo micelas inversas, tem aumentado bastante nos últimos anos), devido, entre outros motivos, ao fato de que a micropolaridade do miolo micelar, parece ser semelhante àquela dos sítios ativos de enzimas proteolíticas e lipolíticas (BENDER, 1978; MENDER, 1979; KITAHARA, 1980; FENDLER, 1982). Esta semelhança tem sugerido, por sua vez, a interessante hipótese de que tais sistemas possam mimetizar os correspondentes biológicos (FENDLER, 1982).

O tratamento matemático que tem sido mais adequado aos estudos de catálise micelar, é derivado do esquema da Figura 1.3. Ai se observa que o substrato pode formar produtos através da catálise micelar (MS) ou na sua ausência. A constante da veloci

de micelização e a própria concentração micelar crítica (isto é, a expressão $[M] = (C_D - \text{cmc})/N$, onde C_D , cmc e N são a concentração total do detergente, a concentração micelar crítica e o número médio de agregação, é válida na presença do substrato).

iv) o processo não catalisado pelas micelas é irrelevante em relação ao catalítico (isto é k_0 e $[S]$ são muito pouco importantes).

Vários tipos de reações foram estudadas em presença de micelas inversas. O'CONNOR e colaboradores, estudando a aquação de complexos de crômio e cobalto, em presença de micelas inversas de propionato de dodecilamônio (DAP), comprovaram fatores catalíticos de até 10^4 vezes (O'CONNOR e cols., 1973a, 1974 e 1980a). O mesmo grupo de autores estudou a hidrólise (ou, mais corretamente, a aminólise), de sulfato de 2,4-dinitrofenila em presença do mesmo detergente, em benzeno; obtiveram um aumento de velocidade de 20 a 70 vezes a velocidade de hidrólise em água (O'CONNOR e cols., 1973b). A mutarotação de 2,3,4,6-tetrametil- α -D-glucose é extensamente catalisada (380 vezes) por DAP em benzeno, devido a catálise bifuncional exercida pelas cabeças iônicas do detergente (FENDLER e cols., 1972). O mesmo mecanismo de catálise foi usado para explicar o aumento de velocidade de decomposição de um complexo de Meisenheimer (FENDLER e cols., 1973c).

As reações de transferência de acila foram as mais estudadas. Discutiremos as reações de aminólise em presença de carboxilato, de alquilamônio (O'CONNOR e cols., 1973b; O'CONNOR e RAMAGE, 1980; EL SEOUD e cols., 1977, 1979 e 1982; EL SEOUD e

da SILVA, 1980; KON-NO e cols., 1975; 1978a e 1978b; MENDER e VITALE, 1973; TONELLATO, 1978), no ítem 1.4.

A hidrólise de ésteres foi estudada por vários autores. FRIBERG e AHMAD (1971 e 1972) estudaram a hidrólise de laurato de p-nitrofenila em presença de micelas de brometo de hexadecil trimetilamônio em meio contendo água e hexanol. As proporções relativas destes três componentes permitiu-lhes observar que a reação era catalisada por micelas (tanto aquosas como inversas) e também ocorria em fases líquido-cristalinas. MENDER e cols., (1973a), estudaram a hidrólise de carboxilatos de p-nitrofenila por tampão imidazol solubilizado em micelas reversas de AOT (bis-(2-etihexil)-sulfosuccinato de sódio), em isooctano. A hidrólise micelar de acetato de p-nitrofenila, é cerca de 53 vezes mais lenta que em solução aquosa. Foram estudados os ésteres acetato, propionato, caproato e laurato de p-nitrofenila, obtendo-se a relação entre as constantes de velocidade de 56:16:2:1, respectivamente, indicando que a velocidade da reação diminui em função do aumento da cadeia carbônica do éster. Este fato foi atribuído à diferença de concentração deste último no miolo micelar. EL SEOUD e cols (1979) estudaram também a hidrólise de uma série de carboxilatos de p-nitrofenila (acetato a hexadecanoato), catalisada por N-metilimidazol em presença de micelas inversas de AOT em benzeno. A velocidade das reações diminuía em função do aumento da cadeia carbônica do éster, e aumentava em função do aumento da quantidade de água solubilizada. Ambos os fatores foram racionalizados em termos da distribuição do éster entre o miolo micelar e o solvente.

A hidratação de compostos carbonílicos tem sido estu-

dada por ser esta a reação mais simples destes compostos e também por sua importância na elucidação de várias reações enzimáticas (TRENTHAM e cols., 1969). A velocidade da hidratação espontânea de acetaldeído é catalisada pelo detergente não iônico Triton X-100 ($p\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_9,5\text{OH}$) por fatores de até 10^4 . Por outro lado a velocidade da hidratação catalisada por ácidos é aumentada por fatores de 2 a 5, provavelmente porque o detergente "compete" como composto carbonílico pelos prótons (EL SEOUD, 1976). A hidratação de 1,2-dicloroacetona foi estudada em presença de micelas aniônicas (AOT) e não iônicas (Triton X-100). A reação estudada é representada abaixo:

onde k_h e k_d são as constantes de velocidade de hidratação e desidratação, respectivamente. As micelas de AOT em tetracloreto de carbono provocaram aumentos de 100-1800 e 60-500 em k_h e k_d respectivamente, e também na constante de equilíbrio de reação (EL SEOUD e cols., 1978). Para a reação catalisada por HCl, a mesma micela aumenta k_h e k_d de 1808 e 1778 respectivamente* (EL SEOUD e da SILVA, 1980). A estrutura do estado de transição desta reação dependia do valor de $R (= [\text{H}_2\text{O}] / [\text{AOT}])$, como mostraram os efeitos isotópicos cinéticos (EL SEOUD e cols., 1981a). As mesmas estruturas do estado de transição desta reação foram

* Todas as constantes de velocidade na presença de $\text{H}_2\text{O/AOT}$ foram comparadas com aquelas obtidas em $\text{H}_2\text{O-dioxano}$ (BELL e cols., 1968 e 1971).

propostas no caso da hidratação de 1,2-dicloroacetona em Triton X-100. É interessante notar que esta hidratação é o único exemplo de uma reação bimolecular micelar, que apresenta entropia de ativação positiva (EL SEOUD e VIDOTTI, 1982).

Outras reações estudadas em micelas inversas são apresentadas a seguir: decomposição de cloroformiato de benzila em AOT/decano (FOWKES e cols., 1977); a reação de alguns ligantes com vitamina B-12 (FENDLER e cols., 1974); a lactonização e polimerização de ácido 15-hidroxipentadecanóico em micelas de brometo de di-dodecildimetilamônio e de AOT com e sem água solubilizada (JAEGER e IPPOLITI, 1981); oxidação de íons ferrosos em micelas de AOT (aumentos de 100 a 1000 vezes o processo aquoso) (INOUE e cols., 1982); interação entre hemina e cianeto em micelas de IGEPAL CO-530 (detergente não iônico, polioxietilênico (HINZE e FENDLER, 1975), etc.

1.3 Mecanismos de aminólise de ésteres

1.3.1 Soluções aquosas

As reações de aminólise de ésteres são conhecidas a quase cento e cinquenta anos, quando da sua descoberta por Liebig em 1834 (HOFMANN, 1882). Desde então o interesse pelo seu mecanismo foi despertado pelos trabalhos de HINSHELWOOD (1933) e DAY (1948). A partir destes estudos o assunto foi extensivamente estudado devido ao enorme interesse nos mecanismos de reações biológicas, enzimaticamente catalisadas, de hidrólise e aminólise de ésteres e amidas (SPENCER e STURTEVANT, 1959; BRUCE, 1961; BENDER, 1964).

Em solução aquosa estas reações apresentam mecanismos complexos de catálise ácida e/ou básica geral, e foram estudadas para uma série bastante variada de ésteres (JENCKS e CARRIUOLO, 1960; BRUICE e MAYAHI, 1960; BUNNET e DAVIS, 1960; JENCKS e KIRCH, 1964; BRUICE e BENKOVIC, 1964; JENCKS e GILCHRIST, 1966; AMARAL, 1967) tioésteres (BENDER e CONNORS, 1961; BRUICE e cols., 1962; BRUICE e FEDOR, 1964 a e b), lactonas (BRUICE e BRUNO, 1961) e tiolactonas (BRUICE e cols., 1963).

A equação de velocidade mais geral, que se pode inferir dos dados disponíveis, sob condições de grande excesso de amina em relação ao substrato é apresentada abaixo:

$$v = (E) (A) (k_A + k_{BG} (A) + k_{AG} (AH^+) + k_{OH} (OH^-) + k'_{OH} (OH^-) (E) \quad (1.3)$$

onde v é a velocidade da reação; (E) e (A) representam as concentrações de éster e amina e k_A , k_{BG} , k_{AG} , k_{OH} e k'_{OH} são as constantes de velocidade para a aminólise não catalisada (ou catalisada por água), catalisada por amina como base geral, catalisada por amina protonada como ácido geral, catalisada por hidróxido e para a hidrólise pelo íon hidróxido, respectivamente. Assim a reação de hidrólise ocorre como reação paralela à de aminólise, em solventes aquosos e em determinada faixa de pH. Grande número de estudos tem sido efetuados, utilizando-se várias aminas cujos valores de pK_a , possibilitam realizar as reações em regiões de pH, onde os termos da equação 1.3, correspondentes à aminólise catalisada por OH^- (k_{OH}) e hidrólise (k'_{OH}), não são observados. Isto possibilita simplificar a equação 1.3, dependendo da relação entre o pK_a da amina e o pH do meio, facilitando o cálculo das outras constantes envolvidas. Desde modo BRUICE e MAYAHI (1960) estudando a aminólise de acetato de

fenila (AF), detectaram as constantes k_A e k_{BG} . JENCKS e CARRIUOLO (1960), apresentaram leis de velocidade para a n-butilaminólise e metilaminólise de AF, exibindo os termos k_A , k_{BG} e k_{OH} . Sob as mesmas condições, a hidroxilaminólise de AF mostrou, além de k_A , k_{BG} e k_{OH} , também k_{AG} . BRUCE e BENKOVIC (1963), determinaram, para a hidrazinólise de AF, k_A , k_{BG} e k_{AG} . Estes trabalhos demonstraram que os termos termoleculares representam catálise básica e/ou ácida geral.

BRUCE e BENKOVIC (1963) compararam a aminólise de acetatos de fenila substituídos, por trimetilamina (reação intermolecular), com a aminólise intramolecular dos ésteres γ -(N,N-dimetilamino)butirato de fenila $(CH_3)_2N-(CH_2)_3-COO\phi X$ e δ -(N,N-dimetilamino)-valerato de fenila $(CH_3)_2N-(CH_2)_4-CO_2\phi X$, substituídos no fenol. A comparação da velocidade do processo bimolecular (trimetilamina e AF) e intramolecular (aminoésteres de fenila), mostrou que, no segundo caso, a reação é cinco mil vezes mais rápida. A comparação dos parâmetros de ativação e valores de ρ de Hammett mostraram que este aumento de velocidade é devido somente a um aumento em $\Delta S^\ddagger$ ($\Delta H^\ddagger$ e ρ são idênticos, nos dois casos), não havendo portanto mudanças de mecanismo nos dois processos. Em termos de $\Delta G^\ddagger$, este aumento em $\Delta S^\ddagger$ provoca uma diminuição de 4 a 5 Kcal/mol. Os mesmos autores estudaram a reação de hidrazinólise de AF e mostraram que os valores de $\Delta G^\ddagger$ são comparáveis para os caminhos k_A , k_{BG} e k_{AG} . Isto significa que o efeito do catalisador (base geral e/ou ácido geral), compensa a dificuldade entrópica ou seja, a perda de entropia no caminho catalisado (termolecular) é compensada pela diminuição em $\Delta H^\ddagger$ (BRUCE e BENKOVIC, 1964).

Este estudo levou a outro (BRUICE e WILLIS, 1965) onde, estudando as reações de diaminas $(\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, para n de dois a seis) e de aminoalquilhidrazinas $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHNH}_2$, onde n foi igual a dois e três), com AF, são propostas as estruturas de estado de transição, mostradas na figura 1.4. Estas proposições basearam-se principalmente na ausência de termos termoleculares nas equações de velocidade (primeira ordem nas amins ou hidrazinas e no éster), resultados que contrastam grandemente com os das reações de hidrazinólise e aminólise intermoleculares.

Figura 1.4 - Alguns estados de transição apresentados por BRUICE e WILLIS (1965), para a aminólise de AF por diaminas e hidrazinas.

* Não podemos concordar com a distribuição de cargas proposta na primeira estrutura do esquema acima mostrado. Parece evidente a existência de erros de impressão no referido artigo.

JENCKS e GILCHRIST (1966) estudaram a aminólise de AF por aminas alifáticas simples de até quatro átomos de carbono, em presença de tetrahidrofurano, etanol, cloreto de potássio e cloreto de tetrametilamônio. Este estudo mostrou a grande complexidade do mecanismo de aminólise, pelo fato de ser muito difícil a determinação precisa das constantes de velocidade, independentemente das condições empregadas. Isto porque os resultados mostraram que as constantes catalíticas obtidas dependem também da faixa de concentração da amina, provavelmente por que esta última altera as propriedades macroscópicas do meio (como por exemplo a polaridade e a constante dielétrica). Mostraram também que a catálise intramolecular observada por BRUICE e BENKOVIC (1963) não era tão grande quanto foi mostrada naquele trabalho, pois utilizou-se um valor errado do pKa do catalisador (mostrado na eq 1.4). Argumentaram que o equilíbrio envolvido deveria ser o mostrado na eq (1.5). Embora a posição deste último não possa ser medida diretamente, poderia ser considerado como semelhante aquele da hidrazina.

Esta complexidade tem levado a várias proposições de mecanismos e estruturas de intermediários e estados de transição. Através de estudos dos efeitos salino e isotópico cinético do solvente, valores de ρ de Hammett e de α e β de Brønsted, BRUICE e cols., (1967), apresentaram várias possibilidades mecanísticas para cada termo da equação (1.3). Deste modo, para a

reação catalisada por hidróxido, K_1 na equação 1.6 é determinante da velocidade, e a estrutura do estado de transição seria a mostrada na figura 1.5.

Figura 1.5 - Estrutura do estado de transição para a aminólise catalisada por OH^- , proposta por BRUICE e cols., 1967.

Portanto é admitida como etapa lenta a formação de um intermediário tetraédrico, que por decomposição rápida, forma produtos. Deste modo, se K_1 é determinante da velocidade então K_2 deve ser menor do que K_3 , na equação 1.6. Esta escolha da etapa lenta é baseada no argumento de que, para que se tenha $K_2 > K_3$ (ou seja, a decomposição de I em produtos como determinante da velocidade), teria que se admitir que a espécie $>\text{N}^-$ seria um melhor grupo abandonador que o anion fenóxido, hipótese dificilmente sustentável. Neste trabalho, BRUICE e cols., (1967) fundamentaram ainda que, dentre as várias hipóteses de estruturas do estado de transição, esta é a mais provável por estar em concordância com o efeito salino e com o valor de β de Brønsted. Entretanto, o efeito isotópico não permite distinguir se a catálise por OH^- é específica ou geral (se o próton, na figura 1.5 é completamente removido ou não, respectivamente, no estado de transição). A nosso ver, este trabalho não mostrou com certeza a natureza da etapa lenta. A base desta idéia é que, de acordo

com o princípio da reversibilidade microscópica*, o grupo abandonador, neste caso, é o $>\text{N-H}$ e não $>\text{N}^-$, como argumentaram BRUICE e cols., no referido trabalho.

Para o mecanismo associado ao caminho não catalisado, é proposta como etapa determinante a formação do intermediário tetraédrico, isto é, o ataque nucleofílico é a etapa lenta. A estrutura proposta do estado de transição é mostrada abaixo.

Figura 1.6 - Estado de transição para k_A , na equação 1.3 (BRUICE e cols., 1967).

* Este princípio baseia-se no fato de que, para um sistema em equilíbrio, onde ocorrem várias transições moleculares, cada uma delas deve estar, separadamente em equilíbrio. Isto significa que numa reação reversível, as reações direta e reversa têm, necessariamente, o mesmo estado de transição (PEARSON e BURWELL, 1966). O estado de transição da figura 1.3, dá origem a um intermediário tetraédrico pela transferência de um próton do nitrogênio para o hidróxido. Deste modo, na reação reversa, o átomo de nitrogênio tem que aceitar este (ou algum outro) próton, para sair como $>\text{N-H}$ e não como $>\text{N}^-$.

Baseado nos resultados cinéticos foram sugeridos os esquemas da Figura 1.7 para os estados de transição dos caminhos catalisados por amina, e por amina protonada.

Figura 1.7 - Estados de transição para k_{BG} e k_{AG} da eq 1.3 (BRUICE e cols., 1967).

Portanto foi proposta a formação do intermediário como etapa determinante.

Estas proposições foram novamente confirmadas em 1970 por BRUICE e cols., à luz de novos dados de hidrólise e aminólise de acetatos e propionatos de fenila. Foi proposto então, que a aminólise não catalisada tem como etapa lenta o ataque nucleofílico da amina, com a seguinte estrutura de estado de transição*:

* Este esquema não mostra uma distribuição de cargas correta, e, aparentemente presuppõe uma reação de substituição nucleofílica direta, sem formação de intermediário. Quer nos parecer entretanto, que os autores tentaram levar em conta o achado de JENCKS e GILCHRIST (1968), que mostra uma perda parcial da ligação C-O, concertada com a formação da ligação entre a amina e o carbono carbonílico do éster.

Figura 1.8 - Estado de transição para a aminólise não catalisada (BRUICE e cols., 1970).

Para os caminhos catalisados por amina e amina protonada é apresentada também a formação de um intermediário tetraédrico reativo, como etapa lenta. As estruturas i, ii e iii da Figura 1.9 propõem estados de transição da catálise geral. As estruturas i e iii diferem somente na distribuição das cargas e a estrutura ii é concertada. Todas são compátiveis com os resultados experimentais disponíveis até o presente.

i

ii

iii

Figura 1.9 - Três estruturas possíveis para a catálise básica geral da aminólise de ésteres. (BRUICE e cols., 1970).

Finalmente o mecanismo de catálise ácida geral pela amina protonada é tratada neste trabalho, através de uma única possibilidade. Esta proposição de estrutura do estado de transição é esquematizada abaixo:

Figura 1.10 - E.T. para mecanismo de aminólise catalisado por amina protonada (BRUICE e cols., 1970)

Assim a reação de aminólise de ésteres em solventes aquosos apresenta a hidrólise como reação paralela e os mecanismos com catálise básica e/ou ácida geral, além do caminho de aminólise não catalisada. Todas estas reações de transferência de acila apresentam a formação de um íon ou zwitteríon tetraédrico como intermediário reativo.

1.3.2 Aminólise em soluções não aquosas

As reações nucleofílicas em solventes orgânicos, envolvendo derivados de ácidos carboxílicos, são lentas em relação às mesmas efetuadas em água (DAY e cols., 1948). JENCKS e GILCHRIST em 1966 mostraram a inibição da aminólise de AF em água, provocada pela adição de tetrahidrofurano e etanol. Este fato induziu a hipótese de que os sítios ativos de enzimas hidrolíticas são regiões de alto caráter hidrofílico (YAPPEL e LUMRY, 1964). É óbvio que reações hidrolíticas envolvem água e

portanto muitos modelos destas enzimas foram estudadas em soluções aquosas. No entanto existia a possibilidade destes sítios catalíticos enzimáticos serem regiões apolares e de que os estados de transição destas reações teriam caráter neutro. Vários trabalhos evidenciaram a natureza hidrofóbica dos sítios ativos destas enzimas (NIEMANN e JONES, 1963; NIEMANN, 1964; KALLOS e AVATIS, 1966). Em 1968, KOSHLAND e NEET notaram a existência, nas superfícies das proteínas, de regiões adjacentes de alta e baixa constantes dielétricas.

Assim, pelo menos aparentemente, existiam evidências conflitantes com respeito à polaridade dos sítios ativos enzimáticos. Um passo importante nesta questão é o achado de SNELL e cols. em 1967, estudando a aminólise de salicilato de metila, por n-butilamina em dioxano anidro. Este estudo mostra pela primeira vez*, um processo catalítico intramolecular em solvente não hidroxílico. Em meio aquoso já eram bem conhecidas as reações intramolecularmente catalisadas através dos trabalhos de BENDER e cols. (1963), BRUCE e TANNER (1965) e FULLER (1963), como mostra a figura 1.11.

A idéia de que um ataque nucleofílico sobre um éster poderia ocorrer em um meio apolar se o intermediário tetraédrico e o estado de transição não possuissem cargas formais, foi também apresentada por MENDER em 1966. Foram estudadas as reações

* O único estudo pertinente é o de VARTAK e cols. (1947) que, entretanto não mostra catálise intramolecular.

Figura 1.11 - Estado de transição para a hidrólise catalisada intramolecularmente (BENDER, 1963 e BRUICE e TANNER, 1965).

de benzamidina e de n-butilamina com acetato de p-nitrofenila em clorobenzeno. Embora de mesma basicidade, a benzamidina reage por um processo de segunda ordem, quinze mil vezes mais rápida que a n-butilamina*. Esta reatividade foi atribuída à catálise bifuncional da benzamidina, como mostrado no esquema da figura 1.12, para os dois casos, pelo mecanismo concertado, sem o aparecimento de cargas formais.

Figura 1.12 - Mecanismo proposto por Menger (1966) para a reação de éster e benzamidina (A) e com n-butilamina (B).

As evidências acima descritas apoiaram a sugestão de que a catálise multifuncional por enzimas hidrolíticas poderia ocorrer em regiões apolares dos sítios ativos. A presença da

* A n-butilamina não apresenta uma constante de segunda ordem e, a comparação com a benzamidina, foi feita utilizando-se a incerteza máxima ($\sim 2 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), do intercepto do gráfico entre $k_{\text{obs}}/[A]$ versus $[A]$ (onde k_{obs} e $[A]$ são a constante observada e concentração de n-butilamina, respectivamente). Deste modo observa-se o quociente entre a constante de segunda ordem da benzamidina com o intercepto daquele gráfico (dando o valor de 15×10^3).

água não significaria necessariamente que estas reações ocorrem com o mesmo mecanismo que em água.

Deste modo se tornou evidente a importância dos estudos do mecanismo de aminólise de ésteres em solventes orgânicos, dos quais pouco se conhecia, em contraste com a abundância de estudos com modelos bioorgânicos para processos em solução aquosa (JENCKS, 1969; BENDER, 1971; MENDER, 1977).

SHAWALI e BIECHLER (1967), obtiveram várias equações de velocidade de aminólise em p-dioxano anidro, de onze ésteres por várias aminas. Um resumo de seus resultados é apresentado abaixo:

4) Todas as reações efetuadas em ciclohexano apresentaram somente os termos de terceira ordem.

* Quantidades catalíticas.

Neste resumo DCAF e DFAF representam dicloroacetato de fenila e difluoroacetato de fenila; $[A]$ e $[A']$ representam as concentrações das aminas correspondentes.

O desaparecimento do termo de segunda ordem, quando se passou a usar ciclohexano ao invés de p-dioxano como solvente, é devido, segundo os autores, a que o p-dioxano catalisa a reação. Isto sugeriu que a reação de ésteres fenílicos com aminas secundárias pode proceder via um mecanismo diferente daquele com aminas primárias. Foram propostas duas possibilidades mecanísticas representadas abaixo, para a catálise básica.

Figura 1.13 - Propostas do mecanismo de aminólise SHAWALI e BIECHLER (1967).

As duas diaminas estudadas não apresentaram catálise básica geral, resultado concordante com aquele de BRUICE e WILLIS (1965); este fato foi interpretado em termos de catálise intramolecular (Figura 1.14).

Figura 1.14 - (I) intermediário da reação de uma diamina, sendo o éster atacado por um nitrogênio secundário. (II) representa o ataque de um nitrogênio primário.

Ainda neste trabalho, SHAWALI e BIECHLER (1967) admitiram como etapa lenta, a decomposição do intermediário tetraédrico, hipótese que melhor se ajustou aos seus resultados. Esta sugestão é principalmente baseada no valor de ρ de Taft*, obtido para uma série de reações de dez ésteres alifáticos com n-butilamina.

* TAFT (1956), derivou a equação abaixo, que relaciona

$$\log \left[k(\text{RCOOEt}) / k(\text{CH}_3\text{COOEt}) \right] = E_s$$

constantes estéricas (E_s) e constantes de velocidade de hidrólise ácida de ésteres. Definindo-se $E_s=0$ para $R=\text{Me}$, obtem-se uma escala de valores de E_s , que leva em conta efeitos estéricos. A equação geral (levando em conta efeitos polares e estéricos) é representada por: $\log k/k_0 = \rho_s E_s + \rho\sigma$ onde se toma ρ_s como 1,000 para a hidrólise ácida de RCOOEt (em acetona 70% aquosa).

Até então as propostas de estados de transição cíclicos e catálise bifuncional (MENDER, 1966; SATCHELL e LILLFORD, 1967 e McDOWELL e STIRLING, 1967), eram fundamentadas nos seguintes fatos:

- i) reações de aminólise, especialmente quando efetuadas em solventes apróticos de baixa constante dielétrica são de segunda ordem em relação a amina;
- ii) pouca ou nenhuma catálise havia sido observada por aminas terciárias;
- iii) dificuldade de separação de cargas em solventes pouco polares.

Entretanto pelo fato de reações polares ocorrerem em solventes pouco ionizantes (PINCOCK, 1964 e 1965) e processos de catálise básica geral estarem sujeitos a fortes requerimentos estéricos (BELL e cols., 1956; COVITZ e WESTHEIMER, 1963 ; JENCKS e GILCHRIST, 1966; BRUICE e cols., 1967), ANDERSON e cols., em 1969 consideram as evidências i, ii e iii insuficientes para se estabelecer catálise bifuncional ou eliminar catálise básica geral. Apresentaram então um estudo de aminólise e amidinólise de acetato de p-nitrofenila em clorobenzeno, com o intuito de retrucar as propostas de MENDER (1966), esquematizdas na Figura 1.15.

Foram estudadas as reações com as diaminas 1,3-diaminopropano e N,N-dimetil-1,3-diaminopropano e a equação 1.7 foi observada em ambos os casos:

$$k_{\text{obs}} = k_2(\text{diamina}) + k_3(\text{diamina})^2 \quad (1.7)$$

Figura 1.15 - Propostas de MENGGER (1966) para o mecanismo concertado (I) e para a catálise intramolecular da Benzamidina (II).

Como a *n*-butilaminólise apresenta apenas o termo de terceira ordem, k_2 na eq (1.7) foi atribuído à catálise intramolecular das diaminas. É então argumentado que se o mecanismo de catálise bifuncional (esquema I da Figura 1.15) é operante, k_2 para 1,3-diaminopropano deve ser consideravelmente maior que o mesmo termo para a *N,N*-dimetil-1,3-diaminopropano, uma vez que nesta última amina não existe próton transferível, e portanto, não há possibilidade do mecanismo bifuncional. Os resultados mostram que o grupo dimetilamino é não só um efetivo catalizador intramolecular, mas também sensivelmente melhor que o grupo amino, se corrigido pelo fator estatístico de 2. É considerado também que esta grande habilidade catalítica do grupo dimetilamino é consistente com a ordem de basicidade cinética e termodinâmica na série amina prim. < sec. < terc., quando pontes de hidrogênio com o solvente e efeitos estéricos são pequenos (BELL, 1959). A aminólise de acetato de *p*-nitrofenila por *n*-butilamina na presença da amina terciária 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano, foi também estudada por ANDERSON e cols., (1969).

Apesar desta última ser 150 vezes menos básica que n-butilamina, observou-se que seu efeito catalítico é cêrca de 1.3 vezes maior que a amina primária. Estes resultados sugeriram que a catálise bifuncional não deve ser o único mecanismo em clorobenzeno. Outras propostas de catálise bifuncional (SATCHELL e LILLFORD, 1967 e MACDOWELL e STIRLING, 1967), baseadas somente em cinéticas de terceira ordem e na baixa atividade catalítica de aminas terciárias, devem ser consideradas suspeitas, a menos que efeitos estéricos sejam levados em conta. No mesmo trabalho, estes autores estudaram também a reação de 1,4,5,6 - tetrahidropirimidina com acetato de p-nitrofenila. A geometria desta amina torna a catálise bifuncional impossível (Figura 1.16). A reação é de primeira ordem em amina e, apesar destes fatos, é 46 vezes mais rápida que a benzamidinólise. Os autores propuseram então, que o mecanismo de catálise bifuncio

Figura 1.16 - Mecanismo de aminólise por 1,4,5,6-tetrahidropirimidina (ANDERSON e cols., 1969).

nal proposto por MENDER em 1966 para a benzamidinólise (esquema II da Figura 1.15, pg.34), se existe, é um processo competitivo com um ou mais mecanismos polares não concertados. A alta reatividade das benzamidinas é melhor racionalizada então, em termos da alta densidade eletrônica do nitrogênio imídico e

também em termos da estabilização do estado de transição, pela dispersão da carga positiva em três átomos. ANDERSON e cols., mostraram também que os mecanismos cíclicos de aminólise de ésteres fenílicos em dioxano, propostos por SHAWALI e BLECHLER (1967) (Figura 1.13, pg.31), devem ser rejeitados, ao menos em clorobenzeno, em vista de seus resultados de cinéticas de segunda ordem em amina das reatividades relativas das amidinas.

Ainda em 1969 SATCHELL e SECEMSKI apresentaram resultados de estudos de aminólise em éter dietílico e em acetonitrila. Estes resultados foram interpretados em termos das equações 1.8 e 1.9.

A equação de velocidade coerente com o esquema acima seria $k_{\text{obs}} = k_3 [\text{amina}]^2$ e a equação observada inclui também o termo de primeira ordem em relação à amina. Este caminho é interpretado como se mostra na equação 1.10.

As proposições mostradas nas equações 1.8 e 1.9, são baseadas principalmente na ausência quase total de catálise por trietilamina e também no fato, que o estado de transição proposto não envolve criação de cargas.

No mecanismo representado na equação 1.11, é envolvido um intermediário tetraédrico, cujo estado de transição é esquematizado na Figura 1.17.

Figura 1.17 - Estado de transição para aminólise por $R'''NH$ (SATCHELL e SECEMSKI, 1969).

Como se pode observar, existiam muitas conclusões conflitantes e, em 1972 MENDER e SMITH apresentaram um trabalho que tentou unificar as propostas de mecanismo de aminólise de ésteres em solventes apróticos. São citados como exemplo destas conclusões conflitantes, os trabalhos de MENDER (1966) e NAKAMIZO (1969) que propuseram estados de transição cíclicos e de ANDERSON e cols., (1969) que propuseram mecanismos polares não concertados. Ainda foi incluída nesta relação o trabalho de

RONY (1969), que evidencia a formação de um intermediário tetraédrico, enquanto que SATCHELL e SECEMSKI (1969) preferiram um mecansmo de substituição direta, sem formação de intermediários. Quanto à aminólise de segunda ordem, SATCHELL e SECEMSKI (1969) a discutiram em termos de estado de transição cíclico de quatro membros e ANDERSON e cols., (1969), tratam o assunto como um processo iônico. Neste trabalho, MENDER e SMITH estudaram as reações entre pirrolidina e benzoatos de fenila substituídos nos dois aneis aromáticos, em acetonitrila e em clorobenzeno . A equação de velocidade obtida é a mostrada abaixo:

$$k_{\text{obs}} = k_2[A] + k_3[A]^2 \quad (1.12)$$

onde A representa a amina. Em alguns casos o termo k_2 não foi detectável, enquanto que em outros o termo k_3 era muito pequeno. Este comportamento foi atribuído, pelos autores, à dificuldade experimental de se usar concentrações de amina suficientemente grandes, para que se possa detectar ambos os processos competitivos. Foram determinados os valores de ρ de Hammett para os ésteres substituídos no fenol e no grupo acila (ρ fenol $\sim$ 4-6 e ρ acila $\sim$ 1-2). Os resultados mostraram claramente que o efeito dos substituintes no grupo de saída (fenol) é muito maior que o da porção acílica, para ambos os processos (k_2 e k_3). É muito interessante notar que a hidrólise básica de ésteres em água, apresenta uma sensibilidade inversa com relação aos grupos substituintes (BRUICE e MAYAHI, 1960; BENDER e THOMAS, 1961), e também que a magnitude de ρ de Hammett para a aminólise em solventes aquosos é bem menor*.

* A reação de amônia com acetatos de fenila substituído, em água apresenta um valor de ρ de Hammett de 2,1 para k_2 e 0,55 para k_3 (BRUICE e MAYAHI, 1960). Para a reação de benzoatos substituídos os valores para k_2 e k_3 são 1,08 e 1,88 respecti

Assim, em 1972, MENGINER e SMITH eliminaram as hipóteses de mecanismos cíclicos de SHAWALI e BIECHLER (1967), que levavam diretamente aos produtos. Também foram descartadas as hipóteses de SATCHELL e SECEMSKI (1969) cujos estados de transição correspondentes são mostrados na Figura 1.18.

Figura 1.18 - Estados de transição para os mecanismos cíclicos de apenas uma etapa para os processos (k_2 e k_3 , da eq (1.12) (SATCHELL e SECEMSKI, 1969; SHAWALI e BIECHLER, 1967).

As duas hipóteses não conseguem explicar os altos valores de ρ de Hammett de 4-6 obtidos, pois em ambas o oxigênio do fenol está sendo protonado. Um substituinte que facilitaria a quebra da ligação C - O, impediria a protonação deste oxigênio e assim, esperar-se-ia um cancelamento de efeitos e valores bem menores de ρ de Hammett.

Estes mesmos argumentos também eliminam a hipótese de um mecanismo cíclico concertado, que leva a um intermediário tetraédrico neutro (BRUICE e BENKOVIC, 1966; SATCHELL e SATCHELL 1969; SATCHELL e SECEMSKI, 1969). O estado de transição correspondente é mostrado na Figura 1.19.

Figura 1.21 - (a) estado de transição da etapa determinante por substituição direta.

(b) formação em equilíbrio rápido de intermediário tetraédrico e decomposição lenta por dois caminhos (catalisado e não catalisado).

O primeiro deles, cujo estado de transição é mostrado no esquema (a) da Figura 1.21 é o mecanismo de substituição direta. Obviamente o efeito dos substituintes em R'' na velocidade da reação seria muito pronunciado, devido à saída de um grupo fenóxido, somada à influência destes substituintes na carga parcial positiva do carbono carbonílico. Este estado de transição também justifica plenamente os valores de ρ de Hammett de 1 a 2 dos substituintes em R.

A outra possibilidade está representada em (b) na Figura 1.21. A hipótese prevê a formação de um intermediário tetraédrico num equilíbrio rápido. A decomposição deste último em produtos seria a etapa lenta deste mecanismo e se processaria por dois caminhos (com (k') e sem (k'') catálise básica geral por outra molécula de amina). A equação de velocidade cor -

respondente é a mostrada abaixo:

$$\text{velocidade} = k'K [\text{éster}] [\text{amina}] + k''K [\text{éster}] [\text{amina}]^2 \quad (1.13)$$

Esta equação é cineticamente indistinguível da equação observada e os valores de ρ seriam resultantes do efeito dos substituintes nas duas etapas deste mecanismo (LEFFLER e GRUNWALD, 1963). Um substituinte no grupo abandonador do éster, deslocaria o equilíbrio para a direita, acelerando a segunda etapa e, portanto, exerceria uma grande influência na velocidade da reação. Por outro lado, os substituintes da porção acila, embora exerçam um efeito favorável na primeira etapa, inibiriam a saída de um grupo negativamente carregado, mostrando pequenos valores de ρ de Hammett, como foi observado.

Os autores optaram pelo mecanismo que envolve um intermediário reativo, cujo colapso em produtos é lento, uma vez que este é uma espécie comum nas reações de transferência de acila na água (JENCKS, 1969).

Ainda são consideradas algumas estruturas para este intermediário. Como os substituintes que promovem a quebra da ligação C-OR" (Figura 1.21 (a)), inibem a protonação do oxigênio fenólico, o único meio de se explicar os valores de ρ de Hammett de 4 a 6 seria a admissão de que o grupo de partida é o fenóxido e não o fenol correspondente. Esta admissão é confirmada, segundo MENDER e SMITH, pela similaridade entre os valores de ρ para as reações destes ésteres com a pirrolidina e com o íon azida. Como no caso deste último íon o grupo de saída é certamente aniônico, foi inferido que o mesmo ocorria com a aminólise.

Os autores descartaram então as possibilidades I e II da Figura 1.22, com base em que o intermediário em questão, deve reverter aos reagentes mais rapidamente que formar produtos. Se ele tivesse estruturas deste tipo, a reação reversa seria mais lenta, pois seu colapso formaria $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^-$, um grupo de saída muito pior que OR^- . Por outro lado o intermediário III é uma hipótese aceitável, pois os autores consideram que intermediários iônicos em solventes apróticos (INGOLD e cols., 1954; FAHEY e DEWAR, 1963) são comumente encontrados. A aminólise de terceira ordem é então racionalizada em termos da eq 1.14, ou

Figura 1.22 - Possíveis intermediários da pirrolidinólise de ésteres, segundo MENDER e SMITH (1972).

seja uma segunda molécula de amina removeria o próton do intermediário, impedindo sua volta a reagentes.

Devemos fazer aqui algumas considerações a respeito dos critérios usados pelos autores na escolha da estrutura III

da Figura 1.22. O princípio da reversibilidade microscópica nos garante que as três estruturas são possíveis. O mecanismo esquematizado em b na Figura 1.21, prevê como possibilidade única a estrutura III. Os intermediários I e II da Figura 1.22 pressupõem a participação de uma segunda molécula de amina atacando o éster para retirar o próton da molécula de amina atacante. No caminho inverso este próton será dado ao nitrogênio, fazendo que o grupo abandonador seria a amina e não seu anion como argumentou MENDER. Num artigo muito interessante, foi estudado o efeito do solvente sobre os parâmetros de ativação da aminólise de trifluoroacetato de p-nitrofenila por n-butilamina em 1,2-dicloroetano e em clorobenzeno (SINGH e TAFT, 1975). Em ambos os solventes foram observados entalpias de ativação negativas na ordem de $-11 \text{ kcal mol}^{-1}$. A reação é representada na Figura 1.23.

Figura 1.23 - Mecanismo de aminólise (SINGH e TAFT, 1975). B representa catalizador básico geral*.

Admitindo a etapa (b) como limitante, então:

$$\Delta H_{\text{obs}}^\ddagger = \Delta H_{(a)}^\circ + \Delta H_{(b)}^\ddagger$$

* Além da própria n.butilamina, foram testados outros catalisadores básicos.

A primeira reação é muito endotérmica, resultando em $\Delta H_{\text{obs}}^{\ddagger}$ negativo. A adição de metanol (solvente prótico) estabiliza o zwitterion formado na (a) por fortes pontes de hidrogenio (um processo exotérmico) diminuindo assim a endotermicidade desta etapa. Assim, na presença de 0,5M metanol, foi obtido $\Delta H_{\text{obs}}^{\ddagger} = 0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Parece-nos assim que o mecanismo mais provável para as reações de aminólise de ésteres, em solventes apróticos, envolve a formação de intermediário tetraédrico iônico, cujo colapso é a etapa determinante da velocidade.

1.4 - Aminólise de ésteres em presença de sais de alquilamônio em solventes não-aquosos. Catálise por micelas inversas.

A aminólise de ésteres por aminas em solventes apróticos, foi discutida no item 1.3.2. Examinamos agora a reação de aminólise em presença de sais de alquilamônio. Alguns destes agregam formando micelas inversas, e neste caso a discussão se refere a uma reação micelar.

HAAKE e cols., (1971) estudaram a imidazólise de acetato de p-nitrofenila em acetonitrila na presença de benzoato de tetrametilamônio, e observaram alguma catálise. Mais recentemente, MENDER e VITALE (1973) estudaram a reação de piperidina com acetato de p-nitrofenila, na presença de benzoatos de tetra-n-hexilamônio hemihidrato (THAB). A atividade catalítica desta substância (aumento da velocidade de 1200 vezes), foi atribuída à sua eficiência na remoção do próton da amina atacante. Em presença de altas concentrações de THAB, pode haver

TONELLATO (1978) estudou o efeito de carboxilatos de tetraalquilomônio sobre a reação de imidazol com propanoato de p-nitrofenila, em benzeno. Os resultados levaram à conclusão que o carboxilato catalisava efetivamente, por abstração de próton, a decomposição de um intermediário tetraédrico que na ausência do sal de amônio, era a etapa lenta da reação. O esquema da Figura 1.25 (TONELLATO, 1978) mostra esta catálise:

Figura 1.25 - Catálise exercida pelo carboxilato na imidazólise de um ester (E). P e Im referem-se a produto e imidazol, respectivamente (TONELLATO, 1978).

Observou também grande efeito inibidor de impurezas apróticas sobre a reação.

Estes trabalhos não trataram explicitamente do possível efeito catalisador da agregação destes sais de amônio, na catálise observada, das reações de aminólise. A importância de tal efeito foi demonstrada primeiramente por O'CONNOR e cols., (1973b), estudando a hidrólise (ou, mais corretamente, a aminólise) de sulfato de 2,4-dinitrofenila (aumento de 20 a 60 vezes a velocidade, devido à catálise bifuncional). Entretanto, o primeiro trabalho detalhado, a respeito do mecanismo da reação envolvendo ésteres e micelas inversas de carboxilatos de alquilamônio, foi apresentado por EL SEOUD e cols.,

(1977). Foram estudadas as reações de acetato de p-nitrofenila com DAP, dodecilamina e DAP e água e DAP, solubilizados em benzeno. O mesmo estudo foi feito para o detergente AOT (bis-2-etilhexilsulfosuccinato de sódio). A reação entre o éster e DAP produziu p-nitrofenol e N-dodecilacetamida e, em presença de água solubilizada, não foi detetada a reação de hidrólise.

A velocidade é muito pequena abaixo da cmc operacional* do detergente, e aumenta sigmoidalmente nesta região, para depois ser linear com o aumento da $[DAP]$ (Gráfico da Figura 1.26).

Figura 1.26 - Aminólise de acetato de p-nitrofenila por DAP em benzeno (EL SEOUD e cols., 1977).

* O valor de cmc utilizado neste trabalho ($5 \times 10^{-3} M$), é um valor operacional, obtido das "quebras" nos gráficos do deslocamento químico de alguns prótons do detergente, em função de sua concentração (FENDLER e cols., 1973).

Da reação com dodecilamina e DAP pôde ser obtida a equação 1.13:

$$k_{\text{obs}} = k_1 [\text{DA}] + k_2 [\text{DA}]^2 + k_3 [\text{DA}][\text{M}] \quad (1.13)$$

onde k_{obs} , k_1 , k_2 e k_3 são as constantes de velocidade observada, de segunda a terceira ordem e da aminólise catalisada por micelas respectivamente; DA e M referem-se a dodecilamina e micelas de DAP. O mecanismo proposto, levando em conta os resultados, é mostrado na Figura 1.27, que sugere uma catálise bifuncional do ataque ao éster como etapa lenta. O efeito isotópico (1.2) indica uma transferência de próton concertada ou síncrona com o ataque da amina. As reações com imidazol e N-metilimidazol apresentam aumento de velocidade muito grande em presença de DAP (com imidazol, o DAP aumenta 284 vezes a velocidade, sugerindo a forte associação de imidazol e DAP (EL SEOUD e RIBEIRO, 1976). A adição de água diminui o efeito catalítico devido a hidratação das cabeças e por diluição dos reagentes, sendo o primeiro motivo muito mais importante. Esta conclusão foi obtida da análise de dados de deslocamento químico de prótons

Figura 1.27 - Mecanismo de catálise bifuncional proposto por EL SEOUD e cols., (1977).

$(\text{NH}_3^+, \text{CH}_2\text{-NH}_3^+ \text{ e } \text{CH}_2\text{-CO}_2^-)$, e de k_{obs} em função da concentração de água.

A presença de micelas de AOT diminui a velocidade da reação entre as aminas e o éster. A adição de água ao sistema aumenta a velocidade. Estes resultados foram interpretados em termos de fortes pontes de hidrogênio entre a amina e AOT e a adição de água enfraquece estas pontes, aumentando assim, a basicidade da amina.

EL SEOUD e cols., (1979) estudaram as reações de carboxilatos de p-nitrofenila com alquilaminas em presença de DAP e AOT em benzeno, evidenciando a importância da distribuição do substrato entre o solvente e o miolo micelar.

O mecanismo proposto por EL SEOUD e cols., (1977) foi questionado por O'CONNOR e RAMAGE (1980). Estes últimos propuseram o mecanismo apresentado no esquema da Figura 1.28.

Figura 1.28 - Mecanismo proposto por O'CONNOR e RAMAGE (1980).

A detecção de N-dodecilacetamida feita por EL SEOUD e cols., (1977) foi explicada, sugerindo que este composto seria o produto da reação entre dodecilamina e o anidrido misto, formado como intermediário. O principal motivo pelo qual O'CONNOR e RAMAGE (1980) consideraram errado o mecanismo da catálise bifun-

cional proposto por EL SEOUD e cols., (1977), é que RNH_3^+ não pode atuar como nucleófilo atacante e que, através de dados de $^1\text{H NMR}$ (FENDLER e cols., 1973 a e b; EL SEOUD e cols., 1973; FENDLER e cols., 1975), a concentração de amina desprotonada (chegando do equilíbrio $\text{RNH}_3^+ + ^-\text{O}_2\text{Cet} \rightleftharpoons \text{RNH}_2 + \text{EtCO}_2\text{H}$), no DAP é desprezível e não justificaria o grande efeito catalítico observado. Entretanto O'CONNOR e RAMAGE (1980) apresentaram justificativas muito pouco convincentes* para o fato de não terem conseguido identificar o anidrido misto formado, segundo suas afirmações.

KONDO e cols., (1978) tratam a reação entre CH_3OCOOP pNO_2 e DAP em benzeno, na presença de água solubilizada, como sendo uma hidrólise de éster, conclusão conflitante com a dos trabalhos de EL SEOUD e cols., (1977). Esta questão foi elucidada definitivamente num trabalho de EL SEOUD e EL SEOUD (1981) estudando a reação entre o carbonato de etila e p-nitrofenila com dietilarsinato de dodecilamônio, em presença e ausência de água e dodecilamina. Uma série de espectros de infravermelho, mostrou claramente que somente aminólise ocorre. Este trabalho é particularmente interessante pelo aspecto do papel da água solubilizada no efeito catalítico. Através de $^1\text{H NMR}$ observou-se que os deslocamentos químicos de prótons per

* Suas tentativas foram a detecção na região do U.V. (220-240 nm e coeficiente de extinção $50 \sim 100 \text{ dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), e cromatografia gasosa, com uma coluna usada para detectar ácidos graxos. Seguindo estes autores, esta coluna provavelmente, não foi adequada para detectar o anidrido misto.

to das cabeças (NH_3^+ , CH_2NH_3^+ e $\text{CH}_2\text{AsO}_2^-$) sofrem grandes mudanças até $R \sim 1$ ($R = [\text{H}_2\text{O}] / [\text{detergente}]$). Isto está de acordo com a idéia de que podem existir várias camadas de hidratação das cabeças no miolo micelar (SEÑO e cols., 1976; WONG e cols., 1977). Os autores obtiveram os dados para construir o gráfico da Figura 1.29. O comportamento dos parâmetros de ativação em função do valor de R , foi racionalizado através dos conceitos de rigidez da micela (SEÑO e cols., 1976, WONG e cols., 1977;

Fig. 1.29 - Gráfico de $\Delta H^\ddagger$ e $-T\Delta S^\ddagger$ versus $[\text{H}_2\text{O}]$ (EL SEOUD, 1981).

SUNAMOTO e cols., 1980) e da estabilização de reagentes e estado de transição, nas interações substrato-micela (EL SEOUD e cols., 1977 e 1979; KITAHARA e cols., 1975 e 1978). Basicamente, para valores $R < 1$ existem várias moléculas do detergente

para cada molécula de água. Isto implica num distúrbio das interações entre as cabeças iônicas e conseqüente diminuição da rigidez micelar. Então o aumento de graus de liberdade dos reagentes diminui $\Delta S^\ddagger$. Não há grande estabilização do estado de transição por solvatação (a água está fortemente ligada aos íons). O decréscimo em $\Delta H^\ddagger$ provavelmente se dá devido a forte hidratação das cabeças catiônicas, liberando o arsinato como catalizador. Em concentrações de água entre 0,11M e 0,22M ($R = 0,5$ a 1), os parâmetros de ativação aumentam devido a maior rigidez micelar (as cabeças interagem fortemente, via moléculas de água como mostra a Figura 1.30). A partir de $R = 1$ a formação de uma segunda camada de hidratação e também a estabilização do

Figura 1.30 - Estrutura da hidratação do detergente na razão molar de $H_2O(R)$ igual a um (EL SEOUD e EL SEOUD, 1981).

estado de transição por solvatação, explicam o decréscimo em $\Delta S^\ddagger$ (estado de transição com menor grau de liberdade) e, em $\Delta H^\ddagger$ (estabilização por solvatação e até participação da água como agente de transferência de próton).

EL SEOUD e cols., (1982), provaram claramente que, nas reações de aminólise de acetatos de fenila p-substituídos, em presença de DAP em benzeno e ciclohexano, o grupo propionato do detergente, age como base geral (Figura 1.27) e não como nucleófilo (Figura 1.28). Isto foi efetuado, preparando-se ani-

drido que seria formado (segundo O'CONNOR e RAMAGE, 1980), e mostrando que sofre aminólise, dando origem às duas amidas correspondentes (N-dodecilpropionamida e N-dodecilacetamida). Por outro lado, a reação destes ésteres com DAP produziu apenas uma amida: a N-dodecilacetamida. Isto mostrou que não se forma um anidrido como intermediário. Os resultados das reações em ciclohexano mostraram também a dependência de segunda ordem em relação ao DAP (KITAHARA, 1975; O'CONNOR e RAMAGE, 1980), diferentemente do caso em benzene, onde a dependência é de primeira ordem. Foram efetuadas as reações com os vários ésteres ($\text{CH}_3\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$), e aplicada a equação de Hammett.

Observou-se que a relação entre $\log K_{\text{obs}}$ em função de falhava para $\text{X} = \text{CN}$ e NO_2 . O uso de σ_p^- então, ajustou bem os dados e este fato foi usado para se concluir que pX-O^- era o grupo abandonador, e que o colapso do intermediário, era a etapa determinante da velocidade, como mostrado no esquema da Figura 1.31, em presença de amina:

Figura 1.31 - Mecanismo de aminólise por DA+DAP (EL SEOUD e cols., 1982).

Na ausência desta última, o mecanismo proposto é apresentado na Figura 1.32, como para o caso em benzene (EL SEOUD e cols., 1977,

1979 e EL SEOUD e EL SEOUD, 1981).

Figura 1.32 - Mecanismo de aminólise por DAP (EL SEOUD e cols., 1982).

Naturalmente, uma conclusão segura sobre a natureza da etapa lenta da reação micelar, somente podia ser feita se fossem mudados os grupos R e R' dos ésteres $\text{RCO}_2\text{R}'$. Os acetatos não são convenientes para este tipo de estudo, pois, R é alifático, enquanto R' é aromático. Concluimos, então, que a série $\text{X}\text{O}\text{CO}_2\text{Y}$ satisfaz esta condição, e foi estudado a aminólise desta série de compostos.

2. OBJETIVOS

Esta dissertação teve por objetivo estudar o mecanismo de catálise por micelas inversas de detergentes do tipo carboxilatos de alquilamônio, em reações de aminólise de ésteres. Especificamente, estávamos interessados em estudar os seguintes pontos:

1. Mecanismo e natureza da etapa lenta das reações de aminólise de ésteres por dodecilamina em ciclohexano.
2. Mecanismo e natureza da etapa lenta das reações de aminólise de ésteres por micelas inversas de DAP em ciclohexano.
3. Mecanismo e natureza da etapa lenta das reações de aminólise de ésteres por dodecilamina em presença de micelas reversas de DAP em ciclohexano.
4. Efeito da água solubilizada nos mecanismos de catálise, acima mencionados.

Para tanto foram preparadas duas séries de ésteres do tipo:

onde, $\text{X} = \text{CH}_3\text{O}-$, CH_3- , $\text{H}-$ e $\text{Cl}-$ e $\text{Y} = \text{CH}_3-$, $\text{H}-$, $\text{Cl}-$, $\text{CN}-$ e NO_2- , com o intuito de medir, através dos valores de ρ de Hammett o efeito dos substituintes no grupo acila e/ou no fenol, na velocidade das reações. Esta informação, aliada a dados como equações de velocidade e parâmetros de ativação, deve-nos possi-

bilitar, em vista dos mecanismos de aminólise em água e em solventes orgânicos, já muito estudados, atingir o objetivo inicialmente proposto.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Solventes e Reagentes

Ciclohexano (Merck, p.a.) foi destilado de hidreto de cálcio e mantido sob peneira molecular, tipo Linde 4A, ativada. 1,2-dicloroetano (Merck, p.a.) foi destilado e sêco. Tetrahidrofurano foi destilado de LiAlH_4 .

Os fenóis (ALDRICH) e ácidos (ALDRICH) foram purificados por recristalização de solventes apropriados (CRC Handbook, 1972).

Dodecilamina (Merck) foi destilada de hidreto de cálcio.

O ácido propiônico (Backer) foi sêco com sulfato de magnésio e destilado.

3.2 Preparação de propionato de dodecilamônio

Quantidades equimolares de dodecilamina e ácido propiônico, foram refluxados em hexano durante duas horas, seguindo-se a recristalização do mesmo solvente. O DAP foi então sêco a vácuo. O rendimento foi quantitativo e a pureza do produto foi comprovada, através do seu ponto de fusão, e de seu espectro de RMP.

O ponto de fusão corrigido foi $55-56^{\circ}\text{C}$ (FENDLER e cols., (1973), $54.5-55.5^{\circ}\text{C}$).

A estrutura do DAP é amostrada abaixo:

e seu espectro de RMP (em CCl_4 , em relação ao TMS, interno, em ppm) é:

1,01 (t, 3H, a); 1,15 (t, 3H, b); 1,28 (s, 20H, c);
 2,08 (t, 2H, d); 2,75 (t, 2H, e); 7,85 (s, 3H, f).

O produto é bastante higroscópico e foi mantido sem pre em dessecador, juntamente com pentóxido de fósforo.

3.3 Preparação dos ésteres

Os nove ésteres foram preparados a partir da reação entre os cloretos de acila e fenóxidos do sódio correspondentes, como mostrado na equação abaixo:

Os cloretos de acila dissolvidos em 1,2-dicloroetano, foram adicionados lentamente e sob constante agitação às suspensões dos fenóxidos de sódio, no mesmo solvente. A mistura foi mantida em refluxo por quatro horas. O cloreto de sódio formado, foi filtrado e evaporou-se o solvente. Os produtos assim obtidos foram recristalizados de hexano e etanol ou somente etanol e sêcos sob vácuo.

Os testes de identificação e pureza efetuados, consistiram de microanálise e ponto de fusão (Tabela 3.1), e espectros de infra vermelho e ressonância magnética protônica, (Figuras 3.1 a 3.9), onde se mostra também a atribuição dos sinais correspondentes).

TABELA 3.1 - Dados de microanálise e ponto de fusão para os ésteres do tipo

X/Y	%Ccalc	%Cexp	%Hcalc	%Hexp	%Ncalc	%Nexp	P.F.lit.	P.F.exp.
NO ₂ /CH ₃	65,37	65,31	4,31	4,20	5,45	5,75	98-99 ^a	97,5- 9
NO ₂ /H	64,20	64,08	3,73	3,63	5,78	6,06	128-129 ^a	127,5-12
NO ₂ /Cl	56,24	56,33	2,90	2,94	5,04	5,46	171-172 ^a	170,0-17
NO ₂ /CN	62,69	62,93	3,01	3,02	10,44	10,61	189-191 ^b	189,5-19
NO ₂ /NO ₂	54,18	54,49	2,80	2,71	9,72	9,58	158,5-159,5 ^a	158,5-1
CH ₃ O/NO ₂	61,54	60,30	4,06	4,00	5,13	5,15	165-166 ^c	165,0-16
CH ₃ /NO ₂	65,37	66,21	4,31	4,16	5,45	6,00	119-120 ^a	119,0-12
H/NO ₂	64,20	64,39	3,73	3,69	5,78	5,98	142-143 ^a	142,0-14
Cl/NO ₂	56,24	56,26	2,90	2,88	5,04	5,44	138-139 ^a	138,0-13

a - KIRCH e cols., 1968

b - MENDER e SMITH, 1972

c - SATCHELL e SECESKI, 1969

Figura 3.1. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3): 8,16 (s, 4H, a e b); 6,99-7,07 (m, 4H, c e d); 2,33 (s, 3H, e).
 Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).
 C-H arom 3110; C=O 1729; C=C 1600-1610; N=O_{ass} 1530, N=O_{sim} 1350;
 C-NO₂ 851; C-O 1275.

Figura 3.2. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):

8,25 (s, 4H, a e b); 7,07-7,41 (m, 4H, c e d)

Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).

C-H arom 3110; C=O 1739; C=C 1605; N=O_{ass} 1522; N=O_{sim} 1345;

C-NO₂ 843 ; C-O 1265.

Figura 3.3. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):
 8,25 (s, 4H, a e b); 7,30 (d, 2H, d); 7,24 (d, 2H, c); $J_{ab} = 0$;
 $J_{cd} = 9,1$ Hz.
 Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr)
 C-H arom 3105; C=O 1745; C=C 1610; $\text{N}=\text{O}_{\text{ass}}$ 1525; $\text{N}=\text{O}_{\text{sim}}$ 1350;
 C- NO_2 855; C-O 1270-1285.

Figura 3.4. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):
 8,28 (s, 4H, a e b); 7,62 (d, 2H, d); 7,24 (d, 2H, c);
 J_{ab} , $\sigma=0$; J_{cd} , $\sigma=8,9$ Hz.
 Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).
 C-H arom 3135; C=O 1735; C=C 1595; N=O_{ass} 1512; N=O_{sim} 1341;
 C- NO_2 815; C-O 1252; CN 2210.

Figura 3.5. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):
 8,25 (s, 4H, a e b); 8,21 (d, 2H, d); 7,31 (d, 2H, c);
 J_{ab} , 0 = 0; J_{cd} , 0 = 8,9 Hz.
 Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).
 C-H arom 3120; C=O 1745; C=C 1595-1602; N=O_{ass} 1522; N=O_{sim} 1350;
 C-NO₂ 862; C-O 1261.

Figura 3.6. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):
 8,14 (d, 2H, d); 7,97 (d, 2H, b); 7,25 (d, 2H, c); 6,86 (d, 2H, a);
 3,86 (s, 3H, e); J_{ab} , $\nu=9,9$ Hz; J_{cd} , $\nu=8,9$ Hz.
 Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).
 C-H arom 3120; C=O 1745; C=C 1610, 1590; N=O_{ass} 1525; N=O_{sim} 1355;
 C- NO_2 862; C-O 1267.

Figura 3.7. Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):
 8,17 (d, 2H, d); 7,94 (d, 2H, b); 7,24 (d, 2H, c); 7,15 (d, 2H, a);
 2,43 (s, 3H, e); $J_{ab, o} = 7,9$; $J_{cd, o} = 9,4$ Hz.
 Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).
 C-H arom 3110; C=O 1740; C=C 1590; N=O_{ass} 1518; N=O_{sim} 1345;
 C-NO₂ 862; C-O 1262.

Figura 3.8 Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3):

8,16 (d, 2H, d); 7,95 (m, 2H, b); 7,43 (m, 3H, a); 7,27 (d, 2H, c).

$J_{\text{cd}}, ^\circ = 9,1 \text{ Hz}$.

Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr).

C-H arom 3115; C=O 1740; C=C 1590; N=O_{ass} 1520; N=O_{sim} 1345; C-NO₂ 862; C-O 1263.

Figura 3.9 Deslocamentos químicos (ppm) em relação ao TMS (solvente CDCl_3): 8,17 (d, 2H,d); 7,98 (d, 2H,b); 7,35 (d, 2H,a); 7,26 (d, 2H,c); $J_{ab,o} = 8,4$ Hz; $J_{cd,o} = 8,9$ Hz. Números de onda para deformações axiais (cm^{-1} , pastilhas de KBr). C-Harom 3120; C=O 1745; C=C 1590; N=O_{ass} 1512; N=O_{sim} 1340; C-NO₂ 809-885; C-O 1255

3.3.1 Obtenção dos cloretos de acila

Os nove cloretos de acila foram obtidos refluxando, sem solvente, os ácidos correspondentes com cloreto de tiomila (na proporção molar de 1:2 respectivamente), até não haver mais evolução de HCl e SO₂, segundo a equação:

O excesso de SOCl₂ foi destilado e o produto bruto dissolvido em 1,2-dicloroetano.

3.3.2 Obtenção dos fenóxidos de sódio

Ao NaH (disperso em óleo, 65%), lavado com hexano seco, três vezes, foi adicionado em proporção equimolar, uma solução do fenol correspondente em THF e a mistura foi refluxada por várias horas. Em seguida, destilou-se o THF e o produto foi suspenso em 1,2-dicloroetano.

3.4 Preparação de N-dodecil-p-nitrobenzamida (DBA) e N-dodecilpropionamida (DPA)

3.4.1 Preparação de DBA

A DBA foi obtida através da reação entre dodecilamina e cloreto de p-nitrobenzoila, segundo a equação abaixo:

A amina foi refluxada com o cloreto de acila em 1,2-dicloroetano durante 4 horas e depois de resfriada, a solução foi lavada com NaOH 0,1M e o solvente foi evaporado. Em seguida o excesso de amina foi lavado com hexano e o sólido foi recristalizado de hexano, CHCl_3 .

O cloreto de p-nitrobenzoíla foi obtido através da reação entre SOCl_2 e o ácido p-nitrobenzóico, por refluxo, em 1,2-dicloroetano e usado depois de destilar o excesso do cloreto de tionila. O ponto de fusão desta amina foi $96-97^\circ\text{C}$ e seu espectro de ^1H RMN apresenta os seguintes sinais:

8,10 (d, 2H, b); 7,71 (d, 2H, a); 5,95 (t, 1H, c); 3,38 (m, 2H, d); 1, (s, 20H, e); 0,84 (t, 3H, f). Os dados de microanálise foram: % C (calc 68,26; exp 68,04); % H (calc 8,98; exp 8,96); % O (calc 14,37; exp 14,91); % N (calc 8,38; exp 8,09).

3.4.2 Preparação da DPA

A DPA foi preparada a partir da reação entre dodecilaмина e anidrido propiônico, segundo a equação abaixo:

A amina foi refluxada com o anidrido (razão molar 2:1, respectivamente), em clorofórmio, por 4 horas. A solução, depois de fria, foi lavada com NaOH 0,01M, água, HCl 0,01M e água. En-

tão depois de sêca, a solução foi evaporada e o produto foi recristalizado de hexano.

A medida do ponto de fusão forneceu o valor de 52-53°C (HUNTER, (1941), 53-53,5°C) e seu espectro de infra vermelho (Nujol) apresentou picos em 3300 cm⁻¹ e 1635cm⁻¹ de amida alifática primária. A atribuição dos sinais do espectro de RMN (CDCl₃, em relação ao TMS, em ppm) é mostrada abaixo:

3.4.3 Preparação do anidrido propiônico

O anidrido propiônico foi preparado refluxando - se o cloreto de propionila (obtido pelo mesmo método da obtenção do cloreto de p-nitrobenzoíla, do item 3.4.1), e propionato de sódio (obtido no próprio meio reacional através de NaH e ácido propiônico), em THF durante 5 horas. O solvente foi destilado e a adição de 1,2-dicloroetano precipitou o NaCl formado. Este foi filtrado, e a solução foi usada como reagente na preparação da DPA.

3.5 Aparelhagem utilizada

Na determinação dos pontos de fusão, foi utilizado o aparelho Electrothermal, modelo IA 6304 e o ácido benzônico usado como padrão, apresentou o mesmo valor da literatura

(122,0 - 123,0°C). Os dados de microanálise foram efetuados no próprio IQUSP. Os espectros de RMP foram obtidos de um aparelho Varian T-60 e os ésteres foram dissolvidos em CDCl_3 com 1% de TMS.

As frequências de infra vermelho foram obtidas através dos espectros de pastilhas de KBr, num espectrometro Perkin-Elmer, modelo 180.

3.6 Cinética das reações

As cinéticas das reações foram estudadas espectrofotometricamente. Inicialmente, foram determinados os comprimentos de onda ótimos, obtendo-se os espectros (de 240 a 330 nm) em função do tempo para os sistemas éster e DA; éster e DAP ; éster, DA + DAP; e éster DAP e H_2O (aparelho Zeiss, DMR-10). A Tabela 3.2 mostra os resultados.

As medidas das absorções em função do tempo foram obtidos usando um espectrofotômetro Zeiss, modelo PM6 KS, munido de compartimento de celas termostatizado através de termostato Lauda K2R. As reações foram efetuadas em celas de quartzo, de 0,2 cm de caminho ótico, com tampa de teflon. Foram preparadas, sempre que necessário, soluções estoque do detergente, recentemente seco e da amina, recém-destilada, em ciclohexano. A cubeta contendo a solução adequada, foi deixada por pelo menos meia hora, no compartimento termostatizado. Após atingido o equilíbrio térmico, as reações eram iniciadas, injetando-se 5 μL da solução dos ésteres em dicloroetano/ciclohexano.

TABELA 3.2 - Comprimentos de onda (nm) escolhidos para as medidas cinéticas.

X/Y	λ (nm)	observação
NO ₂ /NO ₂	320	aparecimento do produto
NO ₂ /CN	248	aparecimento do produto
NO ₂ /Cl	255	desaparecimento do éster
NO ₂ /CH ₃	255	desaparecimento do éster
NO ₂ /H	255	desaparecimento do éster
CH ₃ O/NO ₂	320	aparecimento do produto
CH ₃ /NO ₂	320	aparecimento do produto
H/NO ₂	320	aparecimento do produto
Cl/NO ₂	320	aparecimento do produto

xano (50% V/V), de concentração $5 \times 10^{-2} \text{ M}$. Em seguida foram lidas as absorbâncias em função do tempo durante, pelo menos, 4 meias vidas. As constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem, eram então calculadas a partir do ajuste dos dados à equação:

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

onde A_t , A_0 e A_∞ são as absorbâncias no tempo t , zero e infinito respectivamente, k_{obs} é a constante observada e t o tempo. Os cálculos foram efetuados num computador Burroughs, modelo 6900B. O desvio padrão de k_{obs} nunca excedeu a 3% de seu valor. A Figura 3.10 mostra um resultado típico.

Os parâmetros de ativação foram determinados a par-

tir da energia de ativação ($\Delta E^\ddagger$) e das seguintes equações (GLASSTONE e cols., 1941):

$$\Delta S^\ddagger = R(\ln k - \ln (5,664 \times 10^{10} T)) + \frac{\Delta E^\ddagger}{T}$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \text{ e } \Delta H^\ddagger = \Delta E^\ddagger - RT$$

onde a unidade de tempo de k é o segundo e a função de partição translacional é tomada como 1cm^3 .

Figura 3.4 - Cinéticas das reações de DAP (0,03 e 0,1 M) com NO_2 , CO_2 e CN a 25°C .

4. RESULTADOS

4.1 Aminólise por dodecilamina

As reações entre dodecilamina e os ésteres p-nitrobenzoato de p-nitrofenila (NO_2/NO_2), p-clorobenzoato de p-nitrofenila (Cl/NO_2) e p-nitrobenzoato de p-cianofenila (NO_2/CN), em ciclohexano seguem a seguinte lei de velocidade:

$$v = k_3 [E] [DA]^2 \quad (4.1)$$

onde v e E referem-se à velocidade e éster respectivamente, e k_3 é a constante de terceira ordem da reação de aminólise. Sob condições de grande excesso de amina em relação ao éster, obtém-se:

$$v = k_{\text{obs}} [E] \quad (4.2)$$

onde

$$k_{\text{obs}} = k_3 [DA]^2 \quad (4.3)$$

Os valores de k_3 foram obtidos a partir do estudo de k_{obs} em função da concentração de DA, como mostrado nos gráficos A e B da Figura 4.2. Assim, do gráfico B ($k_{\text{obs}}/[DA]$ versus $[DA]$), obtiveram-se os valores de k_3 como coeficientes angulares e valores nulos (ou muito pequenos, da ordem de 10^{-5}), como coeficientes lineares.

A Tabela 4.1 mostra os valores de k_3 a duas temperaturas para os três ésteres.

Figura 4.2 - (A) Gráfico entre k_{obs} e $[\text{DA}]$ e entre $k_{\text{obs}}/[\text{DA}]$ e $[\text{DA}]$ para a aminólise de Cl/NO_2 , a 40°C em ciclohexano

TABELA 4.1 - Valores de k_3 para a aminólise por DA

ÉSTER	$10^2 \times k_3, \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$	
	40°C	50°C
NO_2/NO_2	11.8	12.3
NO_2/CN	4.90	5.17
Cl/NO_2	1.84	2.04

4.2 Aminólise por propionato de dodecilamônio (DAP)

As reações de aminólise dos ésteres H/NO_2 , NO_2/NO_2 , NO_2/H , NO_2/CN e Cl/NO_2 por DAP, em ciclohexano são de primeira ordem em relação aos ésteres. Em concentrações menores que 10^{-3}M , as reações são muito lentas e aumentam bruscamente quando este valor é atingido. Para concentrações maiores, o processo é de segunda ordem em relação ao detergente. Este perfil é mostrado nos gráficos das Figuras 4.3 e 4.4.

Assim a equação 4.4 é observada em todos os casos e mostra a dependência de segunda ordem em relação à concentração de DAP, acima de 10^{-3}M .

$$\text{velocidade} = k_3 [\text{Éster}] [\text{DAP}]^2 \quad (4.4)$$

Na equação 4.4, DAP representa a concentração micelar do detergente determinado pela equação,

$$[\text{DAP}] = \frac{C_D - \text{cmc}}{N}$$

onde,

Figura 4.3 - Gráfico de k_{obs} versus concentração estequiométrica de DAP, para o éster NO_2/CN a 25°C .

C_D , cmc e N representam a concentração estequiométrica do detergente, o valor de cmc ($5 \times 10^{-3} \text{ M}$) e o número médio de agregação (5). Em todas as equações a seguir, para calcular constantes de velocidade, foram utilizadas as concentrações micelares de DAP. Os valores de k_3 foram então obtidos, utilizando-se excesso do detergente, simplificando-se a equação 4.4, e obtendo-se:

$$\text{velocidade} = k_{\text{obs}} [\text{éster}] \quad (4.5)$$

onde, $k_{\text{obs}} = k_3 [\text{DAP}]^2$. Portanto, k_3 foi obtido como coeficiente angular do gráfico linear de K_{obs} , em função de DAP micelar ao quadrado.

Estes valores são mostrados na Tabela 4.2.

TABELA 4.2 - Valores de k_3 para a aminólise por DAP

Éster	$k_3^a, M^{-2} s^{-1}$		
	25°C	35°C	45°C
H/NO ₂	0,55	0,76	-
NO ₂ /H	0,157	0,233	-
NO ₂ /NO ₂	23	29	-
NO ₂ /CN	-	9,3	11,9
Cl/NO ₂	-	2,04	2,70

a. Baseado da concentração micelar de DAP.

Fig. 4.4 - Gráfico entre k_{obs} e concentração estequiométrica de DAP ao quadrado, para o éster NO₂/CN a 25°C.

4.3 Aminólise por dodecilamina em presença de DAP

As reações dos ésteres NO_2/NO_2 , NO_2/CN e Cl/NO_2 com dodecilamina (DA) em presença de DAP em ciclohexano, são de primeira ordem com relação à amina, éster e detergente, como mostram a lei de velocidade obtida (equação 4.6) e o gráfico da Figura 4.5.

$$\text{velocidade} = k_3 [\text{éster}] [\text{DA}] [\text{DAP}] \quad (4.6)$$

As constantes de terceira ordem foram calculadas através da equação 4.7, válida sob condições de grande excesso de amina e detergente, em relação aos ésteres.

$$\text{velocidade} = k_{\text{obs}} [\text{éster}] \quad (4.7)$$

Os valores de k_3 obtidos desta forma estão tabelados abaixo:

TABELA 4.3 - Valores de k_3 para a aminólise por DA+DAP.

Éster	$k_3, \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$	
	35°C	45°C
NO_2/NO_2	36,96	38,28
NO_2/CN	15,22	16,07
Cl/NO_2	2,48	2,69

Figura 4.5 - Gráfico entre k_{obs} e $[DA]$ para o éster H/ NO_2 , a $25^\circ C$ e $[DAP] = 0,1M$

4.4 Aminólise por DAP em presença de água solubilizada

Foram estudadas as reações de aminólise dos ésteres NO_2/NO_2 , NO_2/H e H/NO_2 , por micelas inversas de DAP em ciclohexano, na presença de água solubilizada.

A concentração de DAP foi mantida constante (0,2M) e variou-se a concentração de água, com o intuito de se obter sua ordem cinética.

Todos os ésteres apresentaram gráficos de k_{obs} em função de H_2O como exemplificado na Figura 4.6 para o éster H/ NO_2 a $35^\circ C$ (parte A). Aí também se mostra o gráfico entre $\log k_{obs}$ em função do $\log [H_2O]$. As equações 4.8 e 4.9 mostram a lei de velocidade obtida.

$$k_{\text{obs}} = k_3 [\text{DAP}]^2 [\text{H}_2\text{O}]^n \quad (4.8)$$

$$\log k_{\text{obs}} = \log k_3 + 2 \log [\text{DAP}] + n \log [\text{H}_2\text{O}] \quad (4.9)$$

Figura 4.6 - (A) e (B) são os gráficos das equações 4.8 e 4.9 para o éster H/NO₂ a 35°C.

Como se vê na Figura 4.6 (B), o gráfico entre $\log k_{\text{obs}}$ e $\log [\text{H}_2\text{O}]$ é linear e apresenta uma quebra em torno da $[\text{H}_2\text{O}] = 0,2\text{M}$. Este comportamento foi observado em todos os casos estudados. A Tabela 4.4 apresenta as ordens cinéticas da água (inclinações dos dois segmentos de retas da Figura 4.4), que foram observadas.

TABELA 4.4 - Ordem cinética da água para a aminólise por
 $[\text{DAP}] = 0,2\text{M}$

Éster	Temperatura °C	$[\text{H}_2\text{O}] < 0,2\text{M}$	$[\text{H}_2\text{O}] > 0,2\text{M}$
NO_2/NO_2	25	0,34	1,30
	35	0,32	0,90
H/NO_2	35	0,24	0,80
	45	0,17	1,20
NO_2/H	35	0,41	1,02
	45	0,37	1,00

5. DISCUSSÃO

5.1 Reação com dodecilamina

Foram observadas dependências de segunda ordem em relação à dodecilamina, em todos os casos estudados (equação 4. e Tabela 4.1). Utilizamos sempre uma faixa de concentração da amina entre 0,005 e 0,02 M, onde não foi detectada a existência de dímeros por nenhuma técnica espectroscópica (LUTSKII, 1956; FENNEY e SUTCLIFFE, 1962; BYSTROV e LEZINA, 1964; SPRINGER e MEER, 1966; SHUHR, 1967). Deste modo, fica totalmente eliminada a hipótese de que a dependência observada seja devida à existência do reagente dimerizado. Esta dependência não linear, também tem sido observada para muitas reações de aminólise de ésteres, em solventes próticos e apróticos (BRUCE e MAYAHI, 1960; BRUCE e BENKOVIC, 1963 e 1964; BRUCE e WILLIS, 1965; BRUCE e cols., 1967; BRUCE e cols., 1970; JENCKS e CARRIUGLO, 1960; JENCKS e GILCHRIST, 1966 e 1968; SHAWALI e BIECHLER, 1967; WATSON e cols. 1969; SATCHELL e LILLFORD, 1967; McDONALD e STIRLING, 1967; SATCHELL e SECESKI, 1969; MENDER, 1966; MENDER e SMITH, 1972; etc). Isto é uma forte evidência de que a segunda molécula de amina atua como base geral, removendo um próton antes ou durante a etapa lenta da reação. Somando-se a isto o fato de que o mecanismo aceito (JENCKS, 1969; ROSS, 1970) para as reações de transferência de acila, é o de duas etapas, com a formação in-

termediária de espécies tetraédricas (Figura 5.1), chega-se à conclusão que a aminólise em questão provavelmente se processa também por este mecanismo (MENGER e SMITH, 1972).

(A)

(B)

Figura 5.1 - E, DA, I e P referem-se a éster, dodecilamina, intermediário e produtos respectivamente. (A) e (B) são esquemas de mecanismos de duas etapas, mostrando a participação simultânea e antecipada, respectivamente, da segunda molécula de amina.

Existe, entretanto, a possibilidade de um mecanismo de substituição direta, assistido por outra molécula de amina. O estado de transição para este mecanismo, seria o mostrado na Figura 5.2 (MENGER e SMITH, 1972).

Figura 5.2 - Estado de transição para o mecanismo de aminólise por dodecilamina, numa só etapa.

Aqui optamos pelo mecanismo de duas etapas, por ser o verificado em muitas reações análogas. Desta maneira discutiremos as duas possibilidades mostradas nos esquemas (A) e (B) da Figura 5.1. Em (A) a segunda molécula de amina catalisa a decomposição de um intermediário em produtos, etapa que seria determinante da velocidade da reação; no esquema (B) a formação ou a decomposição do intermediário poderia ser a etapa lenta. A Figura 5.3 mostra as duas hipóteses com algum detalhe. Numa, a remoção do próton se dá depois do ataque da amina (esquema 1, formando, portanto um intermediário zwitteriônico), enquanto, na outra (esquema 2), a remoção do próton e o ataque ao éster são simultâneos (havendo formação de um intermediário aniônico e amina protonada). O esquema 1 é similar ao proposto por MENDER - SMITH (1972).

Consideramos o mecanismo do esquema 2 como o mais provável. A separação de cargas, formando dois íons (esquema 2), ao invés de um zwitterion (esquema 1), deve ser menos energética. Esta diferença é bastante ampliada num solvente como ciclohexano, de baixa constante dielétrica e polaridade ($\epsilon_{25^\circ\text{C}} = 2,015$ e $E_T = 0,077$)*. Cabe aqui enfatizar, que a hipótese do esquema 1 foi sugerida para a aminólise em acetonitrila, um solvente de

* O valor de ϵ foi obtido do CRC HANDBOOK (1972). E_T é um parâmetro empírico de polaridade, baseado em espectroscopia de UV - VIS de complexos de transferência de carga (corantes solvato-crômicos do tipo betaínas). A escala é normalizada através de padrões (zero para o tetrametilsilano e um para o da água). Os dados foram obtidos de C. REICHARDT, E. HARBUCH-GÖRNERT, Liebegs., Annal. Chem., 1983, 721.

esquema 1

esquema 2

R = C₁₂H₂₅

Figura 5.3. - Esquemas do mecanismo em duas etapas.

constante dielétrica e polaridade muito maior ($\epsilon_{25^\circ\text{C}} = 36$ e $E_T = 0.472$). Evidência também pertinente é que para o éster p-nitrobenzoato de p-cianofenila, o valor de k_3 em acetonitrila é cerca de 574 vezes maior que em ciclohexano, o que é um reflexo da dificuldade de formação de intermediários carregados neste último solvente. Mesmo assim, a catálise básica geral do ataque da amina ao éster, tem sido observada para a aminólise de ésteres em solventes como dicloroetano e clorobenzeno, SINGH

e TAFT, 1975), e para a imidazólise de ésteres de benzeno (RIVETTI e TONELLATO, 1977; TONELLATO, 1978).

MENGER e SMITH, 1972 optaram pelo mecanismo do esquema 1, argumentando que o intermediário zwitteriônico poderia reverter facilmente aos reagentes, contrariamente ao intermediário aniônico (esquema 2), pois este produziria como grupo abandonador a espécie N^- . Esta argumentação é muito precária, pois o intermediário aniônico do esquema 2, pode reverter aos reagentes aceitando o próton da amina protonada que se formou, de acordo com o princípio da reversibilidade microscópica.

Resta-nos portanto, discutir se a formação ou a decomposição do intermediário do esquema 2 é a etapa limitante da velocidade. Esta questão foi elucidada através do cálculo do valor de ρ de Hammett, a partir das velocidades de aminólise de três ésteres do tipo p-X-benzoatos de p-Y-fenila (onde X/Y = NO_2/CN , Cl/NO_2 e NO_2/NO_2)**. Foram calculados os valores de ρ variando-se, portanto, os grupos nas porções ácida e fenólica dos ésteres, obtendo-se ρ_X e ρ_Y (para a acila e fenila respectivamente), utilizando-se $\sigma_{\text{NO}_2} = 0,78$, $\sigma_{\text{Cl}} = 0,24$ e $\sigma_{\text{CN}} = 0,70$ ***,

* Na introdução, o assunto é discutido com maiores detalhes.

** Estes ésteres foram utilizados por serem os mais reativos. Os outros seis ésteres usados neste trabalho, apresentam velocidades muito pequenas; um cálculo aproximado de Kobs para NO_2/Me , por exemplo, (baseado em ρ do fenol e σ para os grupos NO_2 e Me) a 50°C e para a maior concentração de amina (0,08M), fornece-nos uma meia vida em torno de 3 horas (ao passo que para o CN temos um valor de cerca de 0,5 horas. Note-se, também que usamos a maior temperatura possível, pelo mesmo motivo).

*** Valores obtidos de EXNER, 1978.

a 40°C e 50°C. Obtivemos $\rho_Y = 1,5$ e $\rho_X = 4,8$ (a 40°C) e $\rho_Y = 1,4$ e $\rho_X = 4,7$ (a 50°C). Estes valores mostram, indubitavelmente, que as reações são muito mais sensíveis ao fenol de partida que ao grupo acila, resultado inteiramente concordante com a hipótese de que o colapso do intermediário aniônico em produtos é a etapa determinante da velocidade. Esta conclusão foi sugerida também para reações de transferência de acila, sob uma grande variedade de condições (vide Introdução).

A ausência de maior número de dados, não permite, no momento, qualquer discussão a respeito de como o grupo OAr abandona o intermediário. Ele o poderia fazer, como fenol, (ArOH) ou como fenóxido (ArO⁻). Esta questão, entretanto, será discutida em detalhe para a reação em presença de propionato de dodecilamônio.

5.2 Aminólise por propionato de dodecilamônio (DAP)

A reação entre DAP e ésteres em ciclohexano e benzeno, foi alvo de alguma descrição a respeito do papel do íon carboxilato (propionato), e também da água solubilizada (KITAHARA, 1975; EL SEOUD e cols., 1977, 1979 e 1982; O'CONNOR e RAMAGE, 1980). KITAHARA (1975) considerou a reação entre DAP e ésteres, em presença de água solubilizada, como sendo de hidrólise. EL SEOUD e cols., 1977 e 1981, mostraram claramente que a reação em questão, era de aminólise. O'CONNOR e RAMAGE (1980) consideraram que o íon propionato do DAP agia como nucleófilo, atacando o éster e formando um anidrido misto que, por sua vez, reagindo com a amina formada, produziria a amida detectada por

EL SEOUD e cols. (1977)*. A proposição de O'CONNOR e RAMAGE (1980) é esquematizada na Figura 5.4, tomando como exemplo o éster p-nitrobenzoato de p-nitrofenila.

Figura 5.4 - Proposta do mecanismo da reação entre DAP e p-nitrobenzoato de p-nitrofenila (O'CONNOR e RAMAGE (1980)).

El SEOUD e cols., (1982), mostraram a impossibilidade da detecção destes anidridos por infra vermelho e RMP de FT. Portanto, se eles são formados, deveriam reagir imediatamente com a dodecilamina produzida, formando as amidas correspondentes. Deste modo, no exemplo acima, seria produzida uma mistura de N-dodecil p-nitrobenzamida e N-dodecilpropionamida, desde que não houvesse nenhuma decomposição de uma destas amidas (por exemplo, por hidrólise). O seguinte experimento mostra que, uma vez produzida, esta mistura de amidas é estável nas condições experimentais empregadas. Uma mistura de 2,5 mmol de cada amida e 15 mmol de DAP em 50 ml de 1,2-dicloroetano, foi agitada durante uma noite. Em seguida, procedeu-se à separação do detergente. Para tanto a solução foi lavada várias vezes com so-

* Na Introdução, este assunto foi discutido com algum detalhe.

lução de NaOH, e o tratamento restante foi idêntico aquele mostrado no ítem 3.4.1, quando foi purificada a amida.

O produto formado era essencialmente a mistura intacta das amidas, como mostrou o espectro de ^1H RMN. A solubilização de água (60 mmol) não produziu efeito algum sobre os resultados, mostrando que não ocorreu a reação de hidrôlise das amidas em presença de DAP. Deste modo, fica estabelecido que, se há formação de amidas a partir da aminôlise de anidridos, elas são estáveis neste meio. Efetuou-se, então, a reação entre p-nitrobenzoato de p-nitrofenila com DAP. O produto da reação foi separado do detergente da mesma maneira descrita acima, e sua estrutura foi determinada por ^1H RMN, obtendo-se o espectro mostrado na parte A da Figura 5.5. Mostra-se aí também (partes B e C), os espectros da N-dodecilpropionamida e de uma mistura de N-dodecil-p-nitrobenzamida e N-dodecilpropionamida (mistura esta que seria a esperada pelo mecanismo de catálise nucleofílica pelo propionato. A atribuição dos sinais do espectro do produto é idêntica aquela feita para a N-dodecil-p-nitrobenzamida, na página 73. O espectro da parte C mostra nitidamente a presença das duas amidas e o da parte B é referente a N-dodecilpropionamida. A comparação destes espectros leva à conclusião que a N-dodecilpropionamida não foi produzida.

Figura 5.5 - (A) espectro de ^1H RMN do produto da reação de éster NO_2/NO_2 com DAP; (B) espectro de ^1H RMN de DPA; (C) espectro de ^1H RMN da mistura de DPA e DBA.

Isto é uma prova inequívoca de que somente uma amida é formada: aquela derivada do ataque do DAP sobre o éster. Obviamente o mecanismo de catálise nucleofílica pelo propionato está errado e, portanto, é descartado.. Este resultado era esperado, uma vez que o ânion carboxilato dificilmente pode agir com um nucleófilo, quando estão presentes substâncias capazes de solvatá-lo (KOLTHOFF e CHANTOONI, 1967 e 1963; TONELLATO, 1978). HAJDU e SMITH (1981) observaram que o íon CH_3CO_2^- de acetato de potássio, na presença de éter corôa, pode agir como nucleófilo. Entretanto a adição de traços de substâncias hidroxílicas ou próticas, inibiam drasticamente a sua ação nucleofílica. Soma-se a isto as evidências irrefutáveis da associação entre os íons do DAP (FENDLER e cols., 1973a; EL SEOUD, 1977).

Tendo estabelecido o papel do íon carboxilato como base geral, vamos discutir agora o mecanismo da reação propriamente dito.

A reação de aminólise por DAP em ciclohexano, apresenta uma dependência de segunda ordem em relação ao detergente. Este comportamento é muito interessante, pois, em solventes mais polares (como benzno, tolueno e clorofórmio), a mesma reação é de primeira ordem em DAP (KITAHARA, 1975; EL SEOUD e cols., 1977, 1979 e 1982; EL SEOUD e EL SEOUD, 1981; O'CONNOR e RAMAGE, 1980). Entretanto este resultado não implica em que uma molécula do éster esteja reagindo com duas micelas de DAP, mas sim, com duas moléculas de DAP cuja concentração é igual a concentração micelar.

O gráfico de k_{obs} versus $[\text{DAP}]^2$ (Figura 5.6) apresenta, na faixa de concentração de DAP entre 0,005 a 0,01 M,

Figura 5.6 - $k_{\text{obs}} \times [\text{DAP}]^2_{\text{mic}}$ para NO_2/CN , 25°C

uma dependência sigmoidal de k_{obs} . Este valor é concordante com aquele admitido como a concentração micelar crítica (cmc) operacional de DAP em ciclohexano*. A velocidade é negligenciável abaixo desta região, aumenta sigmoidalmente nela e, então a dependência se torna parabólica. Existe portanto, um aumento de velocidade muito acentuado, na região onde começam a se formar agregados micelares. Este fato prova que a reação em questão é

* Este é um valor operacional de cmc ($5 \times 10^{-3} \text{ M}$), determinado (FENDLER e cols., 1973a) pela "quebra" da curva dos gráficos de deslocamentos químicos de prótons do detergente versus sua concentração. (FENDLER e cols., 1973a; EL SEOUD e cols., 1973).

uma reação micelar (ou seja, o DAP reage na forma micelar). O aumento sigmoidal na região da cmc advém do fato de que aí começa a ocorrer, significativamente, o processo de formação de micelas. À medida que a concentração de DAP aumenta, a partir daí, o número de micelas aumenta mais lentamente e um aumento mais suave em k_{obs} é observado.

Para que ocorra o ataque nucleofílico do íon amônio do DAP ao carbono carbonílico do éster, é necessária uma remoção antecipada ou simultânea de um próton. Para tanto, o esperado é que o carboxilato o faça, como mostra o esquema abaixo:

Figura 5.7 - Mecanismo de aminólise por DAP

Pode-se descartar a hipótese de doação do próton pelo grupo NH_3^+ à carbonila do éster (formando $\text{Ar}-\overset{+}{\text{C}}(\text{OH})-\text{OAr}'$), argumentando que o carboxilato é uma base muito mais forte, além do que dados de ^1H RMN indicam claramente uma forte associação, por ponte de hidrogênio, entre os íons amônio e carboxilato na micela (FENDLER e cols., 1973a; EL SEOUD, 1977). Apesar destas interações, é possível que o intermediário esteja associado aos íons de uma segunda molécula de DAP, por pontes de hidrogênio: isto explicaria a dependência de segunda ordem observada. Esta idéia pode ser fundamentada na observação de que a micela de

DAP torna-se mais rígida à medida que se diminui a polaridade do solvente (FENDLER e FENDLER, 1975). Outro argumento interessante é baseado no fato de que a constante de associação, entre certos substratos e a micela de DAP, aumenta em função do decréscimo da polaridade do solvente (EL SEOUD e cols., 1974). Estes fatos implicam numa rigidez conformacional dos reagentes e numa associação, por pontes de hidrogênio, do zwitterión tetraédrico e um monômero de DAP. Espera-se assim que exista uma pequena perda de liberdade, quando o sistema passa dos reagentes ao estado de transição. Isto é observado realmente, como mostra a Tabela 5.1. Aí se comparam os valores dos parâmetros de ativação para as reações dos ésteres com DA, DAP e DA mais

TABELA 5.1 - Parâmetros de ativação^a

Éster	$\Delta G^\ddagger$, KcalMol ⁻¹			$\Delta H^\ddagger$, KcalMol ⁻¹			$\Delta S^\ddagger$, u.e		
	DA	DA+DAP	DAP	DA	DA+DAP	DAP	DA	DA+DAP	DAP
NO ₂ /NO ₂	18,8	15,3	15,6	0,18	0,09	4,1	-62	-51	-41
NO ₂ /CN	19,3	15,9	16,3	0,49	0,47	4,3	-63	-52	-40
Cl/NO ₂	19,9	17,0	17,2	1,5	1,0	4,9	-62	-54	-41

a - Todos os parâmetros de ativação foram calculados, usando constantes de velocidade de 3 ordens e valores de $[DAP]$ micelar.

DAP. Nota-se que as reações com DAP apresentam os valores de $\Delta S^\ddagger$ mais altos (-40 a -41 u.e) (como era o esperado, baseando-se nas idéias acima), que para os outros dois casos. É mui-

to interessante notar, nesta Tabela, que os valores de $\Delta H^\ddagger$ para as reações micelares são maiores que aqueles para as reações somente com a dodecilamina. Novamente acreditamos que isto pode ser explicado em termos de estabilização dos reagentes, por pontes de hidrogênio, em relação ao estado de transição. A suposição de que a decomposição do intermediário é a etapa lenta, explica o fato de que $\Delta H^\ddagger$, no caso da reação micelar com DAP, é maior que para a reação somente com amina. Nesta hipótese, o reagente é o zwitterion, que está associado aos íons do detergente. Os esquemas da Figura 5.8 mostram que o fa

A

B

Figura 5.8 - (A) Esquema mostrando a formação do zwitterion associado por pontes de hidrogênio aos íons do detergente. (B) esquema do mecanismo mais provável para a reação de ésteres com dodecilamina em ciclohexano.

to da reação com DAP apresentar valores maiores de $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta H^\ddagger$ que os da reação com DA, pode ser interpretado à luz de conceitos como rigidez micelar e associação dos reagentes e estado de transição com a micela. $\Delta S^\ddagger$ pode ser racionalizado em termos da rigidez conformacional dos reagentes e estado de transição, enquanto que $\Delta H^\ddagger$ é explicado pela forte associação com os íons do detergente. Voltamos à discussão dos dados da Tabela 5.1, no item 5.3, quando tratarmos da reação de aminólise por DA + DAP.

A questão da natureza da etapa lenta foi estudada, através da aplicação da equação de Hammett às constantes de velocidade observada para as reações de uma série de ésteres do tipo $pX - \text{O} - \text{CO}_2 - \text{O} - Y_p$ (onde $X/Y = \text{NO}_2/\text{Me}, \text{NO}_2/\text{H}, \text{NO}_2/\text{Cl}, \text{NO}_2/\text{CN}, \text{MeO}/\text{NO}_2, \text{Me}/\text{NO}_2, \text{H}/\text{NO}_2, \text{Cl}/\text{NO}_2$ e NO_2/NO_2). Estes dados encontram-se nas Tabelas 5.2 e 5.3; os valores de ρ de Hammett para as duas séries ($pX - \text{O} - \text{CO}_2 - \text{O} - \text{NO}_2p$ e $p\text{NO}_2 - \text{O} - \text{CO}_2 - \text{O} - Y_p$) encontram-se na Tabela 5.4. Os gráficos da equação de Hammett ($\log k_{\text{obs}} \times \sigma_p$) para as séries $pX - \text{O} - \text{CO}_2 - \text{O} - \text{NO}_2p$ e $p\text{NO}_2 - \text{O} - \text{CO}_2 - \text{O} - Y_p$ são mostrados nas Figuras 5.9 a 5.10. Nesta última mostra-se, em detalhes o gráfico onde se usam valores de σ_p . Vê-se claramente que esta última escala não é a adequada para os casos onde $Y = \text{NO}_2$ e CN . Por outro lado o uso de σ_p^- faz com que os pontos correspondentes a estes dois grupos ajustem perfeitamente uma linha reta. A necessidade do uso desta escala, implica em que uma carga negativa está sendo formada e estabilizada no estado de transição da etapa lenta, pelo efeito de ressonância através do anel aromático do grupo fenólico (HAMMETT, 1970). Esta é a primeira indicação de que o íon fenóxido está sendo formado na etapa lenta e, portano

Figura 5.9 - Gráfico da equação de Hammett da aminólise da série $X\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ por DAP.

Figura 5.10 -Gráfico da equação de Hammett da aminólise da série $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Y}$ por DAP.

TABELA 5.2 - Valores de k_{obs} a três concentrações de DAP, a 25°C em ciclohexano para a série $X\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$.

$10^4 k_{\text{obs}}, \text{ s}^{-1} (25^\circ\text{C})$			σ
X	DAP=0,10M	DAP=0,15M	DAP=0,20M		
NO ₂	124	252	393	0,78	
Cl	8,1	16,0	21,3	0,24	
H	2,9	5,6	9,3	0,00	
Me	1,82	3,4	5,1	-0,14	
MeO	0,90	1,67	2,5	-0,16	
CC ^a	0,993	0,993	0,992		

a. CC representa o coeficiente de correlação.

TABELA 5.3 - Valores de k_{obs} a três concentrações de DAP, a 25°C em ciclohexano para a série $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Y}$.

$10^4 \text{ k}_{\text{obs}}, \text{ s}^{-1} (25^\circ\text{C})$	
Y	DAP=0,10M	DAP=0,15M	DAP=0,20M	σ_p^-	σ_p
NO ₂	124	252	393	1,28	0,78
CN	54	99	145	0,99	0,70
Cl	4,2	6,9	10,2	0,26	0,24
H	1,48	2,18	3,29	0,00	0,00
Me	0,95	1,36	2,20	-0,14	-0,14
CC ^a	0,999	0,999	0,999		

a CC representa o coeficiente de correlação.

to a decomposição do intermediário tetraédrico está envolvida nesta etapa. Mais conclusiva, sobre a natureza da etapa lenta, é a comparação dos valores de ρ_X (ρ para a série $pX-\text{ØCO}_2\text{Ø}-\text{NO}_2p$) e ρ_Y (ρ para a série $p\text{NO}_2-\text{ØCO}_2\text{Ø}-Yp$), da Tabela 5.4. São mostrados dois valores de ρ_Y , baseados no uso de σ_p e σ_p^- .

TABELA 5.4 - Valores de ρ de Hammett para as duas séries de ésteres, a 25°C para a aminólise por DAP.

$X-\text{Ø}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}-\text{Ø}-Y$	$[\text{DAP}] = 0,1\text{M}$	$[\text{DAP}] = 0,15\text{M}$	$[\text{DAP}] = 0,20\text{M}$
$\rho_X (\sigma_p)$	2,06	2,09	2,10
$\rho_Y (\sigma_p)$	2,24	2,39	2,32
$\rho_Y (\sigma_p^-)$	1,51	1,61	1,60
ρ_Y/ρ_X^a	1,09	1,14	1,10

a) Valores de ρ referentes a σ_p .

Uma vez que ρ_Y é maior que ρ_X , a reação é mais sensível à natureza do grupo fenólico do que da estrutura da porção acídica. Isto é concordante com a prévia conclusão de que o colapso do intermediário zwitteriônico é a etapa determinante da velocidade.

* Também foi observado por MENDER e SMITH (1972) que o uso de σ_p^- produzia valores de ρ que eram menores que aqueles baseados em σ_p . Apesar disto, este último foi usado por uma questão de consistência na análise de comparação entre ρ_X e ρ_Y .

de. Entretanto, os valores de ρ_Y e da razão ρ_Y/ρ_X são pequenos (resultado não tanto surpreendente quanto desapontante), se comparados com o caso da reação com DA. A interpretação possível para o fato desta razão ser tão pequena, é que o valor de ρ_Y é pequeno, refletindo numa atenuação do efeito dos grupos ligados ao fenol. Portanto, as estruturas dos regentes e estado de transição devem ser muito semelhantes. Esta semelhança estrutural, sugere novamente a forte associação destas espécies com os íons do detergente. Este fator deve portanto diminuir o valor de ρ_Y e também da razão ρ_Y/ρ_X . Isto é interessante, pois nos faz prever o efeito da presença de água no meio reacional. A solubilização de água nas micelas de DAP indubitavelmente hidrata as cabeças iônicas (EL SEOUD, 1977; EL SEOUD, 1980; EL SEOUD e cols., 1982; EL SEOUD e EL SEOUD, 1981; SEÑO e cols., 1976; WONG e cols., 1977; SUNAMOTO, 1980; LIM e FENDLER, 1978). Deste modo, em presença de água, a habilidade do DAP de formar pontes de hidrogênio com o intermediário e o estado de transição, deve ser, em alguma intensidade, comprometida, e portanto, espera-se que nestas condições os valores de ρ_Y e ρ_Y/ρ_X sejam aumentados. Espera-se uma dependência de ρ_Y da razão molar de água R ($R = [\text{H}_2\text{O}]/[\text{DAP}]$). Afortunadamente isto é o que se observa nos dados da Tabela 5.5. Aí, mostra que em função do aumento de R, ρ_X permanece constante, enquanto ρ_Y e ρ_Y/ρ_X aumentam. Acreditamos que esta é uma prova indiscutível das conclusões que até aqui expusemos, sobre a natureza da etapa lenta, que é a quebra do intermediário da Figura 5.7. Como já foi visto anteriormente, a habilidade de formação de pontes de hidrogênio é comprometida em função do aumento de R, com o conseqüente decréscimo na estabilização do zwitterión e do estado de tran-

TABELA 5.5 - Efeito da água solubilizada ($[DAP] = 0,2M, 35^{\circ}C$) em ciclohexano sobre ρ (ésteres H/NO_2 , NO_2/H e NO_2/NO_2).

R^a	$\rho_X (\sigma_p)$	$\rho_Y (\sigma_p)$	ρ_Y / ρ_X
0,0	2,10	2,32	1,105
0,5	1,90	2,54	1,337
1,0	1,93	2,67	1,383
1,5	1,90	2,75	1,447
2,0	2,00	2,81	1,405
3,0	2,00	2,89	1,445
4,0	1,93	2,92	1,513

a) R é a razão molar de água ($[H_2O] / [DAP]$)

sição incipiente. Assim a semelhança entre as duas espécies diminui (o que equivaleria a "afastar" o estado de transição do reagente, ao longo da coordenada de reação, num gráfico de energia livre), tornando a reação mais sensível à natureza do grupo abandonador, como mostra o gradual aumento de ρ_Y em função de R. Fosse a etapa lenta, o ataque ao éster, teríamos que ρ_X aumentaria em função de R. Com certeza isto não ocorre. Pelo contrário, ρ_X apresenta uma impressionante constância. Este fato é tanto (ou mais) conclusivo, sobre a etapa lenta, que o aumento de ρ_Y / ρ_X . Por outro lado, mesmo para o maior valor de R (quatro), onde a polaridade microscópica do miolo aquoso é similar aquela da acetonitrila (FENDLER, 1982), ambos, ρ_Y e ρ_Y / ρ_X são ainda menores que os observados para a aminólise

por DA em ciclohexano e por pirrolidina em acetonitrila. Isto ocorre porque, apesar da polaridade microscópica no miolo aquoso ser igual aquela da acetonitrila, os dois meios são completamente diferentes em termos de associação por pontes de hidrogênio. O miolo micelar é, contrariamente à aprótica acetonitrila, definitivamente um meio prótico, onde as interações por pontes de hidrogênio desempenham um papel muito importante. A situação é, de algum modo, similar àquela da solvatação de íons em misturas de água e solventes apróticos* (PARKER, 1969).

Finalmente observamos ainda, na Tabela 5.4, que todos os valores de ρ são independentes da concentração de DAP. Isto mostra, como esperado, que o número médio de agregação e a própria estrutura micelar, não são alterados. O aumento da concentração de DAP só aumenta, portanto, o número de micelas. Esta conclusão é concordante com os resultados de EL SEOUD (1980) e EL SEOUD e EL SEOUD (1981), que mostraram que ambos os modelos de agregação de MÜLLER (1978) ajustam-se bem para a micelização de sais de alquilamônio.

A análise feita da equação de velocidade, dos dados de parâmetros de ativação e de ρ de Hammett, nos levam à conclusão que o mecanismo mais provável é o esquematizado em A na Figura 5.8.

* Por exemplo, é possível preparar solventes aquosos com as propriedades macroscópicas (ϵ) e microscópicas (E_T) iguais a aquelas de alguns solventes apróticos. Entretanto, o comportamento dos íons pode ser completamente diferente nos dois meios.

A hipótese de que o carboxilato abstrairia o próton do intermediário, numa etapa anterior ao seu colapso em produtos, é descartada com base nas fortes evidências da associação (por pontes de hidrogênio) intermediário-micela (refletindo em $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta H^\ddagger$ maiores que para a reação com amina). Deste modo o colapso e a abstração do próton são simultâneos.

5.3 Aminólise de Ésteres por DA e DAP

A reação entre os ésteres estudados e dodecilamina, em presença de micelas inversas de DAP em ciclohexano é de primeira ordem em relação à amina e ao DAP. Este fato é bastante interessante e indicativo de que o detergente substitui a segunda molécula de amina, que atua como base geral, na reação somente com DA. Como foi mostrado no item 2 do Capítulo 6 (Aminólise por DAP), esta catálise do DAP é um fenômeno micelar. Deste modo as constantes de terceira ordem das reações com DA são bastante aumentadas, quando em presença de DAP. A título de exemplos, para os ésteres NO_2/NO_2 , NO_2/CN e Cl/NO_2 , observou-se aumentos de 313, 311 e 134 vezes, respectivamente, em relação a k_3 das reações com DA. A comparação destas velocidades em ciclohexano com outros solventes não foi efetuada neste trabalho. Apesar disto tomaremos alguns dados de aminólise por DA e DAP de acetato de p-nitrofenila em ciclohexano e benzeno, de EL SEOUD e cols., 1977. Esta comparação não foi feita na seção precedente, porque as ordens de reação em benzeno e em ciclohexano, para a reação somente em presença de DAP, são diferentes. Aqui, entretanto, isto não ocorre. Assim, a constan-

te de terceira ordem em ciclohexano para a aminólise por DA + DAP, de acetato de p-nitrofenila, é cêrca de 14 vêzes maior que a mesma reação em benzeno. Isto provavelmente, é o reflexo da maior rigidez micelar em ciclohexano, o que amplifica as interações do detergente com os reagentes e o estado de transição, exatamente como foi argumentado para a reação com DAP.

Dados sobre os parâmetros de ativação encontram-se na Tabela 5.1, sobre os quais faremos algumas observações que nos parecem muito interessantes. Como se observa ali, para os três ésteres estudados (NO_2/NO_2 , NO_2/CN e Cl/NO_2), as entalpias de ativação aumentam para as reações na seguinte ordem: $\text{DA} + \text{DAP} < \text{DA} < \text{DAP}$. As entropias de ativação apresentam a ordem $\text{DA} < \text{DA} + \text{DAP} < \text{DAP}$. A racionalização destas tendências será feita com base no fato de que as aminas solubilizadas por DAP, encontram-se fortemente associadas por pontes de hidrogênio. Este fato foi provado por dados de ^1H RMN (EL SEOUD e RIBEIRO, 1976). Por outro lado, provou-se também que os íons amônio e carboxilato do DAP, estão fortemente associados (FENDLER e cols., 1973a). A solubilização de aminas em DAP portanto, ocorre às expensas das interações entre as cabeças iônicas do detergente. Esta situação é, de algum modo, similar àquela da hidratação destas cabeças, pela presença de água. Há ali, como aqui, um decréscimo na capacidade de formação de pontes de hidrogênio. Este decréscimo, como na presença de água, leva a uma diminuição da rigidez da micela. Assim, o primeiro fator (decréscimo da associação entre reagentes e/ou estado de transição com o detergente), pode ser usado para explicar os valores de $\Delta H^\ddagger$. Existe uma menor estabilização dos reagentes e/ou estado de transição e conseqüente diminuição de $\Delta H^\ddagger$, em rela-

ção à reação em presença de DAP somente. O segundo fator (a menor rigidez micelar), tem como consequência a maior liberdade dos reagentes, o que provoca uma perda de ordem, quando o sistema passa de reagentes ao estado de transição, justificando assim a ordem observada em $\Delta S^\ddagger$.

Após estas considerações, podemos discutir o mecanismo destas reações. Primeiramente, podemos observar nas Tabelas 5.6 e 5.7 as constantes de velocidade utilizadas no cálculo de ρ de Hammett. Aqui novamente, como mostra a Figura 5.11, o uso da escala de σ_p é inadequada, enquanto que pode-se obter uma excelente correlação usando σ_p^- . Por uma questão de consistência na comparação, foram calculados ambos os valores de ρ (ρ_x e ρ_y), baseados em σ_p . Analogamente à reação somente com DAP, a etapa limitante da velocidade parece ser o colapso do intermediário, formando produtos, tendo como grupo abandonador o íon fenóxido p-substituído. Nota-se que o valor de ρ_y é maior que para o caso da reação só com DAP (Tabela 5.8), mas ainda menor que para a reação com DA. O fato de ρ_y ser ligeiramente maior (se tanto) que na ausência de amina, é concordante com a discussão precedente, sobre a origem da ordem dos parâmetros de ativação. Parece então que o estado de transição para a aminólise por DA + DAP é "atrasado" em relação ao da aminólise por DAP, devido a menor interação (principalmente por pontes de hidrogênio), do DAP com o intermediário e o estado de transição. A observação de que ρ_y é menor que aquele para a reação somente com DA, simplesmente é justificada pela total ausência das interações micelares.

TABELA 5.6 - Valores de k_{obs} para a aminólise por DA + DAP da série de ésteres do tipo NO_2OCO_2OY para duas concentrações de DAP.

$O_2N-\text{C}_6H_4-\text{C}_6H_4-Y \quad 10^4 \text{ Kobs, s}^{-1} (25^\circ C)$		
Y	DAP*=0,10 M	DAP*=0,20M
NO_2	366	702
CN	142	297
Cl	8,8	16
H	2,6	5,1
CH_3	1,6	2,9
$\rho_Y(\sigma_p)$	2,49(0,996) ^a	2,64(0,997) ^a
$\rho_Y(\sigma_p^-)$	1,68(0,999) ^a	1,78(0,999) ^a

* $[DA] = 0,025 \text{ M}$

a- O valor entre parênteses é o coeficiente de correlação.

TABELA 5.7 - Valores de k_{obs} para a aminólise por DA + DAP da série de ésteres do tipo $XOCO_2ONNO_2$.

X	$10^4 \text{ Kobs, s}^{-1}$	σ_p
NO_2	327	0,78
Cl	22,3	0,24
H	8,52	0,00
Me	4,66	-0,14
MeO	2,24	-0,16

$[DAP] = 0,1M$; $DA = 0,025M$, $30^\circ C$.

Figura 5.11- Gráfico da equação de Hammett da aminólise da série $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Y}$ por DA em presença de DAP

Figura 5.12-Gráfico da equação de Hammett da aminólise da série $X-C_6H_4-CO-C_6H_4-NO_2$ por DA.

TABELA 5.8 - ρ_X, ρ_Y e ρ_Y/ρ_X para as reações com DA, DA + DAP e DAP.

valores de ρ	DA	DA + DAP	DAP
ρ_X	1,4	2,0	2,1
ρ_Y	4,7	2,5	2,3
ρ_Y/ρ_X	3,4	1,3	1,1

Deste modo os esquemas da Figura 5.13 mostram as duas possibilidades mais prováveis, para tentarmos explicar o papel do DAP na reação de aminólise. Os dois esquemas diferem somente na etapa da transferência de próton.

esquema 1

esquema 2

Figura 5.13 - Esquemas prováveis para o mecanismo de aminólise por DA + DAP

No esquema 1 o ânion carboxilato remove o próton, concomitantemente ao ataque de amina, produzindo um intermediário aniônico. Na outra hipótese (esquema 2), o próton é removido do intermediário zwitteriônico. À luz do que foi discutido anteriormente, concluimos que neste segundo esquema, está presuposto que a amina, no miolo micelar, não se encontra associada ao detergente por pontes de hidrogênio, o que é altamente improvável, em tal meio (EL SEOUD e cols., 1974; EL SEOUD e RIBEIRO, 1976). Vemos assim que o esquema 1 pode ser aceito, pois está em concordância com o fato da dodecilamina estar ligada ao DAP por pontes de hidrogênio e, além de tudo, este mecanismo é concordante com as propostas de outros autores, para as reações de aminólise (SINGH e TAFT, 1975; RIVETTI e TONELLATO, 1977; TONEILATO, 1978), bem como a proposta de BLOW (1976), para o mecanismo de catálise enzimática ("charge relay" ou deslocamento de carga).

Em vista destas conclusões, podemos propôr um mecanismo unificado, prevendo o ataque da amina nos três casos (DA, DA+ DAP e DAP).

Infelizmente, a esperança de se obter dados de efeito isotópico, que permitissem comprovar estas conclusões, é frustrada, de maneira um tanto surpreendente. EL SEOUD e cols., (1977), apresentaram dados de efeito isotópico, para a aminólise de ésteres por DAP. O resultado obtido ($k_{\text{DAP-NH}_3} / k_{\text{DAPND}_3}^+ = 1.2$), é interessantemente pequeno, muito menor do que o esperado para uma reação de transferência de próton do DAP. Entretanto, ele é concordante com o que se espera, baseado na regra de solvatação (SHOWEN, 1965). De acôrdo com ela, uma transferência de próton entre dois heteroátomos não produz efeito iso-

tópico cinético primário, em reações onde quebra e formação de ligações ao carbono, são determinantes da velocidade. Sem dúvida, este é o caso em consideração aqui. Deste modo, não podemos obter confirmação deste tipo de dados.

5.4 Efeito da água solubilizada

Os dados da Tabela 4.4 e Figura 4.6, mostram o efeito da água na velocidade de aminólise por DAP. Observa-se que a cosolubilização de água diminui a velocidade. Os gráficos entre $\log k_{\text{obs}}$ versus $\log [\text{H}_2\text{O}]$, em todos os três casos estudados ($X/Y = \text{NO}_2/\text{NO}_2$, NO_2/H e H/NO_2), consistem de duas retas com diferentes inclinações, interceptando-se em $R \sim 1$. Para valores pequenos de R (menores que 1) a reação é muito menos sensível à presença de água, que para $R > 1$.

Este tipo de comportamento foi observado na aminólise de outros ésteres (EL SEOUD, 1980; EL SEOUD e EL SEOUD, 1981; KONDO e cols., 1978). Estes trabalhos apresentaram resultados para a ordem cinética, em $R > 1$, maiores que os aqui encontrados ($-0,5$ e, no presente caso ~ -1). A maior sensibilidade à presença de água, no nosso caso, pode ser atribuída ao fato de que nossos ésteres são menos reativos que os carbonatos usados por aqueles autores. Uma análise detalhada do efeito da água sobre a reação de aminólise, torna-se no momento, muito difícil, devido ao pequeno número de dados disponíveis, e, também, porque o papel da água solubilizada é extremamente complexo (EL SEOUD, 1980; EL SEOUD e EL SEOUD, 1981).

A diminuição da velocidade observada pode ser devido a principalmente, dois fatores. Um deles é a diluição dos reagentes no miolo micelar. Este fator é facilmente descartado, e não poderia ser decisivamente limitante. A água solubilizada diminui a velocidade em DAP e a aumenta em presença de micelas inversas de bis-(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sódio (ou AOT) (EL SEOUD e cols., 1977). A hidrólise de ésteres catalisada por Imidazol e seu N-metil derivado, em AOT, também mostra um aumento de velocidade em função do aumento de R. Finalmente, as velocidades de aminólise catalisadas por N-alkilimidazóis em DAP, diminuem em função da quantidade de água solubilizada, mesmo para o imidazol mais solúvel em água (N-metilimidazol) ou para o mais solúvel em solventes orgânicos (N-hexadecilimidazol) (EL SEOUD e cols., 1979). Espera-se que, para um substrato como o N-metilimidazol, muito mais solúvel em água que os outros N-alkil derivados, a velocidade deva aumentar em função do aumento de R, já que sua concentração deveria aumentar quando a quantidade de água é aumentada.

A grande complexidade do papel da água nestas soluções se deve a que a hidratação das cabeças iônicas do detergente, afeta a rigidez micelar, bem como as suas eficiências como catalisadores ácido-base. Some-se a isto que a solvatação preferencial do estado de reagente e de transição pode ocorrer como efeitos concomitantes e às vezes, opostos. Uma análise detalhada dos parâmetros de ativação em função de R poderia elucidar estas questões. Um estudo deste tipo foi efetuado por EL SEOUD e EL SEOUD (1981). Na introdução, este estudo foi discutido e, como se pode notar ali, o quadro que se apresenta é

realmente desencorajador.

Neste trabalho o único aspecto que podemos comentar, diz respeito às "quebras" dos gráficos entre $\log k_{\text{obs}}$ versus $\log [\text{H}_2\text{O}]$, em $R = 1$. Recentes estudos de EL SEOUD e EL SEOUD (1981) mostraram máximos em gráficos de $\Delta H^\ddagger$ e $\Delta S^\ddagger$ em função de R , exatamente para $R = 1$ (Figura 1.29, na Introdução). KONDO e cols., 1980 mostraram claramente um alto grau de rigidez micelar em $R = 1$ para vários tipos de detergentes. Foi concluído que uma configuração altamente estável ocorre neste valor de R , que refletiria sua presença em dados cinéticos bem como espectroscópicos, em função de R . Novamente apresentamos aqui esta conformação na Figura abaixo:

Figura 5.14 - Estrutura proposta por EICKE para a hidratação do DAP em $R=1$.

Como se observa, uma molécula de água liga eficientemente, por pontes de hidrogênio, os íons do DAP.

É nossa intenção, futuramente determinar os parâmetros de ativação em função de R , com o intuito de verificar se os máximos de $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta H^\ddagger$, em $R = 1$, também ocorrem no nosso caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, L. do, Koehler, K., Bartenbach, D., Pletcher, T., Cordes, F. H., J.Amer.Chem.Soc., 1967, 89, 3537.
- ANDERSON, H., Su, C. e Watson, J.W., J.Amer.Chem.Soc., 1969, 91, 482.
- BECHER, P., J.Phys.Chem., 1960, 64, 1221.
- BELL, R.P., Rand, M.H. e Wynne-Jones, K.M.A., Trans.Faraday Soc., 1956, 52, 1093.
- BELL, R.P., "The Proton in Chemistry", Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1959, p.176.
- BELL, R.P., Millington, J.P. e Pink, J.M., Proc.R.Soc.London Ser.A., 1968, 303, 1.
- BELL, R.P. e Gritchow, J.E., Ibid., 1971, 325, 35.
- BENDER, M.L. e Connors, K.A., J.Org.Chem., 1961, 26, 2498.
- BENDER, M.L. e Thomas, R.J., J.Amer.Chem.Soc., 1961, 83, 4189.
- BENDER, M.L., Kèzdy, F.J. e Zerner, B., J.Amer.Chem.Soc., 1963, 85, 3017.
- BENDER, M.L., Abstracts, 6th Int.Congress of Biochemistry, New York, N.Y., 1964.
- BENDER, M.L., "Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins", Willey-Interscience, New York, 1971 p.95.
- BENDER, M.L., em "Bioorganic Chemistry", Van Tamelen, E.E., Ed., Academic Press, New York, 1978, 1, 19.
- BRUICE, T.C. e Mayahi, M.F., J.Amer.Chem.Soc., 1960, 82, 3067.
- BRUICE, T.C., Proc.Natl.Acad.Sic.U.S., 1961, 47, 1924.
- BRUICE, T.C. e Bruno, J.J., J.Amer.Chem.Soc., 1961, 83, 1124.
- BRUICE, T.C., Fife, T.H., Bruno, J.J. e Benkovic, P., J.Amer.Chem.Soc., 1962, 84, 3012.
- BRUICE, T.C. e Benkovic, P., J.Amer.Chem.Soc., 1963, 85, 1.
- BRUICE, T.C., Bruno, J.J. e Chon, W.S., J.Amer.Chem.Soc., 1963, 85, 1659.

- BRUICE, T.C. e Benkovic, S.J., J.Amer.Chem.Soc., 1964, 86, 418.
- BRUICE, T.C. e Fedor, L.R., J.Amer.Chem.Soc., 1964a, 86, 738.
- BRUICE, T.C. e Fedor, L.R., J.Amer.Chem.Soc., 1964b, 86, 4886.
- BRUICE, T.C. e Willis, R.G., J.Amer.Chem.Soc., 1965, 87, 531.
- BRUICE, T.C. e Tanner, D.W., J.Org.Chem., 1965, 30, 1668.
- BRUICE, T.C. e Benkoviv, S.J., "Biorganic Mechanisms", Vol.1, W.A. Benjamin, New York, N.Y., 1966, p.258.
- BRUICE, T.C., Donzel, A., Huffman, R.W. e Butler, A.R., J.Amer. Chem.Soc., 1967, 89, 2106.
- BRUICE, T.C., Hegarthy, A.F., Felton, S.M., Donzel, A. e Kundu, N.G., J.Amer.Chem.Soc., 1970, 92, 1370.
- BUNNET, J.F. e Davis, G.T., J.Amer.Chem.Soc., 1960, 82, 665.
- BUNTON, C.A., Fendler, E.J., Sepulveda, L. e Yang, K.-U., J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 5512.
- BYSTROV, F. e Lezina, V.P., Opt. Spektrosk., 1964, 16, 430.
- COVITZ, F. e Westheimer, F.H., J.Amer.Chem.Soc., 1963, 85, 1773.
- DAY, A.R., Gordon, M. e Miller, J.G., J.Amer.Chem.Soc., 1948, 70, 1946.
- DEBYE, P. e Prins, W., J.Colloid Sci., 1958, 13, 86.
- EICKE, H.F. e Christen, H., Helv.Chim.Acta, 1978, 61, 2258.
- EICKE, H.F., Chimia, 1982, 36, 241.
- EL SEOUD, M.I., tese de doutoramento, IQUSP, 1980.
- EL SEOUD, M.I., El Seoud, Vieira, R.C., J. Org. Chem., 1982, 47, 5137.
- EL SEOUD, M.I. e El Seoud, O.A., J. Colloid Interface Sci., 1983, 91, 320.
- EL SEOUD, O.A., Fendler, E.J., Fendler, J.H. e Medary, R.T., J.Phys.Chem., 1973, 77, 1876.
- EL SEOUD, O.A., Fendler, E.J. e Fendler, J.H., J.Chem.Soc., Faraday Tans. I, 1974, 70, 549.
- EL SEOUD, O.A., J.Chem.Soc., Perkin II, 1976, 1497.
- EL SEOUD, O.A. e Ribeiro, F.P., J.Org.Chem., 1976, 41, 1365.
- EL SEOUD, O.A., tese de livre-docência, 1977.
- EL SEOUD, O.A., Martins, A., Borbur, L.P., da Silva, M.J. e Aldugue, V., J.Chem.Soc., Perkin Trans. II, 1977, 1674.
- EL SEOUD, O.A., da Silva, M.J., Borbur, L.P., Martins, A., ibid., 1978, 331.

- EL SEOUD, O.A., Piveta, F., El Seoud, M.I., Farah, J.P.S. e Martins, A., J.Org.Chem., 1979, 44, 4832.
- EL SEOUD, O.A. e da Silva, M.J., J.Chem.Soc., Perkin II, 1980, 127.
- EL SEOUD, O.A., Vieira, R.C. e Farah, J.P.S., J.Org.Chem., 1981a, 46, 1231.
- EL SEOUD, O.A. e El Seoud, M.I., J.Org.Chem., 1981b, 46, 2686.
- EL SEOUD, O.A. e Vidotti, G.J., ibid., 1982, 47, 3984.
- EL SEOUD, O.A. e El Seoud, M.I., J.Chem.Res. (S) 16; (M), 1982, 301.
- ELWORTHY, P.H., Florence, A.T. e Macfarlane, C.B., "Solubilization by surface active agents and its application in Chemistry and biological Sciences", Chapman e Hall, London, 1968.
- EXNER, O. em "Correlation Analysis in Chemistry", Chapman, N. B. e Shorter, J., Eds., Plenum Press, N.Y., 1978.
- FAHEY, R.S. e Dewar, M.J.S., J.Amer.Chem.Soc., 1963, 85, 3645.
- FENDLER, J.H., Medary, R.J., Woods, V.A., J. Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 7288.
- FENDLER, J.H., Fendler, E.J., Medary, R.T. e El Leoud, O.A., J.Chem.Soc.Faraday Trans., I, 1973 (a), 69, 280.
- FENDLER, J.H., Fendler, E.J., Medary, R.T. e El Leoud, O.A., J.Chem.Soc.Faraday Trans., I, 1973 (b), 77, 1432.
- FENDLER, J.H., Fendler, E.J. e Shang, S.A., J.Amer.Chem.Soc., 1973c, 95, 3273.
- FENDLER, J.H., Fendler, E.J. e O'Connor, C.J., J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1974, 625.
- FENDLER, J.H. e Fendler, E.J., "Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems", Acad.Press, N.Y., 1975.
- FENDLER, J.H., Accounts Chem.Res., 1976, 9, 153.
- FENDLER, J.H., "Membrane Mimetic Chemistry", Wiley, New York, 1982.
- FENNEY, J. e Sutcliffe, L.H., J. Chem. Soc., 1962, 1123.

- FOWKES, F.M., "Solvent Properties of Surfactants Solutions", Shinoda, K., Ed., Marcel Dekker, New York, 1967.
- FOWKES, F.M., Marmo, D.Z., Silebi, C., Chao, C.C., "Micellizations, Solubilization, and Microemulsions", Mittal, K.L, Ed. Plenum Press, N.Y., 1977, 2, 665.
- FRIBERG, S., e Ahmad, S.I., J.Phys.Chem., 1971, 75, 2001.
- FRIBERG, S., e Ahmad, S.I., J.Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 5196.
- FULLER, E.J., J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1977.
- HAAKE, P., Borger, J. e Wallerberg, G., J.Amer.Chem.Soc., 1971, 93, 4938.
- HAMMETT, L.P., "Physical Organic Chemistry", 2ed., McGraw-Hill, N.Y., 1970.
- HAMMOND, G.S., J.Amer.Chem.Soc., 1955, 77, 334.
- HERMANN, V. e Schelly, Z.A., J.Amer.Chem.Soc., 1979, 101, 2665.
- HINSCHELWOOD, C.N. e Grant, G.H., J.Chem.Soc., 1933, 1351.
- HINZE, W. e Fendler, J.H., J.Chem.Soc., Dalton Trans., 1975, 238.
- HOFMANN, A.W., Chem.Ber., 1882, 15, 977, referência 3.
- INOUE, K., Endo, R., Otsuka, Y., Miyashiro, K., Kaneko, K. e Ishikawa, T., J.Phys.Chem., 1982, 86, 1465.
- INGOLD, C.K., Gelles, E. e Hughes, E.D., J. Chem.Soc., 1954, 2918.
- JAEGER, D.A. e Ippoliti, J.T., J. Org. Chem., 1981, 46, 4964.
- JENCKS, W.P. e Carruolo, J., J.Amer.Chem.Soc., 1960, 82, 675.
- JENCKS, W.P. e Kirch, J.F., J.Amer.Chem.Soc., 1964, 86, 833.
- JENCKS, W.P. e Gilchrist, M., J.Amer.Chem.Soc., 1966, 88, 104.
- JENCKS, W.P. e Gilchrist, M., J.Amer.Chem.Soc., 1968, 90, 2622.
- JENCKS, W.P., "Catalysis in Chemistry and Enzymatology", McGraw Hill, New York, 1969, 463.
- KALLOS, J. e Avatis, K., Biochem., 1966, 5, 1979.
- KERTES, A.S. e Gutmann, J., "Surface and Colloid Science", Matjevic, E., Ed., Vol.8, 194, John Willey, New York, 1976.
- KERTES, A.S. em "Micellization, Solubilization and Microemulsions" K.L.Mittal, Ed., Plenum Press, N.Y., 1977, p.445-454.

- KIRSCH, J.F. e Kline, A., J.Amer.Chem.Soc., 1969, 91, 1841.
- KITAHARA, A., Bull.Chem.Soc.Japan, 1957, 30, 586.
- KITAHARA, A. e Kon-no, K., J.Colloid Interface Sci., 1969, 29, 1.
- KITAHARA, A. em "Cationic Surfactants", E. Jungermann Ed., 1970, Marcel Dekker, N.Y., p. 289.
- KITAHARA, A., Kon-no, K., Matsuyama, T., Mizuno, H., Nippon Kagaku Kaishi, 1975, II, 1857.
- KITAHARA, A., Adv.Colloid Interface Sci., 1980, 12, 109.
- KON-NO, K., Matsuyama, T., Mizuno, H. e Kitahara, A., Nippon Kagaku Kaishi, 1975, 1857.
- KON-NO, K. e Kitahara, A., J.Colloid Interface Sci., 1978a, 67, 477.
- KON-NO, K., Kitahara, A. e Fujiwara, M., Bull.Chem.Soc.Japan, 1978b, 51, 3165.
- KON-NO, K., Tosaka, M. e Kitahara, A., J. Colloid Interface Sci., 1981, 79, 581.
- KONDO, H., Fujiki, K. e Sunamoto, J., J.Org.Chem., 1978, 43, 3584.
- KOSHLAND, D.E. e Neet, K.E., Annu.Rev.Biochem., 1968, 37, 377.
- LEFFLER, J.E. e Grunwald, E., "Rates and Equilibria of Organic Reactions", Willey, New York, N.Y., 1963, p.187.
- LUTSKII, A.E., Zh. Obshch. Khim, 1956, 26, 2299.
- MAGID, L. em "Solution Chemistry of Surfactants", K.L.MiHal, Ed., Plenum Press, New York, 1979, p.427-453.
- MCDOWELL, S.T. e Stirling, C.J.M., J.Chem.Soc., 1967, 343.
- MENGER, F.M., J.Amer.Chem.Soc., 1966, 88, 3081.
- MENGER, F.M. e Portnoy, C.E., J.Amer.Chem.Soc., 1967, 89, 4698.
- MENGER, F.M. e Smith, J.H., Tetrahedron Lett., 1970, 48, 4163.
- MENGER, F.M. e Smith, J.H., J.Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 3824.
- MENGER, F.M., Donohue, J.A. e Williams, R.E., J.Amer.Chem.Soc., 1973a, 95, 286.
- MENGER, F.M. e Vitale, A.C., J.Amer.Chem.Soc., 1973b, 95, 4931.

- MENGER, F.M. em "Bioorganic Chemistry", Van Tamelen, E.E., Ed., Academic Press, New York, 1977, III, 137.
- MENGER, F.M. e Saito, G., J.Amer.Chem.Soc., 1978, 100, 4376.
- MENGER, F.M., Accounts Chem.Res., 1979, 12, 111.
- MOLLET, K.J. e O'Connor, C.J., J.Chem.Soc. Perkin II, 1967, 369.
- MONTAL, M. e Gitler, C., Bioenergetics, 1973, 4, 363.
- MUKERJEE, P., Adv.Colloid Interface Sci., 1967, 1, 241.
- MULLER, N., J.Phys.Chem., 1975, 79, 287.
- MULLER, N., J. Colloid Interface Sci., 1978, 63, 383.
- NAGY, J.B. em "Structure, Solubilizing Properties and Catalysis by Reversed Micelles", K.L.M.Hal e E.J. Fendler, Ed., Vol.2, Plenum Press, New York, 1982.
- NAKAMIZO, N., Bull.Chem.Soc.Japan, 1969, 42, 1071.
- NIEMANN, C. e Jones, J.B., Biochem., 1963, 2, 498.
- NIEMANN, C., Science, 1964, 143, 1287.
- NOME, F., Chang, S.A. e Fendler, J.H., J.Chem.Soc., Faraday Trans. I, 1976, 72, 296.
- O'CONNOR, C.J., Fendler, E.J. e Fendler, J.H., J. Amer. Chem. Soc., 1973a, 95, 600.
- O'CONNOR, C.J., Fendler, E.J. e Fendler, J.H., J.Org.Chem., 1973b, 38, 3371.
- O'CONNOR, C.J., Fendler, E.J. e Fendler, J.H., J.Chem.Soc., Dalton Trans., 1974, 625.
- O'CONNOR, C.J. e Ramage, R.E., Aust.J.Chem., 1980a, 33, 757.
- O'CONNOR, C.J. e Ramage, R.E., Aust.J.Chem., 1980b, 33, 1301.
- PARKER, A.J., Chem.Rev., 1969, 69, 1.
- PEARSON, R.G. e Burwell, R.L.Jr., J.Phys.Chem., 1966, 70, 300.
- PERUTZ, M.F., J.Mol.Biol., 1965, 13, 646.
- PINCOCK, R.E., J.Amer. Chem.Soc., 1964, 86, 1820.

- PINCOCK, R.E., J.Amer.Chem.Soc., 1965, 87, 1274.
- RAY, A., Nature, 1971, 231, 313.
- RIVETTI, F. e Tonellato, U., J.Chem.Soc., Perkin II, 1977, 1176.
- RONY, P.R., J.Amer.Chem.Soc., 1969, 91, 6090.
- RUCKENSTEIN, E. e Nagarjan, R., J.Phys.Chem., 1980, 48, 1349.
- SATCHELL, D.P.N. e Lillford, P.J., J.Chem.Soc.(B), 1967, 360.
- SATCHELL, D.P.N. e Hibbert, F., J.Chem.Soc. (B), 1968, 568.
- SATCHELL, D.P.N. e Satchell, R.S., "The Chemistry of the groups CO_2R e CO_2H ", Patai, S., Ed., J. Willeyand Son, London, 1969, cap. 10.
- SATCHELL, D.P.N. e Secemski, I.I., J.Chem.Soc. (B), 1969, 130.
- SEÑO, M., Shiraishi, S., Araki, K. e Kisc, H., Bull.Chem.Soc. Japan, 1975, 48, 3676.
- SEÑO, M., Araki, K. e Shiraishi, S., Bull.Chem.Soc.Japan, 1976 (a), 49, 899.
- SEÑO, M., Araki, K., Shiraishi, S. e Kisc, H., Bull.Chem.Soc. Japan, 1976(b), 49, 1901.
- SHAWALI, A.S. e Biechler, S.S., J.Amer.Chem.Soc., 1967, 89, 3020.
- SHUHR, H., Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 1967, 71, 1104.
- SINGH, T.D. e Taft, R.W., J.Amer.Chem.Soc., 1975, 97, 3867.
- SMITH, R.E. e Luisi, P.L., Helv.Chim.Acta, 1980, 63, 2302.
- SNELL, R.L., Kwok, W. e Kim, Y., J.Amer.Chem.Soc., 1967, 89, 6728.
- SPENCER, T. e Sturtevant, J.M., J.Amer.Chem.Soc., 1959, 81, 1874.
- SPRINGER, C.S. Jr. e Meek, D.W., J. Phys. Chem., 1966, 70, 481.
- TAFT, R.W. Jr., "Steric Effects in Organic Chemistry", M.S.Newman, Ed., John Willey and Sons, Inc., New York, N.Y., 1956, cap.13.
- TAFT, R.W., Gurka, D., Joris, L. e Schleyer, P., J.Amer.Chem. Soc., 1967, 89, 5957.
- TAFT, R.W. e Gurka, D., J.Amer.Chem.Soc., 1969, 91, 4794.
- TAFT, R.W., Gurka, D., Joris, L., Schleyer, P. e Rakshys, J.W.,

- TAFT, R.W., Joris, L. e Mitsky, J., J. Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 3438.
- TANFORD, C., "The Hidrophobic Effect", John Willey and Sons Inc., 1973, N.Y.
- TONELLATO, U., J.Chem.Soc.Perkin II, 1977, 821.
- TONELLATO, U., J.Chem.Soc.Perkin II, 1978, 307.
- TRENTAN, D.R., Mc Murray, C.H. e Pogson, C.I., Biochem. J., 1969, 114, 19.
- VARTAK, N.T., Phalnikan, N.L. e Bhide, B.V., J. Indian Chem. Soc., 1947, 24, 131A.
- VIDOTTI, G.J., dissertação de Mestrado, IQUSP, 1982.
- WONG, M., Thomas, J.K. e Novak, T., J. Amer. Chem.Soc., 1977, 99, 4730.
- YAMAGISHI, A., Masui, T. e Watanabe, F., J.Phys.Chem., 1981, 85, 281.
- YAPPEL, A. e Lumry, R., J.Amer.Chem.Soc., 1964, 86, 4499.