



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química

Diego de Paula Santos

**Dinâmica molecular de micelas zwitteriônicas: estrutura,
adsorção de íons e catálise**

Recife

2016

Diego de Paula Santos*

**Dinâmica molecular de micelas zwitteriônicas: estrutura,
adsorção de íons e catálise**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador:

Prof. Dr. Ricardo Luiz Longo

***Bolsista CNPq**

Recife

2016

Catálogo na fonte
Bibliotecária Joana D'Arc Leão Salvador CRB 4-572

S237d Santos, Diego de Paula.
Dinâmica molecular de micelas zwitteriônicas: estrutura adsorção de íons e catálise / Diego de Paula Santos. – 2016.
163 f.: fig., tab.

Orientador: Ricardo Luiz Longo.
Tese (Tese) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Dinâmica molecular. 2. Surfactantes. 3. Catálise. I. Longo, Ricardo Luiz (Orientador). II. Título.

541.22 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2017-05

DIEGO DE PAULA SANTOS

***DINÂMICA MOLECULAR DE MICELAS ZWITTERIÔNICAS:
ESTRUTURA, ADSORÇÃO DE ÍONS E CATÁLISE***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 26/02/2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Ricardo Luiz Longo (Orientador)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Gerd Bruno da Rocha

Departamento de Química
Universidade Federal da Paraíba

Prof^o. Dr. Gustavo de Miranda Seabra

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Sergio Wladimir da Silva Apolinário

Departamento de Física
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Roberto Dias Lins Neto

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – FioCruz

"It's like seeing all the actors before Hamlet, and all the dead bodies after, and then you wonder what happened in the middle. And actually there is some interesting action there, and this is what theoretical chemistry provides us with — the whole drama." Sven Lindin

Diego de Paula Santos

2016

AGRADECIMENTOS

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e INCT-INAMI que forneceram bolsa e insumos para a pesquisa científica que resultou nesta tese.

Ao professor Ricardo Luiz Longo pela paciência, pela amizade, atenção e principalmente por todo o conhecimento oferecido nestes oito anos de orientação. Por confiar em minhas escolhas e por estar sempre transformando uma ideia proposta em um projeto de vida.

Ao professor Borko Stosic (DEINFO/UFRPE) e ao CETENE pela disponibilidade de recurso computacional importantíssimo para o trabalho desenvolvido.

Ao professor Faruk Nome (DQ-UFSC) por nos atentar a importância do estudo de sistemas micelares e por toda a contribuição científica oferecida na visita ao Laboratório de Catálise e Fenômenos Superficiais.

Aos professores da Pós-Graduação em Química por todo o conhecimento oferecido nas disciplinas.

Aos professores que participaram da etapa de qualificação de tese de Doutorado por suas valiosas contribuições.

Aos amigos de laboratório Maria Carolina Pacheco Lima e Carlos Henrique Bezerra da Cruz “Charlie” que contribuíram muito tanto na utilização de softwares quanto na discussão científica.

Aos amigos de Laboratório LQTC/BIOMAT (Piqueno, Zamorano, FrederIC, Júlio Spencer, Roberta, Carol, Charlie, Mac, Diego, Albano, Yaicel, Eivson, Ayazz, e Miguel) por toda a parceria e amizade, pelas discussões científicas e pelos milhares de litros de café ingeridos durante estes anos.

Aos amigos do LESO/LOA (Demis, Deninho, Ray, Gi, Danilo, Renato, Juliano e Arisson) por todos os momentos científicos e de descontração ressaltando todos os caldinhos e barzinhos da vida.

Especialmente para Arisson Tranquilino e Eduardo Castro agradeço por toda a consideração e ajuda nos momentos difíceis que se passaram nestes anos de Doutorado.

Aos amigos da banda Outsiders (Libânio, Carlos, Lucas e Eduardo) por toda a música e amizade que fizeram estes anos mais felizes.

Aos amigos de sempre Maria Ester, Luciana Santos, Eli Angelo, Juan Felipe, Dayvson Palmeira, Arisson Tranquilino e Fausthon Fred pela amizade de mais de 10 anos e por todos os momentos vividos com vocês.

A minha esposa Jéssica por toda paciência, amor, amizade, carinho e dedicação desde que nos conhecemos e que foram bem testados neste período de escrita e trabalho para a tese.

A minha família por todo o apoio nos momentos de felicidade e nos momentos de tristeza. Em especial as minhas duas mães (Mônica e Lindinalva) que foram e são extremamente importantes na minha formação.

Ao meu sobrinho Juninho por todo o carinho e apanhamento proporcionados nestes anos.

Aos meus familiares por parte de esposa pelos momentos de diversão e pela amizade dedicada nestes anos. Em especial a família da minha esposa (Célia, Marcos, Juanita, e Jennifer)

Aos amigos Vanessa, Cho, Angelo, Aimê, Enilson, Steiner, Coxinha e Wellington por todo o carinho e atenção dedicados nestes anos.

Aos companheiros do time de futebol americano Olinda Sharks, em especial a linha ofensiva e seus coordenadores por me permitir encontrar novos amigos e proporcionar um ambiente sadio de prática de esporte em que me sinto plenamente satisfeito e feliz #GoSharks.

As minhas filhas (Elvira, Kira e Miúda) pelo amor incondicional que só um amigo canino pode fornecer.

Espero não ter esquecido ninguém, mas se aconteceu perdoe-me. Com certeza lembraria se estivesse escrito estes agradecimentos desde o início do Doutorado. Sintam-se abraçados e obrigado!

RESUMO

Utilizando métodos de dinâmica molecular estudamos a interação de ânions (F^- , Cl^- , Br^- , I^- e ClO_4^-), cátions monovalentes (Li^+ , Na^+ e K^+) e trivalentes (Eu^{3+} e La^{3+}) com micelas dipolares iônicas (zwitteriônicas) derivadas de sulfobetaína (SB3-14) e hexadecilfosforilcolina (HPC). Analisamos os efeitos na estrutura das micelas e a adsorção específica de ânions e cátions em diferentes forças iônicas (0,015 e 0,15 M). No estudo das micelas na ausência de íons, a micela SB3-14 apresentou área superficial total e hidrofílica até duas vezes maior que as micelas HPC. Na presença de íons, a maior área superficial da micela SB3-14 permite uma maior adsorção de ânions na superfície e, conseqüentemente, valores do potencial zeta mais negativos nestas micelas quando comparadas a micela HPC. Estudando a adsorção específica de ânions observamos que ambas as micelas apresentam modificações na estrutura na presença de íons perclorato, enquanto que estes efeitos são menores para os outros ânions. Os íons adsorvem em ambas as micelas seguindo a série de Hofmeister direta: $F^- < Cl^- < Br^- < I^- < ClO_4^-$. A proporção do número médio de ânions relativa ao ânion fluoreto é de 1 : 1,2 : 1,3 : 1,7 : 4,7 para a micela SB3-14 e 1 : 1,2 : 1,3 : 2,0 : 4,0 para a micela HPC mostrando que os íons perclorato adsorvem até quatro vezes mais do que ânions fluoreto. Na adsorção de cátions monovalentes observamos que a ordem de adsorção é a mesma da série de Hofmeister direta: $Li^+ < Na^+ < K^+$. Entretanto, o efeito do íon monovalente é insignificante na estrutura da micela. A adsorção de íons trivalentes com micelas SB3-14 ocorre com alteração significativa da estrutura da micela que apresenta área superficial duas vezes menor que na micela na ausência de íons. Observamos que este efeito é causado pela forte interação dos cátions trivalentes, especialmente o íon Eu^{3+} , com os monômeros da micela formando complexos do tipo $[Ln^{III}(\text{monômero})_3]$ que são pouco lábeis e induzem um rearranjo estrutural para a melhor interação intermonômero. A ordem de adsorção é $La^{3+} < Eu^{3+}$. A maior adsorção do íon Eu^{3+} e sua labilidade permitem a formação de camadas de adsorção bem definidas para os ânions perclorato, contrariamente para os íons La^{3+} em que a camada de ânions perclorato é bem difusa. No estudo do efeito catalítico de micelas SB3-14 foi analisada a reação de descarboxilação do 6-NBIC com métodos híbridos que utilizam química quântica e mecânica molecular (QM/MM) em água e na presença de micela SB3-14. Observamos que na presença da micela SB3-14 ocorre diminuição da barreira de ativação de 12,2 kcal/mol que corresponderia a um aumento na constante de velocidade de reação da ordem de 8×10^8 , ou seja, a reação aconteceria quase um bilhão de vezes mais rápido no ambiente da micela. Nossos resultados são pioneiros em mostrar a catálise em ambiente micelar utilizando métodos quânticos.

Palavras Chave: Dinâmica Molecular. Surfactantes. Catalise. Métodos Híbridos. QM/MM.

ABSTRACT

Using molecular dynamics simulations, we studied the interactions of anions (F^- , Cl^- , Br^- , I^- and ClO_4^-), monovalent (Li^+ , Na^+ and K^+) and trivalent cations (Eu^{3+} and La^{3+}) with zwitterionic micelles derived from sulfobetaine (SB3-14) and hexadecylphosphorylcholine (HPC). We analyzed their effects on the micellar structure and the specific adsorption of anions and cations at different ionic strengths. We observed that, in the absence of ions, the SB3-14 micelle has total and hydrophilic superficial areas almost two times larger than of the HPC micelle. Thus, in the presence of ions, the SB3-14 micelle presents a higher anion adsorption and, consequently has more negative values of the measured zeta potentials compared to the HPC micelle. We also observed that both micelles present modifications on their structures in presence of perchlorate anions, whereas, for the remaining anions these effects are very small. The anion adsorption follows the Hofmeister series: $F^- < Cl^- < Br^- < I^- < ClO_4^-$. The average number of anions on the surface of micelle relative to fluoride is: 1 : 1.2 : 1.3 : 1.7: 4.7 for the SB3-14 micelle and 1 : 1.2 : 1.3 : 2.0 : 4.0 for the HPC micelle, demonstrating that perchlorate anions adsorb at least four times more than fluoride. The monovalent cation adsorption also follows the direct Hofmeister series: $Li^+ < Na^+ < K^+$. The effects of monovalent ion on the structures of micelle are insignificant. The adsorption of trivalent ions on SB3-14 micelles leads to significant changes of the micelle structure, which presents superficial area two times lower than of the micelle in the absence of ions. We observed that this effect is caused by the strong interactions between the trivalent cations, especially Eu^{3+} , with the negatively charged part of the monomers forming complexes like $[Ln^{III}(\text{monomer})_3]$ that are not labile and induce structural rearrangements to improve inter-monomer interactions. The adsorption order is $La^{3+} < Eu^{3+}$. The strong adsorption of Eu^{3+} ions leads to the formation of well-defined layers of perchlorate anions, whereas, for La^{3+} cations the perchlorate layers are rather diffuse. The catalytic effects of the SB3-14 micelle were analyzed for the decarboxylation of 6-NBIC anion using quantum chemical and molecular mechanics hybrid QM/MM methods in water and in the presence of the SB3-14 micelle. We observed that when reaction proceeds at the surface of the SB3-14 micelle, the activation energy barrier decreases by $12.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, which corresponds to an increase in the reaction rate constant of the order of 8×10^8 , i.e., the reaction should be processed *ca.* one billion times faster in the micellar environment. Our results are pioneers in showing the micellar catalysis with QM/MM methods.

Keywords: Molecular Dynamics. Surfactants. Catalysis. Hybrid Methods. QM/MM.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1: Estrutura dos dois surfactantes estudados neste trabalho. O hexadecilfosforilcolina (HPC) que apresenta carga negativa interna e positiva externa e o <i>N</i> -tetradecil- <i>N,N</i> -dimetil-3-amônio-1-propanosulfonato (SB3-14) que apresenta carga positiva interna e carga negativa mais externa.	23
Figura 1-2: Representação esquemática do processo de detergência para a remoção de gordura (apolar) de tecidos de roupas.....	25
Figura 1-3: Estrutura dos representantes das quatro classes de surfactantes classificados com relação a carga na parte polar.	26
Figura 1-4: Consumo de surfactantes em produtos domésticos no ano de 2000, Estados Unidos. LABS = alquil benzenosulfatos lineares, AES = alquil éter sulfatos, AS = alquil sulfatos, AE = alcoóis etoxilados, APE = alquil fenoletoxilados, AO = amino óxidos. Adaptada de (FARN, 2006).	27
Figura 1-5: Síntese de alquilbetaínas (MYERS, 2006).	28
Figura 1-6: Limite para a morfologia esférica de uma micela. O aumento da micela ocasiona aumento no l_{max} levando o sistema a uma morfologia elipsoidal. Adaptada de (CHEVALIER e THOMAS, 1990).	30
Figura 1-7: Dependência da morfologia dos agregados com o parâmetro de empacotamento $v/al \equiv v_{mon}/(a_0l_{max})$. Adaptada de (HOLMBERG, JÖNSSON, <i>et al.</i> , 2002).	31
Figura 1-8: Diagrama de fases para o surfactante não iônico POE mostrando as principais fases: H (fase hexagonal), L (fase lamelar líquida), W (solução aquosa não-micelar), I_1 (solução micelar), I_2 (surfactante líquido contendo água), e S (surfactante sólido). Adaptada de (MYERS, 2006).	32
Figura 1-9: Decréscimo da tensão superficial ar/água com o aumento da concentração de surfactante. Adaptado de (CHEVALIER e THOMAS, 1990).	33
Figura 1-10: Modelo esquemático da (dupla) camada elétrica na interface entre uma superfície carregada e uma solução eletrolítica em água. Em que IHP é o denominado plano	

interno de Helmholtz e OHP o plano externo de Helmholtz que definem os limites da camada mais interna e da camada difusa. Adaptado de (YANG, YIACOUMI e TSOURIS, 2004)..... 39

Figura 1-11: Modelo esquemático de Baptista e colaboradores de uma micela dipolar iônica na presença de solução eletrolítica. Adaptado de (BAPTISTA, CUCCOVIA, *et al.*, 1992). 40

Figura 1-12: Série de Hofmeister e propriedades relacionadas aos ânions. Adaptado de (JAKUBOWSKI, 2013). 42

Figura 1-13: Modelo simplificado da dupla camada elétrica em uma interface carregada em solução aquosa e os respectivos potenciais de cada região. Adaptada de (BRIEF, 2013). 44

Figura 1-14: Valores de potencial zeta em função da adição de NaF (◆), NaOH (□), NaC₂H₃O₂ (★), NaCl (■), NaBr (△), NaNO₃ (▼), NaI (▽), NaBF₄ (▲), NaC₇H₇SO₃ (*), NaSCN (◇) NaClO₄ (●), e NaPF₆ (○) em 0,05 mol L⁻¹ de micela SB3-14 em tetraborato de sódio (3×10⁻³ mol L⁻¹) e pH 9 e temperatura de 25 °C. Adaptada de (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008)..... 46

Figura 1-15: Efeito da adição de NaClO₄ (■) e NaCl (●) sobre o potencial zeta da micela HPC (0,05 mol L⁻¹) em tetraborato de sódio (3×10⁻³ mol L⁻¹), pH 9 e temperatura de 25 °C. Adaptada de (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009). 48

Figura 1-16: Efeito da adição de NaClO₄ sobre o potencial zeta em micelas (0,01 mol L⁻¹) SB3-14(■) e ImS3-14(●) em tetraborato de sódio (3×10⁻³ mol L⁻¹), pH 9 e temperatura de 25 °C. Adaptada de (TONDO, LEOPOLDINO, *et al.*, 2010)..... 49

Figura 1-17: Reação de descarboxilação do OMP passando por um possível intermediário carbânion formando o UMP. Adaptada de (LEE e TANTILLO, 2004)..... 52

Figura 1-18: Reação de descarboxilação do 6-NIBC passando por um estado de transição com alta separação de carga. 54

Figura 3-1: Termos aditivos na descrição do potencial intra e intermolecular de um sistema químico. 62

Figura 3-2: Variação do número de agregação médio de HPC com a concentração de NaClO₄(■), e em 0,025 mol L⁻¹ e 0,05 mol L⁻¹ de NaCl(●). Os dados de supressão da fluorescência por pireno micelizado em mol L⁻¹ de DPC (dodecil fosfilcolina) em 25 °C são mostrados no gráfico menor. Adaptado de (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009). 68

Figura 3-3: Estruturas iniciais para as micelas HPC e SB3-14. Para facilitar a visualização as moléculas de água não estão mostradas e os átomos dos grupos metilenos no núcleo da micela estão ilustrado com tamanhos menores que os átomos da cabeça polar. Em verde são representados os átomos de carbono, em amarelo os átomos de enxofre, em vermelho os átomos de oxigênio, em branco os átomos de hidrogênio, em azul escuro os átomos de nitrogênio e em marrom os átomos de fósforo. 69

Figura 4-1: Estruturas inicial e após 100 ns para a micela SB3-14. Para facilitar a visualização as moléculas de água não estão mostradas e os átomos dos grupos metilenos no núcleo da micela estão ilustrado com tamanhos menores que os átomos da cabeça polar. Em vermelho estão apresentados os átomos de oxigênio do grupo sulfonato, em amarelo o enxofre do grupo SO_3^- , em azul escuro os átomos de nitrogênio e em verde os átomos de carbono.	78
Figura 4-2: Estruturas inicial e após 100 ns para a micela neutra HPC. Para facilitar a visualização as moléculas de água não estão mostradas e os átomos dos grupos metilenos no núcleo da micela estão ilustrado com tamanhos menores que os átomos da cabeça polar. Em vermelho estão apresentados os átomos de oxigênio do grupo fosfato, em marrom o fósforo do grupo PO_4^- , em azul escuro os átomos de nitrogênio e em verde os átomos de carbono.	79
Figura 4-3: Raios de giro nos 100 ns de simulação para a micela SB3-14 neutra e para a cauda hidrofóbica. Em (a) o raio de giro efetivo ($R_s^{\text{SB}3-14}$) para a micela SB3-14 (BOGUSZ, VENABLE e PASTOR, 2000), (b) o raio de giro efetivo ($R_s^{\text{Hidrofóbica}}$) para a cauda hidrofóbica, (c) é o raio de giro ($R_g^{\text{SB}3-14}$) para a micela SB3-14 e (d) o raio de giro ($R_s^{\text{Hidrofóbica}}$) para a cauda hidrofóbica.	80
Figura 4-4: Raios de giro nos 100 ns de simulação para a micela HPC neutra e para a cauda hidrofóbica. Em (a) o raio de giro efetivo ($R_s^{\text{SB}3-14}$) para a micela SB3-14 (BOGUSZ, VENABLE e PASTOR, 2000), (b) o raio de giro efetivo ($R_s^{\text{Hidrofóbica}}$) para a cauda hidrofóbica, (c) é o raio de giro ($R_g^{\text{SB}3-14}$) para a micela SB3-14 e (d) o raio de giro ($R_s^{\text{Hidrofóbica}}$) para a cauda hidrofóbica.	81
Figura 4-5: Distribuição de ângulos entre os vetores correspondentes aos átomos da cauda e da cabeça polar (à esquerda) e representação do ângulo entre os vetores da cauda e da cabeça polar (à direita).	83
Figura 4-6: Área superficial acessível total (a), hidrofóbica (b) e hidrofílica (c) para as micelas SB314 e HPC neutras.	85
Figura 4-7: Função de distribuição radial (RDF) e número de associação (AN) das moléculas de água com relação ao grupo sulfonato (SO_3^- ---WAT) da micela SB3-14 e ao grupo amônio (NR_4^+ ---WAT).....	86
Figura 4-8: Função de distribuição radial (RDF) e número de associação (AN) das moléculas de água com relação ao grupo fosfato da micela HPC (SO_3^- ---WAT) e ao amônio (NR_4^+ ---WAT).....	87
Figura 4-9: Gráficos do MSD6t em função de 1t para a determinação do coeficiente de difusão dos monômeros da micela HPC e SB3-14 . O coeficiente de difusão é determinado no limite de $t \rightarrow \infty$, ou seja, quanto $1t \rightarrow 0$	90
Figura 4-10: Raio de giro efetivo para as micelas HPC (gráficos superiores) e SB3-14 (gráficos inferiores) na presença de íons: (A) NaF, (B) NaCl, (C) NaBr, (D) NaI, e (E) NaClO_4 em concentrações de 0,15 e 0,015 mol L^{-1} . Os raios de giro totais para as micelas são	

mostrados em preto e verde que correspondem às concentrações de 0,015 e 0,15 mol L⁻¹, respectivamente. Em vermelho e azul são mostrados os raios de giro para a cauda hidrofóbica nas concentrações de 0,015 e 0,15 mol L⁻¹, respectivamente. 94

Figura 4-11: Área superficial acessível total (preto), hidrofílica (vermelho) e hidrofóbica (azul) das micelas SB3-14 e HPC na presença de ânions fluoreto (--), cloreto (--), brometo (--), iodeto (--), perclorato (--), em concentração de 0,15 mol L⁻¹ e 0,015 mol L⁻¹. 97

Figura 4-12: Função de distribuição radial de pares do ânion fluoreto (--), cloreto (--), brometo (--), iodeto (--), e perclorato (--), com relação ao grupo amônio nas micelas SB3-14 e HPC. 102

Figura 4-13: Efeito da adição de NaClO₄ (◆) no potencial zeta da micela SB3-14 (0,05 mol L⁻¹). Efeitos da adição de sais de (■) LiCl; (○) CsCl; (●) BeCl₂; (▲) MgCl₂; (□) CaCl₂; (▼) AlCl₃; (◁) LaCl₃; (☆) ErCl₃ no potencial zeta da micela SB3-14 (0,05 mol L⁻¹) na presença de NaClO₄ (0,020 mol L⁻¹) e HClO₄ (0,010 mol L⁻¹). Adaptado da referência [(PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009)]. 105

Figura 4-14: Raio de giro efetivo total e raio de giro efetivo da cauda hidrofóbica da micela SB3-14 na presença de 0,15 mol L⁻¹ MClO₄ com M = Li, Na e K. Raio de giro total da micela SB3-14 na presença de LiClO₄ (--), de NaClO₄ (--), e de KClO₄ (--). Raio de giro efetivo da cauda hidrofóbica na presença de LiClO₄ (--), de NaClO₄ (--), e de KClO₄ (--). 106

Figura 4-15: Área superficial acessível total (preto), hidrofóbica (vermelho) e hidrofílica (azul) para micela SB3-14 na presença de 0,15 mol L⁻¹ MClO₄ com M = Li (LiSB3-14), Na (NaSB3-14) e K (KSB3-14). 108

Figura 4-16: Função de distribuição radial de pares, g(r), dos cátions Li⁺ (--), Na⁺ (--), e K⁺ (-) com relação ao grupo SO₃⁻ da micela SB3-14 (esquerda) e dos ânions perclorato com relação ao grupo NR₄⁺ da micela SB3-14 (direita) na presença de LiClO₄ (--), NaClO₄ (--), e KClO₄ (--). No caso da função de distribuição radial de pares para os ânions perclorato os gráficos são similares, sendo assim deslocamos por um fator de 20 em g(r) para melhor visualização. 109

Figura 4-17: Representação do modelo proposto (A) para as camadas de íons até 10 Å da superfície da micela SB3-14 baseado no gráfico de sobreposição das funções de distribuição radial de cátions e ânions (B) em que os cátions são representados pela curva em preto e os ânions pela curva em vermelho. 111

Figura 4-18: Representação da superfície da micela SB3-14 na presença de Eu³⁺ (à esquerda) e La³⁺ (à direita). As cores dos átomos são: vermelho (oxigênio), verde claro (cloro), verde escuro (carbonos), amarelo (enxofre), roxo (íons Eu³⁺) e rosa (íons La³⁺). As moléculas de água e os íons perclorato foram removidos para melhor visualização. 112

Figura 4-19: Raio de giro efetivo total da micela SB3-14 na presença de Eu³⁺ (---) e La³⁺ (---) e raio de giro efetivo da cauda hidrofóbica da micela SB3-14 na presença de Eu³⁺ (---) e La³⁺ (---). 113

Figura 4-20: Área superficial acessível total (preto), hidrofóbica (vermelho) e hidrofílica (azul) para a micela SB3-14 na presença dos cátions Eu^{3+} (em cima) e La^{3+} (em baixo). Em que no caso do Eu^{3+} é mostrado a área superficial nos 100 ns visando evidenciar a mudança após 90 ns. No caso do La^{3+} mostramos apenas os 50 ns iniciais da simulação em que as áreas superficiais já se mantêm em torno da média.	115
Figura 4-21: Rearranjos dos monômeros da micela SB3-14 na presença de íons Eu^{3+}	116
Figura 4-22: Função de distribuição radial de pares entre os cátions La^{3+} (--) e Eu^{3+} (--), ClO_4^- (--) e o grupo sulfato da micela SB3-14.	118
Figura 4-23: Representação da estrutura da micela SB3-14 mostrando a intrusão do 6-NBIC e a exposição do grupo carboxilato às moléculas de água. As moléculas de água foram omitidas para melhorar visualização.	119
Figura 4-24: Representação da estrutura da micela SB3-14 mostrando os nitrogênios do grupo amônio pertencente à micela próximos do grupo carboxilato do 6-NBIC (superior) e o gráfico da probabilidade em função do número de contatos entre o ânion carboxilato e os átomos de nitrogênio do grupo amônio (inferior).	121
Figura 4-25: Representação do ângulo entre o 6-NBIC e o centro de massas da micela SB3-14 (COM) (esquerda) e gráfico da probabilidade em função ângulo em toda a simulação.	122
Figura 4-26: Estruturas do reagente e estado de transição calculadas com os métodos PM3 e PBE1PBE/6-311+G(d,p). As distâncias estão em Å.	124
Figura 4-27: Distribuição de distâncias nos centros das janelas estabelecidas na amostragem <i>umbrella</i> para a reação de descarboxilação do 6-NBIC em água.	127
Figura 4-28: Perfil do potencial de força média para a reação de descarboxilação do 6-NBIC em água.	127
Figura 4-29: Distribuição de distâncias nos centros das janelas estabelecidas na amostragem <i>umbrella</i> para a reação de descarboxilação do 6-NBIC na presença da micela SB3-14.	129
Figura 4-30: Perfil do potencial de força média para a reação de descarboxilação do 6-NBIC na presença da micela SB3-14.	130
Figura 4-31: Ilustração das estruturas médias do reagente, estado de transição e produtos na micela SB3-14 durante a reação de descarboxilação do 6-NBIC. As áreas em verde representam os átomos de carbono da cauda, em azul os grupos amônio e em vermelho e laranja o grupo SO_3^- . A molécula 6-NBIC está representada num modelo de esferas e tubos para facilitar a visualização da quebra da ligação $\text{C}-\text{COO}^-$	133
Figura A.1-1: Estrutura e cargas atômicas da cabeça polar e da cauda apolar do monômero de hexadecilfosforilcolina (HPC) obtidos por cálculos HF/6-31G* com ajustes de carga RESP. ...	155

Figura A.1-2: Estrutura e cargas atômicas para a cabeça polar e cauda apolar do monômero de sulfobetaina (SB3-14) obtidos por cálculos HF/6-31G* com ajustes de carga RESP..... 157

LISTA DE TABELAS

Tabela 3-1: Características dos sistemas modelos utilizados para as simulações da adsorção de diferentes ânions em micelas SB3-14.....	70
Tabela 3-2: Características dos sistemas modelos utilizados para as simulações com micelas HPC.	70
Tabela 3-3: Características dos sistemas modelos utilizados para as simulações da adsorção de diferentes cátions em micelas SB3-14.	70
Tabela 4-1: Propriedades estruturais da micela SB3-14.....	82
Tabela 4-2: Propriedades estruturais da micela HPC.....	82
Tabela 4-3: Coeficientes de difusão para as micelas SB3-14 e HPC.....	89
Tabela 4-4: Excentricidades médias e desvios padrões para as micela SB3-14 e HPC na presença dos ânions halogenetos e perclorato em alta força iônica de 0,15 mol L ⁻¹ (HighIF) e baixa força iônica 0,015 mol L ⁻¹ (LowIF).	95
Tabela 4-5: Coeficiente de difusão (em 10 ⁻⁵ cm ² s ⁻¹) para os monômeros de SB3-14 na presença de ânions halogenetos e perclorato em condições de alta força 0,15 mol L ⁻¹ (HighIF) e baixa força iônica 0,015 mol L ⁻¹ (LowIF).....	98
Tabela 4-6: Coeficiente de difusão (em 10 ⁻⁵ cm ² s ⁻¹) para os monômeros de HPC na presença de ânions halogenetos e perclorato em condições de alta força 0,15 mol L ⁻¹ (HighIF) e baixa força iônica 0,015 mol L ⁻¹ (LowIF).....	98
Tabela 4-7: Propriedades estruturais (componentes principais de inércia e excentricidade) da micela SB3-14 na presença de 0,15 mol L ⁻¹ MClO ₄ com M = Li, Na e K.	107
Tabela 4-8: Propriedades estruturais (componentes principais de inércia e excentricidade) da micela SB3-14 na presença de íons La ³⁺ e Eu ³⁺	114
Tabela 4-9: Energia de Gibbs de ativação, Δ [‡] G, e distância C···COO ⁻ no estado de transição da reação de descarboxilação do 6-NBIC em água calculadas com métodos quânticos e modelo de solvatação contínuo polarizável (IEFPCM).....	123
Tabela A.1-1: Raio iônico, raio hidrodinâmico e energia livre de hidratação para os íons estudados neste trabalho.	150

Tabela A.1-2: Parâmetros de Lennard-Jones e cargas para os íons estudados.....	151
Tabela A.1-3: Parâmetros de Lennard-Jones para a água SPC/E e para os átomos das micelas SB3-14 e HPC.	152

LISTA DE SIGLAS E NOTAÇÃO

SB3-14 =N-Tetradecyl-N,N-dimetil-3-amônio-1-*propanosulfonato*

HPC =Hexadecilfosfocolina

LABS = alquil benzenosulfatos lineares,

AES = alquil éter sulfatos, AS = alquil sulfatos,

AE = alcoóis etoxilados,

APE = alquil fenoletoxilados,

AO = amino óxidos

CMC = Concentração micelar crítica

HPS = 3-(N-hexadecil-N-dimetilamonio) propanosulfonato

HPD = 2-(p-heptoxiphenil)-1,3-dioxolano

GPU = *Graphic processor unit*

DM = Dinâmica molecular

DMPC = 1,2-dimiristoil-sn- glicero-3-*fosfocolina*

DPPC = 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-*fosfocolina*

POPE = 2-oleoil-1-palmitoil-sn-glicero-3-*fosfoetanolamina*

POPC = 2-oleoil-1-palmitoil-sn-glicero-3-*fosfocolina*

ODCase = Orotidina 5'-fosfato descarboxilase

UMP = uridina 5'-fosfato

CTABr = Brometo de Cetiltrimetilamônio

6-NBIC = 6,7-dimetilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxilato

AMBER = *Assisted Model Building with Energy Refinement*

PME = *Particle-Mesh Ewald*

RESP = *Restrained Electrostatic Potential*

PMF = Potencial de força média

WHAM = *Weighted histogram analysis method*

QM/MM = Mecânica Quântica e Mecânica Molecular

SDPC = 1-estearoil-2-docosaenoil-sn-glicero-3-fosfocolina

CPC = cloreto de cetilpiridínio

SDS = dodecil sulfato de sódio

LCPO (Combinação Linear do recobrimento de pares)

N_{agg} = Número de agregação

R_g = Raio de giro

R_s = Raio de giro efetivo

MSD = deslocamento quadrático médio

RDF = Função de distribuição radial

$g(r)$ = Função de distribuição radial de pares

$I_{x,y \text{ ou } z}$ = Momento de inércia no eixo x, y ou z

ε = excentricidade

SASA = Área superficial acessível ao solvente

AN = Número de associação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
1.1	Surfactantes	24
1.2	Formação e características de agregados de surfactantes em água	28
1.3	Propriedades Elétricas de Superfícies e Adsorção de Íons em Micelas Dipolares Iônicas 35	
1.5	Catálise Micelar de Reações de Descarboxilação	51
2	HIPÓTESES, TESE E ESTRATÉGIAS	57
3	METODOLOGIA.....	59
3.1	Modelagem Molecular.....	59
3.2	Termodinâmica Estatística e a técnica de Dinâmica Molecular.....	60
3.3	Parametrização	66
3.4	Estruturas Iniciais, Equilíbrio e Dinâmica Molecular	67
3.5	Cálculos QM/MM utilizando potencial de força média	72
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	76
4.1	Sistemas Neutros (HPC e SB3-14).....	77
4.2	Adsorção de ânions em micelas SB3-14 e HPC.....	91
4.3	Adsorção de cátions em micela SB3-14.....	105
4.3.1	Cátions Monovalentes	106
4.3.2	Cátions Trivalentes.....	112
4.4	Estudo da Catálise da Descarboxilação do 6-NBIC (6,7-dimetilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-3- carboxilato) com a Micela SB3-14.....	119
5	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	134
5.1	Conclusões.....	134
5.2	Trabalhos Futuros.....	135

REFERÊNCIAS	136
APÊNDICE	150
A.1 Informações Gerais.....	150
A.2 INPUTS E PROGRAMAS.....	158
ANEXO	163
Artigo Publicado.....	163

1 INTRODUÇÃO

A química de surfactantes vem impulsionando o crescimento de várias áreas de interesse tecnológico e científico como, por exemplo, a síntese e modificação de propriedades de nanopartículas (CHAUDHARI, 2007) (JIANG, 2010), catálise de reações químicas (ENGBERTS, 1992) (CORDES e BULL, 1974), estabilização de suspensões coloidais de quantum dots (FAN, LEVE, *et al.*, 2005), remoção de poluentes (TALENS-ALESSON, 2006) (BADE e LEE, 2011), redutor de tensão superficial (MENGER, GALLOWAY e CHLEBOWISKI, 2005), modelagem de sistemas biológicos (membranas e enzimas) (MARRINK, DE VRIES e TIELEMAN, 2009), limpeza industrial e doméstica (FARN, 2006), carreamento de fármacos (ADAMS, LAVASANIFAR e KWON, 2003) entre outras.

Em água, os surfactantes tendem a formar agregados com diversos tipos de estruturas, caracterizando, portanto, diversidade quanto às suas aplicações. A solubilização, emulsificação e o uso como detergentes são as aplicações majoritária dos surfactantes na sociedade atual. Consequentemente, os seis surfactantes mais produzidos mundialmente são aplicados a algum destes fins (MYERS, 2006).

Uma característica importante dos surfactantes é a presença de grupos polares e apolares na mesma molécula. Esta anfipatia permite a utilização destas substâncias como catalisadores de reações químicas que possam acontecer tanto entre reagentes apolares quanto polares. Em particular, as micelas dipolares iônicas apresentam características ainda mais interessantes, pois não há somente a presença de um grupo polar carregado positivamente ou negativamente, mas a presença de ambas as cargas na mesma molécula. Esta característica é facilmente controlada por mudanças de parâmetros físico-químicos que permitem obter micelas carregadas positivamente (catiônicas), negativamente (aniônicas) ou neutra (dipolares iônicas). O uso deste tipo de micelas em catálise de reações químicas foi largamente estudado incluindo reações de hidrólise, como nas reações de hidrólise de ésteres (BEHME, FULLINGTON, *et al.*, 1965) (MOSS e SUNSHINE, 1974), de ésteres de fosfato (BUNTON e IONESCU, 1973), de nitroaromáticos (ROMSTED e CORDES, 1968); em reações de substituição nucleofílica aromática (BUNTON, 1976), de

decomposição de complexos de Meisenheimer (FENDLER, FENDLER e CHANG, 1973) dentre outras.

As micelas dipolares iônicas assim como as micelas iônicas quando na presença de íons em solução podem adsorver estes íons positivos e negativos na superfície formando uma (dupla) camada elétrica que, por efeitos de estabilização de produtos e estados de transição, podem catalisar reações envolvendo, por exemplo, espécies carregadas e/ou intermediários carregados.

As micelas estudadas neste trabalho foram derivadas de sulfobetaina (SB3-14) e derivados da hexadecilfosforilcolina (HPC) sendo que ambas apresentam num intervalo de pH específico, cargas na estrutura (Figura 1-1). O código SB3-14 equivale a um monômero de sulfobetaina com 14 carbonos em sua cadeia alifática e 3 carbonos entre os grupos amônio e sulfonato. Vale ressaltar que as cargas nestes dois sistemas são dispostas de maneira oposta. No artigo de Priebe *et al* (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009) observou-se a adsorção preferencial de ânions em ambas as micelas (SB3-14 e HPC) e foi constatado que a adsorção ocorria seletivamente e seguia uma série bem conhecida experimentalmente denominada série de Hofmeister.

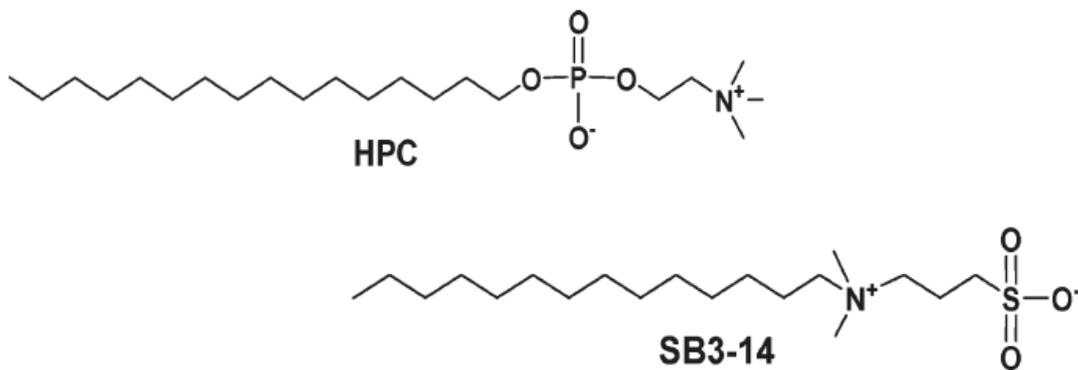


Figura 1-1: Estrutura dos dois surfactantes estudados neste trabalho. O hexadecilfosforilcolina (HPC) que apresenta carga negativa interna e positiva externa e o *N*-tetradecil-*N,N*-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato (SB3-14) que apresenta carga positiva interna e carga negativa mais externa.

Fenômenos de superfície como a adsorção de íons em micelas ocorrem em escala molecular tornando assim difícil o seu entendimento a partir de medidas macroscópicas (isotermas de adsorção). Algumas técnicas experimentais permitem obter informações importantes na escala microscópica, dentre elas a medida do potencial zeta (potencial elétrico

necessário para neutralizar o campo elétrico do sistema) é importante para entender a estrutura da camada de íons ao redor da micela. No caso das micelas dipolares iônicas estudadas por Priebe *et al* (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009), o potencial zeta medido indica que há uma maior presença de ânions na superfície da micela.

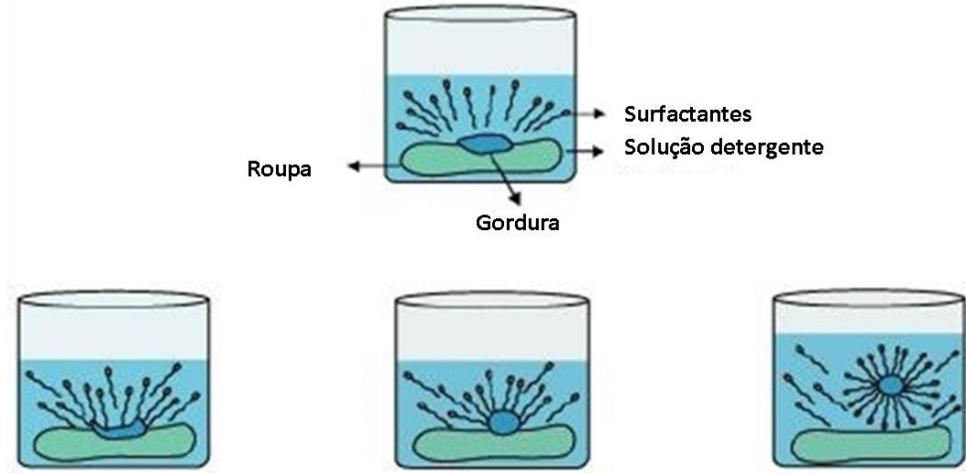
Nosso trabalho visa inicialmente investigar as interações íons-micela focando na determinação de estruturas das micelas na presença de íons utilizando métodos de dinâmica molecular, e no estudo da catálise de reações em ambiente micelar utilizando métodos híbridos QM/MD.

1.1 Surfactantes

Os surfactantes são moléculas que apresentam como característica principal a anfipatia, ou seja, a presença de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos na mesma molécula, que são responsáveis pela solubilidade destes em água.

Em sistemas biológicos os surfactantes são importantes na constituição de membranas celulares de eucariontes (esfingomielina e fosfatidicolinas) desempenhando papel crucial na manutenção da vida. Outros surfactantes de origem biológica podem ser produzidos por bactérias, fungos e etc., sendo responsáveis desde a solubilização de matéria orgânica às propriedades de aderência, transporte de hidrocarbonetos e atividades antibióticas (NITSCHKE, 2002). Em seres humanos cabe destacar o surfactante pulmonar que é uma mistura complexa de proteínas, fosfolípidios e colesterol responsável por controlar a tensão superficial entre os alvéolos pulmonares na interface ar-líquido (GOERKE, 1998) (DANIELS, 2003).

Uma das principais características dos surfactantes é a detergência, que se caracteriza pela capacidade de uma substância em tornar solúvel um soluto que está adsorvido em uma superfície ou que é insolúvel em um determinado solvente. Esta propriedade é utilizada em produtos de limpeza. Assumindo um soluto apolar interagindo com uma superfície (tecido da roupa, por exemplo) o mecanismo de detergência está ilustrado na Figura 1-2. Após adição do surfactante (detergente) ele se adere ao soluto apolar através da sua cauda apolar deixando a parte polar em contato com a água. Com a adição de mais e mais surfactantes se formam os primeiros agregados denominados micelas que contém o soluto solubilizado no centro.



Processo de formação do agregado micelar englobando a gordura (detergência)

Figura 1-2: Representação esquemática do processo de detergência para a remoção de gordura (apolar) de tecidos de roupas.

Podemos classificar os surfactantes de acordo com a hidrofiliicidade em quatro grandes grupos: não iônicos (neutros, como o dodecanol de polioxietileno), catiônicos (carregado positivamente, por exemplo, os alquil trimetilamina), aniônicos (carregados negativamente, por exemplo, álcool éter fosfatos e sulfatos) e zwitteriônicos (neutros, porém possuem cargas opostas positivas e negativas, por exemplo, as sulfobetaínas) (vide Figura 1-3) (FARN, 2006).

Os surfactantes iônicos são uma classe de detergentes carregados caracterizados pela presença de uma parte polar com carga positiva (catiônicos) ou negativa (aniônicos) e uma cauda apolar tipo esteroideal ou rígida no caso dos sais de ácidos biliares. A concentração micelar crítica (concentração mínima de monômeros necessárias para formação das micelas, vide Seção 1.3) deste tipo de detergente é influenciada pelas interações repulsivas das cabeças carregadas e das interações de van der Waals da parte apolar. Por apresentarem grupos carregados na cabeça polar sua solubilidade em água é maior comparada aos surfactantes não iônicos. Representam a principal classe de detergentes utilizados na indústria com mais de 70% do consumo mundial em que se destacam três surfactantes aniônicos: alquil benzenosulfonatos lineares (LABS), alquil éter sulfatos (AES) e alquil sulfatos (AS) que fazem parte dos “big six”, ou seja, do grupo dos seis surfactantes mais produzidos no mundo, como apresentado na Figura 1-4 (MYERS, 2006). Estes

surfactantes são utilizados principalmente nas indústrias de cosméticos, sabões e detergentes industriais.

Surfactantes não iônicos são eletricamente neutros e apresentam uma cabeça neutra e cauda apolar. Por não apresentarem grupos carregados não se dissociam em água e apresentam características interessantes como a inversão da relação temperatura-solubilidade, ou seja, o aumento da temperatura diminui a solubilidade. A temperatura em que se inicia a precipitação é denominada ponto de névoa (*cloud point*) (FAINERMAN, MOBIUS e MILLER, 2001). Destacam-se entre eles os derivados de polioxietileno, poligliceróis e polióis.

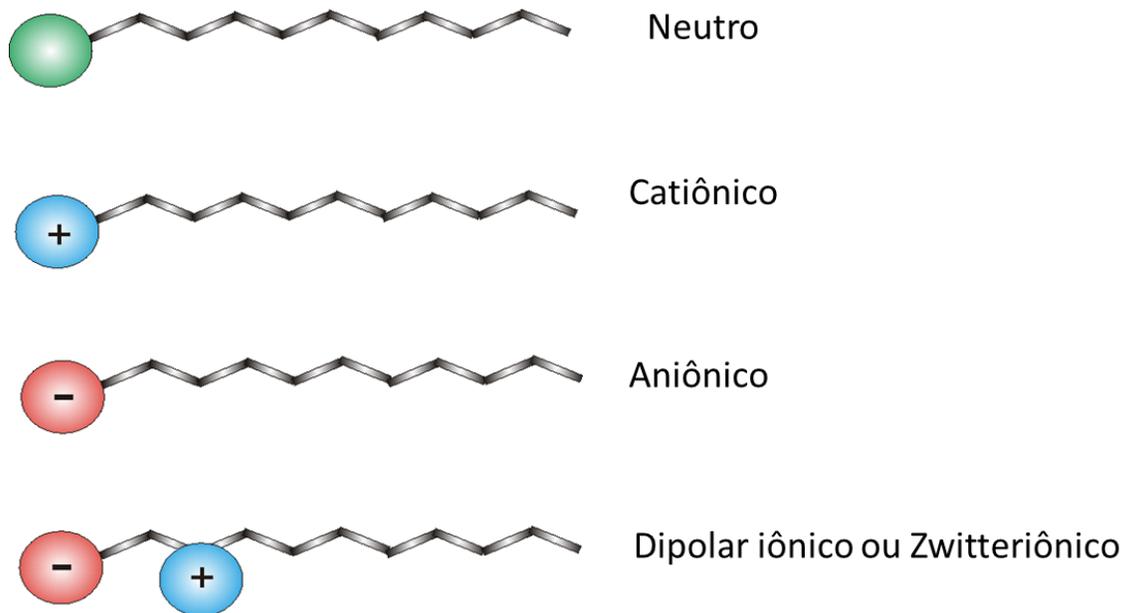


Figura 1-3: Estrutura dos representantes das quatro classes de surfactantes classificados com relação a carga na parte polar.

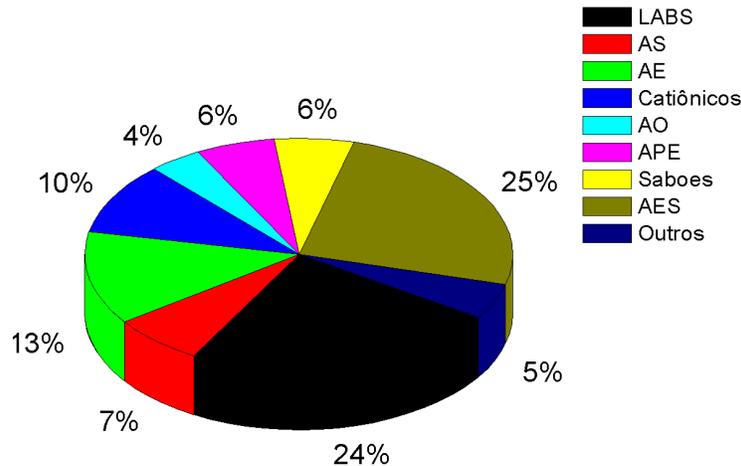


Figura 1-4: Consumo de surfactantes em produtos domésticos no ano de 2000, Estados Unidos. LABS = alquil benzenosulfatos lineares, AES = alquil éter sulfatos, AS = alquil sulfatos, AE = alcoóis etoxilados, APE = alquil fenoletoxilados, AO = amino óxidos. Adaptada de (FARN, 2006).

Anfotéricos ou zwitteriônicos são as denominações de surfactantes que possuem, ou apresentam potencial de formarem, grupos positivos e negativos carregados em sua estrutura. Essa classe de surfactantes vem crescendo em consumo no mundo pelas vantagens de sinergismo com os outros surfactantes não iônicos e iônicos. Sua natureza o torna menos agressivo ao ser humano e, portanto, justifica seu uso em cosméticos. O fato de impedir a formação de filmes hidrofóbicos é relevante para a sua utilização como dispersante entre outros. Os surfactantes zwitteriônicos mais frequentemente utilizados são os derivados de sulfobetaínas, betaínas, imidazóis, aminoácidos, lectinas e alguns fosfatídeos (FARN, 2006). Seria impossível generalizar as propriedades de todos os surfactantes anfotéricos devido à grande diversidade de estruturas e funcionalidades que podem estar presentes.

Dentre as subclasses de surfactantes anfotéricos se encontram os derivados de betaínas (trimetilglicina). Esta subclasse é derivada de aminoácidos apresentando nitrogênio quaternário carregado positivamente e um grupo negativo como carboxilato (COO^-), sulfonato (SO_3^-) e fosfato (PO_4^-). A preparação de betaínas com grupos carboxilatos é simples e utiliza aminas e ácidos carboxílicos halogenados como o esquema apresentado na Figura 1-5.

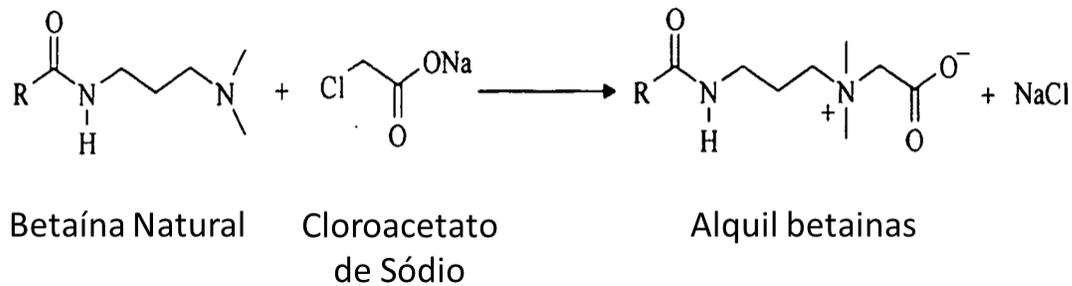


Figura 1-5: Síntese de alquilbetainas (MYERS, 2006).

O fato de derivados de betaínas apresentarem alta polaridade permite sua mistura com surfactantes aniônicos formando micelas mistas, que apresentam características controladas pela formulação da mistura dos dois surfactantes, por exemplo, podem ser controladas a forma da micela, detergência, viscosidade e a formação de espumas.

As betaínas são consideradas um subgrupo dos derivados imidazólicos de cadeia aberta. No entanto, algumas características os diferenciam bastante dos outros surfactantes zwitteriônicos como, por exemplo, sua alta estabilidade elétrica e solubilidade quando em soluções muito básicas. As betaínas resistem a altos valores de pH sem apresentar aumento do caráter aniônico, e mesmo no pH isoelétrico ainda mantém alta solubilidade em água. Podem ser utilizados juntamente com surfactantes aniônicos em qualquer intervalo de pH sem apresentar quaisquer problemas de formação de complexos. Características importantes são dependentes do grupo negativo nas betaínas, no caso de grupos carboxilatos em situações de acidez elevada, pode ocorrer a formação de sais externos o que não acontece quando o grupo sulfonato (RSO_3^-) está presente. Geralmente as sulfobetainas são insensíveis aos eletrólitos presentes podendo ser utilizadas, por exemplo, em água dura (MYERS, 2006).

1.2 Formação e características de agregados de surfactantes em água

Em soluções diluídas, os surfactantes tendem a se auto organizarem formando agregados estruturados. A interação entre moléculas surfactantes quando solubilizadas em água produz um efeito denominado “efeito hidrofóbico” que é geralmente atribuído aos efeitos entrópicos devido às várias observações de variação negativa de entropia de solução das moléculas de surfactantes. Este termo foi utilizado primeiramente por Tanford (TANFORD, 1973) tentando explicar o conjunto de forças e energias que atuam levando as moléculas de surfactantes a se agregarem em ambiente aquoso.

Vários esforços têm se concentrado em entender este efeito e quantificá-lo (HAMMER, ANDERSON, *et al.*, 2010). No entanto, a dificuldade em formular matematicamente uma expressão para a descrição deste fenômeno resulta da complexidade (tamanho do sistema e diferentes tipos de interações) e da dificuldade em se tratar eficientemente variáveis termodinâmicas como a entropia.

É sabido que o efeito hidrofóbico dirige a agregação das moléculas de surfactante, geralmente, favorecendo idealmente estruturas globulares (esféricas) que apresentam menores áreas superficiais diminuindo assim os contatos hidrofóbicos e aumentando as interações de van der Waals ($\Delta H < 0$).

Tanford (TANFORD, 1972) mostrou que esta modelagem esférica de pequenas micelas solúveis é um caso particular (baixa concentração, volume molecular pequeno) da forma elíptica mais comumente encontrada. Uma das explicações para esta observação é a tendência de agregados micelares em diminuir a área superficial por monômero (contatos hidrofóbicos), ou seja, no caso de aumento do número de monômeros em uma micela, a forma elipsoidal consegue aumentar a área superficial total (S_{total}) mantendo um volume total (V_{total}) ainda alto ocasionando uma menor área superficial por monômero ($S_{monômero}$).

O modelo proposto por Tanford é bastante simples e considera, na determinação da morfologia de agregados de surfactantes, apenas parâmetros geométricos (l_{max} e v_{mon}). O volume ocupado por um monômero (v_{mon}) pode ser estimado utilizando algumas relações geométricas ou modelos que consideram as densidades de hidrocarbonetos líquidos obtidas apenas do número de átomos de carbonos (n_c) presentes na cadeia de hidrocarbonetos (TANFORD, 1980)

$$v_{mon} = 27,6 + 26,9 n_c \quad \text{Eq. 1-1}$$

e o tamanho máximo da cadeia alquílica (l_{max}) que pode ser estimado utilizando o raio de van der Waals do grupo metílico terminal e metade da distância entre dois carbonos no centro do núcleo ($\sim 0.6 \text{ \AA}$) (Equação 1.2).

$$l_{max} = 1,5 + 1,265 n_c \quad \text{Eq. 1-2}$$

É interessante notar que mesmo um modelo simples como o proposto por Tanford consegue mostrar a dependência de l_{max} com a transição de micelas esféricas para elipsóides (Figura 1.6).

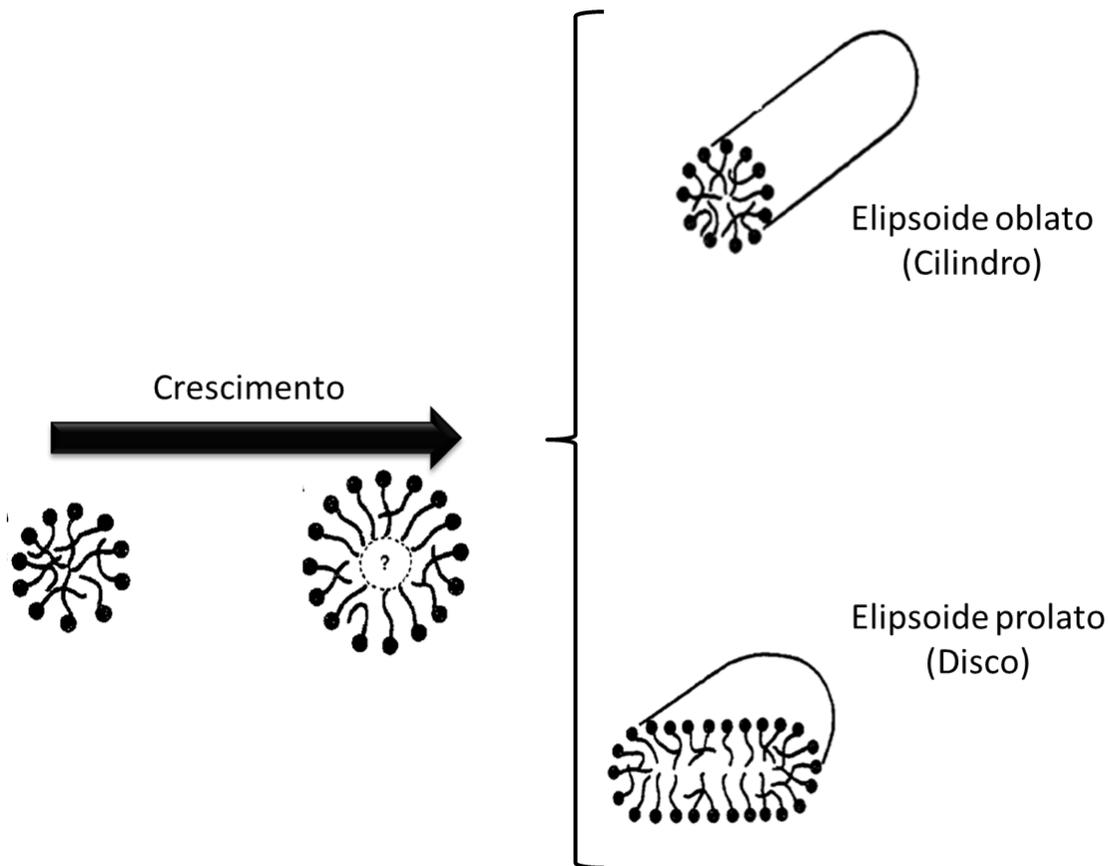


Figura 1-6: Limite para a morfologia esférica de uma micela. O aumento da micela ocasiona aumento no l_{max} levando o sistema a uma morfologia elipsoidal. Adaptada de (CHEVALIER e THOMAS, 1990).

Israelachvili *et al.* (ISRAELACHVILI, MITCHELL e NINHAM, 1976) propuseram uma formulação termodinâmica para descrever o empacotamento de agregados de surfactantes. Este modelo utiliza cálculos do parâmetro de empacotamento $v_{mon}/(a_0 l_{max})$. Eles introduziram o termo que leva em consideração a área superficial ocupada por um monômero a_0 (área ideal por cabeça) que pode ser obtido utilizando expressões matemáticas para as variadas geometrias.

O parâmetro de empacotamento $v_{mon}/(a_0 l_{max})$ permite, por exemplo, prever com razoável precisão qual a forma será adotada quando há a agregação de um surfactante. A Figura 1.7 mostra a relação entre os valores do parâmetro de empacotamento e a morfologia dos agregados.

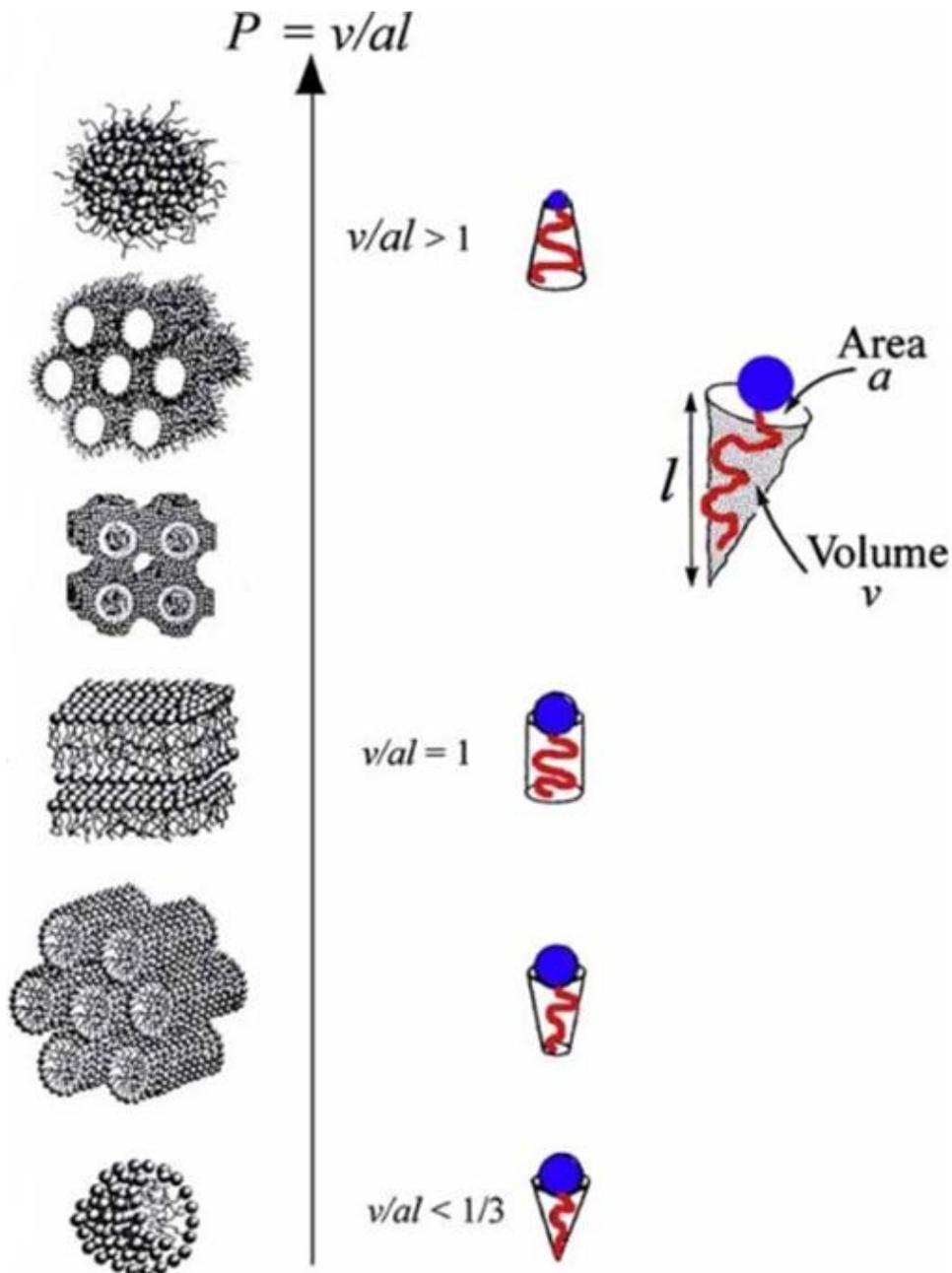


Figura 1-7: Dependência da morfologia dos agregados com o parâmetro de empacotamento $v/al \equiv v_{mon}/(a_0 l_{max})$. Adaptada de (HOLMBERG, JÖNSSON, *et al.*, 2002).

A dependência com fatores geométricos dos surfactantes é um fator importante na determinação de que tipo de agregado é formado. No entanto, outros fatores como concentração, temperatura, tipo de surfactantes, presença ou ausência de íons, etc. são relevantes para a

morfologia de um agregado. O diagrama de fases para as principais fases de um surfactante é mostrado na Figura 1-8, em que podemos destacar a presença das fases micelares após a CMC (concentração micelar crítica) e o limite da percentagem de surfactante que, quando acima de determinado valor pode levar à formação de micelas reversas (fase I_2).

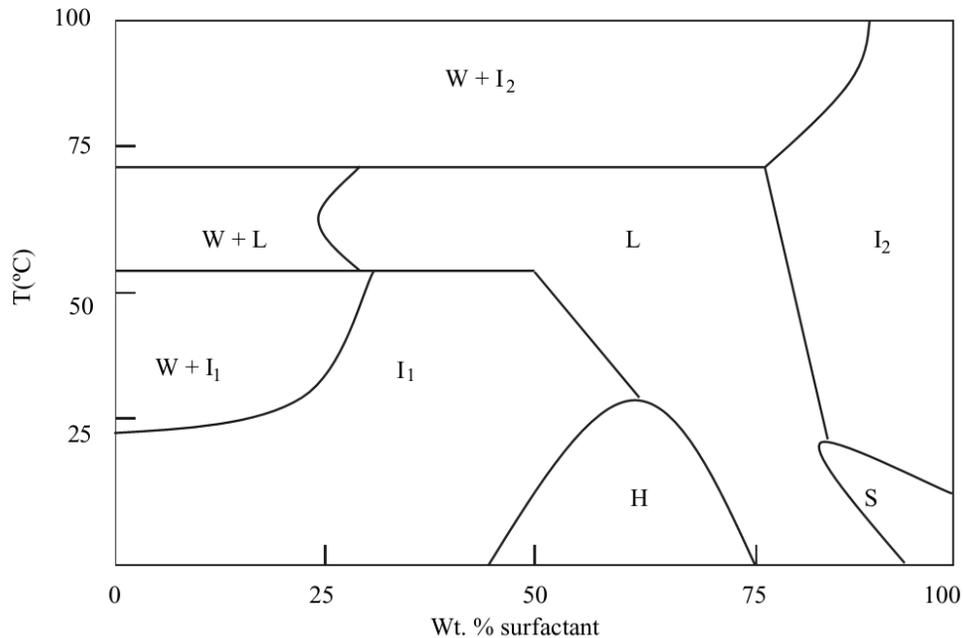


Figura 1-8: Diagrama de fases para o surfactante não iônico POE mostrando as principais fases: H (fase hexagonal), L (fase lamelar líquida), W (solução aquosa não-micelar), I_1 (solução micelar), I_2 (surfactante líquido contendo água), e S (surfactante sólido). Adaptada de (MYERS, 2006).

Observa-se na Figura 1-8 que a definição de solução micelar corresponde às dispersões de surfactantes em solvente de modo que a percentagem em massa do surfactante seja pequena. Isto garante que a força hidrofóbica seja a diretora para a formação dos agregados. Em sistemas com percentagem em massa maiores podemos observar que as interações entre surfactantes se tornam importantes tal que sistemas em baixas temperaturas (ambiente) praticamente não apresentam formação de micelas o que favorece a formação de estruturas mais complexas.

Além das formas fechadas (esféricas, tubulares e elipsoidais) os agregados podem existir em fases denominadas abertas, por exemplo, fases lamelares (L) formando desde simples lamelas a membranas. Outras formas fechadas ainda são encontradas como, por exemplo, as vesículas.

Existem vários parâmetros que permitem estudar os sistemas micelares, dentre eles os mais importantes são a concentração micelar crítica (CMC), temperatura de Krafft (T_K) e o número de agregação (N_{agg}). A concentração micelar crítica é definida como a concentração mínima necessária para a formação da micela. Podemos medir concentração micelar crítica utilizando a tensão superficial como parâmetro. Na Figura 1.9 podemos observar o decréscimo da tensão superficial com o aumento da concentração de surfactante.

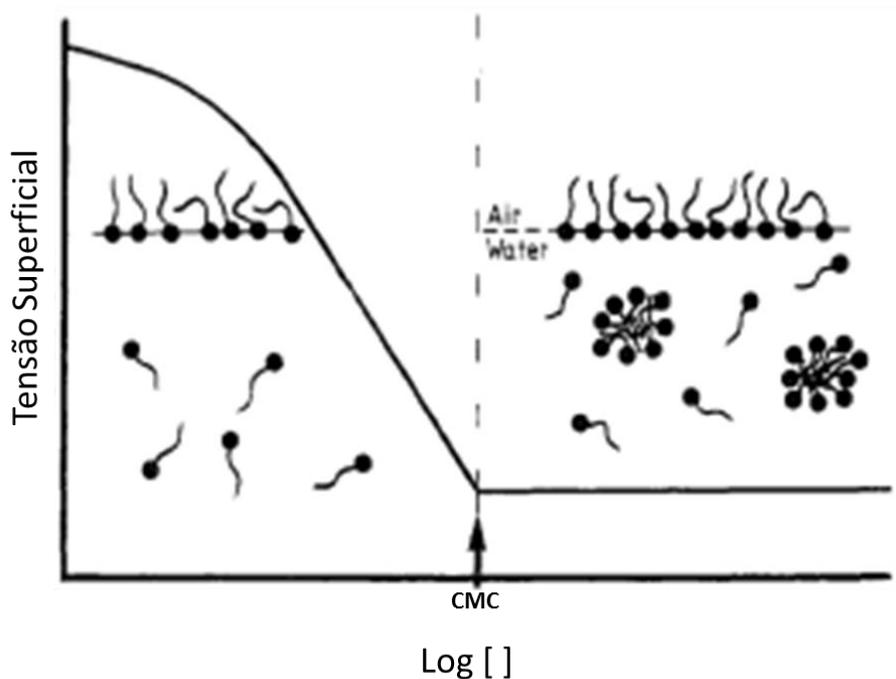


Figura 1-9: Decréscimo da tensão superficial ar/água com o aumento da concentração de surfactante. Adaptado de (CHEVALIER e THOMAS, 1990).

O decréscimo da tensão superficial ocorre até um determinado valor de concentração (CMC), após a qual é estabelecida entre as moléculas de surfactantes dissolvidas e nas micelas mantendo um número praticamente constante de monômeros dissolvidos. A CMC pode ser determinada utilizando outras propriedades físico-químicas além da tensão superficial, tais como as mudanças bruscas na condutividade elétrica, espalhamento de luz, ou espectroscopia de fluorescência. Também existem métodos de determinação da CMC utilizando mudança nas características espectrais de corantes. No entanto, existem várias discussões sobre como a CMC poderia sofrer mudanças na interação com os corantes utilizados (MUKERJEE e MYSELS, 1971).

O tamanho da micela possui uma dependência intrínseca com a CMC, pois quanto maior a repulsão entre os grupos da cabeça polar menor será o tamanho da micela. Assim quanto maior o CMC menor será a micela e vice-versa.

Um fator importante que pode alterar significativamente a CMC é a adição de íons (aumento da força iônica). Geralmente, o aumento da força iônica acarreta em decréscimo da CMC com aumento considerável do tamanho das micelas. Isto pode ser explicado pelo fato de que íons conseguem manter uma interação eletrostática forte com as cabeças polares estabilizando assim estruturas maiores. A adição de sais não necessariamente muda a carga dos grupos polares. No entanto, quando ácidos fracos estão presentes nas cabeças polares o efeito do pH pode alterar significativamente a carga das espécies. Em micelas dipolares iônicas é observada a diminuição da CMC quando esta é convertida em micela catiônica, por exemplo.

Quando na presença de solventes apolares as micelas se auto organizam de forma reversa. Estas estruturas, na ausência de aditivos como a água, apresentam micelas formadas por até menos de 10 monômeros. Em solventes polares não aquosos o comportamento é muito parecido àquele em água desde que o solvente tenha capacidade de realizar ligações de hidrogênios eficientemente.

Podemos encontrar valores típicos na temperatura ambiente de CMC para as classes principais de surfactantes: 10^{-2} - 10^{-3} mol L⁻¹ para surfactantes aniônicos, 10^{-2} - 10^{-1} mol L⁻¹ para dipolares iônicos e catiônicos e 10^{-5} - 10^{-4} mol L⁻¹ para não iônicos (FARN, 2006).

Outro fator importante para avaliar o crescimento de agregados é a temperatura ou ponto de Krafft (T_K) que “é a temperatura na qual a solubilização começa a crescer rapidamente” e acima deste ponto a solução apresenta micelas e monômeros. Abaixo do ponto de Krafft nenhum agregado micelar pode ser observado. Algumas teorias como a de Moroi (MOROI e MATUURA, 1988) introduzem intervalos de temperatura e não simplesmente uma temperatura específica para caracterizar a mudança de fase.

O ponto de Krafft depende do tamanho da cadeia hidrofóbica do surfactante. O aumento da cadeia hidrofóbica causa o aumento do ponto de Krafft, enquanto a introdução de insaturações e ramificações diminuem este valor, conforme mostrado por Gu *et al* para uma série homóloga de surfactantes iônicos (GU e SJÖBLOM, 1992).

Quando ocorre a formação do agregado na solução os agregados se distribuem com número de surfactantes distintos em torno de um número médio. A medida hipotética da

distribuição de massa dos agregados indicaria um número médio de monômeros em um agregado em um determinado instante. Este valor é denominado número de agregação (N_{agg}).

Diferentemente de uma solução micelar numa solução não-micelar (porfirinas e sais biliares, por exemplo) os agregados crescem indefinidamente não apresentando assim um número de agregação médio e, portanto, não há tamanhos característicos independentes das concentrações utilizadas. Já no caso de agregados micelares nota-se um mínimo na curva de crescimento que é referente ao início da formação dos agregados. Existe pouca informação sobre o número de agregação em sistemas não aquosos e em alguns casos esses valores são controversos. Os números de agregação típicos estão entre 10 e 100, podendo apresentar grandes variações dependendo do tipo de micela, presença de íons, e etc.

Termodinamicamente a água possui propriedades peculiares que são responsáveis pelo efeito hidrofóbico quando dois solutos apolares interagem entre si em ambiente aquoso. Observa-se que estas interações são estabilizadas termodinamicamente e a tendência à agregação pode ser resumida como um caminho de minimização da entropia do sistema de modo a contrabalancear o grande aumento na entropia quando a estrutura da água é quebrada. Podem existir variadas formas e tamanhos de agregados de surfactantes dependendo da concentração de surfactantes, presença de água, íons e etc., possibilitando grande diversidade de aplicações para estes sistemas.

1.3 Propriedades Elétricas de Superfícies e Adsorção de Íons em Micelas Dipolares Iônicas

A físico-química de superfícies estuda os fenômenos que acontecem em interfaces, ou seja, entre duas fases. As propriedades de uma interface dependem intrinsecamente das fases envolvidas e, assim, as propriedades físico-químicas mudam quando há mudança de uma das fases. O estabelecimento de uma interface depende de uma energia livre de mistura positiva (processo não espontâneo), pois se os valores para a energia livre forem zero ou negativos ocorre dispersão de uma fase na outra. Em micelas, o processo de micelização diminui a energia livre que é positiva para a inserção de monômeros em meio aquoso (ADAMSON e GAST, 1997).

A presença de cargas na superfície de um coloide é muito importante para as diversas propriedades físico-químicas como, por exemplo, a estabilidade de células biológicas que é regulada pela presença e interação de cargas do meio intra e extracelular que controla o fluxo de

moléculas (GENET, 2001). Assim, torna-se importante entender como as cargas presentes na solução eletrolítica interagem com o coloide (micela) e qual a forma do potencial de interface.

Para entender como as cargas interagem com a superfície do coloide foi proposto um modelo que considera a interação de espécies carregadas distribuídas ao redor de uma superfície carregada. De fato, a diferença de potencial elétrico entre duas fases induz à separação de cargas na interface (GILEADI, 1993).

A separação de cargas permite inúmeras aplicações destas interfaces nas mais diversas áreas como, armazenamento de energia (ZUBIETA e BONERT, 2000), adsorção de metais pesados (GRAHAME, 1958), catálise química (LIU, STEIGERWALD e NUCKOLLS, 2009), purificação de água (GRAHAME, 1958), e no desenvolvimento de sensores (PAILLAT, TOUCHARD e BERTRAND, 2012).

A dupla camada elétrica (DCE) origina-se da separação de cargas que ocorre nas interfaces. Essa dupla camada elétrica interfere e determina não só as propriedades da partícula isolada como também as interações entre as partículas. Somente a atração eletrostática não pode descrever corretamente o comportamento dessas partículas, pois os contra-íons se localizam próximos aos íons (cabeças) que levam a uma força eletrostática nula fora da partícula (ATTARD, 1996). No entanto, é observada que não há coalescência de duas partículas, assim alguma força repulsiva deveria existir entre as duplas camadas.

O conceito de dupla camada elétrica foi introduzido por Helmholtz (VON HELMHOLTZ, 1853) (VON HELMHOLTZ, 1879) quando estudava a característica elétrica de superfícies metálicas na presença de uma solução de eletrólitos. O primeiro modelo de Helmholtz considera uma camada compacta (~1 nm). A interação íon-solução é assumida como eletrostática apenas, não sendo considerada a mobilidade e difusão de íons e não há transferência de elétrons. Este modelo funciona para eletrodos polarizados com alta concentração de íons.

O modelo mais conhecido para o tratamento da dupla camada é o de Gouy (GOUY, 1910) (GOUY, 1910) e Chapman (CHAPMAN, 1913) que descreve uma camada difusa em que os íons são descritos como cargas pontuais imersos em um dielétrico homogêneo. Este modelo resolve a parte eletrostática assumindo uma distribuição de íons dada pela distribuição de Boltzmann e o tratamento eletrostático é dado pela equação de Poisson, ou seja, assume uma distribuição de mais baixas energias para as cargas. Ainda se considera a difusão dos íons de acordo com a Lei de Fick. Em soluções muito diluídas (baixa concentração de íons) ou em superfície fracamente

carregadas pode-se aplicar o modelo de Gouy-Chapmann. No entanto, quando a solução apresenta uma quantidade maior de íons ou uma superfície carregada é observado muita diferença entre os modelos de Gouy-Chapmann e os modelos primitivos. Estes modelos primitivos são bem parecidos com o modelo de Gouy-Chapmann, no entanto, tratam os íons como esferas rígidas com uma carga no seu centro.

Stern propôs um tratamento mais geral da dupla camada que consiste na junção dos modelos de Helmholtz e de Gouy-Chapman. Assim, próximo à superfície a camada de íons é compacta (modelo de Helmholtz) e ao se afastar da superfície os íons se distribuem numa camada difusa (modelo de Gouy-Chapman). A contribuição de Stern não se estendeu apenas na descrição da junção dos modelos anteriores, mas também inclui o efeito da solvatação de íons tratando-os como esferas rígidas imersas num dielétrico. Dessa forma este modelo pode ser descrito como dois capacitores em série: o capacitor de Helmholtz (C_s) e o capacitor de Gouy-Chapman (C_G). Este modelo superestima a capacitância, pois não diferencia íons que estão adsorvidos na superfície daqueles que estão próximos à superfície.

Grahame (GRAHAME, 1947) propôs um modelo para a correção dos altos valores de capacitância apresentados no modelo de Stern. Este modelo considera que mesmo quando os íons ou moléculas neutras estão solvatados eles têm a capacidade de perder a camada de solvatação e se aproximarem da superfície. As espécies que apresentam estas características são ditas adsorvidas na superfície. Neste modelo é sugerida uma divisão em três regiões na interface: a região ou plano interno de Helmholtz (IHP), a região ou plano externo de Helmholtz (OHP) e a região difusa de Gouy-Chapman. As regiões de Helmholtz delimitam a denominada camada de Stern que denota a camada mais compacta de íons.

Após estes desenvolvimentos no tratamento da camada elétrica na superfície podemos destacar a proposta de Bockris-Devanathan-Muller (BOCKRIS, DEVANATHAN e MULLER, 1963). Eles utilizaram-se do fato que a quantidade de solvente é sempre muito maior que a quantidade de eletrólito, ou seja, sempre existe mais solvente que eletrólito na interface. Assim o solvente sofre uma reorientação de polaridade para se adequar às cargas presentes na interface. Atualmente este é o modelo que melhor explica o papel do solvente na interface. Um esquema da interface é mostrado na Figura 1-10.

Em micelas dipolares iônicas alguns modelos vêm sendo desenvolvidos para entender como as cargas se comportam na interface micela-solvente. O modelo de Baptista e

colaboradores (BAPTISTA, CUCCOVIA, *et al.*, 1992) considera três regiões: *i*) o núcleo da micela, que corresponde ao conjunto de cadeias apolares das micelas; *ii*) a região dipolar onde se encontram as cargas e contra íons da região dipolar iônica da micela; e *iii*) a região externa que contém íons adsorvidos que geram potenciais de superfícies característicos. Este modelo foi testado para uma micela de 3-(N-hexadecil-N-dimetilamonio) propanosulfonato (HPS) (Figura 1-11). As micelas dipolares iônicas apresentam potencial de superfície nulo quando na ausência de íons. Na presença de íons ocorre um desequilíbrio de cargas que geram um potencial não nulo na superfície. Este modelo, portanto, descreve bem os fenômenos na superfície de micelas dipolares iônicas tendo mostrado resultados adequados para a condutividade, potenciais de superfície, dentre outras propriedades.

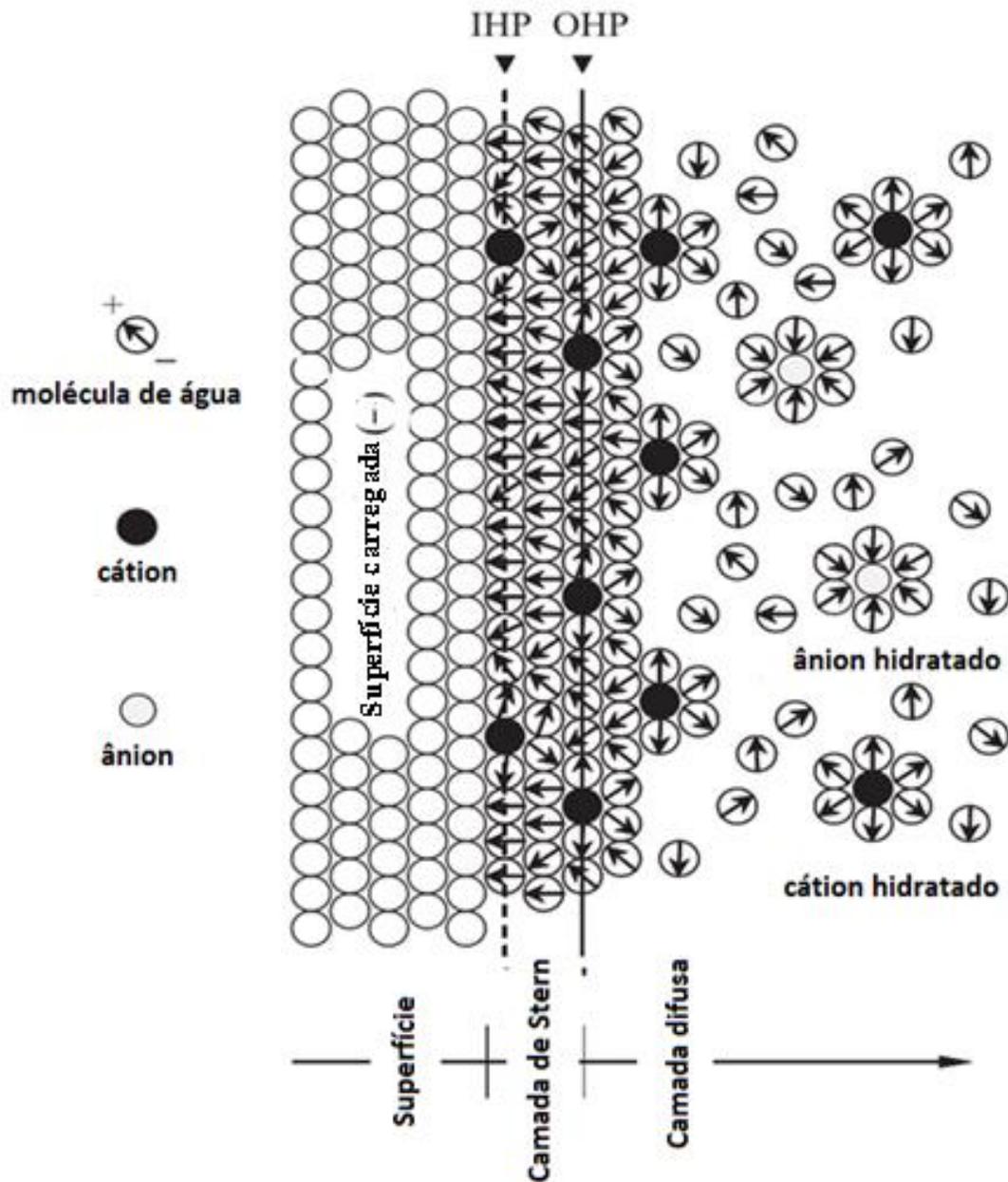


Figura 1-10: Modelo esquemático da (dupla) camada elétrica na interface entre uma superfície carregada e uma solução eletrolítica em água. Em que IHP é o denominado plano interno de Helmholtz e OHP o plano externo de Helmholtz que definem os limites da camada mais interna e da camada difusa. Adaptado de (YANG, YIACOUMI e TSOURIS, 2004).

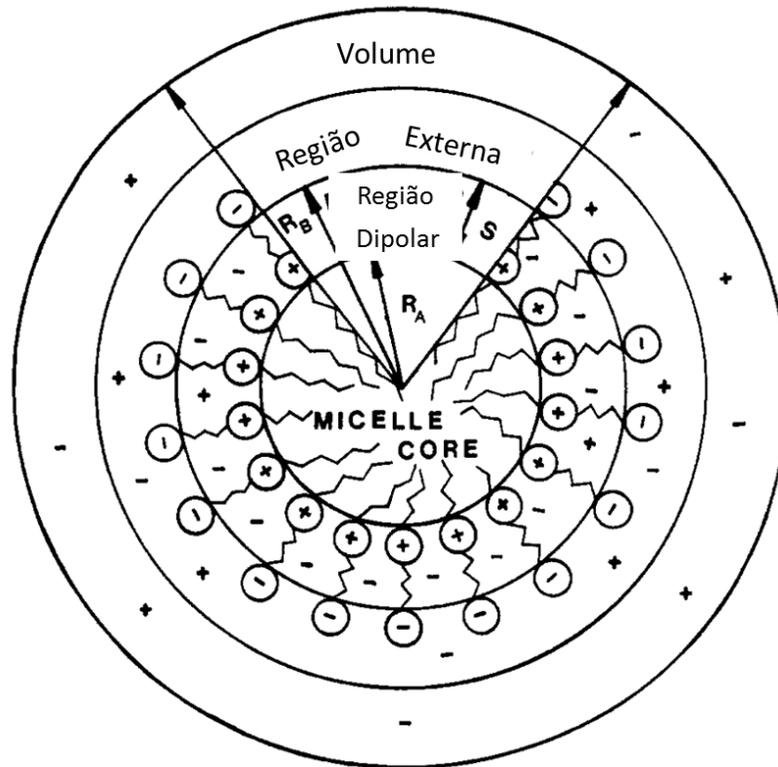


Figura 1-11: Modelo esquemático de Baptista e colaboradores de uma micela dipolar iônica na presença de solução eletrolítica. Adaptado de (BAPTISTA, CUCCOVIA, *et al.*, 1992).

O modelo para micelas dipolares iônicas é limitado, pois não considera efeitos quânticos assim como não considera a reestruturação da água próxima à superfície da micela. Outro fato importante é que o modelo de Baptista e colaboradores não consegue diferenciar íons de mesma carga, pois considera que íons com mesma carga possuem o mesmo tratamento. Neste modelo, os íons são tratados como cargas são pontuais e o solvente é tratado como um dielétrico homogêneo. A simplificação esférica e concêntrica das regiões da micela desconsidera as mudanças dinâmicas que ocorrem na sua estrutura que não é restrita a forma esférica.

A adsorção de íons em interfaces é um problema relevante nas mais diversas áreas da ciência e vem sendo estudado a mais de um século. Hofmeister publicou uma série de sete artigos entre os anos de 1880 e 1890, em que dois deles foram os primeiros a relatar os efeitos de sais na estabilidade de proteínas (LEWITH e HOFMEISTER, 1887) (HOFMEISTER, 1987). O terceiro sugere a existência de uma ordem específica de adsorção de ânions que ficou conhecida como série de Hofmeister (HOFMEISTER, 1888). A série de Hofmeister é observada na interação de

macromoléculas com íons (ZHANG e CREMER, 2006) e até mesmo na interface solução-ar, como no caso de soluções eletrolíticas em água (JUNGWIRTH e TOBIAS, 2006) (GHOSAL, HEMMINGER, *et al.*, 2005). A diferenciação de ânions é bem maior que a de cátions e, portanto, a maioria dos estudos é realizado levando em consideração os ânions. A série de Hofmeister para os ânions assim como as propriedades relacionadas a eles estão resumidas na Figura 1-12, em que podemos observar a divisão proposta por Collins e Washabaugh entre ânions kosmotropos e ânions chaotropos, ou seja, que induzem formação de ligações de hidrogênio na água e os que quebram ligações de hidrogênio na água, respectivamente. Os ânions à direita do cloreto (Cl^-) são denominados *kosmotropos* e, conseqüentemente, aumentam a solubilidade de proteínas, enquanto que, os *chaotropos* são aqueles à esquerda do dihidrogenofosfato (H_2PO_4^-).

Existem várias hipóteses que discutem a origem da série de Hofmeister em soluções aquosas, em que algumas associam a quebra ou formação de ligações de hidrogênio quando um íon entra na fase aquosa. Vários experimentos mostraram que a estrutura da água fora da região próxima ao íon não é alterada e, portanto, a alteração da rede de ligações de hidrogênio acontece apenas nas proximidades dos íons (OMTA, KROPMAN, *et al.*, 2003) (KROPMAN e BAKKER, 2004) (KROPMAN e BAKKER, 2003) (OMTA, KROPMAN, *et al.*, 2003) (KROPMAN e BAKKER, 2001) (KROPMAN e BAKKER, 2001). Pielak e colaboradores (BATCHELOR, OLTEANU, *et al.*, 2004) mostraram que a grandeza $(\partial C_p / \partial P)_T$, em que C_p é a capacidade calorífica em pressão constante, P a pressão e T a temperatura, está associada à estrutura da água estar mais densa ou menos densa, tal que se o valor dessa grandeza for negativo há a tendência do solvente fazer novas ligações de hidrogênio e, conseqüentemente, a região se torna mais densa, enquanto se for positivo há a tendência de quebrar ligações de hidrogênio e gerar uma região menos densa (CHALIKIAN, 2001).

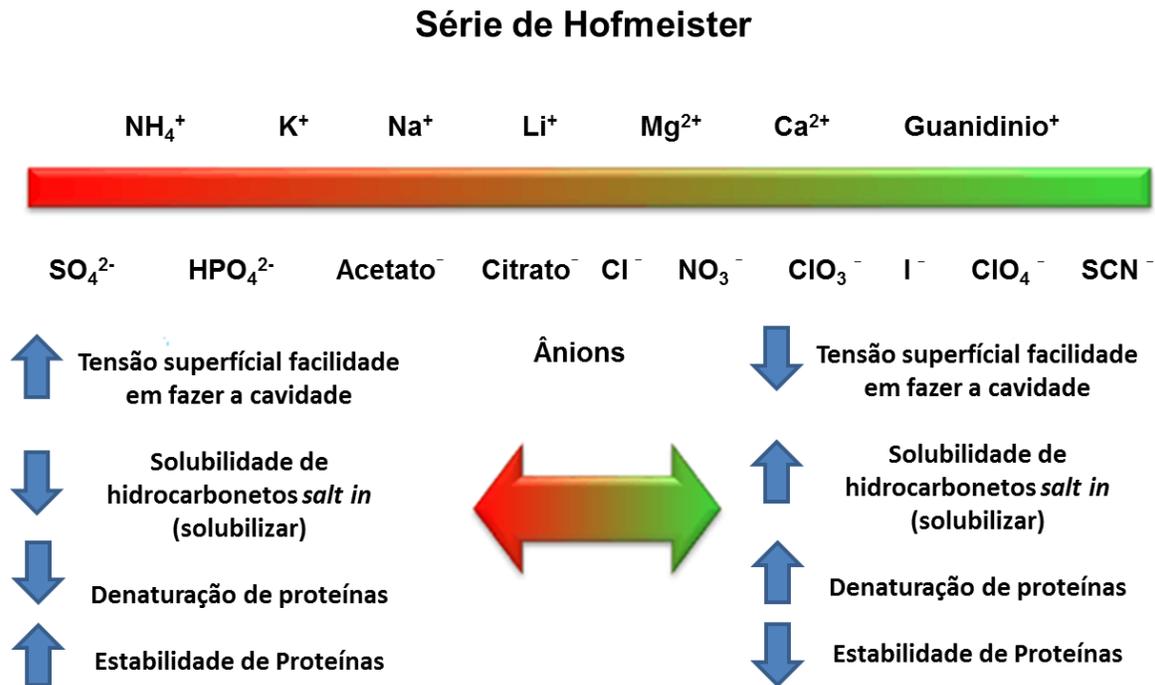


Figura 1-12: Série de Hofmeister e propriedades relacionadas aos ânions. Adaptado de (JAKUBOWSKI, 2013).

Cremer e colaboradores (GURAU, LIM, *et al.*, 2004) também estudaram o efeito de íons na estrutura de uma monocamada de água. Eles mostraram que em água deuterada a série de Hofmeister se comportava da forma esperada, no entanto, a presença de ClO_4^- levava ao maior ordenamento na água, enquanto que a presença de SCN^- tinha o efeito contrário. Isto mostrou que não apenas a habilidade de quebrar ou formar ligações de hidrogênio em água é importante na descrição da adsorção de íons em superfícies.

Em sistemas micelares a adição de íons pode alterar significativamente propriedades como, por exemplo, a concentração micelar crítica (ASHOKA e NÉMETHY, 1971), o potencial de superfície (DI PROFIO, GERMANI, *et al.*, 1998) e a estabilidade (HOOBS, 1951). A adsorção de íons em superfícies de micelas carregadas em alguns casos como, por exemplo, em dodecil sulfato de sódio (SDS) a adsorção de ânions parece não seguir a série liotrófica ou série de Hofmeister (MAITI, MIRTRA, *et al.*, 2009). No entanto, em algumas micelas dipolares iônicas a adsorção de ânions e cátions se dá de acordo com a série de Hofmeister (AROTI, LEONTIDIS, *et al.*, 2007). Em sulfobetaínas e fosfolcolinas ocorre a adsorção preferencial de ânions seguindo a série de Hofmeister sendo assim, a micela fica com potencial de superfície

negativo atraindo espécies de carga oposta (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009) (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008).

A interação entre moléculas se dá por várias forças como, eletrostática, van de Waals, e de dispersão. As forças de dispersão podem ser levadas em consideração utilizando a teoria de Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO) na descrição da interação entre surfactantes. A DLVO usa a equação de Poisson-Boltzmann para tratar a parte eletrostática, em que os íons são tratados como cargas pontuais e, conseqüentemente, não há especificidade, o que limita a teoria ao tratamento de sistemas com baixa concentração de íons. A DLVO tenta equilibrar as forças atrativas de van der Waals com as forças repulsivas entre as duplas camadas.

Buscando resolver estas limitações Ninham e colaboradores (NINHAM e YAMINSKY, 1997) (BOSTRÖM, WILLIAMS e NINHAM, 2001) inseriram um potencial de dispersão tratado da mesma forma que a parte eletrostática. Com esta modificação foi possível observar a especificidade de íons em superfícies (BOSTRÖM, WILLIAMS e NINHAM, 2002) e várias outras aplicações se tornaram possíveis (BOSTRÖM, LONETTI, *et al.*, 2006) (BOSTRÖM, WILLIAMS e NINHAM, 2001). Kunz e colaboradores mostraram que a inclusão de efeitos de dispersão na interface proteína/água é menos importante que na interface ar/água (VRBKA, JUNGWIRTH, *et al.*, 2006).

Para micelas outros modelos teóricos vêm sendo desenvolvidos como, por exemplo, o modelo de par iônico e o modelo de partição iônica, ambos os trabalhos de Okada e colaboradores (OKADA e PATIL, 1998) (ISO e OKADA, 2000). Eles tratam de maneira razoável as interações íon-micela, no entanto, por utilizarem a aproximação de Poisson-Boltzmann para a parte eletrostática os modelos perdem em generalização sendo restritos ao limite de baixa concentração, e para ânions volumosos e pouco hidratados ou o contrário ânion pouco volumoso e muito hidratado.

A determinação de potenciais de superfície é muito importante para caracterizar e entender processos eletrocinéticos de superfície. Entre as técnicas que podem determinar estes potenciais destacamos aquelas que visam determinar o potencial zeta. O potencial zeta pode ser definido como o potencial gerado pelas cargas presentes entre a superfície e o plano de cisalhamento (λ_s) (Figura 1-13).

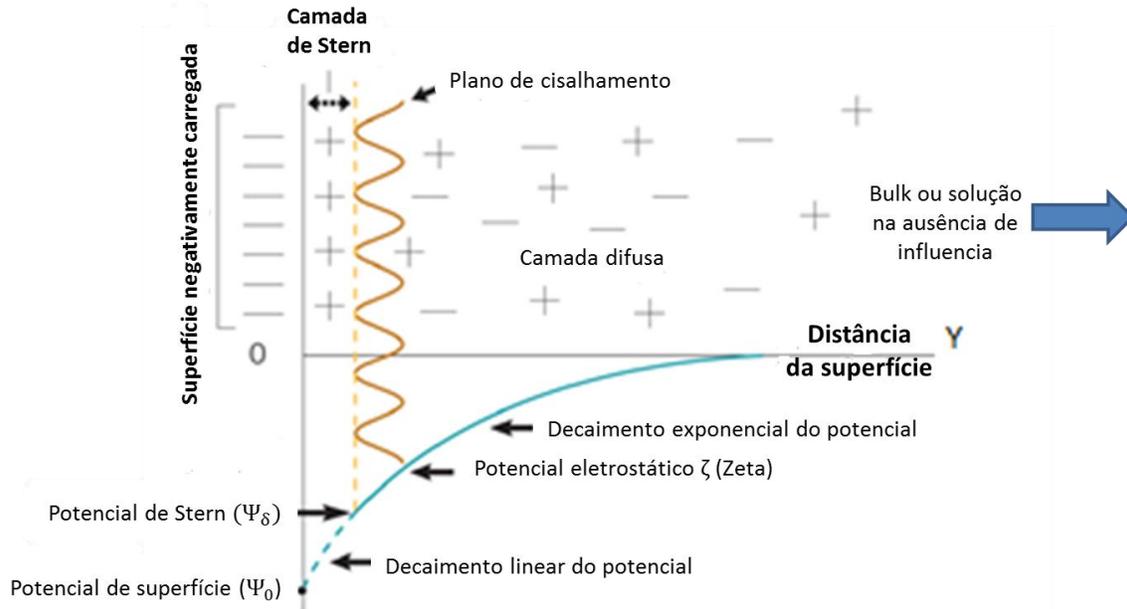


Figura 1-13: Modelo simplificado da dupla camada elétrica em uma interface carregada em solução aquosa e os respectivos potenciais de cada região. Adaptada de (BRIEF, 2013).

O potencial elétrico decai linearmente desde Ψ_δ (potencial da camada de Stern) até Ψ_0 (potencial de superfície) e posteriormente decai exponencialmente quando avançamos pela camada difusa como,

$$\Psi = \Psi_\delta e^{-\kappa y} \quad \text{Eq. 1-1}$$

em que y é a distância à superfície do material e κ é o parâmetro blindagem de Debye,

$$\kappa = \left(\frac{2e^2 N_A c z^2}{\varepsilon \varepsilon_0 k_B T} \right)^{-1/2} \quad \text{Eq. 1-2}$$

em que, e é a carga elementar, N_A o número de Avogrado, c a concentração do eletrólito com carga z , ε a constante dielétrica do meio, ε_0 a constante elétrica, T a temperatura do sistema, e k_B a constante de Boltzmann.

A dimensão de κ é inverso de distância e determina como estão organizadas as camadas elétricas. Se κ é muito pequeno as camadas de cargas são compactas, enquanto se este valor é elevado as camadas se tornam mais difusa. Infelizmente não temos acesso ao real potencial de superfície Ψ_0 , mas podemos calcular o potencial zeta (ζ) utilizando a equação de Poisson-Boltzmann:

$$\nabla^2 \Psi = \frac{-\rho_e}{\varepsilon} = \frac{-1}{e} \sum_i n_{0,i} e z_i \exp\left(-\frac{e z_i}{k_B T} \Psi\right) \quad \text{Eq. 1-3}$$

em que somatório é realizado sobre todas as espécies carregadas i com carga z_i , $n_{0,i}$ refere-se à uma concentração da espécie no volume da solução (infinitamente distante da superfície), e Ψ é o potencial na interface do eletrodo ou da micela com solução eletrolítica. Esta equação diferencial pode ser resolvida analiticamente em alguns casos como, por exemplo, se assumirmos um eletrólito simétrico, ou seja, com a mesma valência para ânion e cátion ($z_+ = z_- = z$). Precisam-se escolher condições de contorno para esta equação, neste caso pode se atribuir $\Psi(y=0) = 0$ e $\Psi(y \rightarrow \infty) \rightarrow 0$, além de outras variadas maneiras de considerarmos estas condições de contorno. Desta forma obtém-se uma expressão analítica para o potencial dada por (KIRBY e HASSELBRINK JR., 2004):

$$\Psi^\# = 2 \ln \left[\frac{1 + \tanh\left(\zeta^\#/4\right) + \exp\left(-\frac{y}{\lambda_d}\right)}{1 - \tanh\left(\zeta^\#/4\right) + \exp\left(-\frac{y}{\lambda_d}\right)} \right] \quad \text{Eq. 1-4}$$

As variáveis com sobrescrito (#) são normalizadas, ou seja, $\Psi^\# = \Psi z e$, e o potencial zeta normalizado: $\zeta^\# = (\zeta z e)/(k_B T) \cong \zeta/25$ mV. O comprimento de Debye (λ_d) é dado por: $(\varepsilon k_B T)/(2e^2 n_0 z^2)$, e fornece a escala de distância entre partículas. Uma regra observada para eletrólitos simétricos em água é que $\lambda_d = 9,6/(c^{1/2} z)$. Existem outras maneiras de deduzir a equação analítica de Poisson-Boltzmann para determinar ζ , como, por exemplo, no limite de Debye-Hückel. Outros sistemas ou condições, geralmente requerem soluções numéricas ou semi-analíticas para melhor descrição e previsão do potencial zeta (KIRBY e HASSELBRINK JR., 2004).

Experimentalmente o potencial zeta pode ser interpretado como o potencial necessário para neutralizar todas as cargas na superfície da partícula. Ou ainda, quando correlacionado à termodinâmica, como o potencial necessário para transferir partículas do meio micelar para o meio solvente. Existem várias maneiras de se determinar o potencial zeta experimentalmente e todas o medem de maneira indireta. São utilizados três principais procedimentos para inferir o potencial zeta: (1) medindo a mobilidade eletroosmótica, (2) medindo o fluxo de corrente ou o fluxo de potencial gerado por um fluxo pressionado da amostra em um tubo carregado ou não, (3) medindo a resposta de uma partícula esférica ao campo elétrico aplicado.

Para as micelas dipolares iônicas HPC e SB3-14, resultados de medidas de potencial zeta mostraram que as suas superfícies na presença de sais são essencialmente negativas, ou seja, ocorre seletivamente a adsorção de ânions (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008) (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009).

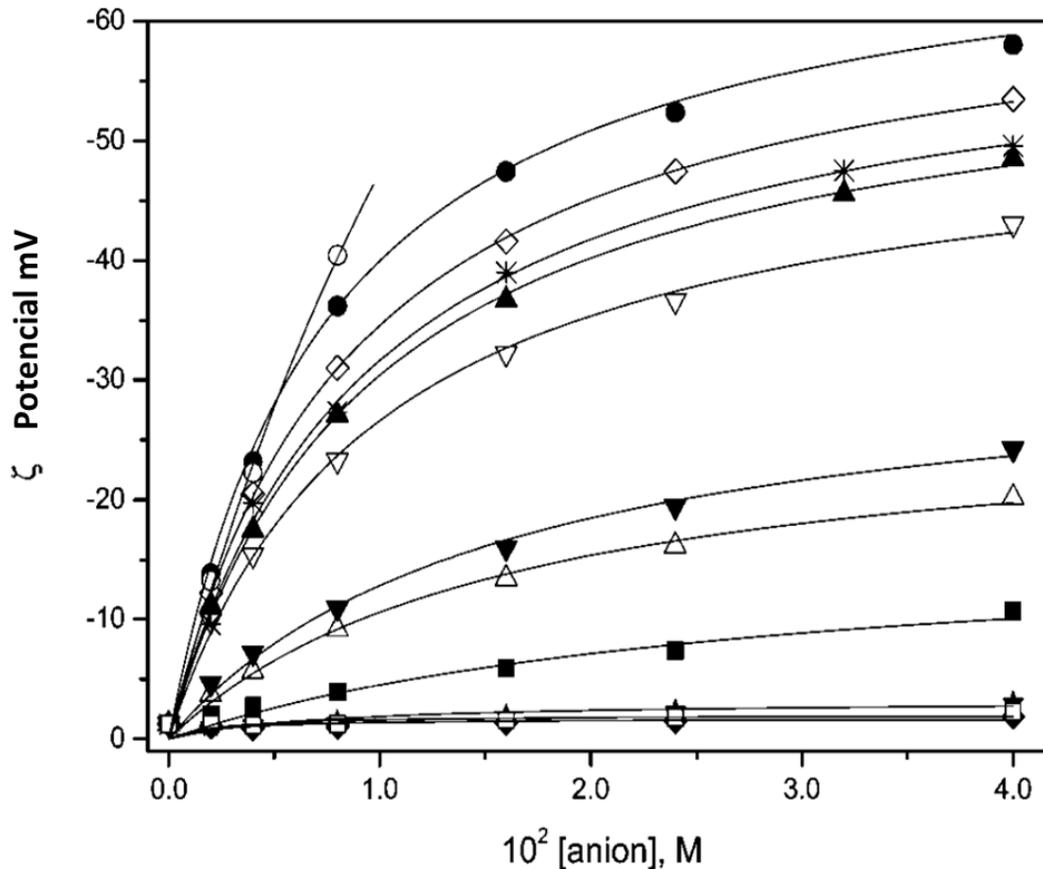


Figura 1-14: Valores de potencial zeta em função da adição de NaF (◆), NaOH (□), NaC₂H₃O₂ (★), NaCl (■), NaBr (△), NaNO₃ (▼), NaI (▽), NaBF₄ (▲), NaC₇H₇SO₃ (*), NaSCN (◇) NaClO₄ (●), e NaPF₆ (○) em 0,05 mol L⁻¹ de micela SB3-14 em tetraborato de sódio (3×10⁻³ mol L⁻¹) e pH 9 e temperatura de 25 °C. Adaptada de (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008).

No trabalho de Priebe e colaboradores (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008) foi estudada a influência de ânions monovalentes em micelas de sulfobetaínas. Eles mostraram, utilizando técnicas de eletroforese capilar e medidas cinéticas, que o potencial zeta da micela era negativo e que a ordem de adsorção seguia a série de Hofmeister. A Figura 1-14 apresenta a dependência do

potencial zeta com a concentração de uma série de sais (até concentrações de $0,04 \text{ mol L}^{-1}$) interagindo com a micela SB3-14.

Usando a relação de Henry para o potencial zeta (LAKOWICZ, 2006), que fornece a dependência do potencial zeta da micela com a sua mobilidade eletroforética, e um modelo que relaciona o potencial zeta à concentração dos íons, foram obtidos os valores para potencial zeta máximo (ζ_{max}) para cada um dos ânions utilizados. A energia livre necessária para transferir um ânion da micela para o meio solvente é denominada energia livre de transferência ($\Delta_{\text{tr}}G$). Estas energias foram calculadas usando a relação da energia livre com o potencial elétrico para um processo reversível e composição fixa:

$$\Delta_{\text{tr}}G = zF\zeta_{\text{max}} \quad \text{Eq. 1-5}$$

em que F é a constante de Faraday e z a carga do íon. Os valores de $\Delta_{\text{tr}}G$ indicam que seletividade para os ânions que está de acordo com a série de Hofmeister. Estes resultados são importantes para o entendimento, na escala molecular, das interações destes ânions com a superfície da micela. Neste trabalho iremos abordar com mais profundidade estes dados e discutirlos utilizando nossos resultados obtidos com modelagem atomística.

Ainda no trabalho de Priebe e colaboradores (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008) foi encontrada uma boa correlação entre os valores de $\Delta_{\text{tr}}G$ e as energias livre de hidratação dos ânions $\Delta_{\text{h}}G$, indicando que as camadas de solvatação interferem na adsorção do íon na superfície da micela, levando-nos a inferir que não somente efeitos dispersivos e/ou eletrostáticos devem ser considerados na descrição da interação dos íons com superfícies. Estudando a reação de hidrólise do HPD (2-(p-heptoxiphenil)-1,3-dioxolano) Priebe e colaboradores encontraram uma relação linear entre os valores de $\Delta_{\text{tr}}G$ para os íons e as respectivas energias livres de ativação da reação. Este resultado mostra que quanto maior a interação do ânion com a micela, menor a energia livre de ativação da reação. De fato, a maior interação com superfície induz uma maior estabilização dos intermediários carregados positivamente formados no complexo ativado desta reação, diminuindo assim a energia de ativação.

Em outro trabalho, Priebe e colaboradores (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009) estudaram as interações de íons monovalentes em micela HPC. Apesar da estrutura da HPC apresentar cargas positivas na camada mais externa, ao contrário das micelas de sulfobetaínas, seus potenciais zeta são negativos indicando que existe adsorção seletiva de ânions. A Figura 1-15 mostra a variação no potencial zeta em função da concentração dos sais.

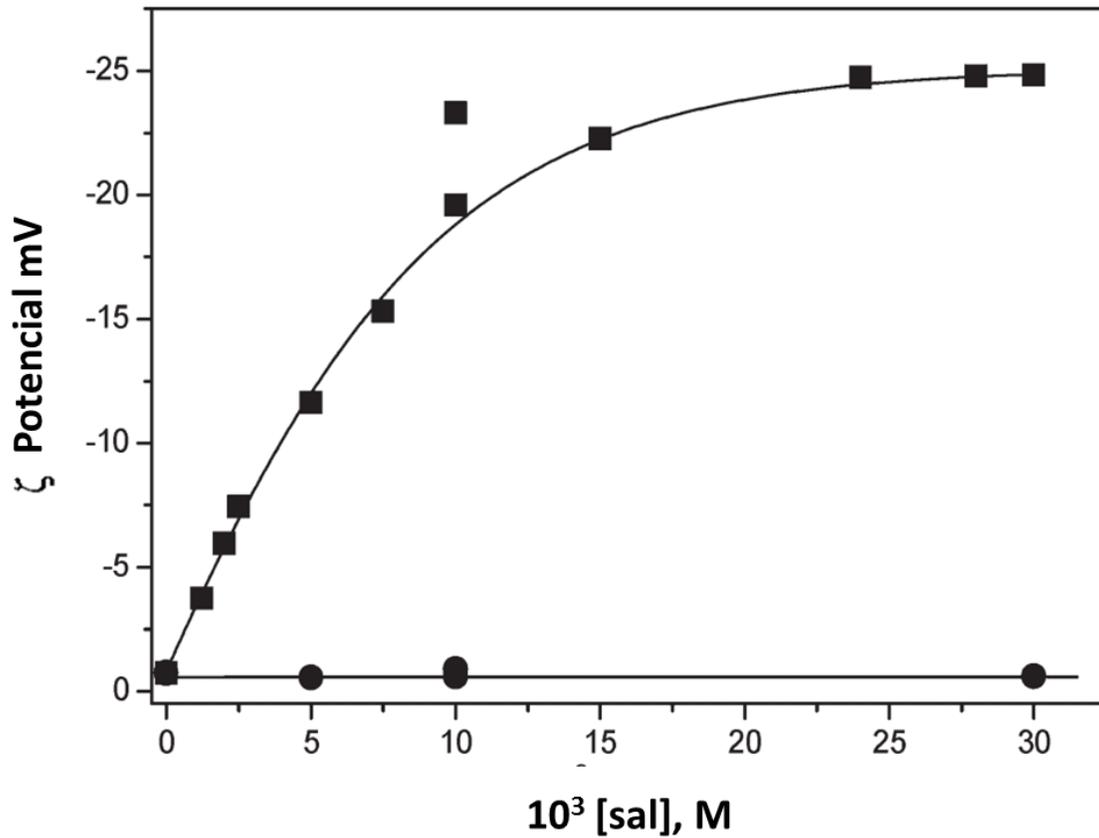


Figura 1-15: Efeito da adição de NaClO₄ (■) e NaCl (●) sobre o potencial zeta da micela HPC (0,05 mol L⁻¹) em tetraborate de sódio (3×10⁻³ mol L⁻¹), pH 9 e temperatura de 25 °C. Adaptada de (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009).

Derivados de sulfobetáínas contendo anéis imidazólio (ImS3-14) foram sintetizados por Nome e colaboradores (TONDO, LEOPOLDINO, *et al.*, 2010) e observaram um aumento considerável no valor de ζ_{\max} com a inclusão do anel imidazólio na estrutura, indicando maior habilidade em catálise de reações envolvendo intermediários ou reagentes carregados (Figura 1-16).

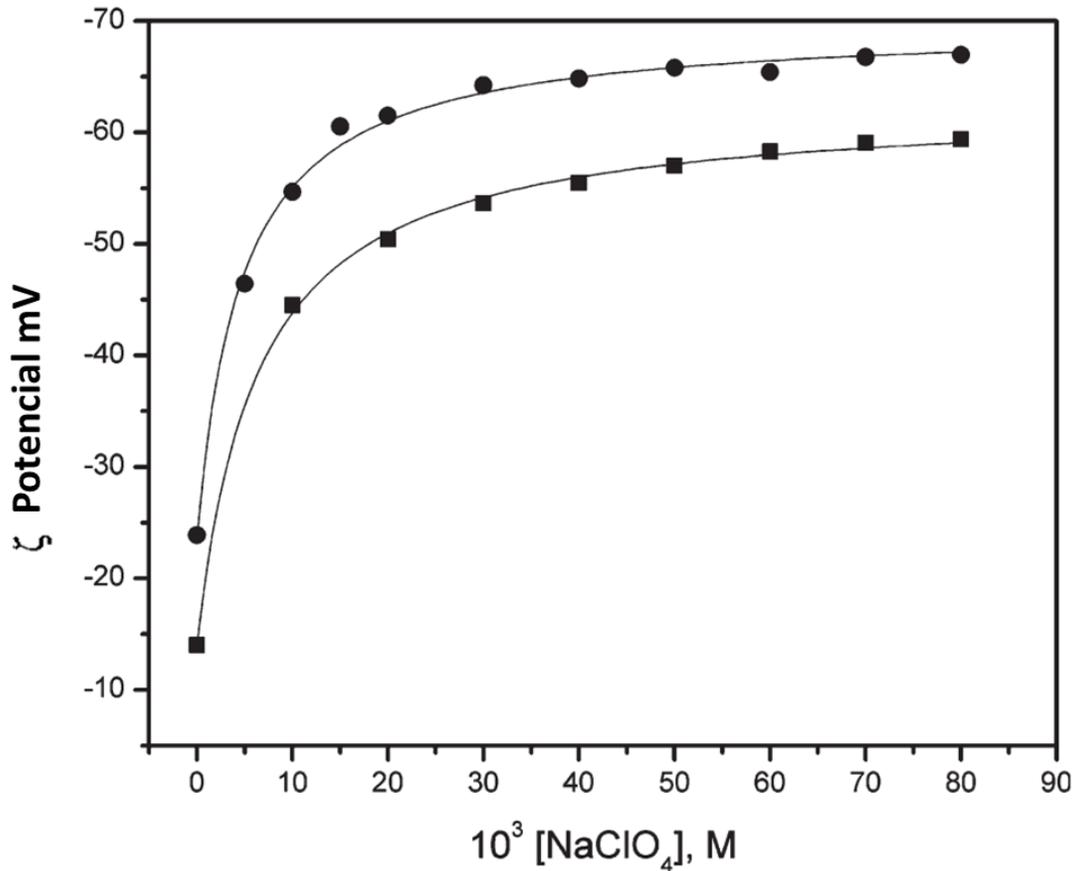


Figura 1-16: Efeito da adição de NaClO_4 sobre o potencial zeta em micelas ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$) SB3-14(■) e ImS3-14(●) em tetraborato de sódio ($3 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), pH 9 e temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Adaptada de (TONDO, LEOPOLDINO, *et al.*, 2010).

Modelar sistemas macroscópicos é um desafio para a química computacional, devido ao grande número de partículas ($>10^{20}$ átomos ou moléculas) presentes no sistema. Com as ferramentas disponíveis atualmente é possível simular sistemas com $10^4 - 10^6$ sítios de interação o que ocasiona efeitos de superfície significativos que estão ausentes nos sistemas macroscópicos. Outro desafio é a obtenção das configurações de sistema para fornecer médias que possam ser comparadas com os valores mensurados. Algumas técnicas de mecânica estatística ajudam a obter propriedades macroscópicas a partir de sistemas modelos atomísticos. A dinâmica molecular (DM) é uma das técnicas de termodinâmica estatística que permite obter as médias dos valores das propriedades macroscópicas de equilíbrio, por exemplo, densidade, capacidade calorífica, entalpia de vaporização, coeficiente de difusão, dentre outras, além de propriedades estruturais como função de distribuição radial. Essa técnica é bastante adequada

para simular a interação de íons com micelas, pois realiza amostragem eficiente e pode considerar potenciais atomísticos, além de existirem programas de DM que podem ser utilizados em placas de processamento gráfico (GPU) (CASE, DARDEN, *et al.*, 2012) (PHILLIPS, BRAUN, *et al.*, 2005) (ABRAHAMA, MURTOLAD, *et al.*, 2015).

Estudos computacionais da interação de íons com micelas geralmente envolvem micelas aniônicas ou catiônicas e o efeito de contra íon. Por exemplo, sódio dodecilsulfatos (SDS) são os surfactantes mais utilizados industrialmente justificando a quantidade elevada de trabalhos que utilizam simulações computacionais com fins de elucidar sua estrutura e efeitos da adição de diferentes sais (SHELLEY, WATANABE e KLEIN, 1990) (MCKERREL, 1995) (BRUCE, BERKOWITZ, *et al.*, 2002) (SHANG, WANG e LARSON, 2008) (JIAN, YING e WEI, 2009) (RAKITIN e PACK, 2004) (SAMMALKORPI, KARTTUNEN e HAATAJA, 2007) (SAMMALKORPI, KARTTUNEN e HAATAJA, 2009).

Dentre os modelos mais aproximados como os modelos do tipo “coarse-grained” em que uma esfera definir um conjunto de átomos. Shinoda, De Vane e Klein (SHINODA, DE VANE e KLEIN, 2010) estudaram a formação de monocamadas, bicamadas e vesículas de surfactantes dipolares iônicos usando um campo de força do tipo “coarse grained” de lipídios modelos comuns na descrição de sistemas biológicos constituídos de lipídeos (DMPC, DPPC, POPC e POPE). A modelagem de surfactantes dipolares iônicos é essencialmente utilizada na descrição de sistemas biológicos na ausência e na presença de sais (PANDIT, BOSTICK e BERKOWITZ, 2003) (MARRINK, LINDAHL, *et al.*, 2001) (MARRINK, DE VRIES e TIELEMAN, 2009) (KHANDELIA e KAZNESSIS, 2005) (BROEMSTRUP e REUTER, 2010).

Com relação ao efeito da adição de sais em soluções contendo surfactantes destacam-se os estudos realizados por Shao, He e Jiang (SHAO, HE e JIANG, 2011) com micelas dipolares em que foi estudada a interação de cátions monovalente de metais alcalinos com carboxibetaína e sulfobetaína. Eles mostraram a seguinte ordem da magnitude de interação dos cátions $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ com as betaínas estudadas. No caso da sulfobetaína, a diferença entre os cátions é pequena indicando que há pouca especificidade com relação aos cátions nesta micela. Em sistemas biológicos os efeitos de sais em bicamadas foi estudado por Pandit, Bostick e Berkowitz (PANDIT, BOSTICK e BERKOWITZ, 2003) que estudaram a interação de NaCl em bicamadas modelos de DPPC (dipalmitoil-fosfatidilcolina) mostrando que ocorre uma concentração maior de sódio hidratado na superfície próximo aos íons fosfatos gerando um potencial positivo na

membrana. No trabalho de Schwierz, Horinek e Netz (SCHWIERZ, HORINEK e NETZ, 2013) foram realizada dinâmica moleculares de vários sais em superfícies polares e apolares. Os efeitos dos íons como densidade e potencial eletrostático foram calculados utilizando a teoria de Poisson-Boltzmann. Em geral eles mostraram que existe uma relação entre a carga da superfície e o tamanho do íon que interage. Eles conseguiram mostrar que há uma assimetria entre ânions e cátions, ou seja, ânions maiores têm tendência a estabilizar superfícies hidrofóbicas e, portanto, cátions apresentam comportamento oposto. Todos estes estudos tentam racionalizar os efeitos principais que corroboram para a série de Hofmeister. Thomas e Elcock (THOMAS e ELCOCK, 2011) encontraram relação intrínseca entre a rede de ligações de hidrogênio com os diferentes íons presentes em soluções de neopentano e metano..

Em resumo as simulações envolvendo efeitos de soluções salinas em sistemas hidrofóbicos ou micelares ainda são escassas. No entanto, vários campos de força e modelos computacionais se mostram adequados na descrição das propriedades dos surfactantes e das suas interações com íons. Neste trabalho investigamos estas interações íon-micela com foco em sistemas micelares dipolares iônicos. As micelas dipolares iônicas propiciam um ambiente propício a interações com espécies carregadas já que possui cargas positivas e negativas na mesma molécula. Estudamos os efeitos das soluções salinas nas estruturas das micelas verificando a especificidade de ânions e de cátions na interação com estes sistemas e as possíveis mudanças estruturais que poderiam ocorrer. E após obter as estruturas das micelas de sulfobetaina estudamos a possível catálise promovida pelo ambiente micelar em reações de descarboxilação de compostos orgânicos.

1.5 Catálise Micelar de Reações de Descarboxilação

As reações de descarboxilação são processos comuns que ocorrem na natureza e de grande importância para a manutenção da vida. Praticamente todo o CO₂ que é expelido nos processos de fermentação e respiração é obtido da descarboxilação de moléculas orgânicas (OCHOA, 1951). A descarboxilação acontece em caminhos anabólicos e metabólicos, ou seja, em processo de geração de energia e quebra de moléculas (catabolismo) e também na construção de moléculas complexas como enzimas, membranas, DNA, cofatores (anabolismo), dentre outros (SCHORKEN e SPRENGER, 1998).

Em sistemas biológicos várias enzimas são capazes de realizar a reação de descarboxilação, seja utilizando cofatores como a oxaloacetato decarboxilase, glutaconil-CoA decarboxilase, metilmalonil CoA decarboxilase entre outras, ou ainda sem a necessidade dos cofatores, por exemplo, a orotidina monofosfato decarboxilase, 2-oxo-4-hidroxi-4-carboxi-5-ureidoimidazolina decarboxilase, metilmalonil CoA decarboxilase e outras poucas enzimas (LI, HUO, *et al.*, 2012). O uso de cofatores é mais comum, pois nas reações são gerados carbânions altamente energéticos e o próprio dióxido de carbono que precisam ser estabilizados no ambiente catalítico.

Várias enzimas utilizam cofatores inorgânicos contendo centros metálicos em sua estrutura que são utilizados na maioria dos casos para a remoção do CO₂ produzido (BEGLEY e EALICK, 2004).

Essas reações de descarboxilação são catalisadas, pois em fase aquosa ocorrem tão lentamente que podem chegar a possuir tempo de meia vida de 78 milhões de anos. A enzima orotidina 5'-fosfato decarboxilase (ODCase) responsável pela descarboxilação do OMP (orotidina 5'-fosfato) leva a formação da uridina 5'-fosfato (UMP) na etapa final da biosíntese de pirimidinas com um aumento de 10¹⁷ vezes na velocidade da reação (ver Figura 1-17). Este aumento expressivo na velocidade da reação torna possível a utilização de reações deste tipo em biossínteses (RADZICKA e WOLFENDEN, 1995).

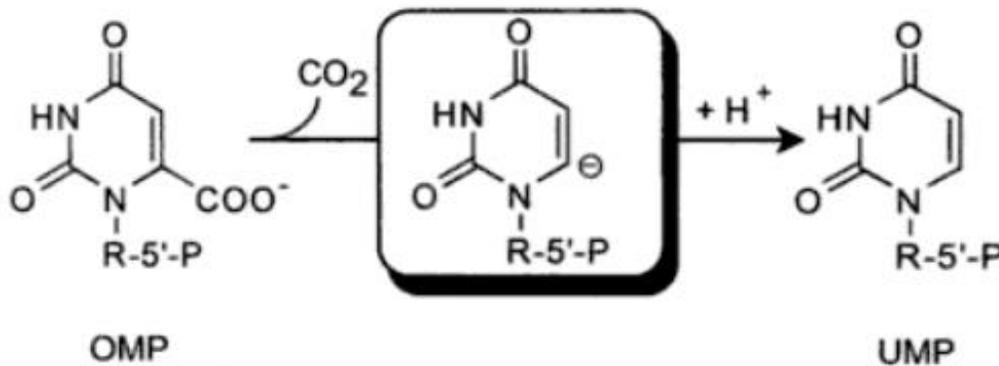


Figura 1-17: Reação de descarboxilação do OMP passando por um possível intermediário carbânion formando o UMP. Adaptada de (LEE e TANTILLO, 2004)

A descarboxilação catalítica em meio orgânico é muito importante na síntese de inúmeros intermediários em química orgânica. Portanto, inúmeros métodos envolvendo a catálise da reação de descarboxilação de compostos orgânicos foram desenvolvidos. A maioria destes métodos utiliza condições de alta temperatura e catalisadores metálicos ou organometálicos com bons rendimentos e bons aumentos na velocidade de reação (MATSUBARA, YOKOTA e OSHIMA, 2004) (RAYABARAPU e TUNGE, 2005) (DICKSTEIN, MULROONEY e O'BRIEN, 2007) (GOOSEN, WERNER, *et al.*, 2007) (DARENSBOURG, HOLTCAMP, *et al.*, 1995) (MINAMI, SHIMIZU e TSUJI, 1985) (SMITH e BLAU, 1964).

Em fase aquosa, a descarboxilação é desfavorecida, pois o dióxido de carbono apresenta baixa solubilidade e pode demorar até alguns segundos para ser devidamente hidratado. A relação entre a estabilização do carbânion com relação à velocidade da reação não é bem estabelecida quando se trata de reações envolvendo catalisadores. Em alguns casos, como no estudo da estabilidade de análogos de 6-carbânion de uracil em presença de ODCase não se observa relação alguma entre a estabilização do carbânion e a velocidade da reação (WONG, CAPULE e WU, 2006). De fato, foi mostrado que o problema não está na alta energia dos carbânions produzidos, mas na formação destes carbânions na presença do CO₂ que permitiria ao carbânion reagir rapidamente com o CO₂ voltando aos reagentes e impedindo-o de sair, surgindo então a necessidade de remover rapidamente o CO₂ do meio reacional (KLUGER, 2015).

Inicialmente para avaliar a catálise de reações de descarboxilação utilizaram-se compostos modelos como, por exemplo, o 6-NBIC, que apresenta etapa rápida de desprotonação, seguida de uma etapa lenta envolvendo o mecanismo unimolecular de perda de CO₂ (Figura 1-18), facilitando assim a análise cinética da reação. Acreditava-se que a estabilização do ânion oxalato formado era o fator essencial para o sucesso da catálise da reação de descarboxilação do 6-NBIC, no entanto, observava-se que a velocidade de descarboxilação espontânea aumentava com a diminuição da polaridade do solvente em que solventes dipolares apróticos proporcionavam maior aumento da velocidade da reação (KEMP, 1970).

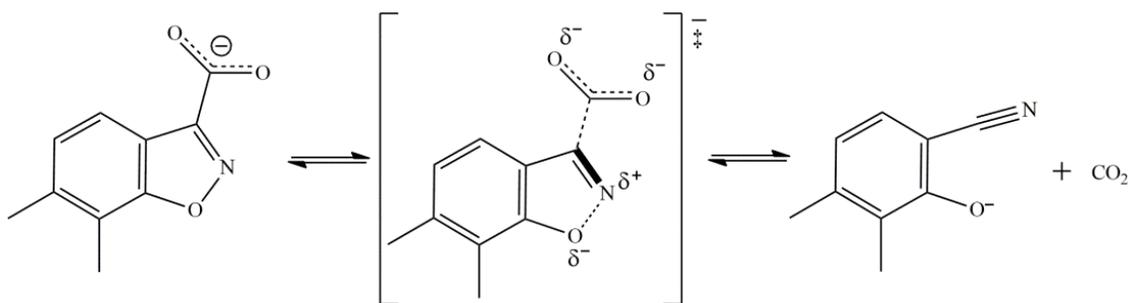


Figura 1-18: Reação de descarboxilação do 6-NIBC passando por um estado de transição com alta separação de carga.

Quando em fase aquosa as micelas propiciam um meio menos polar que a água onde os ânions orgânicos possam adsorver aumentando a velocidade de descarboxilação espontânea destes compostos. Bunton e colaboradores estudaram as reações de descarboxilação em micelas catiônicas e aniônicas mostrando que a catálise acontece apenas para ambientes positivamente carregados e que no caso das micelas aniônicas a repulsão eletrostática entre o ânion formado na descarboxilação e a superfície diminui substancialmente sua interação com a micela tornando a catálise ineficiente (BUNTON e MINCH, 1970).

A utilização de micelas como catalisadores de reações de descarboxilação se baseou inicialmente na estabilização do carbânion utilizando surfactantes catiônicos ou na utilização destas reações como sondas para verificar modificações das propriedades de superfície de micelas e outros tipos de agregados (BRINCHIA, GERMANI, *et al.*, 2004) (MAXIMIANO, CHAIMOVICH e CUCCOVIA, 2006) (PATEL, BIJMA e ENGBERTS, 1994) (BRINCHI, DI PROFIO, *et al.*, 2000) (BUNTON, MINCH, *et al.*, 1973) (KUNITAKE, OKAHATA, *et al.*, 1980) (GERMANI, PONTI, *et al.*, 1989) (SUH, SCARPA e KLOTZ, 1976) (SMID, VARMA e SHAH, 1979) (HAMPTON JR e FORD, 2000) (YANG e ENGBERTS, 1991) (KUNITAKE, SHINKAI e HIROTSU, 1977) (SHAH e SMID, 1978) (KOYAMA, UENO, *et al.*, 1986) (SCHMIDTCHEN, 1986) (LEWIS, KRAMER, *et al.*, 1991). Por exemplo, no estudo da catálise da reação de descarboxilação do 6-NBIC em micelas catiônicas foram avaliados os efeitos de meio solvente, diferentes eletrólitos, tamanho de cabeças polares, bem como o efeito de micelas reversas catiônicas e mostrou-se que o favorecimento da reação está intimamente ligado aos solventes apróticos (KEMP, COX e PAUL, 1975) e aos ânions de compensação de carga, em que a catálise aumenta de acordo com a série: $\text{CH}_3\text{CO}_2^- = \text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^-$ (BUNTON, MINCH e

HIDALGO, 1973). No trabalho de Germani e colaboradores estudou-se a influência do tamanho da cabeça polar em micelas catiônicas CTXABr (X = Metil, Etil, Propil e Butil) e outras em diclorometano, mostrando que cabeças polares pequenas tendem a catalisar melhor a reação de descarboxilação do 6-NBIC (GERMANI, SAVELLI, *et al.*, 1991). Eles observaram que a formação de micela reversa, pela adição de pequenas quantidades de água, causa pouco efeito de catálise.

Observou-se posteriormente que proteínas que possuem sítios pouco polares e que permitem a formação de cargas positivas e negativas (zwitterions), agem como um sistema de “solvatação interna” aumentando a estabilização de sistemas que apresentam separação de carga, consequentemente são mais eficiente na descarboxilação do piruvato, aminoácidos, entre outros (RICHARD e AMYES, 2004). O estado de transição na reação de descarboxilação do 6-NBIC (Figura 1-18) apresenta alta separação de cargas e consequentemente apresenta um aumento na velocidade de reação maior na presença de solventes poucos polares e ambientes que permitam a formação destas cargas.

Vários trabalhos mostram que micelas zwitteriônicas apresentam maior efeito de catálise nas reações de descarboxilação quando comparadas com micelas iônicas. Esta catálise depende muito da densidade de carga na superfície, em que se observa maior catálise em micelas zwitteriônicas com maior impedimento inicial (estérico ou carga). Por exemplo, no trabalho de Bunton e colaboradores as micelas de carboxibetaínas apresentam a carga negativa externa à superfície causando uma repulsão inicial ao 6-NBIC, no entanto, observa-se maior catálise comparada com micelas catiônicas (BUNTON, KAMEGO, *et al.*, 1975). Atribui-se que o efeito de atração hidrofóbica é favorecido em detrimento da repulsão eletrostática. Di Profio e colaboradores estudando a catálise a descarboxilação do 6-NBIC em micelas zwitteriônicas e micelas catiônicas mostraram que betaínas e aminoóxidos são as micelas que apresentam considerável aumento da velocidade de reação (até 1800 vezes) e que mudanças apenas de grupos metil para grupos propil (aumentando a separação de cargas do sistema) do íon amônio pode aumentar a velocidade em até 14 vezes (DI PROFIO, GERMANI, *et al.*, 1996).

Micelas compostas de surfactantes derivados de betaínas possuem grupos negativos expostos ao solvente e grupos positivos mais enterrados na estrutura, desta forma poderia catalisar as reações de descarboxilação por repulsão eletrostática como mostrado por Tran e

colaboradores na descarboxilação de ácido acético em presença de cargas negativas (TRAN, COLVIN, *et al.*, 2003).

Zheng e colaboradores (ZHENG, KNOESEL e GALIN, 1987) mostraram que na presença de polímeros de sulfopropilbetaínas, apesar da separação de cargas do monômero, os efeitos de interações específicas íon-dipolo são responsáveis pela interação do 6-NBIC com o polímero. Eles observaram que a alta polaridade no interior do polímero prejudica a reação de descarboxilação quando comparado com outros polímeros iônicos que apresentavam regiões mais hidrofóbicas.

Estudando micelas mistas catiônica-zwitteriônica, Maximiliano e colaboradores mostraram que na mistura da hexadecilfosfolina com brometo ou cloreto de N,N,N-hexadeciltrimetilamônio ocorre aumento na velocidade da reação de descarboxilação do 6-NBIC, possivelmente pela desidratação causada na formação de pares carregados positivos e negativos próximo ao núcleo da micela que também restringem as ligações de hidrogênio do grupo carboxilato nesta região.

As micelas betaínicas e até mesmo sais de betaínas têm se mostrado bastante eficientes em promover a descarboxilação de compostos orgânicos (GERMANI, PONTI, *et al.*, 1989) (CERICHELLI, MANCINI, *et al.*, 1991) (BRINCHI, GERMANI, *et al.*, 2002). Em particular as micelas SBPr-14 em que estão presentes dois grupos propil no grupo amônio é observado a catálise micelar 1800 vezes maior do que a reação em fase aquosa (DI PROFIO, GERMANI, *et al.*, 1996).

Portanto, estudamos a reação de descarboxilação do 6-NBIC em água e na presença de micela SB3-14 visando entender e quantificar os principais efeitos na catálise e assim, desenvolver novos catalisadores homogêneos com efeitos catalíticos próximos aos catalisadores biológicos.

No Capítulo 2 serão apresentadas as hipóteses, a tese e as estratégias utilizadas neste trabalho. No Capítulo 3 as metodologias e os procedimentos computacionais serão apresentados. Os resultados serão apresentados e discutidos no Capítulo 4. As perspectivas a conclusão da tese são apresentadas no Capítulo 5.

2 HIPÓTESES, TESE E ESTRATÉGIAS

A principal hipótese é de que a adsorção seletiva de íons, especialmente ânions na interface micela-solução eletrolítica, e a catálise por micelas poderiam ser descritas por interações atomísticas.

A tese, baseada na hipótese, é que as diferenças nas interações íon-micela e íon-água são determinantes na seletividade da adsorção de íons na interface micela-solução quando modelos discretos (moleculares) são utilizados para descrever o sistema, inclusive o solvente. Mais especificamente no caso de micelas, a interação da cabeça polar com os ânions e cátions podem ser determinantes na descrição da adsorção.

Nome e colaboradores indicaram que pode haver alteração da estrutura das micelas dipolares iônicas quando há adsorção de íons na superfície. Em alguns casos observados na literatura a adição de sais pode induzir transição de fase em sistemas micelares. A nossa hipótese é que a adsorção de íons na superfície da micela modifica as interações eletrostáticas e de van der Waals existentes entre os monômeros levando a micela a mudar de fase ou apresentar mudanças estruturais consideráveis na presença do sal.

Priebe e colaboradores mostraram, assumindo uma relação linear entre a energia livre de transferência e o potencial zeta, que as energias livres de transferência se correlacionam linearmente com as energias de hidratação dos íons. Nossa hipótese assume que a energia livre de transferência obtida pelas simulações apresenta correlação linear com o potencial zeta experimental, de modo que podemos inferir sobre potenciais zeta de superfícies de micelas usando simulações.

As principais estratégias utilizadas para investigar as hipóteses e tese são simulações computacionais atomísticas com métodos de dinâmica molecular e análises de mecânica estatística. Mais especificamente, as moléculas de água foram modeladas pelo potencial efetivo de pares rígidos composto de termos de Lennard-Jones e de Coulomb, sendo o modelo utilizado

uma extensão do modelo simples de carga pontual (SPC/E) em que as cargas pontuais são atribuídas após correção dos efeitos de polarização. As características principais deste modelo são a reprodução correta do dipolo, densidade e coeficiente de difusão da água líquida.

As micelas foram tratadas atomisticamente utilizando o campo de força GLYCAM com parâmetros para lipídeos e os íons foram tratados como cargas pontuais e modelados utilizando parâmetros previamente publicados (Seção 3.3).

No estudo da catálise de reação de descarboxilação do 6-NBIC utilizamos métodos híbridos QM/MM que deveriam ser suficientes para descrever o perfil energético da reação em fase aquosa e em fase micelar permitindo assim que seja observado o efeito da catálise na diminuição da energia de ativação do sistema em fase micelar.

3 METODOLOGIA

3.1 Modelagem Molecular

As interações entre átomos e moléculas são descritas pela mecânica quântica levando em consideração os movimentos e interações entre elétrons e núcleos podendo considerá-los dependentes do tempo ou não. Em sistemas macroscópicos o número de moléculas é da ordem de 10^{20} tornando o uso da mecânica quântica impraticável.

Visando estudar sistemas complexos foram desenvolvidos potenciais analíticos que descrevem as interações entre as moléculas e átomos de maneira efetiva. Esses potenciais clássicos são parametrizados para descrever propriedades experimentais e/ou calculadas quanticamente. Em geral, esses potenciais são separados em termos intramoleculares caracterizados por distância e ângulos de ligação e ângulos diédrico (modelo massa-mola), e em termos intermoleculares descritos por interações de van der Waals e eletrostáticas. A expressão analítica dos potenciais e os seus parâmetros é denominado campo de força. O uso de campos de força diminui significativamente o custo computacional permitindo tratar sistemas com número de átomos da ordem de até 10^6 átomos.

O uso de condições periódicas de contorno permitiu tratar sistemas (modelo) contendo poucas partículas 10^3 - 10^6 , minimizando os efeitos de superfície e, assim, obter valores médios de propriedades macroscópicas. Na termodinâmica estatística a média de uma variável termodinâmica em todos os estados possíveis do sistema (ensemble) pode ser equivalente ao valor da propriedade macroscópica se $t \rightarrow \infty$. A hipótese ergódica assume que a média da propriedade sobre o ensemble é igual a média temporal da propriedade poderíamos pensar que neste caso todas as cópias do sistema no ensemble têm possibilidade de configuração igualmente prováveis. Se o sistema pode acessar todos os estados igualmente durante o tempo o sistema pode ser considerado ergódico. Com estas duas aproximações, a saber, condições periódicas e médias sobre *ensemble*, é possível obter propriedades termodinâmicas macroscópicas utilizando modelos

contendo uma quantidade de partículas (átomos ou moléculas) bem menor que a de sistemas macroscópicos reais. A esse procedimento denominamos de simulação computacional.

Neste capítulo iremos aprofundar os principais conceitos envolvendo o método de dinâmica molecular e o método de cálculo de energia livre que foram utilizados neste trabalho; assim como descreveremos a modelagem dos sistemas estudados e forneceremos detalhes das simulações.

3.2 Termodinâmica Estatística e a técnica de Dinâmica Molecular

Assumindo que o tratamento clássico é uma boa descrição dos átomos do sistema podemos escrever a função Halmitoniana como:

$$\mathcal{H}(q, p) = K(p) + V(q) \quad \text{Equação 3-1}$$

em que $q = \{q_1, q_2, q_3, \dots, q_N\}$ e $p = \{p_1, p_2, p_3, \dots, p_N\}$ são respectivamente os conjuntos dos vetores das coordenadas generalizadas e os seus momentos conjugados para as N partículas (ALLEN e TILDESLEY, 1991). Note que a função Halmitoniana escrita desta forma separa as contribuições de momento e posição. O espaço formado pelos momentos e posições é denominado espaço de fases. A energia cinética é escrita comumente como:

$$K = \sum_{i=1}^N \sum_{\alpha} \frac{p_{i\alpha}^2}{2m_i} \quad \text{Equação 3-2}$$

em que m_i é a massa da i -ésima partícula e $\alpha = x, y, z$.

Desta maneira, as simulações computacionais dependem estritamente da determinação do potencial V que depende das $3N$ posições das N partículas do sistema. A energia potencial fornece informações sobre as interações inter e intramoleculares sendo assim crucial no tratamento de sistemas atômicos ou moleculares.

Em sistemas monoatômicos, por exemplo, podemos escrever a energia potencial como:

$$V = \sum_i v_1(r_i) + \sum_i \sum_{i>j} v_2(r_i, r_j) + \sum_i \sum_{i>j} \sum_{k>j>i} v_3(v_i, v_j, v_k) \dots \quad \text{Equação 3-3}$$

O primeiro termo (v_1) fornece o efeito do campo externo sobre o átomo. O segundo termo (v_2), que é o mais importante, mede a interação de pares que depende das posições dos dois átomos interagentes. A partir do segundo termo existem interações de três ou mais corpos que

contribuem ainda de maneira efetiva como no caso de interações de três corpos, mas são de difícil tratamento computacional.

Com objetivo de levar em consideração de maneira implícita estas interações de três ou mais corpos foi desenvolvido o potencial efetivo de pares, que na ausência de campo externo é dada por:

$$V = \sum_i \sum_{i>j} v_2^{\text{ef}}(r_i, r_j) \quad \text{Equação 3-4}$$

Em que v_2^{ef} é o potencial entre os átomos i e j . Este potencial efetivo de pares (V) é obtido de forma a reproduzir dados experimentais sendo dependente de variáveis como temperatura, densidade, pressão, etc., e logo, é diferente do potencial real de pares v_2 (ALLEN e TILDESLEY, 1991).

O potencial efetivo de pares intermolecular é geralmente escrito como a soma de dois tipos de interação: eletrostática e de van der Waals. A descrição da parte eletrostática pode ser simplificada como:

$$v^{ELE} = \frac{z_i z_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{Equação 3-5}$$

em que z_i e z_j são as cargas atribuídas aos átomos i e j , ϵ_0 é a constante elétrica (ou permissividade do vácuo) e r_{ij} a distância entre os átomos i e j .

Nas interações de van der Waals existem várias representações para reproduzir desde interações fracas do tipo dipolo induzido-dipolo induzido até interações de ligação de hidrogênio. O potencial de Lennard-Jonnes representado por,

$$v^{LJ} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad \text{Equação 3-6}$$

descreve as interações repulsivas pelo primeiro termo (r^{-12}), enquanto a parte atrativa é dada pelo segundo termo (r^{-6}). O parâmetro σ representa a média dos raios de van der Waals dos átomos i e j e o parâmetro ϵ representa a magnitude da interação entre os átomos i e j . Este potencial conhecido também como potencial simétrico tem várias facilidades computacionais advinda da forma da equação e funciona muito bem para sistemas neutros ou pouco carregados.

Em sistemas moleculares é necessário ainda o tratamento de interações intramoleculares como diedros, ângulos, distâncias de ligação e diedros impróprios (Figura 3-1).

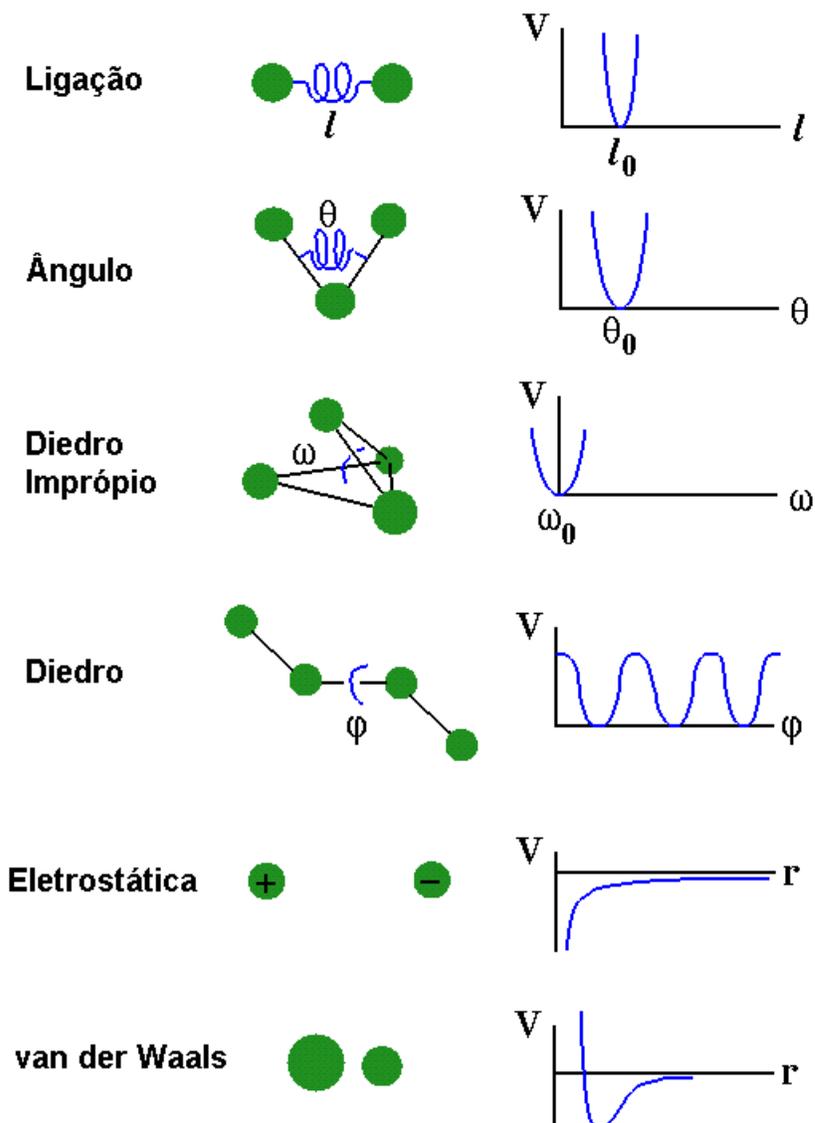


Figura 3-1: Termos aditivos na descrição do potencial intra e intermolecular de um sistema químico.

Para tratar os ângulos e distâncias de ligação geralmente é utilizada a aproximação do oscilador harmônico, ou seja, os átomos são ligados por uma mola com constante de força k_b e no caso de ângulos considera-se que os centros de massas das ligações são ligadas por uma mola de constante de força k_θ . Os diedros são descritos comumente por uma expansão de Fourier em cossenos. Desta forma o potencial intramolecular ou geralmente denominado potencial ligado pode ser escrito como:

$$V_{intra} = \sum_{\text{ligações}} k_b(r - r_0) + \sum_{\text{ângulos}} k_\theta(\theta - \theta_0) + \sum_{n, \text{diédros}} V_n/2 [1 + \cos(n\phi - \delta)]$$

Equação 3-7

em que r , θ e ϕ são respectivamente a distância, ângulo de ligação e ângulo diédrico, r_0 e θ_0 os valores de referência, δ a fase do ângulo diédrico e n a simetria da rotação interna.

Os termos do potencial não ligado ou potencial intermolecular são dados por:

$$V_{inter} = \sum_{i,j} 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i,j} \frac{z_i z_j}{4\pi \varepsilon_0 r_{ij}}$$

Equação 3-8

O conjunto das equações para o potencial $V = V_{intra} + V_{inter}$ e os parâmetros (ε , σ , k_b , k_θ , V_n , δ , etc.) é denominado campo de força (MORGON e COUTINHO, 2007). Este campo de força é parametrizado, ou seja, os parâmetros são obtidos para esse conjunto de equações de modo a representar propriedades de sistemas de interesse no nosso caso sistemas lipídicos e surfactantes. Utilizamos o campo de força **AMBER** (Assisted Model Building with Energy Refinement) implementado no programa AMBER12 (CASE, DARDEN, *et al.*, 2012) com parâmetros **GLYCAM 06 lipids/GAFF** (TESSIER, DEMARCO, *et al.*, 2008) para o tratamento das micelas estudadas.

Na termodinâmica estatística a hipótese da ergodicidade indica que a média sobre o ensemble é equivalente à média da propriedade real. Então, o método de simulação de dinâmica molecular consiste em gerar o *ensemble*, isto é, réplicas macroscópicas com diferentes estados microscópicos (posições e momentos).

Para simular computacionalmente o sistema real macroscópico são utilizadas condições periódicas que eliminam os efeitos de superfície, mas torna infinito o número de termos que contribuem para o potencial. Para resolver o problema da divergência no potencial é comum truncar os potenciais após um certo raio de corte r_c . Ou seja, o potencial entre pares, que depende da distância, é anulado após a distância r_c e corrigido (*tail correction*) conforme apresentado na **Equação 3-9**. O raio de corte r_c deve ser escolhido de modo que a correção seja praticamente exata, isto é, a função de distribuição radial de pares, $g(r)$, seja 1. No nosso trabalho por razões de custo computacional foi escolhido um **raio de corte de 11 Å**.

$$V(r) = \begin{cases} \sum_{i,j} v_{ij} & r \leq r_c \\ \frac{N\rho}{2} \int_{r_c}^{\infty} 4\pi r^2 v(r) dr & r > r_c \end{cases} \quad \text{Equação 3-9}$$

A correção dada quando $r > r_c$ é obtida analiticamente em alguns casos como, por exemplo, no caso de potenciais de Lennard-Jones que são potenciais que depende de r^{-a} , $a > 3$ (FRENKEL e BEREND, 2002).

Em dinâmica molecular o espaço de fases é amostrado, isto é, o *ensemble* é gerado, utilizando as equações de movimento clássicas (Newton ou Hamilton) das partículas. Para um sistema conservativo, o potencial total das N partículas geram forças ($-\vec{\nabla}V = \vec{F}$) que levam o sistema de um ponto A para B no espaço de fase.

Para a propagação das equações de movimento em dinâmica molecular o programa AMBER utiliza a integração do tipo “*leap frog*” (R. W. HOCKNEY, 1981). Este método é uma modificação do algoritmo de Verlet (VERLET, 1967) possuindo as mesmas vantagens com uma maior precisão. As velocidades são calculadas explicitamente no tempo $\delta t/2$.

Devido à dependência do potencial de Coulomb com a distância, a aplicação de um raio de corte para o cálculo das contribuições eletrostáticas é inadequada devido à divergência na correção além do raio de corte. Para contornar este problema pode-se utilizar o método de campo de reação ou o método do somatório de Ewald (EWALD, 1921). Este último utiliza a transformada de Fourier do potencial de interação eletrostático para um espaço recíproco onde a convergência é mais rápida. Isto permite a descrição mais completa da energia eletrostática, pois é possível calcular as interações de uma partícula com suas imagens periódicas (LEEuw, PERRAM e SMITH, 1980) (LEEuw, PERRAM e SMITH, 1980). Note, entretanto, que esse método de soma em rede utiliza a condição periódica, a qual é artificial, pois o sistema real não apresenta essa simetria translacional. De fato, esse método pode levar a artifícios físico-químicos, como o desnovelamento rápido de proteínas (WEBER, HUNENBERGER e MCCAMMON, 2000). O método de Ewald original converge para um sistema infinito esférico sendo eficiente no tratamento de sistemas homogêneos, assim quando se trata de superfícies seria necessário um tratamento em duas dimensões para estas contribuições. O método mais utilizado atualmente é o Particle-Mesh Ewald (PME) (PETERSEN, 1995) que utiliza o somatório de Ewald, no entanto, considera a interpolação das cargas numa malha de pontos ajustando posteriormente às funções

de Green, e as exponenciais complexas que aparecem no espaço recíproco são aproximadas por interpolação local de polinômios. Nos métodos de dinâmica molecular muitas vezes são encontrados métodos PME suavizados em que é utilizada uma interpolação de *splines* de Euler (ESSMANN, PERERA, *et al.*, 1995). Esta maneira de realizar os ajustes das cargas nos pontos da malha é mais eficiente, pois reduz o número de transformadas necessárias e utiliza fórmulas analíticas gerando assim forças que são diferenciáveis no espaço real.

No programa AMBER 12 o método PMEMD, que trata as interações eletrostáticas por PME, foi implementado utilizando GPUs (Graphic Processor Units) (CASE, DARDEN, *et al.*, 2012). A paralelização em GPU permite um maior poder de cálculo aumentando a velocidade da obtenção das médias das propriedades tornando possível o estudo de sistemas complexos. Utilizamos esta metodologia, tanto pelo número de átomos presentes quanto pelo tratamento eletrostático que é de suma importância na interação de íons com micelas. Utilizamos placas gráficas GTX 470 que proporcionaram entre 4 a 10 ns de propagação por dia para os sistemas estudados.

Utilizamos o *ensemble* NPT para a obtenção das propriedades termodinâmicas. Neste ensemble o valor médio do volume permite a obtenção da densidade do sistema que é um importante teste do campo de força utilizado. Tendo em vista que pressão e temperatura devem permanecer constantes, ou seja, apresentar flutuações baixas é necessário introduzir controladores tanto para a pressão (barostatos) quanto para a temperatura (termostatos). Neste trabalho utilizamos o barostato de acoplamento fraco de Berendsen (BERENDSEN, POSTMA, *et al.*, 1984) com escalonamento isotrópico de posições. O barostato de Berendsen é um barostato global, ou seja, aplica o mesmo fator da escala para todas as partículas do sistema. Quando formulado com acoplamento fraco (*weak-coupling*) utiliza um ajuste exponencial para a pressão desejada utilizando com um fator de escala para a dimensão da caixa de simulação dado por:

$$\lambda^3 = 1 - \frac{\beta \delta t}{\tau_p} [P_0 - P(t)] \quad \text{Equação 3-10}$$

em que τ_p é a constante de acoplamento, P_0 é a pressão desejada, $P(t)$ a pressão obtida no intervalo passo temporal da dinâmica $\delta t/\tau_p$. O termostato de Berendsen com acoplamento fraco tem o seguinte fator para reescalonar as velocidades:

$$\mu = \sqrt{1 + \frac{\delta t}{\tau_T} \left[\frac{T_0}{T} - 1 \right]} \quad \text{Equação 3-11}$$

em que τ_T é a constante de acoplamento, T_0 é a temperatura desejada, T a temperatura instantânea. No nosso caso $\tau_p = 2$ ps usualmente este valor deve ser 100 vezes maior que o passo dado na dinâmica que no nosso caso foi de 2 fs, de modo que não seja necessário conhecer *a priori* a compressibilidade do sistema. Este termostato foi utilizado tanto para o soluto quanto para o solvente. A facilidade de implementação, velocidade, controle e continuidade e precisas médias sobre o ensemble são as principais vantagens da utilização deste barostato. A principal desvantagem é a não garantia da ergodicidade. Utilizamos um valor de τ_T de 2 ps assim como no barostato de Berendsen. O termostato e barostato de Berendsen foram utilizados conjuntamente, pois no trabalho de Berendsen foi mostrado que o uso de ambos em conjunto produz flutuações mais realísticas (BERENDSEN, POSTMA, *et al.*, 1984). Além disso, as variações na temperatura na etapa de equilíbrio são elevadas e a utilização de uma constante de acoplamento pequena é essencial para a convergência desta propriedade, assim como, para manter a continuidade da força.

3.3 Parametrização

Os monômeros de sulfobetaina e hexadecilfosforilcolina não se encontram parametrizados nos campos de forças já publicados e, sendo assim, não estão presentes em nenhum campo de força disponível no AMBER, desta maneira é necessário obter os parâmetros de Lennard-Jones e as cargas atômicas presentes nestes sistemas. O AMBER possui uma maneira sistemática de se obter parâmetros para resíduos desconhecidos utilizando campos de força genéricos e/ou campo de forças já implementados.

Ambos os sistemas são anfóteros e derivados de lipídeos e proteínas. Desta maneira é razoável utilizar campos de forças parametrizados para estes tipos de sistemas. Utilizamos o campo de força AMBER com parâmetros GLYCAM06b que foram obtidos para sistemas lipídicos como DPPC, POPE, POPC, dentre outros. A vantagem na utilização dos parâmetros GLYCAM se dá na representação correta tanto dos nitrogênios quaternários presentes em ambas as estruturas, quanto da cadeia carbônica alifática. Os grupos sulfato e fosforil foram parametrizados levando em consideração parâmetros presentes no campo de força GAFF.

As cargas foram obtidas do ajuste restrito da superfície de potencial eletrostático (RESP) obtida de cálculos com o método HF/6-31G*. Estes cálculos foram realizados utilizando a plataforma online R.E.D IV (DUPRADEAU, PIGACHE, *et al.*, 2010). Nas Figura A1 e A2 do

apêndice A são apresentados os monômeros de hexadecilfosfilcolina e sulfobetaína 3-14 utilizados neste trabalho com suas respectivas cargas atômicas.

Para os íons de metais alcalinos e halogenetos foram utilizados parâmetros ajustados para o campo de força ff99SB em água SPC/E (JOUNG e CHEATHAM, 2009). Para os íons ClO_4^- (BAADEN, BERNY, *et al.*, 2000), Mg^{2+} (ALLNÉR, NILSSON e VILLA, 2012) e (MAMATKULOV, FYTA e NETZ, 2013), Ca^{2+} (MAMATKULOV, FYTA e NETZ, 2013) e (BRADBROOK, GLEICHMANN, *et al.*, 1998), Eu^{3+} (BAADEN, BERNY, *et al.*, 2000), e La^{3+} (BAADEN, BERNY, *et al.*, 2000) utilizamos os parâmetros devidamente citados.

3.4 Estruturas Iniciais, Equilíbrio e Dinâmica Molecular

As micelas de sulfobetaínas, em geral, apresentam alta estabilidade com números de agregação (N_{agg}) que variam pouco. Utilizamos o número médio de monômeros determinado pela medida do número de agregação, a saber, $N_{\text{agg}} = 61$, para construir nosso modelo (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009).

No caso das micelas de hexadecilfosfilcolina, a mudança na força iônica do meio altera significativamente o número de agregação como apresentado por Priebe e colaboradores (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009) na Figura 3-2. Utilizando os dados experimentais determinamos os seguintes valores de número de agregação médio para as micelas de HPC em NaClO_4 : $N_{\text{agg}} = 58$ para concentração de $0,15 \text{ mol L}^{-1}$, $N_{\text{agg}} = 67$ para concentração de $0,015 \text{ mol L}^{-1}$ e $N_{\text{agg}} = 75$ na ausência de íons.

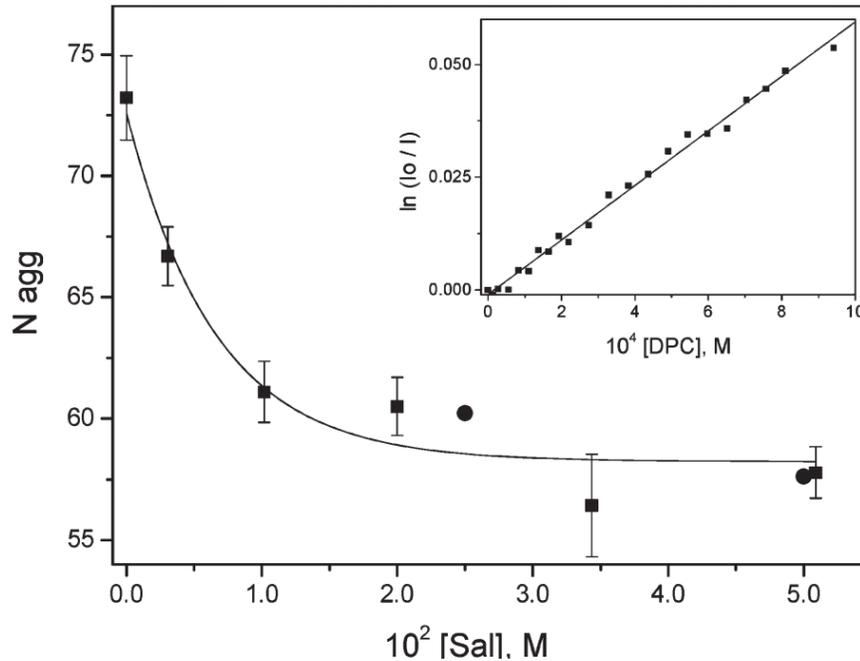


Figura 3-2: Variação do número de agregação médio de HPC com a concentração de $NaClO_4$ (■), e em $0,025 \text{ mol L}^{-1}$ e $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ de $NaCl$ (●). Os dados de supressão da fluorescência por pireno micelizado em mol L^{-1} de DPC (dodecil fosfolcolina) em $25 \text{ }^\circ\text{C}$ são mostrados no gráfico menor. Adaptado de (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009).

As micelas de sulfobetáínas e hexadecilfosforilcolinas, assim como, a maioria dos sistemas micelares podem, quando em temperatura ambiente, serem inicialmente descritos por modelos de empacotamento esféricos dos monômeros. Consequentemente, partimos de um modelo “ligado” dos monômeros empacotados em uma geometria esférica. Para construir todas as estruturas iniciais e para a adição dos íons foi utilizado o programa Packmol com restrição de distância de 1 \AA para a inserção do monômero (MARTÍNEZ, ANDRADE, *et al.*, 2009) (MARTÍNEZ e MARTÍNEZ, 2003). As estruturas iniciais omitindo as moléculas de águas são apresentadas na Figura 3-3.

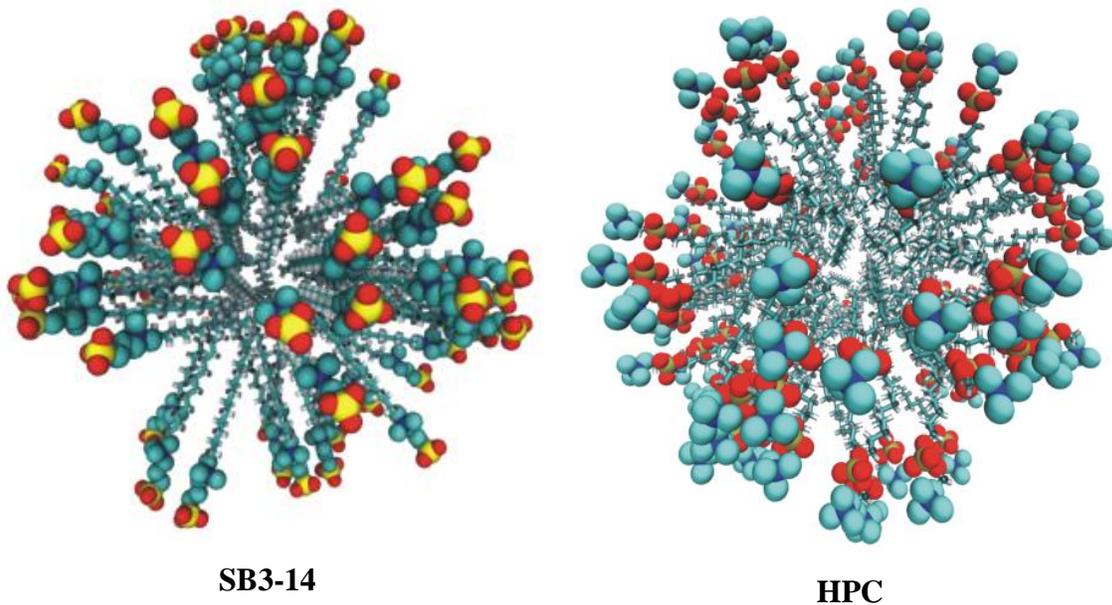


Figura 3-3: Estruturas iniciais para as micelas HPC e SB3-14. Para facilitar a visualização as moléculas de água não estão mostradas e os átomos dos grupos metílicos no núcleo da micela estão ilustrado com tamanhos menores que os átomos da cabeça polar. Em verde são representados os átomos de carbono, em amarelo os átomos de enxofre, em vermelho os átomos de oxigênio, em branco os átomos de hidrogênio, em azul escuro os átomos de nitrogênio e em marrom os átomos de fósforo.

Na etapa de construção da caixa de simulação foram adicionadas águas SPC/E e os íons próximos das micelas. As moléculas de água foram adicionadas de modo que exista uma camada de 20 Å ao redor da micela (para as micelas neutras de HPC ~20000 moléculas e SB3-14 ~23000). O número de agregação (número de monômeros), concentração de íons e número de moléculas de água são apresentados nas Tabelas 3-1 e 3-2 para todas as simulações realizadas na interação de ânions com micelas de HPC e SB3-14, respectivamente.

Para as simulações em que foram estudados os efeitos da adsorção de diferentes cátions (Na^+ , Li^+ , K^+ , Eu^{3+} e La^{3+}) em micela SB3-14 utilizamos as mesmas concentrações que no caso dos ânions, no entanto, os cátions possuem contra íon perclorato. As informações sobre os sistemas modelos estão apresentadas na Tabela 3-3.

Tabela 3-1: Características dos sistemas modelos utilizados para as simulações da adsorção de diferentes ânions em micelas SB3-14.

N_{agg}	Concentração dos sais (mol L^{-1})	Número de Moléculas de Água
61	0,15	22811
61	0,015	22811
61	0	23000

Tabela 3-2: Características dos sistemas modelos utilizados para as simulações com micelas HPC.

N_{agg}	Concentração dos sais (mol L^{-1})	Número de Moléculas de Água
67	0,15	17984
58	0,015	19577
75	0	20000

Tabela 3-3: Características dos sistemas modelos utilizados para as simulações da adsorção de diferentes cátions em micelas SB3-14.

N_{agg}	Concentração dos sais (mol L^{-1})	Número de Moléculas de Água
61	0,15	53833
61	0,015	58733

A etapa de minimização de energias dos sistemas consiste em encontrar mínimos na superfície de energia potencial. Estes mínimos na superfície de energia potencial estão relacionados com as forças que atuam sobre os átomos do sistema, isto é,

$$-\vec{\nabla}V = \vec{F} \quad \text{Equação 3-12}$$

Os métodos mais utilizados para encontrar estes mínimos de energia são denominados derivativos de primeira ordem, pois derivam o potencial expandido numa série de Taylor com relação às coordenadas considerando apenas a primeira derivada. Entre eles se destacam o método do gradiente ou do declive máximo (*steepest descent*) e o método do gradiente conjugado.

No método de *steepest descent* um vetor arbitrário é definido com direção oposta do gradiente da energia de modo a encontrar o mínimo. As vantagens do método são a rápida convergência aos mínimos locais e a rápida minimização da energia quando o sistema se encontra longe de um mínimo. As desvantagens são a ineficiente quando se apresentam mínimos estreitos, devido ao fato da direção do gradiente e das forças serem ortogonais por definição e isto causa um comportamento oscilatório na busca; e a dificuldade de convergência próximo do mínimo (LEACH, 2001).

No caso de métodos de gradiente conjugado, os gradientes são calculados a cada ponto sendo ortogonais às direções, no entanto, as novas direções são calculadas levando em consideração o histórico do gradiente. Assim a nova direção k é calculada levando em consideração a direção $k - 1$, o gradiente no ponto k e um fator escalar que conjuga as duas direções:

$$v_k = -\vec{\nabla}_k + Y_k v_{k-1}, \quad Y_k = \frac{\vec{\nabla}_k \cdot \vec{\nabla}_k}{\vec{\nabla}_{k-1} \cdot \vec{\nabla}_{k-1}} \quad \text{Equação 3-13}$$

Deste modo o mínimo é encontrado com maior facilidade e se evita o problema com poços de energia estreitos, no entanto, vale ressaltar que por utilizar o gradiente anterior e em cada ponto é mais custoso e pode apresentar problemas de convergência.

Na etapa de equilibração, utilizamos para todos os sistemas minimizações de energia em duas etapas e uma etapa de dinâmica molecular de 10 ns. A primeira etapa de equilibração é realizada mantendo as coordenadas da micela fixa e otimizando apenas a geometria das moléculas de água e dos íons usando 5000 passos de *steepest descent* sendo que a cada 2500 passos o método de gradiente conjugado é utilizado. A segunda etapa de minimização otimiza

todas as moléculas do sistema sendo realizada com 50000 passos de *steepest descents* sendo que a cada 5000 passos são realizadas minimizações de gradiente conjugado. As energias obtidas variaram entre 10^{-5} - 10^{-6} kcal/mol.

Um cálculo de dinâmica molecular PMEMD é realizado durante 10 ns de modo que sejam observadas as convergências nas principais propriedades (temperatura, pressão e densidade). No **Apêndice** são apresentados protocolos de simulação, estruturas iniciais contendo íons e mais detalhes das simulações.

Após a etapa de equilíbrio iniciamos a etapa de produção e coleta de dados. Na etapa de produção o sistema evolui por 100 ns utilizando dinâmica molecular, e os dados foram adquiridos a cada 5 ps para todos os sistemas estudados. Os dados coletados são analisados usando ferramentas do AMBER.

Os cálculos foram realizados em um cluster de 5 máquinas contendo cada uma: processadores AMD Phenom™ II X6 1055T, 4 GB de memória RAM, 3 placas de vídeo GTX 470 com memória interna de 1 GB ligadas em paralelo por conectores SLI e capacidade de armazenamento de dados de 500 GB. Os cálculos em GPU foram realizados com precisão híbrida SPDP.

3.5 Cálculos QM/MM utilizando potencial de força média

Podemos dividir o problema de cálculos de energia livre em dois tipos distintos: *i*) os métodos de cálculos de energia livre baseados num caminho ou potencial de força média (PMF) que permitem obter a energia livre de processos que envolvem caminhos em uma ou mais coordenadas. Em reações químicas, por exemplo, acontecem quebras e formações de ligações que podem ser interpretadas como o aumento da distância de um átomo a outro (quebra da ligação) ou a diminuição da distância (formação de ligação); e *ii*) métodos que procuram obter a diferença de energia livre entre estados finais e iniciais, por exemplo, o cálculo de energia livre de solvatação seria a diferença entre a energia livre da molécula solvatada e a energia livre da mesma molécula no vácuo.

Estes dois métodos apresentam limitações e vantagens dependendo do sistema a ser estudado. No caso de reações químicas os métodos de cálculo do PMF são muito utilizados por permitirem construir o perfil de energia da reação fornecendo, além da diferença de energia livre

entre produtos e reagentes, as barreiras de ativação para o processo de transformação reagentes \rightarrow produtos.

Nos métodos de cálculo de PMF o hamiltoniano usual $\hat{\mathcal{H}}_0(q)$ é substituído por um potencial modificado $\hat{\mathcal{H}}_\lambda(q)$,

$$\hat{\mathcal{H}}_\lambda(q) = \hat{\mathcal{H}}_0(q) + \sum_{i=1}^N \lambda_i V_i(\xi) \quad \text{Equação 3-14}$$

O conjunto dos potenciais $\lambda_1 V_1(\xi) + \lambda_2 V_2(\xi) \dots + \lambda_N V_N(\xi)$ são denominados potenciais direcionais e são usados para guiar o efeito de restrição (*restraint*) ou fixação (*constraint*) em uma ou mais coordenadas definidas (ξ). Podemos ter vários potenciais direcionais atuando ao mesmo tempo, por exemplo, ângulos, diedros e distâncias. A distribuição de probabilidades para o sistema ao longo da coordenada ξ usando a função de partição $Q = \int \exp[-\beta E(r)] d^N r$ é dada por:

$$Q(\xi) = \frac{\int \delta[\xi(r) - \xi] \exp[-\beta E(r)] d^N r}{\int \exp[-\beta E(r)] d^N r} \quad \text{Equação 3-15}$$

em que $\delta[\xi(r) - \xi]$ é a função delta de Dirac. Sendo assim, $Q(\xi)d\xi$ é interpretado como a probabilidade de encontrar o sistema em um intervalo $d\xi$ ao redor de ξ , ou seja, para um movimento de afastamento de dois átomos é a probabilidade de encontramos os dois átomos separados por uma distância $d\xi$ ao redor da distância ξ . Usando qualquer um dos tratamentos NVT e NPT, podemos obter o potencial de força média (PMF). Utilizando a energia livre de Helmholtz (NVT) que pode ser escrita como $A(\xi) = -\frac{1}{\beta} \ln Q(\xi)$, a integral dos valores da energia livre para cada valor das singularidades $\delta[\xi(r) - \xi]$ centradas em $\xi(r_i)$ nos fornece a variação de energia livre no decorrer do processo. Em simulações computacionais não se consegue calcular a distribuição de probabilidades e nem mesmo a função de partição para todos os estados do sistema. Sendo assim desde que o sistema apresente ergodicidade podemos assumir que $Q(\xi)$ é igual a

$$P(\xi) = \frac{1}{t} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t \rho[\xi(t')] dt' \quad \text{Equação 3-16}$$

Assim assumimos que a distribuição de probabilidades sobre o ensemble $Q(\xi)$ se torna igual a distribuição de probabilidades calculada em função do tempo $P(\xi)$. A variável ρ representa o número de vezes que o sistema fica no estado ξ em um dado intervalo (em que pode ser de

tamanho infinitesimal para a solução da equação exata e de intervalos finitos quando usando histogramas).

Para que possamos, por exemplo, para romper uma ligação peptídica usando métodos de PMF é necessário que a quebra ocorra lentamente para garantir boa amostragem das propriedades na região. Portanto, dividimos a distância em janelas com centros em posições determinadas $\xi_i, \xi_{i+1}, \xi_{i+2} \dots \xi_N$ após processamento dos dados em cada janela gera-se o perfil de energia livre $A(\xi)$. Por outro lado, existem métodos de não-equilíbrio em que o sistema é levado a alcançar um novo estado B sem imposição de caminho, ou seja, é necessária uma média sobre os diferentes caminhos em que o processo pode acontecer.

O método de amostragem *umbrella* (dinâmica molecular direcionada) desenvolvido por Torrie e Valleau (TORRIE e VALLEAU, 1977) (TORRIE e VALLEAU, 1974) é usado para amostrar as regiões do espaço de fase utilizando um potencial direcional que não é fixo, mas que restringem o movimento em uma ou mais coordenadas. Este potencial pode ser harmônico e atua induzindo o sistema para um determinado estado alvo. A amostragem *umbrella* permite avaliar uma ou mais coordenadas sejam elas, ligações, ângulos, diedros ou até mesmo movimento do centro de massas de uma molécula ou de parte dela. Sendo assim o método permite amostrar o espaço de fase completo para o momento nesse movimento. Neste método é necessário construir janelas com centros pré-determinados (alvos). Após a amostragem *umbrella*, as janelas são combinadas usando métodos de análise de histogramas como, por exemplo, o WHAM (KUMAR, ROSENBERG, *et al.*, 1992) (SOUAILLE e ROUX, 2001) ou métodos de integração (KASTNER e THIEL, 2005).

O método WHAM (*weighted histogram analysis method*) ou método de análise ponderada de histogramas é uma extensão da amostragem *umbrella* e analisa os dados gerados por um potencial direcional buscando minimizar os pesos sobre os estados mais autocorrelacionados e, consequentemente, aumentar os pesos de estados descorrelacionados visando assim obter melhor descrição da energia livre nos intervalos em que o potencial direcional permite o sistema acessar. A escolha de métodos para a análise dos dados gerados pela amostragem *umbrella* é justificada pela dificuldade em determinar a densidade de estados corretamente nas regiões de recobrimento, pois seriam necessárias várias simulações variando o recobrimento entre elas para se determinar o valor da densidade de estados, com baixo erro estatístico, e que represente o potencial de força média de uma amostragem não-direcionada. O método WHAM permite contornar este problema

utilizando todas as simulações que produzem recobrimentos fornecendo valores de energia livre nestas regiões e ajustando os pesos das configurações para reproduzir com o mais menor erro estatístico o potencial de força média de uma amostragem não-direcionada.

Neste trabalho utilizamos restrições harmônicas e o método WHAM para analisar um caminho de reação de descarboxilação do composto 6-nitrobenzisoxazol-3-carboxilato (6-NBIC). A constante de força para a restrição utilizada foi de $300 \text{ kcal}/\text{\AA}^2$ e passos de $0,1 \text{ \AA}$ totalizando 3 \AA de afastamento do grupo carboxilato.

Utilizamos na descrição do sistema os métodos híbridos QM/MM/MD para descrever a reação de descarboxilação e o efeito do ambiente. No método MM utilizamos os campos de força LIPID14 para a cauda apolar e GAFF para o grupo alquilsulfobetaina presente na cabeça do surfactante na micela. As moléculas de água são tratadas utilizando campos de força SPC/E. A etapa de dinâmica molecular do sistema combinado micela SB3-14 e 6-NBIC foi realizada num ensemble NVT por 40 ns, dos quais 10 ns foram utilizados na etapa de equilíbrio do sistema que contém a micela SB3-14, água e sal de sódio do 6-NBIC. O controle da temperatura foi realizado utilizando o termostato de Langevin com frequência de colisão de 1 ps. A molécula do 6-NBIC é tratada com métodos de química quântica sendo utilizado o método semiempírico PM3 implementado no programa AMBER 14. Os cálculos do potencial de força média para a reação utilizando métodos QM/MM não são implementados em GPU e, portanto, nestes casos utilizamos computadores com 16 núcleos de processamento. Um exemplo do arquivo de entrada (*input*) para a etapa de minimização, aquisição e os arquivos de restrição são apresentados no Apêndice A.1

O efeito de catálise foi avaliado pela diferença das energias livre de ativação para a reação ocorrendo em fase aquosa e na presença da micela. Realizamos um estudo inicial usando métodos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) utilizando os funcionais PBE0 e B3LYP e o método semiempírico PM3. Esta abordagem quântica com utilização de solvente implícito é realizada para obter as energias de barreira para a reação em água, a fim de comparar com os resultados dos cálculos QM/MM que utilizam solvente explícitos tratados com campos de forças clássicos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como procedimento inicial na parametrização dos monômeros de sulfobetaina (SB3-14) e hexadecilfosforilcolina (HPC) utilizamos os parâmetros do campo de força geral GAFF e do campo de força f99SB quando necessário. Apesar de apresentar bons parâmetros para a cauda apolar dos monômeros (em alguns casos parâmetros idênticos aos do campo de força GLYCAM), as cargas utilizadas nos átomos na cabeça polar no caso das sulfobetainas não fornecem estabilidade adequada destas micelas sendo observadas grandes distorções e em alguns casos o comprometimento da estrutura micelar. No caso das micelas de HPC as cargas sobre o grupo fosfil são superestimadas sendo assim as estruturas são estabilizadas em números de agregação bem distintos daqueles encontrados experimentalmente para a mesma concentração de íons.

Visando resolver este problema utilizamos um campo de força já parametrizado para lipídeos dipolares iônicos e que apresentam bons resultados na descrição de membranas e sistemas lipídicos e glicolipídicos. O conjunto de parâmetros GLYCAM para lipídeos foi obtido levando em consideração estruturas experimentais e cálculos quânticos para lipídeos como: o POPE (palmitoil-oleil-fosfatidil-etanolamina), o DMPC (dipalmitoil fosfatidilcolina) e a SDPC (1-estearoil-2-docosaenoil-sn-glicero-3-fosfocolina). A diferenciação de carbonos que estão próximos aos grupos carregados daqueles que pertence à cauda apolar permite melhor descrição da cabeça polar. No caso de parâmetros para o grupo sulfonato (RSO_3^-) presente na estrutura das sulfobetainas foram utilizados parâmetros de Lennard-Jones, ângulos e distâncias de ligação no grupo SO_4^- . Como primeira aproximação esta parametrização se mostrou muito satisfatória apresentando estruturas equivalentes àquelas com parâmetros obtidos posteriormente para o grupo SO_3^- .

Partimos de um modelo preordenado, ou seja, os monômeros são arranjados em geometria esférica de acordo com os modelos teóricos de predição utilizados experimentalmente (Figura 4-1). Para construir o modelo utilizamos o software Packmol.

As estruturas foram inicialmente aquecidas até a temperatura desejada (300 K) utilizando a metodologia de aquecimento gradual já bem estabelecida na literatura. Utilizamos vários protocolos de aquecimento como, por exemplo, aquecimento de 100-300 K com intervalos de 10 K e tempos de equilíbrio de 500 ps. No entanto, esta metodologia de aquecimento para o nosso sistema gera o que se chama de “bolhas de vácuo”, que são regiões onde as moléculas possuem altas velocidades, fazendo com que a estrutura da micela não seja mantida. Essas bolhas aparecem quando não há tempo suficiente de equilíbrio do sistema. Provavelmente isto aconteceu pois realizamos aquecimento por muito tempo em ensemble NVT. De fato, em sistemas micelares em baixas temperaturas podem ocorrer diferentes tipos de estruturas decorrentes das mudanças de fase e por isso acreditamos que o aquecimento gradual e o tempo de equilíbrio utilizado não consegue descrever de maneira razoável estas mudanças de fase.

Decidimos equilibrar o sistema já na temperatura desejada (300 K), no entanto, utilizando um tempo de equilíbrio elevado (10 ns). Esta metodologia se mostrou bastante satisfatória, pois mantém a estrutura micelar e mostrou boa convergência das propriedades avaliadas, a constar, temperatura, pressão, densidade, energia total, energia potencial e energia cinética.

4.1 Sistemas Neutros (HPC e SB3-14)

A micela de sulfobetaina (SB3-14) após 100 ns de simulação apresenta forma globular, em concordância com o descrito na literatura por experimentos e por modelos teóricos. Os grupos SO_3^- são os mais expostos sendo solvatados fortemente por moléculas de água, enquanto os grupos NR_4^+ estão mais enterrados na superfície hidrofóbica apresentando pouca solvatação (Figura 4-1).

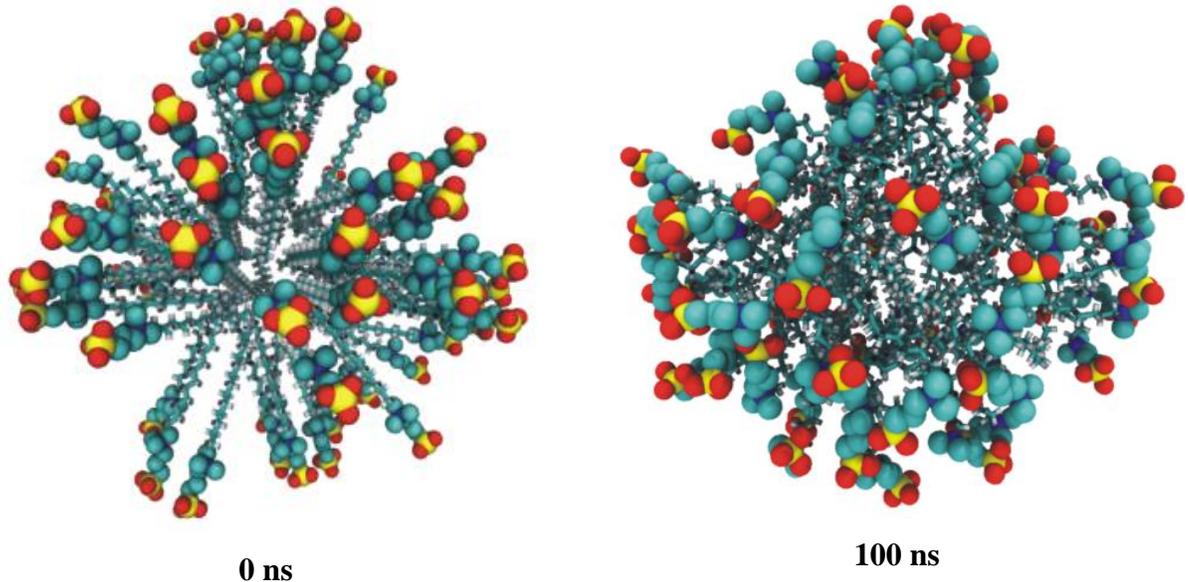


Figura 4-1: Estruturas inicial e após 100 ns para a micela SB3-14. Para facilitar a visualização as moléculas de água não estão mostradas e os átomos dos grupos metílicos no núcleo da micela estão ilustrado com tamanhos menores que os átomos da cabeça polar. Em vermelho estão apresentados os átomos de oxigênio do grupo sulfonato, em amarelo o enxofre do grupo SO_3^- , em azul escuro os átomos de nitrogênio e em verde os átomos de carbono.

A micela dipolar iônica de hexadecilfosforilcolina apresenta estrutura globular. Em comparação com a micela SB3-14 destaca-se a menor distância entre os grupos polares no monômero que neste caso possibilita uma maior autointeração destes grupos na mesma molécula. De fato, pode-se observar a maior distância intermonômeros entre os grupos polares NR_4^+ e OPO_3^- que podem estar relacionados ao número de monômeros e/ou ao aumento da interação de grupos polares intramonômero (Figura 4-2).

Uma medida experimental importante na descrição de sistemas micelares é a determinação do raio hidrodinâmico que pode ser estimado, por exemplo, utilizando técnicas de espalhamento de luz. Esta propriedade leva em consideração um modelo esférico da micela do qual o tamanho da micela pode ser estimado. Em simulação computacional é possível calcular o raio da menor esfera que englobe a micela, esta propriedade é denominada raio de giro. É de se esperar que tanto o raio hidrodinâmico quanto o raio de giro sejam propriedades bem similares e apresentem resultados concordantes entre si. Para as micelas SB3-14 é mostrado experimentalmente que o valor do raio de hidrodinâmico pode varia entre 24-26 Å. Na Figura 4-3 são apresentados os resultados do raio de giro e do raio de giro efetivo em função do tempo tanto

para a micela SB3-14 quanto para a cauda hidrofóbica, em que se podem observar resultados similares aos encontrados na literatura para as micelas SB3-14 (~23 Å).

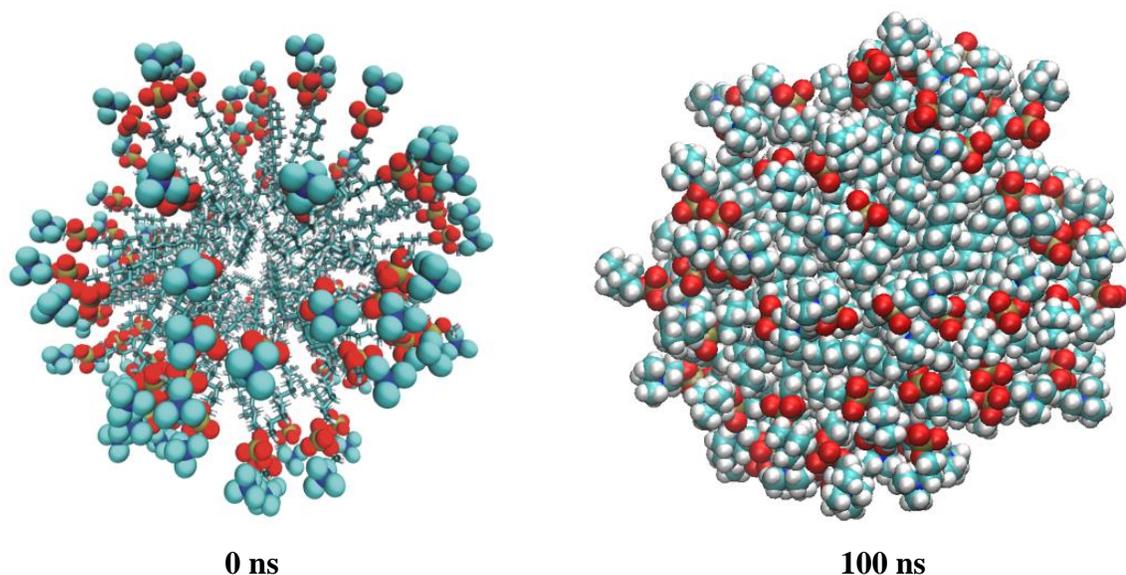


Figura 4-2: Estruturas inicial e após 100 ns para a micela neutra HPC. Para facilitar a visualização as moléculas de água não estão mostradas e os átomos dos grupos metileno no núcleo da micela estão ilustrado com tamanhos menores que os átomos da cabeça polar. Em vermelho estão apresentados os átomos de oxigênio do grupo fosfato, em marrom o fósforo do grupo PO_4^- , em azul escuro os átomos de nitrogênio e em verde os átomos de carbono.

O raio de giro efetivo (R_s) é calculado utilizando uma correção para uma esfera rígida com densidade constante, sendo dado por:

$$R_s = R_g \sqrt{5/3} \quad \text{Equação 4-1}$$

em que R_g é o raio de giro simulado. Com esta correção o raio de giro efetivo calculado para a micela SB3-14 (~23 Å) está em boa concordância com os resultados experimentais para o raio hidrodinâmico. Desta maneira podemos inferir que os parâmetros utilizados na descrição da micela são razoáveis.

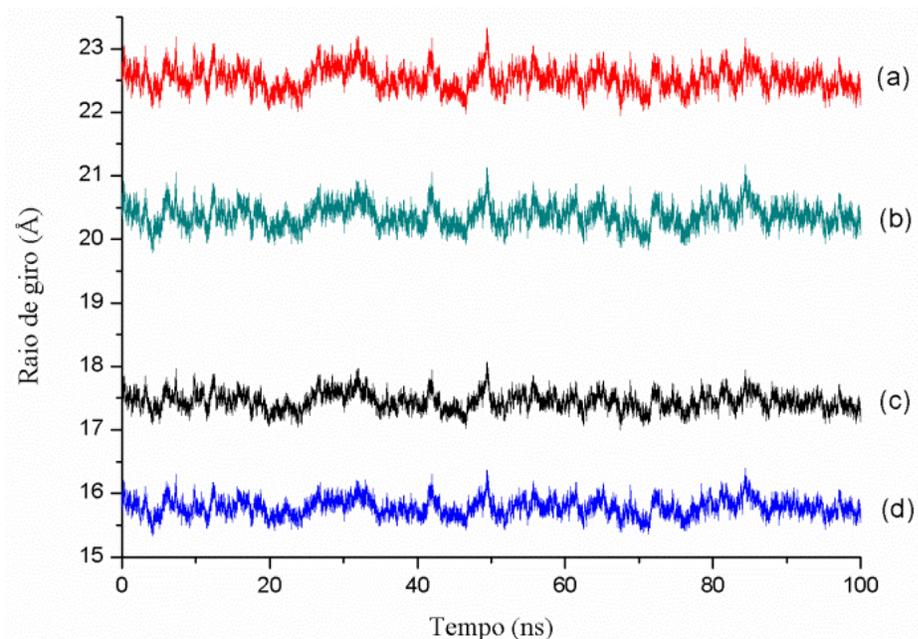


Figura 4-3: Raios de giro nos 100 ns de simulação para a micela SB3-14 neutra e para a cauda hidrofóbica. Em (a) o raio de giro efetivo (R_s^{SB3-14}) para a micela SB3-14 (BOGUSZ, VENABLE e PASTOR, 2000), (b) o raio de giro efetivo ($R_s^{Hidrofóbica}$) para a cauda hidrofóbica, (c) é o raio de giro (R_g^{SB3-14}) para a micela SB3-14 e (d) o raio de giro ($R_s^{Hidrofóbica}$) para a cauda hidrofóbica.

O raio de giro hidrofóbico médio está em torno de 20 Å indicando que a cabeça polar possui tamanho de 3-4 Å. De fato, podemos observar forte interação do grupo sulfato da cabeça polar de um monômero com o grupo amônio de outro monômero. A estrutura se torna fechada e livre de porosidades indicando que a adsorção de íons deve acontecer na superfície. Esta observação é importante para o entendimento da adsorção preferencial de ânions (A^-), pois a alta solvatação de grupos sulfatos diminuiria a interação $SO_3^- \cdots Na^+$ levando assim a uma maior interação $NR_4^+ \cdots A^-$.

Para a micela neutra de HPC o raio hidrodinâmico experimental é de 23-24 Å. Nossos resultados apresentados na Figura 4-4 mostram um raio de giro efetivo médio de 24,7 Å.

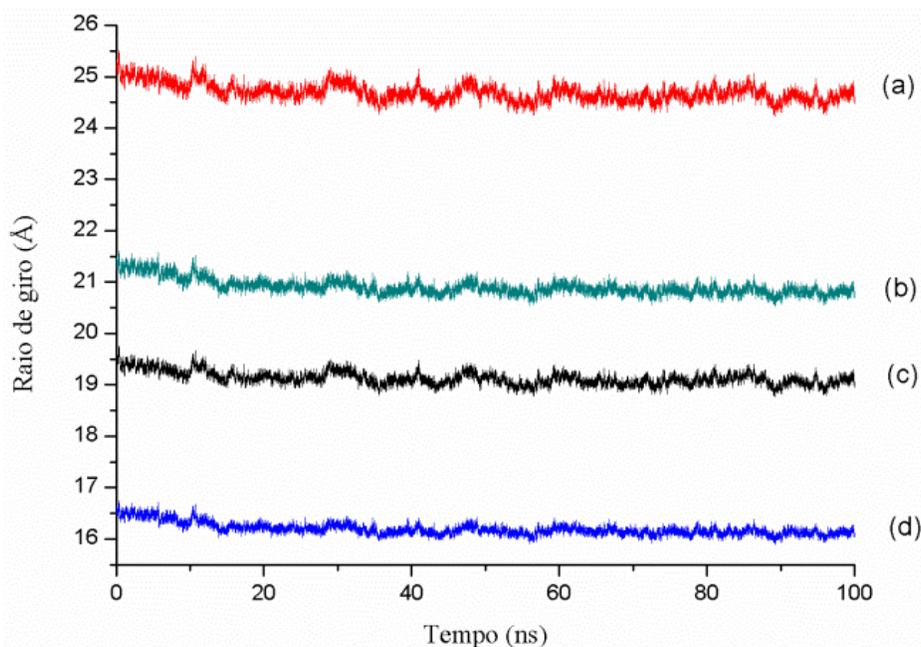


Figura 4-4: Raios de giro nos 100 ns de simulação para a micela HPC neutra e para a cauda hidrofóbica. Em (a) o raio de giro efetivo (R_s^{SB3-14}) para a micela SB3-14 (BOGUSZ, VENABLE e PASTOR, 2000), (b) o raio de giro efetivo ($R_s^{Hidrofóbica}$) para a cauda hidrofóbica, (c) é o raio de giro (R_g^{SB3-14}) para a micela SB3-14 e (d) o raio de giro ($R_s^{Hidrofóbica}$) para a cauda hidrofóbica.

A razão entre o raio de giro efetivo total e o raio de giro efetivo hidrofóbico é bem maior no caso da micela HPC indicando o maior enterramento dos grupos apolares. Quando analisamos a possível interação com sais é observado o favorecimento na adsorção de ânions pela possível entrada de moléculas de água na estrutura diminuindo o efeito da carga negativa do íon fosfato.

Do valor médio do raio de giro efetivo pode-se estimar o tamanho médio do monômero na micela SB3-14 (23 Å) e HPC (24,7 Å). O valor calculado pela simulação da distância do carbono terminal da cauda hidrofóbica aos oxigênios do grupo sulfonato ou fosfato é de 18,4 Å e 21,1 Å para as micelas SB3-14 e HPC, respectivamente. Assim a distância média entre os grupos carregados que é de 2,2 Å para a micela SB3-14 e 3,8 Å para a micela HPC.

Os desvios do raio de giro de ~ 2 Å podem ser elucidados se levarmos em consideração os valores dos momentos principais de inércia obtidos da diagonalização do tensor de inércia. Se os momentos principais de inércia forem iguais, isto é, $I_1 = I_2 = I_3$, então temos uma estrutura esférica. Da mesma forma podemos avaliar a razão entre os momentos de inércia que pode indicar que tipo de estrutura globular está presente. No caso de elipsoides oblatos temos $I_1/I_3 >$

1 e prolatos: $I_1/I_3 < 1$. A excentricidade é outro parâmetro que permite avaliar a esfericidade de uma estrutura e pode ser calculada usando a equação:

$$\varepsilon = 1 - I_3/\langle I \rangle \quad \text{Equação 4-2}$$

em que $\langle I \rangle$ é o momento de inércia médio e I_3 o momento de inércia mínimo. Sendo assim valores de excentricidade próximos de zero indicam estruturas esféricas e no caso de micelas indicam maior estabilidade, enquanto que estruturas com excentricidades próximas a um indicam a perda da esfericidade e tendência de formação de outros tipos de agregado. Na Tabela 4-1 estão apresentados os valores médios da excentricidade e as razões dos momentos de inércia.

Tabela 4-1: Propriedades estruturais da micela SB3-14.

I_1/I_3	$1,208 \pm 0,078$
I_1/I_2	$1,078 \pm 0,043$
I_2/I_3	$1,121 \pm 0,072$
ε	$0,097 \pm 0,037$

Tabela 4-2: Propriedades estruturais da micela HPC.

I_1/I_3	$1,223 \pm 0,080$
I_1/I_2	$1,088 \pm 0,044$
I_2/I_3	$1,124 \pm 0,068$
ε	$0,102 \pm 0,037$

O valor médio da excentricidade abaixo de 0,1 indica esfericidade da micela. Pode-se observar que mesmo após 100 ns de simulação as micelas HPC e SB3-14 se mantêm em uma forma globular apresentando variações excentricidade entre 0,05-0,23 mostrando que os monômeros são flexíveis e podem difundir na estrutura. Comparativamente em micelas SDS, que apresentam estrutura esférica, é observado valor de excentricidade de 0,06.

As razões dos momentos de inércia permitem inferir que tipo de estrutura esferoide é formada. Em ambos os casos as razões dos momentos de inércia para as micelas SB3-14 e HPC indicam a formação de um sistema elipsoidal oblato em que as razões entre o momento de inércia máximo e mínimo são maiores que um, ou seja, o sistema micelar é uma esfera achatada nos pólos (elipsoide oblato).

Avaliando o ângulo formado entre o vetor definido pelos grupos da cauda polar e do vetor que compreende os grupos cabeça polar (Figura 4-5) podemos mostrar que estas micelas se apresentam preferencialmente na forma em L em que o contato dos grupos polares é aumentado na superfície. No caso de membranas biológicas é mostrado que esta forma em L também deve ser predominante para maximizar as interações dos grupos polares e permitir o mínimo de contato dos grupos apolares com moléculas de água (HAUSER, PASCHER, *et al.*, 1981).

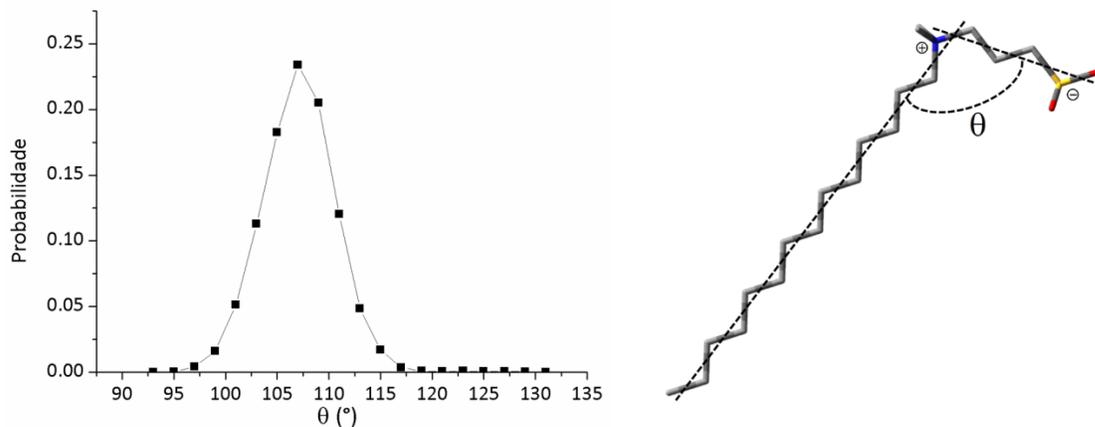


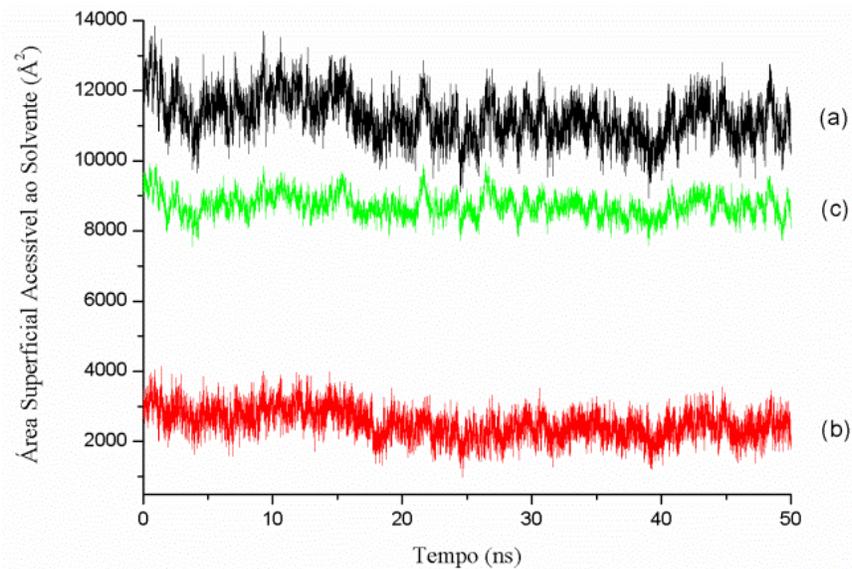
Figura 4-5: Distribuição de ângulos entre os vetores correspondentes aos átomos da cauda e da cabeça polar (à esquerda) e representação do ângulo entre os vetores da cauda e da cabeça polar (à direita).

Uma informação estrutural importante obtida das simulações é a área superficial acessível ao solvente (SASA). Utilizamos o algoritmo LCPO (Combinação Linear do recobrimento de pares) desenvolvido por Weiser e colaboradores (WEISER, SHENKIN e STILL, 1999) para determina a SASA. Neste algoritmo a área é determinada usando a área da esfera de van der Waals do par de átomos e um termo adicional que descreve o recobrimento destas esferas. Na Figura 4-6 é possível determinar a área superficial acessível ao solvente total, assim como as contribuições em área dos grupos polares e apolares.

Como pode ser observada na Figura 4-6 a área hidrofóbica ($\sim 12000 \text{ \AA}^2$) da superfície da micela SB3-14 é aproximadamente o dobro da área hidrofílica ($\sim 5685 \text{ \AA}^2$). Indicando que os

sítios de adsorção (grupos polares) são localizados no majoritariamente no interior da micela. Se considerarmos a área por monômero o valor é aproximadamente $318 \text{ \AA}^2/\text{monômero}$ e área por cabeça polar de 93 \AA^2 . Em micelas de SDS o valor muda de acordo com o número de agregação que fica entre 54-60 monômeros com valores de área por monômero entre 174 e 180 \AA^2 (TIELEMAN, VAN DER SPOEL e BERENDSEN, 2000) (BRUCE, BERKOWITZ, *et al.*, 2002), respectivamente. As micelas de sulfobetaina possuem área superficial por monômero bem maior que as micelas SDS levando em consideração que o número de agregação é praticamente idêntico. A alta área superficial que permite a maior adsorção justifica o interesse na utilização das micelas de sulfobetaina em catálise.

A área hidrofílica ($\sim 8872 \text{ \AA}^2$) na micela HPC é maior que o dobro da área hidrofóbica ($\sim 2843 \text{ \AA}^2$) mostrando que ocorre a protrusão dos grupos polares aumentando a interação com as moléculas de água. A área superficial total em micelas HPC é baixa e comparável à área hidrofóbica da micela SB3-14 principalmente devido à diminuição da contribuição da cauda apolar na superfície. A área superficial por monômero em micela HPC é $156 \text{ \AA}^2/\text{monômero}$ e área por cabeça polar de 118 \AA^2 .



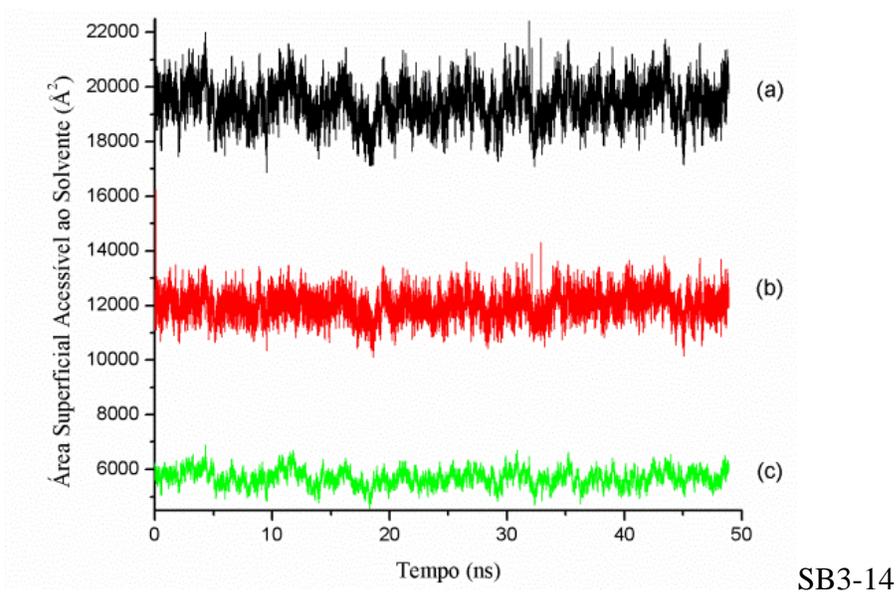


Figura 4-6: Área superficial acessível total (a), hidrofóbica (b) e hidrofílica (c) para as micelas SB314 e HPC neutras.

A solvatação dos grupos polares é um fator importante na interação da micela com adsorvatos carregados. Por exemplo, a estruturação das moléculas de água ao redor do grupo sulfonato e amônio (SB3-14) e fosfato e amônio (HPC) pode ser identificada e quantificada utilizando a função de distribuição radial (Figuras 4-7 e 4-8).

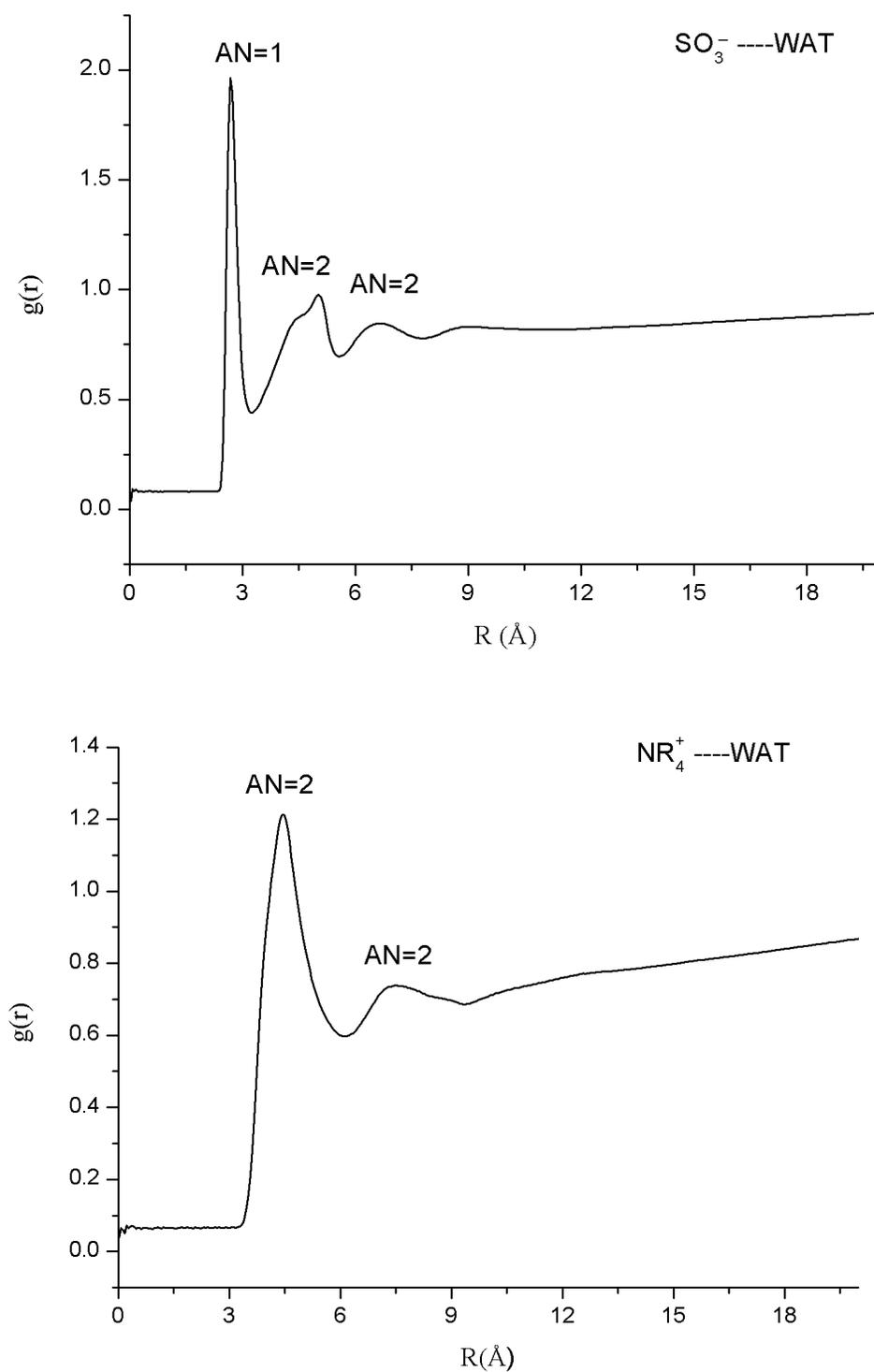


Figura 4-7: Função de distribuição radial (RDF) e número de associação (AN) das moléculas de água com relação ao grupo sulfonato (SO_3^- ---WAT) da micela SB3-14 e ao grupo amônio (NR_4^+ ---WAT).

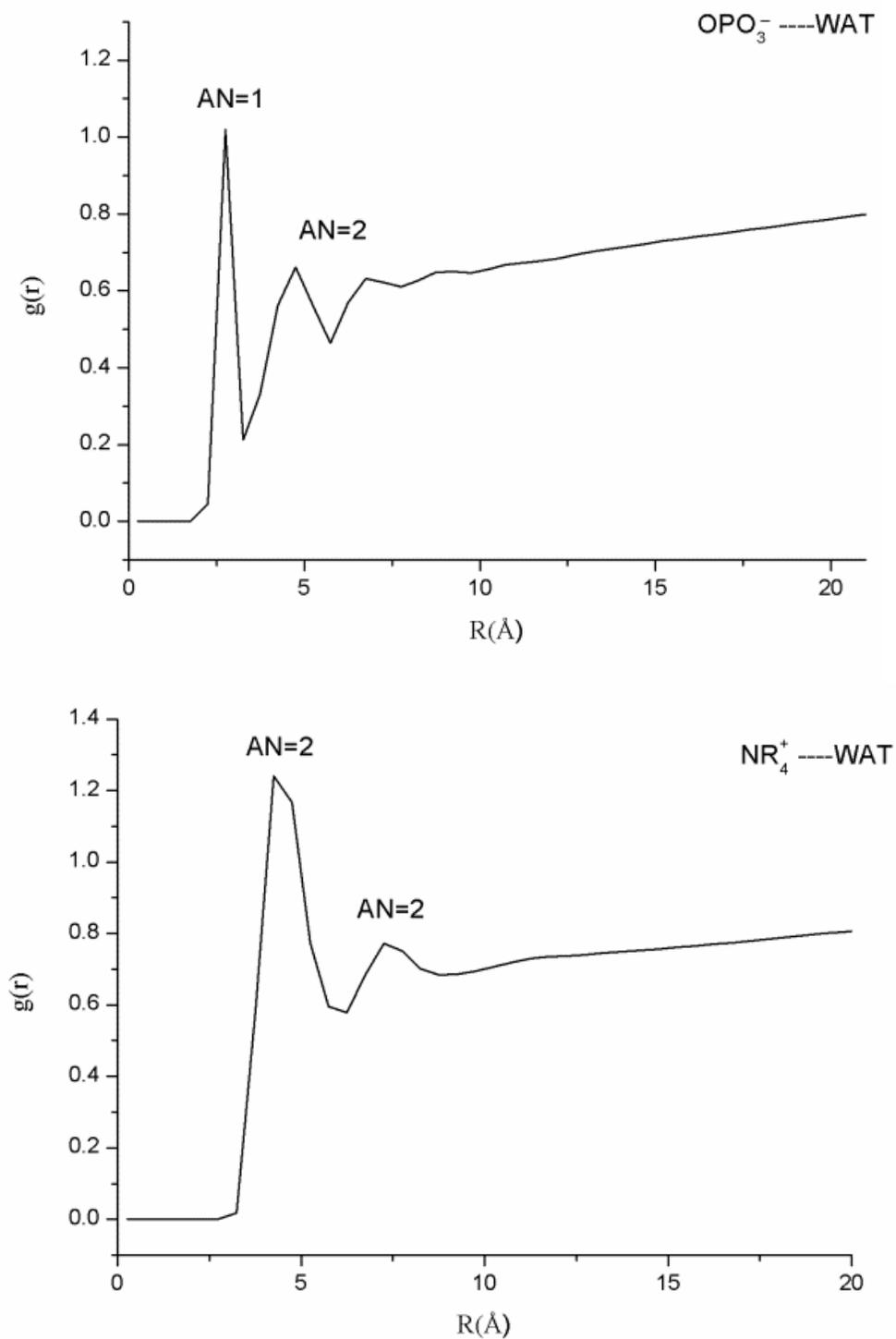


Figura 4-8: Função de distribuição radial (RDF) e número de associação (AN) das moléculas de água com relação ao grupo fosfato da micela HPC ($\text{SO}_3^- \text{ ---WAT}$) e ao amônio ($\text{NR}_4^+ \text{ ---WAT}$).

Como podemos observar na Figura 4-7 para a micela SB3-14, a água é bem estruturada na região de solvatação do ânion sulfonato apresentando uma molécula de água na primeira camada de solvatação ($\sim 3 \text{ \AA}$), duas na segunda camada ($\sim 5,5 \text{ \AA}$) e outras duas moléculas de água na terceira camada ($\sim 6,5 \text{ \AA}$). O número de moléculas de água ao redor do ânion alquilsulfonato é bem próximo do íon metilsulfonato em solução (~ 4 moléculas de água) (OKOUCHI, THANATUKSORN, *et al.*, 2011). A solvatação do grupo amônio é bem menos pronunciada é observado que duas moléculas de água estão presentes na primeira camada de solvatação ($\sim 5 \text{ \AA}$) e na segunda camada estão outras duas moléculas de água ($\sim 7,5 \text{ \AA}$). De fato, a fraca hidratação do grupo amônio pode facilitar a adsorção de ânions como observado por resultados experimentais.

Nas micelas HPC a solvatação do grupo amônio que está mais externo com relação à superfície é muito parecida com a solvatação em micela SB3-14 apresentando duas camadas estruturadas próximas a $4,3$ e $7,2 \text{ \AA}$ cada uma contendo aproximadamente duas moléculas de água (Figura 4-8). O pequeno aumento na interação das moléculas de água com o grupo amônio é evidenciado pela maior compactação das camadas de solvatação.

A solvatação do grupo fosfato da micela HPC é prejudicada devido à interação intramolecular com o grupo amônio, sendo assim as camadas se apresentam pouco estruturadas com número de associação baixo sendo encontradas uma molécula de água na primeira camada de solvatação ($\sim 2,7 \text{ \AA}$) e duas moléculas de água na segunda camada de solvatação ($4,7-7,5 \text{ \AA}$). Neste caso, podemos observar que a água apresenta uma maior penetração na região do grupo fosfato diminuindo a interação da carga negativa causando um excesso de carga positiva na superfície que pode ser responsável pela adsorção preferencial de ânions nestes sistemas.

A medida do coeficiente de difusão permite estudar a mobilidade de uma determinada espécie num meio. No nosso caso é importante determinar o coeficiente de difusão dos monômeros no ambiente micelar, pois uma micela que apresenta alta mobilidade pode mais facilmente ser retirada do ambiente micelar.

A equação de Einstein para a difusão de moléculas em ambiente viscoso relaciona o deslocamento quadrático médio (MSD) com o coeficiente de difusão:

$$\text{MSD} = \langle \Delta r(t)^2 \rangle = 6Dt \quad \text{Equação 4-3}$$

Calculamos os coeficientes de difusão para os monômeros no ambiente da micela a partir do limite de $1/t \rightarrow 0$ (intersecção) do gráfico de $\text{MSD}/6t = D$ em função de $1/t$ (Figura 4-9) nos primeiros 2 ns de simulação (Tabela 4-3).

Podemos observar nos gráficos de MSD em função do tempo (Figura 4-9) que as micelas SB314 e HPC apresentam comportamento linear no início da trajetória mostrando que este sistema se encontra estável num regime puramente elástico em que as partículas possuem movimentos limitados. Calculamos o coeficiente de difusão no início da trajetória, pois é mostrado que em simulações envolvendo o uso de controladores de pressão e temperatura (barostatos e termostatos) ocorrem variações nas velocidades das partículas em função do tempo devido ao equilíbrio das forças (pressão) e da temperatura (energia cinética das partículas).

A diferença de aproximadamente 10 vezes entre os valores dos coeficientes de difusão dos monômeros da micela HPC e SB3-14 sugere duas fases distintas, em que no caso da micela SB3-14 é uma fase esférica (L_1) e que no caso da micela HPC pode ser uma fase líquido cristalina metaestável (L_x) devido à baixa mobilidade dos monômeros.

Tabela 4-3: Coeficientes de difusão para as micelas SB3-14 e HPC.

Micelas	D ($10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$)
SB3-14	0,032
HPC	0,0006

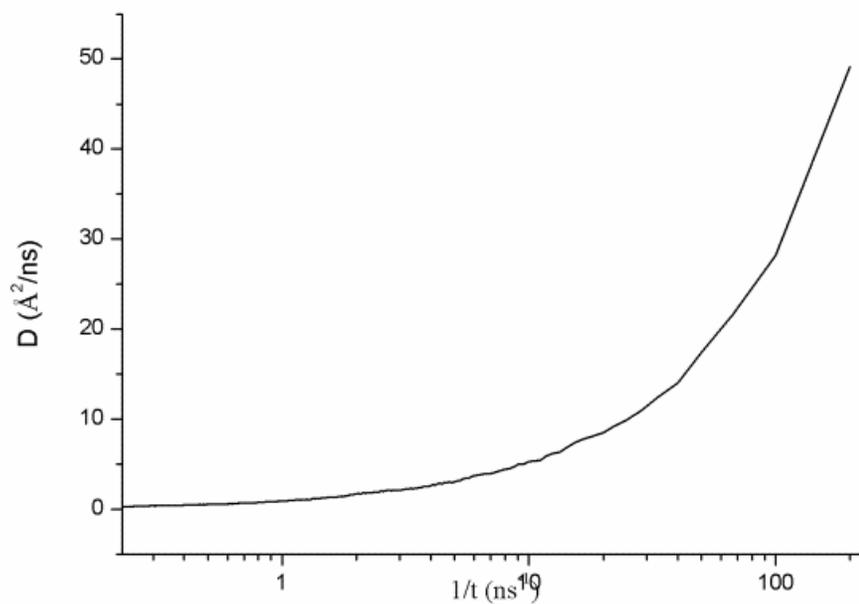
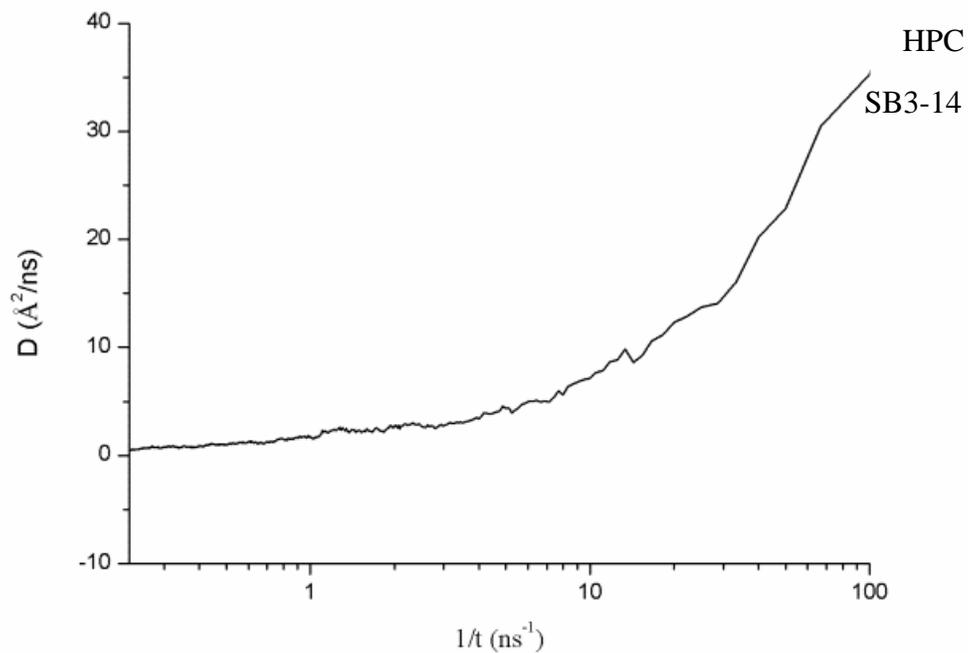


Figura 4-9: Gráficos do MSD/6t em função de 1/t para a determinação do coeficiente de difusão dos monômeros da micela HPC e SB3-14 . O coeficiente de difusão é determinado no limite de $t \rightarrow \infty$, ou seja, quando $1/t \rightarrow 0$.

Os valores dos coeficientes de difusão estão em concordância com a discussão anterior mostrando que os coeficientes de difusão das micelas estudadas são pequenos ($\sim 10^{-7}$ – 10^{-9} $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), que são característicos de sistemas em fase micelar. Estes valores são menores que os valores obtidos experimentalmente para micelas catiônicas brometo de cetiltrimetilamonio (CTAB) e cloreto de cetilpiridínio (CPC) que são $3,6 \times 10^{-7}$ e $6,5 \times 10^{-7}$ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ (MANDAL e NAIR, 1991), micelas aniônicas como dodecilsulfato de sódio (SDS) cujo coeficiente de difusão é $1,17 \times 10^{-6}$ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ (MANDAL, 1993) e micelas zwitteriônicas como a dodecilbetaina (DDB) que apresenta coeficiente de difusão de 1×10^{-6} $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ (KAMENKA, HAUCHE, *et al.*, 1985).

4.2 Adsorção de ânions em micelas SB3-14 e HPC

Para entender a interação de íons com a pseudofase micelar utilizamos a modelagem por dinâmica molecular que permite obter propriedades em escala atômica/molecular independentes do tempo como número de íons por micela, estruturação de cátions e ânions, e dependentes do tempo como a difusão e funções de autocorrelação.

As micelas dipolares iônicas estudadas neste trabalho, HPC e SB3-14, apresentam disposição distinta de cargas, no entanto, apresentam adsorção específica para ânions. Este fato foi mostrado no trabalho de Priebe e colaboradores, em que o potencial zeta medido após adsorção dos ânions e cátions de diferentes sais utilizados é negativo e segue a série de Hofmeister para ambas as micelas, indicando a adsorção preferencial de ânions.

Da simulação podemos obter o efeito da interação dos ânions nas propriedades estruturais das micelas. Os sistemas foram estudados em condições de baixa e alta força iônica, em que a força iônica é controlada pela adição de sais perclorato e halogenetos de sódio (NaF, NaI, NaCl, NaBr, NaClO₄).

Assim como para as micelas na ausência de íons, realizamos análises da estrutura das micelas influenciadas pela interação com os diferentes íons presentes em solução. Nas micelas de sulfobetaina é mostrado que o raio hidrodinâmico é pouco afetado na adição de sais. Contrariamente, as estruturas das micelas HPC são muito sensíveis à força iônica. Avaliamos as micelas de sulfobetaina SB3-14 e micelas HPC (com diferentes composições de monômeros) em soluções com forças iônicas de 0,015 e 0,15 mol L^{-1} . Calculamos o raio de giro efetivo, que pode ser comparado ao raio hidrodinâmico experimental, para a micela como um todo e para a cauda

hidrofóbica nas duas concentrações estudadas (Figura 4-10). Observamos na Figura 4-10 que as micelas de sulfobetaina apresentam alta resistência às mudanças estruturais devido às variações da força iônica, pois não apresentam variações significativas no raio de giro total. O raio hidrodinâmico experimental para a micela normal SB3-14 como já citado varia entre 24-26 Å, enquanto os raios de giro calculados em todas as concentrações apresentam médias em torno de 24 Å, corroborando a alta estabilidade estrutural frente a adição de sais observada experimentalmente.

O raio de giro da cauda hidrofóbica mostra como está disposta a cauda hidrofóbica, que é a principal responsável pela manutenção da estrutura micelar. No caso das micelas contendo sulfobetainas nota-se que apenas nos casos da adição de NaF é observada alguma variação da cauda hidrofóbica. De fato, o íon fluoreto é a base mais dura estudada neste trabalho e, portanto, pela série de Hofmeister estabilizaria menos a região de ácido mole presente na sulfobetaina, permitindo uma maior protrusão da cauda hidrofóbica. Observamos que com o aumento da concentração de íons fluoreto ($0,15 \text{ mol L}^{-1}$) ocorre diminuição do raio de giro da cauda hidrofóbica a valores equivalentes aos obtidos na adição de sais contendo bases mais moles (NaCl, NaBr, NaI e NaClO₄) indicando que, em altas concentrações o comportamento da cauda hidrofóbica independe do sal presente.

Nas micelas de HPC (hexadecilfosforilcolina) é observado que a adição de sais altera o raio de giro total em todos os casos. De fato, é observado que as micelas de HPC são sensíveis à adição de sais apresentando uma diminuição do número de agregação com o aumento da força iônica contrariamente ao observado em micelas iônicas e até em micelas zwitteriônicas.

Em solução salina, a micela tende a aumentar o número de agregação devido à diminuição da repulsão intermonômero, no entanto, no caso de micelas HPC esta mudança está associada à diferença no empacotamento, em que foi observada uma variação do raio de giro em diferentes concentrações de aproximadamente 6% do valor do raio de giro da micela na ausência de íons que é de 24,7 Å.

Na Figura 4-10 é possível calcular que para as concentrações de $0,015 \text{ mol L}^{-1}$ (HighIF) e $0,15 \text{ mol L}^{-1}$ (LowIF) ocorre diminuição em torno de 1,5 Å (6,1% do raio da micela na ausência de íons) e 2,7 Å (11% do raio da micela na ausência de íons). Experimentalmente é proposto que não há modificação na estrutura globular da micela, o que é razoável já que uma mudança de 11% no raio de giro não seria suficiente para causar mudança da fase globular. Os resultados

estão em bom acordo com as estimativas experimentais e mostram quantitativamente o efeito da adição de sais na estrutura.

Comparando as micelas HPC na mesma concentração o efeito da mudança do ânion é insignificante sendo assim a estrutura parece não ser afetada pela adsorção de diferentes ânions.

Para entender melhor o efeito dos diferentes ânions na estrutura das micelas estudadas analisamos o valor da excentricidade que avalia o desvio da estrutura esférica (Tabela 4-4).

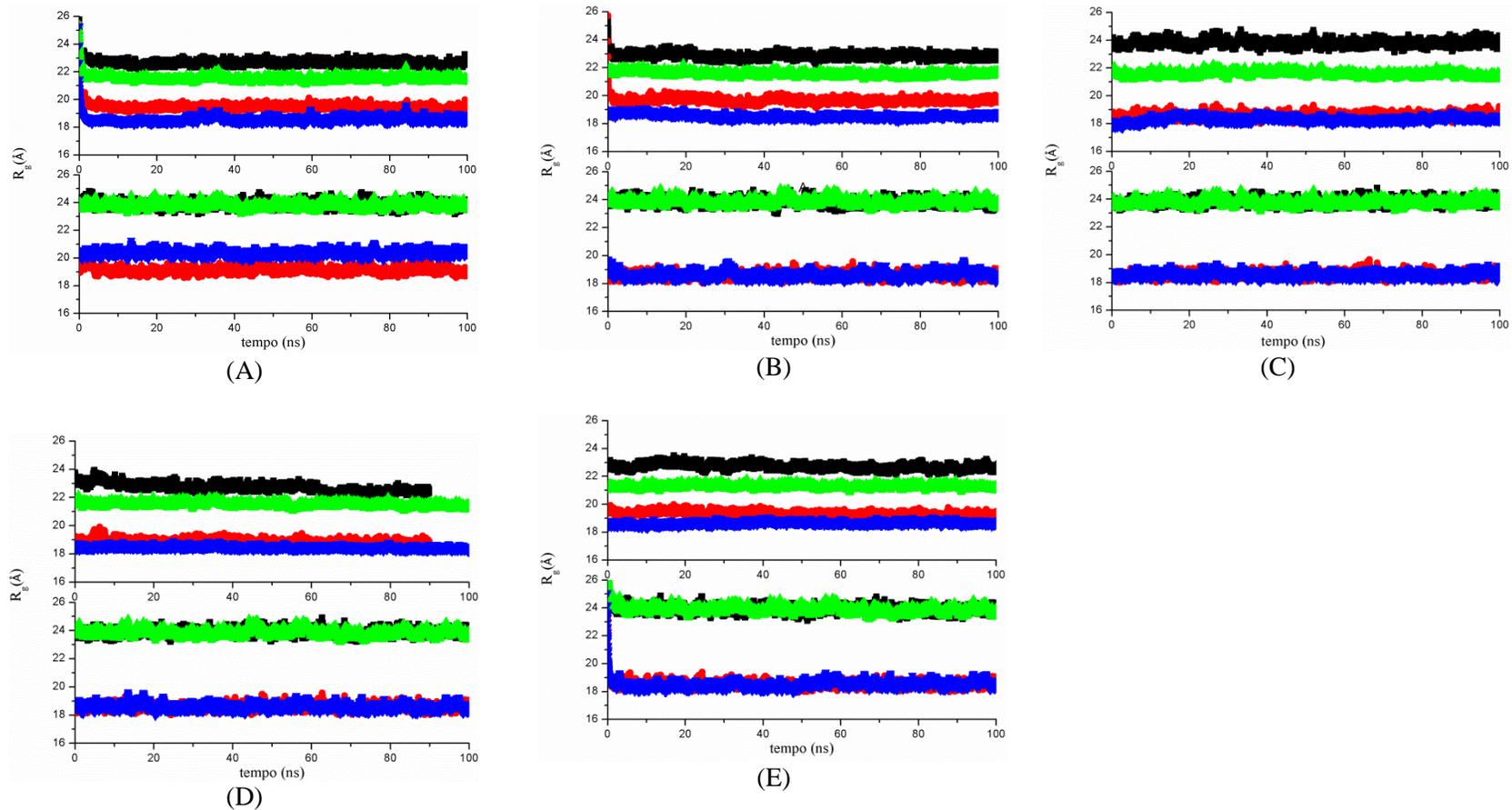


Figura 4-10: Raio de giro efetivo para as micelas HPC (gráficos superiores) e SB3-14 (gráficos inferiores) na presença de íons: (A) NaF, (B) NaCl, (C) NaBr, (D) NaI, e (E) NaClO₄ em concentrações de 0,15 e 0,015 mol L⁻¹. Os raios de giro totais para as micelas são mostrados em preto e verde que correspondem às concentrações de 0,015 e 0,15 mol L⁻¹, respectivamente. Em vermelho e azul são mostrados os raios de giro para a cauda hidrofóbica nas concentrações de 0,015 e 0,15 mol L⁻¹, respectivamente.

Tabela 4-4: Excentricidades médias e desvios padrões para as micela SB3-14 e HPC na presença dos ânions halogenetos e perclorato em alta força iônica de 0,15 mol L⁻¹ (HighIF) e baixa força iônica 0,015 mol L⁻¹ (LowIF).

Sistemas	HighIF	LowIF
SB3-14/NaF	0,1078 ± 0,0431	0,0980 ± 0,0352
HPC/NaF	0,1084 ± 0,0356	0,1481 ± 0,0336
SB3-14/NaCl	0,1026 ± 0,0368	0,1105 ± 0,0435
HPC/NaCl	0,1862 ± 0,0264	0,1497 ± 0,0373
SB3-14/NaBr	0,0975 ± 0,0365	0,1013 ± 0,0375
HPC/NaBr	0,1522 ± 0,0356	0,1059 ± 0,0339
SB3-14/NaI	0,1402 ± 0,0509	0,1075 ± 0,0408
HPC/NaI	0,1528 ± 0,0285	0,1020 ± 0,0420
SB3-14/NaClO ₄	0,1025 ± 0,0398	0,0908 ± 0,0358
HPC/NaClO ₄	0,1024 ± 0,0257	0,1561 ± 0,0361

Comparando os resultados apresentados na Tabela 4-4 para força iônica alta e baixa, as maiores diferenças nas excentricidades correspondem a uma estrutura que muda de quase esférica para um elipsoide oblato. Observamos que as micelas SB3-14 são bastante insensíveis à mudança da força iônica, em que apenas no caso do iodeto a estrutura elipsoide oblato é encontrada em maior proporção.

As estruturas parecem variar pouco com relação ao raio de giro e, conseqüentemente, apresentam pequenas variações na excentricidade. No entanto, analisando a superfície da micela podemos obter informações sobre a polaridade e a área acessível aos íons (área hidrofílica).

Na Figura 4-11 é observado que em baixas concentrações de íons os perfis de área acessível para as micelas SB3-14 são equivalentes para os diferentes íons adsorvidos. Tanto a área acessível total como as áreas acessíveis hidrofóbicas e hidrofílicas são similares ao sistema SB3-14 na ausência de íons, inferindo que em baixas concentrações iônicas não há mudanças significativas nas propriedades físico-químicas desta micela. Quando a micela SB3-14 é submetida a altas concentrações de íons perclorato ocorrem mudanças significativas na área acessível, pois a área superficial total diminui de 2000 \AA^2 , sendo que a diminuição das áreas acessíveis hidrofílica e hidrofóbica ocorre na mesma proporção. Estes resultados mostram que a adsorção do íon perclorato na estrutura da micela SB3-14 diminui a interação intermonômeros assim como a auto-interação dos grupos carregados levando a menor densidade de grupos hidrofílicos expostos ao solvente. A diminuição da área hidrofóbica observada devido à adsorção de íons perclorato deve-se ao aumento da carga na superfície que aumenta a presença de água na superfície levando ao enterramento dos grupos apolares.

Para os íons fluoreto ocorre o processo reverso, ou seja, há um aumento da área hidrofílica que pode ser explicado pela baixa adsorção dos íons fluoreto na superfície, que atuam basicamente na geração de um campo elétrico negativo na superfície. Na presença desse campo externo negativo, as cargas negativas dos grupos SO_3^- são repelidas mais fortemente, aumentando assim a interação intermonômeros responsável pelo aumento na área superficial hidrofílica.

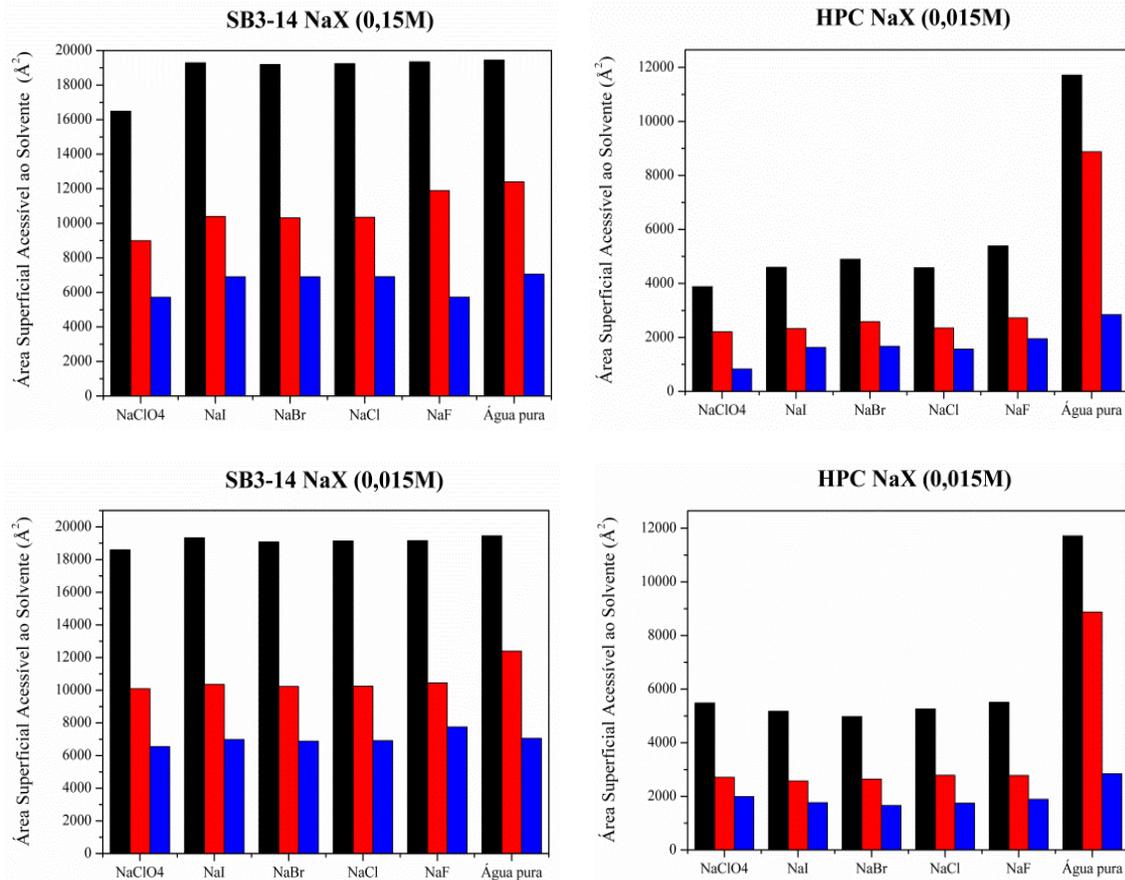


Figura 4-11: Área superficial acessível total (preto), hidrofílica (vermelho) e hidrofóbica (azul) das micelas SB3-14 e HPC na presença de ânions fluoreto (--), cloreto (--), brometo (--), iodeto (--), perclorato (-- em concentração de 0,15 mol L⁻¹ e 0,015 mol L⁻¹.

As áreas superficiais acessíveis ao solvente nas micelas HPC apresentam comportamento similar às micelas SB3-14, ou seja, ocorre a diminuição das áreas acessíveis (total, hidrofílica e hidrofóbica) no caso da adsorção dos íons perclorato e aumento das áreas superficiais na presença de íons fluoreto. Comparando os valores médios de área superficial total das micelas SB3-14 e HPC na presença de halogenetos e perclorato de sódio (Figura 4-11) observamos que as micelas SB3-14 apresentam área acessível até três vezes maior que nas micelas HPC, sendo a área hidrofílica predominante nas micelas de sulfobetaina. Nas micelas HPC as áreas hidrofílica e hidrofóbica são equivalentes, assim em comparação com as micelas SB3-14 há três vezes menos interação com os íons, que são responsáveis pelo enterramento dos grupos apolares causando aumentando nas interações hidrofóbicas (interações de van der Waals). O número de grupos carregados e o número de carbonos na cadeia alquílica são parâmetros importantes na descrição

da energia livre de micelização. Por exemplo, a maior exposição dos grupos carregados nas micelas SB3-14, ou seja, a maior área acessível hidrofílica pode estar relacionada com a maior estabilidade destas micelas e, conseqüentemente, explicar a menor estabilidade das micelas HPC frente à adição de íons.;

No caso da micela de HPC na presença de íons perclorato propomos que pela baixa presença dos grupos polares na superfície da micela (pequena área acessível hidrofílica), o aumento da força iônica não é suficiente para aumentar a área acessível hidrofílica (Figura 4-11) e, portanto, com o maior enterramento dos grupos apolares (diminuição da área hidrofóbica) ocorre a perda de monômeros e estabelecimento de uma nova micela com um menor número de agregação. Não conseguimos ainda observar este processo nas simulações atomísticas, no entanto, existem modelos como o de “*coarse-grained*” que permitem simular o efeito da adição de íons em micelas HPC em escalas de tempo de 1 μ s que poderia ser suficiente para observar a diminuição do número de agregação.

Tabela 4-5: Coeficiente de difusão (em $10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) para os monômeros de SB3-14 na presença de ânions halogenetos e perclorato em condições de alta força 0,15 mol L^{-1} (HighIF) e baixa força iônica 0,015 mol L^{-1} (LowIF).

Sistemas	HighIF	LowIF
SB3-14/NaF	0,0844	0,0902
SB3-14/NaCl	0,0517	0,0532
SB3-14/NaBr	0,0518	0,1078
SB3-14/NaI	0,0973	0,0953
SB3-14/NaClO ₄	0,0049	0,3382

Tabela 4-6: Coeficiente de difusão (em $10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) para os monômeros de HPC na presença de ânions halogenetos e perclorato em condições de alta força 0,15 mol L^{-1}

(HighIF) e baixa força iônica $0,015 \text{ mol L}^{-1}$ (LowIF).

Sistemas	HighIF	LowIF
HPC/NaF	0,0633	0,0251
HPC/NaCl	0,0616	0,0586
HPC/NaBr	0,0710	0,0571
HPC/NaI	0,0760	0,1172
HPC/NaClO ₄	0,0497	0,0419

Avaliamos os coeficientes de difusão dos monômeros que nos fornecem informações sobre a mobilidade dos monômeros no ambiente micelar. Nas tabelas 4-5 e 4-6 são apresentados os coeficientes de difusão dos monômeros nas micelas SB3-14 e HPC na presença de sais.

Os valores dos coeficientes de difusão dos monômeros da micela SB3-14 mostram que apenas no caso do íon perclorato a mudança na força iônica causa mudanças na mobilidade da micela. O aumento de 10 vezes na força iônica causa diminuição de 100 vezes na mobilidade dos monômeros indicando uma maior compactação.

Para as micelas SB3-14 observamos que quanto mais duro o ânion maior será a mobilidade dos monômeros (Tabelas 4-5 e 4-6). A maior dureza do ânion confere a este uma maior interação eletrostática, no entanto, a aproximação dos ânions à superfície é impedida pela alta repulsão destes com os grupos sulfato negativamente carregados que se encontram na superfície. Quanto mais mole o ânion melhor será a interação com os grupos amônio (ácidos moles) e menor será a repulsão com os grupos sulfatos da superfície. Assim os ânions moles como o perclorato conseguem acessar a superfície tornando a estrutura da micela mais rígida pela diminuição da mobilidade dos monômeros. A exceção são os íons iodeto que apresentam maior mobilidade que os íons cloreto. Vale ressaltar, no entanto que os cálculos de coeficiente de difusão em simulações de dinâmica molecular são prejudicados pela utilização de barostatos e termostatos

que comprometem os valores do coeficiente de difusão ao decorrer do tempo de simulação. Por este motivo utilizamos apenas os 2 ns iniciais para fazer as análises. No caso do íon iodeto a mudança na estrutura de elipsoide prolato para elipsoide oblato que ocorre no decorrer da simulação parece conferir inicialmente ao sistema uma maior mobilidade para permitir esta mudança.

Os monômeros da micela HPC são sensíveis à mudança de força iônica mostrando que a adição de sais pode romper as fortes interações intermonômeros que eram responsáveis pela reduzida mobilidade dos monômeros na micela neutra ($D = 6 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$). Assim, a adição de ânions diminui o número de agregação e conseqüentemente causa aumento na mobilidade dos monômeros. A pequena mudança no empacotamento da estrutura após a adição de íons é de se esperar, já que na micela HPC a contribuição eletrostática para a estabilização da micela parece ser o efeito majoritário, assim o efeito eletrostático dos ânions e cátions competem com as interações intramonômero. Esta diminuição da interação intramonômero na micela HPC parece ser responsável pela menor estabilidade desta micela comparada à micela SB3-14 em que as interações intramonômero parecem não ser o efeito mais relevante para o empacotamento micelar.

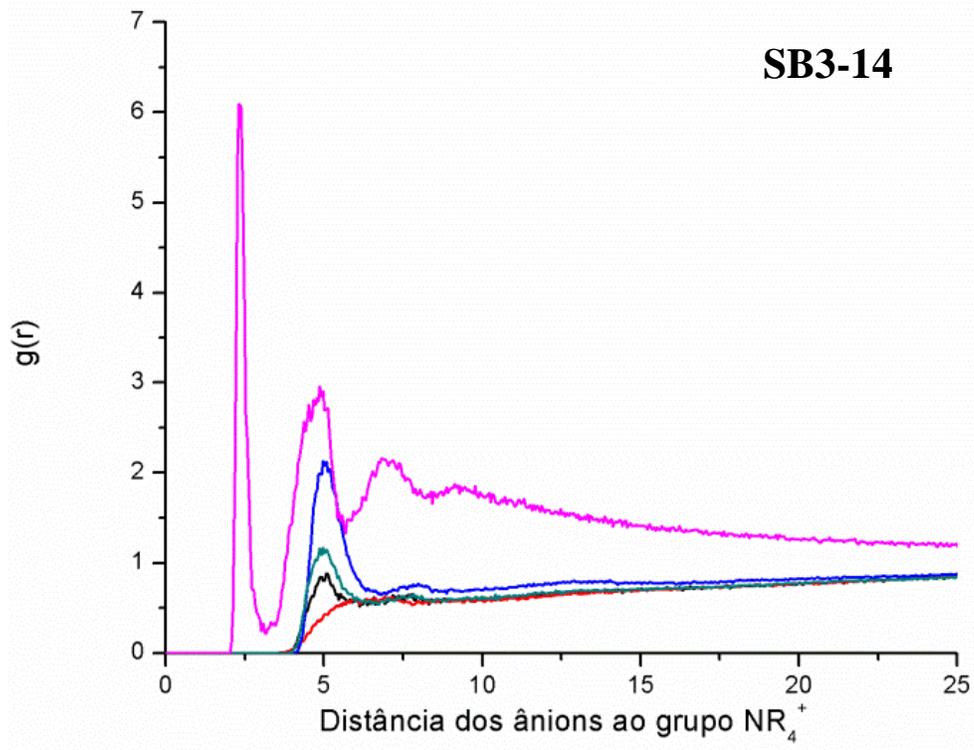
Analisando o efeito da adição de íons na micela SB3-14 mostramos que ocorre um empacotamento da estrutura micelar (mais evidente no caso do ânion perclorato) devido principalmente ao aumento da área superficial hidrofílica. Isto é explicado pela alta concentração de ânions dentro da estrutura micelar que promovem o aumento do número de moléculas de água na superfície e na estrutura micelar levando a intrusão de grupos apolares. Observamos que a diminuição na mobilidade dos monômeros é proporcional à moleza dos ânions, por exemplo, na presença dos íons perclorato, os monômeros apresentam mobilidade de até 100 vezes menor que na presença dos íons iodeto.

No caso das micelas HPC a baixa área superficial diminui bastante o efeito dos ânions na estrutura da micela. Podemos observar que a conseqüente perda de monômeros pela adição de sais causa pouca diminuição do raio de giro em torno de 11%, no entanto, a área acessível se mantém constante. Observamos que a mobilidade dos monômeros é pouco afetada pela natureza dos diferentes sais, no entanto, com relação ao sistema sem íons, a mobilidade na presença de íons é 10 vezes maior. Acreditamos que a alta solvatação dos grupos positivos torna insignificante o efeito da polarizabilidade dos ânions fazendo com que o aumento da mobilidade

dos monômeros com relação à estrutura na ausência dos íons seja equivalente para todos os ânions, ou seja, independente da natureza do sal.

Nas micelas SB3-14 este grupo amônio se localiza no interior da micela com distância média do grupo sulfonato de 2,2 Å sendo assim regiões do gráfico de função de distribuição radial muito próximas a superfície indicam que os íons se encontram dentro da estrutura micelar. A situação contrária é observada no monômero de HPC o grupo exposto ao solvente é o grupo amônio positivamente carregado e o grupo fosfato com carga negativa é interno a molécula. No entanto, é atribuída a ambas as micelas a adsorção preferencial de ânions na superfície.

Para entender como os ânions estão distribuídos próximos à superfície das micelas analisamos os gráficos de função de distribuição radial para os ânions (Figura 4-12). Observando a Figura 4-12 podemos concluir que somente os ânions perclorato conseguem penetrar na estrutura da micela e, conseqüentemente, interagir diretamente com o grupo amônio positivo. Nota-se ainda que além dos ânions perclorato interagirem diretamente com os grupos amônio internos da micela (2,3 Å) aparece uma segunda camada destes ânions próxima à superfície da micela (5 Å) e que corresponde à primeira camada de interação dos outros ânions estudados. Logo, na presença do perclorato a superfície da micela torna-se excessivamente negativa que é responsável pelos altos valores negativos de potencial zeta encontrados experimentalmente.



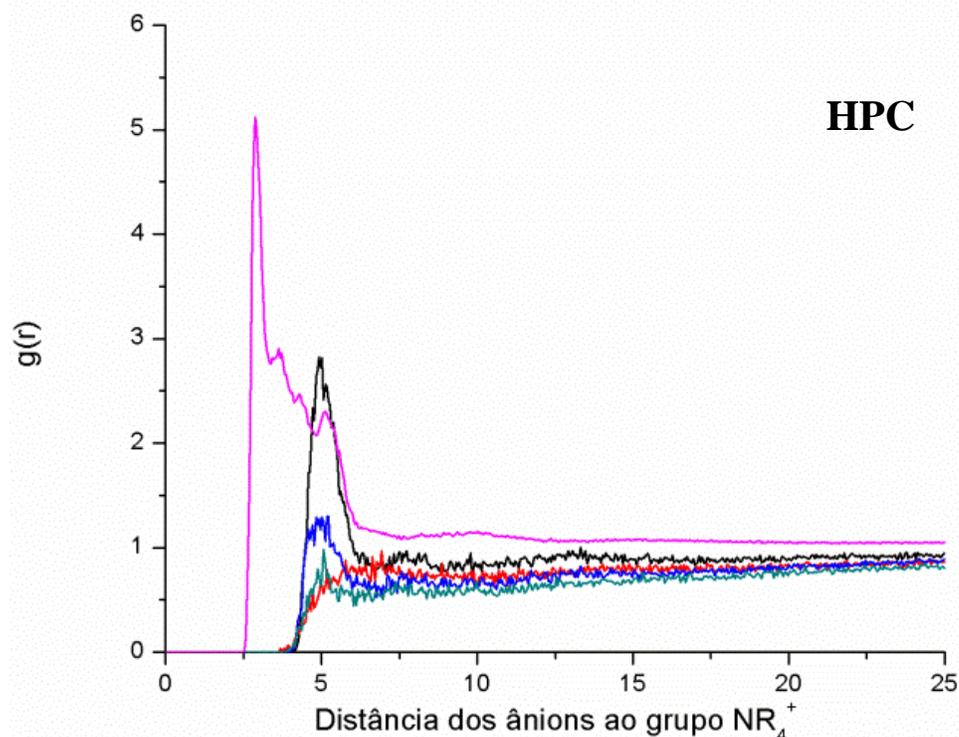


Figura 4-12: Função de distribuição radial de pares do ânion fluoreto (---), cloreto (---), brometo (---), iodeto (---), e perclorato (---) com relação ao grupo amônio nas micelas SB3-14 e HPC.

Nas micelas HPC, em que o grupo amônio é terminal, observamos que não há penetração dos íons na estrutura da micela, como observado no caso da micela SB3-14. De fato, os ânions perclorato estão próximos à superfície ($\sim 2,9$ Å) e em interação direta com o grupo amônio e, de modo similar à micela SB3-14, é encontrada uma segunda camada de ânions perclorato um pouco acima de 5 Å, próxima as primeiras camadas de interação dos outros ânions analisados.

O número de associação por camada de interação nos informa quantos ânions estão presentes em cada camada de interação, e é calculado pela integração dos picos no gráfico da função de distribuição radial. No caso da micela SB3-14 na presença de íons perclorato, na primeira camada são encontrados dois ânions e na segunda camada um pouco mais de 12 ânions, totalizando 14 ânions num raio de 5 Å da superfície da micela. Na micela HPC a primeira camada de interação possui 3 ânions e a segunda camada 4 ânions totalizando 7 ânions num raio de 5 Å da superfície da micela. Considerando que o número médio de ânions adsorvidos na micela SB3-14 é o dobro dos ânions adsorvidos na micela HPC, podemos inferir que o valor do potencial zeta da micela SB3-14 deve ser o dobro daquele da micela HPC e, de fato, nos trabalhos de Pribe e

colaboradores é observado que o potencial zeta da micela SB3-14 (-69.8 mV) é o triplo daquele na micela HPC (-19 mV). Esta diferença de $50,8$ mV corresponde a um desfavorecimento da adsorção do perclorato de $8,3$ kJ mol⁻¹ em micela HPC comparado a micela SB3-14 (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008). Podemos avaliar melhor estes valores de potencial zeta se levássemos em consideração que os íons negativos na micela SB3-14 são mais expostos e contribuem aditivamente ao potencial zeta negativo medido experimentalmente. Sendo assim a medida do número de íons próximos à superfície da micela parece ter uma alta correlação com os valores de potencial zeta.

Utilizamos ânions halogenetos e perclorato para entender a adsorção seletiva nas micelas de sulfobetaína e hexadecilfosforilcolina. A ordem de adsorção destes ânions nestas micelas segue a série de Hofmeister, em que ânions menos solvatados (mais moles) adsorvem mais fortemente que ânions fortemente solvatados (mais duros). Analisando a Figura 4-12 que mostra a distribuição destes ânions na superfície da micela podemos considerar a área do primeiro pico para calcular a quantidade de ânions na superfície sendo assim a ordem decrescente da adsorção nas duas micelas é: $F^- < Cl^- < Br^- < I^- < ClO_4^-$, que é a ordem encontrada na série de Hofmeister para a magnitude de adsorção destes ânions. Integrando o gráfico até 10 Å e comparando relativamente ao íon fluoreto temos que as proporções para a micela SB3-14 é: $1 (F^-) : 1,2 (Cl^-) : 1,3 (Br^-) : 1,7 (I^-) : 4,7 (ClO_4^-)$ e para a micela HPC é: $1 (F^-) : 1,2 (Cl^-) : 1,3 (Br^-) : 2,0 (I^-) : 4,0 (ClO_4^-)$. Podemos observar que comparativamente, os íons perclorato estão em proporção quatro vezes maior que os íons fluoreto, cloreto e brometo e duas vezes maior que os íons iodeto em ambas as micelas.

O efeito camaleão é definido pela característica da micela em adsorve diferentemente ânions e cátions. Observa-se que este efeito é indiferente à disposição dos grupos polares nas micelas e é muito mais efetivo quando a parte positiva da molécula se encontra no interior da micela. Acreditamos que o enterramento do grupo positivo na micela SB3-14, por exemplo, causa um aumento da interação intermonômeros e por este motivo a superfície é pouco carregada e não ocorre atração de cátions. Somente quando os ânions provenientes do sal interagem com os grupos amônio estas interações intermonômeros são diminuídas ou até perdidas e ocorre o aumento do número de espécies negativas na superfície que são responsáveis pela atração dos cátions. No caso da micela HPC, a carga positiva está exposta e a carga negativa encontra-se no interior da micela. Na ausência de íon, é observada a penetração de moléculas de água na micela

HPC que interagem com o grupo fosforil diminuindo, portanto, a interação intermonômeros, expondo assim ainda mais os grupos amônio na superfície. Assim a superfície tem capacidade de adsorver ânions e posterior captura dos cátions.

A penetração efetiva dos íons perclorato é facilitada principalmente pela menor solvatação deste ânion. E mesmo na superfície da micela o número de íons perclorato é superior ao número de íons iodeto, por exemplo. Entendemos que a baixa solvatação e alta polarizabilidade (implícita nos parâmetros utilizados) são responsáveis pela forte interação com a região positiva da micela e, portanto, pela adsorção destes ânions na superfície.

A simulação de dinâmica molecular se mostrou uma ferramenta poderosa na descrição do fenômeno da adsorção dos ânions descrevendo de maneira eficiente a série de Hofmeister e a adsorção seletiva de ânions em micelas zwitteriônicas fornecendo informações estruturais importantes para o entendimento do processo de adsorção e da dinâmica das micelas SB3-14 e HPC.

No estudo da micela de sulfobetaina (SB3-14) mostramos que a alta estabilidade observada deve estar intrinsicamente ligada ao fato desta micela sofrer pouco o efeito dos ânions haja vista a mobilidade dos monômeros na micela. Além disto, a micela SB3-14 não parece depender da interação entre os grupos carregados para a manutenção da estrutura, apesar de este ser um efeito relevante, em que a maior distância entre os grupos carregados confere uma menor efetividade desta interação diferentemente da micela HPC.

Na análise das áreas acessíveis para a micela HPC mostramos que a adsorção dos ânions modifica significativamente a área superficial hidrofílica, que no sistema ausente de íons é duas vezes menor que a área hidrofóbica. No entanto, na presença de íons, as áreas superficiais (hidrofóbica e hidrofílica) se tornam equivalentes. Este resultado é muito importante, pois mostra que o efeito dos íons em solução não somente modifica a eletrostática da superfície da micela, mas também causa mudanças estruturais importantes que podem ser utilizadas para a catálise de reações químicas. As áreas superficiais da micela SB3-14 sofrem muito pouco o efeito dos ânions, exceto os íons perclorato que ao entrarem na estrutura micelar conferem uma maior rigidez e diminui de maneira razoável a área superficial total.

4.3 Adsorção de cátions em micela SB3-14

Os efeitos de sais contendo cátions com diferentes cargas (+1 e +3) foram também avaliados por simulações atomísticas. Utilizamos percloratos de metais alcalinos (Li^+ , Na^+ e K^+) e de lantanídeos (Eu^{3+} e La^{3+}) em concentração de $0,15 \text{ mol L}^{-1}$ para avaliar mudanças estruturais e dinâmicas na micela SB3-14 assim como entender o processo de adsorção que em alguns casos podem alterar significativamente o ambiente catalítico da micela.

Priebe e colaboradores (PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2012) mostraram que potencial zeta da micela SB3-14 sofre mudança considerável em soluções contendo sais de cátions mono, di e trivalentes, comparado ao da micela na ausência de íons (Figura 4-13). Por exemplo, cátions trivalentes levam à variações do potencial zeta de até -28 mV diminuindo consideravelmente o caráter negativo da superfície da micela. Os cátions divalentes perturbam o potencial zeta em menor extensão (-18 mV) quando comparados aos cátions trivalentes. Já os cátions monovalentes parecem afetar pouco a superfície da micela levando a pequenas mudanças no potencial zeta (-8 mV).

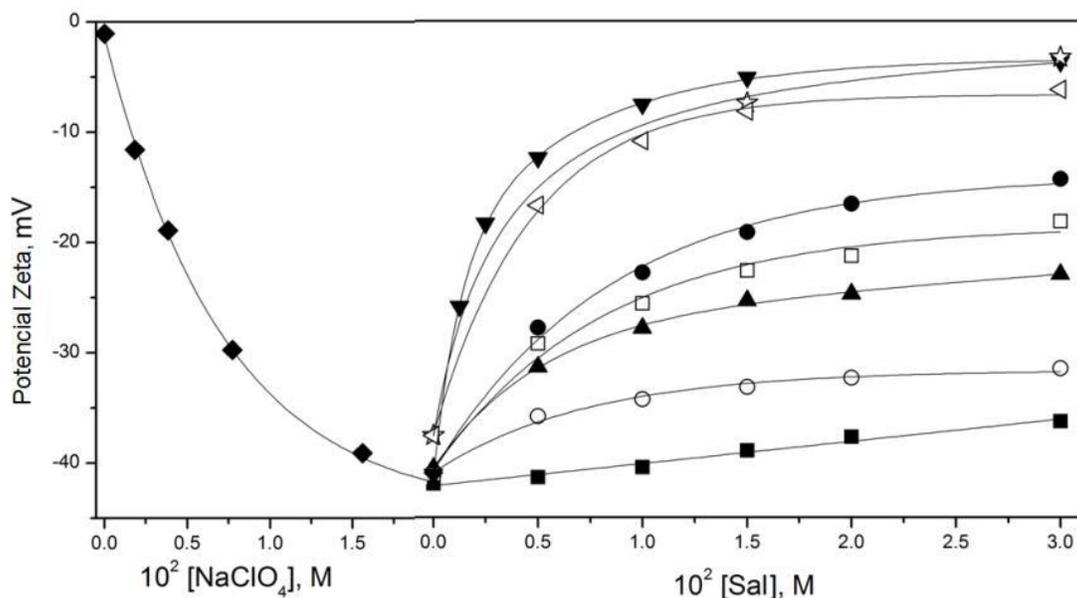


Figura 4-13: Efeito da adição de NaClO_4 (◆) no potencial zeta da micela SB3-14 ($0,05 \text{ mol L}^{-1}$). Efeitos da adição de sais de (■) LiCl ; (○) CsCl ; (●) BeCl_2 ; (▲) MgCl_2 ; (□) CaCl_2 ; (▼) AlCl_3 ; (\triangleleft) LaCl_3 ; (☆) ErCl_3 no potencial zeta da micela SB3-14 ($0,05 \text{ mol L}^{-1}$) na presença de NaClO_4 ($0,020 \text{ mol L}^{-1}$) e HClO_4 ($0,010 \text{ mol L}^{-1}$). Adaptado da referência [(PRIEBE, SOUZA, *et al.*, 2009)].

Como os comportamentos dos sistemas contendo cátions com diferentes valências parecem ser bem distintos, analisamos separadamente o efeito da interação dos cátions mono e trivalentes com a micela SB3-14.

4.3.1 Cátions Monovalentes

A análise do raio de giro da micela SB3-14 (Figura 4-14) na presença de sais de perclorato de metal alcalino (Li^+ , Na^+ e K^+) mostra pouca mudança quando comparado àquele da micela na ausência de íon, ou seja, ocorre pouca mudança no volume do agregado.

Considerando o desvio padrão da média, os valores médios dos raios de giro efetivos totais (23,9 Å) e de giro hidrofóbicos são similares, isto é, são independentes do perclorato de metal alcalino em soluções. Comparando com os resultados da medida do diâmetro hidrodinâmico por espalhamento de luz (~24 Å para todos os sistemas) nossos resultados para os raios de giro estão em ótimo acordo.

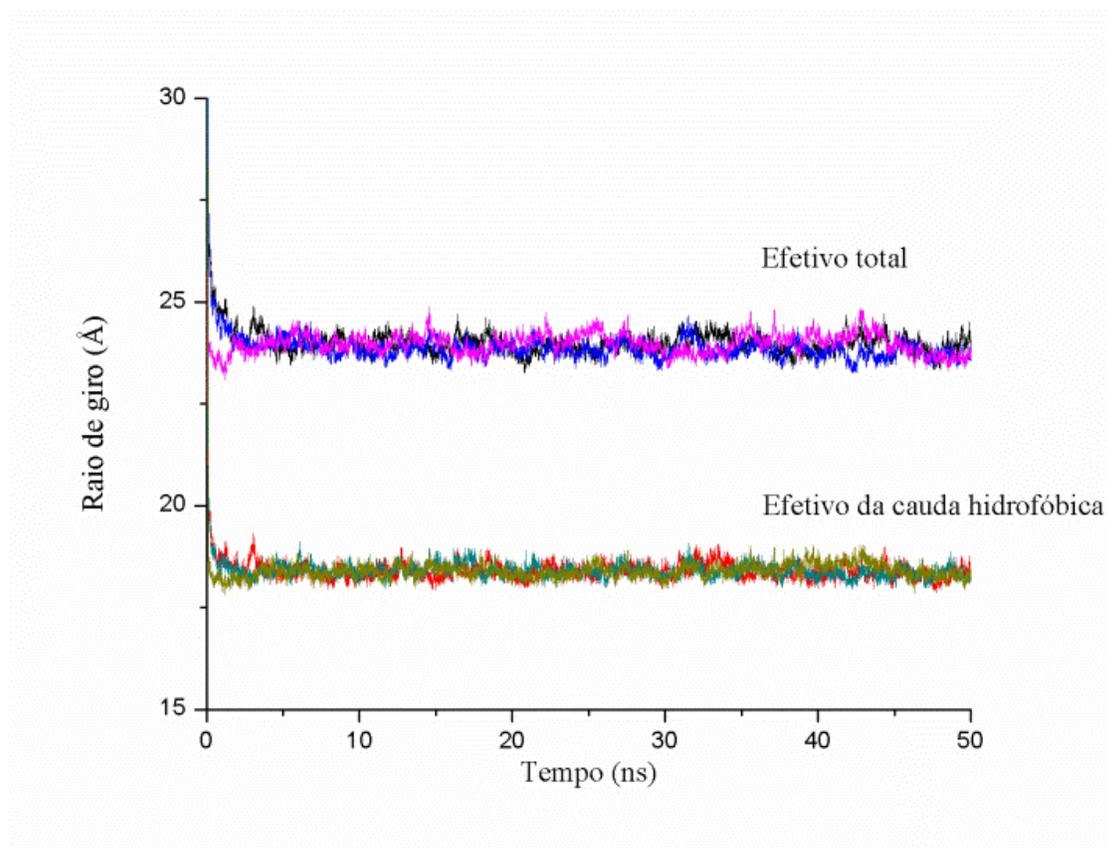


Figura 4-14: Raio de giro efetivo total e raio de giro efetivo da cauda hidrofóbica da micela SB3-14 na presença de $0,15 \text{ mol L}^{-1} \text{ MClO}_4$ com $M = \text{Li}, \text{Na}$ e K . Raio de giro

total da micela SB3-14 na presença de LiClO_4 (--), de NaClO_4 (--) e de KClO_4 (--). Raio de giro efetivo da cauda hidrofóbica na presença de LiClO_4 (--), de NaClO_4 (--) e de KClO_4 (--).

A pequena diferença entre o raio de giro e o raio hidrodinâmico experimental deve-se aos pequenos valores de excentricidade (0,08-0,09) que indicam a manutenção da estrutura esférica. Os valores das razões dos momentos de inércia indicam a mesma estrutura de elipsoide oblato obtida da estrutura da micela SB3-14 na ausência de íons (Tabela 4-7).

Tabela 4-7: Propriedades estruturais (componentes principais de inércia e excentricidade) da micela SB3-14 na presença de $0,15 \text{ mol L}^{-1} \text{ MClO}_4$ com $\text{M} = \text{Li}, \text{Na}$ e K .

	SB3-14/ LiClO_4	SB3-14/ NaClO_4	SB3-14/ KClO_4
I_1/I_3	$1,202 \pm 0,072$	$1,189 \pm 0,068$	$1,201 \pm 0,074$
I_1/I_2	$1,079 \pm 0,042$	$1,077 \pm 0,043$	$1,079 \pm 0,044$
I_2/I_3	$1,119 \pm 0,071$	$1,104 \pm 0,059$	$1,114 \pm 0,065$
ϵ	$0,095 \pm 0,036$	$0,088 \pm 0,032$	$0,094 \pm 0,035$

O raio de giro e os valores de excentricidade e momentos de inércia fornecem informações sobre a forma da micela, no entanto, não fornecem informações sobre as características da superfície das micelas. Para obter informações sobre a química da superfície da micela calculamos a área superficial acessível ao solvente separando as contribuições hidrofílicas e hidrofóbicas (Figura 4-15).

Observa-se que na Figura 4-15 que as áreas superficiais acessíveis ao solvente totais em todos os sistemas são muito similares com valores médios em torno de 16000 \AA^2 . A diferenciação

dos sistemas se dá pela área superficial hidrofílica que varia da seguinte forma: SB3-14/LiClO₄ (12.165 Å²) > SB3-14/NaClO₄ (8.922 Å²) > SB3-14/KClO₄ (8.822 Å²) a maior área superficial hidrofílica no caso da micela SB3-14 na presença de LiClO₄ pode ser atribuída a maior penetração do cátion Li⁺ na superfície da micela que permite maior interação com a cabeça polar expondo-a ao solvente e aumentando assim a área hidrofílica.

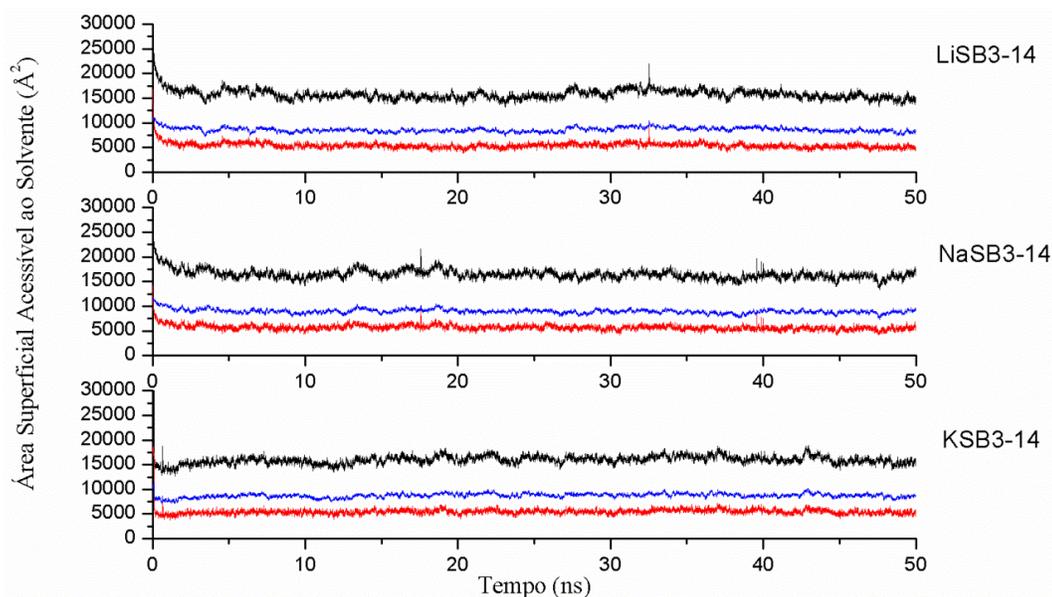


Figura 4-15: Área superficial acessível total (preto), hidrofóbica (vermelho) e hidrofílica (azul) para micela SB3-14 na presença de 0,15 mol L⁻¹ MClO₄ com M = Li (LiSB3-14), Na (NaSB3-14) e K (KSB3-14).

Para avaliar a estrutura dos ânions e cátions nas vizinhanças da micela calculamos a função de distribuição radial de pares para os íons com relação aos respectivos grupos de carga oposta no monômero das micelas (Figura 4-15). Podemos observar na Figura 4-15 que o cátion Li⁺ apresenta maior penetração na superfície da micela (~1.5 Å) principalmente devido ao menor raio iônico o que corrobora com o aumento da área superficial hidrofílica observado. O número de associação por monômero (AN) obtido pela integração da função de distribuição radial até 10 Å é 0,20 para o Li⁺, 0,23 para o Na⁺ e 0,27 para o K⁺. A concentração ligeiramente maior de íons K⁺ na superfície se deve à sua menor energia de hidratação. Da mesma forma, a maior solvatação dos íons Li⁺ acarreta menor proporção destes íons na superfície.

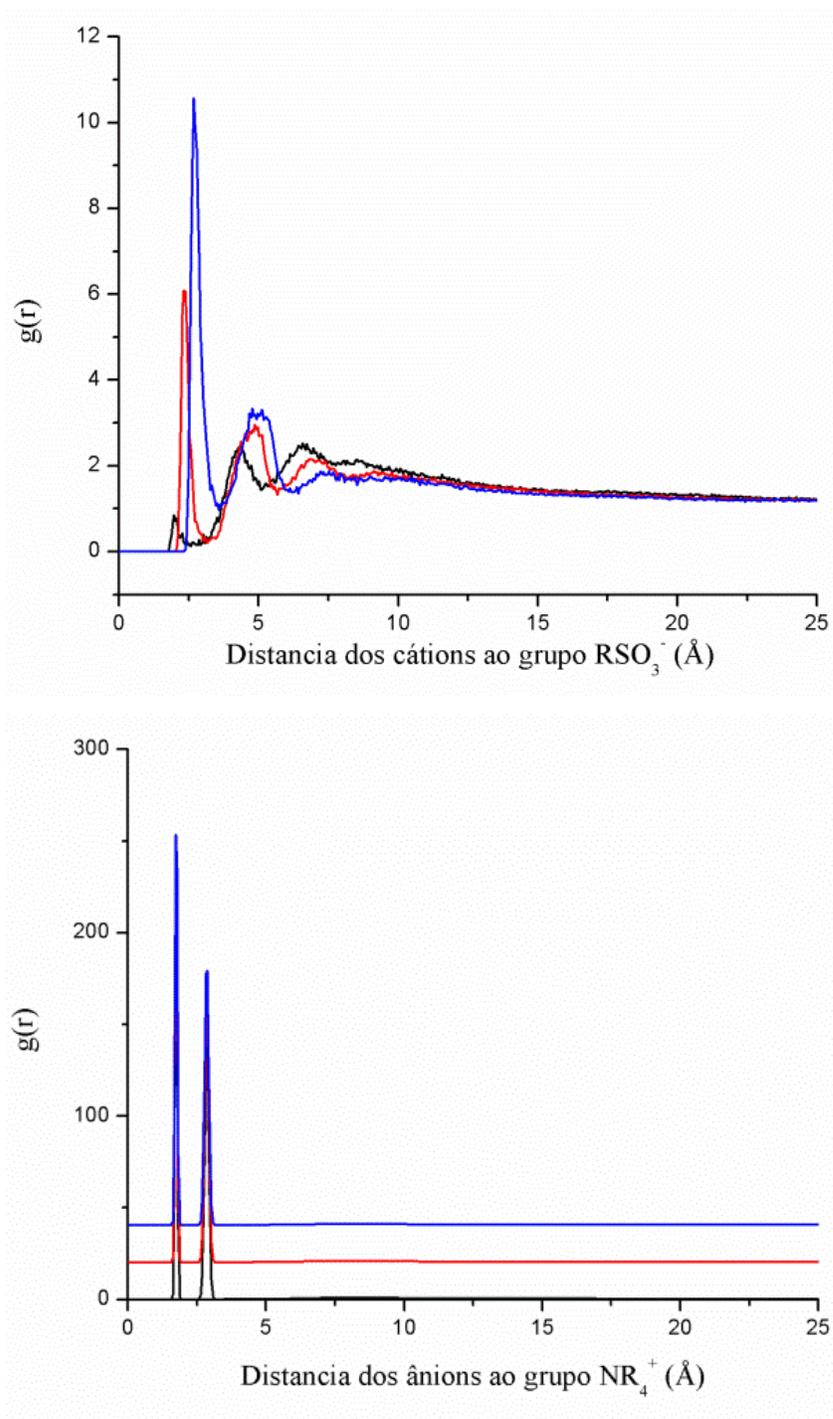


Figura 4-16: Função de distribuição radial de pares, $g(r)$, dos cátions Li^+ (—), Na^+ (---) e K^+ (---) com relação ao grupo SO_3^- da micela SB3-14 (esquerda) e dos ânions perclorato com relação ao grupo NR_4^+ da micela SB3-14 (direita) na presença de LiClO_4 (—), NaClO_4 (---) e KClO_4 (---). No caso da função de distribuição radial de pares para os ânions perclorato os gráficos são similares, sendo assim deslocamos por um fator de 20 em $g(r)$ para melhor visualização.

Observamos que a adsorção do ânion perclorato é insensível à natureza do cátion. Uma primeira camada de ânions adsorvidos é observada em 1,8 Å que concentra metade dos ânions presentes em solução (Figura 4-15). Na segunda camada (3 Å) concentra-se praticamente todos os outros ânions perclorato e em 9 Å se encontra uma pequena camada estruturada. De fato, sobrepondo os gráficos das funções de distribuição entre pares para os cátions e ânions é possível propor um modelo para as camadas de íons adsorvidas na superfície da micela SB3-14. Interagindo diretamente com o grupo amônio se encontra a primeira camada de ânions adsorvidos, seguida de uma camada de cátions adsorvidos que interage diretamente com o grupo sulfonato, e posteriormente uma camada adicional de ânions que interage com os cátions presentes na segunda camada (Figura 4-16).

Okada e colaboradores (OKADA e PATIL, 1998) já haviam proposto a presença de uma camada compacta de íons perclorato ao redor da micela, levando assim a um excesso de cargas negativas, para explicar a alta separação das micelas por eletroforese em etanol e pireno. De fato, os resultados obtidos por simulação computacional atomística e modelo proposto são compatíveis com estas observações experimentais, e também explicam os valores muito negativos do potencial zeta observados por Priebe e colaboradores (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008) para a micela na presença de sais de perclorato. Vale ressaltar que nos experimentos de Okada e colaboradores a presença de íons cloreto (base dura) promove um deslocamento bem menor no eletroferograma, por este motivo foi escolhido o contra-íon perclorato para avaliar o efeito dos cátions.

A compactação dos ânions independe da natureza do cátion monovalente, no entanto, pode-se observar na Figura 4-16 que a camada de íons é mais difusa quanto menor for a energia de solvatação do cátion, isto é, quanto menor for a interação das moléculas de água ao cátion.

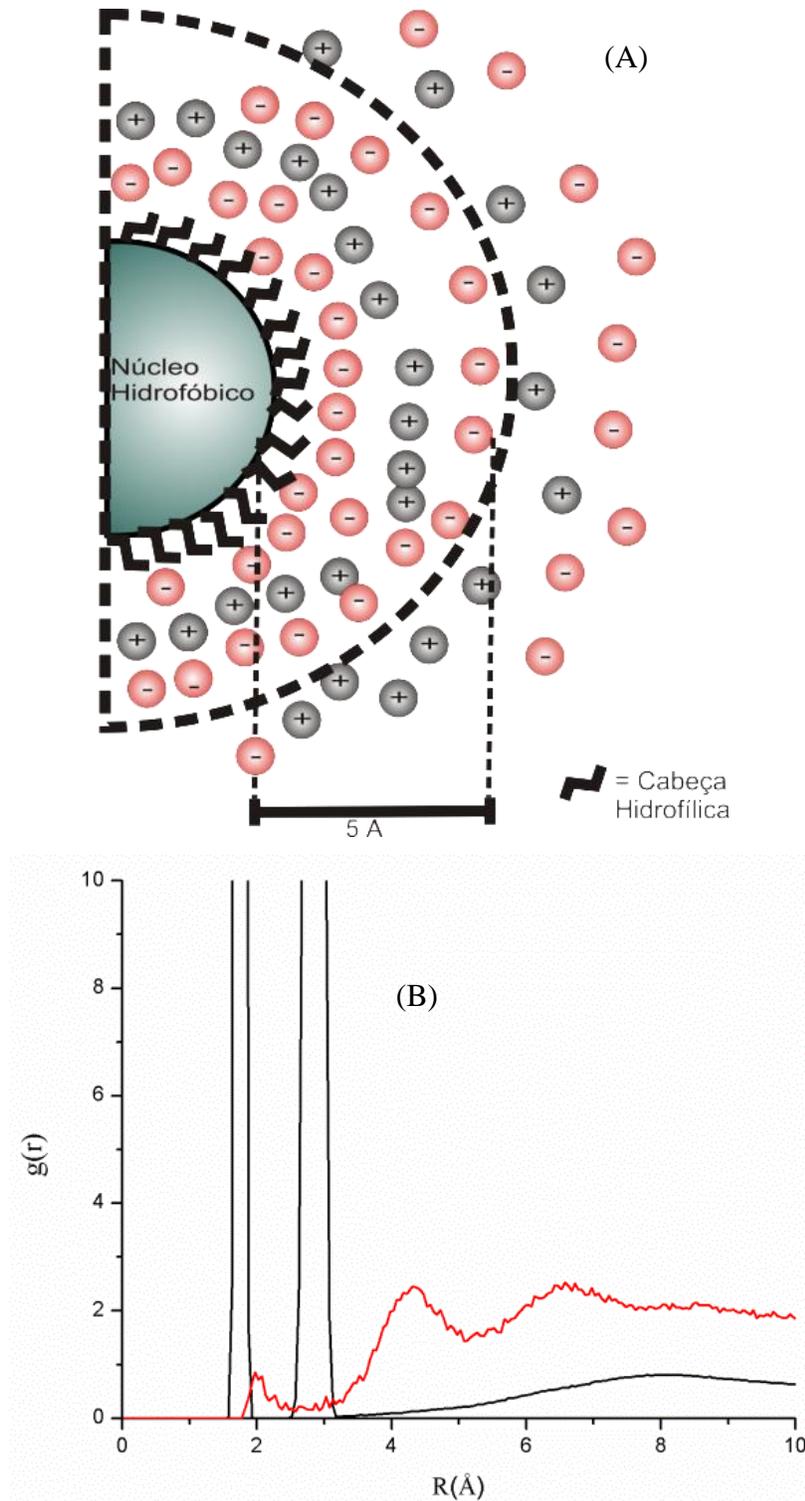


Figura 4-17: Representação do modelo proposto (A) para as camadas de íons até 10 Å da superfície da micela SB3-14 baseado no gráfico de sobreposição das funções de distribuição radial de cátions e ânions (B) em que os cátions são representados pela curva em preto e os ânions pela curva em vermelho.

O número de associação dos ânions perclorato por monômero obtido da integração da função de distribuição radial até 10 Å é aproximadamente 0,9, ou seja, sendo todas as cargas positivas da micela estão praticamente neutralizadas. Comparativamente aos valores obtidos para os números de associação dos cátions, o número de ânions presentes é quatro a cinco vezes maior.

4.3.2 Cátions Trivalentes

Analizamos dois cátions trivalentes pertencente à série dos lantanídeos: La^{3+} e Eu^{3+} . A utilização de outros cátions trivalentes (por exemplo, Al^{3+}) é difícil principalmente pela escassez de parâmetros. No trabalho de Baaden e colaboradores (BAADEN, BERNY, *et al.*, 2000) estão apresentados e descritos os parâmetros para os íons La^{3+} e Eu^{3+} . Estes parâmetros foram desenvolvidos para tratar complexos (compostos de coordenação), no entanto, estão em concordância para o comportamento destes íons em água. Devido à diferença de raio iônico, a densidade de carga superficial é bem distinta entre os íons lantanídeos e, portanto, o poder de polarização destes íons é diferente (Apêndice A.1.1). Por exemplo, o La^{3+} polariza os vizinhos menos que o Eu^{3+} .

As estruturas obtidas após 100 ns de simulação estão apresentadas na Figura 4-18.

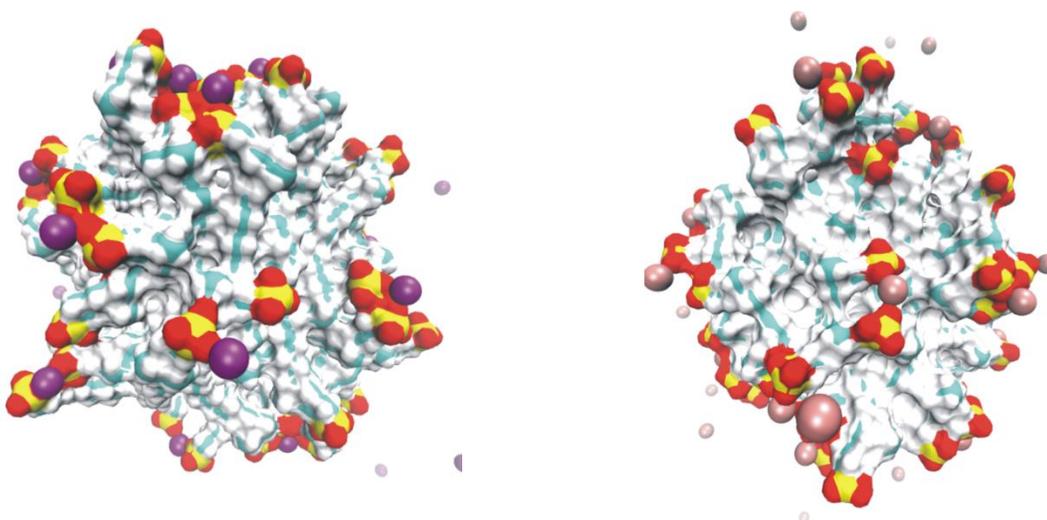


Figura 4-18: Representação da superfície da micela SB3-14 na presença de Eu^{3+} (à esquerda) e La^{3+} (à direita). As cores dos átomos são: vermelho (oxigênio), verde claro (cloro), verde escuro (carbonos), amarelo (enxofre), roxo (íons Eu^{3+}) e rosa (íons La^{3+}). As moléculas de água e os íons perclorato foram removidos para melhor visualização.

Podemos observar que no caso da micela contendo íons Eu^{3+} ocorre grande mudança na superfície e estrutura da micela, em que é possível observar o aumento da área hidrofóbica pela emersão da cauda apolar devido à deformação causada pela interação de três monômeros com o cátion trivalente. Para o La^{3+} a estrutura globular se mantém, pois, a interação é mais fraca e a adsorção na superfície é menor. Os íons La^{3+} comparados ao Eu^{3+} parecem apresentar mais afinidade à água do que aos oxigênios carregados do grupo sulfonato nas micelas.

O raio de giro efetivo total e da cauda hidrofóbica foram calculados para a micela SB3-14 na presença de íons európio e lantânio e são apresentados na Figura 4-19.

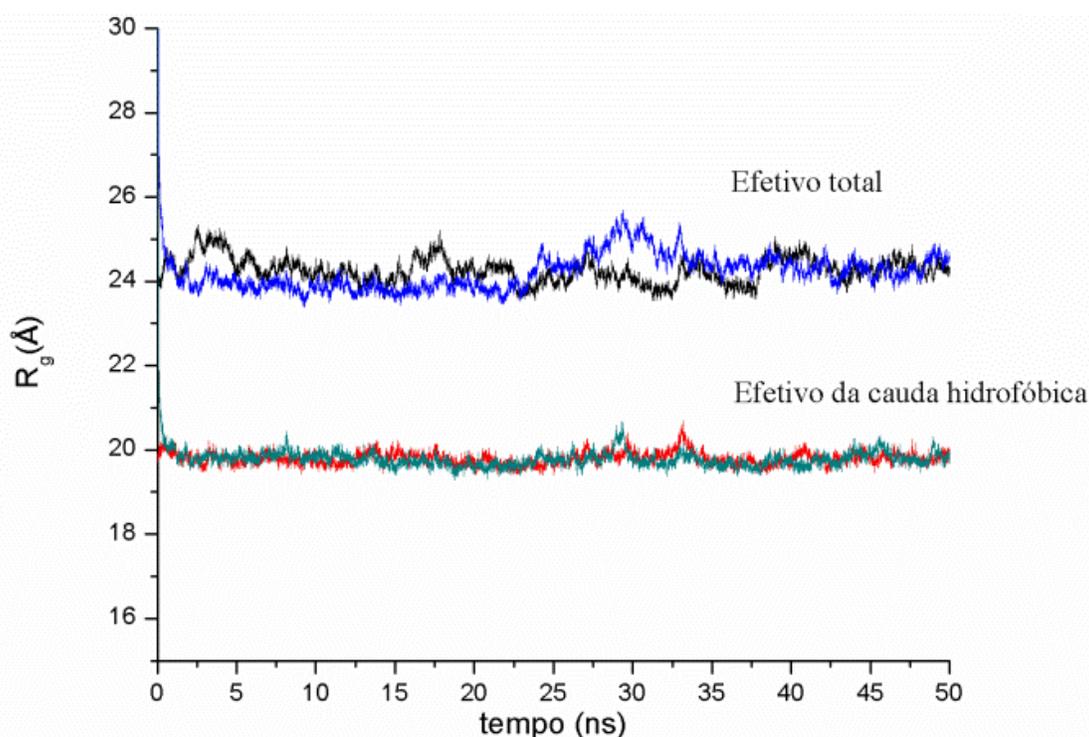


Figura 4-19: Raio de giro efetivo total da micela SB3-14 na presença de Eu^{3+} (---) e La^{3+} (---) e raio de giro efetivo da cauda hidrofóbica da micela SB3-14 na presença de Eu^{3+} (---) e La^{3+} (---).

Os valores médios do raio de giro hidrofóbico para a micela SB3-14 na presença de Eu^{3+} e La^{3+} são 19,7 e 19,8 Å, respectivamente. Isto mostra que o núcleo hidrofóbico se comporta de maneira similar à micela na ausência dos íons e, portanto, os arranjos dos grupos hidrofóbicos devem ser similares. Os valores médios do raio de giro total: 24,4 Å para SB3-14/ Eu^{3+} e 24,2 Å para SB3-14/ La^{3+} estão em concordância com os valores obtidos para a micela SB3-14 na ausência de íons. Isto mostra que apesar da mudança na disposição dos grupos polares na

superfície micela, ainda é mantida uma estrutura parcialmente globular. Esta observação é corroborada pelo valor das excentricidades próximos ao zero: 0,11 para SB3-14/Eu³⁺ e 0,08 para SB3-14/La³⁺, mostrando a tendência à forma globular. De fato, podemos observar que a micela contendo íons európio apresenta menor tendência globular com relação à micela contendo íons lantânio, devido à maior interação com a micela observada no caso dos íons Eu³⁺.

Os valores das razões dos momentos de inércia (Tabela 4-8) mostram a tendência de uma estrutura em elipsoide prolato ($I_1/I_3 < 1$) no caso do La³⁺ diferentemente da micela normal SB3-14 que apresentava estrutura em elipsoide oblato. De fato, as poucas interações com três monômeros que ocorre da interação com o cátion trivalente favorece uma estrutura mais alongada com os monômeros mais distribuídos em um único eixo.

Tabela 4-8: Propriedades estruturais (componentes principais de inércia e excentricidade) da micela SB3-14 na presença de íons La³⁺ e Eu³⁺.

	SB3-14/La ³⁺	SB3-14/Eu ³⁺
I_1/I_3	0,910 ± 0,046	1,201 ± 0,074
I_1/I_2	0,927 ± 0,033	1,079 ± 0,044
I_2/I_3	0,844 ± 0,048	1,114 ± 0,065
ε	0,1054 ± 0,039	0,087 ± 0,032

A alta interação dos grupos polares com os cátions trivalentes permite a protrusão dos grupos hidrofóbicos que estavam no núcleo da micela. Podemos observar este efeito na Figura 4-20 que apresenta a variação área superficial acessível ao solvente (total, hidrofóbica e hidrofílica) em função do tempo de simulação para as micelas SB3-14/La³⁺ e SB3-14/Eu³⁺.

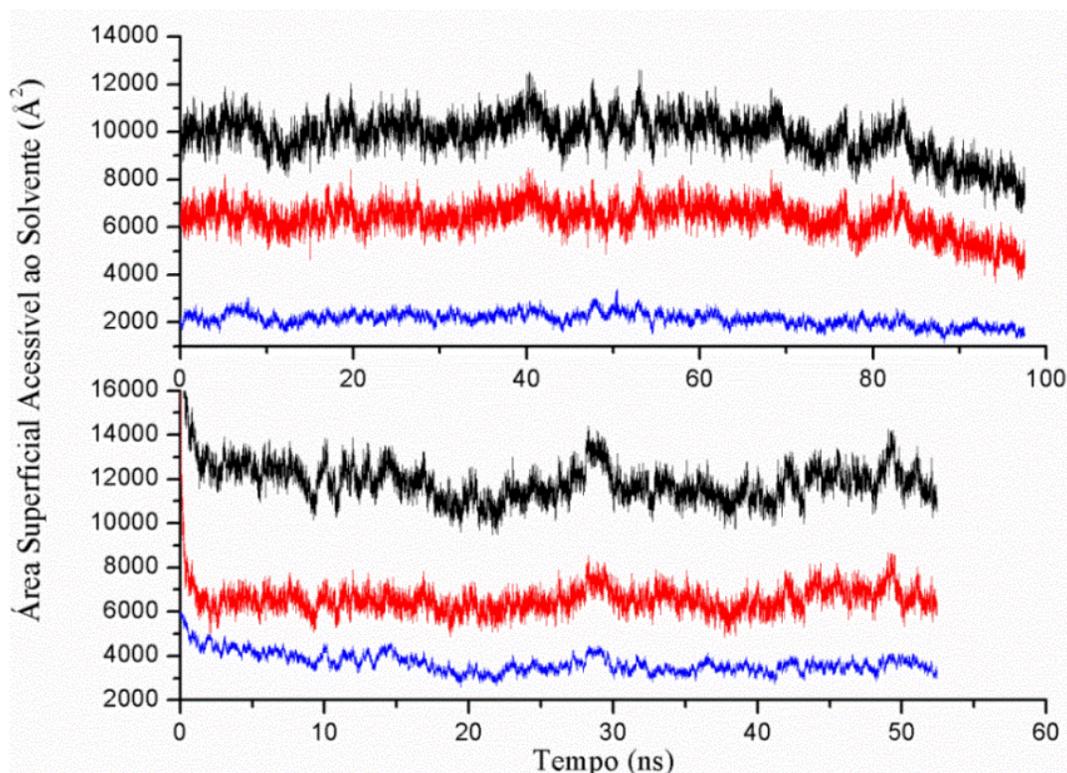


Figura 4-20: Área superficial acessível total (preto), hidrofóbica (vermelho) e hidrofílica (azul) para a micela SB3-14 na presença dos cátions Eu^{3+} (em cima) e La^{3+} (em baixo). Em que no caso do Eu^{3+} é mostrado a área superficial nos 100 ns visando evidenciar a mudança após 90 ns. No caso do La^{3+} mostramos apenas os 50 ns iniciais da simulação em que as áreas superficiais já se mantêm em torno da média.

A micela na presença de íons La^{3+} apresenta área superficial mais elevada devido principalmente ao aumento da área superficial hidrofóbica. Na simulação observamos que a interação dos íons lantânio com a superfície expõe os grupos hidrofóbicos ao solvente, pois a atração eletrostática quebra a distribuição globular dos monômeros formando poucos aglomerados com três ou dois monômeros interagindo com o íon positivo. No caso do íon Eu^{3+} o mesmo acontece, no entanto, o íon európio se encontra mais próximo à superfície e interage mais fortemente com os oxigênios dos grupos sulfato fazendo assim com que praticamente todos os monômeros se reorganizem em complexos do tipo $[\text{Eu}^{\text{III}}(\text{monômero})_3]$. Assim, a estrutura perde muito em área superficial total, no entanto, apresenta uma maior razão área hidrofílica/área hidrofóbica comparada à micela na presença de íons La^{3+} .

É interessante notar que após 90 ns de simulação ocorre diminuição da área superficial hidrofóbica na micela SB3-14 na presença de Eu^{3+} , enquanto a área superficial hidrofílica sofre

pouca diminuição. Observando com cuidado as estruturas após 90 ns é possível notar que ocorrem rearranjos como ilustrados na Figura 4-21.

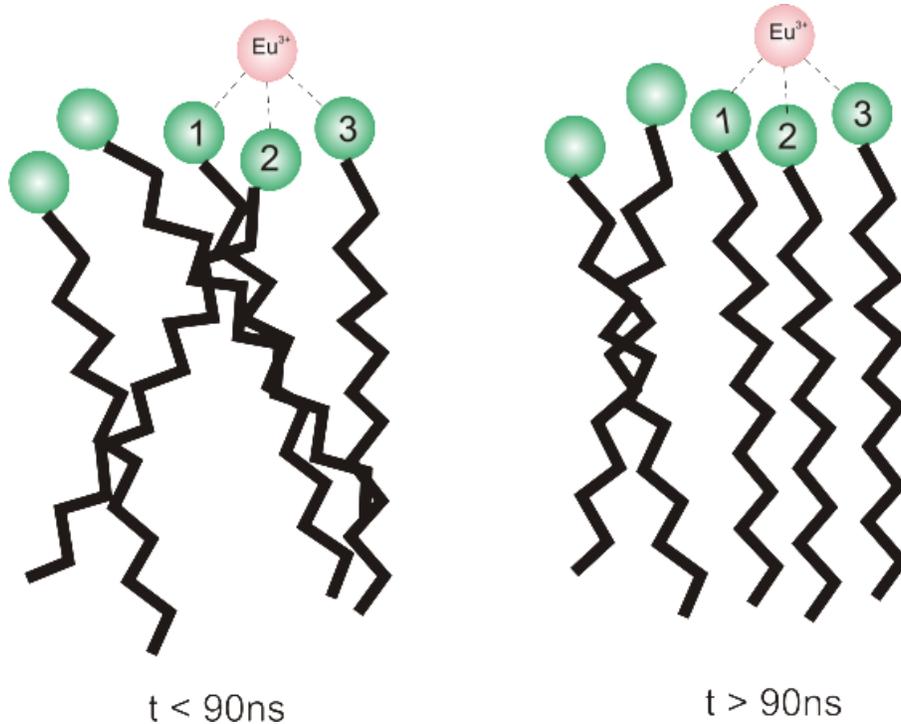


Figura 4-21: Rearranjos dos monômeros da micela SB3-14 na presença de íons Eu^{3+} .

O complexo formado pelo íon Eu^{3+} com três monômeros de sulfobetaina [$\text{Eu}^{\text{III}}(\text{monômero})_3$] induz à protrusão da cauda hidrofóbica, aumentando assim a área superficial hidrofóbica. Para diminuir a força hidrofóbica ocorre o rearranjo destes grupos no complexo, de modo a obter uma maior interação hidrofóbica entre os monômeros pertencentes ao complexo. De fato, esta é a única propriedade avaliada que varia significativamente na simulação, portanto, será necessário um maior tempo de simulação para verificar o efeito deste rearranjo no número de agregação, fase, e disposição dos grupos na superfície. Preliminarmente, podemos inferir que este rearranjo não deve alterar muito o número de agregação ou até mesmo a fase, pois todos os outros parâmetros estruturais se mantiveram constantes. Quanto à disposição dos grupos na superfície, espera-se uma menor área superficial total devido a maior agregação dos grupos polares em relação aos cátions monovalentes que apresentam área superficial bem próxima ao da micela SB3-14 na ausência de íons.

A micela SB3-14 na presença de íons La^{3+} não apresenta diminuição da área superficial, pois a interação $\text{La}^{3+}\cdots$ monômero parece ser bem mais fraca possibilitando a quebra e formação das interações continuamente durante a simulação. Considerando que o raio iônico do La^{3+} (118 pm, para número de coordenação 8) é maior que o do Eu^{3+} (101 pm, para número de coordenação 8) (LIDE, 2009). Podemos explicar esta maior interação do íon Eu^{3+} devido ao menor raio iônico do Eu^{3+} que dará uma maior densidade de carga compara a do íon La^{3+} . A maior densidade de carga fornece interações mais forte com as cargas negativas dos átomos de oxigênio do grupo polar do monômero, propiciando a formação do complexo $[\text{Eu}^{\text{III}}(\text{monômero})_3]$ com elevado tempo de residência. Enquanto que a diminuição densidade de carga devido ao maior raio do íon La^{3+} desfavorece essas interações e leva à formação de complexos $\text{La}^{3+}\cdots$ monômero muito lábeis.

A função de distribuição radial permite avaliar a penetração dos cátions na superfície e a quantidade de cátions presentes por camada, as quais estão apresentadas na Figura 4-22. Podemos observar que as funções de distribuições radiais dos cátions e ânions são bem distintas na presença dos cátions La^{3+} e Eu^{3+} (Figura 4-21). Apesar dos gráficos da função de distribuição radial dar a impressão de que os íons La^{3+} se concentram mais próximos à superfície do que os íons Eu^{3+} , o número de associação calculado pela integração até 5,0 Å fornece o dobro da quantidade de íons Eu^{3+} comparada à dos íons La^{3+} . Sendo assim a ordem de adsorção é $\text{La}^{3+} < \text{Eu}^{3+}$. Acreditamos que a menor solvatação, o menor raio iônico e a maior interação com os oxigênios do grupo sulfato favorecem a adsorção de íons Eu^{3+} comparado ao íon La^{3+} .

Diferentemente dos casos dos íons monovalentes, a adsorção dos ânions perclorato muda consideravelmente pela presença de cátions trivalentes. No caso dos íons Eu^{3+} é possível notar a alta penetração de ânions perclorato, enquanto que na presença dos íons La^{3+} , os ânions perclorato apresentam-se mais dispersos entre 5,0-10,0 Å. A compactação dos ânions na presença dos cátions Eu^{3+} é característica do maior potencial eletrostático positivo gerado por estes cátions que estão mais fortemente ligados os oxigênios do grupo sulfonato e, portanto, mais persistentes e presentes na superfície. Os íons La^{3+} por interagirem menos com os átomos de oxigênios do grupo sulfonato e serem mais lábeis na superfície apresentam mais difusos e tornam a camada de ânions perclorato também mais difusa.

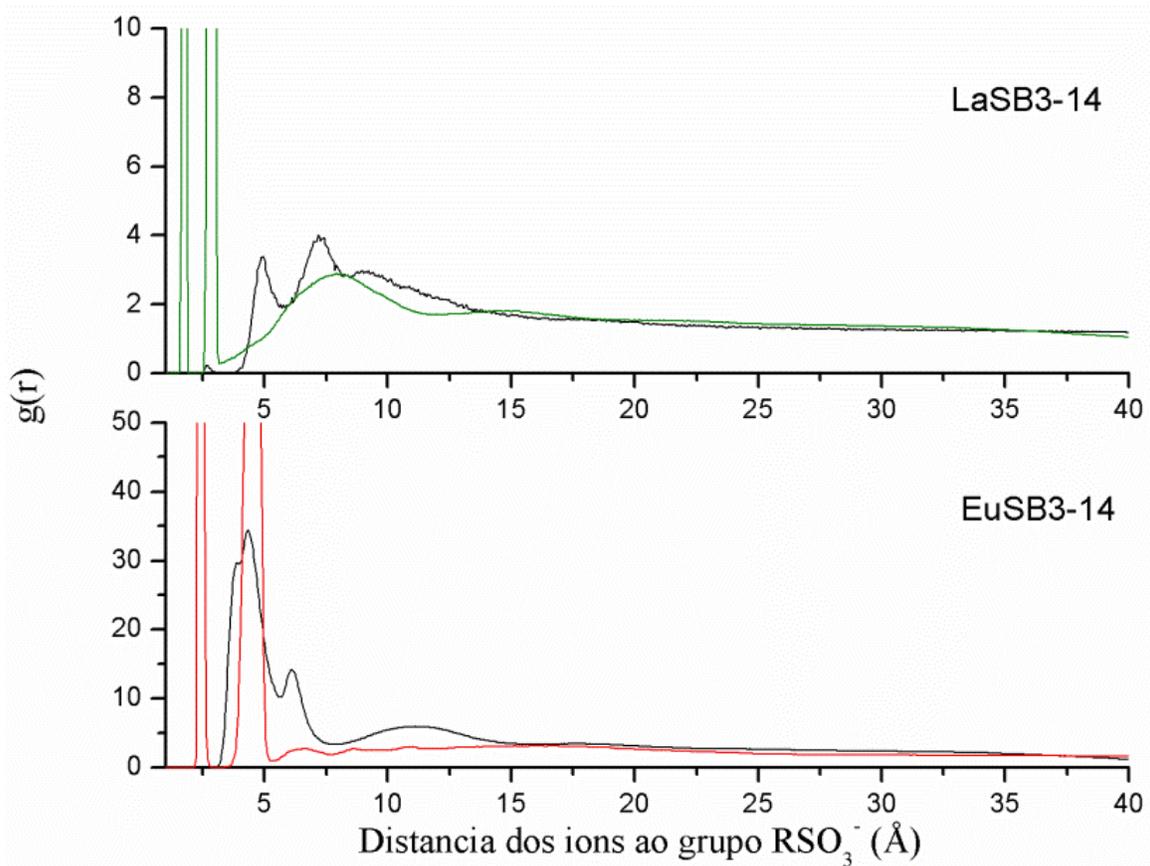


Figura 4-22: Função de distribuição radial de pares entre os cátions La^{3+} (--) e Eu^{3+} (---), ClO_4^- (---) e o grupo sulfato da micela SB3-14.

Assim como reportado por Priebe e colaboradores (PRIEBE, SATNAMI, *et al.*, 2008), a adição de cátions trivalentes causa efeito insignificante no número de agregação que é mostrado pela boa concordância dos raios de giro calculado e experimental. Os íons Eu^{3+} concentram-se quase que completamente adsorvidos na superfície da micela, enquanto que os íons La^{3+} apresentam camadas mais difusas, evidenciando a maior interação do La^{3+} com os oxigênios da água quando comparada ao íon Eu^{3+} que interage mais fortemente com os átomos de oxigênios do grupo sulfonato da micela.

4.4 Estudo da Catálise da Descarboxilação do 6-NBIC (6,7-dimetilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxilato) com a Micela SB3-14

Primeiramente realizamos a simulação de dinâmica molecular do sistema (micela SB314 e água) incluindo uma molécula do sal $\text{Na}^+(\text{6-NBIC}^-)$. Os parâmetros do campo de força GAFF foram utilizados para tratar o 6-NBIC. Foram realizados 30 ns de simulação em que foi observada a inclusão do 6-NBIC na estrutura da micela SB3-14 (Figura 4-22). A distância média do centro de massas do 6-NBIC ao centro de massas da micela é de $17,1 \pm 2,7 \text{ \AA}$. Comparando com o raio de giro da micela SB3-14 que é de $22,53 \pm 0,18 \text{ \AA}$, notamos que o 6-NBIC está dentro da estrutura da micela (Figura 4-22). Este resultado mostra que a reação ocorre com a adsorção inicial do 6-NBIC (ânion) na estrutura da micela. O fato de estar na estrutura da micela pode ser importante na estabilização do grupo carboxilato negativamente carregado e, principalmente, na maior estabilização dos grupos hidrofóbicos o que favoreceria a reação em fase aquosa.

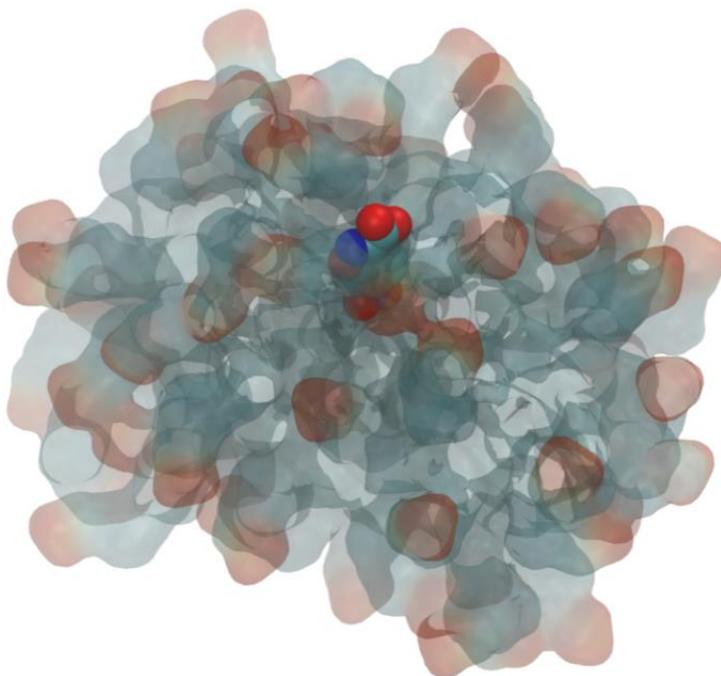
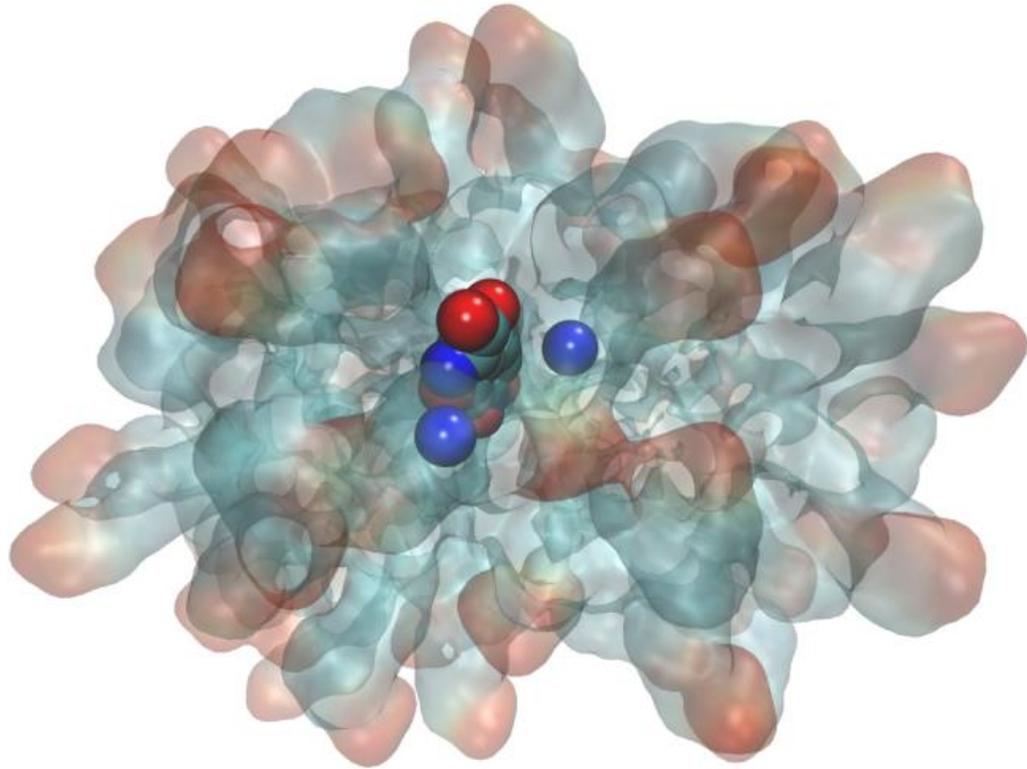


Figura 4-23: Representação da estrutura da micela SB3-14 mostrando a intrusão do 6-NBIC e a exposição do grupo carboxilato às moléculas de água. As moléculas de água foram omitidas para melhorar visualização.

Determinamos durante a simulação, o número médio de grupos amônio numa distância de até 5 \AA do grupo carboxilato (Figura 4-23). Observamos que a probabilidade de encontrar dois e

quatro contatos caracterizando a ponte salina entre os grupos (amônio da micela e carboxilato do 6-NBIC) é de até 60%. A alta incidência dessas interações eletrostáticas possibilita a permanência do 6-NBIC na micela mesmo nas proximidades de grupos sulfonatos negativamente carregados. A probabilidade de contatos formando a ponte salina não deve ser o único fator na estabilização do ânion. A presença de moléculas de água, por exemplo, introduz uma repulsão com os grupos metil presentes no cátion amônio diminuindo assim a força da interação do 6-NBIC com a micela, no entanto, ocorre estabilização da carga negativa naquela região. Assim a inclusão do 6-NBIC na estrutura da micela é favorecida pela atração eletrostática, pela solvatação da carga negativa e pelo aumento das forças atrativas de van der Waals dos grupos hidrofóbicos na molécula.



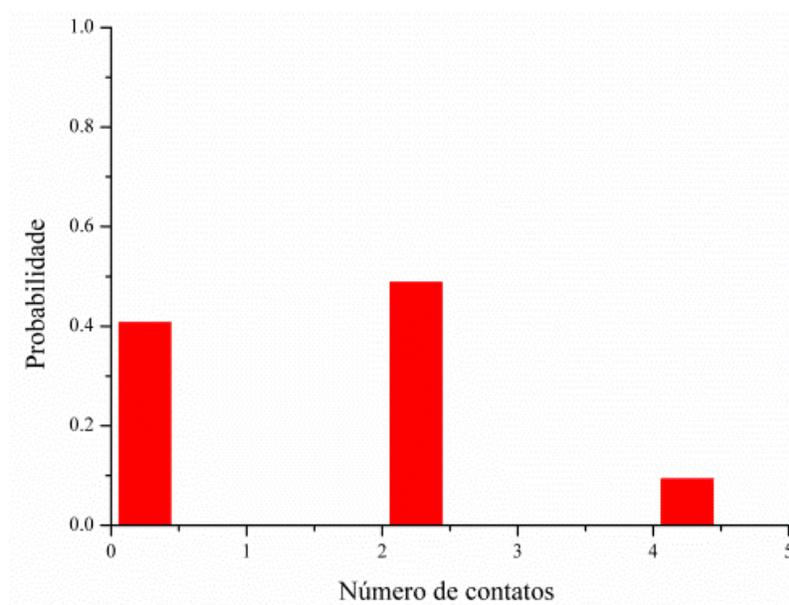


Figura 4-24: Representação da estrutura da micela SB3-14 mostrando os nitrogênios do grupo amônio pertencente à micela próximos do grupo carboxilato do 6-NBIC (superior) e o gráfico da probabilidade em função do número de contatos entre o ânion carboxilato e os átomos de nitrogênio do grupo amônio (inferior).

O posicionamento do 6-NBIC em relação ao centro de massas da micela foi avaliado definindo o ângulo de dobra entre o vetor determinado pelo centro de massas da micela ao centro de massas do 6-NBIC e o vetor determinado pelo carbono do grupo carboxilato e o nitrogênio do grupo nitro. Analisando este ângulo em função do tempo, podemos mostrar que existe probabilidade muito alta para ângulos menores que 90° , que indica o maior contato do grupo COO^- com as moléculas de água próximas à superfície, ou seja, ocorre o direcionamento do grupo carboxilato para fora do núcleo da micela (Figura 4-24). Sendo assim, o enterramento do anel nitrobenzeno é favorecido pelas interações de van der Waals entre estes grupos e os grupos metilenos ($-\text{CH}_2-$) da cauda da micela.

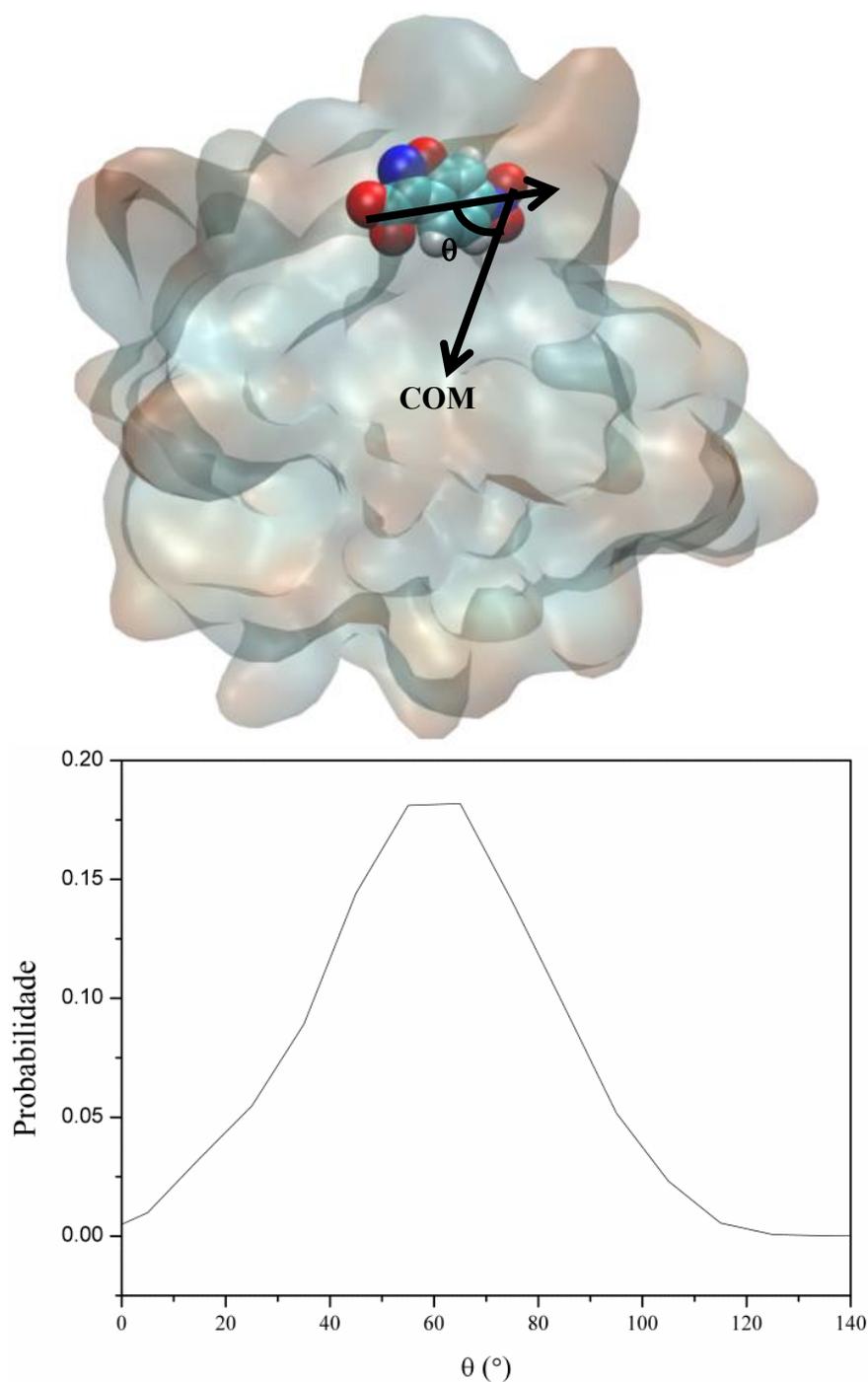


Figura 4-25: Representação do ângulo entre o 6-NBIC e o centro de massas da micela SB3-14 (COM) (esquerda) e gráfico da probabilidade em função ângulo em toda a simulação.

Métodos quânticos e híbridos QM/MM foram utilizados por vários grupos para estudar a reação de descarboxilação de Kemp em compostos modelo. Neste trabalho focamos na

descarboxilação do 6-nitrobenzisoalato-3-carboxilato em fase aquosa e no ambiente da micela a fim de mostrar porque ocorre a descarboxilação espontânea destes compostos em micelas zwitteriônicas, no nosso caso, SB3-14.

Como a reação é realizada em água, primeiramente estudamos o caminho reacional utilizando o modelo de contínuo polarizável IEFPCM (SCALMANI e FRISCH, 2010), em que o solvente é tratado implicitamente como um dielétrico contínuo polarizável e o soluto é incluído numa cavidade, e o método QST3 de busca do estado de transição (PENG e SCHLEGEL, 1993) com as estruturas do reagente, produtos e estado de transição previamente obtidas com o método semiempírico PM3/PDDG e métodos DFT (PBE1PBE e B3LYP) com conjuntos de bases 6-31+G(d,p) e 6-311+G(d,p). O estado de transição foi confirmado pela observação de somente uma constante de força negativa. A Tabela 4-9 apresenta os valores da energia livre de Gibbs de ativação da reação de descarboxilação para os métodos testados, utilizando o modelo de solvatação IEFPCM para a água.

Tabela 4-9: Energia de Gibbs de ativação, $\Delta^\ddagger G$, e distância C \cdots COO $^-$ no estado de transição da reação de descarboxilação do 6-NBIC em água calculadas com métodos quânticos e modelo de solvatação contínuo polarizável (IEFPCM).

Método	Distância C \cdots COO $^-$ (Å)	$\Delta^\ddagger G$ (kcal/mol)
PM3/PDDG	2,112	16,1
PM3	2,109	15,0
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	1,850	21,1
PBE1PBE/6-311+G(d,p)	1,827	18,0
B3LYP/6-31+G(d,p)	1,845	15,2
B3LYP/6-311+G(d,p)	1,812	12,0

Na Figura 4-25 estão apresentadas as estruturas do reagente 6-NBIC e do estado de transição calculadas com os métodos PM3 e PBE1PBE/6-311+G(d,p). Observamos que os estados de transição obtidos com os métodos DFT apresentam distâncias do carbono do ânion cianofenolato ao carbono do grupo CO $_2$ (C \cdots COO $^-$) que variam entre 1,81-1,85 Å, enquanto que o método semiempírico PM3 e o método PM3 com correções para termos repulsivos de pares fornece esta distância de aproximadamente 2,1 Å. No entanto, os métodos PBE1PBE/6-

valores que variam de 19,4-22,5 kcal/mol. A maior estabilização do íon cianofenolato na introdução do grupo NO_2 na posição 6 é observada experimentalmente pelo aumento na constante de velocidade de até 100 vezes. Isto ocorre pela possibilidade de estruturas de ressonância na presença do grupo do nitro que estabilizam o íon cianofenolato. Nossos cálculos mostram que ocorre essa maior estabilização do íon cianofenolato, pois a energia da barreira calculada com o método PM3 é menor quando comparada aos derivados contendo grupos H (BIC), OH (OHBIC) e OCH_3 (EBIC).

O funcional B3LYP subestima as energias de ativação por não tratar corretamente a delocalização eletrônica e as interações intermoleculares que estão presentes no estado de transição. Assim as interações não são levadas em consideração adequadamente ocasionando em menor energia de ativação para o processo.

O método PBE1PBE/6-311+G(d,p) apresenta resultados comparáveis aos resultados experimentais, portanto, tomamos o valor de energia livre de barreira 18,0 kcal/mol. Utilizando o método semiempírico PM3/PDDG observamos pouca diferença do valor da energia de barreira (16,1 kcal/mol). Sendo assim utilizaremos estes valores como comparação para os cálculos QM/MM em fase aquosa e no ambiente da micela.

No cálculo QM/MM em fase aquosa utilizamos o método PM3-PDDG na parte QM para descrever o 6-NBIC e para as moléculas de água foi utilizado o modelo SPC/E. A caixa de simulação apresenta 3285 moléculas de água, um ânion 6-NBIC, e um cátion Na^+ . O sistema foi equilibrado por 10 ns num ensemble NPT até que a densidade, temperatura e volume convergissem e foram utilizados 50 ns para a etapa de produção num ensemble NVT usando o termostato de Berendsen. As simulações foram realizadas na temperatura de 300 K numa caixa de simulação com tamanho $46,5 \times 46,6 \times 42,7 \text{ \AA}$. A velocidade de varredura foi de $0,002 \text{ \AA/ps}$ em 30 passos de 0,1 ps cada. A simulação QM/MM foi realizada usando o método semiempírico PM3-PDDG que se diferencia do método PM3 apenas pela introdução de um potencial repulsivo de pares de forma gaussiana que ajusta diferenças entre grupos funcionais como ésteres e ácidos, por exemplo, utilizando parâmetros específicos para os diferentes tipos de pares que poderão ser encontrados. Na simulação QM/MM realizamos duas etapas: minimização e produção. Na etapa de minimização QM/MM o sistema todo é submetido ao cálculo QM/MM em que a energia é minimizada utilizando o método de gradiente conjugado. Na etapa de produção, o sistema minimizado é simulado por dinâmica molecular QM/MM durante 50 ps.

Realizamos cálculos de potencial de força média (PMF) utilizando a amostragem *umbrella*. Escolhemos a coordenada da reação da saída do grupo COO^- , isto é, a distância $\text{C}---\text{COO}^-$ e dividimos em 30 janelas de 0,1 Å, totalizando os 3 Å necessários para alcançar a formação do produto, a saber, o íon cianofenolato e CO_2 . Utilizamos um potencial harmônico com constante de força de 300 kcal/mol para garantir que a coordenada de reação se mantenha no centro da janela. Os centros das janelas foram determinados realizando uma simulação QM/MM introduzindo um potencial de restrição harmônico nas distâncias. Posteriormente, realizamos uma dinâmica molecular QM/MM para avaliar a coordenada de reação e obter a amostragem em cada uma das janelas. Na Figura 4-26 podemos observar os histogramas para as distâncias obtidas na dinâmica molecular QM/MM que mostram a amostragem *umbrella* adequada (recobrimentos) em todas as regiões. A região entre 2,0 e 2,3 Å é onde se observa o estado de transição, portanto, é pouco amostrada já que é um estado de alta energia e o sistema tende a ficar pouco tempo nesta situação, convergindo para os produtos ou de volta aos reagentes mesmo quando se utiliza constantes de força elevadas.

O perfil do potencial de força média foi calculado utilizando o método WHAM para a simulação de dinâmica molecular QM/MM que é mostrado na Figura 4-27. Podemos observar que a energia livre (de Helmholtz) de ativação para o 6-NBIC em água é de 23,3 kcal/mol, sendo aproximadamente 4 kcal/mol menor que as energias livre de ativação obtidas para os derivados EBIC e HBIC (ACEVEDO e JORGENSEN, 2005). De fato, mostramos que utilizando cálculos de química quântica há uma diminuição da energia livre de ativação devido à maior estabilização do íon cianofenolato pelos efeitos de ressonância.

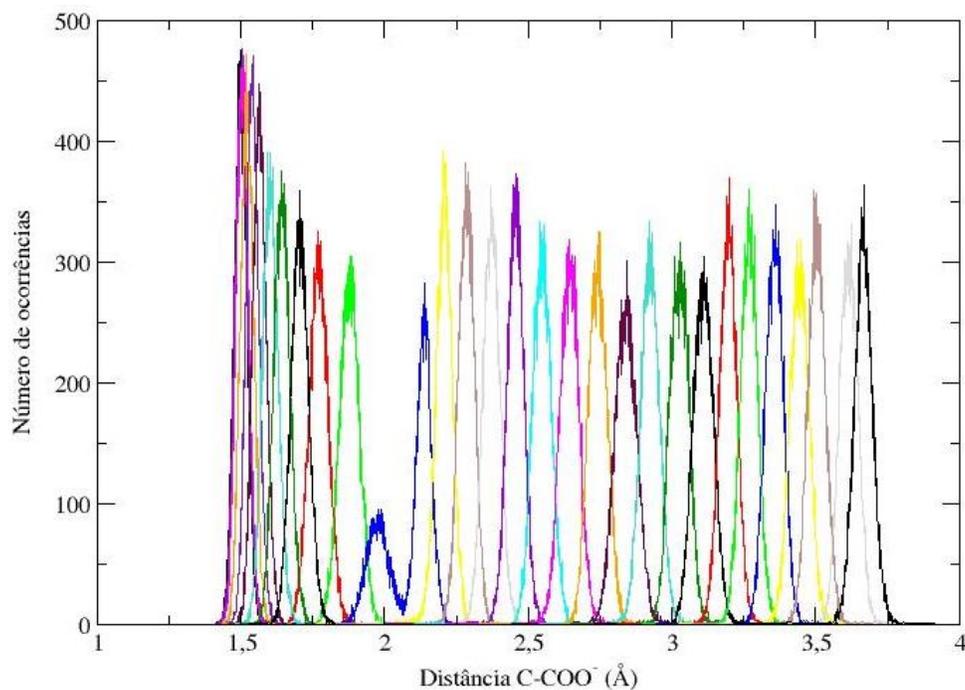


Figura 4-27: Distribuição de distâncias nos centros das janelas estabelecidas na amostragem *umbrella* para a reação de descarboxilação do 6-NBIC em água.

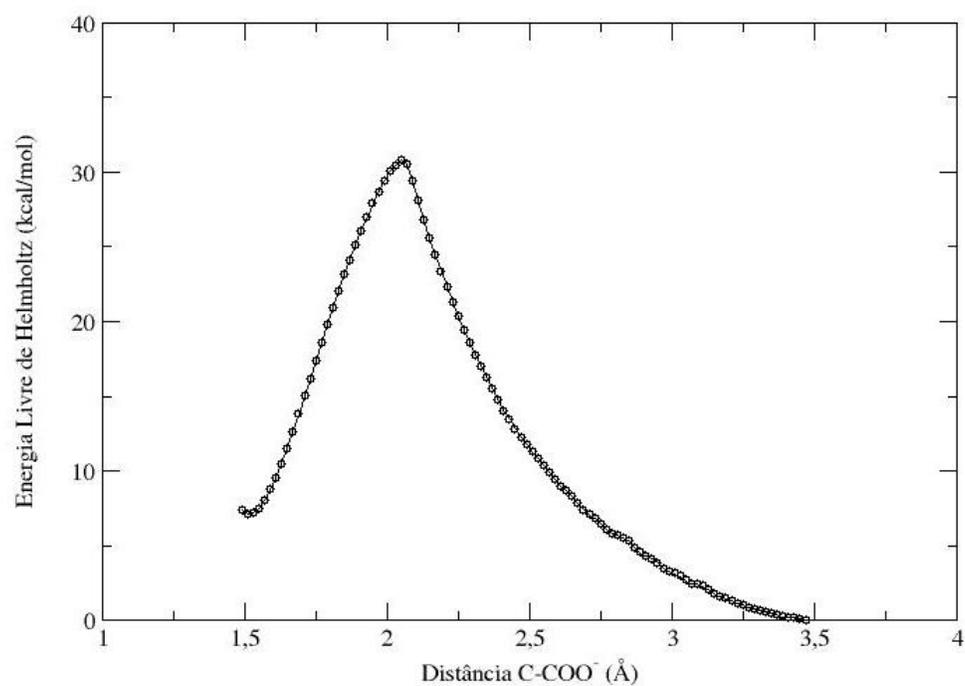


Figura 4-28: Perfil do potencial de força média para a reação de descarboxilação do 6-NBIC em água.

Vários trabalhos mostraram que micelas podem aumentar a velocidade de descarboxilação de derivados de benzisoxazol. Inicialmente se utilizavam micelas catiônicas a fim de ajudar a estabilizar tanto o reagente como o estado de transição que são aniônicos naturalmente. No entanto, utilizar micelas zwitteriônicas causa um maior aumento na velocidade da reação possivelmente devido a um sistema de “soltavação interna” que permitiria ao estado de transição e produto formado menor repulsão eletrostática e hidrofóbica. Com estas informações utilizamos cálculos QM/MM/MD para avaliar o potencial de força média para a descarboxilação do 6-NBIC na presença de micela SB3-14.

Como mostrado anteriormente, o 6-NBIC entra na estrutura da micela enterrando o anel fenol na região da cauda apolar da micela e deixando o ânion carboxilato em contato com as moléculas de água em grande parte da simulação. De fato, somente este resultado nos faz acreditar que a reação deve ser catalisada neste ambiente, já que o principal problema para que a reação aconteça é a remoção do CO₂ que neste caso poderia ser feita tanto pelas moléculas de água quanto pelo próprio ambiente micelar.

Para estudar o 6-NBIC no ambiente da micela realizamos cálculos de dinâmica molecular em que observamos a inclusão do 6-NBIC na estrutura da micela. Após esta etapa estudamos a reação de descarboxilação do 6-NBIC no ambiente da micela utilizando cálculos de dinâmica molecular QM/MM em que foram considerados na parte QM, ou seja, os átomos tratados por métodos quânticos, toda a molécula do 6-NBIC e na parte MM a micela SB3-14 e as moléculas de água. O protocolo de cálculo é similar ao cálculo QM/MM do 6-NBIC em água, ou seja, o método semiempírico PM3-PDDG é utilizado na parte QM, e na parte MM os campos de força LIPID14 e SPC/E são utilizados para descrever a micela SB3-14 e as moléculas de água, respectivamente. No cálculo do 6-NBIC na presença da micela SB3-14 foi necessário diminuir a constante de força do potencial de restrição já que a utilização de constantes de 300 kcal/mol fornecia distribuições muito estreitas que prejudica bastante a descrição no estado de transição que normalmente apresenta estatística pouco representativa. Portanto, utilizamos constantes de força de 150 kcal/mol para a obtenção do potencial de força média para esta reação.

Os histogramas de distâncias para as janelas nas simulações por dinâmica molecular QM/MM para o 6-NBIC na micela SB3-14 estão apresentados na Figura 4-28.

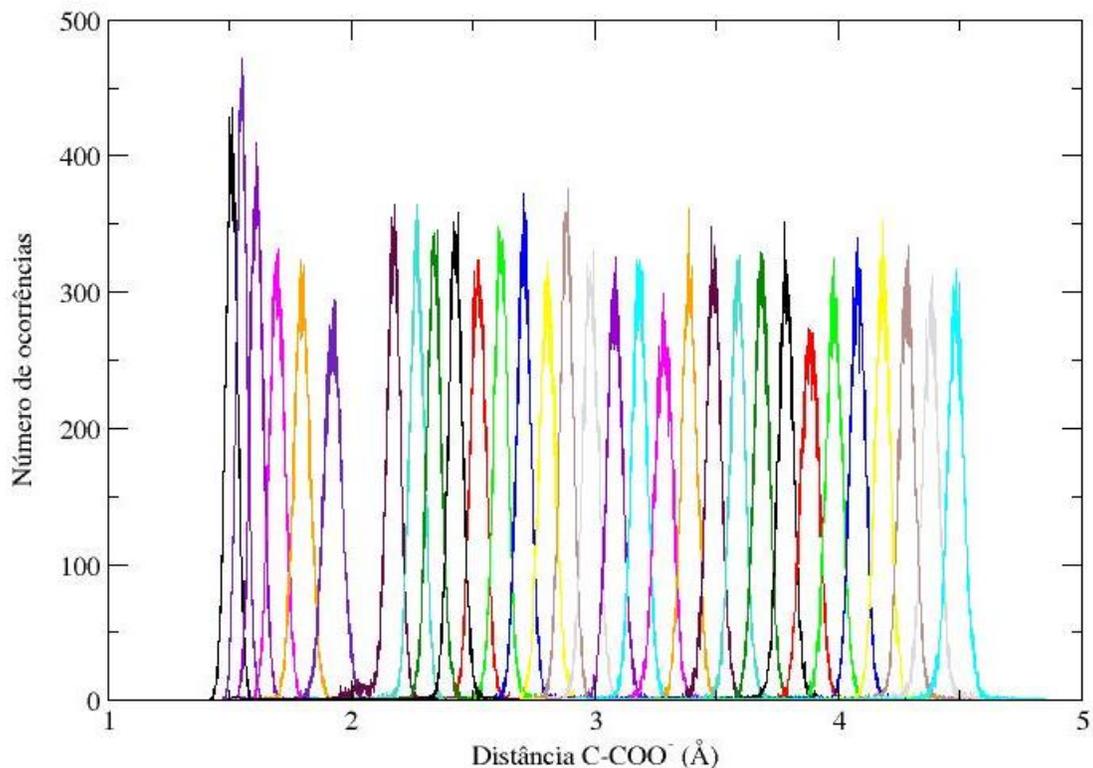


Figura 4-29: Distribuição de distâncias nos centros das janelas estabelecidas na amostragem *umbrella* para a reação de descarboxilação do 6-NBIC na presença da micela SB3-14.

Observamos que todas as distâncias são estatisticamente bem descritas pela amostragem *umbrella*. Mesmo na região do estado de transição ($\sim 2,1$ Å) é observada a continuidade, ou seja, ocorrem estruturas representativas nesta região.

O potencial de força média foi obtido utilizando o método WHAM e é apresentado na Figura 4-29. Podemos observar que o reagente se apresenta mais instável comparado à reação em fase aquosa devido provavelmente às repulsões eletrostáticas entre o carboxilato e os grupos negativamente carregados da micela.

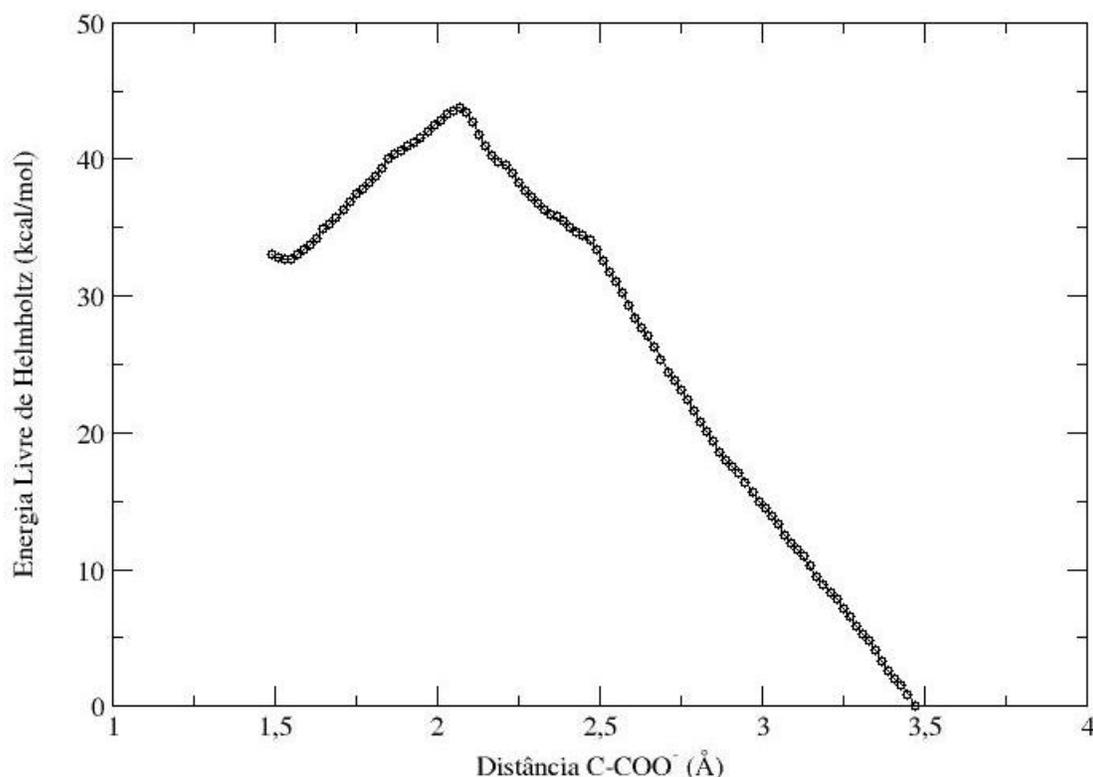


Figura 4-30: Perfil do potencial de força média para a reação de descarboxilação do 6-NBIC na presença da micela SB3-14.

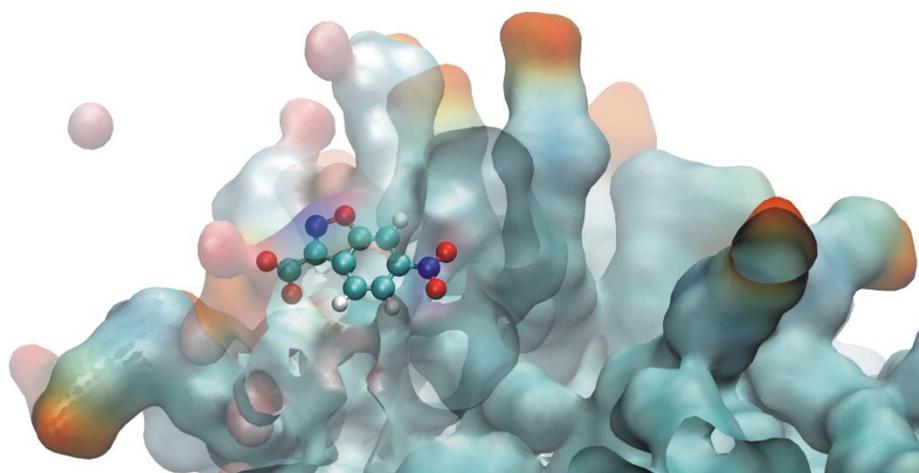
A maior instabilidade dos reagentes induz a reação em fase micelar a deslocar o equilíbrio na direção dos produtos que são termodinamicamente mais estáveis. A energia de ativação de 11,1 kcal/mol é duas vezes menor que a barreira de ativação em fase aquosa, o que caracteriza o efeito de catálise no ambiente micelar. A constante de velocidade fornecida pela teoria do estado de transição pode ser expressa como, $k_{\text{TST}} = (k_{\text{B}}T/hc^0)e^{-\Delta^\ddagger G/RT}$, em que c^0 é a concentração padrão (1 mol L^{-1}) e $\Delta^\ddagger G$ é a energia livre de Gibbs de ativação. Assumindo que a diferença entre as energias de Gibbs de ativação da reação na presença da micela, $\Delta^\ddagger G(\text{micela})$, e em água, $\Delta^\ddagger G(\text{água})$, seja igual à diferença entre as energias de Helmholtz de ativação, $\Delta^\ddagger A$, isto é, $\Delta^\ddagger G(\text{micela}) - \Delta^\ddagger G(\text{água}) \cong \Delta^\ddagger A(\text{micela}) - \Delta^\ddagger A(\text{água}) = 11,1 - 23,3 = -12,2 \text{ kcal/mol}$, podemos estimar a razão $k_{\text{relativa}} = k_{\text{micela}}/k_{\text{água}} \cong 8 \times 10^8$ (em 300 K), ou seja, a reação aconteceria quase um bilhão de vezes mais rápida na presença da micela.

Os resultados experimentais para esta reação na presença da micela SB3-14 indicam um aumento da constante de velocidade de 10^2 – 10^3 . Contudo, nesta análise é levada em consideração a velocidade de adsorção do reagente na pseudofase micelar e também a saída dos produtos da

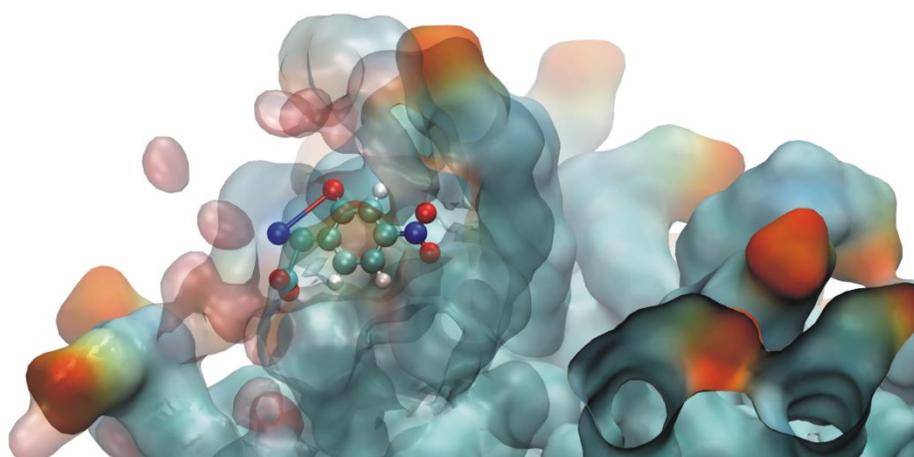
pseudofase que no caso das simulações apresentadas não são considerados. Estes efeitos de difusão de reagentes e produtos contabilizados na obtenção da constante de velocidade experimental devem ter uma influência considerável na velocidade da reação, pois comparado aos nossos resultados seriam da ordem de 10^5 – 10^6 na constante de velocidade relativa. Ressaltamos que nossa reação é realizada na concentração mínima ou em diluição infinita em que não há qualquer efeito de concentração dos reagentes e produtos levados em consideração. Já nos trabalhos experimentais as concentrações apesar de baixas variando de 0,001–0,1 mol L⁻¹ possuem efeitos de concentração.

As micelas agem como solventes para os compostos orgânicos pouco solúveis em água, sendo assim podem catalisar uma reação simplesmente pelo aumento da concentração de reagentes numa determinada região. Portanto, pode haver combinação desses efeitos, além dos erros inerentes aos métodos QM/MM utilizados nas simulações, que explicam a discrepância entre fator catalítico calculado e experimental. Nota-se, entretanto, que esta é a primeira vez que um método de simulação computacional mostra o efeito catalítico de micelas SB3-14.

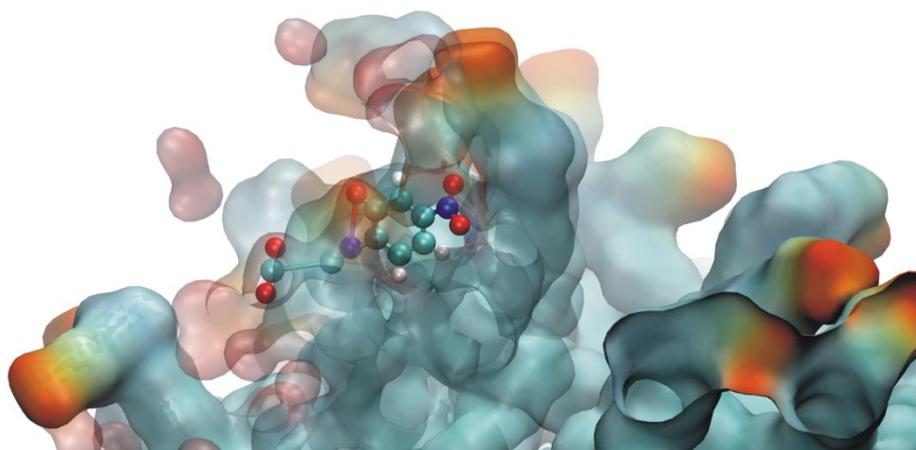
Na Figura 4-30 estão ilustradas as estruturas do reagente, estado de transição e produtos na micela SB3-14. Nos reagentes mostramos que o grupo carboxilato se localiza, geralmente, em contato com as moléculas de água. Ao chegar aos produtos o CO₂ evita o contato com as moléculas de água interagindo com os grupos apolares do núcleo hidrofóbico da micela. Esta possibilidade de remoção do CO₂ deve ser a responsável pelo alto valor de constante de velocidade estimado, por causa da alta estabilização dos produtos que causa uma diminuição significativa da energia de ativação em concordância com o princípio de Bell-Evans-Polanyi (BELL, 1936) (EVANS e POLANYI, 1936) (F. A. CAREY, 2008). É mostrada que o principal efeito de catálise em descarboxilases (enzimas especializadas na descarboxilação) é a facilidade em remover o CO₂ do meio reacional. Sendo assim algumas enzimas usam cofatores com bolsões hidrofóbicos que são utilizados para esta finalidade. As micelas catalisam esta reação de descarboxilação similarmente as enzimas que não necessitam da utilização de cofatores, pois possibilita a reação numa região que induz a desestabilização dos reagente e consequente quebra da ligação C–COO⁻ e possui um bolsão hidrofóbico para a posterior retenção do CO₂.



Reagentes



Estado de Transição



Produtos

Figura 4-31: Ilustração das estruturas médias do reagente, estado de transição e produtos na micela SB3-14 durante a reação de descarboxilação do 6-NBIC. As áreas em verde representam os átomos de carbono da cauda, em azul os grupos amônio e em vermelho e laranja o grupo SO_3^- . A molécula 6-NBIC está representada num modelo de esferas e tubos para facilitar a visualização da quebra da ligação C-COO^- .

Conseguimos demonstrar que o efeito de catálise no ambiente da micela é da ordem de 10^8 em concordância qualitativa com os resultados experimentais que mostram a descarboxilação espontânea do 6-NBIC tem efeitos de catálise em micelas de sulfobetaina da ordem de 10^2 – 10^3 . Estudos destas reações químicas e dos efeitos da micela utilizando química computacional são praticamente inexistentes, pois foi encontrado apenas um trabalho (MARRACINO, AMADEI, *et al.*, 2011), o qual não demonstra qualquer efeito de catálise pela interação com a micela. Sendo assim nossos resultados são pioneiros em apontar o efeito de catálise em micelas por métodos de química computacional.

O entendimento de reações químicas em micelas é importante para o desenvolvimento de novos catalisadores homogêneos em química orgânica com potencial para substituir catalisadores metálicos e organometálicos que, em geral, apresentam alto custo financeiro e ambiental, podendo apresentar degradação após alguns ciclos catalítico ou mesmo em contato com ambientes oxidantes, por exemplo.

5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

5.1 Conclusões

Nas micelas na ausência de íons observamos que a micela de sulfobetaína (SB3-14) é predominantemente hidrofílica apresentando área superficial hidrofílica até duas vezes maior que a da micela de fosforilcolina (HPC). De fato, observamos que a micela HPC é predominantemente hidrofóbica. Esta característica é importante, pois é mostrado que a série de Hofmeister inverte na presença de superfície hidrofóbica carregada positivamente e hidrofílica carregada negativamente. Enquanto que a série direta é obtida para superfícies hidrofóbicas carregadas negativamente ou hidrofílicas carregadas positivamente.

A presença de ânions afeta a estrutura da micela HPC, enquanto que na micela de SB3-14 estes efeitos muito menores, exceto para ânion perclorato que se adsorve mais fortemente à superfície da micela SB3-14 causando mudanças relevantes na sua estrutura. A série direta: $F^- < Cl^- < Br^- < I^- < ClO_4^-$ é obtida para a micela SB3-14 assim como para a micela HPC, o que pode ser explicado pelo aumento da hidrofilicidade das micelas HPC que permite a maior adsorção de ânions pouco solvatados. As proporções, em relação ao fluoreto, encontradas para a adsorção dos ânions são: 1 : 1,2 : 1,3 : 1,7 : 4,7 para a SB3-14 e 1 : 1,2 : 1,3 : 2,0 : 4,0 para a HPC, mostrando que a adsorção de íons perclorato é até quatro vezes maior do que a de ânions fluoreto.

Observamos que os cátions monovalentes apresentam perturbações insignificantes na estrutura da micela SB3-14, e a ordem de adsorção segue a série direta de Hofmeister: $Li^+ < Na^+ < K^+$. Mostramos ainda que existem camadas bem definidas de adsorção de ânions e cátions e desta forma propusemos um modelo para o tratamento eletrostático desta micela.

Na presença dos cátions trivalentes La^{3+} e Eu^{3+} , a micela SB3-14 sofre mudanças estruturais relevantes que levam à diminuição de metade do valor da área superficial total comparada à micela na ausência de íon. Observamos que a adsorção dos cátions trivalente ocorre devido às fortes interações com os oxigênios do grupo sulfato, principalmente no caso do íon Eu^{3+} , formando complexos do tipo $[Ln^{III}(\text{monômero})_3]$ que induz mudanças estruturais na micela para favorecer as interações entre os monômeros e o cátion. Na simulação é observado que esta interação apresenta tempo de vida elevado, e no caso do íon Eu^{3+} observamos que uma vez

estabelecida à interação Eu^{3+} ...monômeros não ocorre a dessorção na escala temporal da simulação, sendo esta interação mais forte que a solvatação da água. A forte adsorção dos íons Eu^{3+} permite o aumento da concentração de íons perclorato na estrutura da micela formando camadas bem definidas, enquanto que para os íons La^{3+} , a camada de íons perclorato mais difusa. A ordem de adsorção neste caso é $\text{Eu}^{3+} > \text{La}^{3+}$, provavelmente, por causa das interações mais fortes Eu^{3+} ...O pelo fato do íon Eu^{3+} ser menor que o La^{3+} .

No estudo da catálise da reação de descarboxilação do 6-NBIC mostramos que o efeito de catálise é devido à interação do 6-NBIC com os grupos polares da superfície da micela levando a obter constante de velocidade relativas micela/água da ordem de 10^8 . Observamos que o 6-NBIC entra na estrutura da micela enterrando o anel nitrofenil em direção à cauda apolar deixando o grupo carboxilato em contato com as moléculas de água. No decorrer da reação os grupos do núcleo hidrofóbico são responsáveis pela retenção do CO_2 e, portanto, auxiliam no aumento da velocidade de reação e de sua irreversibilidade, similarmente às enzimas que catalisam reações de descarboxilação sem cofatores.

5.2 Trabalhos Futuros

- Obter as superfícies de potencial eletrostático utilizando métodos baseados na equação de Poisson-Boltzmann linearizada;
- Estudar a micela SB3-14 na presença de vários cátions divalentes avaliando as mudanças estruturais e o possível aumento no número de agregação;
- Realizar cálculos de energia livre de transferência para os ânions e cátions interagindo com micela SB3-14 visando correlacionar estes resultados com o potencial zeta disponível experimentalmente;
- Estudar a catálise de reações de descarboxilação espontânea na superfície de micelas de sulfobetaína SBPr3-14 e derivados imidazólicos como a ImS3-14 e ImS3-12 (1- dodecilimidazólio-3-il) propano-1-sulfonato).

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMA, M. J. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, 1-2, 2015. 19-25.
- ACEVEDO, O.; JORGENSEN, W. L. Influence of Inter- and Intramolecular Hydrogen Bonding on Kemp Decarboxylations from QM/MM Simulations. **J. Am. Chem. Soc.**, 127, 2005. 8829-8834.
- ADAMS, M. L.; LAVASANIFAR, A.; KWON, S. G. Amphiphilic Block Copolymers for Drug Delivery. **J. Pharm. Sci.**, 92, 2003. 1343-1355.
- ADAMSON, A. W.; GAST, A. P. **Physical Chemistry of Surfaces**. 6^a. ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.
- ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer Simulations of Liquids**. [S.l.]: Oxford University Press, 1991.
- ALLNÉR, O.; NILSSON, L.; VILLA, A. Magnesium Ion-Water Coordination and Exchange in Biomolecular Simulations. **J. Chem. Theory Comput.**, 8, 2012. 1493-1502.
- AROTI, A. et al. Monolayers, bilayers and micelles of zwitterionic lipids as model systems for the study of specific anion effects. **Colloids Surf., A : Physicochem. Eng. Aspects**, 303, 2007. 144–158.
- ASHOKA, R.; NÉMETHY, G. Effects of Ionic Protein Denaturants on Micelle Formation by Nonionic Detergents. **J. Am. Chem. Soc.**, 1971. 6787-6793.
- ATTARD, P. Electrolytes and the Electric Double Layer. **Adv. Chem. Phys.**, 92, 1996. 1-159.
- BAADEN, M. et al. M³⁺ Lanthanide Cation Solvation by Acetonitrile: The Role of Cation Size, Counterions, and Polarization Effects Investigated by Molecular Dynamics and Quantum Mechanical Simulations. **J. Phys. Chem. A**, 104, 2000. 7659-7671.
- BADE, R.; LEE, S. H. A Review of Studies on Micellar Enhanced Ultrafiltration for Heavy Metals Removal from Wastewater. **J. Water Sustain.**, 1, 2011. 85-102.
- BAPTISTA, M. S. et al. Electrostatic Properties of Zwitterionic Micelles. **J. Phys. Chem.**, 96, 1992. 6442-6449.

- BATCHELOR, J. D. et al. Impact of protein denaturants and stabilizers on water structure. **J. Am. Chem. Soc.**, 126, 2004. 1958-1961.
- BEGLEY, T. P.; EALICK, S. E. . Enzymatic reactions involving novel mechanisms of carbanion stabilization. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, 8, 2004. 508-515.
- BEHME, M. T. A. et al. Secondary Valence Force Catalysis. II. Kinetics of the Hydrolysis of Orthoesters and the Hydrolysis and Aminolysis of Carboxylic Esters in the Presence of Micelle-Forming Detergents. **J. Am. Chem. Soc.**, 87, 1965. 266–270.
- BELL, R. P. The Theory of Reactions Involving Proton Transfers. , **Proc. R. Soc. London, Ser. A**, 154, 1936. 414.
- BERENDSEN, H. J. C. et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath. **J. Chem. Phys.**, 81, 1984. 3684.
- BINDER, H.; ZSCHO, O. The effect of metal cations on the phase behavior and hydration characteristics of phospholipid membranes. **Chem. Phys. Lipids**, 115 , 2002. 39–61.
- BOCKRIS, J. O.; DEVANATHAN, M. A. V.; MULLER, K. On the Structure of Charged Interfaces, 274, 1963. 55-79.
- BOGUSZ, S.; VENABLE, R. M.; PASTOR, R. W. Molecular Dynamics Simulations of Octyl Glucoside Micelles: Structural Properties. **J. Phys. Chem. B**, 104, 2000. 5462-5470.
- BOSTRÖM, M. et al. Why pH titration in protein solutions follows a Hofmeister series. **J. Phys. Chem. B**, 110, 2006. 7563-7566.
- BOSTRÖM, M.; WILLIAMS, D. R. M.; NINHAM, B. W. Specific ion effects why DLVO theory fails for biology and colloid systems. **Phys. Rev. Lett.**, 87, 2001. 168103.
- BOSTRÖM, M.; WILLIAMS, D. R. M.; NINHAM, B. W. Surface tension of electrolytes: Specific ion effects explained by dispersion forces. **Langmuir**, 17, 2001. 4475-4478.
- BOSTRÖM, M.; WILLIAMS, D. R. M.; NINHAM, B. W. Ion specificity of micelles explained by ionic dispersion forces. **Langmuir**, 18, 2002. 6010-6014.
- BRADBROOK, G. M. et al. X-ray and molecular dynamics studies of concanavalin-A glucoside and mannoside complexes - Relating structure to thermodynamics of binding. **J. Chem. Soc., Faraday Trans.**, 94, 1998. 1603.
- BRIEF, P. -. An overview of the zeta potential, 2013. Disponível em: <www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2012/overview-of-zeta-potential.html>. Acesso em: 09 ago. 2013.
- BRINCHI, L. et al. Surfactant Effects on Decarboxylation of Alkoxy nitrobenzoxazole-3-carboxylate Ions. Acceleration by Premicelles. **Langmuir**, 2000. 222-226.

- BRINCHI, L. et al. Decarboxylation and Dephosphorylation in New Gemini Surfactants. Changes in Aggregate Structures. **Langmuir**, 18, 2002. 7821-7825.
- BRINCHIA, L. et al. Decarboxylation of 6-nitrobenzisoazole-3-carboxylate as kinetic probe for piperazinium-based cationic micelles. **J. Colloid. Interface Sci.**, 274, 2004. 701-705.
- BROEMSTRUP, T.; REUTER, N. Molecular dynamics simulations of mixed acidic/zwitterionic phospholipid bilayers. **Biophys. J.**, 99, 2010. 825-833.
- BROWN, G. M.; GU, B. The Chemistry of Perchlorate in the Environment. In: GU, B.; COATES, J. D. **Perchlorate**. [S.l.]: Springer US, 2006. p. 17-46.
- BRUCE, C. D. et al. Molecular Dynamics Simulation of Sodium Dodecyl Sulfate Micelle in Water: Micellar Structural Characteristics and Counterion Distribution. **J. Phys. Chem. B**, 106, 2002. 3788-3793.
- BUNTON, C. A. . E. A. Reactions of Activated Arenesulfonates with Oxygen and Nitrogen Nucleophiles. Hydroxide Ion and Micellar Catalysis. **J. Org. Chem**, 41, 1976. 2520-2526.
- BUNTON, C. A. The dependence of micellar rate effects upon reaction mechanism. **Adv. Colloid Int. Sci.**, 2006. 333-343.
- BUNTON, C. A. et al. Electrolyte effects on the cationic micelle catalyzed decarboxylation of 6-nitrobenzisoazole-3-carboxylate anion. **J. Am. Chem. Soc.**, 95, 1973. 3262-3272.
- BUNTON, C. A. et al. Effect of Changes in Surfactant Structure on Micellarly Catalyzed Spontaneous Decarboxylations of Phosphate Ester Hydrolysis. **J. Org. Chem.**, 40, 1975. 1321-1327.
- BUNTON, C. A.; IONESCU, L. G. Hydrolysis of Di- and Trisubstituted Phosphate Esters Catalyzed by Nucleophilic Surfactants. **J. Am. Chem. Soc.**, 95, 1973. 2912-2917.
- BUNTON, C. A.; MINCH, M. J. Micellar catalyzed decarboxylation of 6-nitrobenzisoazole-3-carboxylate ion. **Tetrahedron. Lett.**, 11, 1970. 3881-3884.
- BUNTON, C. A.; MINCH, M. J.; HIDALGO, J. S. L. Electrolyte Effects on the Cationic Micelle Catalyzed Decarboxylation of 6-Nitrobenzisoazole-3-carboxylate Anion. **J. Am. Chem. Soc.**, 95, 1973. 3262-3272.
- CASE, D. A. et al. **AMBER12 & AmberTools 13**. San Francisco. 2012. University of California.
- CERICHELLI, G. et al. Specific micellar rate effects on unimolecular decarboxylation and cyclization. **J. Phys. Org. Chem.**, 4, 1991. 71-76.
- CHALIKIAN, T. V. Structural thermodynamics of hydration. **J. Phys. Chem. B.**, 105, 2001. 12566-12578.

- CHAPMAN, D. L. A Contribution to the Theory of Electrocapillarity. **Phil. Mag.**, 30, 1913. 475.
- CHAUDHARI, V. R. Micelle assisted morphological evolution of silver nanoparticles. **Colloid.Surface. A**, 301, 2007. 475-480.
- CHEVALIER, Y.; THOMAS, Z. The structure of micelles and microemulsions. **Rep. Prog. Phys.**, 53, 1990. 279-371.
- CORDES, H. E.; BULL, H. G. Mechanism and catalysis for hydrolysis of acetals, ketals, and ortho esters. **Chem. Rev.**, 74, 1974. 581-603.
- DANIELS, C. B. A. O. S. Pulmonary Surfactant: The Key to the Evolution of. **News Physiol. Sci.**, v. 18, p. 151-157, 2003.
- DARENSBOURG, D. J. et al. Role of the Metal Center in the Homogeneous Catalytic Decarboxylation of Select Carboxylic Acids. Copper(I) and Zinc(II) Derivatives of Cyanoacetate. **J. Am. Chem. Soc.**, 117, 1995. 318-328.
- DAVID, F.; VOKHMIN, V.; IONOVA, G. Water characteristics depend on the ionic environment. Thermodynamics and modelisation of the aquo ions. **J. Mol. Liq.**, 90, 2001. 45-62.
- DI PROFIO, P. et al. Cyclisation and decarboxylation in zwitterionic micelles : effects of head group structure. **J. Chern. SOC., Perkin Trans. 2**, 9, 1996. 1505-1509.
- DI PROFIO, P. et al. Effects of Headgroup Structure on the Incorporation of Anions into Sulfobetaine Micelles. Kinetic and Physical Evidence. **Langmuir**, 14, 1998. 2662-2669.
- DICKSTEIN, J. S.; MULROONEY, C. A.; O'BRIEN, E. M. Development of a Catalytic Aromatic. **Org. Lett.**, 9, 2007. 2441-2444.
- DILL, K. A. et al. Modeling Water , The Hydrophobic Effect, and Ion solvation. **Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.**, 34, 2005. 173-184.
- DUPRADEAU, F. et al. The R.E.D. tools: advances in RESP and ESP charge derivation and force field library building. **Phys.Chem.Chem.Phys.**, 12, 2010. 7821-7839.
- ENGBERTS, J. B. F. N. Catalysis by surfactant aggregates in aqueous solutions. **Pure & Appl. Chem**, 64, n. 11, 1992. 1653-1660.
- ESSMANN, U. et al. **A smooth particle mesh Ewald method**. [S.l.]: [s.n.], v. 103, 1995. 8577-8593 p.
- EVANS, M. G.; POLANYI, M. Further considerations on the thermodynamics of chemical equilibria and reaction rates. **Trans. Faraday Soc.**, 32, 1936. 1333-1360.
- EWALD, P. P. The calculation of optical and electrostatic grid potential. **Ann. Phys.**, 64, 1921. 253.

- F. A. CAREY, R. J. S. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, New York, 2008.
- FAINERMAN, V. B.; MOBIUS, D.; MILLER, R. **Surfactants: Chemistry, Interfacial Properties, Applications**. [S.l.]: Studies in interface Science, Elsevier, 2001.
- FAN, H. et al. Surfactant-Assisted Synthesis of Water-Soluble and Biocompatible Semiconductor Quantum Dot Micelles. **Nano Lett.**, 4 Fevereiro 2005. 645-648.
- FARN, R. J. **Chemistry and Technology of Surfactants**. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2006.
- FAWCETT, W. R. Thermodynamic Parameters for the Solvation of Monoatomic Ions in Water. **J. Phys. Chem. B.**, 103, 1999. 11181-11185.
- FENDLER, J. H.; FENDLER, E. J.; CHANG, S. A. Catalysis by Surfactant and Phospholipid Reversed Micelles in Nonpolar Solvents. Decomposition of Meisenheimer Complexes. **J. Am. Chem. Soc.**, 95, 1973. 3273-3279.
- FRENKEL, D.; BEREND, S. **Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications**. [S.l.]: Academic Press, 2002.
- GENET, S. . C. R. . B. J. The Influence of Plasma Membrane Electrostatic Properties on the Stability of Cell Ionic Composition. **Biophys. J.**, 81, 2001. 2442-2457.
- GERMANI, R. et al. Decarboxylation of 6-nitrobenzoxazole-3-carboxylate ion in surfactant self assemblies. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2** , 1989. 1767-1771.
- GERMANI, R. et al. Surfactant Effects upon Decarboxylation of 6-Nitrobenzoxazole-3-Carboxylate Ion in Dichloromethane. The Role of Head Group Size. **J. Colloid. Interf. Sci.**, 147, 1991. 152-162.
- GHOSAL, S. et al. Electron spectroscopy of aqueous solution interfaces reveals surface enhancement of halides. **Science**, 307, 2005. 563-566.
- GILEADI, E. **Electrode Kinetics for Chemists, Chemical Engineers, and Materials Scientists**. New York: VCH, 1993.
- GOERKE, J. Pulmonary Surfactant: functions and molecular composition. **BBA-MOL BASIS DIS**, v. 1408, p. 79-89, 1998.
- GOOSEN, L. J. et al. Copper-Catalyzed Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids. **Adv. Synth. Catal.**, 349, 2007. 2241 – 2246.
- GOUY, G. M. Sur la Constitution de la Charge Électrique à la Surface d'un Électrolyte. **Compt. Rend.**, 149, 1910. 654.

- GOUY, G. M. Sur la Constitution de la Charge Electrique a la Surface d'un Electrolyte. **J. Phys. Radium**, 9, 1910. 457-468.
- GRAHAME, D. C. The electrical double layer and the theory of electrocapillarity. **Chem. Rev.**, 41, 1947. 441-501.
- GRAHAME, D. C. Analytical Applications of Electrical Double Layer Measurements. **Anal. Chem.**, 30, 1958. 1736-1741.
- GU, T.; SJÖBLOM, J. Surfactant structure and its relation to the Krafft point, cloud point and micellization: Some empirical relationships. **J. Colloids and Surfaces**, 64, 1992. 39-46.
- GURAU, M. C. et al. On the mechanism of the Hofmeister effect. **J. Am. Chem. Soc.**, 126, 2004. 10522-10523.
- HAMMER, M. U. et al. The search for the hydrophobic force law. **Faraday Discuss.**, 146, 2010. 299-401.
- HAMPTON JR, K. W.; FORD, W. T. Decarboxylation of 6-Nitrobenzoxazole-3-carboxylate in Polyampholyte Latexes. **Langmuir**, 16, 2000. 7373'-7376.
- HAUSER, H. et al. Preferred Conformation and Molecular Packing of Phosphatidylethanolamine and Phosphatidylcholine. **Biochim. Biophys. Acta, Rev. Biomembr**, 650, 1981. 21-51.
- HOFMEISTER, F. About the Water Withdrawing Effect of the Salts. **Archiv fuer experimentelle Pathologie und Pharmakologie**, XXV, 1888. 1-30. Traduzido e publicado por Kunz, W.; Ellen, J.; Ninham, B. W., Curr. Opin. Colloid. In., Volume 9, Issues 1-2, August 2004, Pages 19-37.
- HOFMEISTER, F. About Regularities in the Protein Precipitation Effects of Salts and the Relation of These Effects with the Physiologic Behaviour of Salts. **Archiv fuer experimentelle Pathologie und Pharmakologie**, XXIV, 1987. 247-260. Traduzido e publicado por Kunz, W.; Ellen, J.; Ninham, B. W., Curr. Opin. Colloid. In., Volume 9, Issues 1-2, August 2004, Pages 19-37.
- HOLMBERG, K. et al. **Surfactants and Polymers in Aqueous Solutions**. 2°. ed. Chichester: Wiley and Sons Ltd, 2002.
- HOOPS, M. E. The effects of salts on the critical concentration, size, and stability of soaps micelles. **J. Phys. Chem.**, 55, 1951. 675-683.
- ISO, K.; OKADA, T. Uptake, Evaluation of Electrostatic Potential Induced by Anion-Dominated Partition into Zwitterionic Micelles and Origin of Selectivity in Anion. **Langmuir**, 16, 2000. 9199-9204.

- ISRAELACHVILI, J. N.; MITCHELL, D. J.; NINHAM, B. W. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers. **J. Chem. Soc, Faraday Trans.** **2**, 72, 1976. 1525-1566.
- JAKUBOWSKI, D. R.
<http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/protstructure/olhydrophobprot.html>. **CHAPTER 2 - PROTEIN STRUCTURE F: THERMODYNAMICS AND IMFs IN PROTEIN STABILITY**, 2013. Acesso em: 27 ago. 2013.
- JIAN, G.; YING, R.; WEI, G. E. Molecular Dynamics Simulation of Effect of Salt on the Compromise of Hydrophilic and Hydrophobic Interactions in Sodium Dodecyl Sulfate Micelle Solutions. **Chin. J. Chem. Eng.**, 17, 2009. 654-660.
- JIANG, X. . E. A. Dual-Sensitive Micellar Nanoparticles Regulate DNA Unpacking. **Adv Mater**, 22, 2010. 2556-2560.
- JOUNG, S.; CHEATHAM, T. E. I. Molecular dynamics simulations of the dynamic and energetic properties of alkali and halide ions using water-model-specific ion parameters. **J. Phys. Chem. B**, 113, 2009. 13279–13290.
- JUNGWIRTH, P.; TOBIAS, D. J. Specific ion effects at the air/water interface. **Chem. Rev.**, 106, 2006. 1259-1281.
- KAMENKA, N. et al. Dodecylbetaine Micelle Formation from Fourier Transform 1H NMR and. **J. Colloid Interf. Sci.**, 108, 1985. 451-456.
- KASTNER, J.; THIEL, W. Brindging the gap between thermodynamics integration and umbrella sampling provides a novel analysis method: "Umbrella integration". **J. Chem. Phys.**, 123, 2005. 1-5.
- KEMP, D. S. Decarboxylation f benzisoxazole-3-carboxylic acids. Catalysis by extraction of possible relevance to the problem of enzymic mechanism. **J. Am. Chem. Soc.**, 92, 1970. 2553–2554.
- KEMP, D. S.; COX, D. D.; PAUL, K. G. Physical organic chemistry of benzisoxazoles. IV. Origins and catalytic nature of the solvent rate acceleration for the decarboxylation of 3-carboxybenzisoxazoles. **J. Am. Chem. Soc.**, 97, 1975. 7312-7318.
- KHANDELIA, H.; KAZNESSIS, Y. N. Molecular Dynamics Simulations of the Helical Antimicrobial Peptide Ovispirin-1 in a Zwitterionic Dodecylphosphocholine Micelle: Insights into Host-Cell Toxicity. **J. Phys. Chem. B**, 109, 2005. 12990–12996.
- KIRBY, B. J.; HASSELBRINK JR., E. F. Zeta potential of microfluidic substrates: 1. Theory, experimental techniques, and effects on separations. **Electrophoresis**, 25, 2004. 187–202.
- KLUGER, R. Decarboxylation, CO2 and the Reversion Problem. **Acc Chem Res.**, 48, 2015. 2843-2849.

- KOYAMA, N. et al. Catalytic activity of poly(amino-organosiloxane)s. **Polymer**, 27, 1986. Pages 293-298.
- KROPMAN, M. F.; BAKKER, H. J. Dynamics of water molecules in aqueous solvation shells. **Science**, 291, 2001. 2118-2120.
- KROPMAN, M. F.; BAKKER, H. J. Femtosecond mid-infrared spectroscopy of aqueous solvation shells. **J. Chem. Phys.**, 115, 2001. 8942-8948.
- KROPMAN, M. F.; BAKKER, H. J. Vibrational relaxation of liquid water in ionic solvation shells. **Chem. Phys. Lett.**, 370, 2003. 741-746.
- KROPMAN, M. F.; BAKKER, H. J. Effect of ions on the vibrational relaxation of liquid water. **J. Am. Chem. Soc.**, 126, 2004. 9135-9141.
- KUMAR, S. et al. The weighted histogram analysis method for free energy calculations on biomolecules. I. The method. **J. Comput. Chem.**, 13, 1992. 1011-1021.
- KUNITAKE, T. et al. Decarboxylation of 6-nitrobenzisoazole-3-carboxylate catalyzed by ammonium bilayer membranes. A comparison of the catalytic behavior of micelles, bilayer membranes, and other aqueous aggregates. **J. Am. Chem. Soc.**, 102, 1980. 7877-7881.
- KUNITAKE, T.; SHINKAI, S.; HIROTSU, S. Catalyses of Polymer Complexes. 4. Polysoap-Catalyzed Decarboxylation of 6-Nitrobenzisoazole-3-carboxylate Anion. Importance of the Hydrophobic Environment in Activation of the Anion. **J. Org. Chem.**, 42, 1977. 306-312.
- LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. [S.l.]: Springer-Verlag, 2006.
- LEACH, A. R. **Molecular Modelling Principles and Applications**. 2^o. ed. [S.l.]: Pearson Education Limited, 2001.
- LEE, J. K.; TANTILLO, D. J. **Orotidine Monophosphate Decarboxylase: A Mechanistic Dialogue**. [S.l.]: Springer, 2004.
- LEEuw, S. W.; PERRAM, J. W.; SMITH, E. R. Simulation of Electrostatic Systems in Periodic Boundary Conditions. I. Lattice Sums and Dielectric Constants. **Proc. Roy. Soc. Lond. A**, 373, 1980. 27-56.
- LEEuw, S. W.; PERRAM, J. W.; SMITH, E. R. Simulations of Electrostatic Systems in Periodic Boundary Conditions. II. Equivalence of Boundary Conditions. **Proc. Roy. Soc. Lond. A**, 373, 1980. 57-66.
- LEWIS, C. et al. Medium Effects in Antibody-Catalyzed Reactions. **Science**, 1991. 1019-1022.
- LEWIS, S.; HOFMEISTER, F. The Behavior of the Proteins in Blood Serum in the Presence of Salts. **Archiv fuer experimentelle Pathologie und Pharmakologie**, XXIX, 1887. 1-

16. W. Traduzido e publicado por Kunz; J. Henle; B.W. Ninham, *Curr. Opin. Colloid In.*, Volume 9, Issues 1–2, August 2004, Pages 19-37.
- LI, T. et al. Decarboxylation mechanisms in biological system. **Bioorg. Chem.**, 43, 2012. 2-14.
- LIDE, D. R. **CRC Handbook of chemistry and physics**. 90th ed. ed. [S.l.]: [s.n.], 2009.
- LIU, H.; STEIGERWALD, M. L.; NUCKOLLS, C. Electrical Double Layer Catalyzed Wet-Etching of Silicon Dioxide. **J. Am. Chem. Soc.**, 131, 2009. 17034–17035.
- MAITI, K. et al. Salt effect on self-aggregation of sodium dodecylsulfate (SDS) and tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB): Physicochemical correlation and assessment in the light of Hofmeister (lyotropic) effect. **J. Mol. Liq.**, 146, 2009. 44-51.
- MAMATKULOV, S.; FYTA, M.; NETZ, R. R. Force fields for divalent cations based on single-ion and ion-pair properties. **J. Chem. Phys.**, 138, 2013. 024505.
- MANDAL, A. B. Self-Diffusion Studies on Various Micelles Using Ferrocene as Electrochemical Probe. **Langmuir**, 9, 1993. 1932-1933.
- MANDAL, A. B.; NAIR, B. U. Cyclic Voltammetric Technique for the Determination of the Critical Micelle Concentration of Surfactants, Self-Diffusion Coefficient of Micelles, and Partition Coefficient of an Electrochemical Probe. **J. Phys. Chem.**, 95, 1991. 9008-9013.
- MARCUS, Y. Ionic Radii in Aqueous Solutions. **J. Sol. Chem.**, 12, 1983. 271-275.
- MARCUS, Y. Thermodynamics of Solvation of Ions Part 5. Gibbs Free Energy of Hydration at 298.15 K. **J. Chem. Soc. Faraday Trans.**, 87, 1991. 2995-2999.
- MARRACINO, P. et al. Modeling of Chemical Reactions in Micelle: Water-Mediated Keto-Enol Interconversion As a Case Study. **J. Phys. Chem. B**, 115, 2011. 8102-8111.
- MARRINK, S. J. et al. Simulation of the spontaneous aggregation of phospholipids into bilayers. **J. Amer. Chem. Soc.**, 123, 2001. 8638–8639.
- MARRINK, S. J.; DE VRIES, A. H.; TIELEMAN, D. P. Lipids on the move: Simulations of membrane pores, domains, stalks and curves. **Biochim. Biophys. Acta**, 1788, 2009. 149-168.
- MARTÍNEZ, J. M.; MARTÍNEZ, L. Packing optimization for automated generation of complex system's initial configurations for molecular dynamics and docking. **J. Comp. Chem.**, 24, 2003. 819-825.
- MARTÍNEZ, L. et al. Packmol: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. **J. Comp. Chem.**, 30, 2009. 2157-2164.

- MATSUBARA, S.; YOKOTA, Y.; OSHIMA, K. Palladium-Catalyzed Decarboxylation and Decarbonylation under Hydrothermal Conditions: Decarboxylative Deuteration. **Org. Lett.**, 6, 2004. 2071-2073.
- MAXIMIANO, F. A.; CHAIMOVICH, H.; CUCCOVIA, I. M. Decarboxylation of 6-Nitrobenzisoxazole-3-carboxylate in Mixed Micelles of Zwitterionic and Positively Charged Surfactants. **Langmuir**, 22, 2006. 8050–8055.
- MCKERREL, A. D. Molecular Dynamics Simulation Analysis of a Sodium Dodecyl Sulfate Micelle in Aqueous Solution: Decreased Fluidity of the Micelle Hydrocarbon Interior. **J. Phys. Chem.**, 99, 1995. 1846–1855.
- MENGER, F. M.; GALLOWAY, A. L.; CHLEBOWISKI, M. E. Surface Tension of Aqueous Amphiphiles. **Langmuir**, 21, 2005. 9010-9012.
- MINAMI, I.; SHIMIZU, I.; TSUJI, J. Reactions of allylic carbonates catalyzed by palladium, rhodium, ruthenium, molybdenum, and nickel complexes; allylation of carbonucleophiles and decarboxylation- dehydrogenation. **J. Organomet. Chem.**, 296, 1985. 269-280.
- MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. [S.l.]: Livraria da Física, 2007.
- MOROI, J.; MATUURA, R. Relationship between Solubility and Micellization of Surfactants; Micelle Temperature Range (MTR) Instead of Krafft Point. **Bull. Chem. Soc. Jpn**, 61, 1988. 333-339.
- MOSS, R. A.; SUNSHINE, W. L. Micellar Catalysis of Ester Hydrolysis.:The Influence of Chirality and Head Group Structure in “Simple” Surfactants. **J. Org. Chem**, 39, 1974. 1083-1089.
- MUKERJEE, P.; MYSELS, K. J. Critical Micelle Concentrations of Aqueous Surfactant Systems. **NSRDS-NBS 36, U.S. Department of commerce**, Washington,DC, 1971.
- MYERS, D. **Surfactants Science and Technology**. Hoboken, New Jersey: John Wiley and Sons, Inc., 2006.
- NINHAM, B. W.; YAMINSKY, V. Ion binding and ion specificity: The Hofmeister effect and Onsager and Lifshitz theories. **Langmuir**, 13, 1997. 2097-2108.
- NITSCHKE, M. E. P. G. M. BISSURFACTANTES: PROPRIEDADES E APLICAÇÕES. **Quim. Nova**, v. 25, p. 772-776, 2002.
- OCHOA, S. Biological Mechanisms of Carboxylation and Decarboxylation. **Physiol. Rev.**, 31, 1951. 56–106.
- OKADA, T.; PATIL, J. M. Ion Uptake by Zwitterionic Surfaces. **Langmuir**, 14, 1998. 6241-6248.

- OKOUCHI, S. et al. Dynamics of Hydration of Alkylsulfonate Anions in Aqueous Solution. **J Solution Chem**, 40, 2011. 775–785.
- OMTA, A. W. et al. Influence of ions on the hydrogen-bond structure in liquid water. **J. Chem. Phys.**, 119, 2003. 12457-12461.
- OMTA, A. W. et al. Negligible effect of ions on the hydrogen-bond structure in liquid water. **Science**, 301, 2003. 347-349.
- PAILLAT, . T.; TOUCHARD, G.; BERTRAND, Y. “Capacitive Sensor” to Measure Flow Electrification and Prevent Electrostatic Hazards, 12, 2012. 14315-14326.
- PANDIT, S. A.; BOSTICK, D.; BERKOWITZ, M. L. Molecular Dynamics Simulation of aDipalmitoylphosphatidylcholine Bilayer with NaCl. **Biophys. J.**, 84, 2003. 3743–3750.
- PATEL, M. S.; BIJMA, K.; ENGBERTS, J. B. F. N. Decarboxylation of 6-Nitrobenzoxazole-3-carboxylate. Enthalpy-Entropy Compensation in Micellar and Vesicular Catalysis: A Novel Analysis of Contrasting Rate Variations. **Langmuir**, 10, 1994. 2491-2492.
- PENG, C.; SCHLEGEL, H. B. Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States. **Israel J. of Chem.**, 33, 1993. 449-454.
- PETERSEN, H. G. **Accuracy and efficiency of the particle mesh Ewald method.** [S.l.]: [s.n.], v. 103, 1995. 3668 p.
- PHILLIPS, J. C. et al. Scalable molecular dynamics with NAMD. **J. Comput. Chem.**, 26, 2005. 1781-1802.
- PRIEBE, J. P. et al. The Chameleon-like Nature of Zwitterionic Micelles: The Intrinsic Relationship of Anion and Cation Binding in Sulfobetaine Micelles. **J. Phys. Chem. B**, 112, 2008. 14373–14378.
- PRIEBE, J. P. et al. Anion-Specific Binding ton-Hexadecyl Phosphorylcholine Micelles. **Langmuir**, 26, 2009. 1008-1012.
- PRIEBE, J. P. et al. The Chameleon-Like Nature of Zwitterionic Micelles: Effect of Cation Binding. **Langmuir**, 2012. 1758-1764.
- R. W. HOCKNEY, J. W. E. **Computer Simulation Using Particles.** New-York: McGraw-Hill, 1981.
- RADZICKA, A.; WOLFENDEN, R. A Proficient Enzyme. **Science**, 267, 1995. 90-93.
- RAKITIN, A. R.; PACK, G. R. Molecular Dynamics Simulations of Ionic Interactions with Dodecyl Sulfate Micelles. **J. Phys. Chem. B**, 108, 2004. 2712-2716.

- RAYABARAPU, D. K.; TUNGE, J. A. Catalytic Decarboxylative $sp-sp^3$ Coupling. **J. Am. Chem. Soc.**, 127, 2005. 13510–13511.
- RICHARD, J. P.; AMYES, T. L. On the importance of being zwitterionic: Enzymatic catalysis of decarboxylation and deprotonation of cationic carbon. **Bioorg. Chem.**, 32, 2004. 354–366.
- ROMSTED, L. R.; CORDES, E. H. Secondary valence force catalysis. VII. Catalysis of hydrolysis of p-nitrophenyl hexanoate by micelle-forming cationic detergents. **J. Am. Chem. Soc.**, 90, 1968. 4404–4409.
- ROSEN, M. J. **Surfactant and Interfacial Phenomena**. 3^a. ed. New York: Wiley, 2004.
- SAMMALKORPI, M.; KARTTUNEN, M.; HAATAJA, M. Structural Properties of Ionic Detergent Aggregates: A Large-Scale Molecular Dynamics Study of Sodium Dodecyl Sulfate. **J. Phys. Chem. B**, 111, 2007. 11722–11733.
- SAMMALKORPI, M.; KARTTUNEN, M.; HAATAJA, M. Ionic Surfactant Aggregates in Saline Solutions: Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) in the Presence of Excess Sodium Chloride (NaCl) or Calcium Chloride (CaCl₂). **J. Phys. Chem. B**, 113, 2009. 5863–5870.
- SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. **J. Chem. Phys.**, 132, 2010. 114110.
- SCHMIDTCHEN, F. P. Host–guest interactions. The binding mode of 6-nitrobenzoxazole-3-carboxylate to quaternary ammonium macrocycles. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, 1, 1986. 135–141.
- SCHORKEN, U.; SPRENGER, G. A. Thiamin-dependent enzymes as catalysts in chemoenzymatic syntheses. **Biochim. Biophys. Acta—Gen. Subj.**, 1385, 1998. 229–243.
- SCHWIERZ, N.; HORINEK, D.; NETZ, R. R. Anionic and Cationic Hofmeister Effects on Hydrophobic and Hydrophilic Surfaces. **Langmuir**, 29, 2013. 2602–2614.
- SHAH, S. C.; SMID, J. Poly(crown ether) catalyzed decarboxylation of 6-nitrobenzoxazole-3-carboxylate. **J. Am. Chem. Soc.**, 100, 1978. 1426–1432.
- SHANG, B. Z.; WANG, Z.; LARSON, R. G. Molecular Dynamics Simulation of Interactions between a Sodium Dodecyl Sulfate Micelle and a Poly(Ethylene Oxide) Polymer. **J. Phys. Chem. B**, 112, 2008. 2888–2900.
- SHANNON, R. D. Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides. **Acta Crystallographica**, 1976. 751–767.
- SHAO, Q.; HE, Y.; JIANG, S. Molecular Dynamics Simulation Study of Ion Interactions with Zwitterions. **J. Phys. Chem.**, 115, 2011. 8358–8363.

- SHELLEY, J.; WATANABE, K.; KLEIN, M. Simulation of a Sodium Dodecylsulfate Micelle in Aqueous Solution. **Int. J. Quantum Chem: Quantum Biol. Sym.**, 17, 1990. 103-117.
- SHINODA, W.; DE VANE, R.; KLEIN, M. L. Zwitterionic Lipid Assemblies: Molecular Dynamics Studies of Monolayers, Bilayers, and Vesicles Using a New Coarse Grain Force Field. **J. Phys. Chem. B**, 114, 2010. 6836–6849.
- SMID, J.; VARMA, A. J.; SHAH, S. C. Decarboxylation of 6-nitrobenzoxazole-3-carboxylate in benzene catalyzed by crown ethers and their polymers. **J. Am. Chem. Soc.**, 101, 1979. 5764–5769.
- SMITH, G. G.; BLAU, S. E. Decarboxylation. I. Kinetic Study of the Vapor Phase Thermal Decarboxylation of 3-Butenoic Acid. **J. Phys. Chem.**, 68, 1964. 1231–1234.
- SOUAILLE, M.; ROUX, B. Extension to the weighted histogram analysis method: Combining umbrella sampling with free energy calculations. **Comput. Phys. Commun.**, 135, 2001. 40-57.
- STÖRMER, C. Sur les trajectoires des corpuscles életrisés. **Arch. Sci.**, 24, 1907. 5–18, 113–158, 221–247.
- SUH, J.; SCARPA, I. S.; KLOTZ, I. M. Catalysis of decarboxylation of nitrobenzoxazolecarboxylic acid and of cyanophenylacetic acid by modified polyethylenimines. **J. Am. Chem. Soc.**, 98, 1976. 7060–7064.
- TALENS-ALESSON, F. I. . E. A. Removal of phenol by adsorptive micellar flocculation: Multi-stage separation and integration of wastes for pollution minimisation. **Colloid. Surface. A**, 276, 2006. 8-14.
- TANFORD, C. Micelle Shape and Size. **J. Phys. Chem**, 76, 1972. 3020-3024.
- TANFORD, C. **The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Mebranes.** [S.l.]: Wiley and Sons Ltd., 1973.
- TANFORD, C. **The Hydrophobic Effect.** 2^a. ed. New York: Wiley, 1980.
- TESSIER, M. B. et al. Extension of the GLYCAM06 biomolecular force field to lipids, lipid bilayers and glycolipids. **Mol. Sim.**, 34, 2008. 349-363.
- THOMAS, A. S.; ELCOCK, A. H. Direct Measurement of the Kinetics and Thermodynamics of Association of Hydrophobic Molecules from Molecular Dynamics Simulations. **J. Phys. Chem. Lett.**, 2, 2011. 19–24.
- TIELEMAN, D. P.; VAN DER SPOEL, D.; BERENDSEN, H. J. C. Molecular dynamics simulations of dodecylphosphocholine micelles at three different aggregate sizes: micellar structure and lipid chain. **J. Phys.Chem. B**, 104, 2000. 6380.

- TONDO, D. W. et al. Synthesis of a New Zwitterionic Surfactant Containing an Imidazolium Ring. Evaluating the Chameleon-like Behavior of Zwitterionic Micelles. **Langmuir**, 26, 2010. 15754–15760.
- TORRIE, G. M.; VALLEAU, J. P. Monte carlo free energy estimates using non-Boltzmann sampling: Application to the sub-critical Lennard-Jones fluid. **Chem. Phys. Lett.**, 28, 1974. 578-581.
- TORRIE, G. M.; VALLEAU, J. P. Nonphysical sampling distribution in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling. **J. Comput. Phys.**, 23, 1977. 187-199.
- TOWLER, M. C. et al. The Manganese Cation Disrupts Membrane Dynamics along the Secretory Pathway. **Exp. Cell Res.**, 259, 2000. 167–179.
- TRAN, N. L. et al. Catalysis of decarboxylation by an adjacent negative charge: A theoretical approach. **Bioorg. Chem.**, 31, 2003. 271-277.
- VERLET, L. "Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard–Jones Molecules". **Phys. Rev.**, 159, 1967. 98–103.
- VON HELMHOLTZ, H. L. F. Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. **Ann. Phys. Chem.**, 89, 1853. 211-233, 353-377.
- VON HELMHOLTZ, H. L. F. Two Monographs on Electrokinetics. **Ann. Physik**, 7, 1879. 337. translated by P. Bocquet.
- VRBKA, L. et al. Specific Ion Effects at Protein Surfaces: A Molecular Dynamics Study of Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor and Horseradish Peroxidase in Selected Salt Solutions. **J. Phys. Chem. B**, 110, 2006. 7036-7043.
- WEBER, W.; HUNENBERGER, P. H.; MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations of a polyalanine octapeptide under Ewald boundary conditions: influence of artificial periodicity on peptide conformation. **J. Phys. Chem. B.**, 2000. 3668 –3675.
- WEISER, J.; SHENKIN, P. S.; STILL, W. C. Approximate Atomic Surfaces from Linear Combinations of Pairwise Overlaps. **Journal of Computational Chemistry**, 20, 1999. 217-230.
- WONG, F. M.; CAPULE, C. C.; WU, W. Stability of the 6-Carbanion of Uracil Analogues: Mechanistic Implications for Model Reactions of Orotidine-5'-monophosphate Decarboxylase. **Org. Lett.**, 8, 2006. 6019–6022.
- YANG, K.; YIACOUMI, S.; TSOURIS, C. Electric Double-Layer Formation. **Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology**, 2004. 1001-1013.

- YANG, Y. J.; ENGBERTS, J. B. F. N. Synthesis and catalytic properties of hydrophobically modified poly(alkylmethyldiallylammonium bromides). **J. Org. Chem.**, 56, 1991. 4300–4304.
- ZHANG, Y.; CREMER, P. S. Interactions between macromolecules and ions: the Hofmeister series. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, 10, 2006. 658-663.
- ZHENG, Y. L.; KNOESEL, R.; GALIN, J. C. Poly(sulphopropylbetaines): 4. Binding properties towards reporter anionic probes and local polarity close to the zwitterionic chain in aqueous solution. **Polymer**, 28, 1987. 2297-2303.
- ZUBIETA, L.; BONERT, R. Characterization of Double-Layer Capacitors for Power Electronics Applications. **IEEE Trans. Ind. Appl.**, 36, 2000. 199-205.

APÊNDICE

A.1 Informações Gerais

Neste apêndice são apresentadas informações adicionais ao leitor na forma de figuras, tabelas e esquemas.

A.1.1 Tabelas de Dados

Tabela A.1-1: Raio iônico, raio hidrodinâmico e energia livre de hidratação para os íons estudados neste trabalho.

Íons	Raio iônico ^a (pm)	Raio hidrodinâmico ^b (pm)	Energia livre de hidratação (kJ mol ⁻¹) ^a
------	-------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------------------------------------

F ⁻	133	352	-465
Cl ⁻	181	332	-340
Br ⁻	196	330	-315
I ⁻	220	331	-275
ClO ₄ ⁻	250	-	-430
Li ⁺	69	68	-475
Na ⁺	102	98	-365
K ⁺	138	134	-295
Ca ²⁺	100	103	-1505
Mg ²⁺	72	72	-1830
Eu ³⁺	95	106*	-3360
La ³⁺	105	112*	-3145

(a) Referência (MARCUS, 1991)

(b) Referência (SHANNON, 1976)

* Valor para o raio iônico em complexos Ln^{III}L₆

Tabela A.1-2: Parâmetros de Lennard-Jones e cargas para os íons estudados.

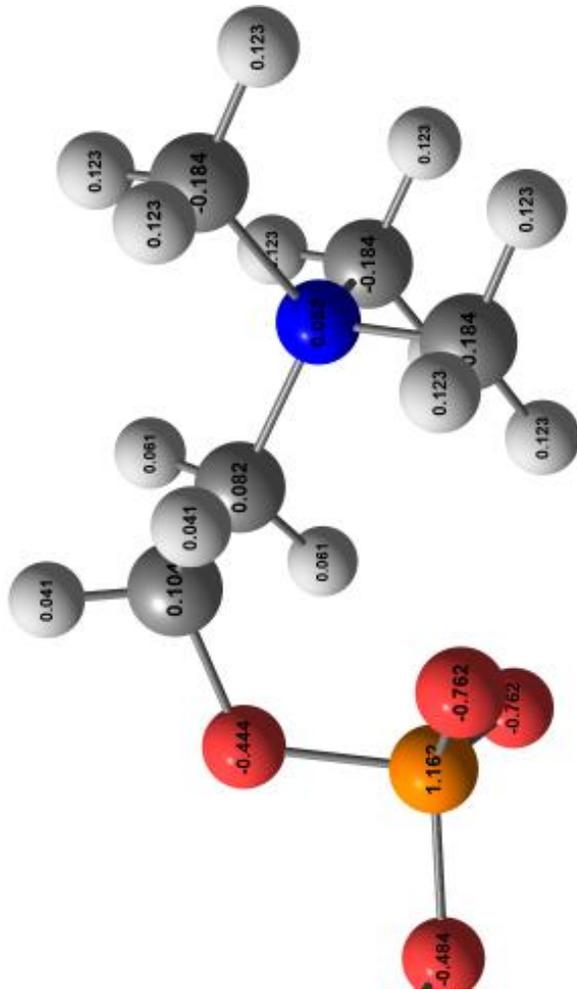
Íons	Parâmetros de Lennard-	Carga Total
------	------------------------	-------------

Jones $\sigma(\text{\AA})$ e ϵ (kcal/mol)		
F ⁻	2.257 e 0.0074005	-1
Cl ⁻	2.711 e 0.0127850	-1
Br ⁻	2.751 e 0.0269586	-1
I ⁻	2.919 e 0.0427845	-1
ClO ₄ ⁻	Oxigênios 1.6 e 0.2	-1
	Cloro 1.947 0.3	
Li ⁺	0.79 e 0.3367344	+1
Na ⁺	1.212 e 0.3526418	+1
K ⁺	1.593 e 0.4297054	+1
Ca ²⁺	1.7131 e 0.459789	+2
Mg ²⁺	0.7926 e 0.8947	+2
Eu ³⁺	1.852 e 0.05	+3
La ³⁺	2.105 e 0.06	+3

Tabela A.1-3: Parâmetros de Lennard-Jones para a água SPC/E e para os átomos das micelas SB3-14 e HPC.

	Íons	Lennard-Jones (σ e ϵ)
Água SPC/E	OW	1.7767 e 0.1553
	CG	1.9080 e 0.1094
	CP	1.9080 e 0.1094
SB3-14	NT	1.8240 e 0.1700
	S	2.0000 e 0.2500
	OS	1.6837 e 0.1700
	CG	1.9080 e 0.1094
HPC	CP	1.9080 e 0.1094
	NT	1.8240 e 0.1700
	P	2.1000 e 0.2000
	OS	1.6837 e 0.1700

Em que CG são todos os carbonos exceto os átomos de carbonos ligados diretamente ao grupo carregado NR_4^+ , SO_3^- e OPO_2O^- que são descritos pelo parâmetro CP.

A.1.2 Figuras

Cabeça Polar

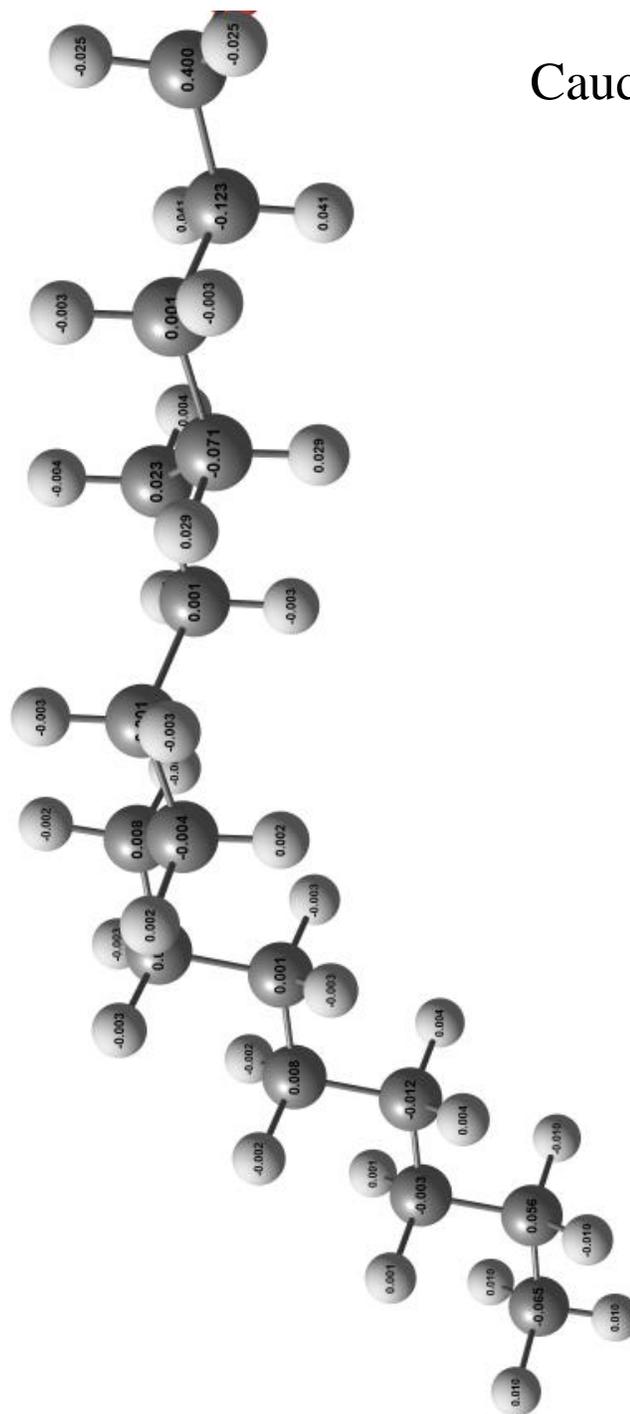
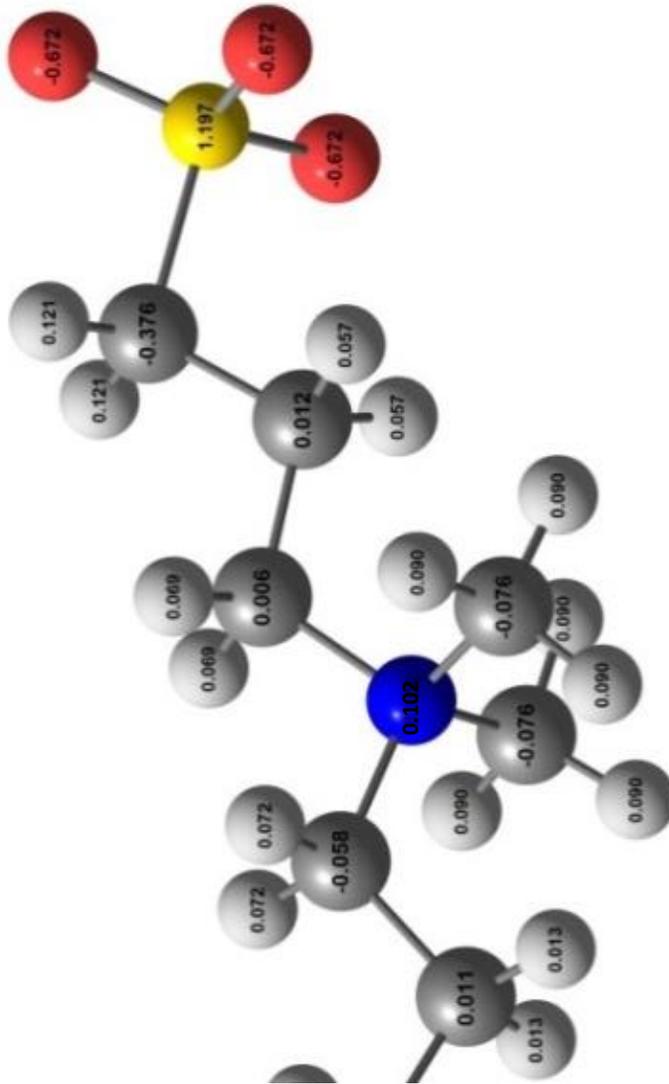
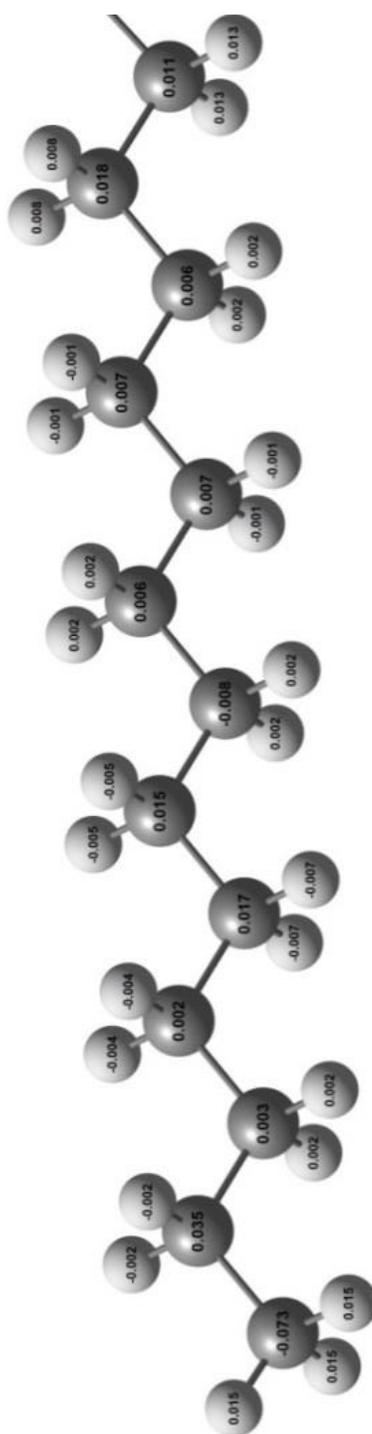


Figura A.1-1: Estrutura e cargas atômicas da cabeça polar e da cauda apolar do monômero de hexadecilfosforilcolina (HPC) obtidos por cálculos HF/6-31G* com ajustes de carga RESP.

Cabeça polar





Cauda Apolar

Figura A.1-2: Estrutura e cargas atômicas para a cabeça polar e cauda apolar do monômero de sulfobetaina (SB3-14) obtidos por cálculos HF/6-31G* com ajustes de carga RESP.

A.2 INPUTS E PROGRAMAS

A.2.1 EQUILIBRAÇÃO E DINÂMICA MOLECULAR

O procedimento de equilibração ocorreu em três etapas:

1º Minimização do solvente (Relaxação do solvente)

Na etapa de minimização do solvente é utilizada uma restrição harmônica ($ntr=1$) nas ligações envolvendo os átomos da micela com constante de força de $2 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{Å}^2$ ($restraint_wt=2$). Para o solvente nenhuma restrição é feita. São utilizados 5000 ciclos de minimização com duas minimizações do tipo “steepest descendent” para garantir que o mínimo de energia seja alcançado. Foram obtidas energias de minimização bem baixas da ordem $10^{-6} \text{ kcal.mol}^{-1}$. A palavra chave $ntf=1$ e $ntc=1$ indicam que nenhuma restrição do tipo “SHAKE” é feita e que todas as contribuições vão ser levadas em consideração. A palavra chave $ntpr$ indica a frequência de impressão das energias. O raio de corte para as interações eletrostáticas e de van der Waals é determinado pela palavra chave “cut”.

Um exemplo de input para a minimização de micela SB3-14 utilizada nesta etapa é apresentado abaixo:

```
#Minimização moléculas de água
&cntrl
imin=1, maxcyc=5000, ncyc=2500,
cut=11.0, ntc=1, ntf=1,
ntpr=10,ntr=1, restraintmask=:1-62, restraint_wt=2.
/
```

2º Minimização do sistema completo

Nesta etapa todo o sistema é submetido a minimização de energia. Desta maneira utiliza-se uma quantidade maior de ciclos de minimização i.e 50000 ciclos ($maxcyc=50000$), em que o método de “steepest descent” é aplicado a cada 5000 ciclos ($ncyc=5000$). O raio de corte para as interações eletrostáticas é de 11 Å ($cut=11.0$) e as energias são impressas a cada 1000 ciclos ($ntpr=1000$). As palavras chaves $ntc=1$ e $ntf=1$ são utilizadas para garantir que nenhuma restrição é imposta nas ligações das moléculas do sistema.

Um exemplo de input é apresentado abaixo:

```
#Minimização Sistema Completo
&cntrl
imin=1, maxcyc=50000, ncyc=5000,
cut=11.0, ntc=1, ntf=1, ntp=1000
/
```

3º Dinâmica Molecular (Convergência das médias das propriedades)

Finalizando a etapa de equilibração realizamos uma dinâmica molecular ($imin=0$) no ensemble NPT com escalonamento isotrópico ($npt=1$) por 10 ns na temperatura ambiente 300 K ($tempi=300.0$ e $temp0=300.0$). Utilizamos o barostato e termostato de Berendsen utilizando tempo de relaxação da pressão de 2.0 ps ($taup=2.0$ ps) e tempo de acoplamento com o banho térmico de 1.0 ps ($tautp=1.0$). O intervalo de tempo da dinâmica molecular é de 2 fs ($dt=0.002$ ps) e as energias, temperatura e coordenadas são impressas a cada 5 ps ($ntp=2500$, $ntwx=2500$, $ntwe=2500$) a utilização deste valor permite a otimização da performance em GPU. As palavras chave $ntb=2$, $ntc=2$ e $ntf=2$ impõe condições periódicas e o algoritmo SHAKE nas ligações envolvendo átomos de hidrogênio. E utilizamos $iwrap=1$ para relocalizar as partículas na origem do sistema de coordenadas, de fato este é um artifício para obter boas estruturas para visualização.

Um exemplo de input para esta etapa é dado abaixo:

```
#Dinamica Molecular de Equilibração
&cntrl
imin=0, irect=0, ntx=1,
ntt=1, tempi=300.0, temp0=300.0,
ntp=1, taup=2.0, ntr=0, cut=11.0,
ntb=2, ntc=2, ntf=2, nstlim=50000000, dt=0.002,
iwrap=1, ntwe=2500, ntwx=2500, ntp=2500,
/
```

Na etapa de aquisição de dados, ou seja, na etapa de dinâmica molecular é utilizado um procedimento similar a 3º etapa de equilibração, no entanto, o sistema evolui por mais tempo 100ns a partir da estrutura obtida após a etapa de equilibração.

A.2.2 Dinâmica Molecular SB3-14/6-NBIC e cálculos QM/MM

Na etapa de dinâmica molecular da micela SB3-14 na presença do sal de sódio do 6-NBIC e também na etapa de dinâmica molecular do 6-NBIC em água foi utilizado um input similar ao encontrado abaixo:

```
300K constant temp MD 6-NBIC in Water
```

```
&cntrl
```

```
imin=0, ioutfm=1, irest=0, ntx=1,
```

```
ntt=3, gamma_ln=1.0,
```

```
, tempi=300.0, temp0=300.0 cut=12,
```

```
ntb=1, ntc=2, ntf=2,
```

```
nstlim=25000000, dt=0.002 iwrap=1,
```

```
ntwe=2500, ntwx=2500, ntpr=2500,
```

```
/
```

E nos cálculos QM/MM o seguinte modelo de input foi utilizado: Aqui vale ressaltar que o sistema contendo a micela foi novamente equilibrado no novo termostato de Langevin e posteriormente foi realizado o cálculo QM/MD. O arquivo de restrição “restraint-r2-1.dist” foi construído indicando a restrição do potencial Umbrella na coordenada de reação, ou seja, na distância dos átomos de carbono pertencente ao grupo carboxílico e o átomo de carbono do anel oxiazol diretamente ligado ao carbono do grupo carboxílico.

```
300K constant temp QMMMMD
```

```
&cntrl
```

```
imin=0, ntb=1
```

```
cut=12.0, ntc=2, ntf=2,
```

```

tempi=300.0, temp0=300.0,
ntt=3, gamma_ln=1.0,
nstlim=25000, dt=0.002,
ntwx=1000,ifqnt=1,nmropt=1,ioutfm=1
&end
&qmmm
qmmask=':1',
qmcharge=-1,
qmtheory='PM3-PDDG',
qmshake=1,
qm_ewald=1, qm_pme=1
&end
17 &wt type='DUMPFREQ', istep1=1,
18 &end
19 &wt type='END',
20 &end
21 DISANG=restraint-r2-1.dist
22 DUMPAVE=restraint-r2-1.distout
23 LISTIN=POUT

```

O input para a obtenção das energias livres extraídas pelo método WHAM é apresentado abaixo.

```
wham 1.48 3.80 100 0.0001 300 0 filewithconstantsanddistances.dat result.dat
```

Utilizamos a temperatura em 300 K e consideramos 100 bins para descrever nossa coordenada de reação. Utilizamos uma tolerância na convergência de 10^{-4} e valores mínimos e máximos

correspondendo aos valores mínimos e máximos de distâncias encontradas no cálculo, respectivamente 1.48 e 3.80.

ANEXO

Artigo Publicado

1. Santos, D. P and Longo, R. L., Molecular Dynamics Simulations of Specific Anion Adsorption on Sulfobetaine (SB3-14) Micelles, *J. Phys. Chem. B*, 2016, 120, 2771-2780.

THE JOURNAL OF
PHYSICAL CHEMISTRY B

Article

pubs.acs.org/JPCB

Molecular Dynamics Simulations of Specific Anion Adsorption on Sulfobetaine (SB3-14) Micelles

Diego P. Santos and Ricardo L. Longo*

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50.740-560 Recife, PE, Brazil

 Supporting Information

ABSTRACT: Structures of zwitterionic micelles of 61 sulfobetaine SB3-14, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}[\text{N}^+(\text{CH}_3)_2](\text{CH}_2)_3\text{SO}_3^-$, molecules in water and in 0.15 and 0.015 mol L^{-1} NaX ($X = \text{F}^-$, Cl^- , Br^- , I^- , and ClO_4^-) aqueous solutions were investigated by atomistic molecular dynamics simulations. The micelle presents a near-spherical shape and an average angle of 110° between the zwitterionic headgroup and the alkyl tail that provides an L-type shape for the surfactants and exposes the positive charged ammonium groups to the solution. This allows anions to adsorb at the surface of the micelle and the amount of adsorbed anions follows the Hofmeister series $\text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^- < \text{ClO}_4^-$, which directly correlates to the measured values of the zeta-potential. The size and shape of the micelle are not affected by the salt, except the solvent accessible surface area that decreases for strongly adsorbing anions such as ClO_4^- due to the approximation of the headgroups between adjacent surfactants. Indeed, the ion distribution shows the formation of ion-pair-type species between ammonium and perchlorate, which indicates that the adsorption is directly related to the easiness of the anion to partially lose its hydration shell.

