

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

**“ ESTUDO DOS PRODUTOS DE REAÇÃO
ENTRE CARBOXILATOS DE RÓDIO (II) E
AMIDAS ”**

Breno Pannia Espósito

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Renato Najjar

São Paulo

1997

A
Anielo Espósito,
i.m.

SUMÁRIO

Agradecimentos	4
Resumo	6
Abstract	7
Abreviaturas	8
1 - Introdução	9
Objetivos	11
2 - Sínteses	13
2.1 - Carboxilatos de ródio	
2.2 - Adutos entre carboxilatos de ródio e amidas	
2.3 - Amidatos de ródio	
2.4 - Susceptibilidade magnética	
3 - Espectroscopia Eletrônica	32
3.1 - Introdução	
3.2 - Estrutura eletrônica dos compostos obtidos	
3.3 - Parte experimental	
3.4 - Discussão dos resultados	
4 - Espectroscopia Vibracional	49
4.1 - Introdução	
4.2 - Parte experimental	
4.3 - Discussão dos resultados	
5 - Análise Térmica	63
5.1 - Introdução	
5.2 - Parte experimental e resultados	
5.3 - Discussão	
6 - Atividade Biológica	75
6.1 - Introdução	
6.2 - Parte experimental	
6.3 - Discussão	
Apêndice: Susceptibilidade Magnética	91
Curriculum vitae	93

AGRADECIMENTOS

Nos tempos modernos, não é mais possível fazer ciência sozinho. Não existe mais a figura do cientista misantropo que trabalha no seu cubículo sórdido, isolado de todos, e que à força de um cérebro sobre-humano consegue descobertas fantásticas. Essa necessidade atual de busca de cooperação é muito interessante, pois faz com que convivamos com uma série de pessoas diferentes e aprendamos delas facetas novas e ricas dessa vida acadêmica e social que compartilhamos.

A primeira dessas pessoas impressionantes com quem eu felizmente me deparei foi o Prof. Renato Najjar, o amigo e orientador que sempre esteve disponível para tirar minhas dúvidas, sugerir caminhos e me animar nos meus desesperos. Sua disponibilidade, compreensão e apoio às iniciativas foram muito importantes para mim, durante estes primeiros passos vacilantes pelo mundo da pós-graduação. E logo a seguir, como um verdadeiro (embora não oficial) “co-orientador”, vem o Cido, que se mostrou dono de uma grande paciência e uma boa vontade. Tenho certeza que é muito por causa dele que eu consegui grande parte dos resultados ao longo desses dois anos de mestrado. Espero que tenha muita sorte no início da sua carreira como professor.

Também temos dívidas para com o pessoal do laboratório: a Prof^a. Anna Maria Felicíssimo (especialmente pelas sugestões do exame de qualificação), o Eric, a Marisa, a Adriana, a Mônica, a Neyde, o Cristiano e o Zaim, pelos palpites e ajudas oportunas.

Não poderia deixar de agradecer por todo o trabalho que pudemos desenvolver no Laboratório de Quimioterapia do Instituto de Ciências Biomédicas, graças à generosidade e atenção do Dr. Szulim, e do apoio da Rita.

E ainda falando de paciência e boa vontade, gostaria de agradecer também a Prof^a. Denise de Oliveira, pelas instrutivas conversas ao longo das monitorias de laboratório da graduação, e a Prof^a. Márcia Temperini, pelo insubstituível apoio com os espectros Raman e as discussões sobre deles.

Tenho também que agradecer de coração o pessoal da Central Analítica, por toda a cooperação que mostraram. A Luzia, o Márcio, o Alfred, o Artur e o Fernando foram todos excepcionalmente cordiais, e desejo-lhes sucesso nas suas novas instalações. E à toda equipe da Biblioteca, pela paciência e presteza com que usualmente atendem seus usuários.

Gostaria de lembrar também o apoio do Prof. Jivaldo, pelos trabalhos com Análise Térmica, e de sua simpática equipe, especialmente da Adélia e do Arnoud.

Há amigos que fazemos e que não estão diretamente envolvidos com nosso trabalho, mas que mesmo assim fazem com que a execução do mesmo seja uma tarefa muito mais agradável. Entre esses, queria agradecer especialmente o Jorge e o Prof. Hermi. Além disso, tenho que agradecer as opiniões e conselhos também do pessoal do Bloco 2, especialmente ao Rodrigo, ao Fauze e ao Makoto.

Gostaria de agradecer também o apoio das Prof^{as}.s Mari Armelin e Maria Júlia Manso Alves, do Departamento de Bioquímica, pela ajuda no encaminhamento do meu futuro projeto de doutoramento.

Ao meu desconhecido assessor, pelas opiniões que me ajudaram a melhorar a redação final deste trabalho.

Finalmente, o maior agradecimento de todos vai para minha mãe, Maria de Lourdes, minha avó, Elisa, meus irmãos, Marísia e Marco, e a todos meus amigos, que pela sua compreensão e leal amizade foram o tônico para perseverar em todos os momentos.

RESUMO

Foram estudados os produtos da interação entre o acetato e o trifluoroacetato de ródio (respectivamente, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$) com amidas (formamida, FA; acetamida, AA; N-metil-acetamida, MA; benzamida, BA; N-fenil-acetamida, NFAA; trifluoroacetamida, TMA; ciclofosfamida, CFA), objetivando caracterização química e avaliação do potencial anti-tumor.

Foram sintetizados por refluxo em clorofórmio dois adutos de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ e $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2AA}$) e sete adutos inéditos de $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, de fórmula geral $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$ (L = AA, BA, CFA, FA, MA, NFAA e TMA). Também obtivemos o novo amidato de Rh(II), $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4(\text{CF}_3\text{CONH}_2)_2$ ($\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$), por fusão de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ com TMA. Através da fusão de $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ com MA, obtivemos um composto que formulamos como $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_2(\text{CH}_3\text{CONCH}_3)_2$. Os resultados de análise elementar foram satisfatórios.

Os adutos apresentaram bandas de absorção características dos carboxilatos de ródio (~ em 600, 450, 250 — ombro — e 220 nm). O modo de coordenação do ligante axial, pelo átomo de oxigênio da amida, foi determinado pela diminuição da frequência $\nu_{\text{C-O}}$ na região do infravermelho (IV). Os amidatos apresentaram apenas uma banda na região do visível, e na região do IV os valores de ν característicos dos principais grupos orgânicos. Estudos comparativos dos espectros Raman mostraram que a frequência $\nu_{\text{Rh-Rh}}$ diminui ao se passar de um carboxilato para um amidato. Medidas de susceptibilidade magnética atestam o diamagnetismo de todas as moléculas (ligação Rh-Rh simples).

O mecanismo de termodecomposição do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e dos seus adutos com amidas envolve mais de uma etapa, sendo que os intermediários podem apresentar estruturas do tipo $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_{4-x}(\text{L})_n$ (x e $n = 1$ ou 2).

Avaliação do potencial citostático (frente a células U937, K562 e ascite de Ehrlich) e da DL_{50} (camundongos Balb-c) do complexo $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ mostraram atividade *in vitro* superior e toxicidade *in vivo* semelhante às da cisplatina.

ABSTRACT

We studied the interaction products of two Rh carboxylates (acetate, AC; and trifluoroacetate, TFA) with amides (formamide, FA; acetamide, AA; N-methyl-acetamide, MA; benzamide, BA; N-phenyl-acetamide, NFAA; trifluoroacetamide, TMA; cyclophosphamide, CFA).

Two adducts of AC (AC-2FA e AC-2AA) and seven new adducts of TFA (TFA-2FA, TFA-2AA, TFA-2MA, TFA-2BA, TFA-2NFAA, TFA-2TMA, TFA-2CFA) were synthesized by reflux in CHCl_3 solution. We obtained also the new Rh(II) amidates $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4(\text{CF}_3\text{CONH}_2)_2$ (TFACAM-2TMA) and a compound formulated as $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_2(\text{CH}_3\text{CONCH}_3)_2$ (“Semi-MACAM”), by fusion of the appropriate reagents. Elemental microanalysis results were satisfactory.

Electronic spectroscopy (UV-Vis) of the adducts showed Rh carboxylates characteristic bands at $\sim 600, 450, 250$ — shoulder — and 220 nm. In the IR region the oxygen-axial coordination mode of the amide was determined by the lowering of $\nu_{\text{C-O}}$ of axial ligand. Amidates showed a single band in the visible region and ν values characteristic of the main organic groups in the IR spectra. Comparative Raman studies showed that $\nu_{\text{Rh-Rh}}$ lowers when changing from a carboxylate to an amidate. Magnetic susceptibility measurements attest molecular diamagnetism of all the compounds (Rh-Rh single bond).

Thermal decomposition mechanism of TFA and its adducts involves more than one step, and the intermediates can exhibit structures as $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_{4-x}(\text{L})_x$ ($x = 0$ or 1).

Citostatic potential evaluation (towards U937, K562 and Ehrlich ascites cells) and of LD_{50} (Balb-c mice) of the compound TFACAM-2TMA showed superior *in vitro* activity and similar *in vivo* toxicity when compared with cisplatin.

ABREVIATURAS EMPREGADAS

Complexos metálicos:

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	= Tetrakis(acetato) de dirródio (II)
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$	= Tetrakis(trifluoroacetato) de dirródio (II)
$\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$	= Tetrakis(trifluoroacetamidato) de dirródio (II)
$\text{Rh}_2(\text{MACAM})_4$	= Tetrakis(N-metilacetamidato) de dirródio (II), $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONCH}_3)_4$

Ligantes adutos:

FA	= Formamida
BA	= Benzamida
AA	= Acetamida
MA	= N-metil-acetamida
NFAA	= N-fenil-acetamida (acetanilida)
TMA	= 2,2,2-trifluoroacetamida
CFA	= Ciclofosfamida
L	= ligante axial
R	= substituinte do ligante equatorial
ROO ⁻	= grupo carboxilato

1- INTRODUÇÃO

Em 1965, Rosenberg e colaboradores [1], estudando o efeito de campos eletromagnéticos sobre o crescimento de bactérias, mostraram que complexos platínicos podiam transformar uma colônia de bactérias (*Escherichia coli*) em um conjunto de filamentos, inibindo, porém, a multiplicação bacteriana. Os pesquisadores procuraram associar então essa característica dos compostos platínicos com a capacidade de inibição de tumores, descobrindo a ação anti-neoplásica do composto cis-diamindicloroplatina (II), conhecido como *cisplatina* (Figura 1.1).

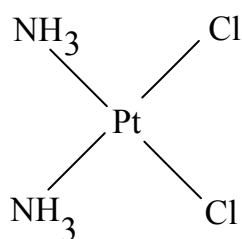


Figura 1.1 - Estrutura da *cisplatina*

A partir de então, um grande número de compostos envolvendo metais de transição foram testados, e dentre eles encontram-se os carboxilatos de ródio (II), dímeros que apresentam uma estrutura em “gaiola” [2-4]:

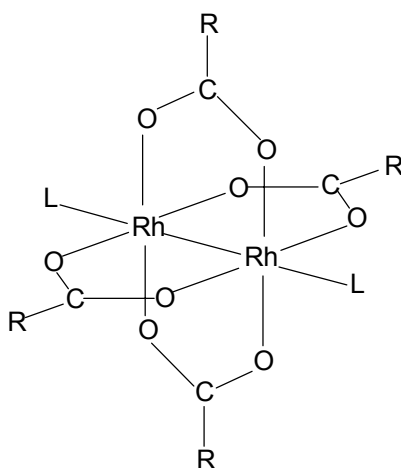


Figura 1.2 - Estrutura típica dos carboxilatos de ródio (II)
(R = ligante equatorial, ponte; L = ligante axial)

O primeiro composto binuclear de ródio citado pela literatura foi o formiato de ródio (R = H na Figura 1.2), obtido por Chernyaev e colaboradores [5] a partir do aquecimento de ácido clororródico, $H_3[RhCl_6]$, em ácido fórmico. Inicialmente, esse composto foi formulado como um complexo de Rh(I), $H[Rh(O_2CH)_2 \cdot 0,5H_2O]$, mas estudos cristalográficos subsequentes com o análogo acetato de ródio (R = CH_3 na Figura 1.2) indicaram a estrutura dimérica.

Os carboxilatos de ródio (II), apesar de serem amplamente reconhecidos como agentes anti-tumor em animais, apresentam um grau de toxicidade relativamente alto. Em função disso, constitui-se uma estratégia interessante a tentativa de se obter compostos com maior seletividade por células tumorais, visando diminuir as doses efetivas, ou então com menor índice de toxicidade. Entre outras formas que estão sendo testadas para se atingir esse objetivo, podemos incluir a utilização de ligantes axiais ou equatoriais que possuam atividade biológica própria, ou então que possuam nas suas estruturas grupos funcionais que possam favorecer essa atividade. Esta última hipótese, como veremos mais adiante, pode ser representada por ligantes que possuam pelo menos um grupo NH- livre, cuja função seria estabelecer, através do próton, uma ligação de hidrogênio com o oxigênio de um grupo fosfato de nucleotídeos, interferindo com os processos de replicação do DNA [6,7].

Um outro interesse na pesquisa com os dímeros de ródio, sejam carboxilatos ou amidatos, reside na obtenção de catalisadores para sínteses orgânicas. De fato, a literatura recente é rica em exemplos de aplicações desses compostos com as mais diversas finalidades: hidrogenação de alcenos, ciclopropanação de alcenos com alquil-diazoacetatos, inserção de oxigênio-hidrogênio em carbenóides, etc [8-10].

Cabe notar aqui que o estado de oxidação +2 não é comum para o ródio, sendo observado quase que exclusivamente nos compostos diméricos [11], onde os átomos desse metal formam ligações bastante estáveis cujo estudo, no contexto mais amplo dos demais metais de transição, permitiu um maior desenvolvimento da química das ligações metal-metal.

Objetivos

Neste projeto, nós objetivamos obter produtos da reação de carboxilatos de ródio (acetato e trifluoroacetato) com amidas (Formamida, Acetamida, N-metilacetamida, Benzamida, N-fenilacetamida, Trifluoroacetamida e Ciclofosfamida) (Figura 1.3), que possam assumir posições axiais (L) ou substituir grupos ROO⁻ equatoriais (mantendo, porém, a estrutura de gaiola), caracterizá-los por análises elementares, métodos espectroscópicos, análise térmica e susceptibilidade magnética, além de avaliar sua atividade citostática e/ou antineoplásica. Alguns dos compostos obtidos, como os adutos entre trifluoroacetato de ródio e amidas, bem como o produto de substituição equatorial Rh₂(TFACAM)₄-2TMA, são inéditos na literatura, o que torna seu estudo particularmente interessante.

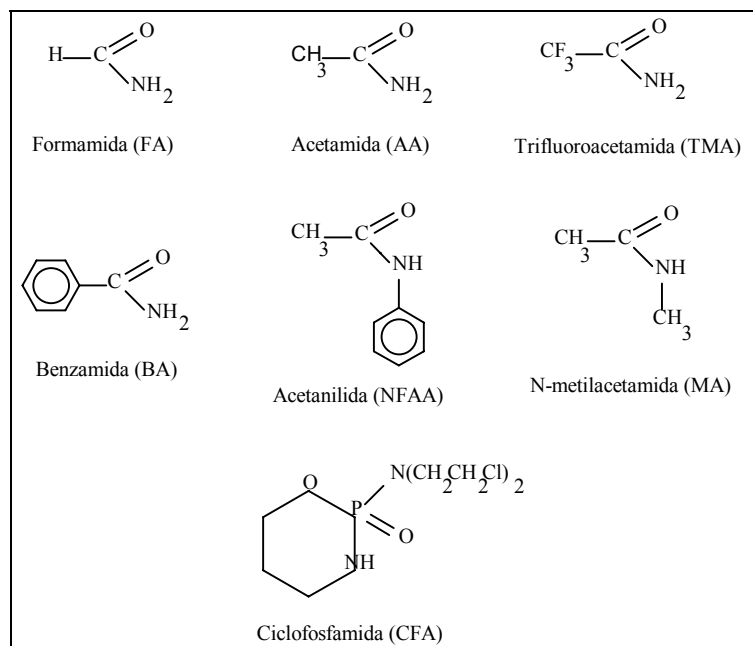


Figura 1.3 - Estruturas das amidas empregadas neste projeto

Referências

- [1] Rosenberg, B; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, 205, 698.
- [2] Hughes, R. G.; Bear, J. L.; Kimball, A. P. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1972**, 13, 120.
- [3] Erck, A. *et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1974**, 145 (4), 1278.
- [4] (a) Najjar, R. *Química Nova* **1992**, 15(4), 323 (b) Fimiani, V.; Ainis, T.; Cavallaro, A.; Piraino, P. *J. Chemother.* **1990**, 2 (5), 319
- [5] Chernyaev, I.I.Shenderetskaya, E.V., Karyagina, A.A. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1960**, 5, 559
- [6] Rukk, N. S. *et al., Russ. J. Inorg. Chem.* **1990**, 35 (2), 311.
- [7] Reedjik, J. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, 59 (2), 181.
- [8] Boyar, E. B.; Robinson, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **1983**, 50, 109.
- [9] Cox, G. G. *et al. Synlett* **1992**, 12, 975.
- [10] Brunner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, 31 (9), 1183.
- [11] Housecroft, C. E. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, 115, 191.

2 - SÍNTESES

2.1 - CARBOXILATOS DE RÓDIO

2.1.1 - Tetrakis(acetato) de dirródio (II), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

2.1.2 - Tetrakis(trifluoroacetato) de dirródio (II), $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$

2.2 - ADUTOS ENTRE CARBOXILATOS DE RÓDIO E AMIDAS

2.2.1 - Via metanólica

2.2.2 - Via do clorofórmio

2.2.3 - Adutos entre $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e amidas N-substituídas

2.2.4 - Aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -2TMA

2.3 - AMIDATOS DE RÓDIO

2.3.1 - Introdução

2.3.2 - Parte experimental e Resultados

2.3.2.1 - Bis(trifluoroacetamida)tetrakis(trifluoroacetamido) de dirródio (II), $[\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4](\text{CF}_3\text{CONH}_2)_2$, $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$ -2TMA

2.3.2.2 - “Semi- $\text{Rh}_2(\text{MACAM})_4$ ”

2.1 - CARBOXILATOS DE RÓDIO

Introdução

O formiato de ródio, primeiro carboxilato obtido na década de 60, foi preparado através da reação de ácido clororródico em ácido fórmico. Porém, observou-se deposição de Rh^0 , uma vez que o ácido fórmico é um agente redutor bastante poderoso [1]. Atualmente, a escolha do método de obtenção do carboxilato gira em torno da consideração do pKa do ácido carboxílico correspondente: para o $Rh_2(OAc)_4$, por exemplo, é feito o refluxo de $RhCl_3$ em uma mistura alcoólica de ácido acético e acetato de sódio. Para ácidos mais fortes, como o trifluoroacético (objetivando o $Rh_2(TFA)_4$), porém, utiliza-se a reação do $RhCl_3$ em trifluoroacetato de sódio [2]. Ácidos fortes deverão provocar maior redução de Rh(III) a Rh^0 .

Alternativas a essa rota são, por exemplo [3]:

- aquecimento de hidróxido de ródio (III) com o ácido carboxílico em etanol seguido de extração com acetona;
- tratamento do óxido de ródio (III) hidratado com o ácido desejado em etanol seguido de extração com diclorometano;
- ou troca dos ligantes acetato com o ácido livre.

Exemplos de carboxilatos já obtidos são: formiato [4], citrato [5], cinamato [6], hidrocinaamato [7], benzoato [8], mandelato [9], os ftalatos [10], carboxilatos de cadeia longa [11], além dos novos carboxilatos de ródio quirais [12] e de outros haloacetatos que não o $Rh_2(TFA)_4$ [13].

2.1.1 - Tetrakis(acetato) de dirródio (II), $Rh_2(OAc)_4$

A síntese do $Rh_2(OAc)_4$ está bem estabelecida na literatura [14]. O procedimento empregado neste laboratório tem algumas modificações, no que se refere ao tempo de refluxo.

Procedimento: 2,2 g (8,5 mmol) de $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (Fluka) foram transferidos para um balão de 250 mL, seguindo-se a adição de 40 mL de etanol absoluto. Paralelamente, foi preparada uma solução de 4,0 g (48,8 mmol) de acetato de sódio em 40 mL de ácido acético glacial. Misturaram-se as duas soluções no balão e, sob atmosfera de N_2 , foram refluxadas por aproximadamente 30

minutos (isto é, apenas o tempo suficiente para que os resíduos se dissolvessem). Imaginamos que o período indicado de 1 hora permita maior decomposição redutiva dos reagentes e/ou produtos a Rh^0 , processo esse que é o responsável pelos rendimentos relativamente baixos desta síntese. A solução no balão, inicialmente vermelha devido à presença de $RhCl_3$, vai tornando-se esverdeada devido à formação do $Rh_2(OOCCH_3)_4$, e depois torna-se muito escura, devido à presença de Rh metálico.

A fim de separar o acetato de ródio (pó verde-esmeralda) dos produtos da decomposição redutiva, filtramos essa mistura em filtro de vidro sinterizado (filtro de Gooch), sob vácuo. O filtrado foi armazenado para posterior recristalização de quantidades adicionais de $Rh_2(OAc)_4$.

O resíduo dessa filtragem, $Rh_2(OAc)_4$, foi refluxado em aproximadamente 500 mL de metanol, em capela, até que se dissolvesse todo o sólido. Esse processo durou aproximadamente 1,5 horas. A solução final apresentou coloração azul.

Em seguida, evaporamos o solvente até um volume final de aproximadamente 200 mL, em banho-maria. Esse volume foi acondicionado em congelador durante aproximadamente 50 horas (um final de semana). O sobrenadante foi removido com pipeta, e os cristais azuis foram lavados 3 vezes com metanol gelado, e cuidadosamente secados em banho-maria. Uma amostra foi enviada para a microanálise elementar, e é coerente com a fórmula $Rh_2(OAc)_4$ (rendimento aproximado de 50%):

Calculado	Experimental
C: 22,78%	C: 22,86%
H: 3,37%	H: 3,67%

2.1.2 - Tetrakis(trifluoroacetato) de dirródio (II), $Rh_2(TFA)_4$

A rota sintética empregada normalmente sugere, analogamente ao caso do $Rh_2(OAc)_4$, consiste na mistura inicial da solução etanólica de $RhCl_3$ e do $NaOCCF_3$, seguida de refluxo. Neste caso, os rendimentos obtidos em nosso laboratório têm sido, muitas vezes, inferiores aos da síntese do $Rh_2(OAc)_4$. Foi introduzida então uma alteração com vistas a aumentar o rendimento da reação, que consistiu em gotejar a solução de $RhCl_3$ sobre a de $NaOCCF_3$ aquecida. Dada a estabilidade termodinâmica dos dímeros de ródio em geral, supusemos que o Rh^0 se formasse primordialmente a partir da redução de $Rh(III)$, e não a partir da redução do dímero já formado.

Procedimento: 16,1 g (121 mmol) de trifluoroacetato de sódio (obtido através da neutralização de ácido trifluoroacético com solução aquosa de hidróxido de sódio) foram dissolvidos sob aquecimento em 100 mL de etanol absoluto e transferidos para um balão de 500 mL com duas bocas esmerilhadas. Em uma das bocas, adaptou-se um condensador, e na outra um funil de adição de 50 mL. Paralelamente, preparou-se uma solução de 1,5 g (5,8 mmol) de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ em 150 mL de etanol, que foi transferida, aos poucos, para o funil de adição. O balão foi aquecido à temperatura de ebulição do etanol, e a solução de RhCl_3 foi lentamente gotejada (aproximadamente 1 hora), sob N_2 . A coloração da solução do balão, inicialmente amarela, foi tornando-se progressivamente esverdeada. Após alguns minutos, notou-se a formação de um resíduo escuro. Terminada a adição de toda a solução etanólica de RhCl_3 , ainda refluxamos por 20 minutos. Depois, o solvente do balão foi removido por evaporação a vácuo, e ao resíduo adicionamos 150 mL de água destilada. Obtivemos uma solução azul intensa e uma pequena quantidade de precipitado. Essa mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído cinco vezes com diclorometano (60 mL por extração). As frações hidrofóbicas foram misturadas em um balão, e o diclorometano removido por evaporação a vácuo. O resíduo azul do balão foi dissolvido com uma pequena quantidade (1 - 2 mL) de acetona. O $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ não cristaliza por resfriamento a $\sim 10^\circ\text{C}$, mesmo por períodos prolongados (2 - 3 dias). Assim sendo, transferimos a solução para uma cápsula de porcelana e deixamos a acetona evaporar. Secamos o sólido remanescente a 70°C , sob vácuo, por 2 horas. Obtivemos um sólido verde higroscópico, cuja microanálise indicou a presença de possíveis impurezas:

Calculado	Experimental
C: 14,60%	C: 15,31%
H: zero	H: 0,86%

O hidrogênio detectado pode corresponder a água coordenada pelo material (que, de fato, apresentava uma coloração mais azulada, mesmo tendo sido guardado em dessecador com CaCl_2).

Uma pequena amostra desse $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ foi lavada com água gelada, com a finalidade de verificar se ainda não estaria presente alguma impureza hidrossolúvel, como por exemplo o trifluoroacetato de sódio. O uso da água gelada visava minimizar a solubilização do próprio $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$. A microanálise desse resíduo (após colocado em estufa para remover a água) de fato apresentou valores muito próximos aos esperados:

Calculado

C: 14,60%

H: zero

Experimental

C: 14,39%

H: 0,73%

Notar ainda que, mesmo após essa lavagem com água e secagem em estufa simples, a porcentagem de hidrogênio foi ainda menor que no caso anterior. Isto é, a porcentagem de hidrogênio observada não se deve à coordenação dessa água de lavagem, mas provavelmente apenas à umidade do ar. Posteriormente, todo o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ foi lavado com água gelada e seco em estufa (vácuo, 75°C , 2 horas).

O rendimento da reação foi em torno de 60%.

2.2 - ADUTOS ENTRE CARBOXILATOS DE RÓDIO E AMIDAS

Na literatura [15], encontramos uma referência para a síntese dos adutos de acetato de ródio com as amidas AA, MA e BA, sendo que todos os processos envolviam uma etapa considerada demorada, a cristalização dos adutos formados a partir de uma solução aquosa. As quantidades de solvente não foram bem especificadas pelos autores, o que dificultou a separação e posterior purificação desses compostos. Por isso, resolvemos desenvolver uma metodologia própria e que pudesse ser empregada sistematicamente para todos os adutos.

2.2.1 - Via metanólica

Inicialmente, tentamos o refluxo de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e das amidas em metanol.

Procedimento: pesamos 100 mg (0,23 mmol) de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em um balão de 100 mL, adicionamos 60 mL de MeOH e a quantidade aproximadamente estequiométrica das amidas para ocuparem as duas posições axiais (portanto, 0,46 mmol). Os cristais azuis obtidos foram secos em estufa por 2 horas, a 75°C e sob pressão ambiente.

A coloração azulada, tanto da solução como dos cristais, é indicativa da coordenação do ligante axial por um átomo de oxigênio [15,16]. Assim, por exemplo, soluções aquosas, etanólicas e metanólicas de acetato de ródio (que é um sólido verde-esmeralda) apresentam-se nitidamente azuis. Na referência citada anteriormente [15], afirma-se que os adutos de acetato de ródio com amidas são azuis, ou seja, que a coordenação ocorre pelo átomo de oxigênio da amida.

No final da secagem, verificamos que os cristais readquiriram a coloração verde-esmeralda característica do carboxilato sem coordenação axial. Os resultados da análise elementar indicaram que todas as cinco amostras apresentavam porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio praticamente idênticas entre si, e com os valores esperados para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Concluímos que os ligantes foram eliminados durante a secagem. Não esperaríamos esse comportamento se o ligante fosse uma amida, que não é particularmente volátil a essa temperatura. Daí cogitarmos que a coloração azulada das soluções e cristais foi promovida pela coordenação não das amidas mas do metanol empregado como solvente. Parece ocorrer uma competição entre o metanol e as amidas pelo sítio de coordenação do acetato de ródio.

2.2.2 - Via do clorofórmio

Como alternativa para contornar esse problema, pensamos em empregar um solvente que não apresentasse oxigênio ou outros átomos potencialmente coordenantes. Após alguns testes preliminares, optamos finalmente pelo clorofórmio, repetindo a estratégia de refluxo descrita acima. O clorofórmio não é um bom solvente para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ ou para algumas amidas (especialmente a acetamida) em condições ambientes, mas durante o refluxo todos os reagentes acabam por ser dissolvidos.

As tabelas 2.1 e 2.2 apresentam os resultados obtidos para essas sínteses, bem como as quantidades de reagentes empregadas. Os volumes de CHCl_3 foram tipicamente da ordem de 100 mL.

2.2.3 - Adutos entre Rh₂(OAc)₄ e amidas N-substituídas

Encontramos dificuldades para obter os adutos das amidas substituídas, MA e NFAA, com o acetato de ródio, embora tal síntese tenha sido descrita em linhas gerais anteriormente [15]. Condições de refluxo em CHCl₃ ou “fusão suave”, isto é, o aquecimento do Rh₂(OAc)₄ em presença de excesso do ligante de interesse, não nos permitiram obter esses compostos.

Tabela 2.1: Resultados da análise elementar

Aduto	% C		% H		% N	
	calc.	exptal.	calc.	exptal.	calc.	exptal.
Rh ₂ (OAc) ₄ -2FA	22,56	22,41	3,41	3,28	5,27	5,09
Rh ₂ (OAc) ₄ -2AA ^a	25,72	25,50	3,96	3,52	5,00	4,98
Rh ₂ (TFA) ₄ -2FA	16,05	16,07	0,81	0,83	3,75	3,68
Rh ₂ (TFA) ₄ -2AA	18,56	18,59	1,30	1,34	3,61	3,32
Rh ₂ (TFA) ₄ -2MA	20,90	20,85	1,76	1,80	3,48	3,51
Rh ₂ (TFA) ₄ -2BA ^b	29,34	29,14	1,57	1,51	3,11	2,93
Rh ₂ (TFA) ₄ -2NFAA ^c	30,58	29,08	1,93	1,83	2,95	3,01

^a: seco a vácuo por 2 horas, à T_{amb.}. ^b: seco a vácuo por 30 minutos, à T_{amb.}. ^c: [Rh₂(TFA)₄-2NFAA].0,2CHCl₃

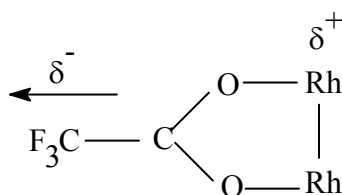
Tabela 2.2: Rendimentos das reações de formação de adutos

Aduto	m_{carbox./mg} (mmol)	m_{Amida/mg} (mmol)	Tempo de refluxo	m_{Aduto/mg} (rend.)
Rh ₂ (OAc) ₄ - 2FA	99,4 (0,185)	37,7 (0,84)	3 h	89,6 (91%)
Rh ₂ (OAc) ₄ - 2AA	101,0 (0,188)	25,4 (0,43)	2,5 h	86,6 (68 %)
Rh ₂ (TFA) ₄ - 2FA	102,3 (0,156)	21,3 (0,473)	1 h	71,5 (62 %)
Rh ₂ (TFA) ₄ - 2AA	97,2 (0,148)	22,8 (0,386)	10 min	92,5 (81 %)
Rh ₂ (TFA) ₄ - 2MA	104,2 (0,158)	29,0 (0,397)	20 min	98,7 (78 %)
Rh ₂ (TFA) ₄ - 2BA	92,5 (0,141)	46,8 (0,386)	< 15 min	103,5 (73 %)
Rh ₂ (TFA) ₄ - 2NFAA	96,0 (0,146)	54,9 (0,406)	~ 15 min	97,2 (72 %)

Observamos que as amidas que apresentam substituição no átomo de nitrogênio (CH_3 ou C_6H_5 ; respectivamente em MA e em NFAA) apresentam dificuldades para se coordenarem ao $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Entretanto, nenhuma das amidas estudadas apresentou qualquer dificuldade para se coordenar ao $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$.

Segundo o princípio de ácidos e bases duros e moles de Pearson [cfr. 17] (ou *hard and soft acids and bases Principle - HSAB Principle*), ácidos de Lewis “duros” reagirão preferencialmente com bases de Lewis “duras”, e da mesma forma ácidos “moles” reagirão com bases “moles”. São bases duras as que possuem átomos pequenos e muito eletronegativos, como o oxigênio e o flúor.

Uma explicação para a maior rapidez de coordenação das amidas com o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ em comparação ao $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (coordenação essa que ocorre através do átomo de oxigênio da amida — uma base “dura”) poderia residir no fato de o trifluoroacetato ser um ligante mais eletroatraente que o acetato, fazendo com que o dímero $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ funcione como um ácido mais duro do que o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$:



Essa situação favorecerá a coordenação do par de elétrons do oxigênio nas posições axiais.

2.2.4 - Aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -2TMA

Tentamos também a obtenção do aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -2TMA através do método de refluxo em clorofórmio. Tempo de refluxo: 4 horas. A coloração da solução tornou-se azulada com o aquecimento. Após evaporação do solvente obtivemos um resíduo esverdeado cujos dados de microanálise indicaram que a TMA não havia se coordenado. A explicação que sugerimos é uma basicidade muito menor do átomo de oxigênio da molécula de TMA, induzida pelo grupo CF_3 fortemente atraente de elétrons.

2.3 - SÍNTESE DOS AMIDATOS DE RÓDIO

2.3.1 - Introdução

Sem dúvida, os tetracarboxilatos são os dímeros de ródio (II) mais estudados e melhor descritos na literatura. Não obstante, encontramos vários trabalhos que descrevem a obtenção de dímeros ligados por outros ligantes tipo ponte, como: tioacetato [18], N,N'-difenilformamidinato [19], N,N'-di-p-tolilformamidinato [20], 2-pirrolidionato [21], 2-anilino piridionato [22], δ -valerolactamato [23], os oxipiridinato [24], carbonato, bicarbonato e sulfato [25], além dos amidatos, pelos quais nos interessamos (Figura 2.1).

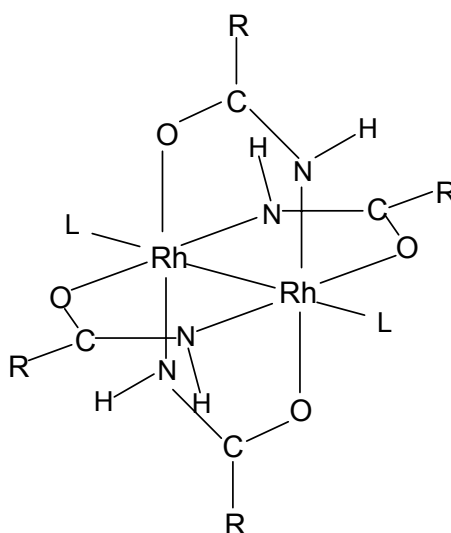


Figura 2.1: Estrutura de um amidato de ródio genérico. Está representado o isômero de formação preferencial (explicação no texto)

São obtidos, também, compostos nos quais os ligantes pontes não são todos semelhantes (que chamamos “compostos mistos”) e outros nos quais os centros metálicos estão unidos por ligantes-ponte em número inferior a quatro (os que chamamos “dímeros inferiores”). Exemplos desses compostos interessantes são arrolados a seguir:

Compostos mistos: $[\text{Rh}_2(\text{Form})_2(\text{OOCCH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0,5\text{C}_6\text{H}_6$
(Form = N,N'-di-p-tolilformamidinato) [26];
 $[\text{Rh}_2(\text{OOCCH}_3)(\text{acam})_3(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
(acam= HNOCC₃H₇) [27];
 $[\text{Rh}_2\text{X}_2(\text{HN}=\text{CHCH}=\text{NH})_2]$ (X = haleto) [28].

Dímeros inferiores: $[\text{Rh}_2(\text{OOCCH}_3)(\text{A})(\text{CO})_2(\text{PCy}_3)_2]\text{BF}_4$
onde A é o ligante $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{C}::$ e PCy_3 o grupo
P(ciclohexila)₃ [29];
 $[\text{Rh}_2(\text{OOCCH}_3)(\text{terpy})_2]\text{Cl}_2$
(terpy = terpiridina)[30];
outros: [31,32].

Todos esses outros compostos tetra-substituídos usualmente são também bastante estáveis, podendo ser obtidos fundamentalmente através de três tipos de reações:

a) analogamente à obtenção dos carboxilatos mais comuns (p. ex., $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$), faz-se refluxo do $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ com uma combinação do sal sódico do ligante/ligante protonado;

b) substituição dos ligantes do tipo carboxilato:

b.1) através do refluxo prolongado com excesso de ligante.

b.2) pela fusão de carboxilato com excesso de ligante, em temperaturas próximas do ponto de fusão do ligante..

É através desta última forma que são obtidos os tetra-amidatos de ródio, como o $\text{Rh}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH})_4$ [33], $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$ [34], $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONC}_6\text{H}_5)_4$ [35,36] e $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$ [37]. As amidas não se comportam como ácidos (isto é, não pode existir um sal sódico de uma amida), o que explica a necessidade de condições mais drásticas (fusão) para sua entrada e troca na estrutura em gaiola. Existe uma alternativa para a síntese do $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$ em solução, através de refluxo e extração em sistema Soxhlet. Porém, o tempo de reação aqui eleva-se para 9 dias [38].

2.3.2 - Parte Experimental e Resultados

Foram obtidos dois produtos de substituição equatorial entre carboxilatos de ródio e amidas, sendo que com um deles, o $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$, prosseguimos as caracterizações e inspeção da atividade biológica.

Após algumas tentativas de adaptação do método de fusão descrito pela literatura [34], obtivemos o amidato $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$ ($\text{R} = \text{CF}_3$ na Figura 2.1) sob a forma do seu aduto com a trifluoroacetamida.

2.3.2.1 - Bis(trifluoroacetamida)tetrakis(trifluoroacetamidato) de dirródio (II), $[\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4](\text{CF}_3\text{CONH}_2)_2$ ($\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$)

Os reagentes de partida, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e TMA, passaram por um tratamento prévio para facilitar o curso da reação desejada. A amida (~ 2g; 17,7 mmol) foi seca em estufa a vácuo por 30 minutos a temperaturas entre 20 e 40°C, a fim de eliminar traços de água ou ácido trifluoroacético (que, por ser ácido forte, poderia estar envolvido nos processos de redução do ródio a Rh^0). Aquecemos 200 mg (0,45 mmol) de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em estufa simples a 100°C por 30 minutos, juntamente com o balão de 50 mL, sua tampa esmerilhada e uma barra de agitação magnética.

Em seguida, transferimos quantitativamente o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e a TMA para o balão com a barra de agitação e introduzimo-lo em um banho de silicone a 144 - 148°C. O balão foi tampado e vedado com fita de teflon após compensação da pressão interna, o que ocorreu após alguns segundos. O sistema de fusão está representado na figura 2.2.

Observamos sublimação de grande quantidade do TMA, mas que se fundia e voltava ao meio reacional conforme o progressivo aquecimento das paredes do balão.

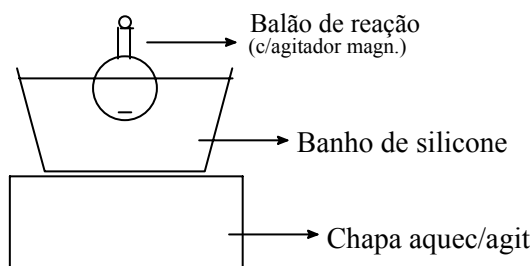


Figura 2.2: Sistema empregado para reações por fusão (“melting”)

Após duas horas nessas condições, observamos a formação de um líquido púrpura. Resfriados, os cristais foram transferidos para um sistema Abderhalden (Figura 2.3), a fim de purificar o produto por sublimação do excesso de ligante. O sistema Abderhalden apresenta a vantagem de permitir trabalhar a uma temperatura bem definida e controlada (a do ponto de ebulição do solvente de escolha), que pode ser mantida sem maiores problemas por um longo tempo, não acarretando decomposição do produto por excesso de aquecimento.

O solvente de trabalho em nosso sistema foi a acetona (ponto de ebulição = 56°C). Transcorrida uma hora de sublimação, observamos a formação de alguns cristais de TMA nas paredes internas do sistema, próximos à saída para o vácuo. Retiramos uma amostra do complexo desejado para a microanálise, que apresentou teores elevados de nitrogênio. Após duas horas de sublimação, obtivemos um resíduo púrpura, amorfo e higroscópico, cuja microanálise elementar mostrou-se coerente com a estrutura $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4 \cdot 2\text{TMA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (massa molecular: 898,03). Após dez horas de sublimação, os mesmos resultados de microanálise elementar foram obtidos. O rendimento foi quantitativo, e a rota é reprodutível.

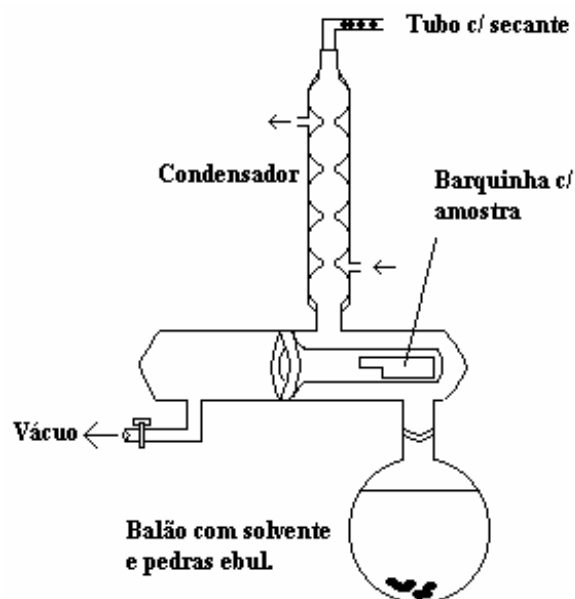


Figura 2.3 - Sistema de sublimação Abderhalden

	Calculado para o	Experimental
	$[\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4](\text{CF}_3\text{CONH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	
%C:	16,05	16,12
%H:	1,12	1,59
%N:	9,36	9,27

Propriedades químicas

O $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ é insolúvel em clorofórmio, e bastante solúvel em acetona, metanol e etanol. Forma soluções aquosas até a concentração de 1×10^{-3} M. Quando submetido a aquecimento prolongado, sua solubilidade decresce visivelmente, comportamento semelhante ao de outros sistemas binucleares de ródio com grupos funcionais na posição equatorial, como o citrato, ou outros alcanoatos [39]. Nessas situações, provavelmente ocorre polimerização das unidades em “gaiola”, onde alguns átomos de ligantes equatoriais coordenam-se na posição axial de uma molécula vizinha, formando cadeias.

Foram preparadas algumas soluções em metanol do $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$, e misturadas com excesso de alguns ligantes que poderiam eventualmente deslocar a TMA e ocupar as posições axiais. Nosso objetivo aqui era uma verificação qualitativa das propriedades químicas desse complexo. A Tabela 2.3 resume os resultados obtidos.

Tabela 2.3 - Efeitos da adição de ligantes sobre o $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$

Ligante	Coloração da solução	λ_1^*/nm
Imidazol	Amarelada	501
Acetonitrila	Amarelada	502
Dimetilformamida	Azul	540
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Salmão	482
Piridina	Amarelo-ouro	472

* λ_1 é uma das bandas de absorção típicas de compostos diméricos de Rh ($\sim 500\text{-}600\text{ nm}$); é a que tem a posição mais alterada pela troca de ligantes axiais.

Também ensaiamos o comportamento do $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ frente ao HCl concentrado. Formou-se um precipitado esbranquiçado na solução logo após a adição, e alguns dias depois observamos um depósito amarelado no fundo do tubo de ensaio, provavelmente RhCl_3 .

Formação de isômeros

Nos tetra-amidatos, existe a possibilidade de formação de quatro isômeros geométricos, de acordo com a posição dos grupos N-H. Via de regra, é obtido principalmente o isômero que apresenta as ligações Rh-N em cis (*a* na *Figura 2.5*). Bear e colaboradores [37a] postulam que o mecanismo da reação por fusão envolva a substituição dos ligantes-ponte acetatos por amidatos ($\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$, no trabalho citado), sendo que a primeira troca afeta diretamente a orientação da entrada dos demais amidatos de forma a satisfazer a restrição de que “o nitrogênio do amidato que entra não pode se ligar em trans a outro nitrogênio, no mesmo átomo de ródio” [37a]. Essa restrição é observada para os amidatos do tipo $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$ ou $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$ [34b], embora em amidatos de amidas substituídas outros isômeros possíveis também sejam formados em porcentagens maiores, o que leva à necessidade de mais estudos sobre o mecanismo da reação de troca com outros ligantes.

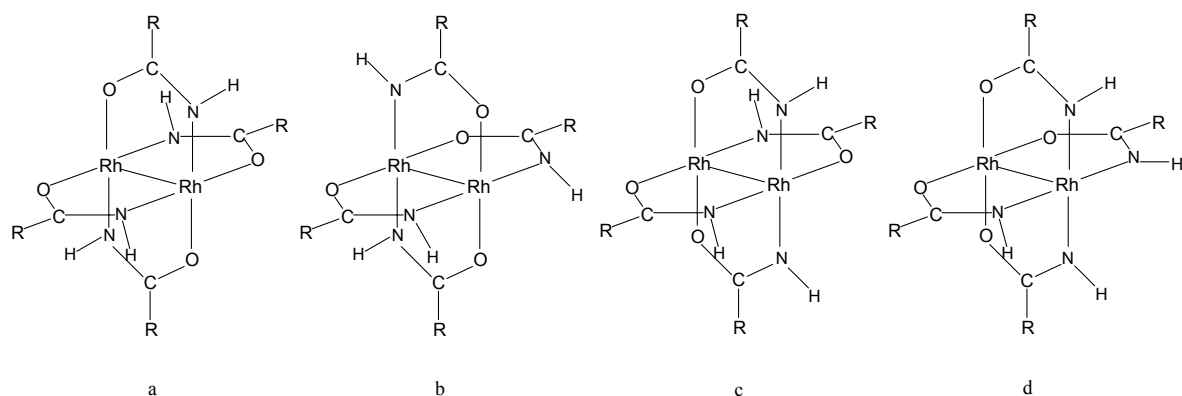


Figura 2.4 - Possíveis isômeros geométricos para os amidatos de ródio
(adaptado da referência [37a])

Bear, Bernal e colaboradores [34b] submeteram o produto da reação de fusão à separação por HPLC acoplado a um espectrômetro de massa e observaram quatro bandas de idêntica massa molecular, o que atesta que durante a fusão os outros isômeros geométricos podem ser formados, e que não ocorrem semi-substituições. Esses autores obtiveram o isômero correspondente à Figura 2.4a em porcentagens ao redor de 94%.

2.3.2.2 - “Semi-Rh₂(MACAM)₄”

Objetivando obter o dímero Rh₂(MACAM)₄ (isto é, o tetrakis(N-metilacetamidato) de dirródio (II); Rh₂(CH₃CONCH₃)₄), inédito na literatura de acordo com os levantamentos efetuados, realizamos a fusão de uma mistura contendo 57 mg (~ 0,09 mmol) de Rh₂(TFA)₄, seco em estufa, com 2,1 g de MA (~ 29 mmol), em um sistema idêntico ao descrito na figura 2.2. A temperatura de fusão foi de 160°C, por 2,5 horas. Após resfriado a temperatura ambiente, ao resíduo líquido púrpura-avermelhado do balão foram adicionados 5 - 10 mL de água destilada, obtendo-se uma solução da mesma cor. Essa solução foi extraída quatro vezes com porções de 5 mL de álcool n-octílico. A fase aquosa, vermelha, continha o que esperávamos ser o produto da reação. A fase orgânica, intensamente azul, foi separada para a recuperação do Rh₂(TFA)₄ que não reagira.

A fase aquosa foi concentrada por aquecimento em estufa simples, e posteriormente sublimada por duas horas em sistema Abderhalden, com acetona (Figura 2.3).

O resíduo na barquinha apresentou-se como um sólido vermelho, que foi redissolvido em etanol, transferido para um béquer e seco lentamente sobre chapa elétrica. Não determinamos a massa de produto formado. A microanálise elementar é coerente com a estrutura $\text{Rh}_2[(\text{CF}_3\text{COO})_2(\text{CH}_3\text{CONCH}_3)_2]\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (ao qual chamamos “Semi- $\text{Rh}_2(\text{MACAM})_4$ ”).

	Calculado	Experimental
%C:	23,17	23,30
%H:	2,92	3,41
%N:	4,50	4,43

É interessante notar que a mesma reação de fusão não ocorre se utilizarmos a alternativa convencional de fundir o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ com excesso de MA. Justificamos o emprego do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ baseados na suposição de que o ácido trifluoroacético, por ser volátil, deslocaria o equilíbrio da reação no sentido da formação dos produtos, e portanto sua formação seria favorecida, apesar de ser um ácido mais forte do que o ácido acético ($\text{pK}_a \text{CF}_3\text{COOH} = 0,5$; $\text{pK}_a \text{CH}_3\text{COOH} = 4,78$ [40]).

Referências

- [1] Chernyaev, I.I. Shenderetskaya, E.V., Karyagina, A.A. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1960**, 5, 559
- [2] Boyar, E.B.; Robinson, S.D. *Coord. Chem. Rev.* **1983**, 50, 109-208
- [3] (a) Johnson, S.A.; Hunt, H.R.; Neumann, H.M. *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 960
(b) Stephenson, T.A. *et al. J. Chem. Soc.* **1965**, 3632
- [4] Chernyaev, I. I. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1966**, 11(11), 1383
- [5] Joesten, M. D.; Najjar, R.; Hebraknk, G. *Polyhedron* **1982**, 1, 637
- [6] Najjar, R. *et al. Anais do II Simpósio Nacional de Química Inorgânica* **1984**, 49
- [7] Najjar, R.; Oliveira, W.; Carducci, J.B.; Watanabe, M. *Polyhedron* **1989**, 8(9), 1157
- [8] Cotton, F. A.; Norman, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5697
- [9] (a) Schelokov, K. N. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1981**, 26 (12), 3308
(pag. russa) (b) Pruchnik, F; James, B. R.; Kvintovics, P. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 936.
- [10] Shchelokov, R. N.; Maiorova, A. G.; Kuznetsova, G. N.; Evstaf'eva, O. N. *Russ. J. Coord. Chem.* **1995**, 21(11), 812
- [11] Bardet, M. *et al. Langmuir* **1995**, 11(6), 2306
- [12] (a) Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(1), 107
(b) Doyle, M.P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9968
- [13] Wilkhaus, G.; Ziegler, P. *Z. Annorg. Allg. Chem.* **1967**, 350(1-2), 51
- [14] (a) Nazarova, L. A. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1966**, 11(11), 1387
(b) Rempel, G. A.; Legzdins, P.; Smith, H.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 90.
- [15] Shafranskii, V. N.; Mal'kova, T. A. *J. Gener. Chem. USSR* **1975**, 45 (5), 1065 (paginação russa).
- [16] Bear, J. L. *et al.; Cancer Chemother. Rep.*, part 1, **1975**, 59, 611.
- [17] Wulfsberg, G.; Principles of Descriptive Inorganic Chemistry, Brooks/Cole Publishing Company, Monterey, CA, 1987, cap. 8 (pp. 266-277).
- [18] Dikareva, L. M. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1978**, 23(4), 578
- [19] Bear, J. L. *et al. Inorg. Chem.* **1991**, 30 (2), 336.
- [20] Piraino, P. *et al. Inorg. Chem.* **1987**, 26, 2205

- [21] Bear, J. L. *et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1, 93.
- [22] (a) Tocher, J. H. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 104, L15 (b) Bear, J. L. *et al. Inorg. Chem.* **1989**, 28 (7), 1254 (c) Bear, J. L.; Yao, C. L.; Capdeville, F.J.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1988**, 27(21), 3782 (d) Bear, J. L.; Liu, L. M.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1987**, 26(18), 2927
- [23] Bear, J. L. *et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1, 93
- [24] Cotton, F. A.; Felthouse, T. R. *Inorg. Chem.* **1981**, 20 (2), 584
- [25] Wilson, C. R.; Taube, H. *Inorg. Chem.* **1975**, 14(2), 405
- [26] Piraino, P. *et al. Inorg. Chem.* **1987**, 26, 91
- [27] Ahsan, M.Q.; Bernal, I.; Bear, J.L. *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 115, 135
- [28] Natkaniec, L; Pruchnik, F.P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 3261
- [29] Esteruelas, M.A. *et al. Organometallics* **1996**, 15, 3556
- [30] Pruchnik, F.P. *et al. Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4261
- [31] Daniels, M.A.M.; Mehmet, N.; Tocher, D.A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 2601
- [32] Crawford, C.A.; Christou, G. *et al. Chem. Commun.* **1996**, 10, 1113
- [33] Chakravarty, A. R. *et al. Inorg. Chim. Acta* **1985**, 101 (3), 185.
- [34] (a) Dennis, A. M. *et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 399 (b) Dennis, A. M. *et al. Inorg. Chem.* **1983**, 22 (10), 1522.
- [35] Duncan, J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (20), 5507.
- [36] Lifsey, R. S. *et al. Inorg. Chem.* **1987**, 26 (6), 830.
- [37] (a) Ashan, M. Q.; Bernal, I.; Bear, J. L. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 260 (b) Schelokov, R. N. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1984**, 29 (5), 1335 (pagin. russa) (c) Baranovskii, I. B.; Sevast'yanova, R. E. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1984**, 29(7), 1786 (pagin. russa) (d) Baranovskii, I. B. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1986**, 31 (11), 1652
- [38] Doyle, M. P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112(5), 1910
- [39] Poizat, O. *et al. Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4851
- [40] Dean, J. A.; Handbook of Organic Chemistry; McGraw-Hill (New York), **1987**

3 - ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

3.1 - Introdução

Os carboxilatos de ródio são representantes de uma importante classe de clusters dimetálicos de fórmula geral M_2L_8 (micro-simetria D_{4h}), classe essa em que também se encontram compostos onde $M = W, Mo, Cr, Ru$ e Re .

A distância Rh-Rh nos carboxilatos de ródio é pequena (geralmente entre 2,35 - 2,45 Å; 2,39 Å para o $Rh_2(OAc)_4(H_2O)_2$, o que levou alguns a suporem, inicialmente, a existência de uma ligação tripla entre os dois centros metálicos, embora cálculos teóricos somados a evidências do espectro eletrônico indicassem a existência de uma ligação Rh-Rh simples [1]. A explicação para esse encurtamento inusitado sugere que os ligantes-ponte "forçariam" os dois átomos metálicos a se aproximarem [2]. Trabalhos recentes [3] atestam a possibilidade de interação eletrônica entre os dois átomos metálicos *através* dos ligantes-ponte, de acordo com o esquema orbital (descrito originalmente para o carbonato de di-ródio):



Os autores sugerem que esse esquema é suficientemente genérico para ser aplicado em qualquer sistema análogo de metais de transição. Para os amidatos de ródio, as distâncias da ligação Rh-Rh são ligeiramente maiores [18-22].

3.2 - Estrutura eletrônica dos compostos obtidos

3.2.1 - Carboxilatos de ródio

Os diagramas calculados para sistemas d^4-d^4 , dos quais a literatura está bem suprida [v., p. ex., 1, 7-9] não podem ser extrapolados completamente para explicar o comportamento de sistemas d^7-d^7 , embora nos permitam a explicação de alguns fenômenos observados, como a existência de ligação simples e diamagnetismo da molécula [1,2].

Encontramos alguma controvérsia na literatura a respeito da identidade do HOMO dos carboxilatos de ródio. Vários autores obtiveram resultados diferentes a partir de diferentes métodos

de cálculo químico-quântico. Desse modo, já foram reportados como o π^* [9,11], δ^* [2,10] e σ^* [15]. Adotamos aqui o método descrito por Rotov et al. [11], uma vez que permite explicar convenientemente os dados espectrais tanto dos carboxilatos como dos amidatos de ródio (II).

Pelo diagrama calculado para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 3.1,c), que é representativo para todos os carboxilatos com ligantes axiais contendo átomos coordenantes do segundo período da tabela periódica (O ou N) [1,2], vemos que o LUMO é um orbital σ^* e o HOMO um orbital π^* . A introdução das duas moléculas de água nas posições axiais abaixa a simetria de D_{4h} para D_{2h} , o que implica na quebra de todas as degenerescências e necessidade de recalculer todos os orbitais. A interação se dá no eixo da ligação Rh-Rh entre os orbitais π do ligante e σ^* dos átomos metálicos.

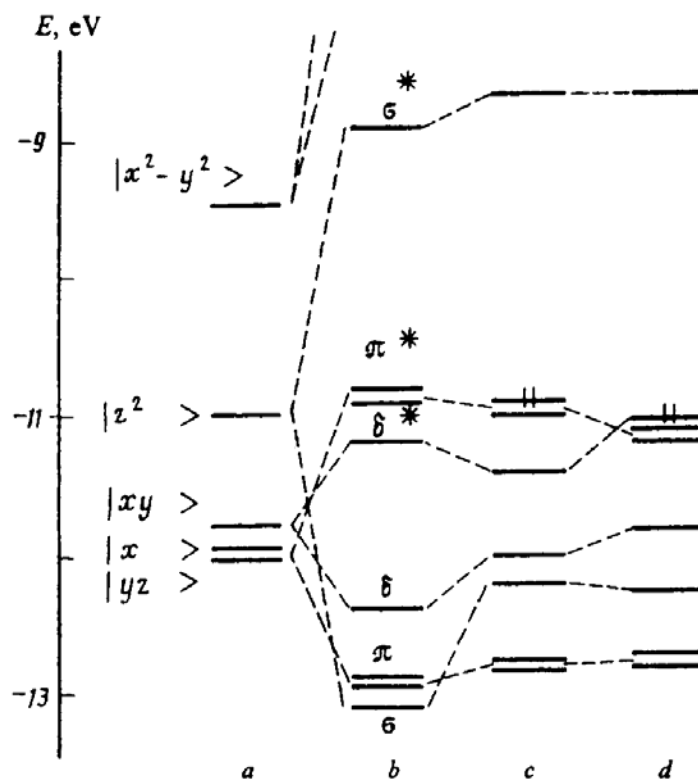


Figura 3.1: Diagramas de OM para dímeros de ródio, a partir da Ref. 11.

(a: esquema qualitativo para fragmento mononuclear; b: esquema qualitativo para o dímero formado; c: cálculo para o complexo $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; d: cálculo para o complexo $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

Halocarboxilatos de ródio

Quando os carboxilatos são halogenados, os níveis dos orbitais têm suas energias diminuídas [16]. As diferenças na eletronegatividade do ligante equatorial podem interferir no modo de coordenação axial. Temos como exemplo clássico o DMSO, que se coordena ao acetato de ródio via átomo de enxofre, e ao trifluoroacetato de ródio via átomo de oxigênio [1], pelo motivo explicado anteriormente da maior dureza do ródio no último caso (v. Seção 2.2.3). As amidas, porém, parecem se coordenar axialmente sempre pelo átomo de oxigênio, tanto para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ quanto para o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$. A única diferença é que a coordenação no $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ ocorre mais rapidamente que no $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, sem necessidade de um refluxo mais prolongado do que alguns minutos (v. Tabela 2.2)

Adutos entre carboxilatos de ródio e amidas: a influência trans

Os carboxilatos de ródio apresentam grande reatividade na posição axial. Essa posição pode ser facilmente ocupada por ligantes com átomos doadores de elétrons (como O, S, P, N). Em contrapartida, a estrutura de "gaiola" é bastante estável (envolve interação entre orbitais ligantes), sendo que ligações de troca dos ligantes equatoriais do dímero só se tornam possíveis em condições mais drásticas.

A interação axial (isto é, no eixo z da molécula) com sistemas básicos aumenta a população eletrônica em orbitais moleculares antiligantes Rh-Rh (σ^* ; v. Figura 3.1), enfraquecendo essa ligação. Por outro lado, devemos considerar que quanto mais forte a ligação metal-metal, tanto mais elevado em energia estará esse orbital σ^* , desfavorecendo portanto a coordenação desse ligante axial. Ou seja, são dois processos competitivos de enfraquecimento mútuo das ligações metal-metal e metal-ligante axial [2]. Esse enfraquecimento é refletido em alterações na distância entre os dois centros metálicos que, embora pequenas [1], são as responsáveis pelas alterações da posição de algumas bandas no espectro eletrônico, efeito que tem como manifestação externa as mudanças de coloração típicas para determinados adutos entre os carboxilatos e os ligantes axiais: azuis ou verdes para ligantes com oxigênio, rosa ou vermelho com nitrogênio, e laranja com enxofre ou fósforo [17]. Para os amidatos de ródio, porém, esse padrão altera-se completamente. No caso do $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$, por exemplo, os adutos coordenados pelo oxigênio são avermelhados ou purpúreos, adutos com CO são alaranjados e com piridina, DMSO ou R_3P são amarelos [18].

3.2.2 - Amidatos de ródio

Ainda de acordo com o modelo de Rotov et al., entre os carboxilatos e os amidatos ocorreria uma inversão do HOMO, que deixaria de ser π^* e passaria a ser o δ^* . Essa alteração é confirmada por dados espectroscópicos e eletroquímicos: a oxidação de um dos átomos de Rh provoca um encurtamento da ligação Rh-Rh de 0,07 Å no caso do $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, e apenas de 0,016 Å no caso do $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$. Esse fenômeno seria explicado pelo fato de ser removido um elétron π^* no $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, mais antiligante que um δ^* [11].

3.2.3 - Atribuição das Bandas dos Espectros Eletrônicos

As transições eletrônicas observadas para os carboxilatos de ródio já foram alvo de muitos trabalhos, também aqui com algumas discrepâncias entre os autores [v., p. ex., 2 e 19]. Apresentamos a seguir as atribuições compendiadas por Souza [20]:

<u>Transição</u>	—
Banda 1 (~600 nm)	$\pi^*_{\text{Rh-Rh}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-Rh}}$
Banda 2 (~450 nm)	$\pi^*_{\text{Rh-Rh}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-O}}$
Banda 3 (~250 nm; ombro)	$\sigma_{\text{Rh-Rh}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-Rh}}$
Banda 4 (~220 nm)	$\sigma_{\text{Rh-O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-Rh}}$

A força doadora crescente do ligante axial altera uniformemente a posição da banda 1 para regiões de maior energia, enquanto a energia da banda II permanece relativamente constante, alterando-se apenas com a substituição dos ligantes equatoriais [21]. A banda 3 também sofre influência dos ligantes axiais, mais do que a banda 4, e por isso deve corresponder a transições associadas a orbitais no eixo L-Rh-Rh-L. Os valores elevados de absorvidade molar típicos da banda 4 devem corresponder a transições $L \rightarrow M$ (TCLM) [20, 22] (v. Tabela 3.1). Os espectros eletrônicos dos tetracarboxilatos de ródio e dos amidatos ($\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$ e $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$, por exemplo) são qualitativamente similares [23].

3.3 - Parte experimental

Os espectros eletrônicos (na faixa 190 - 700 nm) foram obtidos em um aparelho Hitachi U-3000, com lâmpadas de tungstênio (visível) e deutério (UV), em cubetas de quartzo (1 cm), com fenda ajustável (1 - 2 nm).

Espectros dos carboxilatos e seus adutos

Pelos motivos descritos anteriormente (possibilidade de competição entre amida e solvente pelo sítio de coordenação axial), obtivemos esses espectros em solução aquosa e de clorofórmio (que não possui características coordenantes), a fim de investigar se os adutos eram estáveis ou poderiam se dissociar em condições fisiológicas.

A Tabela 3.1 apresenta os resultados obtidos e os valores de ϵ calculados para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e os adutos obtidos. A Figura 3.2 apresenta os espectros dos carboxilatos $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ em água. Não foi obtido o espectro em solução aquosa do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2CFA}$ por sua extrema insolubilidade, mesmo lançando mão de coadjuvantes como o detergente alimentar Tween-80[®], que emulsificaria o aduto.

Tabela 3.1: Resultados de espectroscopia eletrônica dos adutos
(λ/nm ; $\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)

Legenda: $\text{Rh}_2(\text{CR}_3\text{CO}_2)_4(\text{L})_2$

COMPOSTO	SOLVENTE	λ_1	ϵ_1	λ_2	ϵ_2	λ_3	$\epsilon_3 \cdot 10^{-3}$	λ_4	$\epsilon_4 \cdot 10^{-3}$
R = H	CHCl_3^a	606	–	435	–	–	–	–	–
	H_2O	587	219	448	103	242 ^o	2,45	219	11,2
R = H; L = FA	CHCl_3	601	218	436	124	–	–	–	–
	H_2O	585	233	447	120	243 ^o	4,35	219	11,1
R = H; L = AA	CHCl_3	597	222	436	116	–	–	–	–
	H_2O	587	219	447	108	243 ^o	5,18	219	17,5
R = F	CHCl_3	581	152	460	58,3	–	–	–	–
	H_2O	581	169	442	115	255 ^o	4,39	226	13,0
R = F; L = FA	CHCl_3	581	155	460	60,6	254 ^b	3,90	–	–
	H_2O	587	102	431	73,8	255 ^o	4,90	226	15,0
R = F; L = AA	CHCl_3	581	195	461	76,9	254 ^b	4,62	–	–
	H_2O	585	178	435	119	255 ^o	2,70	226	7,90
R = F; L = MA	CHCl_3	582	204	462	81,1	–	–	–	–
	H_2O	587	174	432 ^o	123	253 ^o	4,00	226	12,0
R = F; L = BA	CHCl_3	581	190	462	78,1	–	–	–	–
	H_2O	587	134	422 ^o	119	262 ^o	4,63	225	42,0
R = F; L = NEAA	CHCl_3	581	203	460	81,4	–	–	–	–
	H_2O	589	121	–	–	236 ^o	27,0	230	28,0
R = F; L = TMAA	CHCl_3	581	198	460	81,0	–	–	–	–
	H_2O	581	143	449	87,0	255 ^o	4,47	225	12,8
R = F; L = CFA	CHCl_3	585	211	463	92,9	–	–	–	–

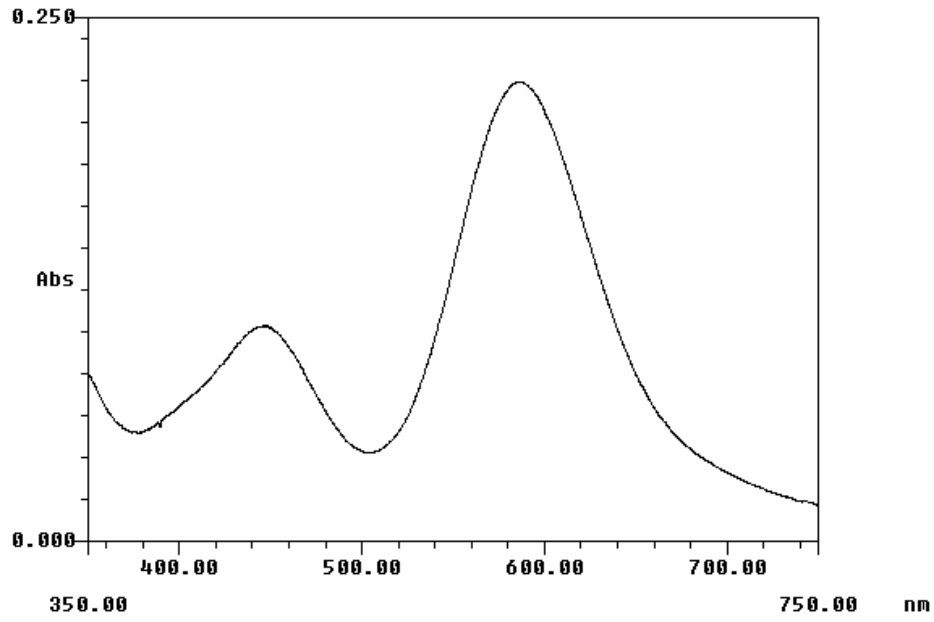
^a Suspensão de concentração aproximada 10^{-3} M.

^b Banda cortada pela absorção do CHCl_3 .

– Não observado.

^o Ombro.

Sample :Acetato de rodio
Comment :Sol. Agua



Sample :Acetato de rodio
Comment :Solucao Agua (10⁻⁴ M)

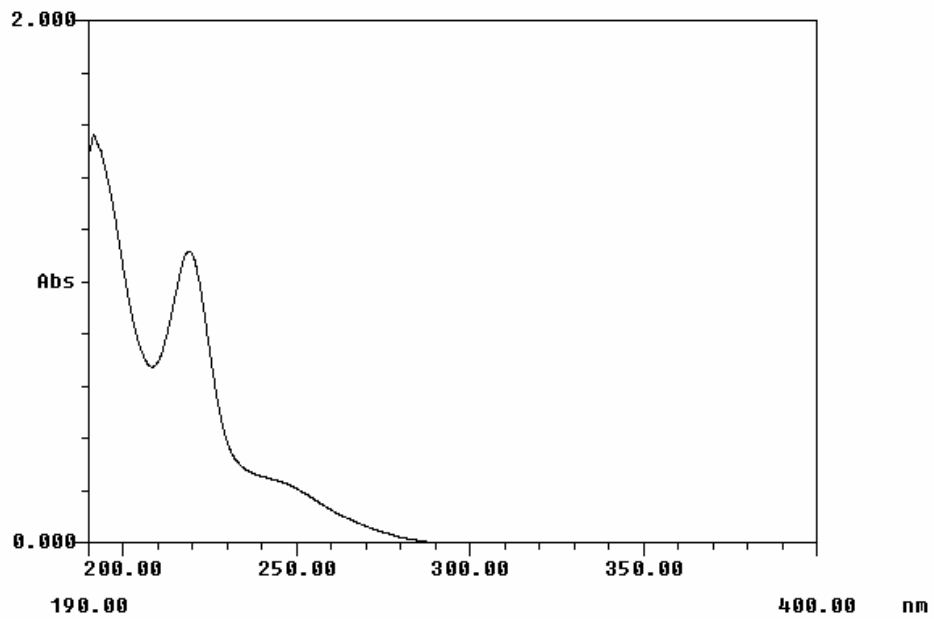
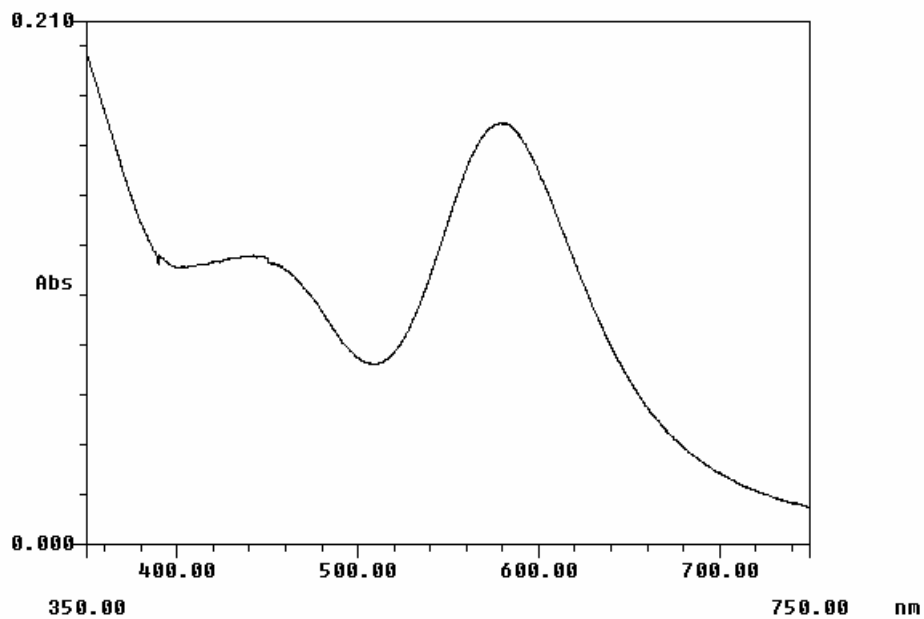


Figura 3.2.a: Espectros do Rh₂(OAc)₄ em água
(Visível: solução 10⁻³M; UV: 10⁻⁴ M)

Sample :Trifluoroacetato de rodio
Comment :Sol. Agua (10⁻³M)



Sample :Trifluoroacetato de rodio
Comment :Sol. Agua (10⁻⁴ M)

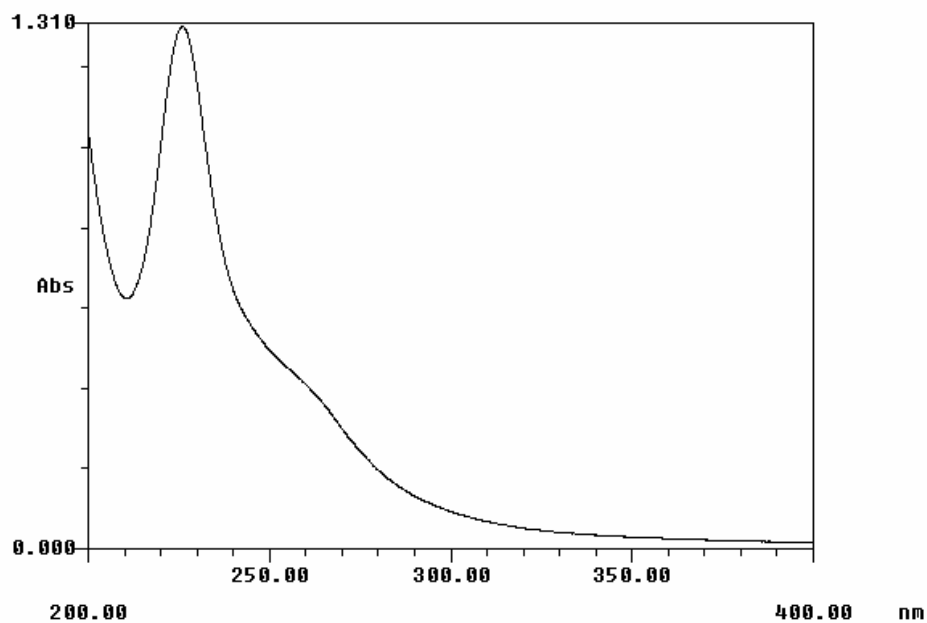


Figura 3.2.b: Espectros do Rh₂(TFA)₄ em água

Também obtivemos espectros no visível para os adutos $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$, dissolvidos no próprio ligante formamida. A Tabela 3.2 resume as posições das bandas 1 e 2 em alguns solventes:

Tabela 3.2: Posição das bandas 1 e 2 para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$ em vários solventes

Substância / Solvente	Banda 1 (nm)	Banda 2 (nm)
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 / \text{H}_2\text{O}$	587	448
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA} / \text{H}_2\text{O}$	585	447
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA} / \text{FA}$	576	448
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4 / \text{H}_2\text{O}$	580	442
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA} / \text{H}_2\text{O}$	587	431
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA} / \text{FA}$	579	ombro ~ 400

Espectros dos amidatos

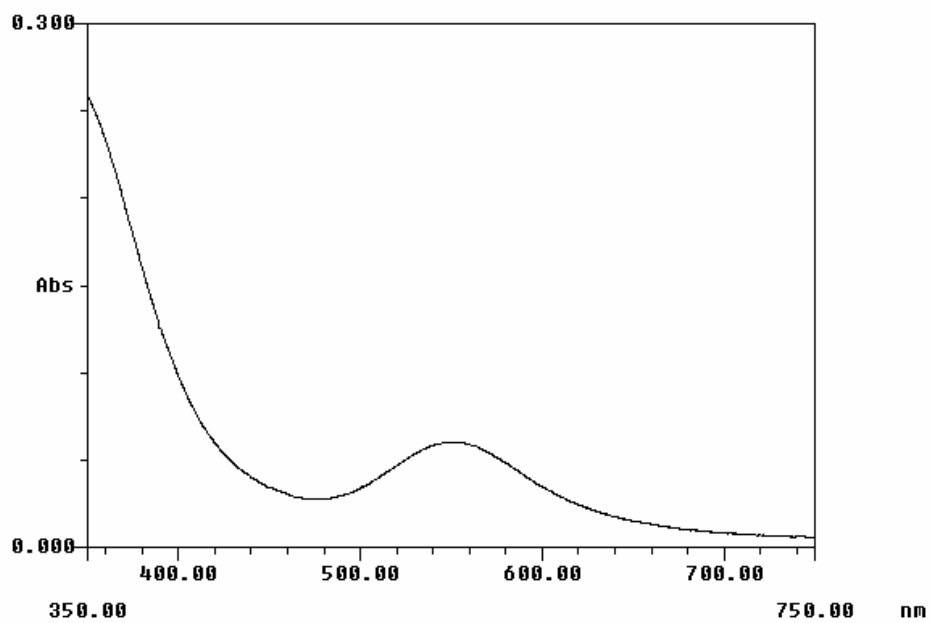
As Figuras 3.3 e 3.4 mostram os espectros obtidos para o composto $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$, e para o composto “Semi-MACAM”. A Tabela 3.3 resume os dados desses espectros. Os amidatos possuem uma banda em ~ 380 nm, mas que algumas vezes não é observada devido à sobreposição com a absorção no UV.

Tabela 3.3: Valores de λ e ϵ para os amidatos obtidos

COMPOSTO	λ_1/nm	$\epsilon_1/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_3/nm	$\epsilon_3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_4/nm	$\epsilon_4/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
$\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA (aq)}$	552	60,3	218 (o)	$9,67 \times 10^3$	193	$2,16 \times 10^4$
Semi-MACAM(EtOH) ^a	489	—	237 (o)	—	203	—

^a: solução de concentração desconhecida (o): ombro

Sample :TFACAM-2TMA
Comment :Sol. Agua, 10⁻³M



Sample :TFACAM-2TMA
Comment :Sol. Agua, 10⁻⁴M

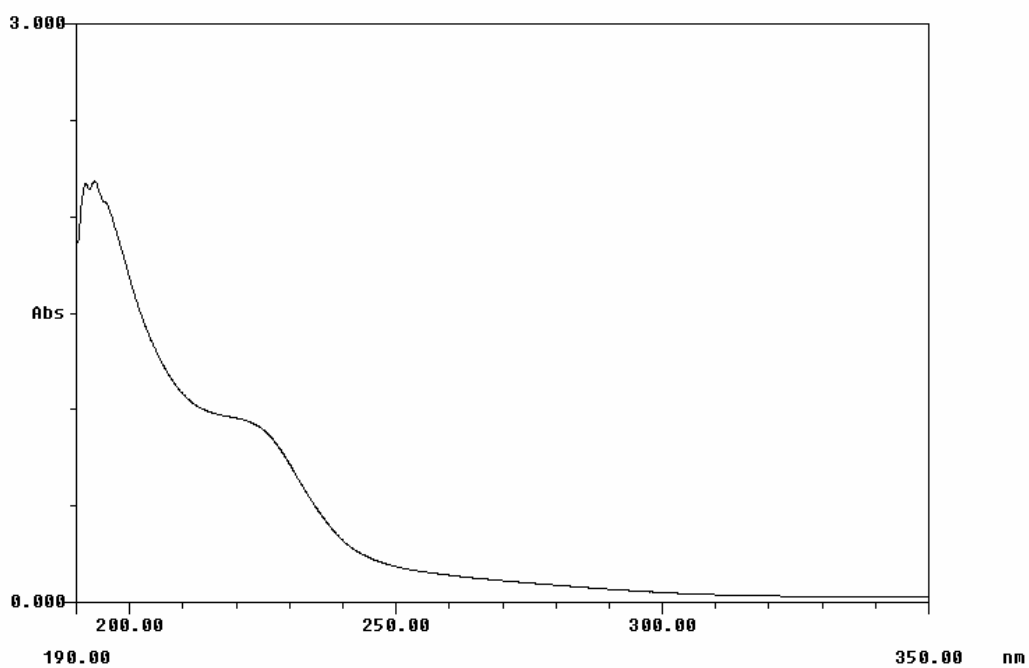
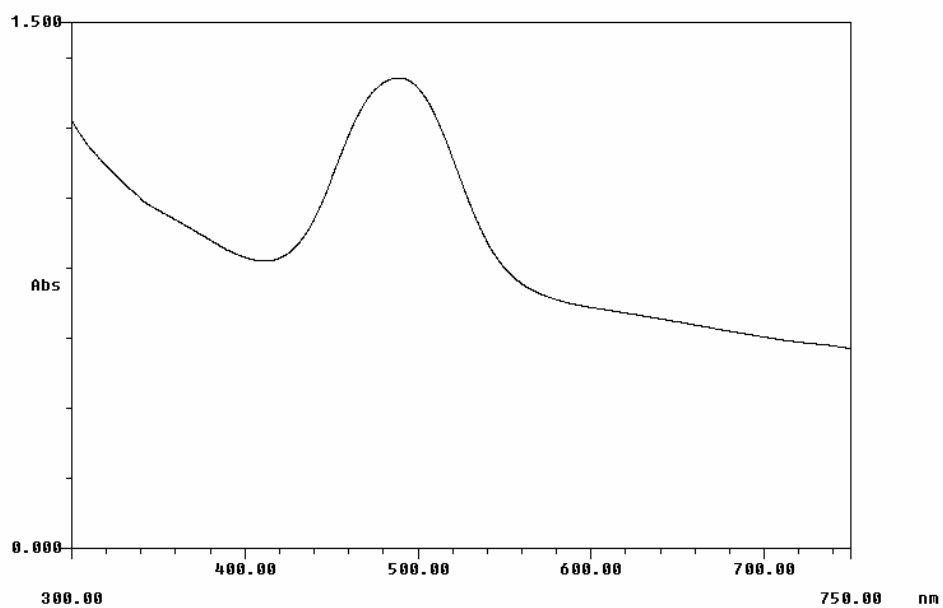


Figura 3.3: Espectros Visível e UV do Rh₂(TFACAM)₄-2TMA

Sample :Semi-MACAM
Comment :Sol. etanol; concentracao desconhecida



Sample :Semi-MACAM
Comment :Sol. etanol; concentracao desconhecida

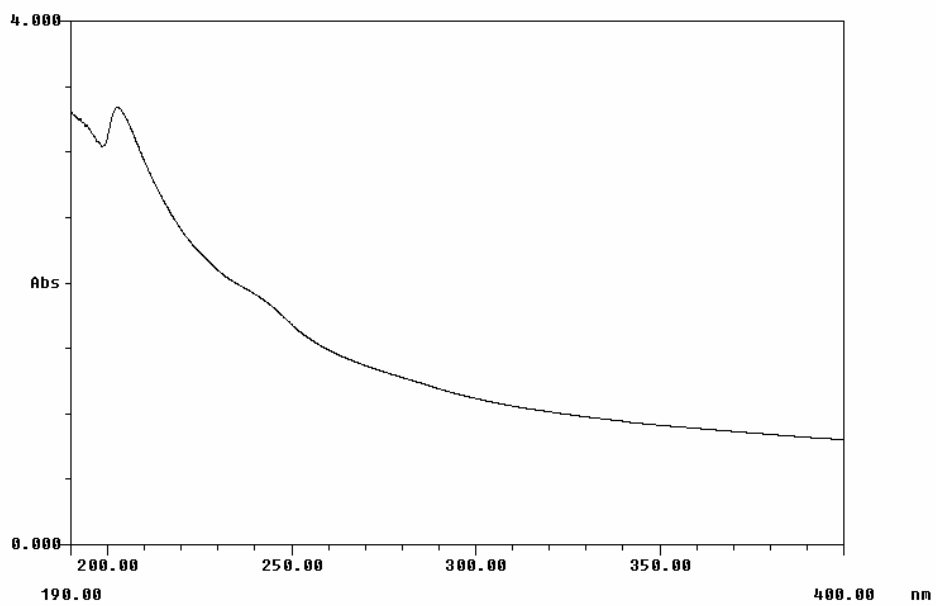


Figura 3.4: Espectros Visível e UV do “Semi-MACAM”

Reação dos derivados de $Rh_2(TFA)_4$ com água ou formamida

Fato que merece ser notado foi a reação dos adutos do $Rh_2(TFA)_4$ e do próprio $Rh_2(TFA)_4$ quando em solução aquosa, após algum tempo (1 dia ou mais). As soluções, inicialmente azuis, adquirem tons esverdeados até ficarem completamente amarelas. Tal comportamento não é observado para o $Rh_2(OAc)_4$ ou quaisquer dos seus derivados, mesmo após períodos prolongados (21 dias). Notamos também que a pequena parcela de $Rh_2(TFA)_4-2CFA$ que se solubilizava em água/Tween-80[®] (lembramos que esse aduto mostrou-se virtualmente insolúvel em água), formando uma suspensão de coloração azulada, parecia não sofrer essa reação, pois visualmente a suspensão manteve-se constante após vários dias. Talvez uma das etapas importantes para o mecanismo de solvólise do $Rh_2(TFA)_4$ seja portanto a liberação de uma posição axial, para que um dos átomos de oxigênio do ligante equatorial possa ali se coordenar, permitindo a entrada de uma molécula de solvente na posição equatorial.

A Tabela 3.4 apresenta os dados espectrais obtidos para alguns compostos, e a Figura 3.5 corresponde a um exemplo do fenômeno: a comparação entre o espectro de $Rh_2(TFA)_4$ no dia do preparo da solução aquosa e uma semana depois.

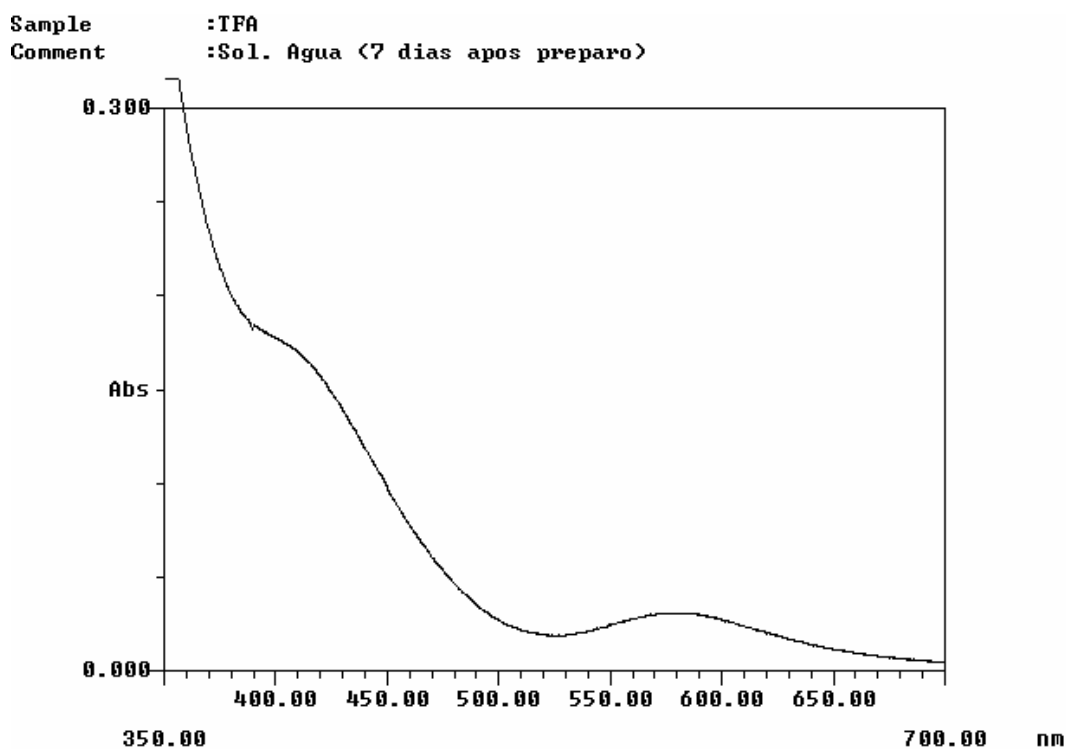


Figura 3.5: Espectro visível do $Rh_2(TFA)_4$ (7 dias após o preparo da solução)

Tabela 3.4: Espectros eletrônicos em solução aquosa de alguns derivados do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$ (obtidos dias após o preparo da solução; A_n = absorbância da banda n)^a

COMPOSTO	Δt (dias)	λ_1 (nm)	λ_2 (nm)	λ_3 (nm)	λ_4 (nm)
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$	7	583	395 (o)	252 (o)	221 (o)
L = FA	4	605	396 (o)	–	–
	7	–	400 (o)	257 (o)	229 (o)
L = MA	7	599	397 (o)	253	–
L = NFAA	3	–	403 (o)	–	–

COMPOSTO	Δt (dias)	A_1	A_2	A_3	A_4
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$	7	0,031	0,180	0,859	1,522
L = FA	4	0,027	0,143	–	–
	7	~ 0	0,154	2,457	3,032
L = MA	7	0,034	0,258	0,462	–
L = NFAA	3	~ 0	0,026	–	–

^a: valores de ϵ não são reportados, uma vez que não conhecíamos a identidade química da espécie absorvente e, portanto, sua concentração.

Observamos o mesmo tipo de comportamento ao preparar uma solução de $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA} \sim 0,8 \times 10^{-3}$ M em FA (v. Tabela 3.5).

Tabela 3.5: Espectros eletrônicos em solução de formamida do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$

Δt (horas)	λ_1 (nm)	$\epsilon_1/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_2 (ombro) (nm)
0	579	197	~ 400
2	590	175	~ 400
24	583	211	não identificável

3.4 - Discussão dos resultados

Estabilidade dos adutos entre acetato de ródio e amidas

As seguintes observações foram feitas:

- (i) A banda 1 (a que é mais deslocada pela coordenação de ligantes nas posições axiais) do $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ e $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2AA}$ têm virtualmente a mesma posição *em solução aquosa* (respectivamente, 587, 585 e 587 nm; Tabela 3.1);
- (ii) Em solução de clorofórmio, as alterações nas posições dessa banda 1 são maiores (respectivamente, 606, 601 e 597 nm; Tabela 3.1). O clorofórmio não possui grupos potencialmente coordenantes nas posições axiais;
- (iii) A banda 1 do aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ é sensivelmente deslocada, quando comparamos uma solução aquosa com uma solução em formamida (respectivamente, 585 e 576 nm; Tabela 3.2).

Em (iii), a dissociação do ligante axial é impedida. O que talvez não ocorra em soluções aquosas, nas quais o grande excesso de água poderia competir com a amida pelo sítio de coordenação axial, o que se deduz da observação (i), onde a banda 1 tem valores sempre próximos ao valor para o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ livre dissolvido em água. Reforça essa hipótese o fato de que, em se trabalhando com solventes não-coordenantes como o clorofórmio, as posições das bandas 1 são diferentes entre si, e devem corresponder às bandas dos adutos *intactos*.

Daí concluímos que *os adutos $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ e $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2AA}$ devem sofrer dissociação em solução aquosa*. É pouco provável que esses dois adutos apresentem algum efeito biológico diferente do $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Estabilidade dos adutos entre trifluoroacetato de ródio e amidas

As seguintes observações foram feitas:

- (i) A posição da banda 1 do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ é idêntica tanto em solução aquosa como em solução de clorofórmio (581 nm; Tabela 3.1);

- (ii) As posições das bandas 1 de vários dos adutos entre $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e amidas ($\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$, onde $L = \text{FA}, \text{AA}, \text{MA}, \text{BA}$ e NFAA), *em solução aquosa*, são virtualmente as mesmas (respectivamente, 587, 585, 587, 587 e 589 nm; Tabela 3.1);
- (iii) Fenômeno semelhante ocorre nas soluções desses adutos em clorofórmio, onde todos apresentam valores de λ_1 próximos entre si (~581-582 nm) e idênticos ao do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ livre em clorofórmio (581 nm; Tabela 3.1). A única exceção é o aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2CFA}$;
- (iv) Em solução de formamida, a posição da banda 1 do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$ é 579 nm (Tabela 3.2);
- (v) O aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$ apresenta valores de λ_1 idênticos ao do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ livre, indiferentemente de se tratar de uma solução aquosa ou de clorofórmio (581 nm; Tabela 3.1).

O clorofórmio não é uma molécula potencialmente competitiva pelas posições axiais, embora esse solvente freqüentemente possa apresentar contaminação por traços de água. Conhecendo a afinidade elevada do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ por água, pensamos ser razoável explicar a semelhança observada em (i) propondo coordenação de traços de água presentes no clorofórmio de estoque. Se esta hipótese for verdadeira, poderíamos aventar a possibilidade de usar essa complexação para determinar espectrofotometricamente o teor de água de solventes orgânicos. Além dessa proposta, também podemos pensar que o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ de estoque coordenara a água presente na umidade do ar durante suas manipulações.

Essas impurezas de água no clorofórmio não seriam suficientes para competir com as amidas ligadas axialmente, portanto a observação (iii) poderia ser explicada assumindo que *tanto a água como as todas essas amidas têm aproximadamente o mesmo efeito eletrônico sobre a banda 1*. Reforça essa hipótese a observação (iv), onde mesmo em situação onde são impedidas de se dissociar (isto é, aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$ dissolvido em formamida), o valor obtido de λ_1 (579 nm) é próximo ao do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ livre em água ou clorofórmio, ou de qualquer dos adutos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$ em clorofórmio.

Os adutos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$ ($L = \text{FA}, \text{AA}, \text{MA}, \text{BA}$ e NFAA), porém, *quando em solução aquosa*, apresentam deslocamento para o vermelho da banda 1 (de ~ 581 para ~ 587 nm), de acordo com (ii). Como esses valores são diferentes dos valores para o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ livre, ou bi-coordenado axialmente com impossibilidade de dissociação, supomos tratar-se de casos de *heterocoordenação*

axial, isto é, onde o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ possuiria dois ligantes axiais diferentes, originando complexos do tipo $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4(\text{L})(\text{H}_2\text{O})$ ($\text{L} = \text{FA}, \text{AA}, \text{MA}, \text{BA}$ e NFAA).

Utilizando a argumentação da complexação com água, podemos finalmente também tentar explicar a observação (v), único caso onde *as duas amidas axiais* parecem ter sido substituídas por moléculas de água. Essa hipótese é razoável se consideramos que no aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$ existem grupamentos CF_3 atraentes de elétrons tanto no ligante equatorial *como também no axial*. Ou seja, a basicidade do átomo de oxigênio da trifluoroacetamida (TMA) seria sensivelmente diminuída, tornando o processo de competição da água mais importante.

Reação do TFA e seus adutos com água e formamida

Nas soluções de $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$ em água, bem como na solução do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$ em formamida, através dos espectros eletrônicos nota-se o desaparecimento praticamente total da banda 1 após alguns dias, cujo reflexo visível é uma lenta mudança na coloração da solução (de azul, passa a esverdeada para terminar amarela). Não tentamos a identificação do produto formado, que em tese poderia corresponder a um produto de oxidação do Rh(II), ou a uma solvatação de algumas posições equatoriais, conduzindo a produtos do tipo $\text{Rh}_2(\text{OOC}\text{CF}_3)_{4-x}(\text{L})_{2x+2}$, onde $\text{L} = \text{H}_2\text{O}$ ou HCONH_2 .

Tal comportamento deve ser levado em conta em uma eventual experimentação biológica do TFA e seus adutos com amidas, pois as soluções a serem testadas teriam que ser preparadas no próprio dia.

Referências

- [1] Cotton, F. A.; Walton, R. A. Multiple bonds between metal atoms; John Wiley & Sons, New York, 1982.
- [2] Norman, J. G.; Kolari, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (3), 791.
- [3] Rotov, A. V.; Ugolkova, E. A.; Rakitin, Y. V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1991**, 36 (7), 1814.
- [4] Ashan, M. Q.; Bernal, I.; Bear, J. L. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 260
- [5] Dennis, A. M. *et al. Inorg. Chem.* **1983**, 22 (10), 1522.
- [6] Lifsey, R. S. *et al. Inorg. Chem.* **1987**, 26 (6), 830.
- [7] Chakravarty, A. R. *et al. Inorganic. Chim. Acta* **1985**, 101 (3), 185.
- [8] Boyar, E.B.; Robinson, S.D. *Coord. Chem. Rev.* **1983**, 50, 109-208
- [9] Dubicki, L.; Martin, R. L. *Inorg. Chem.* **1970**, 9 (3), 673.
- [10] Norman, J. G.; Renzoni, G. E.; Case, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (18), 5256.
- [11] Rotov, A. V.; Ugolkova, E. A.; Rakitin, Y. V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1991**, 36 (7), 1026.
- [12] Trogler, W. C.; Gray, H. B. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 232.
- [13] Bursten, B. E.; Clark, D. L. *Polyhedron* **1987**, 6 (4), 695.
- [14] Norman, J. G.; Kolari, H. J.; Trogler, W. C.; Gray, H. B. *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 987.
- [15] Nakasuji, H. *et al. Inorg. Chem.* **1983**, 22 (11), 1623.
- [16] Cotton, F.A.; Dikarev, E.V.; Feng, X. *Inorganic. Chim. Acta* **1995**, 237, 19
- [17] Johnson, S. A.; Hunt, H. R.; Neumann, H. M. *Inorg. Chem.* **1963**, 2(5), 960
- [18] Bear, J. L. *et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 399.
- [19] Miskowski, V. M. *et al. Inorg. Chem.* **1984**, 23, 1154.
- [20] Souza, A. R. Cicloalcanocarboxilatos de Ródio (II). Síntese, estudos espectroscópicos e avaliação do potencial antitumor, Tese de doutoramento, USP, 1995.
- [21] Nothemberg, M. S.; Takeda, G. K. F.; Najjar, R. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 42 (3), 217
- [22] Stranger, R. *et al. Inorg. Chem.* **1996**, 35(8), 2268
- [23] Best, S.P. *et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 581

4 - ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

4.1 - Introdução [cfr. 1]

Neste capítulo, discutiremos o emprego de duas técnicas vibracionais para a caracterização dos nossos compostos: a *Espectroscopia na região do Infravermelho* e a *Espectroscopia Raman*.

Embora tanto a espectroscopia no infravermelho como a espectroscopia Raman sejam técnicas vibracionais, ambas têm origens físicas distintas. O espectro infravermelho origina-se da transição entre dois níveis vibracionais v da molécula *no estado eletrônico fundamental*, e é observado como *absorção* na região do infravermelho. Normalmente, de acordo com a lei da distribuição de Maxwell-Boltzmann, as transições ocorrem a partir do nível $v = 0$ para $v = 1$ (transição fundamental).

A técnica Raman consiste no espalhamento de luz monocromática excitante na região do ultra-violeta, visível ou infravermelho próximo, e que provoca a emissão de luz pela molécula de dois tipos:

- de frequência ν idêntica à incidente (espalhamento Rayleigh)
- de frequência $\nu \pm \nu_i$, sendo ν_i uma frequência vibracional (espalhamento Raman).

O espalhamento Raman é 10^3 - 10^4 vezes mais fraco que o Rayleigh, mas pode ser observado através do uso de fontes excitadoras fortes. Atualmente, empregam-se lasers, como o de Ar^+ (514,5 nm, 19436 cm^{-1} , verde; ou 488,0 nm, 20492 cm^{-1} , azul). Uma técnica também bastante empregada é o *Espalhamento Raman Ressonante*, onde a energia do laser incidente coincide com a energia de uma transição eletrônica permitida, intensificando assim as bandas de Raman.

Qualquer vibração entre dois átomos ligados tem uma frequência que pode ser descrita aproximadamente pela relação

$$\nu \propto \sqrt{k/\mu} \quad (\text{Relação 1})$$

onde

k = constante de força da ligação

$$\mu = \text{massa reduzida: } \mu^{-1} = m_a \cdot m_b / (m_a + m_b)$$

Daí decorre que, quanto mais pesados os átomos envolvidos na ligação, menor a frequência dessa vibração. De fato, veremos que as bandas M-M normalmente são observadas na faixa de $\sim 250 - 100 \text{ cm}^{-1}$. Com o aumento da ordem de ligação, o valor $\nu_{\text{M-M}}$ aumenta consideravelmente. Temos que, para o tetrakis(acetato) e tetrakis(trifluoroacetato) de molibdênio (ligação M-M quádrupla), esses valores são, respectivamente, 406 e 397 cm^{-1} .

No caso de vários dímeros de ródio, que são perfeitamente centro-simétricos com respeito à ligação Rh-Rh, $\nu_{(\text{Rh-Rh})}$ é proibida no infravermelho porém permitida no Raman. Daí o valor deste tipo de avaliação espectroscópica para se fazer uma correlação da energia dessa ligação com a influência dos ligantes axiais [2].

O espectro no infravermelho, além do reconhecimento das frequências de vibração (estiramento ou deformação) dos principais grupamentos orgânicos [3], permite também determinar o átomo responsável pela coordenação dos ligantes axiais [4]. O modo de coordenação axial para o aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2BA}$ foi demonstrado por Mal'kova e Shafranskii [5], que pelo deslocamento de $\nu_{(\text{C=O})}$ para regiões de *menor* energia (da benzamida livre para a coordenada), deduziram que a ligação ocorre via átomo de oxigênio.

Para o caso dos carboxilatos de ródio, a inspeção da diferença entre as energias da $\nu_{\text{as}(\text{COO}^-)}$ e $\nu_{\text{s}(\text{COO}^-)}$ ($\Delta\nu_{\text{COO}^-}$) permite determinar o modo de coordenação dos íons carboxilatos (mono ou bidentado). Valores superiores a 200 cm^{-1} indicam modo de coordenação monodentado; valores inferiores indicam coordenação bidentada [6,7].

A Tabela 4.1 apresenta as principais bandas vibracionais para os carboxilatos de ródio coordenados com amidas, e para alguns amidatos de ródio.

Tabela 4.1: Bandas vibracionais no infravermelho de alguns compostos de ródio com amidas (ν / cm^{-1})^{a, b}

COMPOSTO	$\nu_{\text{as(NH)}}$	$\nu_{\text{s(NH)}}$	$\nu_{\text{as(COO)}}$	$\nu_{\text{s(COO)}}$	ν_{CF_3}	$\Delta \nu_{\text{C=O}}$	Ref
Rh ₂ (OAc) ₄	–	–	1580	1445	–	135	5
	–	–	1580	1425	–	155	8
	–	–	1584	1443	–	141	9
Rh ₂ (TFA) ₄	–	–	1660, 1645	1460	780, 770	~200	9
Rh ₂ (OAc) ₄ - 2H ₂ O	–	–	1584	1450	–	134	9
	–	–	1588	1438	–	150	7
Rh ₂ (TFA) ₄ - 2H ₂ O	–	–	1670, 1650	1460, 1454	780	~210	9
	–	–	1661	1459	–	202	7
Rh ₂ (OAc) ₄ -2BA	3429	3350	1588	1450	–	138	5
ACAM ^d	–	3360 ^c	–	1460 ^c	–	–	10
BAM ^e	3360	3180	1650, 1635	–	–	–	11

^a: Os espectros na região do infravermelho para os adutos Rh₂(OAc)₄-2L (L = FA, MA, AA, BA, NFAA, uréia e semicarbazida) são apresentados em [12], sem a relação dos valores de ν .

^b: Espectros obtidos em nujol, parafina líquida ou fluorocarbonos.

^c: Reportadas como bandas singlete.

^d: ACAM = Rh₂(CH₃CONH)₄

^e: Picos não atribuídos no artigo, estão arrolados nas posições mais prováveis. Espectro em KBr;

BAM = Rh₂(C₆H₅CONH)₄

A frequência de estiramento da ligação Rh-Rh é praticamente independente do ligante equatorial, porém depende fortemente da natureza e influência dos ligantes axiais. Sua atribuição já foi alvo de alguma controvérsia na literatura, uma vez que raramente é uma transição pura, podendo ser perturbada por outras vibrações dos ligantes no complexo [cfr 4, 9, 15-19]. De fato, é difícil uma correlação inequívoca entre *ordem* de ligação e *força* de ligação [18]. Em trabalhos pioneiros, San Filippo e Sniadoch [15] atribuíram tentativamente o estiramento Rh-Rh a uma banda na região de 170 cm^{-1} . Porém, trabalhos posteriores de Clark [15,16] e Miskowski [17] discutiram-na mais detalhadamente.

Clark e colaboradores [15] trabalharam com substituição isotópica de ^{16}O por ^{18}O no composto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot 2(\text{PPh}_3)$ (PPh_3 = trifenilfosfina), e pelas alterações nas posições de uma banda em $\sim 338 - 321 \text{ cm}^{-1}$ atribuíram-na à $\nu_{(\text{Rh}-\text{O})}$. Obtiveram uma banda em $\sim 289 \text{ cm}^{-1}$ cuja posição permanecia inalterada com essa substituição, e portanto atribuíram-na como a vibração de estiramento da ligação Rh-Rh. Como complementação a esse trabalho, estudaram posteriormente [16], com o auxílio de espectroscopia Raman ressonante, a influência da variação do grupo R no ligante-ponte carboxilato, mantendo-se fixo o ligante axial, na série $\text{Rh}_2(\text{RCOO})_4(\text{PPh}_3)_2$ ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$). Coerentemente com os dados anteriores, a banda atribuída ao estiramento Rh-Rh sempre manteve-se constante ($292 \pm 7 \text{ cm}^{-1}$), e aquela atribuída como $\nu_{(\text{Rh}-\text{O})}$ decresceu de 402 cm^{-1} ($\text{R} = \text{H}$) a 289 cm^{-1} ($\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$). Todas essas observações podem ser interpretadas convenientemente com o auxílio da Relação 1; um aumento na massa de um dos átomos envolvidos deve diminuir a frequência dessa vibração. Miskowski e colaboradores [17], também trabalhando com a técnica Raman ressonante com os compostos $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot 2\text{X}]^{-2}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$) obtiveram resultados análogos ($\nu_{\text{Rh-Rh}} \sim 286 - 314 \text{ cm}^{-1}$).

Pruchnik e colaboradores [4], efetuando cálculos de coordenada normal para tentar atribuir inequivocamente a vibração Rh-Rh, concluem que ambas as bandas relacionadas (tanto na região de $\sim 170 - 180 \text{ cm}^{-1}$ como a de $\sim 280 - 300 \text{ cm}^{-1}$) apresentam uma contribuição de vibração Rh-Rh, não sendo porém bandas puras, ou seja, devem se acoplar com bandas do tipo Rh-O. Em regiões de baixa frequência, deveremos esperar sobreposições das vibrações metal-metal com bandas de deformação angular do ligante equatorial.

Fato a ser notado aqui é que em todos os trabalhos acima, o arcabouço fundamental da estrutura dimérica era sempre do tipo carboxilato. Quando passamos para um ligante-ponte do tipo amidato, a ligação Rh-Rh estará sujeita a um ambiente totalmente diferente. Quando passamos, por exemplo, do $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ para o $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$ ou $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4$, a ligação Rh-Rh aumenta aproximadamente $0,4 \text{ nm}$ e a $\nu_{(\text{Rh}-\text{Rh})}$ diminui cerca de 15 cm^{-1} [18]. Esses efeitos são explicados tanto por razões estéricas (o ângulo “de mordedura” ótimo O-C-N dos amidatos é ligeiramente maior do que o O-C-O dos carboxilatos), como por efeitos eletrônicos (amidatos são melhores π -aceptores que os carboxilatos, portanto removendo elétrons da ligação Rh-Rh) [19].

A Tabela 4.2 exhibe algumas atribuições feitas por esses autores para os compostos em solução.

Tabela 4.2 - Valores de $\nu_{(\text{Rh-Rh})}$ para alguns amidatos (de acordo com [18])

COMPOSTO	$\nu_{(\text{Rh-Rh})} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{(\text{Rh-ponte})} / \text{cm}^{-1}$
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-}2(\text{PPh}_3)$	288, forte	336, média
$\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4\text{-}2(\text{PPh}_3)$	275, ombro ^a	345, média
$\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-}2(\text{PPh}_3)$	277, forte	258, fraca

^a obscurecidas por absorção do solvente

4.2 - Parte Experimental

4.2.1 - Espectroscopia no Infravermelho

Adutos entre Carboxilatos de Ródio e Amidas

Os espectros no infravermelho na região 500 — 4000 cm^{-1} , utilizados para a caracterização dos grupos funcionais orgânicos (tanto dos ligantes livres como dos compostos) e para a inspeção do valor de $\Delta\nu_{\text{COO-}}$, foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer FT-IR empregando-se amostras em nujol ou pastilha de KBr. Todos eles apresentaram bandas nas regiões esperadas para os principais grupos orgânicos [cfr 3], e estão listados na Tabela 4.3, com a atribuição feita por analogia com dados da literatura [3]. A Figura 4.1 apresenta os espectros do ligante livre FA, do carboxilato $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e do aduto inédito $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-}2\text{FA}$, e do $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e do aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-}2\text{FA}$ em pastilha de KBr, para ilustração do comportamento típico dessas substâncias no infravermelho.

Apresentamos também o espectro em KBr do ligante Ciclofosfamida e do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-}2\text{CFA}$ (Figura 4.2). Obtivemos na literatura [13] espectros de compostos análogos à CFA, sem atribuição dos picos. O aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-}2\text{CFA}$ apresenta os principais picos de absorção em 3436 e 2978, 1667, e 1196 cm^{-1} (supostos, por analogia aos demais adutos de $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, como correspondendo aos estiramentos $\nu_{\text{N-H}}$ - assimétrico e simétrico -, $\nu_{\text{C-O}}$ e $\nu_{\text{C-F}}$, respectivamente).

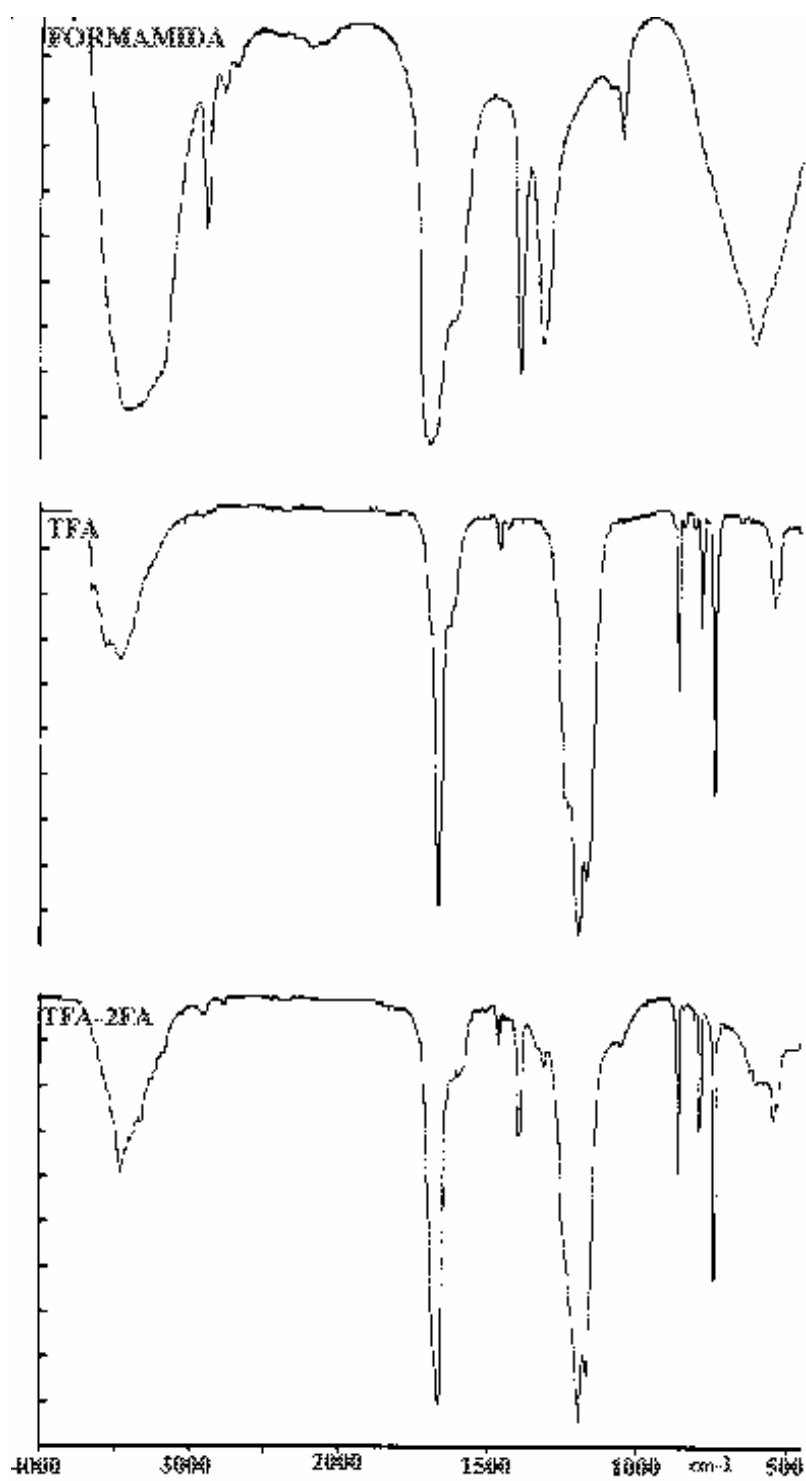


Figura 4.1.a

Espectros no infravermelho da formamida, do complexo $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\cdot 2\text{FA}$ (pastilha de KBr)

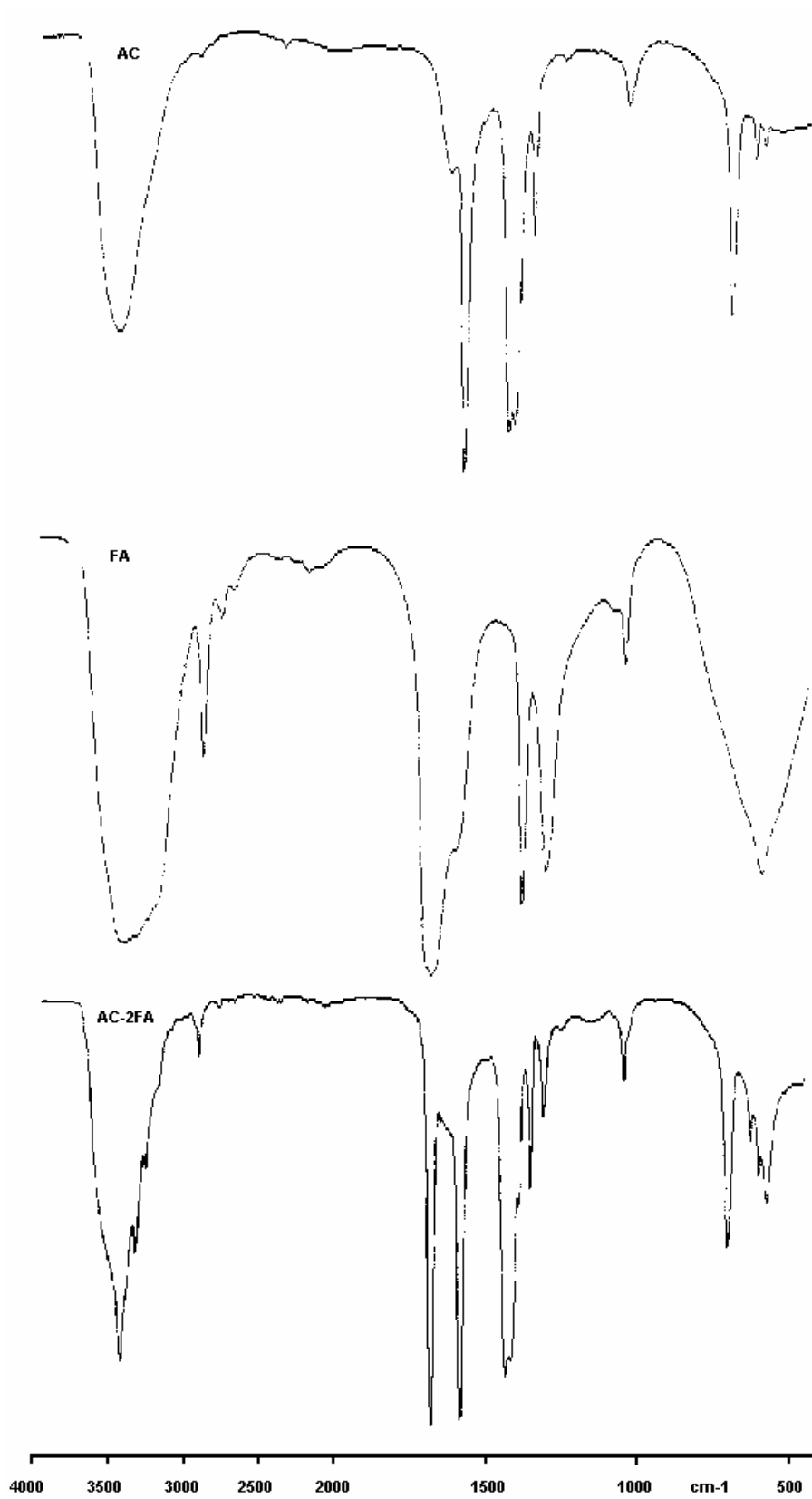


Figura 4.1.b

Espectros no infravermelho do complexo $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, da formamida e do aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ (pastilha de KBr)

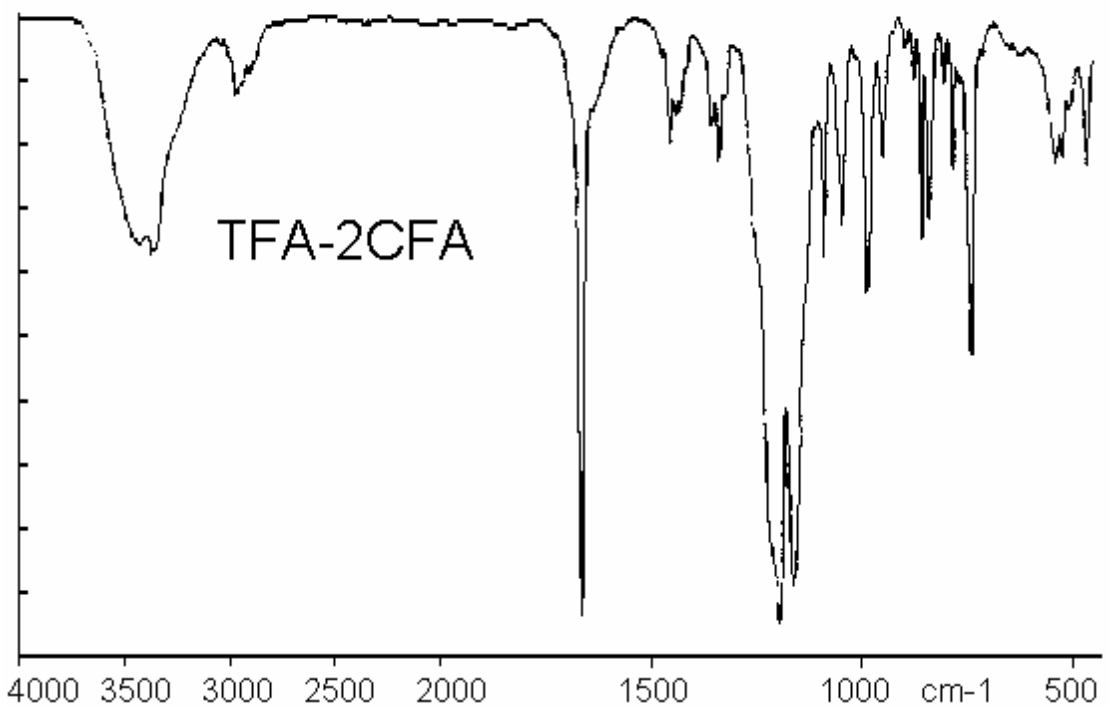
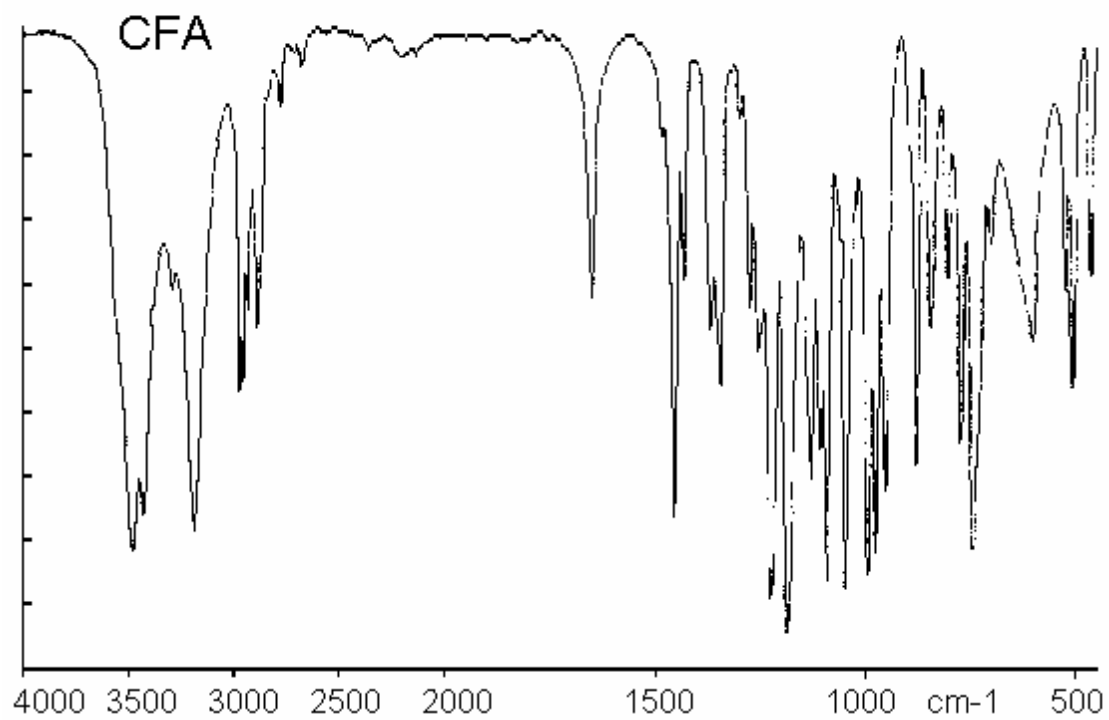


Figura 4.2 - Espectros no infravermelho do ligante CFA e do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2CFA}$ (KBr)

Tabela 4.3: Principais bandas de absorção no infravermelho dos compostos obtidos

Legenda: Rh₂(CR₃CO₂)-2L

COMPOSTO	MEIO	ν _{N-H}		ν _{C=O} (lig. axial)		ν _{C=O} (lig. eq.)		Δ ν _{C=O} (lig. eq.)	ν _{C-F}
		as	s	as	s	as	s		
R = H	KBr	–	–	–	–	1588 / 1438	–	150	–
R = F	KBr	–	–	–	–	1668 / 1461	–	207	1194
FA	KBr	3408 / 2891		1690 (larga)		–	–	–	–
R = H; L = FA	KBr	3419 / 3318		1683		1587 / 1435	–	152	–
R = F; L = FA	KBr	3463 / 3326		1680		1669 / 1460	–	209	1192
AA	KBr	3383 / 3206		1668		–	–	–	–
R = H; L = AA	KBr	3456 / 3350		1657		1588 / 1438	–	150	–
R = F; L = AA	KBr	3442 (larga)		1613		1669 / 1460	–	209	1193
MA	KBr	3312 / 3118		1643 / 1570		–	–	–	–
R = F; L = MA	KBr	3294 / 3137		1615		1668 / 1460	–	208	1194
BA	Nujol	3368 / 3172		1660 / 1624		–	–	–	–
R = F; L = BA	KBr	3464 / 3353		1649		1670 / 1452	–	218	1192
NFAA	Nujol	3368 / 3171		1661 / 1625		–	–	–	–
R=F; L=NFAA	KBr	3395 / 3315		1618		1669 / 1444	–	225	1194
TMA	Nujol	3364 / 3208		1681 (larga)		–	–	–	1196
R=F; L =TMA	KBr	3446 (larga)		1632		1663 / 1459	–	204	1192

Amidatos de Ródio

A Figura 4.3 apresenta os espectros na região do infravermelho (KBr) do Rh₂(TFACAM)₄-2TMA e do “Semi-MACAM”. As posições das bandas principais de absorção (KBr) estão relacionadas na Tabela 4.4, com uma atribuição tentativa.

Tabela 4.4 - Bandas de absorção dos amidatos de ródio obtidos (em cm⁻¹)

COMPOSTO	ν _{N-H}	ν _{C=O} (lig. axial)	ν _{C=O} (lig. eq.)		ν _{C-F}
			as	s	
Rh ₂ (TFACAM) ₄ -2TMA	~ 3330	~ 1681	1659 / 1431	–	1202
“Semi-MACAM”	~ 3440	–	1683 / 1433	–	1208

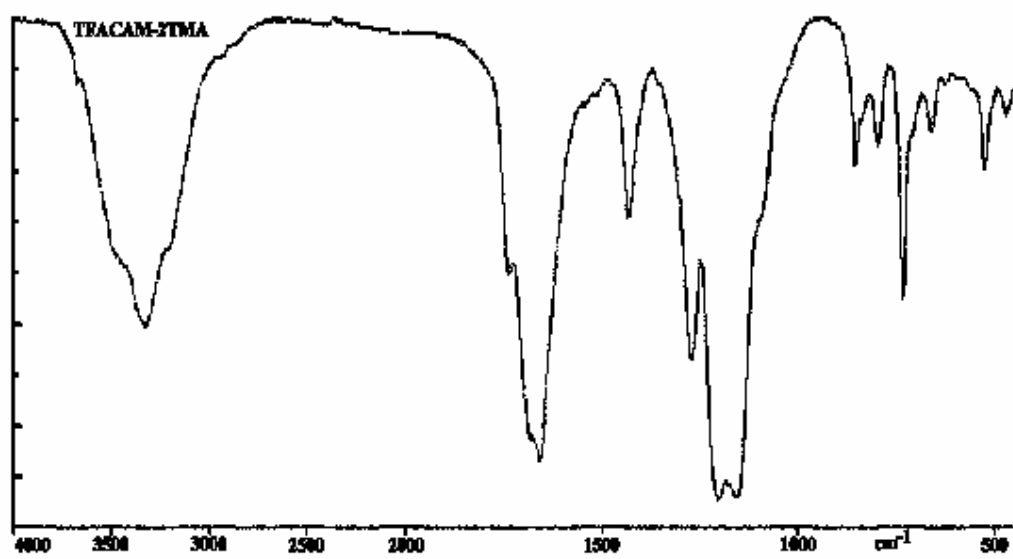
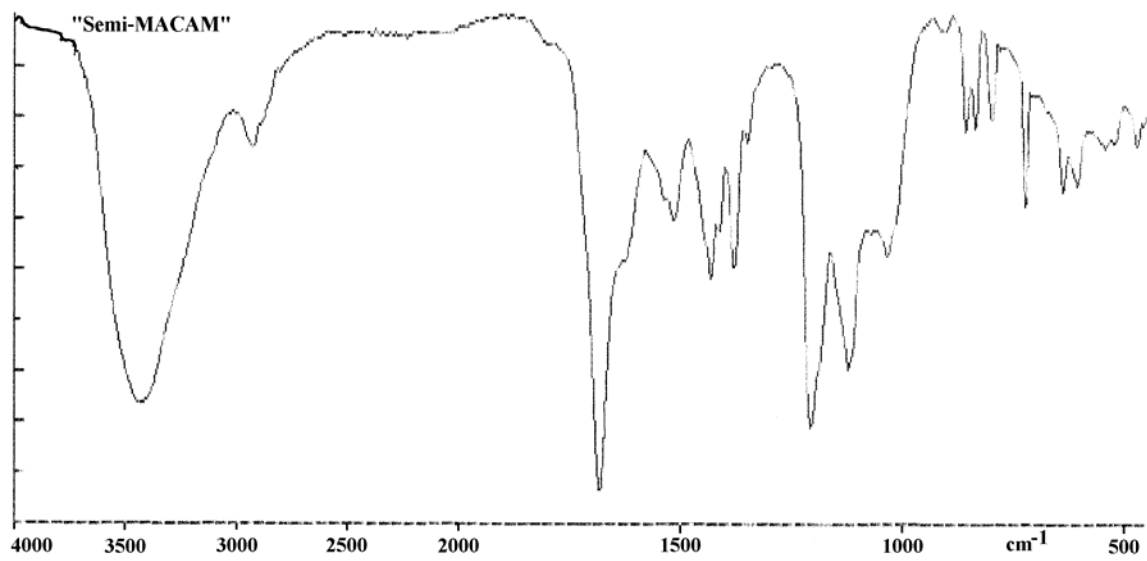


Figura 4.3 - Espectros no infravermelho dos amidatos obtidos

4.2.2 - Espectroscopia Raman

Os espectros Raman dos compostos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$ e $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ foram obtidos em aparelho Renishaw Ramascope, com excitação de laser de Ar^+ (488 nm; $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2FA}$) ou He^+/Ne^+ (633 nm; $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$). O objetivo desse teste foi investigar eventuais influências da troca do ligante-ponte do tipo carboxilato para um do tipo amidato sobre a $\nu_{\text{Rh-Rh}}$, mantendo-se o mesmo ligante axial. Paralelamente, foi nossa intenção verificar também o efeito da presença ou ausência do ligante axial sobre essa mesma vibração, através da comparação entre dados da literatura para $\nu_{\text{Rh-Rh}}$ do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e nossos valores para o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$.

As Figura 4.4 e 4.6 apresentam os espectros Raman obtidos para os compostos, e a Tabela 4.5 relaciona os principais picos observados no intervalo de 100 a 500 cm^{-1} . A inclinação ascendente da linha base indica a fluorescência dos compostos.

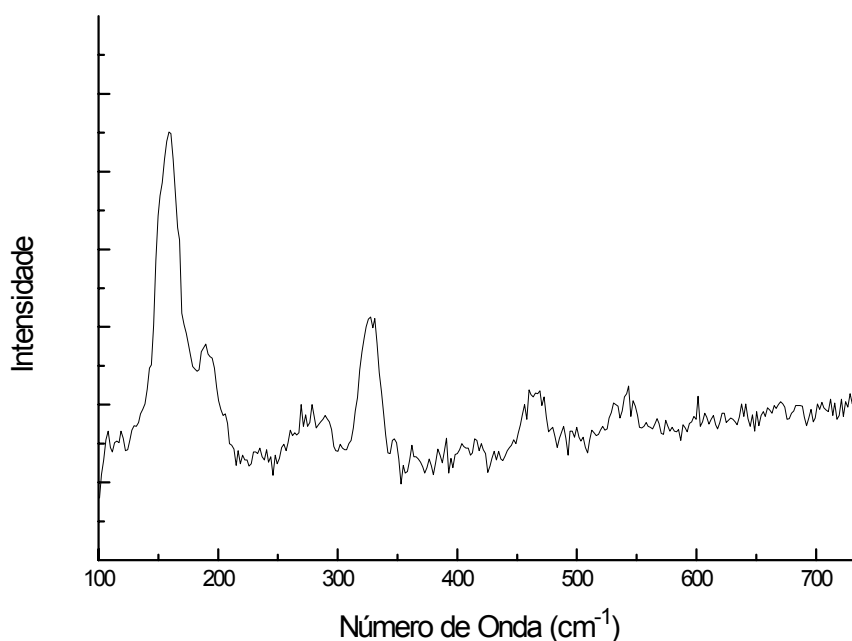


Figura 4.4 - Espectro Raman para o aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$

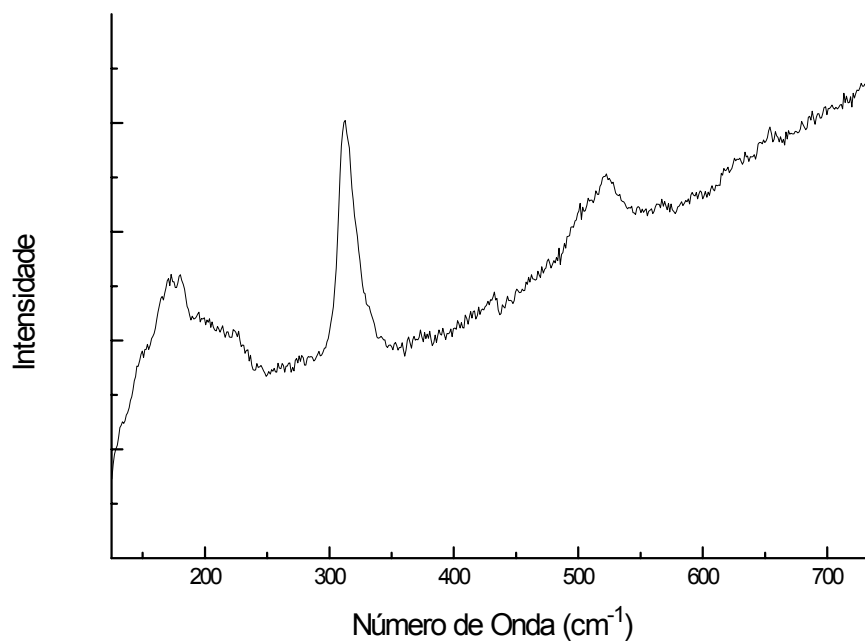


Figura 4.5 - Espectro Raman para o aduto $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$

Tabela 4.5 - Principais bandas dos espectros Raman obtidos

	Absorção / cm^{-1}
$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$	157 (f); 192 (m); 282 (fr); 327 (m); 464 (fr); 541 (fr)
$\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$	173 (fr); 179 (fr); 313 (f); 432 (fr); 502 (fr); 524 (m)

(f) = forte, (m) = média, (fr) = fraca

4.3 - Discussão dos resultados

Analisando as figuras e os resultados acima expostos, podemos chegar a algumas conclusões:

a) Nos adutos entre carboxilatos de ródio e amidas, o valor de $\nu_{C=O}$ das amidas, de um modo geral, é sempre menor quando estão coordenadas do que quando livres. Isso confirma a proposição de Mazo et al. [9] de que o átomo coordenante das amidas é o oxigênio.

b) Os valores de $\Delta \nu_{C=O}$ estão na faixa de 150 a 200 cm^{-1} , fato esse que, baseado em estudos estruturais [6,20], é indicativo de ligação tipo ponte para os carboxilatos de ródio. Para o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ e seus adutos, o valor de $\Delta \nu_{C=O}$ é ligeiramente superior a 200 cm^{-1} , o que indica um aumento no caráter iônico das ligações Rh-O [9].

c) Para os amidatos, obtivemos resultados de espectroscopia Infravermelho que nos permitem, por analogia aos carboxilatos de ródio, a identificação dos principais estiramentos (v. Tabela 4.4)

d) *Espectroscopia Raman*: realizamos uma atribuição tentativa da vibração Rh-Rh nos compostos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\cdot 2\text{TMA}$ e $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\cdot 2\text{TMA}$. O valor de $\nu_{\text{Rh-Rh}}$ para o $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ livre foi reportado [20] como sendo de 332 cm^{-1} . A coordenação axial introduz elétrons em níveis antiligantes dos orbitais moleculares da ligação Rh-Rh, portanto esperaríamos um enfraquecimento da ligação e um correspondente decréscimo do valor de $\nu_{\text{Rh-Rh}}$, o que realmente é observado se consideramos a banda em 327 cm^{-1} na Figura 4.4 como sendo principalmente devida a esse estiramento.

Mantendo-se o grupo L constante e variando-se o ligante equatorial do trifluoroacetato para o trifluoroacetamido, esperaríamos, conforme explicações anteriores (aumento do “ângulo de mordedura” do ligante-ponte e efeito π -acceptor mais importante nos amidatos), nova diminuição no valor de $\nu_{\text{Rh-Rh}}$, o que realmente ocorre se atribuirmos a $\nu_{\text{Rh-Rh}}$ à banda observada em 313 cm^{-1} na Figura 4.5.

Referências

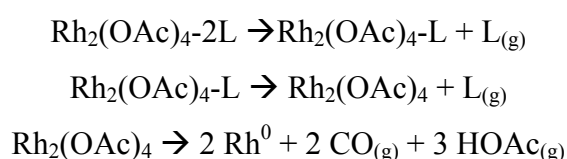
- [1] Nakamoto, K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, 4^a ed., John Wiley & Sons, New York, 1986.
- [2] Miskowski, V. M. *et al. Inorg. Chem.* **1984**, 23, 1154.
- [3] Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. Spectrometric identification of organic compounds, 5^a ed., John Wiley & Sons, New York, 1991.
- [4] Pruchnik, F. *et al. Spectrochimica Acta*, **1989**, 45A (8), 835.
- [5] Mal'kova, T. A.; Shafranskii, V. N. *Russ. J. Inorg. Chem.*, **1974**, 19(9), 1366
- [6] a) Deacon, G.B.; Huber, F.; Philips, R.J. *Inorganic. Chim. Acta* **1985**, 104,41 b) Deacon, G.B.; Phillips, R.J. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, 33, 227
- [7] Nothemberg, M. S.; Takeda, G. K. F.; Najjar, R. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 42 (3), 217.
- [8] Rempel, G. A. *et al. Inorg. Synth.* **1972**, 13, 90.
- [9] Mazo, G. Y., Baranovskii, I. B.; Shcelokov, R. N. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1979**, 24 (12), 1855.
- [10] Baranovskii, I. B.; Sevast'yanova, R. E. *Russ. J. Inorg. Chem.*, **1984**, 29 (7),1786.
- [11] Chakravarty, A. R. *et al. Inorganic. Chim. Acta* **1985**, 101 (3), 185.
- [12] Shafranskii, V. N.; Mal'kova, T. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1975**, 45 (5), 1065 (pagin. russa).
- [13] Arnold, H.; Bourseaux, F. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 539
- [14] San Filippo, J.; Sniadoch, H.T. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 2326
- [15] Clark, R.J.H.; Hempleman, A.J.; Flint, C.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 518
- [16] Clark, R.J.H.; Hempleman, A.J. *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 746
- [17] Miskowski, V.M. *et al. Inorg. Chem.* **1987**, 26, 2127
- [18] Best, S.P.; Clark, R.J.H.; Nightingale, A.J. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1383
- [19] Best, S.P. *et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 581
- [20] Souza, A.R., Cicloalcanocarboxilatos de Ródio (II). Síntese, estudos espectroscópicos e avaliação do potencial antitumor, Tese de doutoramento Instituto de Química - USP, 1995

5 - ANÁLISE TÉRMICA

5.1 - Introdução

A análise térmica é uma técnica que fornece informações valiosas quanto à estabilidade, estequiometria e mecanismos de decomposição de vários tipos de compostos, orgânicos ou inorgânicos.

Kitchens e Bear [1] realizaram um estudo detalhado do perfil de decomposição dos adutos de acetato de ródio com dimetil-sulfóxido (DMSO) e dietil-dissulfeto. Isolaram os intermediários da queima em forno e os submetem a análises espectrais, além de caracterizar os produtos voláteis por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massa. Concluíram nesse trabalho que os ligantes axiais são liberados em primeiro lugar, ou seja, que é possível representar o mecanismo dessa decomposição de acordo com as equações gerais:



onde L = DMSO ou dietil-dissulfeto.

No entanto, existem vários outros trabalhos em que os autores reportam resultados de análise dos resíduos de termodecomposição de uma grande variedade de carboxilatos de ródio, inclusive na presença de ligantes axiais, mostrando que essa questão está ainda longe de ser totalmente esgotada. A idéia geral que norteou esses trabalhos foi tentar estabelecer uma correlação entre as propriedades dos ligantes (por exemplo, caráter σ -doador ou π -aceptor) e as características de termodecomposição, mas em alguns casos não existe sequer o consenso sobre os resíduos obtidos. De fato, procuramos reunir na Tabela 5.1 alguns dados da literatura que mostram a aparente ausência de um mecanismo único e inequívoco para explicação dessas decomposições.

Tabela 5.1 - Características de termodecomposição de alguns compostos de Rh

Composto	Produto de reação	Obs.	Ref.
(AC,PROP,BUT)-2L L = DMSO ou py	Rh; Rh ₂ O ₃ c/ aumento T (BUT- 2py:óxidos)	1º: saída de 2L 2º: quebra gaiola	[2]
AC-aminas	Rh	Etapa única	[3]
AC-2L (L= DMSO, dietil-sulfóxido, trietilarsina)	Rh	2 etapas	[3]
PROP, Benzoato	Rh		[4]
“	Rh ₂ O ₃		[12]
Tricloroacetato	?		[4]
TFA	(sublimação)		[4]
AC-2L (L=1,2 ou 3-benzotiadiazol)	Rh ^a	1º: saída de 1L 2º: saída de 1L + quebra gaiola	[5]
(FOR,AC,PROP)-2L L=ciano ou aminoguanidina	?	Mais de uma etapa	[6]
(FOR,AC,PROP)-2(C ₆ 6CN)	?	Mais de uma etapa	[7]
AC,PROP,BUT,Hidrocinamato	Rh	2 etapas	[8]
Cinamato	Rh + Rh ₂ O		[8]
(AC,PROP,BUT)-2(sulfadiazina)	Rh ₂ O ₃	2 etapas	[8]
TFA-2(sulfadiazina)	Rh + Rh ₂ O ₃	2 etapas	[8]
Ciclopropano, Ciclobutano, Ciclopentano e Ciclohexanocarboxilato de Rh	Rh; Rh ₂ O ₃ c/ aumento T		[9]

Legenda: FOR = formiato de Rh; AC = acetato de Rh; PROP = propionato de Rh; BUT = butirato de Rh

^a embora haja visível aumento de massa na curva TG p/ T > 400°C

Shafranskii e Mal'kova [10] apresentaram curvas TG/DTG para os adutos entre $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e FA, 2AA, uréia e BA, na faixa de 20 a 320 °C. Não caracterizaram os resíduos obtidos. Deduziram a partir das temperaturas de início da decomposição que a natureza dos grupos R e R' em ligantes do tipo $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ tem uma influência apreciável sobre a estabilidade da ligação $\text{Rh}-\text{O}_{\text{axial}}$, embora não tenham proposto alguma explicação. Concluíram que, com respeito ao decréscimo de temperatura de início de decomposição, os ligantes podem ser colocados na ordem: FA > uréia > BA > AA. Ainda de acordo com esses autores, o aduto $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{-2FA}$ seria o único desse grupo a se decompor em uma etapa única.

5.2 - Parte Experimental e Resultados

Como parte experimental do curso de Análise Térmica¹, decidimos investigar o comportamento térmico dos novos adutos de $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ obtidos. A Figura 5.1 apresenta a curva TG/DTG de um dos adutos, e a Tabela 5.1 resume os resultados obtidos a partir das curvas TG/DTG de todos os compostos. A Tabela 5.2 apresenta as porcentagens finais de resíduos obtidas e calculadas, assumindo *a priori* que em todos os casos teríamos a formação de Rh metálico. A discussão dos dados dessa tabela segue-se no final do capítulo.

As análises térmicas foram efetuadas em aparelho Shimadzu TGA 50 (exceto para os compostos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2CFA}$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$, onde utilizamos aparelho Delta TGA 7), com aproximadamente 5 mg de amostra em cadinho de Pt, fluxo de ar comprimido (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10°C/min.

¹Ministrada no segundo semestre de 1995 pelo Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos.

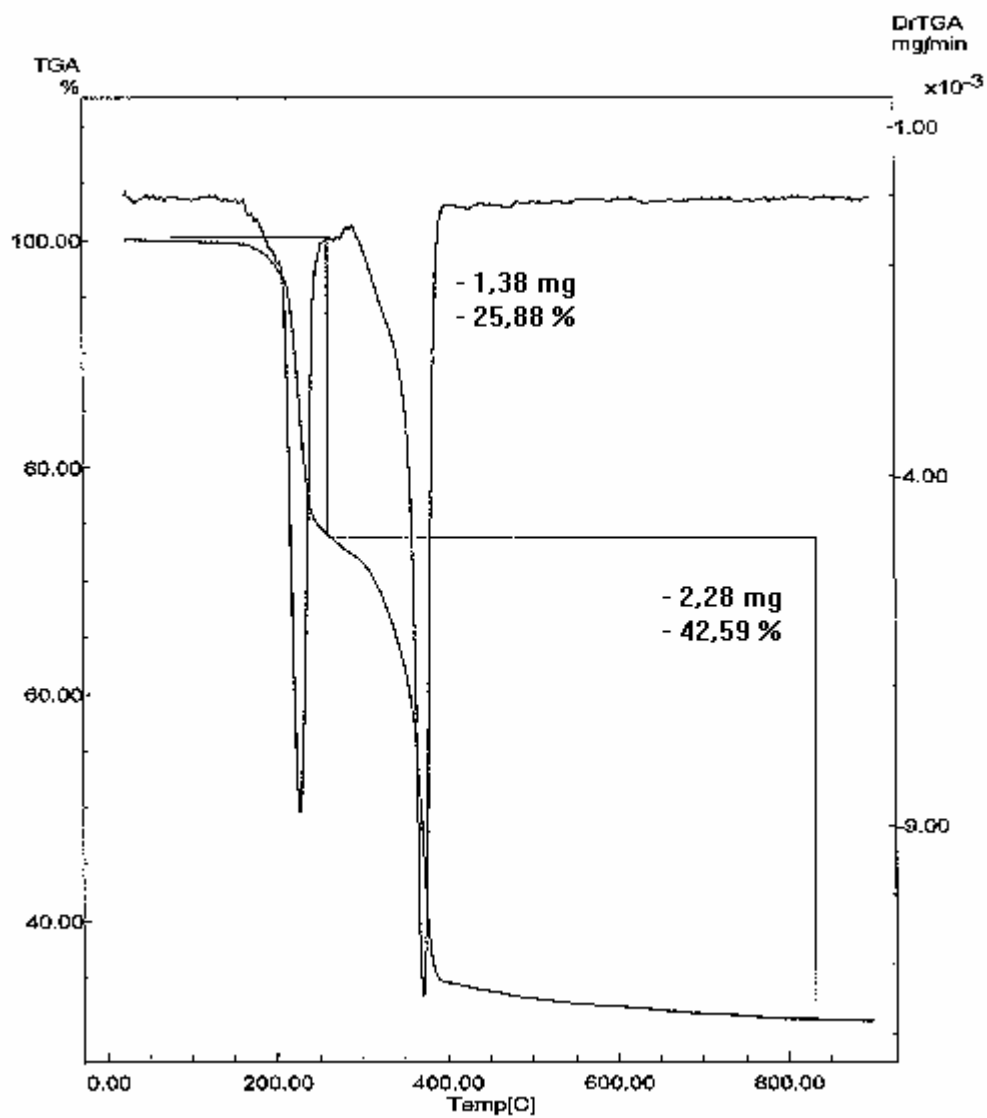


Figura 5.1 - Curva TG/DTG do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4 \cdot 2\text{FA}$

Tabela 5.2 - % Rh obtida na queima dos $Rh_2(TFA)_4-2L$
(assume-se que o resíduo inicialmente formado é Rh^0)

Aduto	%Rh calc. (v. discussão no texto)	%Rh obtida	Formação de óxidos (suposta pela elevação da linha-base)
$Rh_2(TFA)_4$	31,28	6,84	—
L = FA	27,52	31,53	—
L = AA	26,52	49,87	~ 450°C
L = MA	25,60	10,52	~ 400°C
L = BA	22,86	16,74	~ 450°C
L = NFAA	22,17	22,59	—
L = TMA	23,28	2,19	—
L = CFA	17,44	25,06	~ 750°C; pouco definida

Tabela 5.3- Comportamento térmico dos adutos $Rh_2(TFA)_4-2L$

	Aduto	Temperaturas de decomposição(°C)
0	$Rh_2(TFA)_4$	89,65/359,3
1	L = FA	227,6/372,4
2	L = AA	241,4/372,4
3	L = MA	241,4/348,3
4	L = BA	137,9/241,4/337,9
5	L = NFAA	131,0/206,9/298,6/348,3
6	L = TMA	165,0/349,0
7	L = CFA	222,0/251,0/486,2/611,3

Como tentativa de determinar o mecanismo de termodecomposição, simulamos em uma mufla as condições do aparelho, isolando os produtos da queima de alguns dos adutos em uma faixa específica de temperatura (~260 - 300°C) (aos quais chamamos *intermediários de mufla, IM*) e submetendo-os à microanálise elementar, espectroscopia eletrônica e espectroscopia no infravermelho (Tabelas 5.5 e 5.6). A Tabela 5.4 traz as temperaturas nas quais separamos os diversos IM's.

Tabela 5.4: Obtenção dos Intermediários de Mufla

Composto	T (°C) de obtenção do IM	Microanálise do IM (%C / % H / % N)	Aspecto do IM
1	262	13,07 / 1,21 / 2,92	pó verde
2	296	15,62 / 0,82 / 2,09	pó verde
3	279	17,08 / 1,01 / 2,04	pó vd cl; névoa
4	279	29,45 / 1,60 / 3,73	pó vd cl; névoa
5	279	28,68 / 2,08 / 3,17	“vitrificado”, vd

Tabela 5.5: Principais bandas de Infra-Vermelho dos IM's (KBr)

IM	Absorção / cm ⁻¹
1	3436, 3364, 1657, 1196
2	3437, 1661, 1646, 1194
3	3446, 1661, 1446, 1195
4	3436, 1651, 1646, 1197
5	3436, 1657, 1652, 1196

Tabela 5.6: Valores de λ para os IM's ^a (sol. aquosa)

IM	Banda 1	Banda 2	Banda 3	Banda 4
1	574,6	(o)	(o)	221,4
2	574,6	(o)	(o)	220,6
3	581,0	(o)	(o)	221,2
4	550-650 (o)	n.o.	n.o.	227,4
5	550-650 (o)	n.o.	n.o.	200-250 (o)

^a: a concentração das soluções é desconhecida.

n.o.: não observada

(o): ombro

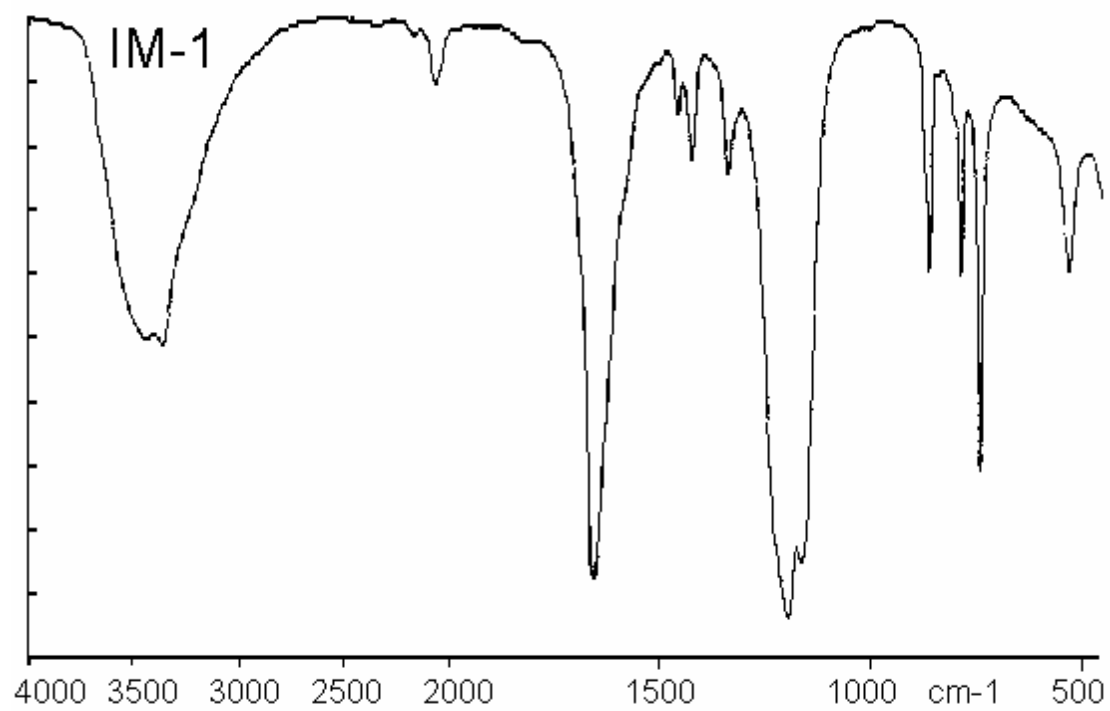
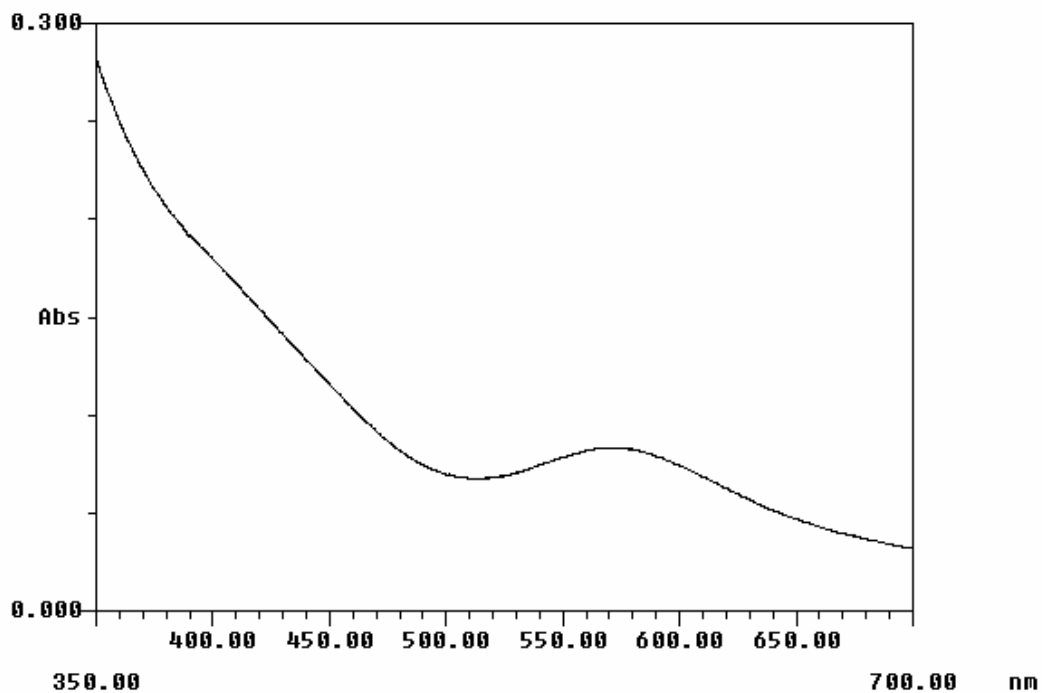


Figura 5.1: Espectro Infra-Vermelho do IM-1 (KBr)

Sample :Intermediario de Mufla 1
Comment :Sol. Aquosa



Sample :Intermediario de Mufla 1
Comment :Sol. Aquosa

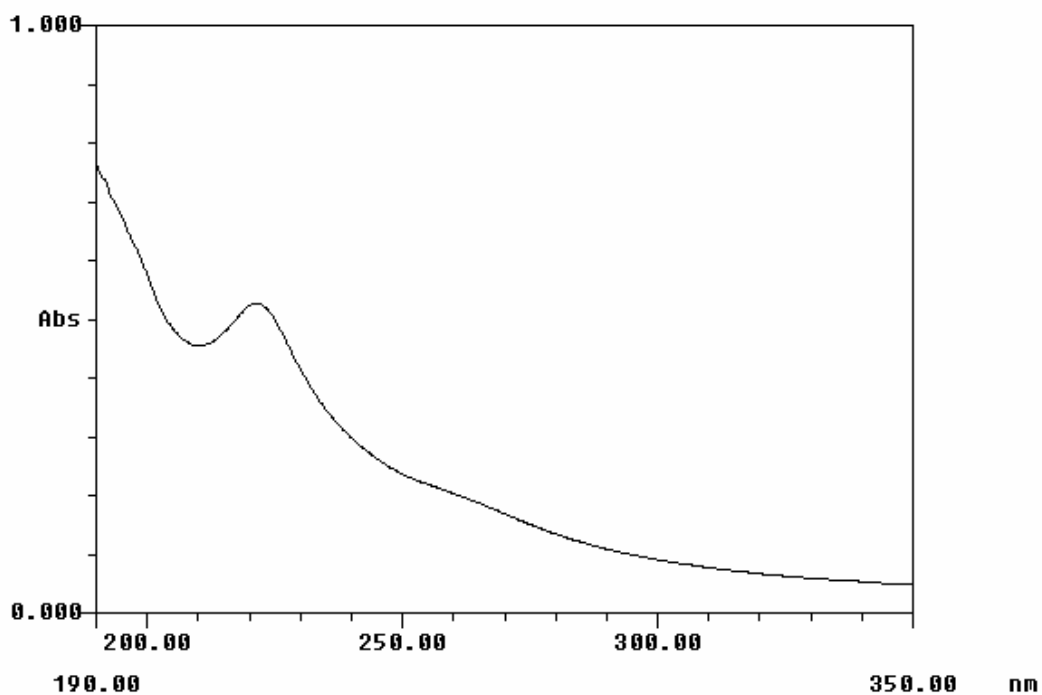
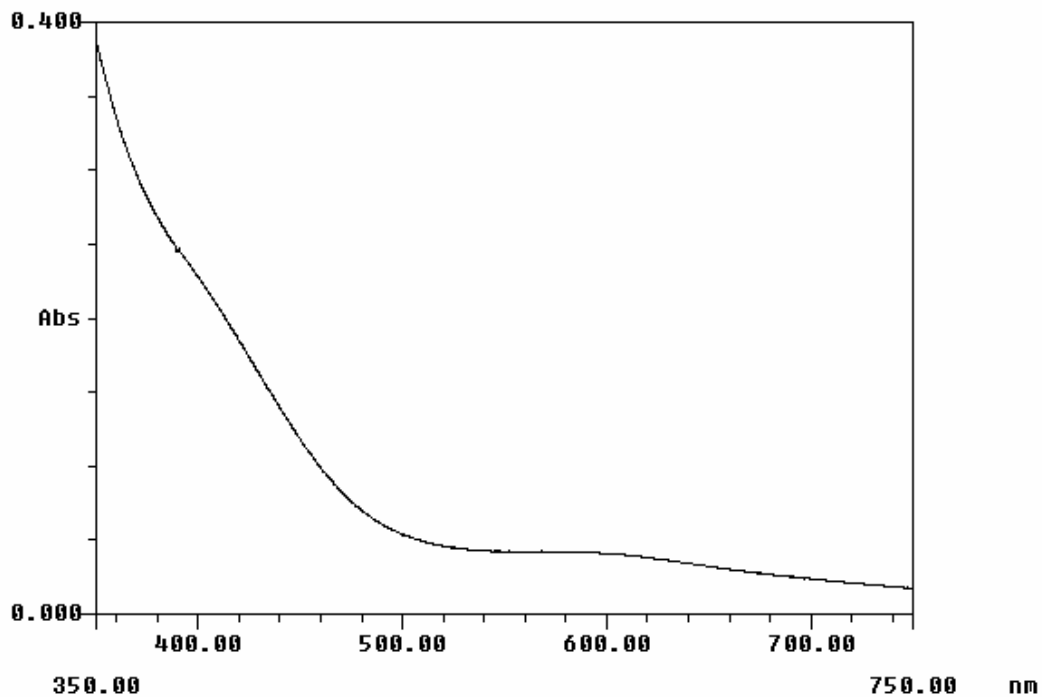


Figura 5.2: Espectros eletrônicos em solução aquosa do IM-1 (dia 0)

Sample :Intermediario de mufla 1
Comment :Sol. aquosa - 2 dias apos preparo



Sample :Intermediario de mufla 1
Comment :Sol. aquosa - 2 dias apos preparo

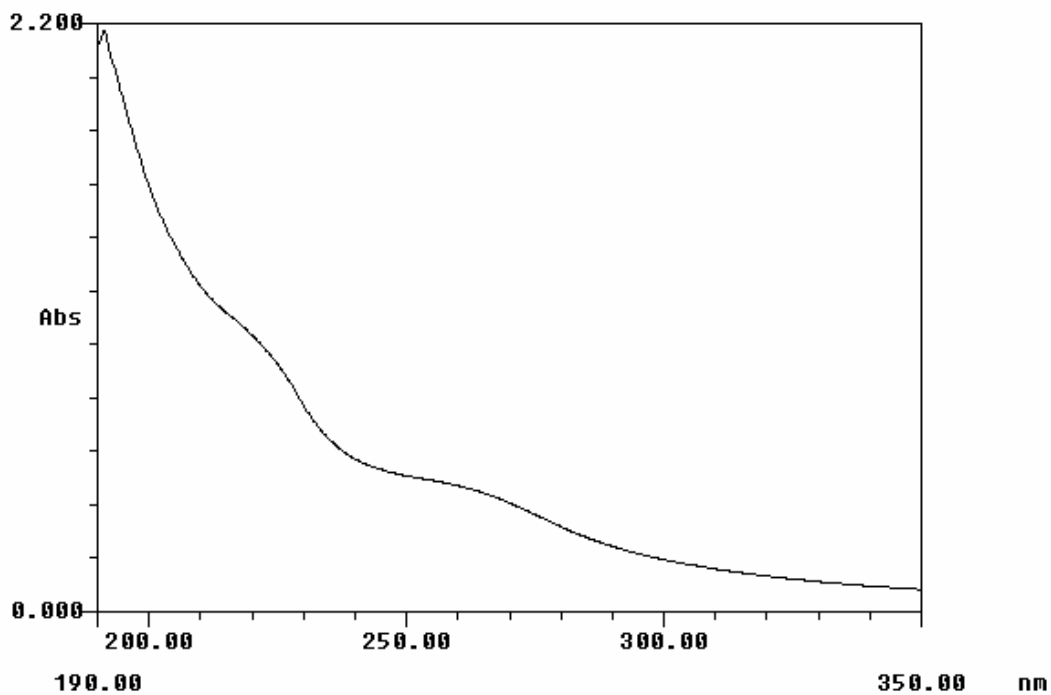


Figura 5.2: (cont.) Espectros eletrônicos em solução aquosa do IM-1 (dia 2)

5.3 - Discussão

De acordo com os resultados para os Intermediários de Mufla, percebemos que em todas as decomposições dos adutos persiste nitrogênio na molécula, em temperaturas consideravelmente altas. Além disso, constatamos pelos espectros eletrônicos que às temperaturas de obtenção dos diversos IM's ainda não há ruptura da ligação metal-metal (pela preservação da banda 1). Esses resíduos apresentam o comportamento típico do $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ em água, que é a reação de hidratação com característica atenuação da banda 1 (descrita no Capítulo “Espectro Eletrônico”). Portanto, tais resíduos podem corresponder a compostos do tipo $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_{4-x}(\text{L})_n$, onde x e n podem ser 1 ou 2. Outra hipótese que não pode ser descartada é a existência de misturas, uma vez que o controle de temperatura da mufla foi menos preciso que o do forno do aparelho de TG.

Nos adutos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2BA}$ e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2NFAA}$, a primeira queda de massa deve corresponder à perda de CHCl_3 absorvido, utilizado na síntese. A temperatura de início de decomposição do aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2TMA}$ marcadamente inferior à dos outros adutos deve ser um indício de que a ligação $\text{Rh-O}_{\text{axial}}$ deve ser mais fraca, uma vez que existem ligantes CF_3 atraindo elétrons tanto no ligante axial como no equatorial.

Em apenas um caso, segundo a Tabela 5.2, a %Rh calculada conferiu com a experimental: o aduto $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2NFAA}$. Em três casos (adutos entre $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$; L = FA, AA, CFA) a %Rh calculada foi *superior* à experimental, o que é indício da formação não de ródio metálico, mas sim de óxidos de ródio. Nas curvas TG/DTG dos demais adutos $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4\text{-2L}$ (L = BA, MA, TMA), bem como para o carboxilato livre $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, a %Rh calculada foi *inferior* à experimental, sugerindo sublimação dos complexos com o aquecimento, o que está de acordo com dados da literatura [4,11].

Referências

- [1] Kitchens, J.; Bear, J. L. *J. Inorg. Nuclear Chem.* **1970**, 32, 49
- [2] Bear, J.L. *et al. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, 38, 1015
- [3] Kitchens, J.; Bear, J. L. *Inorg. Nucl. Chem.* **1969**, 31, 2415
- [4] Kitchens, J.; Bear, J. L. *Therm. Acta* **1970**, 1, 537
- [5] Kukushkin, Y.N. *et al. J. Gen. Chem. USSR* **1976**, 46(4), 885
- [6] Shafranskii, V.N.; Veteva, T.A. *J. Gen. Chem. USSR* **1979**, 43(3), 428
- [7] Shafranskii, V.N.; Mal'kova, T.A. *J. Gen. Chem. USSR* **1976**, 46(6), 1181
- [8] Sinisterra Millán, R.D., Carboxilatos de Rh (II) com sulfadiazina. Síntese, estudos espectroscópicos, termoanalíticos e biológicos visando atividade antitumoral, Tese de doutoramento, Instituto de Química - USP, **1992**
- [9] Souza, A. R. Cicloalcanocarboxilatos de Ródio (II). Síntese, estudos espectroscópicos e avaliação do potencial antitumor, Tese de doutoramento, Instituto de Química - USP, **1995**
- [10] Shafranskii, V. N.; Mal'kova, T. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1975**, 45 (5), 1065
- [11] Nothemberg, M. S.; Takeda, G. K. F.; Najjar, R. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 42 (3), 217
- [12] Barclay, G.A. *et al. Therm. Acta*, **1970**, 1, 537

6 - ATIVIDADE BIOLÓGICA

6.1 - Introdução

A atividade biológica dos carboxilatos de ródio foi citada inicialmente por Bear e colaboradores [1-3], e desde então vêm-se desenvolvendo pesquisas com essa classe de compostos visando obter novas estruturas, por um lado, e compreender melhor sua atividade biológica, por outro, assim como conseguir melhor eficiência terapêutica.

O mecanismo de ação dos carboxilatos e outros dímeros de ródio, porém, ainda é alvo de muitas pesquisas, tendo sido propostos vários modos de interação. Uma primeira tentativa de explicação foi o bloqueio de enzimas responsáveis pelos processos de replicação do DNA que possuam grupamentos SH livres no sítio ativo, como as DNA's e RNA's polimerases [7-9]. Vários testes *in vitro*, porém, atestam também a possibilidade de interação direta com o DNA, nos mesmos moldes da cis-platina. O acetato de ródio, por exemplo, reage *in vitro* com pirimidinas (v. Figura 6.1) como a adenosina formando adutos do tipo $Rh_2(OAc)_4-2(\text{adenosina})$, onde a base está coordenada via o N₇ [10]. Já com guanina, não ocorre coordenação pela posição axial, mas sim uma abertura da estrutura em gaiola em cis, formando compostos mistos. Como exemplo, temos que a interação de $Rh_2(OAc)_4$ ou $Rh_2(TFA)_4$ com 9-Etil-Guanina (9-EtG) fornece compostos mistos de fórmula $Rh_2(O_2CR_3)_2(9-EtG)_2$ (R = CH₃ ou CF₃), com as bases ligadas por átomos de nitrogênio [11].

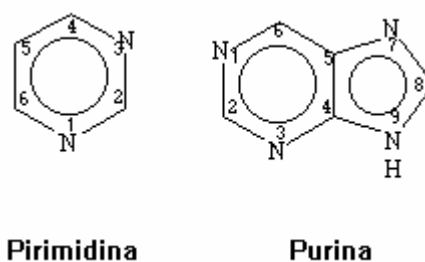


Figura 6.1 - Estrutura genérica das purinas e pirimidinas

O aumento da viscosidade *in vitro* do DNA, após formação de adutos com carboxilatos de Rh, sugere maior grau de ligações cruzadas e, portanto, de formação de compostos inter-fita [1]. Ao contrário da cis-platina, os dímeros de ródio possuem sítios

ativos em extremidades opostas da molécula (as posições axiais), o que levaria a pensar ou em mono-coordenação, ou em coordenação com bases não-adjacentes da mesma fita, ou com bases de fitas opostas [10,11].

Em animais, observou-se que, para os carboxilatos inicialmente testados (acetato, propionato e butirato), o efeito antitumor cresce na mesma medida em que se aumenta o comprimento da cadeia do ligante R equatorial, provavelmente pela maior lipossolubilidade e concomitante facilidade de penetração na célula [1,12,13]. Além disso, essa tendência correlaciona-se com as estabilidades termodinâmicas das ligações com a adenosina-5-fosfato e o imidazol, ambos substratos biológicos importantes [9]. O aumento da sobrevida (ILS_{40} , *increase in life span*) para ratos portadores de tumor de Ehrlich é nitidamente maior para o butirato de ródio, seguido pelo propionato e o acetato [1]. Porém, a toxicidade desses compostos aumenta na mesma medida em que aumenta a atividade antineoplásica, dado que a maior lipossolubilidade favorece a penetração da droga em tecidos não-alvo. O butirato de ródio, dos três compostos da série, é também o mais tóxico. A fim de contornar esse problema, demonstrou-se ser uma estratégia interessante a obtenção de novos compostos através de:

- i) alterações da natureza química no ligante-ponte;
- ii) inserção de ligantes carregadores ou dotados de atividade própria nas posições axiais.

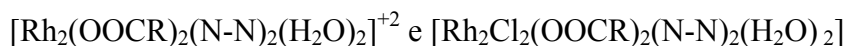
Exemplos foram amplamente divulgados na literatura. Seguindo a primeira tendência, temos alguns como os cicloalcanocarboxilatos de ródio [14], o trifluoroacetato [15,16], o citrato e o hidrocínato [17,18].

No segundo caso, a documentação parece ser ainda mais vasta, incluindo trabalhos publicados até há pouco [19-23, 34]. Tem-se testado a formação de adutos com fármacos clássicos como a ciclofosfamida [24], azatioprina [19,22], metronidazol [4,20], sulfadiazina, sulfisoxazol [16], diamidina e plenatridínio [25], dentre outros, para testar um eventual sinergismo nas atividades. Craciunescu et al. [26] compararam a atividade do acetato de irídio (II) com o acetato de ródio (II) coordenados com vários agentes anti-maláricos clássicos, e mencionaram o composto $Rh_2(OAc)_4-2(mepacrina)$ como o de menor toxicidade (DL_{50} — isto é, a dose letal para 50% da população — de 600 mg/kg).

Todos esses testes visam obter produtos mais seletivos e/ou solúveis, diminuindo assim as doses efetivas necessárias.

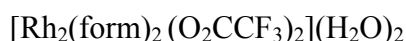
Concretamente para o caso dos amidatos, cuja introdução abriu novas e interessantes possibilidades na química dos dímeros de ródio, tanto do ponto de vista estrutural como das aplicações, em catálise ou quimioterapia [27], as expectativas fundamentam-se em trabalhos pioneiros descritos por Bear [28] e em constatações prévias para compostos de platina e outros metais [29,30] de que um dos fatores dentre os muitos que determinariam a atividade biológica dos compostos metálicos quimioterápicos seria a presença de pelo menos um grupamento NH livre no complexo, a fim de estabelecer provavelmente pontes de hidrogênio com grupos fosfatos dos nucleotídios. A indução de distorção no DNA dificultaria os processos de replicação. Além disso, no caso dos carboxilatos, a formação de pontes de hidrogênio com os oxigênios da estrutura de gaiola deve ser um fator importante [31].

Merece destaque uma tendência recente que consiste na obtenção de carboxilatos e amidatos “mistos”, isto é, que possuam menos de quatro ligantes-ponte do tipo RCOO⁻. Como exemplo, temos:



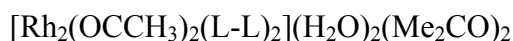
N-N = 2,2'-bipiridina ou 1,10-fenantrolina

R = CH₃, C₆H₅CH(OH), CH₃CH(OH), HOOC-CH(OH)CH(OH) [9];



(form = ânion N,N'-di-p-tolilformamidinato)

Atividade comparável à da cisplatina, com toxicidade menor [27,32,33,35];



L-L = 2,2'-bipiridina ou 1,10-fenantrolina

Atividade citostática comparável à do Rh₂(OAc)₄ [27]

Piraino e colaboradores [35] descrevem a atividade do composto misto Rh₂(μ-form)₂(μ-Rh₂(TFA)₄)₂(H₂O)₂ como comparável à da cisplatina, além de toxicidade menor. Pruchnik e colaboradores [34] descreveram recentemente o composto

$\text{Rh}_2\text{OCCH}_3(\text{terpy})_2\text{Cl}_2$ (terpy = terpiridina) como de provável atuação através de intercalação às fitas de DNA.

Em suma, poderíamos mencionar dois mecanismos prováveis de ação dos dímeros de ródio com atividade anti-tumor, sendo que não está excluída a possibilidade de uma interdependência entre todas elas:

- a) indução de alterações conformacionais nas moléculas de DNA, através da formação de adutos entre os complexos e as nucleobases, ou através da interação via ponte de hidrogênio entre grupos substituintes da posição equatorial e essas nucleobases.
- b) desativação de enzimas com grupos SH ativos responsáveis pelos processos de replicação do DNA.

Neste Capítulo, propomo-nos a determinação dos parâmetros farmacológicos IC_{50} (concentração de droga que inibe o crescimento 50% de células) e da DL_{50} (dose da droga letal para metade de uma população de animais, neste caso camundongos Balb-C) do complexo $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$. Escolhemos esse complexo dentre todos os outros estudados neste trabalho (acetato e trifluoroacetato livres, “Semi-MACAM” e todos os adutos entre carboxilatos de ródio e amidas) por ser inédito na literatura, por ter sido suficientemente bem caracterizado neste trabalho (ao contrário do “Semi-MACAM”), por apresentar estabilidade satisfatória em solução aquosa (ao contrário dos adutos entre carboxilatos e amidas), e finalmente por conter o maior número de posições NH disponíveis para coordenação com moléculas de importância biológica.

6.2 - Parte Experimental

6.2.1 - Descrição

6.2.2 - Testes com colônia U-937

6.2.3 - Testes com colônia K-562

6.2.4 - Testes com ascite de Ehrlich

6.2.5 - Determinação da IC₅₀ do Rh₂(TFACAM)₄-2TMA nos tumores estudados

6.2.6 - Determinação da DL₁₀ e da DL₅₀ do Rh₂(TFACAM)₄-2TMA

6.2.1 - Descrição

Preparo das células

As células de leucemia humana das linhagens U937 e K562 são cultivadas em meio RPMI-1640 (solução de aminoácidos) e mantidas em garrafas herméticas à aproximadamente 37°C. As células de ascite de Ehrlich são mantidas nos camundongos, que são sacrificados no momento do teste e deles se remove ~ 1 mL de líquido intraperitonal.

A fim de preparar a placa para os testes *in vitro*, uma parte dessas células é transferida, no interior de uma capela de fluxo laminar, para um tubo de centrifuga estéril e centrifugada a 1400 RPM durante 5 minutos a 24°C.

O sedimento (“*pellet*”), contendo as células, é re-suspenso em uma mistura de meio de cultura e uma solução tampão PBS (*phosphate buffered saline solution*: NaCl 0,85% em tampão de fosfato 150 mmol/L - pH 7,2) estéril.

A contagem do número de células é efetuada em placa Neubauer. A faixa de trabalho ideal é de 2 a 5x10⁵ células/mL.

Preparo das placas

As placas de ensaio são de acrílico e esterilizadas por radiação gama. Possuem 24 poços de ensaio, sendo que em cada poço são colocados:

- 1 mL solução de células;

- Volume variável da solução de droga, da ordem de μL , em duplicata ou triplicata;
- Volume de soro fisiológico suficiente para equalizar as diluições.

Para os testes *in vitro*, preparamos uma solução aquosa de $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ 1×10^{-3} M. Paralelamente, preparamos uma solução de cisplatina comercial (*Platinil 10*, Quiral Química do Brasil S/A) da mesma concentração. O objetivo aqui foi comparar a atividade da nossa droga com a de um composto de efeitos já amplamente reconhecidos.

Em todas as placas que preparamos, sempre deixamos alguns *poços de controle*, nos quais havia apenas solução de células e soro fisiológico. A incubação das placas foi feita por 24 horas em estufa úmida a 37°C com 5% CO_2 .

Contagem das células

Transcorridas essas 24 horas, o conteúdo de cada um dos poços era pipetado para frascos Eppendorf e centrifugados a 3000 rpm durante 3 minutos. O sobrenadante foi removido e o *pellet* foi re-suspenso em 500 μL de tampão PBS e 500 μL de solução do corante vital Azul de Trypan (incorporado apenas por células mortas). Um pequeno volume do conteúdo desses frascos foi transferido para placas de Neubauer e as células vivas e mortas foram contadas.

6.2.2 - Testes com colônia U937 (leucemia linfóide humana)

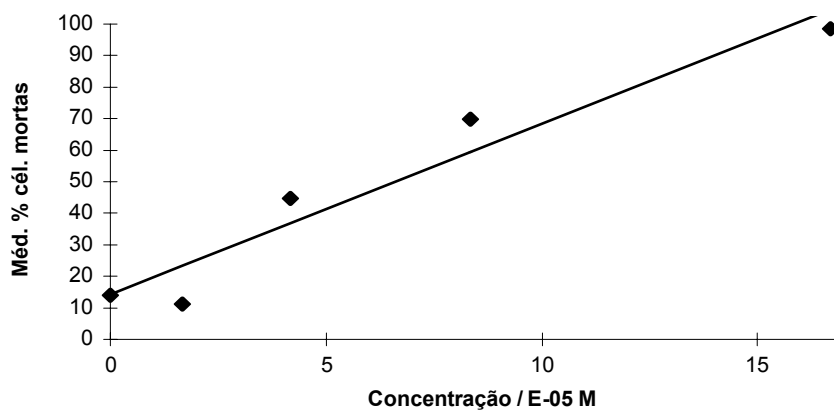
Tabela 6.1: U937 - Teste 1 (Nº inicial de células: $3,2 \times 10^5$ células/mL)

Dose de $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ ($\times 10^{-5}$ M)	Média % cél. mortas	Total de células ($\times 10^5$)
0	13,9	18,3
1,67	11,1	20,3
4,17	44,7	13,3
8,33	69,8	13,3
16,7	98,6	20,3

Tabela 6.2: U937 - Teste 2 (Nº inicial de células: $2,0 \times 10^5$ células/mL)

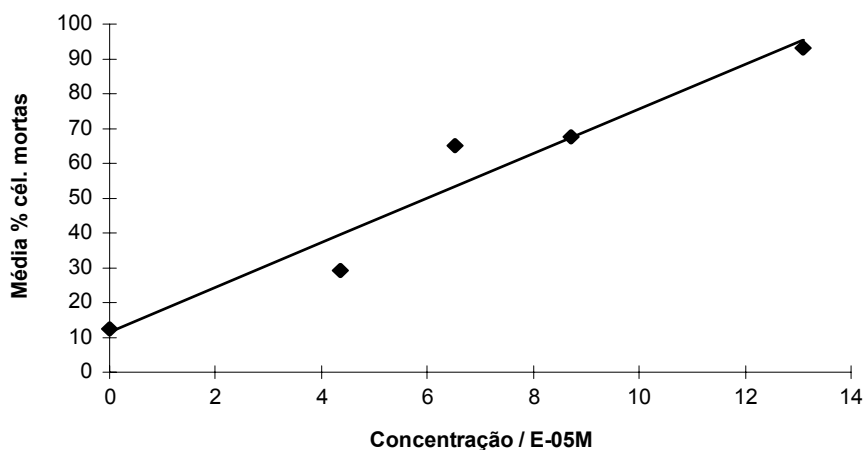
Dose de $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ ($\times 10^{-5}$ M)	Média % cél. mortas	Total de células ($\times 10^5$)
0,00	12,5	8,0
4,35	29,2	12,3
6,53	65,0	14,3
8,70	67,5	11,0
13,1	93,0	16,7
4,35 (cisplatina)	20,5	26,7
8,70 (cisplatina)	51,0	25,0
13,0 (cisplatina)	45,9	22,7

Curva dose-resposta 1: TFACAM-2TMA em U937 (Teste 1)

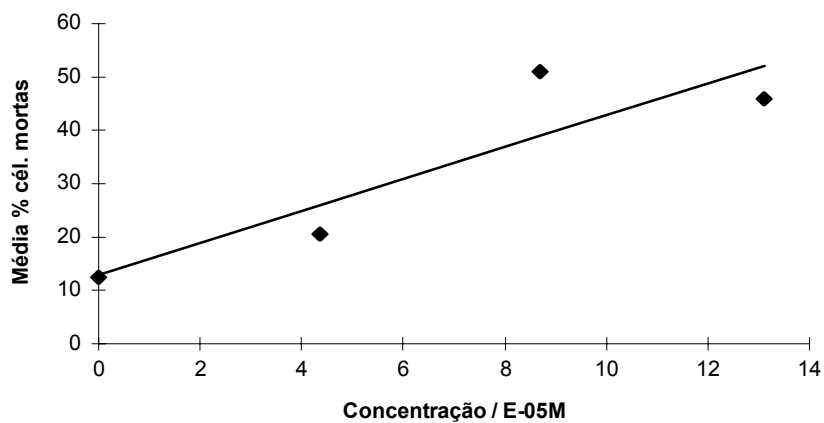


Observação: E-05 = 10^{-5}

Curva dose-resposta 2: TFACAM-2TMA em U937 (Teste 2)



Curva dose-resposta 3: Cisplatina em U937



6.2.3 - Testes com colônia K562 (leucemia mielóide humana)

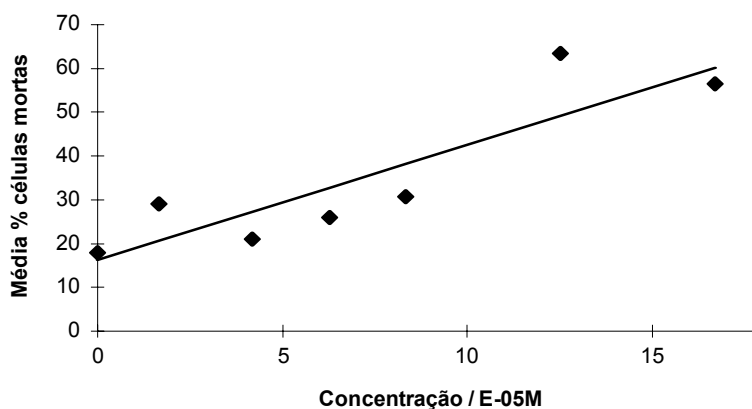
Tabela 6.3: K562 - Teste 1 (Nº inicial de células: $2,0 \times 10^5$ células/mL)

Dose de $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ ($\times 10^{-5}$ M)	Média % cél. mortas	Total de células ($\times 10^5$)
0,00	17,9	12,0
1,67	29,0	12,0
4,18	21,0	16,0
6,26	25,9	20,3
8,35	30,7	18,3
12,5	63,5	14,3
16,7	56,5	20,0

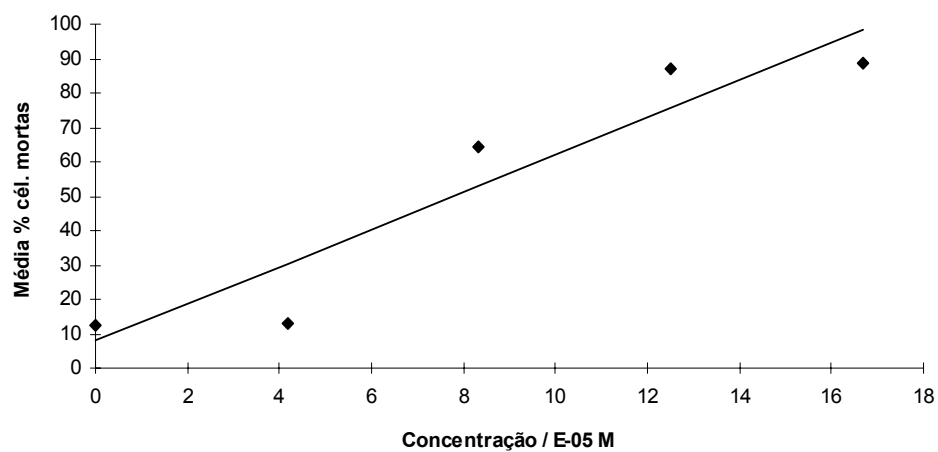
Tabela 6.4: K562 - Teste 2 (Nº inicial de células: $3,4 \times 10^5$ células/mL)

Dose de $\text{Rh}_2(\text{TFACAM})_4\text{-2TMA}$ ($\times 10^{-5}$ M)	Média % cél. mortas	Total de células ($\times 10^5$)
0,00	12,6	36,3
4,17	12,9	28,3
8,34	64,4	30,7
12,5	87,1	29,7
16,7	88,6	23,0
4,17(cisplatina)	36,1	28,3
8,34(cisplatina)	69,2	23,4
12,5(cisplatina)	55,0	21,7

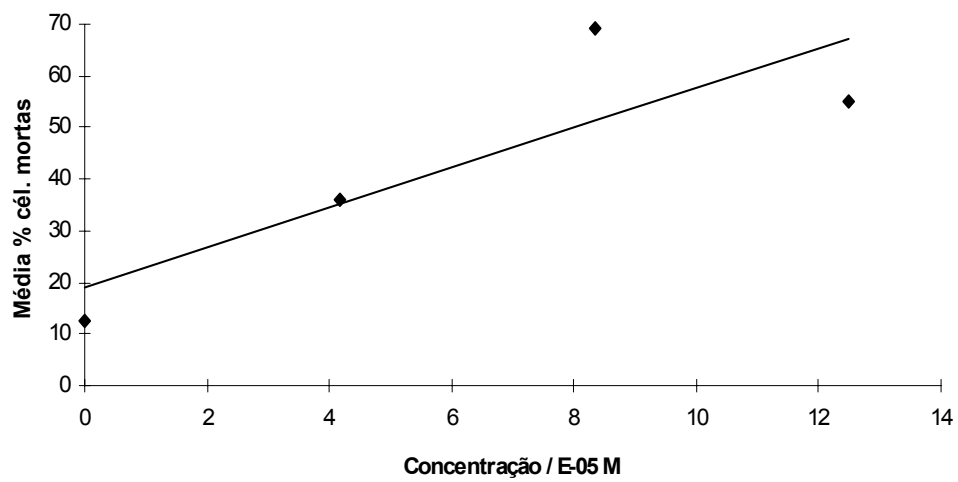
Curva dose-resposta 4: TFACAM-2TMA em K562 (Teste 1)



Curva dose-resposta 5: TFACAM-2TMA em K562 (Teste 2)



Curva dose-resposta 6: Cisplatina em K562



6.2.4 - Testes com ascite de Ehrlich (tumor murínico)

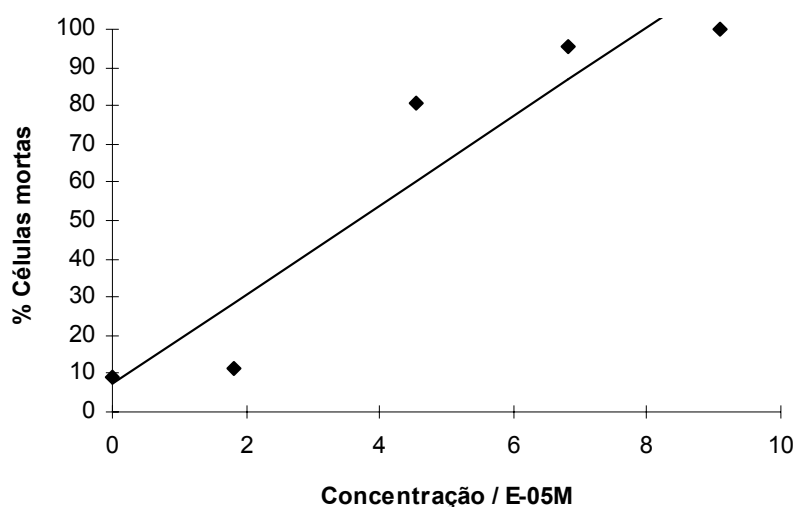
Tabela 6.5: Ehrlich - Teste 1 (Nº inicial de células: $4,0 \times 10^5$ células/mL)

Dose de $Rh_2(TFACAM)_4-2TMA$ ($\times 10^{-5}$ M)	Média % cél. mortas	Média nº. total de cél.
0,00	8,88	21,0
1,82	11,3	38,0
4,54	80,8	23,0
6,82	95,5	29,0
9,09	100	39,3
4,17 (cisplatina)	5,33	25,0
8,34 (cisplatina)	100	31,0
12,5 (cisplatina)	100	27,0

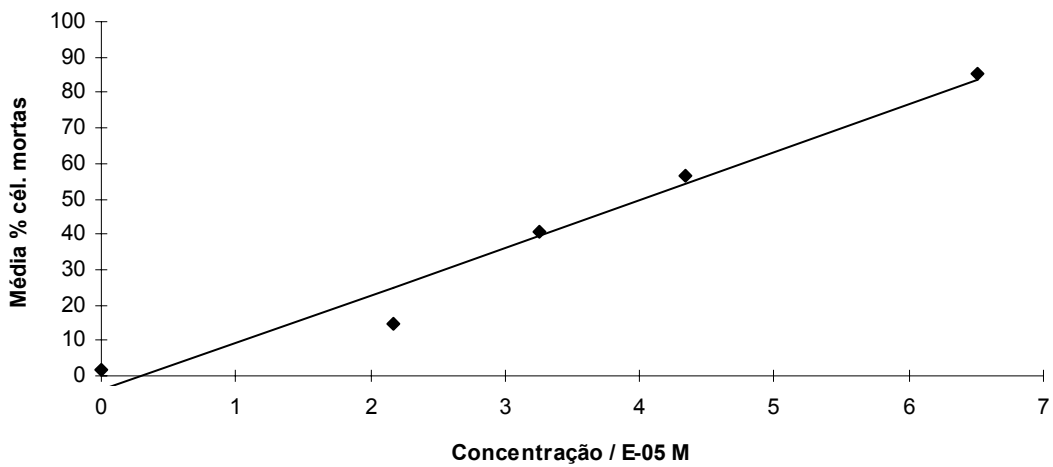
Tabela 6.6: Ehrlich - Teste 2 (Nº inicial de células: $3,4 \times 10^5$ células/mL)

$Rh_2(TFACAM)_4-2TMA$ ($\times 10^{-5}$ M)	Média % cél. mortas	Média nº. total de cél.
0,00	1,86	42,3
2,17	14,6	24,0
3,26	40,6	43,7
4,34	56,3	40,0
6,51	85,4	25,0

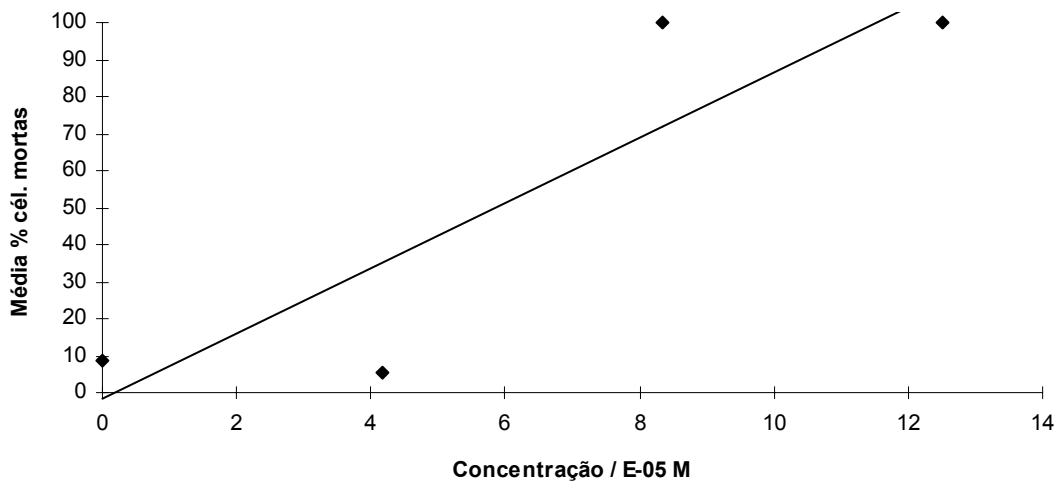
Curva dose-resposta 7: TFACAM-2TMA em Ehrlich (Teste 1)



Curva dose-resposta 8: TFACAM-2TMA em Ehrlich (Teste 2)



Curva dose-resposta 9: Cisplatina em Ehrlich



6.2.5 - Determinação da IC₅₀ do Rh₂(TFACAM)₄-2TMA

O parâmetro IC₅₀ foi determinado a partir das curvas de dose-resposta apresentadas acima. Os valores estão resumidos na Tabela 6.7.

Tabela 6.7 - Valores de IC₅₀ (x10⁻⁵M) para as drogas ensaiadas

Linhagem	Rh ₂ (TFACAM) ₄ -2TMA			Cisplatina		
	Teste 1	Teste 2	Média	Teste 1	Teste 2	Média
U 937	6,50	5,80	6,15	13,0	—	13,0
K 562	12,4	7,60	10,0	7,85	—	7,85
Ehrlich	3,53	4,00	3,77	6,41	—	6,41

6.2.6 - Determinação da DL₁₀ e da DL₅₀ do Rh₂(TFACAM)₄-2TMA

O conhecimento do parâmetro DL₅₀ é fundamental para a avaliação da toxicidade de compostos experimentados em animais. Neste trabalho, após alguns testes preliminares, preparamos uma solução aquosa de Rh₂(TFACAM)₄-2TMA 3,2x10⁻³M contendo 5% em massa do detergente alimentar Tween-80[®], a fim de permitir a solubilização do composto inorgânico. Essa solução foi preparada da seguinte maneira: foi pesado em um balão de 25 mL 0,071 g de Rh₂(TFACAM)₄-2TMA e dissolvidos na menor quantidade possível de uma mistura acetona-etanol (aproximadamente 10:1). A essa pré-solução foram adicionados 1,25 g de Tween[®] 80, seguindo-se homogeneização por agitação e eliminação dos solventes orgânicos por borbulhamento de N₂ durante 1—1,5 horas. Após a evaporação, foi adicionada água destilada no balão de modo a completar os 25 mL. O Tween-80[®] nessa faixa de concentração (5%) é atóxico para os animais, porém não pode ser empregado nos testes *in vitro*, uma vez que lisa as paredes celulares.

Em seguida, foram injetadas intraperitonealmente volumes entre 0,2 e 0,5 mL dessa solução em grupos de aproximadamente dez camundongos Balb-C machos, com massa média de 22,5 g. Após 6 dias verificamos o número de animais mortos. Os resultados estão apresentados na Tabela 6.8.

Tabela 6.8 - Resultados do teste de determinação da DL₅₀

Dose (mL)	Vivos/Mortos	Total de animais	Conc. (mol/kg)
0,2	8/2	10	$2,86 \times 10^{-5}$
0,3	10/1	11	$4,29 \times 10^{-5}$
0,4	8/3	11	$5,72 \times 10^{-5}$
0,5	1/9	10	$7,15 \times 10^{-5}$

Através desses dados, concluímos que a DL₅₀ para o composto Rh₂(TFACAM)₄-2TMA é de **$6,07 \times 10^{-5}$ mol/kg** (limites fiduciais: $7,83 \times 10^{-5}$ e $4,67 \times 10^{-5}$ mol/kg).

A DL₁₀, analogamente a dose letal para 10% da população, é uma dose empregada em uma primeira aproximação no tratamento de animais com tumor. Para o Rh₂(TFACAM)₄-2TMA, esse valor é de **$3,06 \times 10^{-5}$ mol/kg** (limites fiduciais: $4,76 \times 10^{-5}$ e $1,96 \times 10^{-5}$ mol/kg).

6.3 - Discussão

A DL₅₀ da cisplatina utilizada clinicamente por via intraperitoneal é da ordem de $4,33 \times 10^{-5}$ M [36], e a comparação desse valor com os resultados obtidos neste trabalho indicam que a droga Rh₂(TFACAM)₄-2TMA tem toxicidade comparável, não superior, a esse medicamento. Analisando os dados comparativos da IC₅₀, notamos também que a droga Rh₂(TFACAM)₄-2TMA usualmente requer metade da dose molar da cisplatina para promover o mesmo efeito inibitório, exceção feita para a linhagem K562, onde ambos os compostos parecem atuar nas mesmas concentrações.

Tais constatações nos indicam que o prosseguimento das pesquisas com o composto Rh₂(TFACAM)₄-2TMA (como por exemplo a determinação da dose terapêutica em camundongos com tumor), é um trabalho que merece maior atenção, sendo bastante promissor.

Referências

- [1] Bear, J. L. *et al. Cancer Chemoth. Reports* **1975**, 59 (1), 611.
- [2] Hughes, R. G.; Bear, J. L.; Kimball, A. P. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1972**, 13, 120.
- [3] Erck, A. *et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1974**, 145, 1278.
- [4] Dale, L. D. *et al. Anti-Cancer Drug Dev.* **1989**, 4(4), 295.
- [5] Zamble, D. B.; Lippard, S. J. *Trends in Biochem. Sci.* **1995**, 20(10), 435.
- [6] Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, 205, 698.
- [7] Boyar, E. B.; Robinson, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **1983**, 50, 109.
- [8] Schelokov, R. N *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1984**, 29 (5), 1335.
- [9] Pruchnik, F; Duš, D. J. *Inorg. Biochem.* **1996**, 61, 55.
- [10] Waysbort, D.; Tarien, E.; Eicchorn, G. L. *Inorg. Chem.* **1993**, 32(22), 4774
- [11] Dunbar, K. R. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (5), 2201.
- [12] Das, K.; Bear, J. L. *Inorg. Chem.* **1976**, 15 (9), 2093.
- [13] Howard, R. A. *et al. J. Med. Chem.* **1977**, 20 (7), 943.
- [14] Souza, A. R. Cicloalcanocarboxilatos de Ródio (II). Síntese, estudos espectroscópicos e avaliação do potencial antitumor, Tese de doutoramento, USP, 1995.
- [15] Koutsodimou, A.; Stassinopoulou, C. I.; Katsaros, N. *Top. Mol. Org. Eng.* **1994**, 11, 271.
- [16] Najjar, R. *et al. Braz. J. Med. Biol. Res.* **1994**, 27 (1), 91.
- [17] Sinisterra, R. D.; Najjar, R. *Spectrosc. Letters* **1993**, 26 (2), 245.
- [18] Zyngier, S.; Kimura, E.; Najjar, R. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1989**, 22, 397.
- [19] Chifotides, H. T. *et al. Inorg. Chem.* **1992**, 31 (22), 4628.
- [20] Najjar, R. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **1994**, 5 (1), 23.
- [21] Souza, A. R.; Najjar, R.; Glikmanas, S. J. *Inorg. Biochem.* **1996**, 64, 1-5
- [22] Chifotides, H. T. *et al. N. Met. Ions Biol. Med., Proc. Int. Symp.* **2nd**, **1992**, 195.
- [23] Nothemberg, M. S.; Takeda, G. K. F.; Najjar, R. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 42 (3), 217.
- [24] Joesten, H. D.; Najjar, R.; Hebrank, G. P. *Polyhedron* **1982**, 1(7-8), 637.
- [25] Farrell, N.P.; Williamson, J.; McLaren, D. J. M. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33 (7), 961.

- [26] Craciunescu, D. G. *et al. An. Real Acad. Farm.* **1991**, 57, 15.
- [27] Schiavo, S. L. *et al. J. Chem. Soc, Dalton Trans.* **1994**, 10, 1517.
- [28] Bear, J. L. *Precious Met. Proc. Int. Prec. Met. Inst. Conf., 9th*, **1985**, 337.
- [29] Rukk, N. S. *et al. Russ. J. Inorg. Chem.* **1990**, 35 (2), 311.
- [30] Reedijk, J. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, 59 (2), 181.
- [31] Farrell, N. J. *Inorg. Biochem.* **1981**, 14, 261.
- [32] Piraino, P. *et al. Inorg. Chem.* **1987**, 26, 91.
- [33] Fimiani, V. *et al. J. Chemother.* **1990**, 2, 319.
- [34] Pruchnik, F. P. *et al. Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4261
- [35] Piraino, P.; Tresoldi, G., Lo Schiavo, S. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 203, 101
- [36] Hydes, P. C.; Russell, M. J. H. *Cancer Metast. Rev.* **1988**, 7, 67-89

APÊNDICE: SUSCEPTIBILIDADE MAGNÉTICA [cfr. 1]

Na elucidação da estrutura molecular de compostos de coordenação, freqüentemente é útil o estudo das suas propriedades magnéticas. Íons metálicos paramagnéticos são atraídos por um campo magnético, enquanto que os diamagnéticos são fracamente repelidos.

O *momento magnético* μ correlaciona o número de elétrons desemparelhados por mol da substância analisada com a força exercida sobre ela por um campo magnético, isto é, com sua *susceptibilidade magnética* (χ_M). A Tabela 2.4 apresenta os valores de μ_{eff} , em Magnetons Bohr (MB), para íons metálicos com número variável de elétrons desemparelhados.

Tabela 2.4: Momentos magnéticos [adaptado da ref. 1]

Número de elétrons desemparelhados	μ / MB
1	1,73
2	2,83
3	3,87
4	4,90
5	5,92

Para o caso específico dos carboxilatos de ródio, a constatação de que os valores de μ são próximos de zero (isto é, de que são moléculas diamagnéticas) fornece uma evidência adicional da presença da ligação metal-metal, uma vez que se assume para elas emparelhamento dos spins eletrônicos [2]. Nos carboxilatos de ródio, temos o ródio em estado de oxidação +2 (d^7), spin baixo, o que poderia levar inicialmente a pensar em um elétron desemparelhado, com μ da ordem de 1,73 MB, se ignorássemos a ligação Rh-Rh. Entretanto, trabalhos anteriores [2,3] já apresentaram valores de μ próximos de zero (da ordem de 0,5 MB) para os carboxilatos de ródio, halogenados ou não, e que mantiveram-se praticamente inalterados (dentro do erro experimental) após introdução de ligantes axiais. Ou seja, esses elétrons desemparelhados dos átomos de Rh formam uma ligação simples.

A determinação da susceptibilidade magnética dos compostos obtidos neste trabalho foi tentada em balança de Faraday (*Cahn Electrobalance 7500*). As quantidades disponíveis dos compostos não foram suficientes para determinar o valor de μ , embora a variação de massa praticamente nula de todas as amostras quando passando da ausência para a presença de campo magnético nos tenha permitido identificar seu diamagnetismo. A diminuída susceptibilidade magnética de substâncias diamagnéticas faz com que tenhamos que ensaiar massas elevadas, a fim de compensar os erros de medida.

Podemos concluir que efetivamente todos os compostos obtidos são diamagnéticos (ou seja, que nas condições de trabalho foi preservada a ligação Rh-Rh), embora a sensibilidade instrumental e disponibilidade de amostra não tenham sido suficientes para nos permitir correlações entre as características do ligante axial e o grau de acoplamento dos elétrons da ligação metal-metal.

Referências

- [1] Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; Gaus, P.L. Basic Inorganic Chemistry, 2^aed (1987), John Wiley & Sons, New York, pp 63-65.
- [2] Souza, A.R. Cicloalcanocarboxilatos de ródio (II). Síntese, estudos espectroscópicos, termoanalíticos e avaliação do potencial antitumor (tese de doutoramento), Instituto de Química, USP, 1995
- [3] Belova, V.I.; Dergacheva, Z.S. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1971**,16(11),1626

CURRICULUM VITÆ

Nome: Breno Pannia Espósito
Local de nascimento: São Paulo - SP
Data de nascimento: 21/10/1971

Formação

Colégio: Escola Técnica Oswaldo Cruz
São Paulo - SP
Curso Técnico de Química Industrial
Período: 1986 a 1989

Graduação: Universidade de São Paulo
Bacharelado em Química
Período: 1990 a 1994

Pós-graduação: Universidade de São Paulo
Mestrado em Química Inorgânica
Orientador: Prof. Dr. Renato Najjar
Período: 1995 ao presente

Trabalho em Indústria

Auxiliar de laboratório - Givaudan do Brasil S.A. (atualmente Givaudan-Roure)
Manipulação e desenvolvimento de aromatizantes
Período: dezembro de 1987 a fevereiro de 1990

Estágios

- 1) Tecnologia de Produtos Marinhos (1991 a 1993)
Instituto Oceanográfico da USP
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Araújo Antunes
- 2) Química Teórica (2º semestre de 1993)

Instituto de Química da USP

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Motta Alves Peixoto

3) Fotoquímica Orgânica (1994)

Instituto de Química da USP

Orientador: Prof. Dr. Luis Henrique Catalani

Produção Acadêmica

1) Painel no *X Encontro Brasileiro de Ictiologia* (fevereiro de 1993)

Título: “Peixe-espada (*Trichiurus lepturus*) no litoral SE do Brasil: rendimento, avaliação do potencial nutritivo e disponibilidade”

Autores: Breno Pannia Espósito e Sérgio Araújo Antunes

Local: Instituto Oceanográfico da USP

2) Painel na *XIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química* (maio de 1996)

Título: “Estudo dos produtos de reação entre carboxilatos de Rh (II) e amidas”

Autores: Breno Pannia Espósito e Renato Najjar

Local: Poços de Caldas - MG