

Fig. 6 - Ilustrando os ângulos de equilíbrio para $\text{SiH}_3^+/\text{SiH}_3/\text{SiH}_3^-$ e $\text{GeH}_3^+/\text{GeH}_3/\text{GeH}_3^-$. θ , o parâmetro de ordem, é o ângulo medido do plano à ligação Si-H ou Ge-H.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. S. Canuto pelas valiosas discussões, ao Dr. O. A. Bonfin e ao Dr. R. C. Ferreira pelo interesse e estímulo.

NOTAS E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹M. A. F. Gomes e S. Canuto, "Structural Phase Transitions in Molecules" (1981) submetido ao J. Phys. B: Atom. and Molec. Phys.
- ²H. Haken "Synergetics An Introduction Nonequilibrium Phase Transitions and Self-Organization in Physics, Chemistry and Biology" (1978) Springer-Verlag, Berlin, pp. 109-110, 179-182. De nosso conhecimento, a referência¹ é a primeira a estudar modificações estruturais em moléculas simples como transições de fase. O conteúdo deste trabalho pode ser enquadrado na disciplina "Sinérgica", cujo desenvolvimento inicial deve-se sobretudo a H. Haken.
- ³Embora o fenômeno de quebra de simetria discutido a seguir possa estar associado com a variação da população eletrônica em mais de uma unidade, aqui nos restringiremos aos casos em que essa variação é de apenas uma carga elementar.
- ⁴L. D. Landau e E. M. Lifshitz, "Statistical Physics" (1969) Pergamon, pp. 424-454. Uma exposição concisa e clara desta teoria é dada na referência 2 pp. 179-183.
- ⁵A variável "externa" X corresponde, em termodinâmica, à temperatura. A energia E corresponde à energia livre.
- ⁶ H_3/H_3^+ , $\text{NH}_3/\text{NH}_3^+$ bem como $\text{CO}_2/\text{CO}_2^-$ e $\text{BeF}_2/\text{BeF}_2^-$ são tratados na referência 1.

⁷M. A. F. Gomes, "Continuous Phase Transitions in Molecules: BeF_2 case" (1981) submetido ao Phys. Lett. A.

⁸Os parâmetros utilizados foram o ângulo de equilíbrio θ_0 , a barreira de inversão Δ e a energia do ponto-zero do anion bem como as afinidades vertical e adiabática (veja Tabela I).

⁹R. A. Eades and D. A. Dixon (1980) J. Chem. Phys. 72 3309.

¹⁰Veja referência 2 pp. 181-183, 258-260.

¹¹Um modelo para atividade enzimática, envolvendo uma transição de fase descontínua na estrutura molecular e na densidade dos orbitais de valência dessas proteínas, foi recentemente proposto por M. A. F. Gomes e R. C. Ferreira em Phys. Lett. A84 36 (1981).

¹²R. Thom "Structural Stability and Morphogenesis", Benjamin 1975.

W. Guttinger e H. Eikemeier (editores) "Structural Stability in Physics", Springer-Verlag 1979.

¹³E. Renner (1934) Z. Phys. 92 172; J. A. Pople and H. C. Longuet-Higgins (1958) Mol. Phys. 1 372.

¹⁴Para uma discussão simples e geral do conceito de parâmetro de ordem veja a referência 1, Cap. 1 e H. Haken em "Cooperative Phenomena", editado por H. Haken e M. Wagner, Springer-Verlag 1973.

NOVIDADE CIENTÍFICA

EFEITOS DE CÂTIOS "FORMADORES DA ESTRUTURA DA ÁGUA LÍQUIDA" SOBRE A HIDRÓLISE ÁCIDA DE TRIS (1,10-FENANTROLINA) FERRO (II).

Matthieu Tubino e Eduardo J. S. Vichi

Instituto de Química
 Universidade Estadual de Campinas
 Cx. Postal 1170, 13100 - Campinas, SP.

(Recebido em 12/11/1980)

A dissociação e racemização, assistidas por água, dos cátions complexos tris (1,10-fenantrolina)ferro(II), Fephen_3^{2+} , tris (2,2'-bipiridina)ferro(II), Febipy_3^{2+} , e correlatos, têm sido estudadas extensivamente nos últimos 30 anos¹⁻⁸. A in-

fluência de íons adicionados à solução sobre a velocidade de hidrólise destes complexos tem sido notada desde os primeiros trabalhos⁹⁻¹¹. Recentemente, os efeitos de alguns cátions adicionados à solução sobre a cinética de dissociação

de Febipy²⁺, água⁵, e de tris (5-nitro-1,10-fenantrolina)ferro (II), em soluções aquosas binárias⁶, têm sido atribuídos a habilidade desses cátions de alterar a "estrutura da água líquida".

Discutiremos neste artigo, alguns resultados de estudos cinéticos sobre os efeitos de cloretos e brometos de metais alcalinos e alcalino terrosos, e de ácido clorídrico, sobre a velocidade da hidrólise de Fephen²⁺. As medidas cinéticas foram realizadas fotometricamente em soluções 10⁻⁵ M em complexo, e de molalidade variável de HCl, LiCl, NaCl, KCl, NH₄Cl, NaBr, KBr, NH₄Br, MgCl₂, CaCl₂, SrCl₂, BaCl₂ e MgBr₂. As constantes de velocidade de hidrólise, k_{H_2O} , de primeira ordem em relação ao complexo⁹, correlaciona-se linearmente com a concentração molal, m , do sal adicionado através da equação (1), onde k_1 é a constante de velocidade em água pura:

$$k_{H_2O} = k_0 - \epsilon m \quad (1)$$

e ϵ é o valor absoluto do coeficiente angular das retas médias obtidas por mínimos quadrados. A equação (1) pode ser transformada em (2), onde $k = k_{H_2O}/k_0$ e $k_r = \epsilon/k_0$.

$$k = 1 - k_r m \quad (2)$$

A constante de retardamento, k_r , depende da natureza do sal adicionado e o seu valor é uma medida de eficiência em retardar o processo de hidrólise. A constante k_r está relacionada linearmente com ΔH_{hidr}° e com $T\Delta S_{hidr}^\circ$ dos cátions adicionados como pode ser visto na figura 1, e com os tempos de reorientação das moléculas de água na esfera de hidratação dos íons adicionados (τ^\pm) e números de hidratação do sal, (h), como pode ser visto na figura 2.

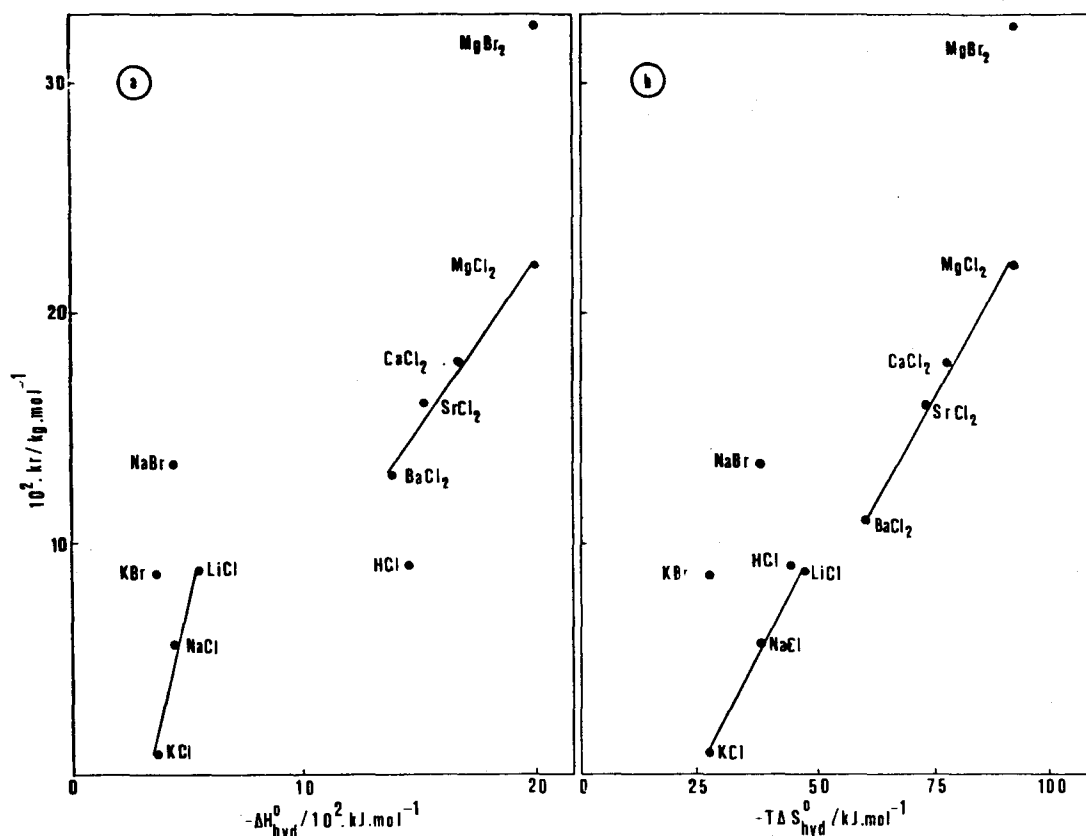


Fig. 1 - Gráfico de k_r versus a) ΔH_{hidr}° , e b) $T\Delta S_{hidr}^\circ$ dos cloretos e brometos alcalinos e alcalino terrosos, e HCl, a 25°C. Valores de ΔH_{hidr}° e $T\Delta S_{hidr}^\circ$ tirados das referências 12 e 13

As entalpias de hidratação, ΔH_{hidr}° , são proporcionais ao quadrado das cargas e ao inverso dos raios iônicos efetivos dos cátions¹⁶. Em um trabalho anterior¹⁷, demonstramos que existe uma relação linear entre k_r e os raios de hidratação e cristalográficos (R_+) dos cátions adicionados. As retas k_r versus r_+ obtidas para os cátions alcalinos e alcalino-terrosos são paralelas dentro do erro experimental e podem ser expressas pela equação (3), onde z é a carga do cátion.

$$k_r = 0,15z - 0,12z \quad (3)$$

O próton e o Li⁺ apresentam valores de ΔH_{hidr}° muito diferentes mas valores de $T\Delta S_{hidr}^\circ$ semelhantes. Os valores de k_r são muito próximos sugerindo que eles têm um "raio cinético" semelhante, apesar do próton ter um raio iônico efetivo muito menor. O "raio cinético" pode ser interpreta-

do como sendo a distância entre o centro da carga e as moléculas de água mais próximas. Seu valor para o Li⁺ seria aproximadamente igual ao do raio cristalográfico (0,60pm) e para o próton seria igual ao "raio" do "buraco" resultante da maior compactação possível das moléculas de água ao redor da carga pontual. Pode-se observar na figura 2b que HCl e LiCl têm aproximadamente o mesmo número de hidratação. É interessante notar ainda que o sistema HCl-LiCl é talvez o único no qual o coeficiente de atividade do ácido é praticamente independente das proporções relativas dos eletrólitos, quando a molaridade total é mantida constante¹⁸. Para a maioria dos autores, o próton existe em solução aquosa na forma de H₃O_{aq}⁺, cuja existência foi confirmada no estado sólido (por ex. H₃O⁺.ClO₄⁻) por difração de raios X¹⁹. Foram obtidas evidências para esta espécie em solução por infra-vermelho em soluções muito concentradas (por

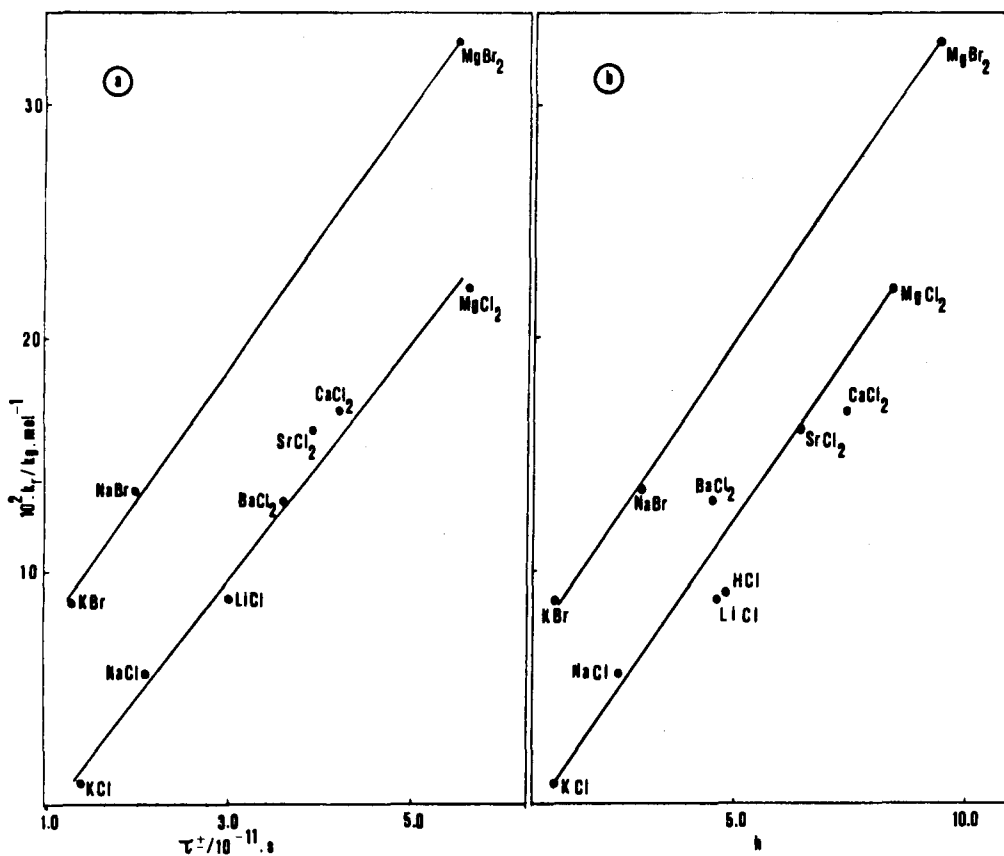


Fig. 2 - Gráficos de k_r versus a) a soma, τ^\pm , dos tempos de reorientação das moléculas de água na esfera de hidratação dos cátions, τ^+ , e ânions, τ^- , dos cloretos e brometos alcalinos e alcalino terrosos, a 25°C, e b) números de hidratação, h , dos cloretos e brometos alcalinos e alcalino terrosos, e HCl, a 25°C. $\tau^\pm = x\tau^+ + y\tau^-$ para o sal M_xA_y . Valores de τ^+ e τ^- tirados da referência 14. Valores de h tirados da referência 15.

ex. HCl 7M)¹⁹. Em nossas experiências, usamos soluções de HCl até 2,5 m e encontramos, como vimos, valores de k_r para o próton semelhantes aos obtidos para o Li^+ . Se H_3O^+ estivesse presente em quantidades apreciáveis deveríamos esperar valores para k_r semelhantes aos observados para NH_4^+ pois ambos possuem raios cristalográficos muito próximos e quase a mesma habilidade em formar pontes de hidrogênio com as moléculas de água vizinhas. Preferimos admitir a existência do equilíbrio



com valor de $K = [H_3O^+(aq)]/[H^+(aq)][H_2O(aq)]$ muito pequeno. Na espécie hidratada $H^+(aq)$ o próton não estaria necessariamente localizado no "buraco" resultante da compactação das moléculas de água. A despeito da deslocalização, como no modelo de Grotthus²⁰, sua presença induziria as moléculas de água a se organizarem, atuando efetivamente como se tivessem um raio comparável ao dos outros cátions.

O "modelo entrópico" acima proposto é apoiado pela correlação linear entre k_r e τ^\pm (figura 2a). Admitimos que para um sal M_xA_y , $\tau^\pm = n\tau^+ + y\tau^-$. Qualitativamente, quanto maior o tempo de reorientação, tanto mais organizada é a "estrutura da água líquida" na solução¹⁴.

Os resultados até o momento parecem indicar que, pelo menos para $Fephen_3^+$, o retardamento da hidrólise em solu-

ções de cloretos e brometos alcalinos e alcalino-terrosos, e de HCl, é uma consequência do grau de organização da "estrutura da água líquida" induzida pelos íons. Cátions grandes e "moles" são "quebradores da estrutura da água líquida", e espera-se que tenham um efeito de aceleração sobre a velocidade de hidrólise. Isso foi de fato observado na aquação de tris (5-nitro-1,10-fenantrolina)ferro(II), em presença do cátion tetra-*n*-butilamônio⁸.

Agradecimentos: À FINEP pelo apoio financeiro e ao CNPq pela bolsa de pesquisa concedida a M. Tubino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P. Krumholz, *Structure and Bonding*, 9, 139 (1971) e referências incluídas.
2. J. Burgess, a) *J. Chem. Soc. A*, 1968, 1085, b) *idem*, 1970, 2351.
3. J. Burgess, F. M. Mekhail e E. R. Gardener, *J. C. S. Dalton*, 1973, 1335.
4. E. J. S. Vichi e P. Krumholz, *J. C. S. Dalton*, 1975, 1543.
5. S. Raman, a) *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 38, 781 (1976), b) *idem*, 40, 1073 (1978).
6. R. D. Gillard, L. A. P. Kane-Maguire e P. A. Williams, *J. C. S. Dalton*, 1977, 1972 e referências incluídas.
7. M. Tubino e E. J. S. Vichi, *Inorg. Chim. Acta*, 28, 29 (1978).
8. N. F. Ashford, M. J. Blandamer, J. Burgess, D. Laycock, M. Waters, P. Wellings, R. Woodhead e F. M. Mekhail, *J. C. S. Dalton*, 1979, 869.

- ⁹T. S. Lee, I. M. Kolthoff e D. L. Leussing, *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 3596 (1948).
- ¹⁰P. Krumholz, a) *Nature*, **163**, 724 (1949), b) *Anais Acad. Brasil. Cienc.*, **22**, 263 (1950).
- ¹¹J. H. Baxendale e P. George, a) *Nature*, **163**, 725 (1949), *Trans. Faraday Soc.*, **46**, 736 (1950).
- ¹²R. Jaleti e R. Caramazza, *J. C. S. Faraday I*, **72**, 715 (1976).
- ¹³S. Goldman e R. G. Bates, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 1476 (1972).
- ¹⁴H. G. Hertz, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, **9**, 124 (1970).
- ¹⁵E. A. Guggenheim e R. H. Stokes, "The International Encyclopaedia of Physical Chemistry and Chemical Physics, Pergamon Press, **43**, 226 (1969).
- ¹⁶W. M. Latimer, K. S. Pitzer e W. V. Slansky, *J. Chem. Phys.*, **7**, 108 (1939).
- ¹⁷A. P. Chagas, M. Tubino e E. J. S. Vichi, *Inorg. Chim. Acta*, **28**, L137 (1978).
- ¹⁸H. S. Harned e B. B. Owen, "The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions", 2^o ed., Reinhold Publ. Corp., 1950, p. 444.
- ¹⁹R. P. Bell, "The Proton in Chemistry", Cornell University Press, 1959, p: 19.
- ²⁰W. J. Moore, "Físico-Química", vol. 2, Editora Edgard Blücher Ltd. e Editora USP, 1976, pp. 389 e 398.

NOVIDADE CIENTÍFICA

SÍNTESE DE POTENCIAIS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS DO GRUPO DOS ÁCIDOS HETERO-ARIL CARBOXÍLICOS^{1, 2}

Eliezer J. Barreiro*, Ricardo T. de Mello[§], ^{1b} e Mauro dos S. de Carvalho[§].

**Departamento de Química*
Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, S.P.
[§]*Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais*
Universidade Federal do Rio de Janeiro, R.J.

(Recebido em 15/12/1980)

A busca de novos agentes terapêuticos com atividade anti-inflamatória tem atraído a atenção de diversos grupos de pesquisa, tanto universitários como industriais. Entre as substâncias orgânicas sintéticas que possuem estas propriedades, aquelas classificadas como agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAI)² são as que mais têm chamado a atenção dos pesquisadores, particularmente o grupo de compostos ácidos aril-carboxílicos.

O mecanismo de ação dos medicamentos desta classe tem sido objeto de amplo estudo, estando atualmente evidenciado que sua ação terapêutica está relacionada com a propriedade que tem de inibir a biossíntese de prostaglandinas (PGBS), ao nível da enzima ciclo-oxigenase³. Entretanto, existem evidências na literatura sugerindo que a simples inibição da PGBS ao nível desta enzima, não explica completamente a atividade biológica destas substâncias já que compostos comprovadamente anti-inflamatórios, são inertes frente a ciclo-oxigenase⁴. Estes resultados conflitantes parecem sugerir a participação de outras substâncias de biossíntese comum com as PG no processo inflamatório. Recentemente, foi demonstrada a propriedade que certos agentes NSAI possuem em reduzir a bioprodução de tromboxanas⁵. Embora não sejam ainda completamente inambíguos estes resultados, não foram suficientes para impedir que fosse proposto um modelo hipotético para a topografia do receptor de drogas NSAI do tipo ácido aril-carboxílico⁶ (e.g. indometacina 3⁷), que concilia a idéia de que ao menos este grupo de anti-inflamatórios atuam, inibindo a PGBS⁶ ao nível de ciclo-oxigenase.

Estudos sobre a relação existente entre a estrutura química e a atividade anti-inflamatória dos ácidos aril-carboxílicos⁶ sugerem que o radical ácido carboxílico participa como integrante do grupamento farmacofórico, sendo a presença de heteroátomo no anel aromático planar substituinte desejável, já que favorece através de ligações hidrofóbicas mais eficazes a interação droga-receptor, no caso específico favorecendo a capacidade do agente terapêutico em inibir a ciclo-oxigenase⁶, que é substrato dos ácidos graxos precursores da PGBS^{1, 3}.

No Quadro I estão descritos alguns compostos anti-inflamatórios do grupo dos ácidos aril-carboxílicos. Entre eles destaca-se o derivado benzoxazólico 4⁸, recentemente relatado como possuindo importantes propriedades anti-inflamatórias^{1, 4}. Este composto apresenta o grupamento ácido carboxílico com três átomos de carbono não-lineares (unidade estrutural (u.e.) em 3-C substituindo a posição 5 no anel benzênico. Estudos de metabolismo têm demonstrado que a existência de centros quirais em moléculas de substâncias do Tipo NSAI prejudicam enormemente a análise dos resultados de metabolização^{1, 5a} e de correlação entre a ação *in vitro* e *in vivo*^{1, 5b}, visto que os enantiômeros geralmente possuem propriedades biológicas distintas^{1, 6}. Neste particular, compostos que possuam um radical ácido propiônico substituindo o anel aromático, por não possuírem centros quirais (u.e. 3-C lineares) não introduzem complicações ou exigências estéricas para manifestarem atividade anti-inflamatória, por um mecanismo de ação que iniba a PGBS ao nível da ciclo-oxigenase.