

6. Conclusão

Nesse trabalho dedicamo-nos ao estudo de 2-piridinoformamida tiossemicarbazona (H2Am4DH) e de seus derivados N(4)-metil (H2Am4Me), N(4)-etil (H2Am4Et) e N(4)-fenil (H2Am4Ph).

Inicialmente calculamos os valores das constantes de protonação cumulativas das tiossemicarbazonas livres (β_{HL} e $\beta_{H_2L^+}$), assim como os valores de pKa associados a cada ligante.

Para H2Am4DH, H2Am4Me e H2Am4Et encontramos $9,12 \times 10^{10}$, $3,63 \times 10^{11}$, e $3,39 \times 10^{11}$ para β_{HL} , respectivamente e $1,10 \times 10^{15}$, $5,75 \times 10^{15}$ e $3,02 \times 10^{15}$ para $\beta_{H_2L^+}$, respectivamente. Esses valores são próximos daqueles observados na literatura para outras tiossemicarbazonas. Para H2Am4Ph, encontramos $7,59 \times 10^6$ e $8,32 \times 10^8$ para β_{HL} e $\beta_{H_2L^+}$, respectivamente. Esses valores são menores que os demais, provavelmente devido ao efeito retirador de densidade eletrônica exercido pelo grupo fenil, ligado a N(4). A partir dos valores obtidos de β_{HL} e β_{H_2L} , calculamos os pKa's de H2Am4DH, H2Am4Me, H2Am4Et e H2Am4Ph. Os valores obtidos para pKa₁ e pKa₂ são, respectivamente: 4,08 e 10,96; 4,20 e 11,56; 3,95 e 11,53; 2,04 e 6,88.

A partir dos valores de constante de formação das espécies em solução, β_{HL} e β_{H_2L} , e com o auxílio do programa Hyss, foram gerados diagramas de distribuição de espécies em função do pH para as tiossemicarbazonas. Desse modo, pudemos verificar que, em pH fisiológico (pH = 7,4), H2Am4DH, H2Am4Me e H2Am4Et comportam-se como espécies neutras, enquanto que H2Am4Ph pode comportar-se como uma espécie neutra ou aniônica.

A seguir, estudamos, através de titulações potenciométricas, a interação entre o íon Cu(II) e as tiossemicarbazonas H2Am4DH, H2Am4Me, H2Am4Et e H2Am4Ph, para determinar as espécies presentes no equilíbrio e calcular suas respectivas constantes de formação.

Em todos os casos, os melhores resultados foram obtidos supondo a formação das espécies CuL^+ e $CuL(OH)$. Os valores de β_{CuL^+} são próximos quando $L = 2Am4DH^-$ e $2Am4Me^-$ ($\sim 1,0 \times 10^{16}$), provavelmente porque a formação do primeiro complexo é favorecida por efeitos estéricos e a formação do segundo complexo é favorecida por efeitos eletrônicos, devido ao caráter doador

do grupo metila. Para $\text{Cu}_2\text{Am}_4\text{Et}^+$, o valor de β_{CuL^+} ($1,12 \times 10^{15}$) é menor que aqueles encontrados para os dois primeiros. Embora a formação desse complexo também seja favorecida por efeitos eletrônicos, ela não é favorecida por efeito estérico quando comparada aos anteriores, uma vez que o grupo etila é mais volumoso que os grupos hidrogênio e metila. A formação de $\text{Cu}_2\text{Am}_4\text{Ph}^+$ não é favorecida por efeitos eletrônicos e nem por efeito estérico, quando comparado aos demais, portanto, esse composto é o que apresenta menor valor para β_{CuL^+} ($3,09 \times 10^{13}$). Observa-se um aumento dos valores de β_{CuL^+} ao longo da série: $\text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{DH} > \text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Me} > \text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Et} > \text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Ph}$. A tendência observada para os valores de $\beta_{\text{CuL(OH)}}$ é inversa, provavelmente porque os ligantes mais básicos repelem mais fortemente o grupo OH^- .

A partir dos valores obtido para β_{CuL^+} e $\beta_{\text{CuL(OH)}}$ foram gerados diagramas de distribuição de espécies em função do pH. Em pH fisiológico (pH = 7,4), apenas uma espécie (CuL^+) está presente nos sistemas $\text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{DH}$ e $\text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Me}$. No sistema $\text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Et}$, CuL^+ e CuL(OH) estão presentes nesse pH. No sistema $\text{Cu}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Ph}$ observa-se, igualmente, apenas uma espécie, mas nesse casos trata-se de CuL(OH) .

Passamos então ao estudo da interação entre o íon Fe(III) e as tiossemicarbazonas $\text{H}_2\text{Am}_4\text{DH}$, $\text{H}_2\text{Am}_4\text{Me}$, $\text{H}_2\text{Am}_4\text{Et}$ e $\text{H}_2\text{Am}_4\text{Ph}$.

Para o sistema $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{DH}$, os melhores resultados foram obtidos supondo a formação de apenas uma espécie, Fe(L)_2^+ . Para os sistemas $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Me}$ e $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Et}$ as seguintes espécies foram sugeridas: FeL^{2+} , Fe(L)_2^+ , FeL(OH)^+ , FeL(OH)_2 e FeL(OH)_3^- . Portanto, nos três primeiros casos, observa-se a formação de Fe(L)_2^+ . Os valores das constantes para a espécie Fe(L)_2^+ , em todos os casos, são próximos e da ordem de $1,0 \times 10^{24}$. No sistema $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Ph}$, a espécie Fe(L)_2^+ não está presente e os melhores resultados foram obtidos supondo a formação de FeHL^{3+} , FeL^{2+} , FeL(OH)^+ , FeL(OH)_2 e FeL(OH)_3^- .

A partir dos valores das constantes de formação das espécies presentes em solução foram gerados gráficos de distribuição de espécies em função do pH. Em pH fisiológico (pH = 7,4), a espécie $[\text{Fe(L)}_2]^{2+}$ é a única que está presente no sistema $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{DH}$ e, esta mesma espécie, prevalece nos sistemas $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Me}$ e $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Et}$. No sistema $\text{Fe}:\text{H}_2\text{Am}_4\text{Ph}$, a espécie que prevalece é FeL(OH)_3^- .

Quatro novos complexos de Fe(III) de 2-piridinoformamida tiossemicarbazona (H2Am4DH) e de seus derivados N(4)-metil (H2Am4Me), N(4)-etil (H2Am4Et) e N(4)-fenil (H2Am4Ph) foram isolados no estado sólido e caracterizados.

Foram obtidos complexos do tipo $[\text{Fe}(\text{L})_2]\text{Cl}$ ($\text{L} = 2\text{Am4DH}^-$, 2Am4Me^- e 2Am4Et^-) e $[\text{Fe}(\text{HL})\text{Cl}_3]$ ($\text{HL} = \text{H2Am4Ph}$). Em todos os casos o ligante coordena-se ao centro metálico através do sistema $\text{N}_{\text{py}}\text{-N-S}$. Os complexos têm geometria octaédrica e baixo spin. Nos três primeiros casos o comportamento eletroquímico dos complexos é muito semelhante, sugerindo que suas estruturas em solução são igualmente similares. Já o comportamento eletroquímico do complexo $[\text{Fe}(\text{HL})\text{Cl}_3]$ é influenciado pela presença do solvente. Os espectros Mossbauer mostram a presença de uma espécie de Fe(II) nos complexos, provavelmente porque a própria tiossemicarbazona, que tem um caráter redutor, reduz uma pequena quantidade da espécie contendo Fe(III).

O potencial citotóxico de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas e de seus complexos de Fe(III) foi avaliado utilizando *Artemia salina*.

Para H2Am4DH, H2Am4Me e H2Am4Et obtivemos, respectivamente: $\text{DL}_{50} = 35,08$, $28,60$ e $34,28 \mu\text{mol L}^{-1}$. Para os complexos (1) e (2) encontramos $\text{DL}_{50} = 30,13$ e $14,77 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. O complexo (3) não mostrou atividade até a concentração de $90 \mu\text{mol L}^{-1}$. Desse modo, os compostos estudados no presente trabalho, mostraram-se mais ativos que o Lapachol, que é a droga de referência ($\text{DL}_{50} = 281 \mu\text{mol L}^{-1}$).

Um artigo com parte dos resultados desse trabalho foi recentemente publicado: *Polyhedron* 27 (2008) 547–551.