

6 Conclusões

Inicialmente, relatamos o estudo estrutural de N(4)-metil tiossemicarbazonas derivadas de 4-nitrobenzaldeído (H4NO₂Fo4M) e 4-nitroacetofenona (H4NO₂Ac4M), potencialmente agentes quelantes bidentados. A estrutura cristalográfica de H4NO₂Fo4M foi determinada e comparada à estrutura de H4NO₂Ac4M publicada recentemente por outros membros do nosso grupo. Realizamos então um estudo comparativo das características estruturais desses dois compostos. Com esse estudo, pudemos verificar os efeitos que o substituinte no carbono C7 (hidrogênio em H4NO₂Fo4M ou metila em H4NO₂Ac4M) tem sobre as estruturas dos compostos no sólido e sobre suas propriedades espectrais.

A seguir, descrevemos a obtenção de três novos complexos de Mn(II) e três novos complexos de Co(II) de N(4)-metil tiossemicarbazonas derivadas de 4-nitrobenzaldeído (H4NO₂Fo4M), 4-nitroacetofenona (H4NO₂Ac4M) e 4-nitrobenzofenona (H4NO₂Bz4M). Foram obtidos complexos do tipo [MCl₂(L)₂], onde M = Mn ou Co e L = H4NO₂Fo4M, H4NO₂Ac4M ou H4NO₂Bz4M. Em todos os casos as tiossemicarbazonas coordenam-se de forma neutra através do sistema quelante bidentado N2-S. Espectros de RPE obtidos para os complexos de Mn(II) mostram um valor de g = 2,009, muito perto do valor de g do elétron livre, o que é característico de Mn(II), baixo spin. As linhas muito largas sugerem forte interação dipolar magnética devido à alta concentração da espécie paramagnética. Nos voltamogramas cíclicos dos complexos de Mn(II) são observados todos os processos associados às tiossemicarbazonas além de um processo atribuído à redução irreversível Mn^{II}/Mn^I. A formação do radical Ar-NO₂^{•-}, um dos intermediários no mecanismo de ação de drogas anti-tripanosoma, é observado em torno de -1,0 V nos voltamogramas de ligantes e complexos, o que sugere potencial atividade antichagásica. A fluorescência natural observada para as N(4)-metil nitrotiossemicarbazonas e seus complexos de Mn(II) e Co(II) pode vir a servir para identificar e monitorar a presença dessas espécies no meio biológico. A fosforescência das tiossemicarbazonas e dos complexos foi medida

em substrato de celulose na presença de Tl(I), Hg(II), Pb(II), Cd(II) e Ag(I). No entanto, nenhum sinal foi observado.

Avaliamos o potencial citotóxico dos complexos de Mn(II) de nitro-tiossemicarbazonas utilizando o ensaio de toxicidade frente a *Artemia sp.* Os três complexos apresentaram toxicidade aguda significativa, em baixas concentrações, frente a *Artemia salina*, quando comparados ao Lapachol, que é a droga de referência ($CL_{50;48h} = 281 \mu\text{mol L}^{-1}$). $[\text{Mn}(\text{H}_4\text{NO}_2\text{Bz}_4\text{M})_2\text{Cl}_2]$ (**3**) possui o menor valor de $CL_{50;48h}$ ($CL_{50;48h} = 23,06 \mu\text{mol L}^{-1}$), sugerindo que esse composto é mais tóxico frente aos organismos-teste, o que sugere maior atividade citotóxica e maior potencial como antitumoral. Embora o complexo $[\text{Mn}(\text{H}_4\text{NO}_2\text{Fo}_4\text{M})_2\text{Cl}_2]$ (**1**) tenha apresentado um valor um pouco mais alto de $CL_{50;48h}$ ($78,49 \mu\text{mol L}^{-1}$), ele ainda apresenta toxicidade significativa se comparado à droga de referência. Portanto, os baixos valores de $CL_{50;48h}$ obtidos para os complexos estudados nesse trabalho sugerem que eles poderiam apresentar propriedades antineoplásicas.

Dando continuidade aos nossos trabalhos, investimos na obtenção de complexos de Mn(II) e Co(II) da norfloxacin e da esparfloxacin. Os dados sugerem a formação de complexos neutros do tipo $[\text{MCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ e $[\text{MCl}_2(\text{ESPAR})(\text{H}_2\text{O})_2]$, onde M = Mn(II) ou Co(II). NOR e ESPAR representam os ligantes norfloxacin e esparfloxacin coordenados aos íons metálicos de forma neutra. Os dados dos espectros de infravermelho indicam que a norfloxacin e a esparfloxacin estão coordenadas aos íons Mn(II) e Co(II) de modo bidentado através do grupo carboxilato e da carbonila cetônica. Os espectros de fluorescência dos complexos de Mn(II) e Co(II), em solução aquosa, apresentam as bandas típicas da norfloxacin (260/444 nm) e da esparfloxacin (302/520 nm) livres, com exceção de $[\text{MnCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$, que sofreu um deslocamento hipsocrômico de 16 nm. Observa-se uma diminuição do sinal fluorescente pela complexação, provavelmente devido ao efeito interno do átomo pesado.

A atividade antibacteriana, *in vitro*, dos complexos de Mn(II) e Co(II) de norfloxacin e esparfloxacin foi testada utilizando-se estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes a norfloxacin e a esparfloxacin. As drogas livres e os complexos foram testados na dose de $1,0 \text{ mg mL}^{-1}$. Os resultados obtidos para a norfloxacin e seus complexos de Mn(II) e Co(II) são bastante semelhantes. No caso da esparfloxacin, observa-se um aumento da atividade antibacteriana pela complexação. No entanto, essa melhora na atividade não foi suficiente para que

estirpes resistentes passassem a ser sensíveis às drogas na dose testada. Novos testes estão em andamento.

Dois resumos com parte dos resultados desse trabalho foram enviados para a 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (ver ANEXO).

Com este trabalho, esperamos poder contribuir para uma melhor compreensão da química, das propriedades estruturais e farmacológicas das tiossemicarbazonas e das fluorquinolonas.