

MITIKO SAIKI

DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE ESTABILIDADE DOS
COMPLEXOS DE ÍONS LANTANÍDIOS COM TETRACICLINA.



Tese Apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, como parte dos Requisitos para a Obtenção do Grau de "DOUTOR EM CIÊNCIAS".

ORIENTADOR ;

PROF.Dr. FAUSTO WALTER DE LIMA

SÃO PAULO - 1975

A

PAWEL KRUMHOLZ

brasileiro ilustre e cientista emérito,
que tanto lutou e tanto fez pela terra
que o acolheu.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fausto Walter de Lima, Coordenador Geral de Radioquímica e Orientador, sou grata pelo entusiasmo com que acompanhou o desenvolvimento de todas as fases deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni, Superintendente do Instituto de Energia Atômica, pela oportunidade que me concedeu em trabalhar nos laboratórios da Coordenadoria de Radioquímica, o que levou posteriormente à execução da presente tese.

Ao Prof. Dr. Geraldo Vicentini, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo pela gentileza com que me acolheu em seus laboratórios e pelo auxílio prestado nas titulações condutimétricas e na obtenção dos espectros de absorção no infra-vermelho de compostos lan-tanídios-tetraciclina.

Ao Dr. Ney Galvão da Silva, Diretor Industrial, Laborerápica Bristol, e ao Sr. Almir Laranja, da mesma firma, pela doação de clo-ridrato de tetraciclina e seus derivados.

A Dra. Laura Tognoli Atalla da Coordenadoria de Radioquímica, IEA, pelas sugestões e esclarecimentos principalmente na interpretação estatística dos resultados.

Ao Sr. Antonio Gouveia e ao Sr. Plávio Marques da Silva da Coordenadoria de Processamento de Dados, IEA, pelo interesse demonstrado na elaboração de programas para o computador, onde grande parte dos cálculos deste trabalho foi realizada.

A todos que, de um modo ou outro, colaboraram para a realização deste trabalho e em especial agradeço ao meu marido pelos carinhos e constantes estímulos.

RESUMO

Foram determinadas as constantes de estabilidade dos complexos formados entre tetraciclina e os elementos lantanídios, com exceção do elemento promécio. O processo adotado foi o de extração com solvente orgânico (álcool benzílico) usando-se radionúcleos dos vários elementos lantanídios para os experimentos e medidas respectivos.

Foi verificado que os complexos que se formam são mononucleares, não se formando hidroxocomplexos nem complexos carregados negativamente, nas condições de trabalho da presente tese.

Quatro métodos de cálculo foram empregados para a determinação das constantes de todos os elementos lantanídios estudados, a saber, método do número médio de ligantes, método do valor limite, método dos dois parâmetros e método dos mínimos quadrados. Os três primeiros são métodos gráficos e o quarto é método numérico requerendo o uso de computadores digitais.

Fez-se um estudo comparativo do método numérico de cálculo dos mínimos quadrados com os três métodos gráficos, mostrando-se a conveniência de aplicar, primeiramente, os métodos gráficos, seguidos do método dos mínimos quadrados, o que permite verificar a existência de enganos ou erros grosseiros.

Mostra-se a vantagem do uso de isótopos radioativos para trabalho da natureza do apresentado, principalmente quando se usa o processo de extração com solventes orgânicos para obtenção dos dados experimentais.

S U M M A R Y

The stability constants of complexes compounds formed with tetracycline and lanthanides elements were determined for all lanthanides except promethium. The experimental procedure used was solvent extraction of the lanthanides labelled with their radioactive isotopes.

It was shown that the formed complexes are mononuclears and that no hydroxocomplexes or negatively charged complexes are formed in the experimental conditions of this work.

Four methods of calculation were used for all complexes studied: the method of the average number of ligands, the method of limiting value, the method of two parameters and the method of weighted least squares.

A comparison was made of the graphical methods with the method of least squares, showing the convenience of preceding least squares calculation by the graphical methods, in order to verify eventual mistakes of numerical data.

It was shown the advantage of using radiolabelled isotopes of the elements for such a study, specially if the solvent extraction technique is used to get the experimental data.

ÍNDICE

Pág.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO	1
------------------	---

CAPÍTULO II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

II.1 - Equações Gerais.....	7
II.2 - Razão de Distribuição do Metal entre as duas Fases	11
II.3 - Complexos Mono e Polinucleares.....	12
II.4 - Complexos do Tipo $MA_n(OH)_p(HA)_r$	12
II.5 - Complexos do Tipo $MA_n(OH)_p$	13
II.6 - Complexos do Tipo MA_n	13
II.7 - Determinação da Concentração do Ligante Livre da Fase Aquosa.....	16
II.8 - Métodos para Cálculo das Constantes de Equilíbrio dos Complexos Mononucleares de Tipo MA_n , utilizando Extração com Solventes.....	17
II.9 - Método do Número Médio de Ligantes	17
II.10- Método do Valor Limite	20
II.11- Método dos Dois Parâmetros	21
II.12 -Método dos Mínimos Quadrados	23

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL

III.1 - Soluções, Reagentes e Equipamentos.....	25
III.1.1 - R e a g e n t e s	25
III.1.2 - E q u i p a m e n t o s	26
III.1.3 - Preparo das Soluções	27
III.1.4 - Soluções de Tetraciclina	27
III.1.5 - Soluções de Elementos Lantanídeos e Outras Soluções....	28
III.2 - Ensaio Preliminares	29
III.2.1 - Escolha do Solvente Orgânico (Álcool Benzílico),.....	29
III.2.2 - Escolha do Eletrólito Suporta $NaClO_4$	30
III.2.3 - Perdas nas Paredes dos Tubos	30
III.2.4 - Escolha do Tempo de Equilíbrio	31

III.3 - Identificação de Tipos de Complexos Formados entre a Tetraciclina e os Lantanídeos, em Meio Aquoso.....	32
III.3.1 - Identificação da Formação de Complexos do Tipo MA_n pelo Método de Extração com Solventes.....	32
III.3.2 - Identificação de Tipos de Complexos Formados entre Tetraciclina e Lantanídeos, pelo Método de Titulações Condutimétricas.....	33
III.4 - Determinação das Constantes de Dissociação e Posição de Complexação na Tetraciclina.....	34
III.4.1 - Determinação das Constantes de Dissociação da Tetraciclina.....	34
III.4.2 - Determinação da Posição de Complexação dos Lantanídeos na Molécula de Tetraciclina.....	34
III.5 - Determinação da Razão de Distribuição D' da Tetraciclina entre Álcool Benzílico e Água com Força Iônica Igual a 0,10M $NaClO_4$	37
III.6 - Determinação das Constantes de Estabilidade dos Complexos de Tetraciclina com Lantanídeos.....	38
III.6.1 - Procedimento Experimental para Determinação da Razão de Distribuição do Metal em Função de pH.....	38

CAPÍTULO IV

MODELO PARA O CÁLCULO DAS CONSTANTES PELOS QUATRO MÉTODOS.

IV.1 - Modelo de Cálculo.....	41
IV.1.1 - Cálculo das Constantes pelo Método do Número Médio de Ligantes.....	41
IV.1.2 - Cálculo das Constantes pelo Método do Valor Limite.....	42
IV.1.3 - Cálculo das Constantes de Equilíbrio pelo Método dos Dois Parâmetros.....	43
IV.1.4 - Cálculo das Constantes de Equilíbrio pelo Método dos Mínimos Quadrados.....	44

CAPÍTULO V

R E S U L T A D O S	46
---------------------------	----

CAPÍTULO VI

DISCUSSÃO e CONCLUSÕES.....	48
-----------------------------	----

APÊNDICE I

LISTA DOS PRINCIPAIS SÍMBOLOS USADOS NESTE TRABALHO.....	56
--	----

APÊNDICE II

RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS NESTE TRABALHO.....	58
--	----

<u>R E F E R Ê N C I A S</u>	59
------------------------------------	----

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

É bastante conhecido o fato de que as tetraciclina formam complexos com vários íons metálicos⁽¹⁻¹⁴⁾.

A formação de complexos entre tetraciclina(TC) e os elementos lantanídeos foi observada por Nastasi e Lima⁽⁸⁾ e por Nastasi⁽⁹⁾ e, dando seguimento aos trabalhos mencionados, foi iniciada a presente tese que consiste na determinação das constantes de estabilidade desses complexos de tetraciclina e os lantanídeos, usando o método de extração com solventes.

As investigações sobre complexos de tetraciclina têm sido desenvolvidas principalmente com o objetivo de utilizar a tetraciclina como agente complexante nas separações químicas, bem como correlacionar os valores das constantes de equilíbrio dos complexos formados com alguns metais com a atividade biológica da tetraciclina.

Baseando-se na formação do complexo entre tetraciclina e lantanídeos, Nastasi⁽⁹⁾ investigou a possibilidade de usar a tetraciclina na separação de elementos lantanídeos entre si. Foi verificado que o complexo formado é extraído em álcool benzílico e o sistema tetraciclina-álcool benzílico pode ser usado na separação desses elementos quando se usa a técnica de extração múltipla com distribuição em contra-corrente, efetuada com número adequado de transferências para cada separação considerada.

Doluisio e Martin⁽¹⁰⁾ calcularam as constantes de estabilidade dos complexos de tetraciclina e de alguns de seus derivados, biologicamente ativos e inativos. Seus resultados mostraram que os derivados de tetraciclina terapeuticamente ativos formam complexos 2:1 (dois ligantes para cada íon metálico) com os íons cobre, níquel e zinco, enquanto que os derivados inativos formam complexos 1:1.

Silva e Dias⁽¹¹⁾ também determinaram as constantes de estabilidade dos complexos de várias tetraciclinas com os íons Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} e Cd^{2+} pelo método de titulação potenciométrica. Os resultados obtidos revelaram que as variações na estabilidade dos complexos com metais alcalinos-terrosos são irregulares, mas que com os metais de transição essas variações são regulares e seguem a ordem de estabilidade de "Irving-Williams"⁽¹⁵⁾. Ainda Silva e Dias⁽¹⁶⁾, estudando a estabilidade de complexos metálicos de várias tetraciclinas e a respectiva atividade biológica, pela medida da inibição das reações de divisão celular e síntese de proteínas e ácidos nucleicos, verificaram que os resultados obtidos estão de acordo com a hipótese de que a ação bacteriostática das tetraciclinas está relacionada com a formação dos complexos.

Benet e Goyan⁽¹²⁾, aplicando o método de titulações potenciométricas, determinaram as constantes de estabilidade dos complexos de tetraciclina, bem como de seus derivados (clorotetraciclina, dimetilclorotetraciclina, 4-epiclortetraciclina e 4-epi-anidrotetraciclina), com o íon cobre. Benet e Goyan⁽¹²⁾, nesse trabalho, contrariando os resultados achados por Doluisio e Martin⁽¹⁰⁾, acham que a tetraciclina biologicamente inativa pode formar complexos 2:1 (dois ligantes para cada íon cúprico).

Ainda a respeito das determinações das constantes de estabilidade deve ser lembrado o trabalho de Albert e Rees⁽¹³⁾, que foram dos primeiros a apresentar as constantes de estabilidade dos complexos de tetraciclina com os íons Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} e Mn^{2+} , bem como o de Sakaguchi e colaboradores⁽¹⁴⁾, que determinaram colorimetricamente as constantes dos complexos dos derivados de tetra

ciclina com os íons Fe^{3+} , Zr^{4+} , Th^{4+} , UO_2^{2+} , Al^{3+} e Mg^{2+} .

Tubis e Morrison⁽¹⁷⁾ estudaram a preparação dos complexos de tetraciclina com radionuclídeos úteis em medicina nuclear, para exame de tumores do cérebro, mencionando o fato que a formação de complexos da tetraciclina com os elementos lantanídios, possibilita o uso de vários isótopos, com diferentes características nucleares, mas com propriedades químicas e bioquímicas semelhantes o que permite a sua utilização para tais exames.

Estudos sobre aplicações clínicas do complexo de tetraciclina com tecnécio-99m foram feitos por Fliegel e colaboradores⁽¹⁸⁾ os quais examinaram a distribuição e cinética do complexo de tetraciclina com tecnécio-99m, após injeção endo-venosa em ratos e cães. A atividade maior do composto concentrou-se na bexiga e na córtex-renal, sugerindo uso potencial desse composto para mapeamento humano de rins e bexigas.

Robinson Jr. e Battaglia⁽¹⁹⁾ estudaram a preparação desse mesmo composto e a distribuição em músculos normais e traumatizados, mostrando uma concentração de 7 a 9 vezes maior do composto, em músculos traumatizados, da coxa de ratos, comparativamente com os músculos normais do animal. Os autores julgam que o composto tem qualidades potenciais para visualização de enfartes do miocárdio em virtude de uma maior concentração do complexo em miocárdio que sofrera enfarte.

Como um dos problemas que surge na determinação das constantes de equilíbrio, e talvez o mais importante, é saber quais são as espécies químicas que realmente existem na solução cujo equilíbrio se deseja estudar, foi feita, inicialmente, no presente trabalho, a identificação de tipos de complexos formados entre a tetraciclina e elementos lantanídios, pois além dos complexos normais podem formar-se complexos ácidos, básicos, polinucleares, etc..

Foi constatado, como será mostrado, que a tetraciclina for

ma complexos mononucleares do tipo MA_n ($n = 1, 2$ e 3) com o íon lantanídeo M , sendo A a molécula do ligante.

Tornou-se necessária a identificação do grupo ácido, da molécula da tetraciclina, que se dissocia para entrada do íon lantanídeo, uma vez que a tetraciclina é um triácido com as seguintes constantes de dissociação termodinâmicas macroscópicas: $pK_1 = 3,30$; $pK_2 = 7,68$ e $pK_3 = 9,69$ ⁽²⁰⁾, em solução aquosa, a 25°C, correspondendo aos grupos tricarbonilmetano, dicetona-fenólica e cátion amônio, respectivamente.

Tornou-se necessária, também, a determinação das constantes de dissociação estequiométricas macroscópicas da tetraciclina em solução aquosa, nas condições de trabalho desta tese, isto é, força iônica correspondente a 0,10 M $NaClO_4$ e a 25°C, pois tais valores serão usados no cálculo da concentração da tetraciclina livre, uma vez que os valores relacionados na literatura o são para outras condições. Tais determinações foram feitas pelo método potenciométrico. Pelo mesmo motivo foi feita a determinação da razão de distribuição^(*) da tetraciclina entre a fase aquosa e álcool benzílico; o método empregado foi o espectrofotométrico.

Várias são as propriedades físicas e químicas que podem, em princípio, ser usadas para detectar a formação dos complexos em solução e medir as constantes de estabilidade correspondentes. Foi escolhido, no presente trabalho, o método de extração com solventes, seguido de medidas radiométricas, em virtude de já ter sido mostrado que o complexo formado entre a tetraciclina e lantanídeos é extraído pelo álcool benzílico^(8,9), bem como pelas vantagens que essa técnica apresenta. Assim é que Rossotti⁽²¹⁾, num estudo crítico sobre os métodos de determinação de constantes de estabilidade, considera a extração com solventes como uma das técnicas mais simples, permitindo trabalhar com baixas concentrações do metal, pois podemos usar radioisótopos dos elementos em estudo e técnicas radiométricas para a sua medida. O uso de

(*) A nomenclatura e símbolos, Apêndice I, usados no presente trabalho, relativos à extração com solventes, é a recomendada pela "International Union of Pure and Applied Chemistry" e publicados em Pure Appl.Chem: 21, 11 (1970).

baixas concentrações de metal evita os problemas de polimerização ou de precipitação.

As eventuais desvantagens no uso do método de extração com solventes seriam a dificuldade de escolha do eletrólito suporte para controlar a força iônica da fase aquosa, pois tal eletrólito não deve ser solúvel na fase orgânica, bem como o cátion de tal eletrólito não deve formar complexos com o ligante. O equilíbrio da extração pode, eventualmente, ser estabelecido com lentidão, e, durante o tempo correspondente, pode também ocorrer a decomposição dos reagentes. Entretanto, como veremos nos Capítulos seguintes, não houve tais problemas, pois os ensaios preliminares mostraram que o perclorato de sódio, usado como eletrólito suporte, não é extraído pelo álcool benzílico, sendo que um tempo de agitação de menos de meia hora foi suficiente para o sistema atingir o equilíbrio, não havendo alteração ou decomposição dos reagentes.

Rydberg⁽²²⁾, aplicando a técnica de extração com solventes, determinou as constantes de estabilidade dos complexos de tório com acetilacetona pelo método de cálculo do "número médio de ligantes" e o do "valor limite". Rydberg e Sullivan⁽²³⁾, calcularam tais constantes pelo método dos "mínimos quadrados".

Zielinski e Stroński⁽²⁴⁾ também determinaram as constantes de estabilidade e a razão de distribuição dos quelatos de Ni^{2+} e UO_2^{2+} com as bases de Schiff, pelo método de extração com solventes e medidas radiométricas.

Ainda usando a técnica de extração com solventes, Rekas e colaboradores⁽²⁵⁾ determinaram as constantes de estabilidade de complexos de íons lantanídeos (Eu^{3+} , Tb^{3+} , Tm^{3+}) com as bases de Schiff aromáticas quadridentadas e verificaram que suas constantes de estabilidade aumentam regularmente com o aumento do número atômico dos metais.

No presente trabalho, após a obtenção dos dados experimen

tais, o cálculo das constantes de equilíbrio foi feito por quatro métodos, Stary⁽²⁶⁾, a saber : método do número médio de ligantes ou de Bjerrum, método de dois parâmetros ou de Dyrssen-Sillén, método do valor limite ou de Ledén e o método dos mínimos quadrados. Os três primeiros métodos de cálculo são gráficos e o último é um método numérico cujos cálculos são efetuados por computador digital.

Foram determinados os valores das constantes de todos os lantanídeos, excluindo o elemento promécio, sendo que os resultados relativos aos complexos de európio, térbio e túlio, com a tetraciclina, foram publicados por Saiki e Lima⁽²⁷⁾.

A escolha de um método de cálculo adequado para o cálculo das constantes é discutida por Rossotti e Rossotti⁽²⁸⁾ bem como por Marcus e Kertes⁽²⁹⁾. Tais autores salientam que a escolha de um método de cálculo depende do número e do tipo de complexos formados nas condições utilizadas, das relações entre os valores das constantes de equilíbrio consecutivas e fazem também uma comparação entre os métodos gráficos e métodos numéricos utilizando computadores digitais. Tal aspecto será examinado no Capítulo referente à Discussão e Conclusões.

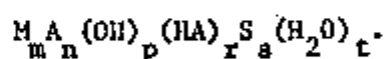
CAPÍTULO II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

II.1 - EQUAÇÕES GERAIS

No presente Capítulo serão apresentadas as equações utilizadas no cálculo das constantes de estabilidade quando se adota a técnica experimental de extração com solventes.

A determinação das constantes de estabilidade dos complexos metálicos, bem como de suas fórmulas químicas, usando o método de extração com solventes, é feita pela medida da distribuição do complexo do metal investigado, entre as fases orgânica e aquosa, em função da concentração do ligante livre. O complexo do metal M, de carga N, que se distribui entre o solvente orgânico S e a água, na presença do ligante HA, pode ser representado pela seguinte fórmula geral, na qual a carga elétrica foi omitida para efeito de simplificação :



Se os experimentos de extração são realizados em condição de força iônica constante, a constante de estabilidade estequiométrica

do complexo $M_m A_n (OH)_p (HA)_r S_s (H_2O)_t$ é definida pela equação :

$$\beta_{m,n,p,r,s,t} = \frac{[M_m A_n (OH)_p (HA)_r S_s (H_2O)_t]}{[M]^m [A]^n [OH]^p [HA]^r [S]^s [H_2O]^t} \quad (II.1)$$

A constante de distribuição do complexo é definida por

$$K_{D,m,n,p,r,s,t} = \frac{[M_m A_n (OH)_p (HA)_r S_s (H_2O)_t]_o}{[M_m A_n (OH)_p (HA)_r S_s (H_2O)_t]} \quad (II.2)$$

Nessas equações os colchetes indicam concentrações das espécies, o índice o significa concentração na fase orgânica, o colchete sem índice indica concentração na fase aquosa.

Todas as variáveis da equação (II.1) são dependentes, como pode ser visto pelas relações :

$$K_{HA} = [H][A] / [HA] \quad (II.3)$$

$$K'_w = [H][OH] / [H_2O] \quad (II.4)$$

K_{HA} e K'_w são, respectivamente, as constantes de dissociação do ligante HA e da água.

Usando as equações (II.3) e (II.4) o termo do denominador da equação (II.1) pode ser escrito como segue :

$$\begin{aligned} & [M]^m [A]^n [OH]^p [HA]^r [S]^s [H_2O]^t = \\ & = [M]^m K_{HA}^n [HA]^n [H]^{-n} [H_2O]^p K'^p_w [H]^{-p} [HA]^r [S]^s [H_2O]^t = \\ & = [M]^m [HA]^{(n+r)} [H]^{-(n+p)} [H_2O]^{p+t} [S]^s K_{HA}^n K'^p_w \end{aligned} \quad (II.5)$$

Introduzindo, na equação (II.5), as quantidades \underline{x} , \underline{y} e \underline{z} definidas por

$$n + r = x \quad (II.6)$$

$$n + p = y \quad (II.7)$$

$$p + t = z \quad (II.8)$$

temos

$$[M]^m [A]^n [OH]^p [HA]^r [S]^s [H_2O]^t = [M]^m [HA]^x [H]^{-y} [H_2O]^z [S]^s K_{HA}^n K_w^p \quad (II.9)$$

Adotando a notação de Stary⁽²⁶⁾ e Rydberg⁽³⁰⁾, a fórmula do complexo $M_n A_n (OH)_p (HA)_r S_r (H_2O)_t$ pode ser escrita como sendo

$$M_n A_n (OH)_p (HA)_r S_r (H_2O)_t = M_m (HA)_x (H)_{-y} (H_2O)_z S_s \quad \text{pois}$$

$$A_n (HA)_r = (H)_{-n} M_n A_n (HA)_r = (H)_{-n} (HA)_n (HA)_r =$$

$$= H_{-n} (HA)_{n+r} = (H)_{-n} (HA)_x$$

$$e \quad (OH)_p (H_2O)_t = (H_2O)_p (H)_{-p} (H_2O)_t = (H)_{-p} (H_2O)_{p+t} = (H)_{-p} (H_2O)_z$$

logo

$$\begin{aligned} M_n A_n (OH)_p (HA)_r S_r (H_2O)_t &= M_m (H)_{-n} (HA)_x (H)_{-p} (H_2O)_z S_s = \\ &= M_m (H)_{-y} (HA)_x (H_2O)_z S_s \end{aligned} \quad (II.10)$$

Uma vez que se mantenha constante a força iônica, a concentração das moléculas de água fica praticamente constante e o efeito de hidratação (H_2O)_z pode ser incluído nas constantes de estabilidade, Stary⁽²⁶⁾ e Rydberg⁽³⁰⁾. Portanto, a fórmula do complexo, sem as moléculas de água, será $M_m(H)_x(HA)_yS_s$ e a equação (II.1) pode ser escrita como

$$\beta_{m,x,y,s} = \frac{[M_m(H)_x(HA)_yS_s]}{[M]^m [HA]^x [H]^{-y} [S]^s}$$

ou seja

$$[M_m(H)_x(HA)_yS_s] = \beta_{m,x,y,s} [M]^m [HA]^x [H]^{-y} [S]^s \quad (II.11)$$

A extração do complexo não-carregado ocorre com muitos solventes orgânicos principalmente com aqueles que apresentam baixa constante dielétrica, ou seja, baixo momento dipolar.

A soma das cargas positivas do complexo é igual a mN e a soma das cargas negativas é igual a $n+p = y$, pois de acordo com a equação (II.7), y é o número total de íons A e íons OH no complexo cuja fórmula geral está na página 7. A carga do complexo é igual a $mN-y$ e como o complexo extraído na fase orgânica é não-carregado, ter-se-á $mN-y=0$, ou seja, $y = mN$.

Se admitirmos, portanto, que somente a espécie não carregada, $M_m(H)_x(HA)_{-mN}S_s$, é extraída no solvente orgânico a equação (II.2) se torna

$$K_D_{m,x,mN,s} = \frac{[M_m(H)_x(HA)_{-mN}S_s]_o}{[M_m(H)_x(HA)_{-mN}S_s]}$$

e então

$$\left[M_m (HA)_x (H)_{-mN} S_s \right]_o = K_{D_{m,x,mN,s}} \left[M_m (HA)_x (H)_{-mN} S_s \right] \quad (II.12)$$

Substituindo na equação (II.12) os valores dados por (II.11) e fazendo $y = mN$ temos

$$\left[M_m (HA)_x (H)_{-mN} S_s \right]_o = K_{D_{m,x,mN,s}} \beta_{m,x,mN,s} [M]^m [HA]^x [H]^{-mN} [S]^s \quad (II.13)$$

II.2 - RAZÃO DE DISTRIBUIÇÃO DO METAL ENTRE AS DUAS FASES.

A razão de distribuição, D , de um metal que se distribue entre uma fase aquosa e uma fase orgânica é definida pela relação :

$$D = \frac{\text{Concentração total de metal na fase orgânica}}{\text{Concentração total de metal na fase aquosa}} \quad (II.14)$$

Para substituir na equação (II.14) os valores dados por (II.13) e (II.11), deve-se notar que a concentração total de metal na fase orgânica, é a concentração do metal no complexo não-carregado, $M_m (HA)_x (H)_{-mN} S_s$ e que foi extraído pelo solvente orgânico. O índice m pode assumir valores de um a m ; x e s podem assumir valores de zero a x e a s , respectivamente. A concentração total de metal na fase aquosa é a concentração do metal nas formas $M_m (HA)_x (H)_{-y} S_s$, cujas cargas são $mN-y$.

Das equações (II.14), (II.13) e (II.11) temos :

$$D = \frac{\sum_{m=1}^m \sum_{x=0}^x \sum_{s=0}^s m \beta_{m,x,mN,s} K_{D_{m,x,mN,s}} [M]^m [HA]^x [H]^{-mN} [S]^s}{\sum_{m=1}^m \sum_{y=0}^y \sum_{x=0}^x \sum_{s=0}^s m \beta_{m,x,y,s} [M]^m [HA]^x [H]^{-y} [S]^s} \quad (II.15)$$

II.3 - COMPLEXOS MONO E POLINUCLEARES.

Se somente complexos mononucleares são formados então \underline{m} é igual a um. Substituindo esse valor de \underline{m} em (II.15) temos :

$$D = \frac{\sum_{x=0}^x \sum_{s=0}^s \beta_{x,N,s} K_{D,x,N,s} [HA]^x [H]^{-N} [S]^s}{\sum_{x=0}^x \sum_{y=0}^y \sum_{s=0}^s \beta_{x,y,s} [HA]^x [H]^{-y} [S]^s} \quad (II.16)$$

Das equações (II.15) e (II.16) podemos concluir que quando a razão de distribuição do metal, \underline{D} , depende da concentração desse metal, equação (II.15), é porque se formam complexos polinucleares; se \underline{D} não depender da concentração do metal, equação (II.16), formam-se complexos mononucleares. Portanto experiências levadas a cabo usando uma única concentração do ligante, para diversas concentrações do metal, permitem verificar se há formação de complexos mono ou polinucleares.

Se não há formação de compostos entre o metal e o solvente orgânico e nem entre metal, solvente e ligante, então $s = 0$ e a equação (II.16) torna-se

$$D = \frac{\sum_{x=0}^x \beta_{x,N} K_{D,x,N} [HA]^x [H]^{-N}}{\sum_{x=0}^x \sum_{y=0}^y \beta_{x,y} [HA]^x [H]^{-y}} \quad (II.17)$$

II.4 - COMPLEXOS DO TIPO $MA_n(OH)_p(HA)_r$.

A equação (II.17) é a equação básica para determinação das constantes de estabilidade dos complexos do tipo $MA_n(OH)_p(HA)_r$, utilizando os dados obtidos pelo método de extração com solventes.

Experimentalmente podemos verificar se há formação do complexo $MA_n(OH)_p$, determinando a razão de distribuição do metal, D , para diferentes concentrações do ligante. Se este tipo de complexo é formado, os valores de D dependem da concentração total do ligante, Stary⁽²⁶⁾, página 9.

II.5 - COMPLEXOS DO TIPO $MA_n(OH)_p$.

Quando há formação de hidroxocomplexos do tipo $MA_n(OH)_p$, pode-se deduzir, da mesma maneira que foi deduzida a equação (II.17), a equação básica para determinação das constantes de estabilidade desse complexo, a saber :

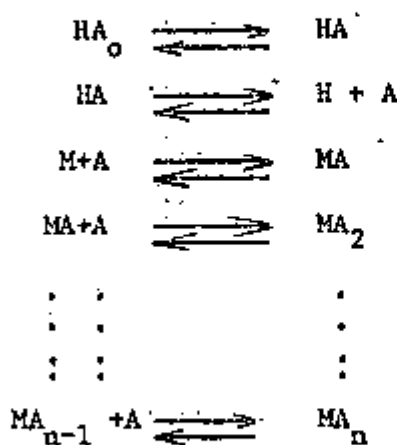
$$D = \frac{\sum_{n=0}^N \beta_{n,N-n} K_{D,n,N-n} [A]^n [OH]^{N-n}}{\sum_{n=0}^N \sum_{p=0}^P \beta_{n,p} [A]^n [OH]^p} \quad (II.18)$$

Para altos valores de pH, quando a hidrólise do metal pode ser considerável, ocorre a formação de complexos com fórmula $MA_n(OH)_p$ e, nesse caso, a razão de distribuição do metal, D , não é função apenas da concentração do ligante livre, mas também de $[OH]$, ou seja, do pH, para diferentes concentrações totais do ligante, conforme mostra Stary⁽²⁶⁾, página 11.

II.6 - COMPLEXOS DO TIPO MA_n .

As reações de equilíbrios envolvidos na formação de comple

os do tipo MA_n são as seguintes :



O índice o indica o composto na fase orgânica; não havendo índice, trata-se do composto na fase aquosa. As cargas das espécies H^+ , A^- , $MA_n^{+(N-n)}$, etc. estão omitidas para efeito de simplificação. As constantes de estabilidades estequiométricas β_n desses complexos MA_n são definidas pela relação

$$\beta_n = \frac{[MA_n]}{[M][A]^n} \quad (II.19)$$

As constantes de equilíbrios consecutivas, k_n , são definidas como sendo

$$k_n = \frac{[MA_n]}{[A][MA_{n-1}]} \quad (II.20)$$

Por definição,

$$\beta_0 = k_0 = 1 \quad (II.21)$$

Das equações (II.19) e (II.20) podemos obter a seguinte relação :

$$\beta_n = k_1 \cdot k_2 \cdot \dots \cdot k_n \quad (II.22)$$

Admitindo que somente o complexo não-carregado, MA_N é ex-
traído no solvente orgânico, a concentração total do metal na fase or-
gânica é a concentração do complexo MA_N . A constante de distribuição
 K_{D_N} desse complexo é dada por

$$K_{D_N} = \frac{[MA_N]_o}{[MA_N]} \quad (II.23)$$

Relacionando (II.23) com (II.19) e para $n = N$ temos

$$[MA_N]_o = K_{D_N} \cdot \beta_N [M] [A]^N \quad (II.24)$$

A concentração total de metal na fase aquosa, C_M , é a con-
centração desse metal em todas as formas, isto é,

$$C_M = [M] + [MA] + [MA_2] + \dots + [MA_N] = \sum_{n=0}^N [MA_n]$$

Substituindo $\sum_{n=0}^N [MA_n]$ pelo valor dado por (II.19) temos

$$C_M = [M] \sum_{n=0}^N \beta_n [A]^n \quad (II.25)$$

Das equações (II.14), (II.24) e (II.25) temos (*).

$$D = \frac{K_{D_N} \cdot \beta_N [A]^N}{\sum_{n=0}^N \beta_n [A]^n} = \frac{K_{D_N} \cdot \beta_N A^N}{\sum_{n=0}^N \beta_n A^n} \quad (II.26)$$

(*) - A partir desse ponto o colchete correspondente à indicação de
concentração será removido para simplificar as fórmulas. Portan-
to, a concentração $[A]$ do ligante A, por exemplo, será represen-
tada somente por A, nas fórmulas.

A equação (II.26) é a equação fundamental para determinação das constantes β_n dos complexos MA_n , a partir de dados obtidos pelo método de extração com solventes.

Para identificar a formação do complexo MA_n nós podemos obter os valores da razão de distribuição D do metal, para diferentes concentrações do ligante, e verificar se é válida a equação (II.26), isto é, se a razão de distribuição D é uma função apenas da concentração do ligante livre, A .

II.7 - DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO LIGANTE LIVRE DA FASE AQUOSA.

Dissolvendo-se num volume V_o , da fase orgânica, uma certa quantidade de ligante e , em seguida, estabelecendo-se o equilíbrio por agitação com um volume V de água, ter-se-á que a quantidade de ligante inicialmente colocada na fase orgânica será igual à quantidade de ligante ainda existente naquela fase, após ser atingido o equilíbrio, mais a quantidade de ligante que passou para a fase aquosa.

Supondo que não há variação de volume em ambas as fases, após o equilíbrio e sendo C_o a concentração inicial do ligante na fase orgânica, temos

$$C_o \cdot V_o = HA \cdot V + A \cdot V + HA_o \cdot V_o \quad (II.27)$$

A razão de distribuição do ligante, D' , entre as duas fases é definida como sendo a relação entre a concentração total do ligante na fase orgânica e a concentração total do ligante na fase aquosa, isto é,

$$D' = \frac{HA_o}{HA} \quad (II.28)$$

Introduzindo em (II.27) os valores dados por (II.3) e (II.28) temos:

$$A = \frac{K_{HA}}{H} \cdot \frac{C_o}{(1 + K_{HA} / (H + D' V_o / V)) V / V_o} \quad (II.29)$$

Fazendo $-\log A = pA$ e $-\log K_{HA} = pK_{HA}$, temos

$$pA = pK_{HA} - pH - \log C_0 / (1 + K_{HA}/H + D'V_0/V) V/V_0 \quad (II.30)$$

Conhecendo-se a constante de dissociação K_{HA} do ligante, a sua razão de distribuição entre as duas fases, D' , os valores de C_0 , V_0 e V e determinando-se experimentalmente os pHs da fase aquosa, pode-se calcular a concentração do ligante livre, usando a equação (II.30).

II.8 - MÉTODOS PARA CÁLCULO DAS CONSTANTES DE EQUILÍBRIO DOS COMPLEXOS MONONUCLEARES DE TIPO MA_n , UTILIZANDO EXTRAÇÃO COM SOLVENTES.

Os métodos mais geralmente usados no cálculo das constantes de estabilidade dos complexos do tipo MA_n , a partir de dados obtidos por extração com solventes, são (26) :

- Método do número médio de ligantes ou de Bjerrum,
- Método do valor limite ou de Leden,
- Método de dois parâmetros ou de Dyrssen-Sillén,
- Método dos mínimos quadrados.

Os três primeiros métodos são métodos de cálculo gráfico e o último é um método no qual é necessário uso de computadores digitais em virtude dos cálculos serem extremamente trabalhosos, senão mesmo impraticáveis, se não forem usados os computadores.

As deduções das fórmulas matemáticas, para cálculo das constantes, serão feitas adotando-se o valor N como igual a 3, uma vez que, conforme será mostrado, há a formação de três tipos de complexos no caso dos lantanídeos e tetraciclina, isto é, MA^{++} , MA_2^+ e MA_3 .

II.9 - MÉTODO DO NÚMERO MÉDIO DE LIGANTES.

O número médio de ligantes, por íon metálico, é definido

pela expressão

$$\bar{n} = \frac{A_{\text{total}} - A_{\text{livre}}}{C_M} \quad (\text{II.31})$$

Em razão do balanceamento do material temos :

$$A_{\text{total}} = A_{\text{livre}} + MA + 2 \cdot MA_2 + 3 MA_3 \quad (\text{II.32})$$

Das equações (II.20), (II.22) e (II.32) temos

$$A_{\text{total}} = A_{\text{livre}} + M \sum_{n=0}^3 n \beta_n A^n \quad (\text{II.33})$$

Introduzindo (II.33) e (II.25) na equação (II.31) temos

$$\bar{n} = \frac{\sum_{n=0}^3 n \beta_n A^n}{\sum_{n=0}^3 \beta_n A^n} \quad (\text{II.34})$$

O grau de formação de um complexo MA_3 , α_3 , é a fração da concentração do metal M na forma MA_3 , portanto

$$\alpha_3 = \frac{\beta_3 A^3}{\sum_{n=0}^3 \beta_n A^n} \quad (\text{II.35})$$

Na forma logarítmica temos

$$\ln \alpha_3 = \ln \beta_3 + 3 \ln A - \ln \sum_{n=0}^3 \beta_n A^n$$

Derivando em relação a $\ln A$ temos

$$\frac{d \ln \alpha_3}{d \ln A} = 3 - \frac{\sum_{n=0}^3 n \beta_n A^n}{\sum_{n=0}^3 \beta_n A^n} \quad (\text{II.36})$$

Portanto

$$\frac{d \ln \alpha_3}{d \ln A} = 3 - \bar{n} = \frac{d \log \alpha_3}{d \log A} \quad (\text{II.37})$$

Substituindo em (II.26) o valor de α_3 tirado da equação (II.35), e lembrando que $N=3$, temos

$$D = K_{D_3} \cdot \alpha_3$$

$$\ln D = \ln K_{D_3} + \ln \alpha_3$$

Derivando em relação a $\ln A$ temos

$$\frac{d \ln D}{d \ln A} = \frac{d \ln \alpha_3}{d \ln A} \quad (\text{II.38})$$

De (II.37) e (II.38) temos

$$\frac{d \ln D}{d \ln A} = \frac{d \log D}{d \log A} = 3 - \bar{n}$$

ou seja

$$\bar{n} = 3 + \frac{d \log D}{d \log A} \quad (\text{II.39})$$

O número médio de ligantes \bar{n} é calculado usando a equação (II.39). A derivação gráfica da curva de distribuição, $\log D$ em função de $\log A$, nos fornece elementos para o cálculo de \bar{n} . O gráfico do número médio de ligantes \bar{n} em função de $\log A$ é chamado "gráfico da curva de formação".

A equação (II.34) pode ser escrita na seguinte forma, para $N=3$:

$$\bar{n} + \beta_1 A^{(\bar{n}-1)} + \beta_2 A^{2(\bar{n}-2)} + \beta_3 A^{3(\bar{n}-3)} = 0 \quad (\text{II.40})$$

Tomando três pontos da curva de formação experimental e substituindo na equação (II.40), temos um sistema de três equações e três incógnitas β_1 , β_2 e β_3 , cuja solução dá os valores das constantes β_n .

II.10 - MÉTODO DO VALOR LIMITE.

A equação (II.26), pode ser colocada na forma

$$(1/K_{D_3}) (\beta_0/\beta_3 A^3 + \beta_1 A/\beta_3 A^3 + \beta_2 A^2/\beta_3 A^3 + 1) = 1/D \quad (II.41)$$

Definindo a variável

$$f_{3-n} = \beta_n/\beta_3 \quad (II.42)$$

e substituindo em (II.41) tem-se

$$F_0 = 1/D = (1/K_{D_3}) (1 + f_1 A^{-1} + f_2 A^{-2} + f_3 A^{-3}) \quad (II.43)$$

Da equação (II.43) obtemos a equação (II.44) e, em seguida (II.45), (II.46); (II.47) é obtida diretamente de (II.43).

$$F_1 = (K_{D_3}/D - 1) A = f_1 + f_2 A^{-1} + f_3 A^{-2} \quad (II.44)$$

$$F_2 = (F_1 - f_1) A = f_2 + f_3 A^{-1} \quad (II.45)$$

$$F_3 = (F_2 - f_2) A = f_3 \quad (II.46)$$

$$F_4 = (K_{D_3}/D - 1) A^3 = f_3 A + f_2 A^2 + f_1 A^3 \quad (II.47)$$

Todos os valores de f_{3-n} e K_{D_3} são determinados traçando as curvas F_0 , F_1 , F_2 , F_3 em função de $1/A^3$ e calculando o coeficiente angular da tangente à curva no ponto correspondente a $1/A \rightarrow 0$, bem como a ordenada deste ponto, de acordo com as equações (II.43), (II.44); (II.45) e (II.46). O mesmo procedimento é adotado para a curva F_4 em função de A , para o ponto $A \rightarrow 0$, de acordo com a equação (II.47).

Uma vez determinados os valores f_{3-n} , as constantes β_n são calculadas usando a relação (II.42).

II.11 - MÉTODO DOS DOIS PARÂMETROS.

Tal método consiste em definir dois parâmetros a e b pelas relações

$$\beta_N = 10^{Na}, \quad \log \beta_N = Na \quad (\text{II.48})$$

$$k_n/k_{n+1} = 10^{2b} = T^2, \quad \log k_n - \log k_{n+1} = 2b = 2 \cdot \log T \quad (\text{II.49})$$

Da equação (II.22) podemos ter

$$\frac{\beta_N}{\beta_{n-1}} = k_n \cdot k_{n+1} \cdots k_N$$

$$\log \beta_N - \log \beta_{n-1} = (\log k_N - \log k_{N-1}) + 2(\log k_{N-1} - \log k_{N-2}) + \dots + \\ + (N-n)(\log k_{n+1} - \log k_n) + (N-n+1) \log k_n$$

$$Na - \log \beta_{n-1} = 2b - 4b - \dots - 2b(N-n) + (N-n+1) \log k_n$$

mas $\log \beta_n - \log \beta_{n-1} = \log k_n$, portanto

$$Na + \log k_n - \log \beta_n = -b(N-n)(N-n+1) + (N-n+1) \log k_n$$

$$Na - \log \beta_n = -b(N-n)(N-n+1) + (N-n) \log k_n \quad (\text{II.50})$$

Da equação (II.22) podemos obter

$$\begin{aligned} \log \beta_n &= \log k_1 + \log k_2 + \dots + \log k_n \\ \log \beta_n &= bn(n-1) + n \log k_n \end{aligned} \quad (\text{II.51})$$

Substituindo (II.51) em (II.50) temos

$$\log k_n = a + b (N-2n + 1) \quad (\text{II.52})$$

$$\text{Para } N = 3, \log k_n = a + b (3-2n + 1) \quad (\text{II.52.A})$$

Substituindo (II.52) em (II.51) temos

$$\log \beta_n = na + bn (N-n) \quad (\text{II.53})$$

$$\text{Para } N = 3 \text{ temos, } \log \beta_n = na + bn (3-n) \quad (\text{II.53.A})$$

Definindo a variável y por

$$y = 10^a A \quad \text{ou} \quad \log y = \log A + a \quad (\text{II.54})$$

Colocando a equação (II.26) na forma logarítmica temos,

$$\log D = \log K_{D_N} + \log \beta_N + N \log A - \log \sum_{n=0}^N \beta_n A^n \quad (\text{II.55})$$

Introduzindo nesta equação os valores dados por (II.48)

e (II.54) temos

$$\log D = \log K_{D_N} + N \log y - \log \sum_{n=0}^N \beta_n y^n \cdot 10^{-na}$$

substituindo β_n pelo valor tirado em (II.53) temos

$$\log D = \log K_{D_N} + N \log y - \log \sum_{n=0}^N y^n \cdot 10^{bn(N-n)}$$

Para $N = 3$ temos

$$\log D - \log K_{D_3} = 3 \log y - \log \sum_{n=0}^3 y^n \cdot 10^{bn(3-n)} \quad (\text{II.56})$$

Uma vez obtida essas equações traçam-se as curvas teóricas, $(\log D - \log K_{D_3})$, em função de $\log y$, para diferentes valores de b , usando a equação (II.56). Em seguida tais curvas teóricas, desenhadas sobre papel transparente e constituindo um âbaco, são colocadas sobre a curva de distribuição experimental, $\log D$ em função de pA , procurando coincidência com as curvas paramétricas de $b = 0; 0,25; 0,50$, etc.. As curvas teóricas para $N = 3$ estão apresentadas na Figura II.1.

Da curva teórica que coincide com a curva experimental, \bar{c} tirado o valor de b . O valor de a \bar{c} obtido lendo o valor de pA na curva experimental para $\log y = 0$, pois para $\log y = 0$ temos $pA = a$.

Tendo os valores de a e b as constantes são calculadas através das equações (II.52.A) e (II.53.A).

II.12 - MÉTODO DOS MÍNIMOS QUADRADOS.

Na equação (II.26), fazendo $N = 3$ e

$$\beta_n / K_{D_3} \beta_3 = a_n \quad (\text{II.57})$$

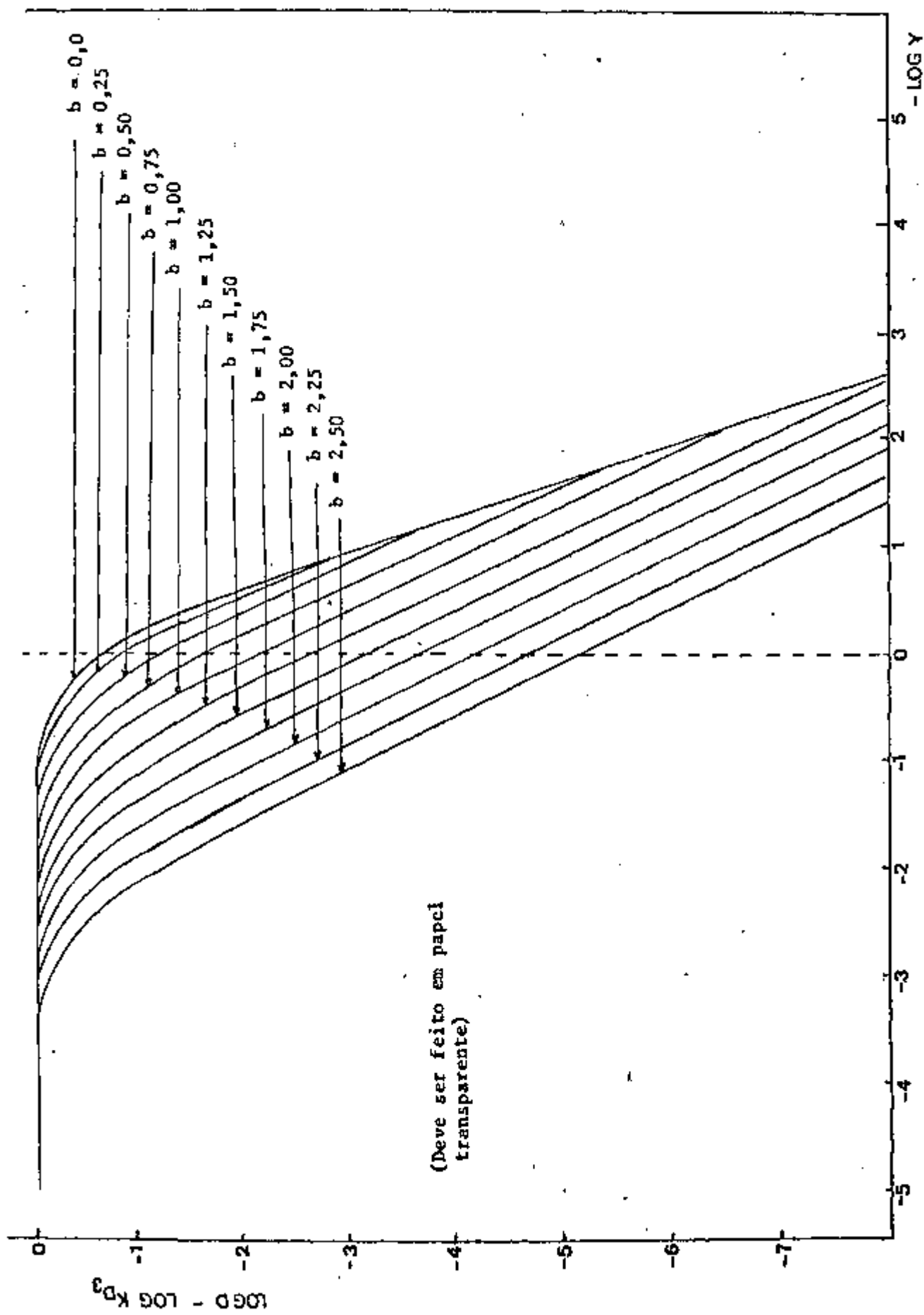


FIGURA II.1 - VALORES DE $\text{LOG } D - \text{LOG } K_{D_3}$ EM FUNÇÃO DE $-\text{LOG } Y$ PARA ÍONS TRIVALENTES.

e

$$Z = A^3/D \quad (\text{II.58})$$

temos,

$$Z = \sum_{n=0}^3 a_n A^n \quad (\text{II.59})$$

A equação (II.59) é resolvida pelo método ponderado de mínimos quadrados por intermédio de computador digital. Por esse método os parâmetros a_n são calculados de maneira a minimizar R, sendo

$$R = \sum_{i=1}^I w_i \left(\sum_{n=0}^3 a_n A^n - Z_i \right)^2$$

O peso w_i de uma observação i é considerado como sendo Sullivan e colaboradores⁽³¹⁾,

$$w_i = 1/\sigma_i^2$$

em que σ_i^2 é a variância da medida Z_i . Para sua determinação são considerados os erros na medida da concentração do ligante livre, A, bem como na medida da razão de distribuição D.

Uma vez obtidos os valores de a_n as constantes são calculadas das seguintes relações tiradas de (II.57) :

$$\beta_1 = a_1/a_0 \quad ; \quad \beta_2 = a_2/a_0 \quad ; \quad \beta_3 = a_3/a_0 \quad (\text{II.60})$$

$$\beta_0 = k_0 = 1 \text{ visto que, de acordo com (II.21).}$$

As constantes consecutivas k_n são obtidas de (II.22), a saber

$$k_1 = a_1/a_0 ; k_2 = a_2/a_1 ; k_3 = a_3/a_2 \quad (II.61)$$

Relativamente aos pesos w_i podemos obter uma estimativa dos valores correspondentes considerando os erros provenientes de dados experimentais.

O erro na medida da razão de distribuição D é causado pelo erro na contagem dos radioisótopos, nas fases orgânica e aquosa, quando são usados métodos radiométricos. Sendo I_o e I_a as contagens por minuto de uma amostra da fase orgânica e aquosa, respectivamente, os desvios padrões correspondentes σ_o e σ_a são obtidos determinando a raiz quadrada do quociente das contagens por minuto divididas pelos tempos de contagem⁽³²⁾.

O erro na determinação da concentração do ligante livre A é admitido ser igual ao erro na medida de pH da fase aquosa, Rydberg e Sullivan⁽²³⁾, e portanto $\sigma_{pH} = \sigma_{pA}$.

Para o cálculo das constantes pelo método dos mínimos quadrados, foi preparado programa⁽³³⁾ em linguagem PL/I, para o computador IBM/370 modelo 155, do Centro de Processamento de Dados do IEA. Os dados de entrada, bem como os dados de saída (resultados), do programa em questão estão na Tabela II.1.

TABELA II.1

DADOS DE ENTRADA E SAÍDA DO PROGRAMA PARA CÁLCULO
DAS CONSTANTES DE ESTABILIDADE PELO MÉTODO DOS
MÍNIMOS QUADRADOS.

Dados de Entrada	Dados de Saída
L - nº de pontos experimentais	valores dos parâmetros a com seus desvios padrões ⁿ
pA - cologarítmo da concentração do ligante livre A	valores das constantes β e $\log \beta$ com seus desvios padrões ⁿ
N - carga do cátion metálico ou nº de complexos formados	valores de k e $\log k$ com seus desvios padrões ⁿ
I_o - contagens da fase orgânica	valores de Z_i , desvios padrões de Z_i e peso w_i (opcional) ⁱ
I_a - contagens da fase aquosa	
σ_{pA} - desvio padrão de pA	valor de K_D com seu desvio padrão N
σ_o - desvio padrão de I_o	
σ_a - desvio padrão de I_a	

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL

III.1 - SOLUÇÕES, REAGENTES E EQUIPAMENTOS

III.1.1 - Reagentes

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram de grau analítico.

Os óxidos dos elementos lantanídeos, excluído os óxidos de lantânio e cério, foram de procedência "Johnson Matthey Chemicals Limited", os de lantânio e cério, de procedência "The British Drug Houses Limited". Todos esses óxidos foram guardados em dessecadores com tundo sílica e óxido de cálcio.

O cloridrato de tetraciclina, a anidrotetraciclina e a dedí metilamino-tetraciclina foram preparados e purificados por Laborterápica Bristol, São Paulo, e conservados em frascos escuros em temperatura de cerca de 5°C (geladeira).

As demais drogas e procedências foram as seguintes :

Álcool benzílico, Carlo Erba
 Hidróxido de sódio, Carlo Erba
 Ácido perclórico, Merck
 Perclorato de sódio, Merck
 Água oxigenada, Baker's analysed
 Álcool metílico, Scibra
 Ácido clorídrico, Carlo Erba

Biftalato de potássio, Baker's analysed
Cloreto de potássio, Reanal
Butanol
Ciclohexanol
Trietilamina
Água desionizada e. em seguida destilada em destilador
de quartzo.

III.1.2 - E q u i p a m e n t o s

Espectrômetro de raios gama, Hewlett-Packard, 4096 canais, acoplado a um cristal de cintilação de NaI(Tl), tipo poço, de 7,6 centímetros x 7,6 centímetros.

Computador Hewlett-Packard, 2100A, 18K, acoplado ao analisador de raios gama.

Medidor de pH Metrohm, Herisau Modelo E-350B, com escala de leitura de 0,05 unidades de pH.

Espectrofotômetro Perkin-Elmer Modelo 221, para os espectros na região do infra-vermelho.

Espectrofotômetro Beckman Modelo DB e celas de quartzo de 10 e de 5 milímetros de espessura.

Agitador para os frascos de separação, termostaticado, com temperatura controlada para $25,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Ponte de condutividade "Industrial Instrument" Modelo RC-16B e cela de condutividade Leads & Northrup Co.

Agitador magnético Sargent.

Centrífuga Clay-Adams, tipo Safeguard para 2500 rpm.

Destilador de quartzo, para água.

Funis de separação com a capacidade para 15 ml e com rolhas esmerilhadas.

III.1.3 - Preparo das Soluções.

Para o preparo das soluções utilizadas na determinação da razão de distribuição do metal e do ligante, entre as fases orgânica e aquosa, o solvente orgânico foi previamente equilibrado com água destilada e vice-versa. A pré-equilibração ou "saturação mútua" das fases orgânica e aquosa evita que, na extração propriamente dita, ocorra a variação de volume das fases, após o equilíbrio.

A pré-equilibração da fase orgânica consistiu em agitar um terço de água destilada com dois terços de solvente orgânico e depois separar as fases por decantação, seguida de centrifugação. A fase orgânica foi utilizada para a extração e a aquosa foi desprezada.

De modo análogo foi feita a pré-equilibração da fase aquosa, usando o solvente orgânico previamente saturado com água.

III.1.4 - Soluções de Tetraciclina.

Foram feitas soluções de tetraciclina (em álcool benzílico e em água) e de seus derivados, anidrotetraciclina (em álcool benzílico e água) e dedimetilamino-tetraciclina (em metanol e álcool benzílico), de concentração de 10^{-5} a 10^{-2} M. As soluções foram utilizadas dentro de seis horas após o preparo. Relativamente à estocagem das soluções de tetraciclina, Silva e Dias⁽¹¹⁾ prepararam, para seus trabalhos, as soluções aquosas de tetraciclina, diariamente. Caira e colaboradores⁽²⁾ utilizaram soluções aquosas de tetraciclina guardadas de um dia para outro, ao abrigo de luz, e a 60°C. Benet e Goyan⁽¹²⁾ fizeram suas titulações potenciométricas dentro de seis horas após o preparo. Nastasi⁽⁹⁾ verificou que soluções de tetraciclina em álcool benzílico, com concentração correspondente a 10^{-2} M, guardadas em frascos de cor ambar e a temperatura ambiente, apresentam comportamento inalterado quanto à sua

ação como agente extraente, por um período de pelo menos 18 dias.

Foi observado, no presente trabalho, por medidas espectrofotométricas, que soluções $4 \times 10^{-5} M$ de tetraciclina em álcool benzílico, guardadas em frascos escuros e a temperatura ambiente, por um período de duas semanas, apresenta, em leituras diárias, pico de absorção máxima no mesmo comprimento de onda, bem como igual absorbância. O mesmo fato não ocorre quando se trata de soluções de tetraciclina em água, ocorrendo também mudança de pH da solução aquosa. O tempo máximo em que as soluções de tetraciclina em água não se mostram alteradas, o que foi observado também por meio das medidas espectrofotométricas, foi de cerca de dois dias para soluções com pH = 6,0 e de sete dias para soluções com pH = 3,0, sendo a solução mantida em temperatura ambiente e em vidro de cor ambar.

A tetraciclina e a anidrotetraciclina são solúveis em água e em álcool benzílico, permitindo preparar soluções de concentração $10^{-2} M$. A dedimetilamino-tetraciclina é solúvel em álcool benzílico mas é insolúvel em água e, por essa razão, nas titulações condutimétricas, utilizou-se a dedimetilamino-tetraciclina dissolvida em metanol.

III.1.5 - Soluções de Elementos Lantanídios e Outras Soluções.

Soluções de cloreto de lantanídios - As soluções de cloreto de lantanídios (III), utilizadas nas titulações potenciométricas e condutimétricas, foram preparadas dissolvendo os seus óxidos, a quente, com ácido clorídrico.

Soluções de perclorato de lantanídios - Antes de preparar as soluções de perclorato de lantanídios(III), utilizadas na determinação da razão de distribuição, os óxidos respectivos foram previamente irradiados em fluxo de neutrons térmicos, correspondente a 10^{12} a 10^{13} n.cm⁻².s⁻¹ e por tempo de irradiação que variou de meia hora a 8 horas, dependendo das características nucleares dos radioisótopos dos elementos desejados. Para a irradiação tomou-se uma quantidade de óxido necessária ao propa

ro de 50 ml de solução 2×10^{-4} M em metal. O material foi colocado em envelope de papel-alumínio previamente limpo com etanol. Em seguida o envelope, contendo o óxido, foi colocado em um dispositivo apropriado e então submetido à irradiação com neutrons térmicos.

Após irradiação, os óxidos foram dissolvidos com gotas de ácido perclórico e o excesso de ácido foi eliminado por evaporação da solução, quase até secura. Em seguida o resíduo foi retomado com água saturada com o solvente orgânico.

A dissolução do óxido de cério exigiu, além do ácido perclórico, gotas de água oxigenada. A fim de garantir estado trivalente durante a extração, os funis de separação, contendo solução de cério(III), foram envolvidos com plástico escuro.

Solução de perclorato de sódio - A solução de perclorato de sódio, utilizada para controle da força iônica da fase aquosa, foi preparada a partir de ácido perclórico mais solução hidróxido de sódio, ou por dissolução de perclorato de sódio em água destilada pré-equilibrada com solvente orgânico, obtendo-se, em ambos os casos, uma solução de concentração 0,20M em NaClO_4 .

Soluções de hidróxido de sódio, ácido clorídrico e ácido perclórico - As soluções utilizadas nas titulações potenciométricas e no acerto de pH foram padronizadas pelos métodos usuais de padronização de soluções.

Soluções tampões para calibração do pHmetro - Foram preparadas soluções tampões de pH = 2,0; 3,0 e 4,0, a 20°C, de acordo com Lange⁽³⁴⁾, página 946. Biftalato de potássio e cloreto de potássio foram utilizados para o preparo dessas soluções.

III.2 - ENSAIOS PRELIMINARES.

III.2.1 - Escolha do Solvente Orgânico (Álcool Benzílico)

Este ensaio teve como finalidade escolher um solvente de

baixa constante dielétrica para extração somente do complexo não-carregado, bem como verificar se o solvente extrairia, por si só, os percloratos de lantanídeos.

Foi verificado que, além do álcool benzílico, os solventes ciclohexanol e o butanol podem ser utilizados no estudo da extração do complexo tetraciclina-lantanídeos, sendo que o ciclohexanol apresenta o problema de solidificação para temperatura abaixo de 25°C e o butanol apresenta odor desagradável.

Foi verificado, também, usando traçadores radioativos dos vários elementos, que os percloratos de lantanídeos, presentes em solução aquosa com pH variando de 1,55 a 10,55, não são extraídos no solvente orgânico álcool benzílico quando o solvente não contém tetraciclina.

III.2.2 - Escolha de Eletrólito Suporte NaClO₄.

Tornou-se necessário escolher o eletrólito suporte para manter constante a força iônica da fase aquosa. Os resultados obtidos por espectrofotometria, por Nastasi⁽¹¹⁾, mostram que os íons Na⁺, usados na forma de NaOH para acerto de pH, não formam complexos com o ligante tetraciclina.

No presente trabalho verificamos que o perclorato de sódio, dissolvido em água, não passa para a fase orgânica constituída pelo álcool benzílico. Usando soluções aquosas de pH variando de 1,40 a 4,20, e contendo traçador de sódio-24, constatamos que, após o equilíbrio da extração, a fase orgânica não apresentava atividade devida ao sódio-24, donde podemos concluir que também no álcool benzílico não há formação de compostos entre os íons sódio e a tetraciclina.

III.2.3 - Perdas nas Paredes dos Tubos.

Para examinar a variação de perdas dos lantanídeos nas paredes dos tubos de extração foi aplicado o método denominado de Fomin no

dificado por Guillaumont e Desiré⁽³⁵⁾, para o caso de uma solução de európio no intervalo de pH = 1,50 a 3,30, sendo que os demais lantanídeos comportam-se de maneira análoga nesse intervalo de pH por não haver formação de radiocoloides.

O método de Fomin modificado consiste em efetuar duas extrações e fazer o cálculo do balanço de material da quantidade de metal presente antes e depois da segunda extração.

Para tal ensaio foi usada uma solução contendo, como traçador, európio-152-154.

Após as duas extrações mencionadas verificou-se que a adsorção do metal nas paredes dos tubos de extração é desprezível para o cálculo da razão de distribuição ou percentagens de extração do metal, no intervalo de pH estudado.

III.2.4 - Escolha do Tempo de Equilíbrio.

Foi feito estudo para a escolha do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio entre as fases nas condições de força iônica da fase aquosa igual a 0,10 M NaClO_4 , no intervalo de pH adotado neste trabalho e temperatura de equilíbrio igual a 25°C. Os resultados relativos à razão de distribuição do metal mostraram que não há variação para diferentes tempos de agitação (5, 10, 20, 30, 60, 120, 180, 300, 615 minutos). Na determinação das constantes de equilíbrio foi escolhido o tempo de agitação de 30 minutos. Escolhendo esse tempo de agitação foi possível executar, em menos de seis horas, para cada lantanídeo, todas as etapas dos experimentos de extração (medida de pH, agitação, centrifugação, etc.), excluído o tempo de contagem, quando as fases já estavam separadas. Tal modo de operar contorna problemas que poderiam ocorrer com a eventual decomposição da tetraciclina na fase aquosa.

III.3 - IDENTIFICAÇÃO DE TIPOS DE COMPLEXOS FORMADOS ENTRE A TETRACICLI- NA E OS LANTANÍDIOS, EM MEIO AQUOSO.

Como foi dito anteriormente, para determinar as constantes de equilíbrio dos complexos é preciso saber inicialmente a fórmula química desses complexos. Foi feita então essa identificação aplicando o método de extração com solventes, executada nas mesmas condições em que foram determinadas as constantes de equilíbrio, bem como pelo método de titulações condutimétricas.

III.3.1. - Identificação da Formação de Complexos do tipo MA_n pelo Método de Extração com Solventes.

Para verificar se os complexos formados entre a tetraciclina e lantanídeos são mononucleares ou polinucleares foram determinadas as razões de distribuição D do metal lantanídeo (térbio), mantendo a concentração da tetraciclina constante e variando a concentração do metal para vários valores paramétricos do pH.

Os resultados obtidos para as razões de distribuição correspondentes aos diversos valores de pH e de metal são apresentados no gráfico da Figura III.1.

O teste estatístico F aplicado ao conjunto de valores obtidos experimentalmente, mostrou que as retas que podem ser traçadas, considerando as quatro concentrações de metal, são coincidentes ao nível de confiança de 95%, indicando que as razões de distribuição D não dependem da concentração do metal, entre 10^{-5} a 10^{-4} M. Portanto, podemos concluir que os resultados obedecem a equação do tipo (II.16), não havendo formação de complexos polinucleares.

Uma vez verificado que os complexos formados entre tetraciclina e lantanídeos são mononucleares, a segunda etapa de identificação consistiu em saber se o complexo formado é da fórmula MA_n , $MA_n(OH)_p$ ou $MA_n(OH)_p(HA)_r$.

Para tal verificação foram determinadas as razões de distribuição do metal em função do cologaritmo da concentração do ligante livre (pA), nas mesmas condições experimentais em que foram determinadas as constantes de equilíbrio e para duas concentrações diferentes de tetraciclina.

Os valores de pA são calculados usando a fórmula (II.30). Os resultados de $\log D$ em função de pA , para o caso do tório, são apresentados no gráfico (curva de distribuição) da Figura III.2.

A Figura III.2 mostra que a razão de distribuição, D , é uma função apenas de pA , para diferentes concentrações de tetraciclina utilizadas, obedecendo a equação (II.26). O mesmo fato foi verificado também para o caso dos lantanídeos európio e túlio, indicando a formação dos complexos MA_n .

III.3.2 - Identificação de Tipos de Complexos Formados entre Tetraciclina e Lantanídeos, pelo Método de Titulações Condutimétricas.

Estas titulações foram executadas à temperatura de 25°C. O volume da solução usada foi de 30 ml. A solução titulante foi adicionada de 1 ml em 1 ml. Para manter a relação de linearidade entre a condutância e o volume titulante, os valores das condutâncias foram corrigidos multiplicando por $(V+v)/V$ onde V é o volume inicial, igual a 30 ml, e v é o volume do titulante adicionado,

Os resultados dessas titulações condutimétricas, que indicam a formação das espécies MA , MA_2 e MA_3 , estão na Figura III.3. A curva A da Figura III.3 mostra a formação da espécie 1:1 (um íon lantânio para um íon de tetraciclina) e 1:2. Na curva B da mesma Figura vemos que há formação de espécies 1:1 e 1:3. Na curva A da Figura III.3 não foi possível determinar a relação metal-ligante igual a 1:3 bem como a relação 1:2 na curva B, pois não há variação significativa das me

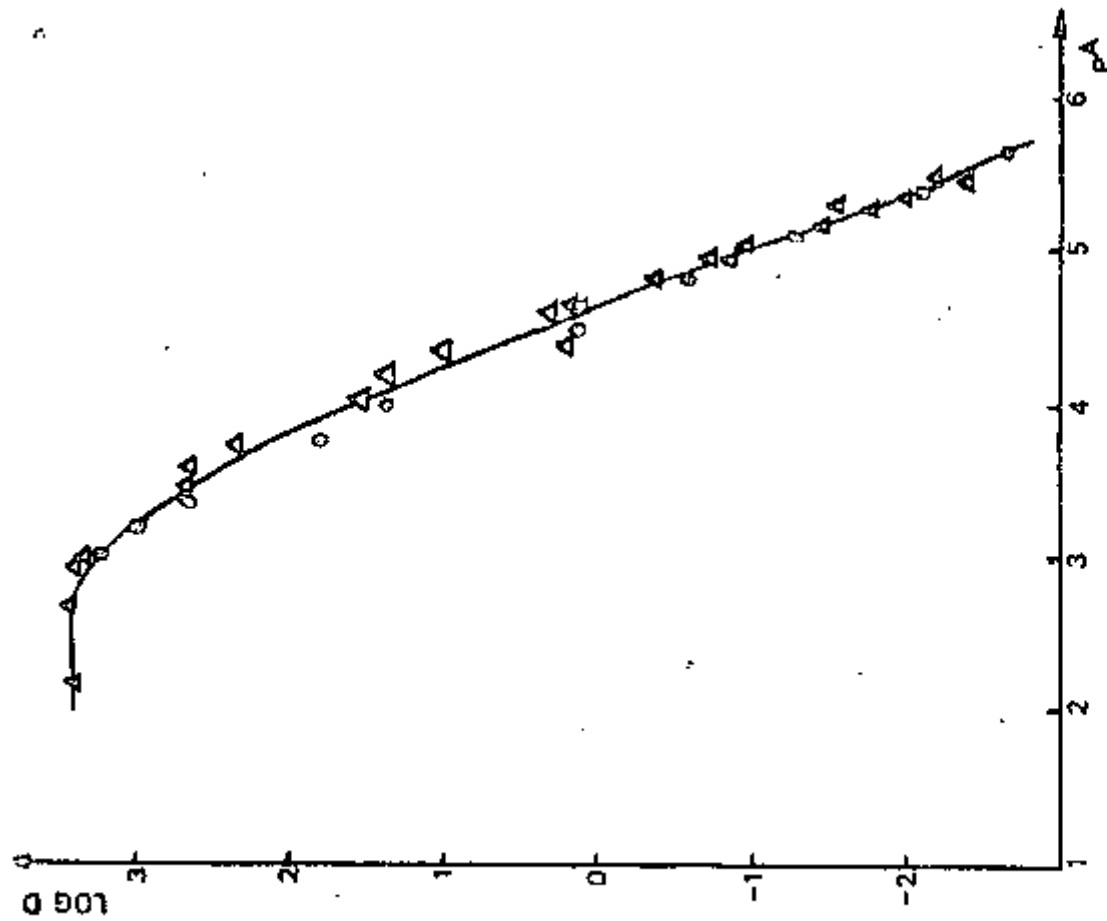


FIGURA III.2 - GRÁFICO DA CURVA DE DISTRIBUIÇÃO DO TÉRBIO, PARA DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE TETRACICLINA (C_0): (Δ): $0,01M$; (\circ): $0,005M$ e $[Tb] = 2 \times 10^{-5}M$.

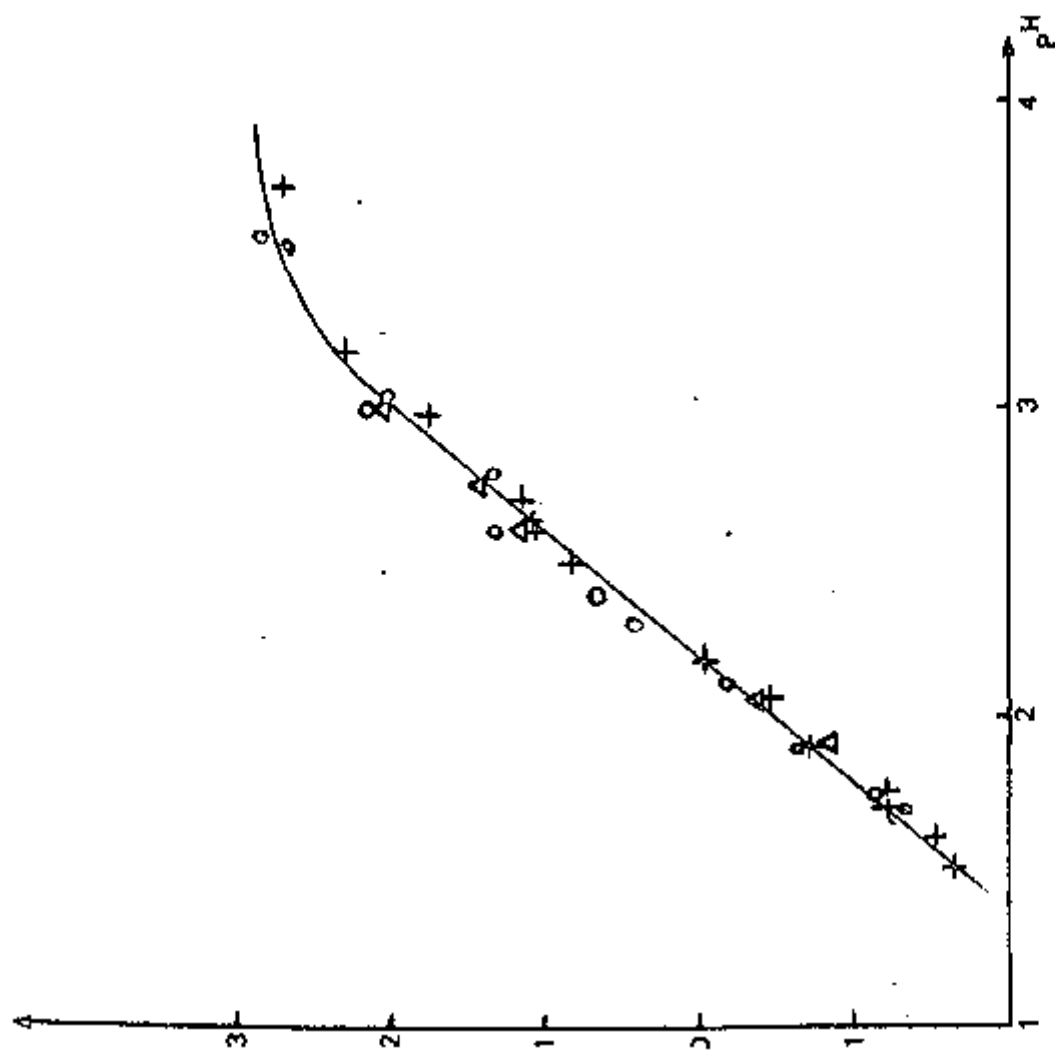


FIGURA III.1 - GRÁFICO DE LOG D EM FUNÇÃO DE PH, PARA $[TC] = 0,01M$ E DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE TÉRBIO: (Δ): $10^{-5}M$; (\circ): $2,0 \times 10^{-5}M$; (\times): $4,0 \times 10^{-5}M$ e (\circ): $10^{-4}M$.

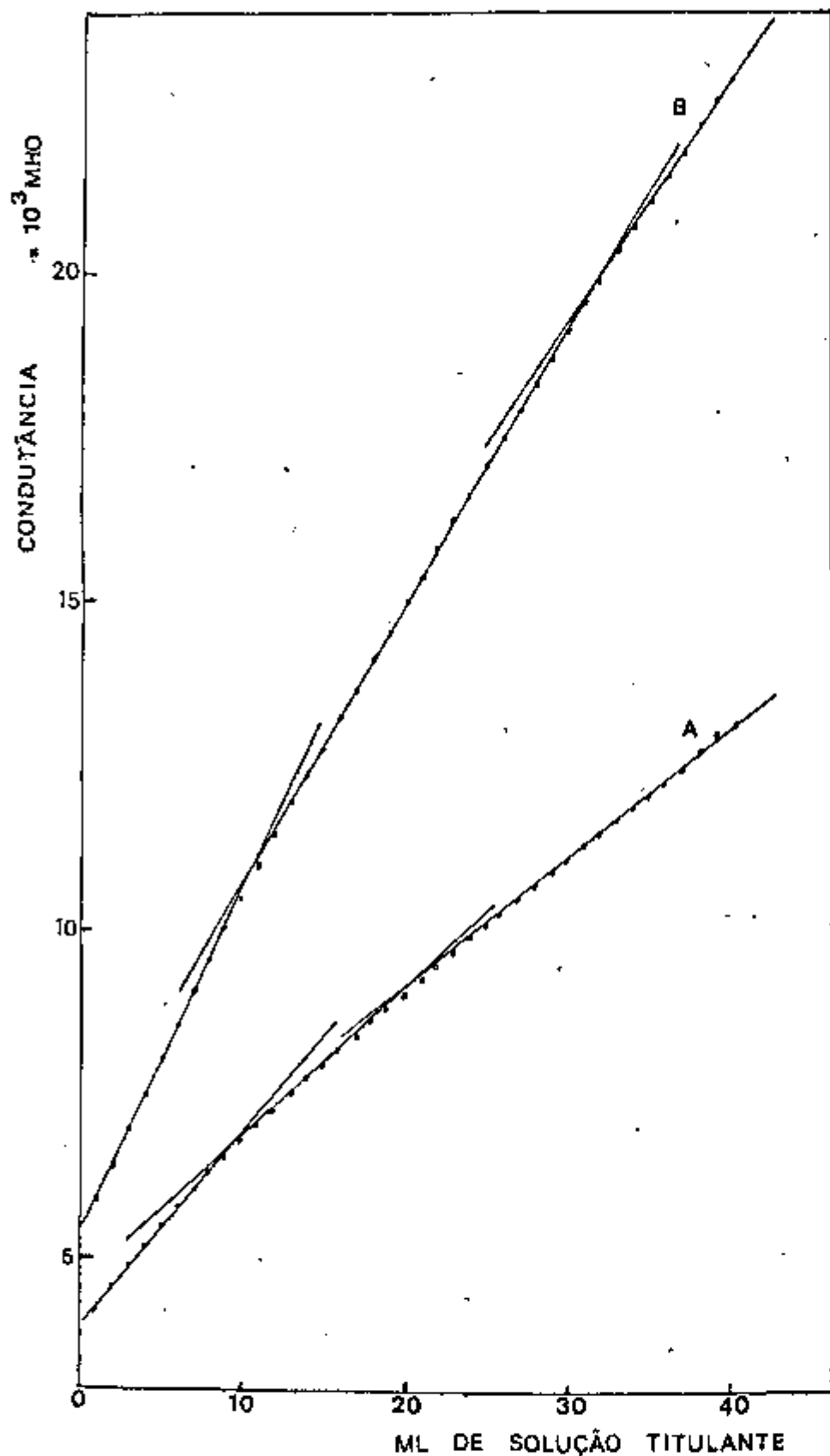


FIGURA III.3 - TITULAÇÕES CONDUTIMÉTRICAS.

A - 10 ml de LaCl_3 0,01M + 20 ml água. Titulação com solução de tetraciclina 0,01M.

B - 30 ml de solução de tetraciclina 0,01M. Titulação com LaCl_3 0,01M.

didadas de condutância nos pontos de equivalência.

III.4 - DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO E POSIÇÃO DE COMPLEXAÇÃO NA TETRACICLINA.

III.4.1 - Determinação das Constantes de Dissociação da Tetraciclina.

As constantes de dissociação macroscópicas, necessárias para o cálculo da concentração do ligante livre por aplicação da fórmula (II.30), foram determinadas pelo método potenciométrico, nas condições experimentais adotadas para a determinação das constantes de equilíbrio, isto é, força iônica 0,10M em NaClO₄ e temperatura de 25°C. Os métodos de cálculos utilizados para tais determinações basearam-se nos trabalhos de Silva e Dias⁽¹¹⁾.

Na Tabela III.I estão os resultados obtidos no presente trabalho bem como os resultados reportados na literatura, para comparação.

III.4.2 - Determinação da Posição de Complexação dos Lantanídeos na Molécula de Tetraciclina.

Como a tetraciclina apresenta três constantes de dissociação e três átomos de hidrogênio substituíveis, torna-se necessário verificar qual a posição de complexação do íon lantanídeo na molécula de tetraciclina.

Dessa maneira foi feita a titulação potenciométrica da tetraciclina e obtidas as curvas de titulação apresentadas na Figura III.4.

TABELA III.1

RESULTADOS DAS CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO MACROSCÓPICA DA TETRACICLINA.

pK_1	pK_2	pK_3	Força Iônica (I)	Temperatura °C	Referência
3,35	7,82	9,57	I=0,01M	20	(13)
3,30	7,68	9,69	I=0	25	(20)
3,33	7,75	9,61	I≠0	25	(20)
3,42	7,52	9,07	I=0,1 M KNO_3	25	(11)
3,69	7,63	9,24	I=0,01 M	30	(10)
3,33	7,70	9,50	I=0,01 M	25	(12)
3,39	7,44	8,85	I=0,10 M $NaClO_4$	25	no presente trabalho

Nessa Figura podemos observar que, quando se efetua a titulação da solução da tetraciclina contendo o íon lantânio, com hidróxido de sódio, ocorre aumento do valor de pH menos pronunciado do que quando se faz a titulação sem o lantânio estar incorporado à molécula de tetraciclina, indicando que há formação de complexos ⁽³⁶⁾.

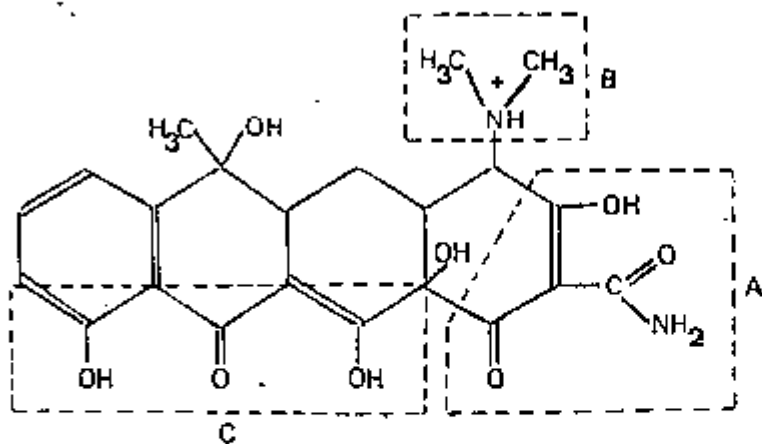
A curva de titulação da solução de tetraciclina, sem o metal, apresenta uma nítida inflexão correspondente à neutralização do primeiro hidrogênio, a $\text{pH} = 5,50$, mas o segundo ponto de inflexão correspondente à completa neutralização do segundo hidrogênio é difícil de ser determinado, pois a diferença $\text{pK}_3 - \text{pK}_2$ é muito menor que 4. Quando a relação entre as constantes de dissociação é menor que 10^4 , o ponto de inflexão não pode ser determinado como exatidão ⁽³⁷⁾. Entretanto, pelos resultados da Figura III.4, podemos notar que a formação do complexo já ocorre para pH menor que 5,50, isto é, com a dissociação do hidrogênio do grupo que apresenta a constante de dissociação termodinâmica $\text{pK}_1 = 3,30$.

A posição de complexação na molécula de tetraciclina com lantanídeos foi também investigada por titulações condutimétricas. Para isso, além do ligante tetraciclina (TC), foram utilizados dois outros derivados da tetraciclina, isto é, anidrotetraciclina (ATC) e a dedimetilamino-tetraciclina (DTC).

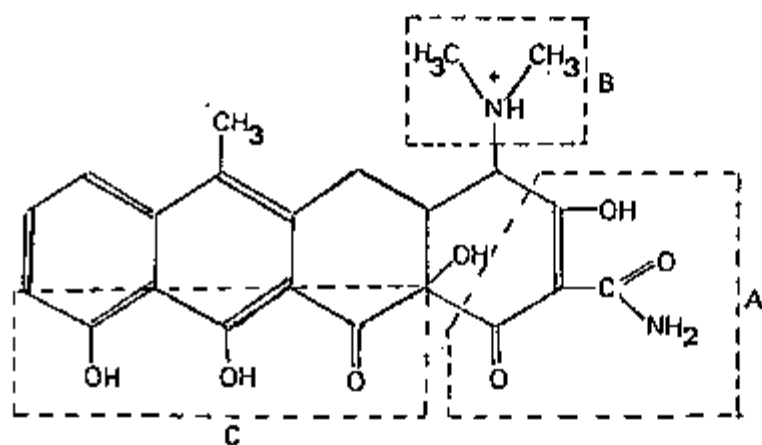
As estruturas dessas três tetraciclinas estão apresentadas na Figura III.4.a.

A tetraciclina (TC) e a anidrotetraciclina (ATC) foram tituladas em solução aquosa e a dedimetilamino-tetraciclina (DTC) foi titulada em solução de metanol, pois esse derivado é pouco solúvel em água.

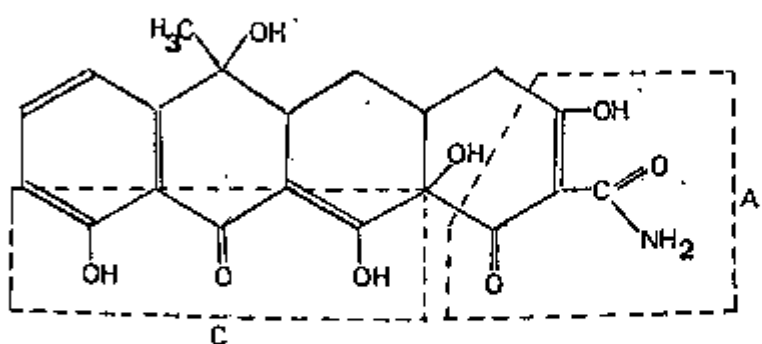
Os resultados das titulações condutimétricas da solução de cloreto de lantânio com a tetraciclina ou com a dedimetilamino-tetraciclina ou com a anidrotetraciclina indicam a formação de espécies com



TETRACICLINA (TC)



ANIDROTETRACICLINA. (ATC)



DEDIMETILAMINO-TETRACICLINA(DTC)

FIGURA III.4.a - ESTRUTURAS DAS TRÊS TETRACICLINAS USADAS

NESTE TRABALHO (5)

a relação metal:ligante iguais a 1:1, 1:2 e 1:3.

Dalí podemos concluir que o lantânio não se coordena através do nitrogênio do grupo B (dimetilamina) da tetraciclina (Vide as estruturas destes compostos Figura III-4, a pois a DTC não apresenta este grupo).

Pelo método de extração com solventes, verificamos que os compostos formados com os ligantes anidrotetraciclina (ATC) e dedimetilamino-tetraciclina (DTC) podem ser também extraídos no álcool benzílico, confirmando que o metal não se coordena através do grupamento B (cátion amônio) da tetraciclina pois o ligante dedimetilaminotetraciclina, sem esse grupamento, apresentou o complexo extraível no solvente orgânico álcool benzílico.

Foi feito também estudo por intermédio dos espectros de absorção no infra-vermelho do cloridrato de tetraciclina e do composto lantânio-tetraciclina, dissolvidos ambos em Nujol.

O composto lantânio-tetraciclina, no estado sólido, foi obtido conforme Baker e Brown⁽⁵⁾, adicionando-se o cloridrato de tetraciclina a uma solução de cloreto de lantânio em metanol, na proporção metal:ligante igual a 1:3 e depois adicionando a trietilamina como base, dando, em uma preparação, o pH final correspondente a 3,0 e, em outra, pH igual a 4,5. A solução foi em seguida colocada em agitação durante 15 horas, sob pressão positiva de nitrogênio gasoso. O precipitado formado, após a agitação, foi lavado com metanol e depois filtrado em funil de Büchner. O metanol utilizado foi previamente saturado com nitrogênio gasoso para eliminar o oxigênio dissolvido. A secagem do composto obtido foi feita em dessecador sob vácuo e a temperatura ambiente.

Os espectros de absorção, no infra-vermelho, do composto lantânio-tetraciclina, preparado conforme descrito acima, e do cloridrato de tetraciclina, apresentaram as seguintes características:

- a) tanto o cloridrato de tetraciclina, como o composto lantânio-tetraciclina, apresentam diversas bandas de absorção, com as mesmas fre

quências, no intervalo de 200 a 1500 cm^{-1} .

b) Os compostos de lantânio-tetraciclina obtidos a pH igual a 3,0 e 4,5 são os mesmos e ambos apresentam na sua composição moléculas de água. A presença de moléculas de água nos complexos sólidos de tetraciclina foi também constatada por Baker e Brown⁽⁵⁾.

c) O cloridrato de tetraciclina apresenta três bandas com as frequências 1580, 1610 e 1670 cm^{-1} (Vide Figura III.5) e que desaparecem no espectro do composto lantânio-tetraciclina, aparecendo uma banda larga nessa região, de frequência de aproximadamente 1600 cm^{-1} . (Vide Figura III.6). Como a absorção correspondente à frequência de aproximadamente 1600 cm^{-1} é devida à vibração do grupo -C=O , podemos concluir que o lantânio se liga à molécula da tetraciclina através do grupamento A de tricarbonilmetano, que apresenta o logaritmo da constante de dissociação termodinâmica igual a 3,30.

Baseando nos resultados de titulações potenciométricas, titulação condutimétrica e extração com solventes, usando além da tetraciclina os dois derivados (anidrotetraciclina e dedimetilamino-tetraciclina), bem como as informações colhidas com auxílio dos espectros de absorção no infra-vermelho, do composto lantânio-tetraciclina, no estado sólido, concluímos pois que a complexação dos lantanídeos com a molécula da tetraciclina, em soluções de pH menor que 5,50, ocorre na posição cujo logaritmo da constante de dissociação termodinâmica é igual a 3,30.

Williamson e Everett⁽³⁸⁾, mostraram, pela técnica de ressonância magnética nuclear, que os íons Nd^{3+} , Tb^{3+} , V^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , La^{3+} , Ca^{2+} e Mg^{2+} , ligam-se na molécula de tetraciclina pelo grupamento tricarbonilmetano, o que confirma os nossos resultados obtidos por potenciométrie, condutimétrie, extração com solventes e espectros de absorção no infra-vermelho.

III.5 - DETERMINAÇÃO DA RAZÃO DE DISTRIBUIÇÃO D' DA TETRACICLINA ENTRE ÁLCOOL BENZÍLICO E ÁGUA COM FORÇA IÔNICA IGUAL A 0,10M NaClO_4 .

As medidas das razões de distribuição D' da tetraciclina en

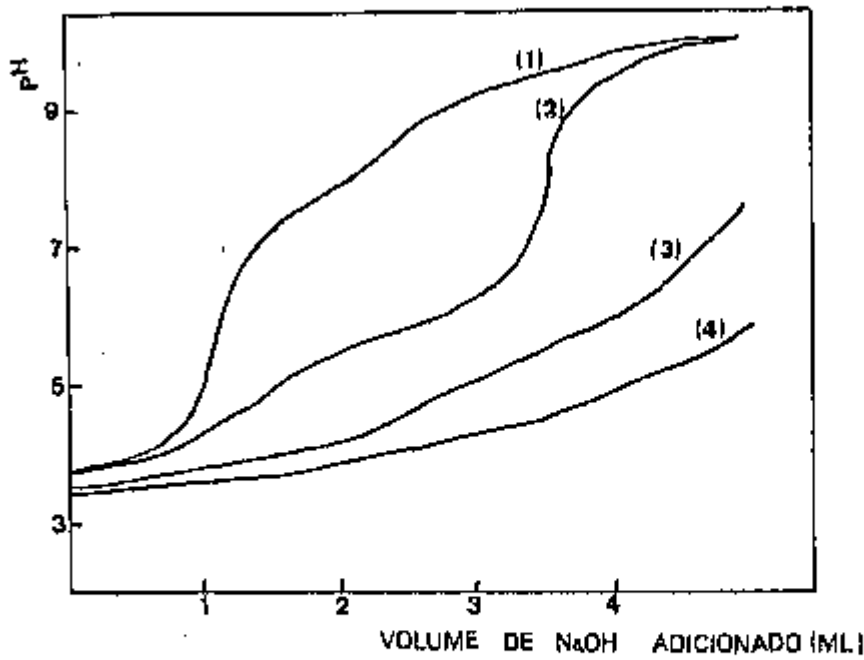


FIGURA III.4 - CURVAS DE TITULAÇÃO DA TETRACICLINA COM E SEM ÍONS LANTÂNIO. RELAÇÃO La:TC:(1)-0:1;(2)-1:1;(3)-2:1;(4)-3:1.

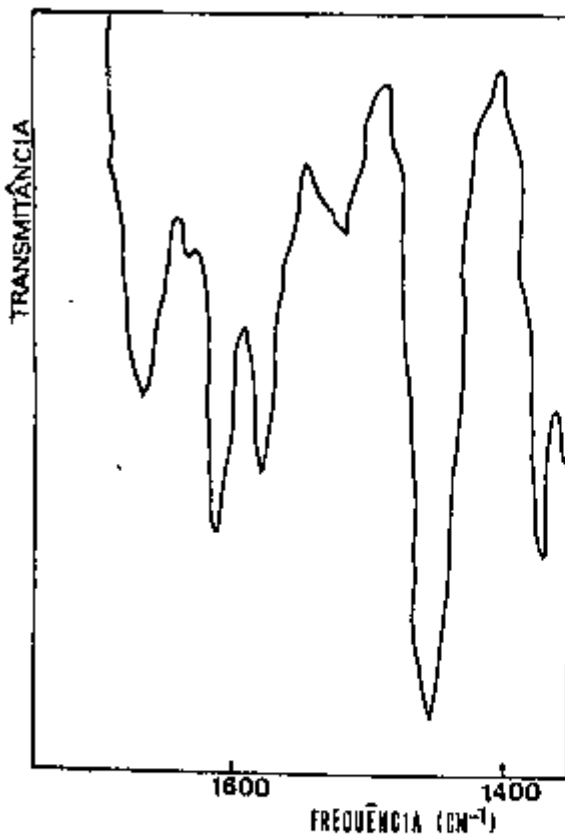


FIGURA III.5 - PARTE DO ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO CLORETADO DE TETRACICLINA.

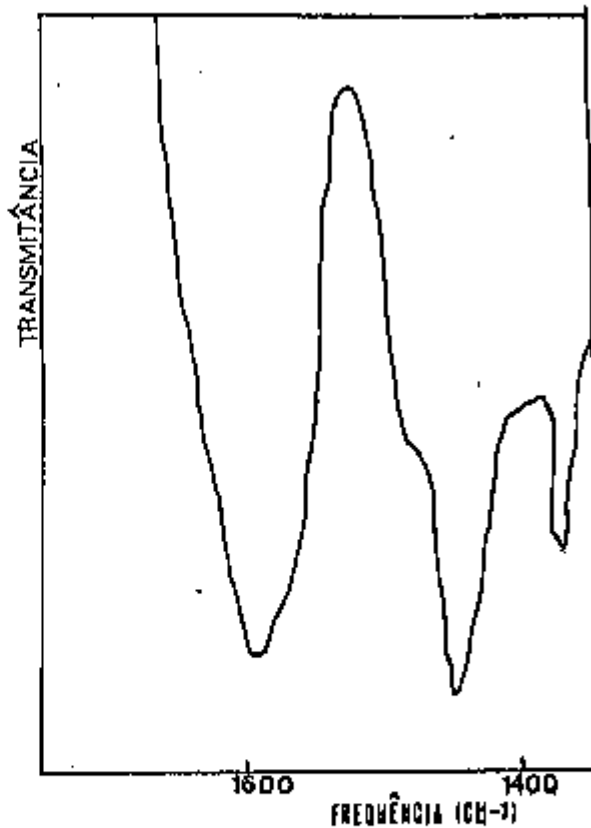


FIGURA III.6 - PARTE DO ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO COMPOSTO La-TC.

tre as duas fases tornam-se necessárias para uso no cálculo da concentração do ligante livre A, aplicando a fórmula (II.30).

Essa determinação foi efetuada nas mesmas condições em que foram determinadas as razões de distribuição dos lantanídeos, para cálculo das constantes de equilíbrio dos complexos.

A medida da concentração de tetraciclina, presente nas duas fases, após o equilíbrio, foi feita por método espectrofotométrico.

Para isto, inicialmente, foram traçadas duas curvas de calibração do espectrofotômetro (absorbância em função da concentração de tetraciclina), para as medidas de concentração da tetraciclina na fase aquosa e orgânica. O pico de absorção medido foi aquele localizado em 360 nanômetros.

Para a medida da concentração de tetraciclina presente na fase aquosa, foi verificada que, para soluções de pH menor que 2,50, a absorbância independe do pH e, por isso, após a separação das duas fases, alíquotas da solução da fase aquosa foram tomadas para diluições e acerto de pH para valores menores que 2,50.

Foi feita a determinação das razões de distribuição D' , para concentração total da tetraciclina variando de $8 \times 10^{-6} M$ a $8 \times 10^{-3} M$, tendo sido verificado que, nesse intervalo, D' independe da concentração de tetraciclina.

Os resultados dessa determinação estão na Figura III.7.

III.6 - DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE ESTABILIDADE DOS COMPLEXOS DE TETRACICLINA COM LANTANÍDIOS.

III.6.1 - Procedimento Experimental para Determinação da Razão de Distribuição do Metal em Função de pH.

As condições experimentais escolhidas para essas determinações

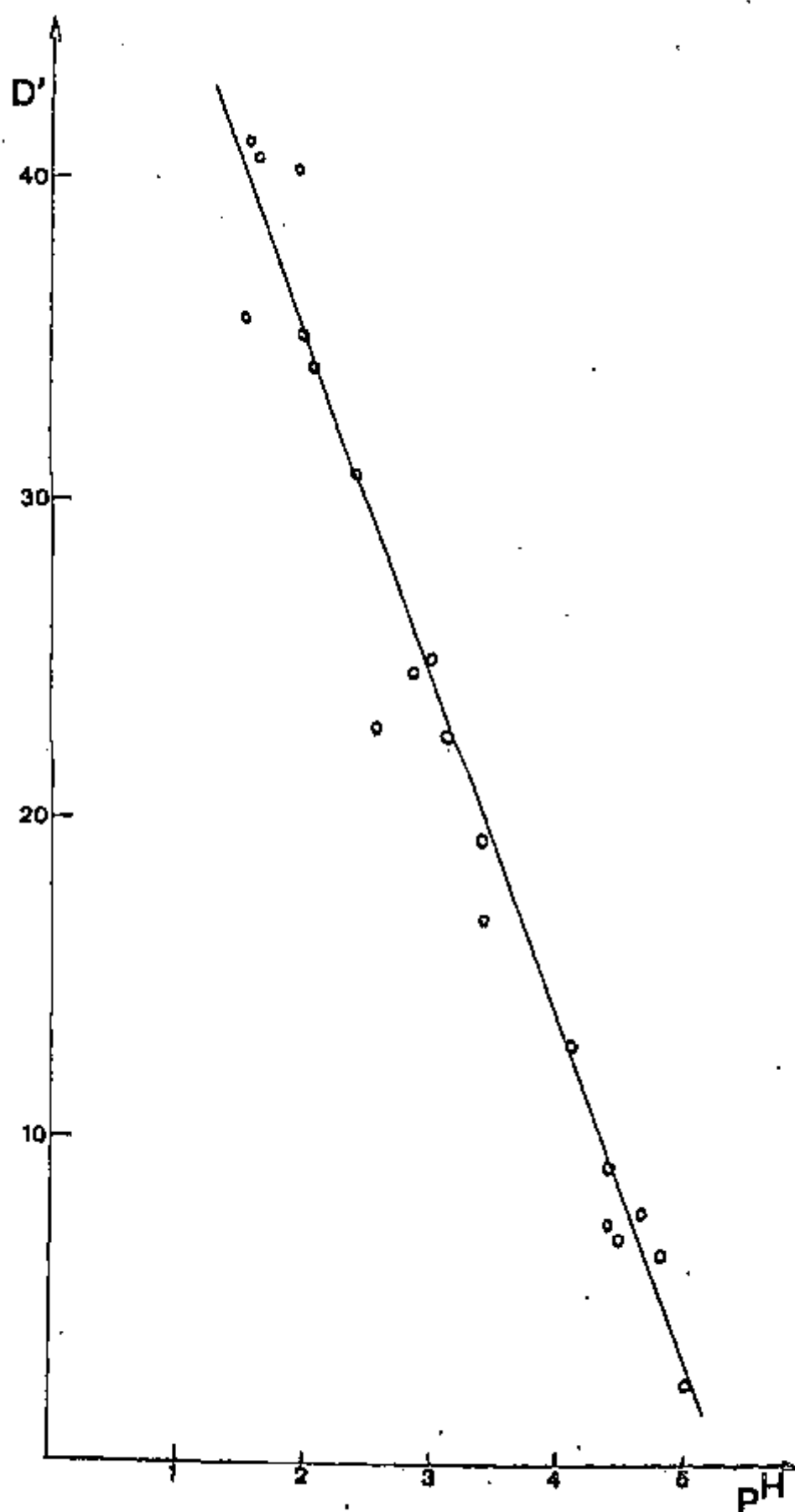


FIGURA III.7 - GRÁFICO DA RAZÃO DA DISTRIBUIÇÃO DA TETRACICLINA
ENTRE SOLUÇÃO AQUOSA DE NaClO₄ 0,10M E ÁLCOOL
BENZÍLICO, EM FUNÇÃO DO pH DA FASE AQUOSA.

ções são aquelas em que os ensaios preliminares mostraram a formação de complexos mononucleares do tipo MA_n , com $n=1,2$ e 3 .

Num funil de separação são adicionados 5 ml da fase orgânica constituída de tetraciclina dissolvida em álcool benzílico e 5 ml da fase aquosa com força iônica $0,10M NaClO_4$, contendo os radioisótopos do elemento em estudo. Os solventes, orgânico e aquoso, utilizados, são mutuamente saturados, conforme explicado anteriormente. A concentração da tetraciclina, no solvente orgânico, C_o , variou de 10^{-3} a $10^{-2}M$ e a do metal na água, C_M , de 10^{-5} a $10^{-4}M$.

Para obter soluções aquosas de diferentes pHs, indo de 1,50 a aproximadamente 4,50, são adicionadas soluções $0,2M$ de ácido perclórico ou de hidróxido de sódio, conforme o caso. Os funis de separação são fechados e agitados por 30 minutos, à temperatura de $25,0 \pm 0,59C$. Para evitar perda de material durante a agitação, são usados funis de separação com tampas esmerilhadas e, antes de colocar no banho termostático, as tampas são seladas com fitas isolantes.

Depois da agitação é medido o pH da fase aquosa. A separação das fases é feita por centrifugação. Para a medida da radioatividade são tomadas alíquotas de 1 ml de cada uma das fases e transferidas para os tubos de contagens. Foi utilizada a mesma pipeta para tomada de alíquotas da fase aquosa e orgânica. Para evitar que o sobrenadante entrasse em contato com a pipeta, o sobrenadante que restava após a centrifugação, foi eliminado por absorção com algodão antes de tomar-se a alíquota da fase inferior.

As correções devido ao tempo de decaimento tornaram-se necessárias porque nem todos os radioisótopos escolhidos para medida de atividade são de meias-vidas longas. Tais correções são feitas pelo próprio programa em linguagem BASIC, preparado para o minicomputador HP 2100A, ligado ao multianalisador^(38a). Os fotopicos e as meias-vidas dos radioclementos escolhidos para a medida das atividades estão no Apêndice II.

Os fotopicos foram escolhidos de modo a não apresentar interferências provocadas por picos de outros radioisótopos de mesmo elemento. Não foram colhidos dados quando a percentagem de tempo morto, do equipamento de contagem, era maior que 30%. Ensaios preliminares haviam mostrado que com tempos mortos menores que 30%, não há necessidade de efetuar correções nas contagens, devidas a esse tempo morto.

Os tempos de contagem das alíquotas, na maioria dos casos, foram de dez minutos. Quando as alíquotas das fases aquosas ou orgânicas apresentaram baixa atividade, isto é, para extrações efetuadas com baixos ou altos valores de pH, foram feitas contagens superiores a dez minutos.

Foram feitas as correções devidas de volume de fase aquosa, alteração essa devida à adição de soluções de hidróxido de sódio ou de ácido perclórico, feita com a finalidade de obter soluções aquosas de pHs diferentes.

Os resultados das contagens das fases orgânica e aquosa, necessários para determinação das razões de distribuição dos lantanídeos, nas condições descritas, estão no Capítulo IV.

CAPÍTULO IV

MODELO PARA O CÁLCULO DAS CONSTANTES PELOS QUATRO MÉTODOS.

IV.1 - MODELO DE CÁLCULO.

Nesse Capítulo será apresentado o modelo de aplicação dos dados experimentais às várias fórmulas e relações, para obtenção dos valores das constantes de estabilidade pelos quatro métodos mencionados. Serão usados os dados do elemento tório, como exemplo típico.

A razão de distribuição D do metal é determinada calculando-se o quociente da atividade do radioisótopo do elemento em estudo, na fase orgânica, I_o , pelo valor da atividade do mesmo radioisótopo na fase aquosa, I_a . Os valores de pA são calculados substituindo, na equação (II.30), os valores dos pH_s , o valor de $pK_{HA} = 3,39$, os valores de D' tirado da Figura III.7 e o valor de C_o , concentração inicial da tetraciclina na fase orgânica.

Os resultados de $I_o \pm \sigma_o, I_a \pm \sigma_a$, em função de pA , obtidos para todos elementos lantanídeos, excluindo o promécio estão nas Tabelas (IV.1) a (IV.14).

IV.1.1. Cálculo das Constantes pelo Método do Número Médio de Ligantes.

Na Figura III.2 temos o gráfico de $\log D$ em função de pA , para o caso do tório. Nessa Figura a curva em linha cheia é traçada usando o polinômio que melhor se ajusta aos dados obtidos experimentalmente, polinômio esse determinado pelo método dos mínimos quadrados.

TABELA IV.1

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O LANTÂNIO

pA	Atividades (cpm)*			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I _o	σ _o	I _a	σ _a
5,290	39,2	13,4	67 033,8	87,7
5,290	39,2	13,4	66 574,1	87,4
5,067	112,2	13,4	51 332,5	76,9
4,954	215,9	11,7	51 854,7	75,5
4,839	538,2	14,9	50 891,0	72,6
4,499	2 591,3	26,0	153 989	132,3
4,499	2 597,7	20,7	48 173,6	71,4
4,328	9 753,1	37,5	147 246	128
4,327	5 636,9	27,1	44 445,6	68,8
4,269	10 668,1	36,1	54 940,7	79,1
4,097	16 066,6	42,9	51 536,2	77,2
4,097	11 394	36,2	28 309,2	55,7
4,038	48 791,6	72,7	157 944	129,6
3,981	21 577,9	48,9	44 373,2	25,5
3,807	101 897	103	108 396	107,8
3,806	26 353,1	52,9	14 190,6	40,6
3,689	36 938	62,7	16 036,7	45,5
3,630	144 159	122	70 436,8	87,7
3,455	37 799,8	62,8	2 862,2	16,9
3,388	50 719,8	72,4	2 028,7	10,6
3,222	210 274	147,7	11 755,7	40,7
3,108	53 855,4	74,9	794,9	16,3
3,108	210 290	147,5	5 053,2	30,9
2,992	162 117	129,1	2 535,3	26,2
2,769	220 435	151,5	1 521,7	24,3
2,717	53 585	74,8	126,2	17,6
2,668	54 250,4	75,2	75,7	17,6
2,470	167 504	131,4	369,7	21,6
2,470	162 395	129,6	358,0	21,7
2,268	168 558	132,2	259,9	21,6
2,178	164 192	130,8	233,6	21,7
2,091	164 748	131,5	213,0	21,9
2,016	165 925	131,7	213,4	22,0

* Contagens por minuto.

TABELA IV.2

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O CÉRIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I _o	σ _o	I _a	σ _a
5,403	30,6	12,2	38 265,4	66,4
5,290	106,5	14,5	40 433,2	67,9
5,236	28,3	9,40	30 839,1	59,1
5,121	162,1	14,6	40 621,7	65,4
5,068	224,6	12,6	37 965,6	63,2
4,954	286,5	15,1	37 931,3	63,6
4,954	366,7	15,3	40 577,8	65,7
4,839	297,3	10,7	30 621,9	58,4
4,557	1 512,5	15,4	29 568,5	56,5
4,557	2 586,4	21,4	38 318,3	64,2
4,384	6 423,5	21,7	34 519,3	43,8
4,328	6 449,7	29,6	32 055,3	43,6
4,328	3 962,7	21,9	25 454	52,2
4,269	5 904,9	26,0	24 102,9	50,4
3,980	21 137,6	48,1	18 285,1	34,1
3,864	34 203	43,1	8 551,1	24,4
3,864	31 672,3	41,6	10 332	17,6
3,807	33 455	59,6	6 696,3	23,2
3,689	37 824,5	45,2	4 766	14,9
3,515	29 028,8	54,7	1 843,7	16,6
3,281	38 878,1	63,9	782,8	12,6
3,281	42 659	47,8	496,1	11,8
3,222	30 667,4	56,1	521,9	11,8
3,050	39 278,6	64,3	626,1	12,5
3,050	40 107,9	64,9	161,3	11,2
2,992	31 512,9	56,9	126,3	10,0
2,938	30 732,9	56,2	34,7	9,6
2,518	31 211,6	56,6	112,6	10,0
2,424	30 771,7	56,2	59,6	9,8
2,424	30 962,1	56,4	35,9	9,6
2,383	31 210,2	56,6	24,4	9,6
2,343	32 531,3	57,8	16,6	9,6

TABELA IV.3

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O PRASEODÍMIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,403	16,6	4,1	14 363,2	119,8
5,403	44,9	5,4	19 414,7	68,4
5,236	76,9	5,7	19 234,0	66,5
5,236	296,0	19,5	191 799,0	147,8
5,179	257,0	16,0	14 961,0	122,3
4,954	373,0	19,3	14 596,0	120,8
4,954	290,9	7,5	19 146,0	68,2
4,785	5 083,7	24,5	184 960	145,3
4,669	1 906,4	15,1	17 650,8	45,7
4,557	3 126,0	55,9	22 358,9	149,5
4,557	3 244	56,9	21 850,7	147,8
4,384	6 257,9	26,5	13 253,4	39,2
4,269	69 803,3	86,5	123 922	118,5
4,155	15 014	122,5	10 924,2	104,5
4,155	92 717,1	99,5	114 954	113,4
4,155	11 928,4	36,5	7 418,3	29,0
3,923	145 640	124,4	51 085,7	77,2
3,806	18 092,1	44,6	1 934,1	15,9
3,806	17 746,0	133,2	6 853,6	82,8
3,689	24 669,0	157	1 147,4	33,8
3,456	106 632	123,7	3 540,0	34,3
3,456	26 801,0	163,7	103,8	10,2
3,456	19 866,0	66,7	307,6	5,9
3,086	19 877,3	66,5	67,1	4,9
3,050	111 172	126,7	605,4	27,8
2,939	101 481	120,4	441,8	26,3
2,769	211 966	153	353,7	21,4
2,609	208 996	153,6	260,9	21,3
2,567	102 988	120,8	153,5	19,7
2,383	107 923	105,5	48,5	19,1
2,343	100 725	103,8	75,4	19,4
2,302	105 632	106,7	81,8	19,5

TABELA IV.4

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O NEODÍMIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,513	107,1	10,5	63 986,5	84,8
5,290	133,2	10,0	41 253	66,8
5,179	228,1	11,1	64 017,7	81,5
5,179	237,6	10,6	41 713,6	66,2
4,897	1 327,5	15,3	61 545	115,8
4,839	1 637,6	15,8	39 981,4	65,4
4,785	2 144,6	17,4	42 704,9	67,6
4,612	7 959,1	29,9	56 594,5	76,9
4,328	18 241,6	43,8	23 916,5	50,0
4,038	31 345,9	57,0	10 782,1	34,4
4,038	50 040,4	71,5	15 568,7	41,0
3,807	63 122,8	80,2	3 497,3	21,4
3,689	39 935	64,0	1 948,9	17,0
3,456	65 155,4	81,5	883,3	14,0
3,341	67 234,1	82,7	413,9	12,1
3,222	41 774,2	65,5	134,0	7,7
3,222	28 454,9	54,2	89,1	10,6
2,992	66 559,5	116,3	126,8	10,9
2,470	66 634,5	120,3	47,2	7,5
2,769	66 625,5	118,3	42,0	3,9
2,383	67 242,5	121,4	37,8	4,6

TABELA IV.5

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O SAMÁRIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,758	633,1	13,7	404 131	211,8
5,513	1 528	16,7	453 765	225,2
5,480	1 622,8	17,1	416 433	214,5
5,368	3 246,6	21,3	409 706	213,9
5,236	3 582,1	21,9	398 677	208,6
5,140	7 031	29,1	385 927	199,6
5,121	14 851	40,2	534 046	245,1
4,971	14 837,3	40,7	403 709	210,6
4,897	50 941,7	72,5	509 676	235,5
4,669	71 970,8	86,0	338 270	189,2
4,570	87 349,6	95,8	329 391	186,9
4,557	256 281	161,3	316 348	179,4
4,384	200 046	143,1	207 694	148,5
4,269	483 694	221,6	96 732,9	101
4,224	264 514	168,1	160 130	131,6
4,097	338 295	187,7	75 456,6	89,7
4,047	348 369	193,6	82 729,3	95,1
3,923	569 067	240,8	13 129,5	38,6
3,872	399 404	208	34 408,4	62,5
3,756	408 935	211,7	18 204,4	46,4
3,689	400 009	204,7	9 946,6	34,3
3,582	417 938	213,4	7 959,6	31,8
3,409	426 440	310,4	3 092,9	22,3
3,351	427 482	360,6	2 841,9	21,7
3,341	452 877	213,1	918,7	14,8
3,293	429 432	310,9	2 187,2	20,1
3,281	319 342	179,8	1 001,6	15,1
3,163	322 819	180	665,1	13,8
2,992	592 815	248,7	364	13,1
2,909	433 249	311,6	584,7	14,9
2,769	418 749	210,1	203,7	8,8
2,470	555 029,8	710	195,2	9,1
2,383	323 192	181,6	169,6	12,4

TABELA IV.6

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O EURÓPIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,710	121,9	8,4	66 985,1	83,7
5,688	136,7	6,9	67 549,6	83,4
5,513	295,5	10,8	66 547,5	83,3
5,466	292,8	8,9	66 382,5	83,6
5,352	549,7	11,6	66 130,0	89,8
5,346	223,6	8,7	66 546,4	85,3
5,280	421,2	11,3	67 078,4	84,2
5,237	724,7	10,1	66 068,7	81,6
5,236	1 140,5	14,2	66 216,4	84,5
5,068	1 863,6	16,5	65 462,3	82,4
4,954	3 560,1	18,1	62 145,5	79,0
4,839	5 452,6	25,1	61 731,8	79,5
4,782	9 091,8	31,4	58 618,2	78,8
4,727	15 487,0	40,4	52 019,1	74,1
4,610	15 087,1	39,8	53 081,5	75,2
4,499	31 273,6	56,7	36 917,2	62,7
4,321	40 510,7	64,3	28 622,7	55,7
4,321	38 286,7	62,6	30 505,7	57,5
4,269	57 764,6	76,6	11 889,2	36,6
4,155	56 654,6	75,8	12 281,8	37,2
4,094	57 539,2	76,4	11 653,9	36,2
3,981	66 486,9	82,1	2 995,5	20,3
3,853	65 712,4	81,6	5 157,3	25,3
3,746	68 792,8	83,4	1 103,4	14,7
3,515	69 657,8	83,9	258,7	11,1
3,506	69 096,5	84,3	491,7	19,9
3,456	70 412,2	84,4	276,9	11,2
3,066	69 445,5	83,8	160,6	7,3
2,877	71 143,4	84,8	33,4	10,2
2,877	69 118,3	83,6	35,8	6,7
2,825	68 636,5	83,4	27,4	10,0
2,606	69 514,9	83,5	45,1	7,2
2,472	72 519,3	85,6	32,9	10,2

TABELA IV.7

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O GADOLÍNIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,403	133,5	8,2	16 234,6	62,5
5,403	395,2	11,0	62 784,6	89,7
5,236	1 032,4	13,7	60 696,4	83,7
5,236	482,1	11,4	16 003,2	62,6
5,010	1 180,6	14,3	15 465,2	60,1
4,954	4 061,4	22,4	58 276,8	83,6
4,727	10 848	34,8	51 080,8	78,6
4,669	4 978,3	24,5	11 628,7	51,7
4,499	23 431,7	50,8	37 987,6	67,6
4,384	11 750,4	36,2	5 195,7	36,3
4,269	46 989,2	70,7	16 402	45,6
4,038	15 744	41,7	974,1	14,5
3,807	16 692,4	43,1	215,6	11,1
3,630	16 699,3	43,4	118,4	10,5
3,630	63 589	83,1	548,1	13,3
3,396	63 621,7	82,5	182,9	11,7
3,340	16 646,5	43,5	37,9	10,0
3,108	63 205,7	80,3	59,2	10,9

TABELA IV.8

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O TÉRBIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_D	σ_D	I_a	σ_a
5,647	133,9	10,8	53 056,8	74,9
5,513	2 845	53,0	441 157	67,0
5,489	71,6	9,7	19 334	150
5,422	433,4	12,1	52 173,1	73,6
5,346	537	12,4	52 940,4	76,3
5,290	12 221	110,5	427 220	682
5,290	294,7	55,0	18 247,2	276
5,179	652,2	68,9	16 167	254
5,086	271,4	19,4	49 267,6	72,3
5,068	44 209	210	385 604	600
4,954	3 567,8	127,8	17 439,2	267,1
4,954	5 987,5	26,5	44 442,2	239,6
4,800	11 747	35,7	42 438,8	66,2
4,612	251 679	500	179 947	444
4,612	11 727	219,1	7 625,4	180,5
4,589	30 417,1	56,0	23 841,1	50,1
4,557	304 883	551	138 569	390
4,477	31 514	57	22 629,2	49,6
4,362	48 588,1	70,4	7 854,2	29,7
4,327	19 285,8	282,4	1 912,4	99,1
4,155	431 446	660	18 224	140
4,015	54 910,8	74,4	1 453,2	15,8
3,968	53 176,5	73,6	2 210,2	18,0
3,756	55 010	74,8	798,8	13,7
3,689	55 778,1	75,3	236,0	11,2
3,548	443 120	666	921	31,7
3,456	56 566,9	75,8	81,7	10,7
3,351	55 871,9	75,4	128,7	10,9
3,178	54 945,3	74,8	53,6	8,0
2,992	57 302,2	76,3	25,5	10,4
2,938	449 749	670	186	46,2
2,668	18 272	272,8	6	1,3
2,668	55 574,9	75,2	19,6	10,3
2,158	452 866	672	175	45,1

TABELA IV.9

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O DISPRÓSIDO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,457	2 258,2	18,3	373 078	368,7
5,346	4 934,9	23,8	810 629	510,6
5,236	10 541,6	35,5	373 094	352,7
5,179	19 622,9	45,9	1 159 270	485,8
5,121	23 663,6	25,9	784 567	480,5
4,954	52 823,5	78,9	326 234	322,4
4,897	87 070,1	97,9	1 101 300	496
4,839	150 228	145,3	671 669	424,6
4,612	304 572	216,8	523 710	358,6
4,499	228 674	168,3	150 406	205,6
4,384	308 750	202,8	71 408	137,6
4,269	708 811	469,9	124 968	163,3
4,097	808 544	369	49 533,2	107,6
4,097	366 437	229,3	21 522,8	75,8
3,864	1 209 910	720	20 987,6	50,9
3,807	375 753	239,8	3 400,2	35,7
3,630	1 222 960	527	6 712,3	31,3
3,630	808 033	509,7	1 227,2	21,7
3,396	668 759	441,4	1 129,2	20,4
3,396	373 250	247,6	482,3	23,7
3,222	375 914	257,2	228,9	21,2
3,163	844 837	570,9	506,2	16,6
2,939	1 221 240	778	416,6	15,7
2,939	1 254 740	802	353,6	15,7

TABELA IV.10

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O HÓLMIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,513	2 590,6	17,8	132 294	123,4
5,403	1 803,6	11,7	110 302	107,3
5,179	1 906,8	45,4	122 334	166,1
5,179	6 564,6	27,1	106 724	110,2
4,897	68 745,5	83,8	72 417,9	124,4
4,839	36 570,8	61,9	75 326,4	88,8
4,612	119 940	110,8	24 349,2	72,4
4,384	132 714	116,8	10 102,5	47,4
4,384	97 931,1	101,4	19 376,8	45,8
4,155	143 632	172,2	2 973,7	27,1
3,923	114 847	110,2	1 629,0	15,6
3,806	145 794	173,7	467,2	14,3
3,571	117 966	112,9	294,0	10,3
3,515	149 507	176,2	147,2	9,0
3,456	116 805	112,9	186,3	9,8
3,340	118 929	115,5	108,0	9,2
3,050	118 659	114,6	37,6	9,2
2,992	146 350	174,5	59,9	10,3

TABELA IV.11

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O ÉRBIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,514	846,4	21,3	139 754	301,6
5,514	1 114,5	24,1	116 239	137,5
5,290	7 115,5	27,3	132 019	284,4
5,236	3 995,7	29,2	112 104	118,8
5,068	17 814,2	50,8	122 268	140,8
4,954	18 903,3	49,7	97 598,2	122,2
4,727	47 877,9	74,7	70 275,8	102,1
4,669	82 534,1	100,4	58 272	94,7
4,441	116 332	119,1	25 683,6	66,5
4,269	108 387	110,8	10 885,7	47,1
4,269	133 570	128,7	9 823,4	46,4
3,923	138 515	133,1	1 660,5	31,4
3,807	119 069	118,1	834,1	28,1
3,630	143 607	134,4	406,7	29,3
3,571	119 231	117,0	261,6	27,4
3,281	143 613	136,9	105,8	28,0
3,222	117 746	118,4	93,3	26,2
2,769	118 604	120,0	48,6	26,0

TABELA IV.12

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O TÚLIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,513	486,2	9,9	85 471,7	94,5
5,480	344,0	8,9	42 265,3	67,9
5,463	1 335,8	13,5	82 156,7	90,9
5,457	299,1	8,8	43 633,9	67,3
5,422	809,9	11,3	42 392,8	66,0
5,368	1 105,2	12,5	41 668,3	64,9
5,254	1 771,1	15,6	40 950,8	67,0
5,179	7 775,6	28,7	75 068,6	95,2
5,121	2 679,8	17,8	41 607,9	64,8
5,028	5 907,2	25,6	37 169,4	62,7
4,971	6 182,8	25,7	37 187,4	62,6
4,954	16 272,4	40,9	70 310	85,8
4,839	7 394,8	28,0	34 797,9	60,2
4,800	15 352,3	40,0	28 242,8	54,2
4,589	22 946,5	48,4	22 728,9	49,4
4,513	31 015,5	56,3	13 708	37,9
4,456	34 036,0	58,7	10 914,6	34,9
4,339	38 941,9	62,9	5 699,8	25,2
4,327	37 356	61,5	9 372,5	32,6
4,269	44 989,8	67,4	1 997,6	16,5
4,155	88 953,2	94,6	2 633,4	18,0
4,047	45 110,8	101,3	1 072,8	13,1
3,872	45 067,7	67,5	642,3	11,0
3,697	44 949,1	67,5	192,3	9,2
3,689	47 623,5	69,3	343,7	9,7
3,396	46 428,6	68,5	231,0	5,1
3,340	47 688,4	69,4	141,4	8,6
3,239	45 217,5	67,7	54,5	8,5
2,992	93 665,2	97,0	111,4	10,5
2,969	46 467,3	68,5	24,4	7,5
2,868	45 010,6	65,5	15,3	5,9
2,525	45 010,6	64,6	18,4	6,5
2,091	90 058,0	92,1	61,0	7,5

TABELA IV.13

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O ITÉRBIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,513	2 606,4	18,7	108 463	110,3
5,457	1 585,5	15,8	95 142,7	102,8
5,236	5 115,9	24,6	91 842,2	101,8
5,179	7 288,3	28,6	101 358	106
4,954	29 355,6	55,1	80 888,9	91,3
4,897	26 284	52,2	70 871,6	85,5
4,669	51 639,2	72,7	45 339,4	69,1
4,557	88 113,1	94,8	24 060,6	51,2
4,384	88 504,9	94,9	11 588,4	36,3
4,328	107 225	104,4	8 334,4	31,4
4,097	112 924	107,2	2 608,3	19,5
4,038	98 193,3	100,0	1 903,1	17,6
3,981	99 185,3	100,6	1 356,7	15,7
3,689	114 345	107,8	408,8	12,3
3,571	100 258	101,1	202,0	11,2
3,456	114 314	108,1	158,5	8,3
3,396	99 847	101,0	123,8	8,2
3,222	114 115	107,9	158,5	8,3

TABELA IV.14

DADOS EXPERIMENTAIS PARA O LUTÉCIO

pA	Atividades (cpm)			
	Fase Orgânica		Fase Aquosa	
	I_o	σ_o	I_a	σ_a
5,513	4 820,1	126,1	72 870,3	89,5
5,403	4 789,9	124,7	72 900,5	87,1
5,290	7 272,9	125,0	70 417,5	87,5
5,179	10 473,7	123,1	67 216,7	84,7
5,011	21 125,4	105,9	56 565	57,0
5,011	20 261,4	120,2	57 429	80,5
4,954	31 657,1	113,6	46 033,3	70,3
4,612	64 274,8	98,0	13 415,6	40,5
4,612	65 071,3	97,6	12 619,1	39,4
4,441	71 763,2	93,8	5 927,2	29,3
4,155	75 742,6	91,7	1 947,8	21,1
3,981	76 635,0	91,2	1 055,4	18,8
3,689	77 376,0	90,8	314,4	16,7
3,571	77 533,6	90,8	156,8	17,3
3,571	77 546,1	90,6	144,3	17,3
3,341	77 625,5	90,7	64,9	15,9
3,281	77 638,1	90,7	52,3	15,8
3,050	77 650,5	90,9	39,9	17,0

O polinômio ajustado foi :

$$\log D = - 4,7766 + 7,5233(pA) - 2,009(pA)^2 + 0,1317(pA)^3 \quad (IV.1)$$

Fazendo a derivação gráfica da Figura III.2, ou a derivação algébrica do polinômio (IV.1), teremos o valor de $\frac{d \log D}{d pA}$. Usando a equação (II.39) calcula-se \bar{n} . Na Figura IV.1 temos a curva $\bar{n}=f(pA)$. Tomando três pontos nessa curva, a saber

\bar{n}	pA	A
2,50	2,75	$1,778 \times 10^{-3}$
1,50	3,36	$4,364 \times 10^{-4}$
0,50	4,46	$3,980 \times 10^{-5}$

e substituindo na equação (II.40) temos o seguinte sistema de equações

$$\begin{aligned} 2,50 + 2,667 \times 10^{-3} \beta_1 + 1,581 \times 10^{-6} \beta_2 - 2,810 \times 10^{-9} \beta_3 &= 0 \\ 1,50 + 2,182 \times 10^{-4} \beta_1 - 9,522 \times 10^{-8} \beta_2 - 124,665 \times 10^{-12} \beta_3 &= 0 \\ 0,50 - 1,990 \times 10^{-5} \beta_1 - 23,760 \times 10^{-10} \beta_2 - 157,611 \times 10^{-15} \beta_3 &= 0 \end{aligned}$$

Resolvendo este sistema os valores β_1, β_2 e β_3 são determinados, sendo que os resultados estão na Tabela V.1.

IV.1.2. Cálculo das Constantes pelo Método do Valor Limite.

O gráfico de P_0 em função $1/A$ para o caso do tórbio está na Figura IV.2. Nessa Figura é determinado o valor de $K_{D_3} = 4340$ e $f_1 = 6,07 \times 10^{-4}$, conforme foi explicado no Capítulo II.

Depois de ter sido obtido o valor de K_{D_3} , calcula-se o valor de F_1 e é elaborado o gráfico da Figura IV.3 para determinação de f_1 e f_2 .

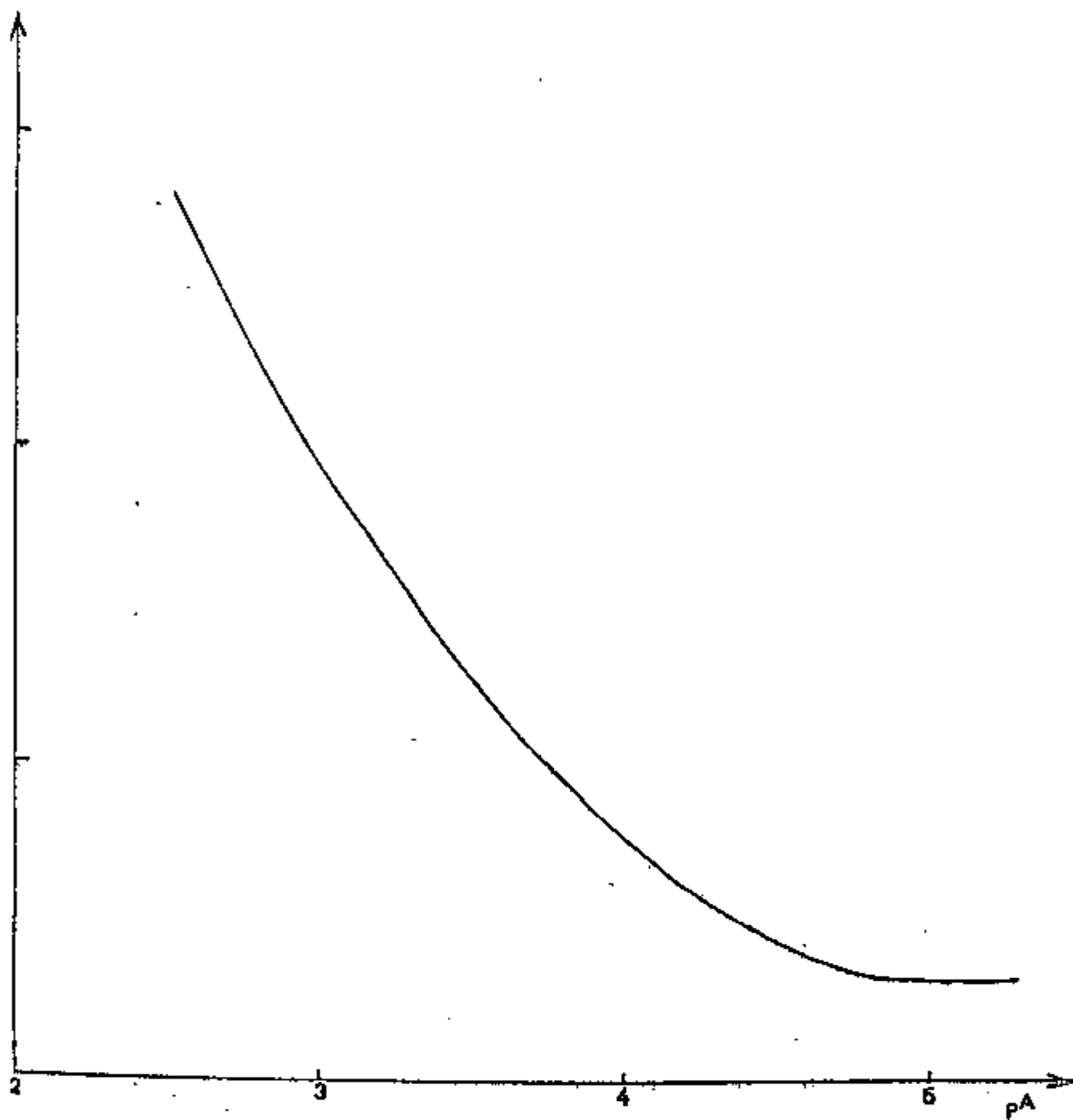


FIGURA IV.1 - CURVA DE FORMAÇÃO, \bar{n} EM FUNÇÃO DE pA (PARA O ELEMENTO TÉRRIO).

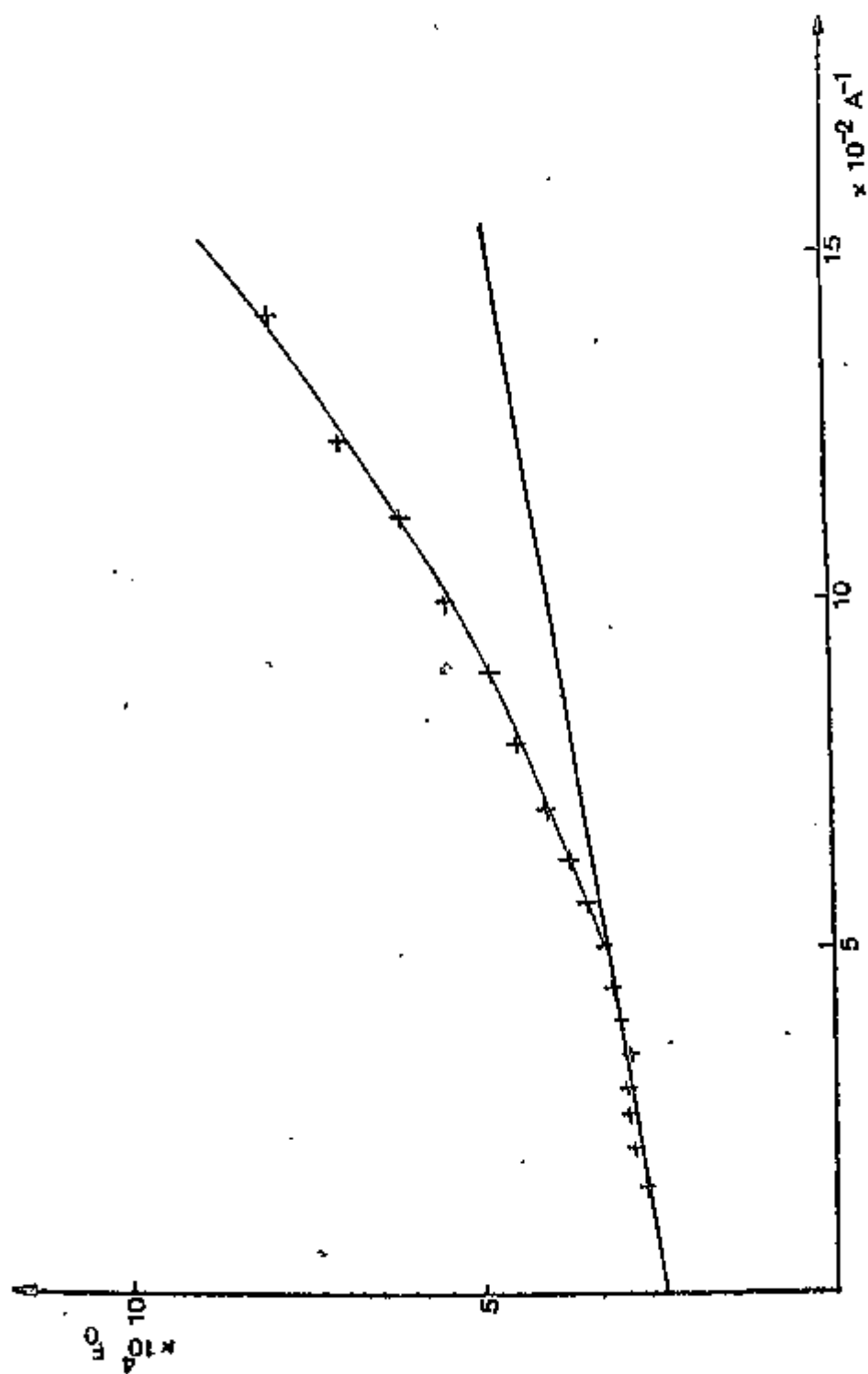


FIGURA IV.2 - GRÁFICO DA VARIACÃO DE f_0 EM FUNÇÃO DE I/A , PARA O CASO DO TÉRPIO.

Do mesmo modo, através dos gráficos das Figuras IV.4, IV.5 e IV.6 são determinados os valores de f_2 e f_3 .

Os resultados de f_1 , f_2 , f_3 e K_{D_3} , obtidos para o caso de térbio, estão na Tabela IV.15.

TABELA IV.15

RESULTADOS DE f_1, f_2, f_3 e K_{D_3} .

Figura	Gráfico	Resultados
IV.2	$F_0 = f(1/A)$	$K_{D_3} = 4340$ $f_1 = 6,07 \times 10^{-4}$
IV.3	$F_1 = f(1/A)$	$f_1 = 6 \times 10^{-4}$ $f_2 = 8,80 \times 10^{-7}$
IV.4	$F_2 = f(1/A)$	$f_2 = 7,40 \times 10^{-7}$ $f_3 = 3,0 \times 10^{-11}$
IV.5	$F_3 = f(1/A)$	$f_3 = 2,9 \times 10^{-11}$
IV.6	$F_4 = f(A)$	$f_3 = 2,9 \times 10^{-11}$ $f_2 = 8,0 \times 10^{-7}$

Tomando os valores médios de f_1 ($f_1 = 6,035 \times 10^{-4}$), $f_2 = 8,06 \times 10^{-7}$ e $f_3 = 2,9 \times 10^{-11}$) e substituindo na relação (II.42) temos as constantes cujos resultados estão na Tabela V.2.

IV.1.3 - Cálculo das Constantes de Equilíbrio pelo Método dos Dois Parâmetros.

Foram traçadas as curvas teóricas representadas pela equação (II.56), (Figura II.1), as quais colocadas sobre a curva experimental $\log D = f(pA)$ da Figura III.2 deu, para $\log y = 0$, a $\log pA = 3,45$. A coincidência das curvas paramétricas com a curva experimental deu, para

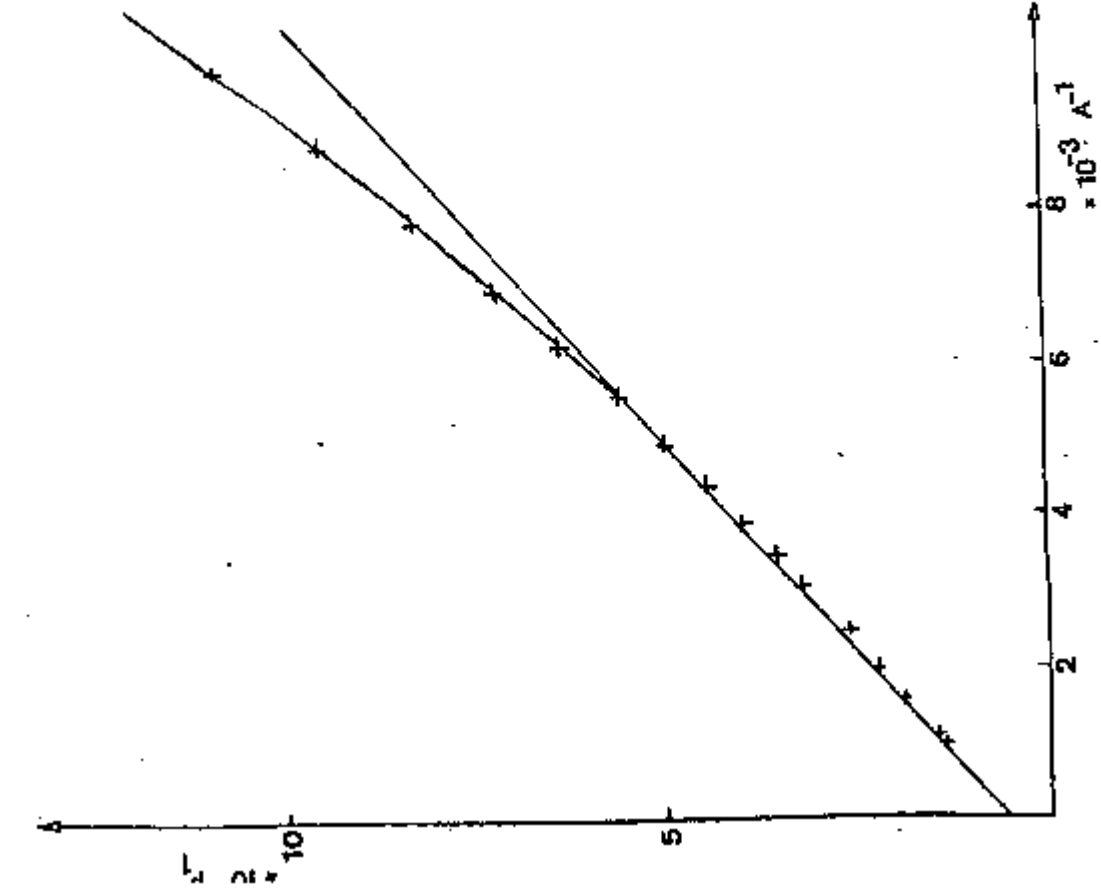


FIGURA IV.3 - GRÁFICO DA VARIACÃO DE F_1 EM FUNÇÃO DE $1/A$ PARA O CASO DO TÉRPIO.

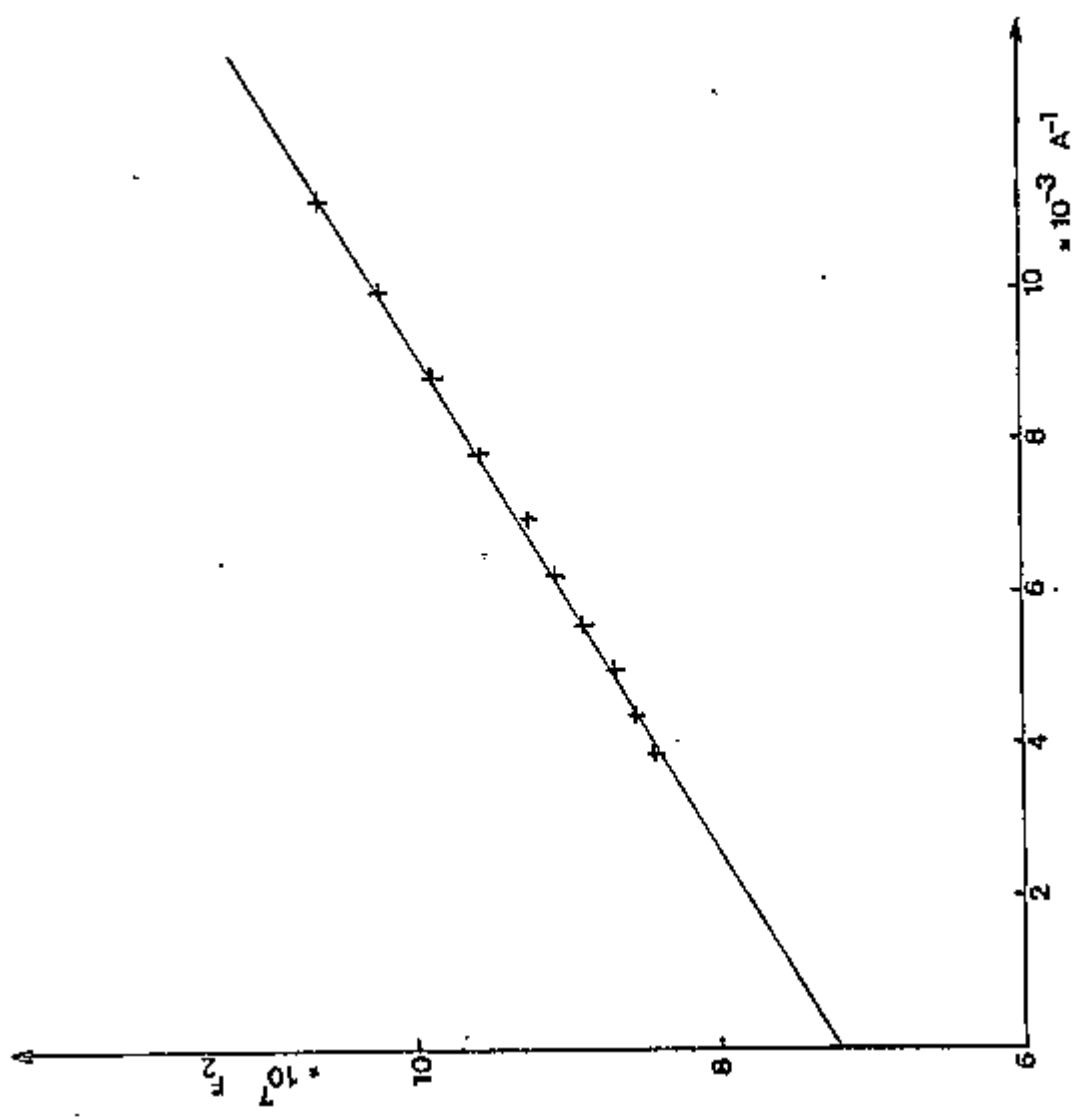


FIGURA IV.4 - GRÁFICO DA VARIACÃO DE F_2 EM FUNÇÃO DE $1/A$ PARA O CASO DO TÉRPIO.

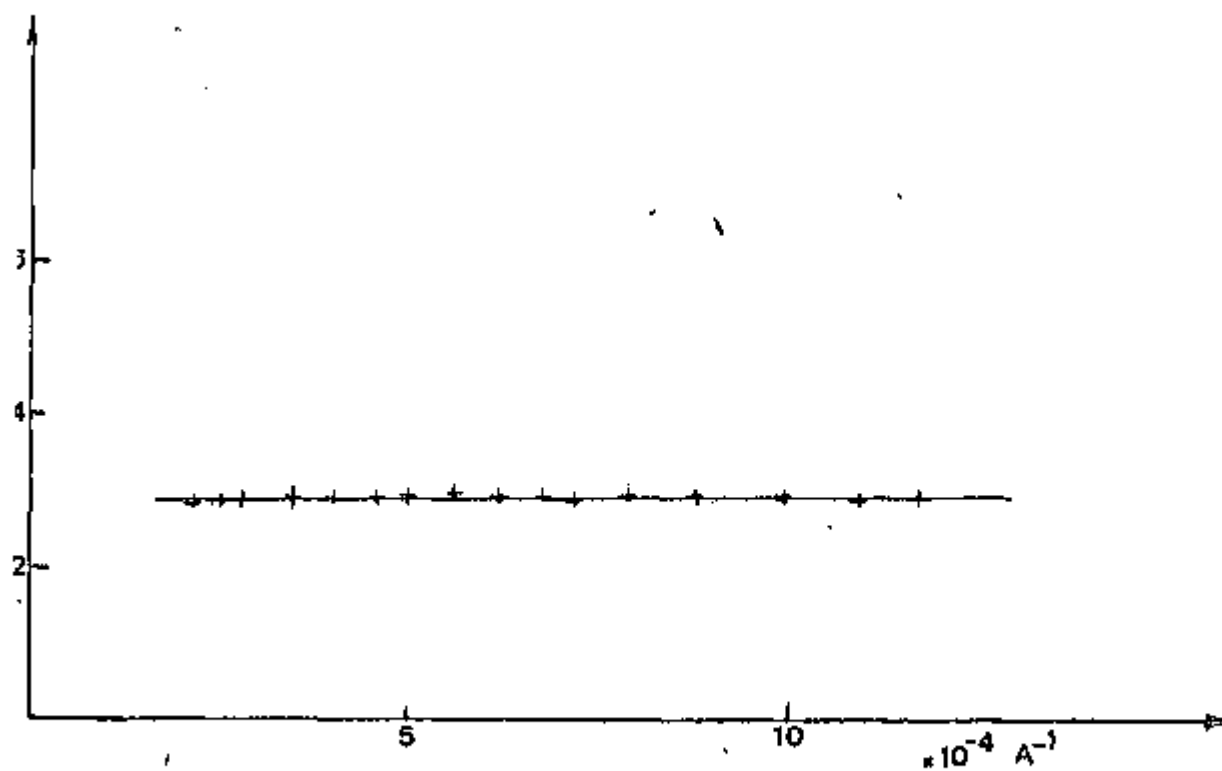


FIGURA IV.5 - GRÁFICO DA VARIACÃO DE F_3 EM FUNÇÃO DE $1/A$ PARA O CASO DO TÉRPIO.

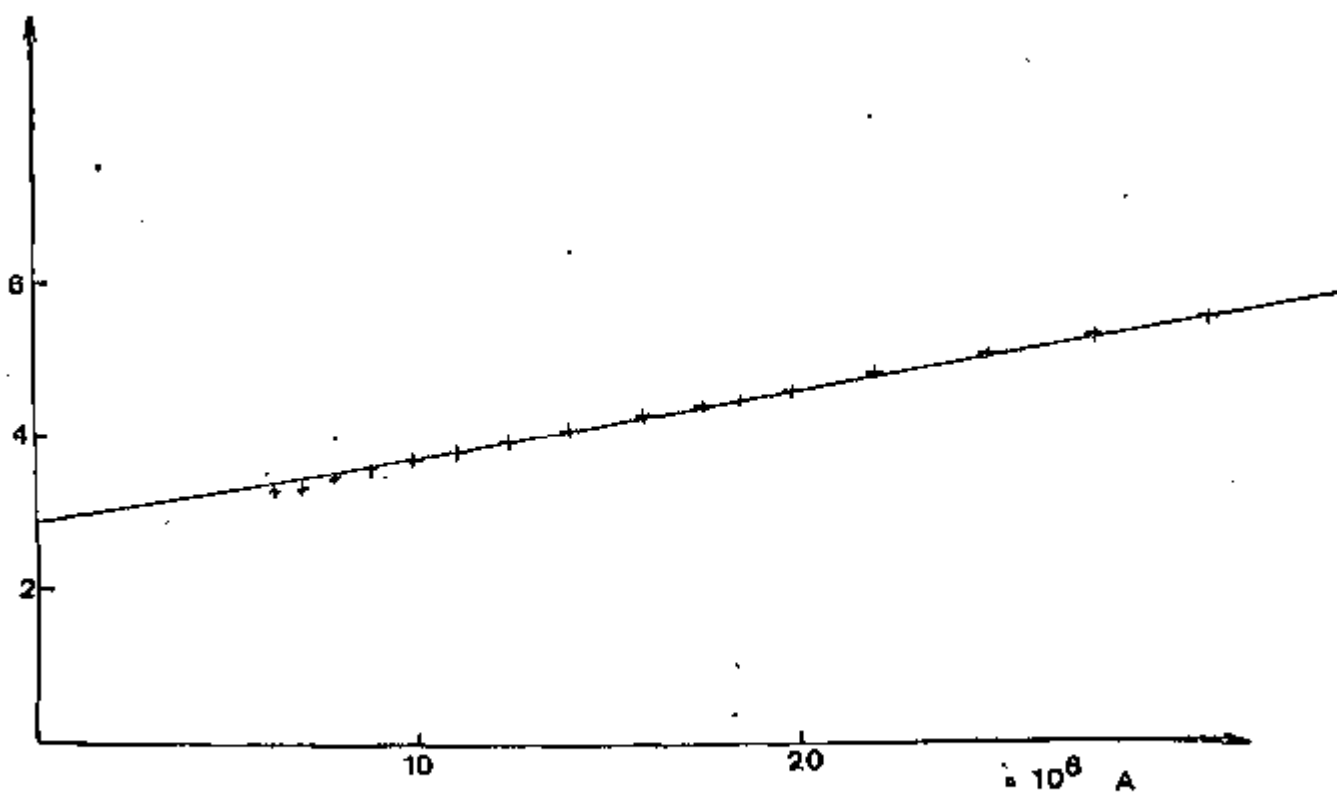


FIGURA IV.6 - GRÁFICO DA VARIACÃO DE F_4 EM FUNÇÃO DE A PARA O CASO DO TÉRPIO.

\underline{b} , o valor $b = 0,25$.

Depois de achados os valores de \underline{a} e \underline{b} as constantes são calculadas substituindo \underline{a} e \underline{b} nas equações (II.52.A) e (II.53.A), sendo que os resultados desses cálculos estão na Tabela V.3.

IV.1.4 - Cálculo das Constantes de Equilíbrio pelo Método dos Mínimos Quadrados.

Para o cálculo das constantes de equilíbrio dos complexos de tetraciclina com o tório, de acordo com a Tabela II.1, os dados de entrada são :

$$\begin{aligned} L &= 34 \\ \sigma_{pA} &= 0,05 \\ N &= 3 \end{aligned}$$

$I_0, I_a, \sigma_0, \sigma_a$ e pA são obtidos da Tabela IV.8.

Os resultados que o computador fornece são :

$$\begin{aligned} a_0 &= (5,51 \pm 0,59) 10^{-15} \\ a_1 &= (1,45 \pm 0,23) 10^{-10} \\ a_3 &= (3,24 \pm 0,72) 10^{-4} \\ K_{D_3} &= 3087 \pm 685 \end{aligned}$$

Usando esses parâmetros foram calculados os valores das constantes $\beta'_n = a_n/a_0$ e $k_n = a_n/a_{n-1}$ e que estão na Tabela V.4. Nesta Tabela V.4 não constam os valores de β_2 e k_2 , porque o programa desprezou o valor de a_2 , por resultar negativo ou porque o seu desvio padrão é maior que o próprio valor de a_2 . Em vez de calcular $\log \beta_2$, o computador nos fornece o valor de $\log k_2 \cdot k_3$.

Os resultados das constantes de estabilidade dos complexos de tetraciclina e lantanídeos, calculados pelos métodos do número médio de ligantes, do valor limite, dos dois parâmetros e dos mínimos quadrados serão apresentados no Capítulo V.

CAPÍTULO VRESULTADOS

Serão apresentados, neste Capítulo, os resultados dos valores das constantes de equilíbrio dos complexos de tetraciclina com todos os lantanídeos, excluindo o promécio, resultados esses obtidos pela técnica de extração com solventes seguida de medidas radiométricas.

As condições experimentais adotadas para as determinações foram :

- Temperatura : $25,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 Força Iônica : $I = 0,10\text{M NaClO}_4$
 Concentração inicial de tetraciclina no álcool benzílico : 10^{-3} a 10^{-2}M
 Concentração do lantanídeo : 10^{-5} a 10^{-4}M

Os valores das constantes de equilíbrio, calculadas pelos métodos do número médio de ligantes, método do valor limite, método dos dois parâmetros e método dos mínimos quadrados estão respectivamente nas Tabelas V.1, V.2, V.3 e V.4 . Nessas Tabelas os valores β_n representam as constantes de estabilidade e k_n as constantes de equilíbrio consecutivas dos complexos MA_n , ambas na forma logarítmica. As constantes β_n são expressas nas unidades $(\text{litro})^n/(\text{mol})^n$ e as k_n nas unidades $(\text{litro})/(\text{mol})$.

TABELA V.1

CONSTANTES DE ESTABILIDADE DOS COMPLEXOS TC-Ln
OBTIDAS PELO MÉTODO DO NÚMERO MÉDIO DE LIGAN-
TES.

Elemento	Constantes			log k_1	log k_2	log k_3
	log β_1	log β_2	log β_3			
La	4,35	6,78	9,29	4,35	2,43	2,51
Ce	4,19	6,13	9,62	4,19	1,94	3,49
Pr	4,50	7,08	9,93	4,50	2,58	2,85
Nd	3,85	6,20	9,58	3,85	2,35	3,38
Sm	4,16	7,18	9,52	4,16	3,02	2,34
Eu	4,01	6,35	10,05	4,01	2,34	3,70
Gd	3,98	6,57	10,41	3,98	2,59	3,84
Tb	4,35	7,34	10,53	4,35	2,99	3,19
Dy	3,89	6,59	9,90	3,89	2,70	3,31
Ho	4,18	7,44	10,59	4,18	3,26	3,15
Er	4,26	7,11	10,77	4,26	2,85	3,66
Tm	4,82	8,01	11,01	4,82	3,19	3,00
Yb	4,17	-	11,10	4,17	log $k_2 k_3$ =	6,93
Lu	4,82	7,62	11,39	4,82	2,80	3,77

TABELA V.2.

CONSTANTES DE ESTABILIDADE DOS COMPLEXOS TC-Ln
 OBTIDAS PELO MÉTODO DO VALOR LIMITE.

Elemento	Constantes					
	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log \beta_3$	$\log k_1$	$\log k_2$	$\log k_3$
La	3,97	6,90	8,44	3,97	2,93	1,54
Ce	3,99	6,60	9,31	3,99	2,61	2,71
Pr	4,34	7,29	9,43	4,34	3,05	2,14
Nd	3,79	6,76	9,27	3,79	2,96	2,51
Sm	4,25	7,22	9,73	4,25	2,98	2,51
Eu	4,00	7,79	10,82	4,00	3,80	3,03
Gd	3,11	5,78	10,40	3,11	2,67	4,62
Tb	4,44	7,32	10,54	4,44	2,88	3,22
Dy	3,77	6,89	9,62	3,77	3,12	2,73
Ho	4,45	7,82	10,60	4,45	3,37	2,78
Er	4,19	7,55	10,48	4,19	3,36	2,93
Tm	4,64	7,94	11,07	4,64	3,30	3,13
Yb	4,01	6,72	11,15	4,01	2,71	4,43
Lu	4,88	8,19	11,33	4,88	3,31	3,14

TABELA V.3

CONSTANTES DE ESTABILIDADE DOS COMPLEXOS TC-Ln
OBTIDAS PELO MÉTODO DOS DOIS PARÂMETROS.

Elemento	Constantes					
	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log \beta_3$	$\log k_1$	$\log k_2$	$\log k_3$
La	3,40	6,30	8,70	3,40	2,90	2,40
Ce	3,55	6,60	9,15	3,55	3,05	2,55
Pr	3,60	6,70	9,30	3,60	3,10	2,60
Nd	3,66	6,82	9,48	3,66	3,16	2,66
Sm	3,70	6,90	9,60	3,70	3,20	2,70
Eu	3,85	7,20	10,05	3,85	3,35	2,85
Gd	3,80	7,10	9,90	3,80	3,30	2,80
Tb	3,95	7,40	10,35	3,95	3,45	2,95
Dy	3,95	7,40	10,35	3,95	3,45	2,95
Ho	4,05	7,60	10,65	4,05	3,55	3,05
Er	4,10	7,70	10,80	4,10	3,60	3,10
Tm	4,15	7,80	10,95	4,15	3,65	3,15
Yb	4,15	7,80	10,95	4,15	3,65	3,15
Lu	4,20	7,90	11,10	4,20	3,70	3,20

TABELA V.4

CONSTANTES DE ESTABILIDADE DOS COMPLEXOS TC-Ln
 OBTIDAS PELO MÉTODO DOS MÍNIMOS QUADRADOS.

Constantes Elemento	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log k_1$	$\log k_2 \cdot k_3$
La	$4,62 \pm 0,13$	$9,60 \pm 0,17$	$4,62 \pm 0,13$	$4,98 \pm 0,14$
Ce	$4,66 \pm 0,14$	$9,68 \pm 0,41$	$4,66 \pm 0,14$	$5,01 \pm 0,40$
Pr	$4,55 \pm 0,20$	$10,44 \pm 0,22$	$4,55 \pm 0,20$	$5,89 \pm 0,21$
Nd	$4,71 \pm 0,13$	$10,14 \pm 0,22$	$4,71 \pm 0,13$	$5,43 \pm 0,21$
Sm	$5,12 \pm 0,16$	$10,79 \pm 0,23$	$5,12 \pm 0,16$	$5,67 \pm 0,20$
Eu	$5,20 \pm 0,14$	$10,85 \pm 0,28$	$5,20 \pm 0,14$	$5,64 \pm 0,26$
Gd	$4,75 \pm 0,12$	$10,42 \pm 0,91$	$4,75 \pm 0,12$	$5,67 \pm 0,91$
Tb	$4,42 \pm 0,08$	$10,76 \pm 0,10$	$4,42 \pm 0,08$	$6,35 \pm 0,12$
Dy	$4,03 \pm 0,15$	$10,38 \pm 0,19$	$4,03 \pm 0,15$	$6,34 \pm 0,22$
Ho	$4,70 \pm 0,46$	$11,22 \pm 0,22$	$4,70 \pm 0,46$	$6,52 \pm 0,22$
Er	$4,72 \pm 0,09$	$10,95 \pm 0,25$	$4,72 \pm 0,09$	$6,23 \pm 0,25$
Tm	$4,77 \pm 0,11$	$11,21 \pm 0,14$	$4,77 \pm 0,11$	$6,44 \pm 0,14$
Yb	$4,99 \pm 0,12$	$11,43 \pm 0,34$	$4,99 \pm 0,12$	$6,44 \pm 0,33$
Lu	$5,76 \pm 0,25$	$12,07 \pm 0,36$	$5,76 \pm 0,25$	$6,30 \pm 0,27$

Na Tabela V.1, que traz os resultados das constantes, obtidos pelo método do número médio de ligantes, podemos observar que para o elemento itérbio não foi calculado o valor de $\log \beta_2$, tendo sido calculado o produto $\log k_2 \cdot k_3$. O valor de β_2 para o elemento itérbio, pelo método do número médio de ligantes, não pôde ser calculado porque tomando três pontos da curva de formação do itérbio e substituindo na equação (II.40), obteve-se o sistema de três equações com incógnitas β_1 , β_2 , e β_3 e cuja solução deu valor negativo para β_2 . A discussão sobre tal valor será feita no Capítulo VI.

Pelos métodos do valor limite e dos dois parâmetros foi possível calcular os β_n e k_n para todos os elementos estudados.

Nos resultados obtidos pelo método dos mínimos quadrados (Vi de Tabela V.4) não são apresentados os valores de $\log \beta_2$ e em vez de $\log k_2$ e $\log k_3$ são apresentados os produtos de $\log k_2 k_3$, visto que os valores dos parâmetros a_2 , calculados pelo computador, ou apresentaram desvios padrões correspondentes maiores que os próprios valores de a_2 , ou os valores de a_2 foram negativos, ocorrendo isso para todos os elementos estudados. A interpretação de valores negativos para a_n ou dos respectivos desvios padrões muito grandes, será feita no Capítulo VI, Discussão e Conclusões.

CAPÍTULO VI

DISCUSSÃO e CONCLUSÕES

Os ensaios preliminares mostraram a possibilidade de determinar as constantes de estabilidade dos complexos de tetraciclina com os íons lantanídios pela técnica de extração com solventes, uma vez que o álcool benzílico pode ser utilizado como agente extrator dos complexos formados. Além disso, foi visto que o álcool benzílico não extrai, por si só, os percloratos de lantanídios e que o perclorato de sódio pode ser escolhido como eletrólito suporte. Os experimentos de determinação de perdas do metal nas paredes dos tubos mostraram que tais perdas são desprezíveis e não causam erros na determinação da razão de distribuição do metal.

Os estudos sobre a decomposição das soluções de tetraciclina, bem como sobre a variação da razão de distribuição do metal em função do tempo de agitação, indicaram que o equilíbrio da extração é estabelecido muito rapidamente podendo as fases serem separadas antes que ocorra a decomposição da tetraciclina.

Os experimentos de identificação de tipos de complexos entre a tetraciclina e íons lantanídios, relatados no Capítulo III, mostram que há formação de complexos mononucleares do tipo MA_n , podendo n variar de 1 a 3.

Foi mostrado, pelo método das titulações condutimétricas, (Figura III.3), que não se verifica a formação de complexos carregados negativamente (MA_4^{1-} , MA_5^{2-} , etc.). Também a técnica de extração com sol

ventes mostrou que não se formam os complexos carregados negativamente. Se tais complexos negativos se formassem no intervalo de pH e nas concentrações de tetraciclina utilizados, o valor do logaritmo da razão de distribuição do metal, log D, alcançaria um valor máximo para certa concentração de A e depois tal valor diminuiria para altas concen trações de A. Tal fato não ocorreu no caso de todos os lantanídios estudados, indicando que complexos MA_4^{1-} , MA_5^{2-} etc. não são formados. Para o elemento térbio, apresentado como exemplo típico, vimos, na Figura III.2, que o valor de log D alcança um patamar indicando que para o intervalo de pA estudado não há formação de complexos negativos.

Foi mostrado, também, não haver formação de complexos do tipo $MA_n(OH)_p$ ou $MA_n(OH)_p(HA)_r$, uma vez que os dados relativos à razão de distribuição do metal, log D, em função de pA (cologaritmo da concentra ção do ligante livre), para diferentes concentrações de tetraciclina inicial da fase orgânica, Figura III.2, obedecem a equação (II.26), in dicando a formação do complexo de tipo MA_n . Ainda, como todas as deter minações das razões de distribuição do metal foram executadas com as fases aquosas apresentando pHs variando de 1,50 a 4,50, não se devia mesmo esperar a formação destes hidroxocomplexos, uma vez que a hidról ise dos metais lantanídios é desprezível neste intervalo de pH^(29,39).

Vários autores que estudaram a formação dos complexos de tetraciclina e seus derivados com íons metálicos, determinaram, aplican do diferentes técnicas, a posição da molécula de tetraciclina, através da qual o íon metálico a ela se fixa^(3,5,10,12).

No presente trabalho chegamos à conclusão de que a complexa ção do íon lantanídio na molécula de tetraciclina ocorre no grupo A do tricarbonilmetano, conforme visto no Capítulo III. Pelos resultados das titulações condutimétricas e extração com solventes, execu tadaas utilizando, além da tetraciclina, seus dois derivados a anidrotetraci clina e a dedimetilamino-tetraciclina, excluimos a possibilidade de um íon lantanídio se ligar na molécula da tetraciclina pelo grupamento B (dimetilamino). Pelos resultados das titulações potenciométricas e ca pectros de absorção na região de infra-vermelho concluimos que, dentre

os grupos A e C (tricarbonilmetano e dicetona-fenólica) da molécula da tetraciclina, o grupo A seria a posição de complexação em soluções de pH menor que 5,50.

No caso em que os metais são íons lantanídeos trivalentes, os estudos de Williamson e Everett⁽³⁸⁾, feitos usando a técnica de ressonância magnética nuclear, também revelaram que a ligação lantanídeo-tetraciclina ocorre no grupo A (tricarbonilmetano), o qual apresenta a constante de dissociação termodinâmica igual a 3,30.

Os vários estudos apresentados na literatura a respeito da posição de complexação na molécula de tetraciclina, de um íon metálico, mostram que essa posição depende do metal, do pH em que esses complexos são preparados e da proporção metal-ligante^(3,6,7,12,38).

A determinação das constantes de dissociação estequiométricas do ligante tetraciclina, Tabela III.1, tornou-se necessária para o cálculo da concentração de tetraciclina livre, pois os valores dessas constantes de dissociação publicados na literatura, são aqueles obtidos em condições experimentais diferentes das nossas, isto é, temperatura de 25°C e força iônica $I = 0,10M NaClO_4$.

Ainda para a determinação da concentração do ligante livre, foi também necessário calcular-se os valores das razões de distribuição da tetraciclina entre os solventes álcool benzílico e água apresentando força iônica $I = 0,10M NaClO_4$, representados no gráfico da Figura III.7. Conforme se vê tais valores dependem do pH da fase aquosa.

Por intermédio das Tabelas (IV.1) a (IV.14), referentes aos dados experimentais de $I_o \pm \sigma_o$ e $I_a \pm \sigma_a$, em função de pA, foram feitos os cálculos das constantes de estabilidade, cujos resultados estão nas Tabelas (V.1), (V.2), (V.3) e (V.4).

Somente os resultados das constantes de equilíbrio calculadas pelo método dos mínimos quadrados são apresentados com os seus res

pectivos desvina padrões, visto que os métodos gráficos, pelos quais as constantes são calculadas utilizando as curvas traçadas através dos pontos experimentais, não dão informação sobre a precisão dos resultados, a menos que se repitam os experimentos dezenas de vezes.

Como já foi observado no Capítulo V, pelo método dos mínimos quadrados não foram calculados os $\log \beta_2$ e em vez de $\log k_2$ e $\log k_3$ foram calculados $\log k_2 \cdot k_3$, visto que o programa elaborado para tal cálculo despreza, automaticamente, o valor do parâmetro a_n quando este parâmetro for negativo ou quando o seu desvio padrão resultar maior do que o seu próprio valor. No nosso caso o programa desprezou, em todos os casos, o valor a_2 e recalculou novos parâmetros a_0 , a_1 e a_3 . O uso de parâmetros negativos resultaria em constantes negativas e o uso de parâmetros a_n , com desvios padrões maiores que os seus próprios valores, resultaria em constantes de estabilidade com desvios padrões maiores que as próprias constantes. As constantes de estabilidade negativas significariam que nós consideramos concentrações negativas dos complexos, as quais, obviamente, não têm nenhum significado físico.

É interessante observar que para tratar os dados pelo método dos mínimos quadrados admitimos, com base nas informações prestadas pelos métodos gráficos, a formação de MA , MA_2 e MA_3 de maneira regular, mas os valores de a_2 encontrados (valores negativos) mostram que, provavelmente, o complexo MA_2 forma-se em proporção bem menor que os complexos MA e MA_3 no intervalo de pH estudado e demais condições estabelecidas.

Do ponto de vista químico, portanto, tal resultado de a_2 , ou seja, β_2 negativo, significa que, no equilíbrio, a concentração das espécies MA_2 não é suficientemente grande para resultar numa influência observável na medida da razão de distribuição do metal. Quando se abandona esse valor negativo de a_2 , nos cálculos, o que é feito automaticamente pelo computador, não significa, necessariamente, que MA_2 não exista, mas indica, apenas, que a constante de equilíbrio correspondente não pode ser calculada devido à incerteza nos dados experimentais, incerteza essa causada pela pequena proporção do complexo correspondente, MA_2 , no caso. Assim é que, para os complexos de térbio, utilizando os

resultados das constantes de estabilidade calculados pelo método de número médio de ligantes, foram determinadas as percentagens das espécies M , MA , MA_2 e MA_3 presentes na solução aquosa em função do pH e da concentração de tetraciclina livre. Tais valores foram colocados no gráfico da representação do equilíbrio das espécies, Figura VI.1. Nessa Figura VI.1 pode-se observar que a percentagem de MA_2 é pequena, dando, como resultado, α_2 ou β_2 negativos.

Portanto, o método dos mínimos quadrados fornece os resultados das constantes de equilíbrio eliminando aquelas resultados que são francamente duvidosos, o que os métodos gráficos não podem fazer. Além disso, o método dos mínimos quadrados tem o mérito de fornecer valores das constantes com seus respectivos desvios padrões. Deve-se notar, entretanto, que os cálculos dos desvios padrões levam em conta apenas os erros, em termos de precisão ou desvios padrões, cometidos nas leituras de pH e das medidas radiométricas nas fases orgânica e aquosa. Os erros clássicos decorrentes de preparo de soluções, leituras de buretas, etc. não são considerados nos cálculos pelo método dos mínimos quadrados, uma vez que tais erros podem ser levados a valores mínimos adotando-se os cuidados adequados no laboratório.

Rydberg⁽⁴¹⁾, aplicando o método dos mínimos quadrados aos dados obtidos pela técnica de extração com solventes, encontrou também valores dos parâmetros não satisfatórios para o cálculo de algumas constantes de estabilidade dos complexos de vários ligantes com metais de terras raras e com actinídeos.

Utilizando resultados das medidas de absorvância, para cálculo das constantes de equilíbrio por computadores, Leggett e McBryde⁽⁴²⁾ também verificaram a impossibilidade de determinação de algumas constantes, atribuindo tais dificuldades à baixa contribuição do complexo correspondente, para a medida de absorvância.

Os métodos gráficos, embora muitas vezes trabalhosos e exigindo intervenção pessoal no traçado de gráficos, são úteis porque eles mostram as situações de equilíbrios, erros acidentais nos dados colhi-

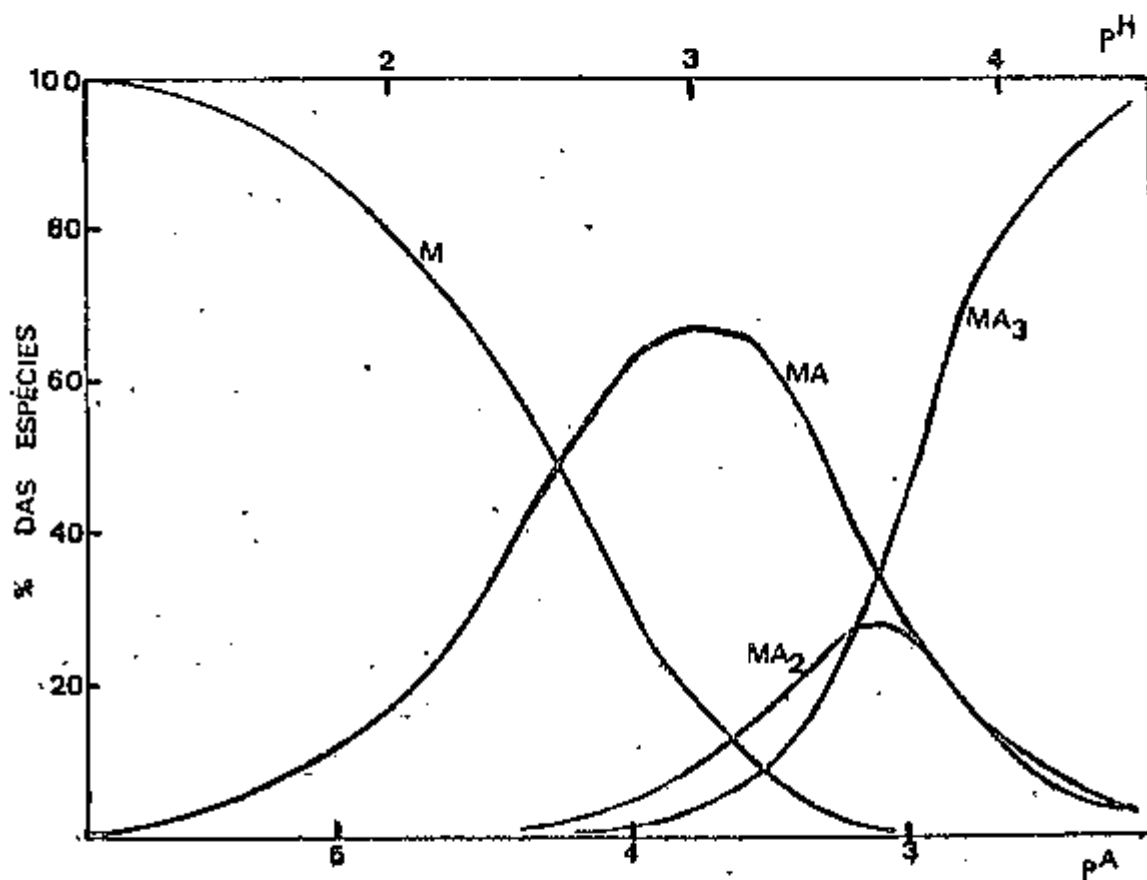


FIGURA VI.1- GRÁFICO DA REPRESENTAÇÃO DAS ESPÉCIES EM EQUILÍBRIO.

dos e, dessa forma, os desvios entre o que se previa teoricamente e os experimentos são, em geral, facilmente observados e corrigidos. Por exemplo, uma informação que só os métodos gráficos podem fornecer é a que se colhe do gráfico de F_3 em função de $1/A$, na Figura IV.5, onde foi obtida uma reta paralela ao eixo de $1/A$, indicando que os valores de F_3 obedecem a equação (II.46), o que vem provar que não há formação de complexos com o número de ligantes maiores do que três.

Portanto, é aconselhável aplicar os métodos gráficos antes do cálculo pelo método dos mínimos quadrados, para verificar se aos pontos experimentais pode ser ajustada, razoavelmente, uma curva.

Observando os valores das constantes de estabilidade apresentados nas Tabelas V.1, V.2, V.3 e V.4 verifica-se que apesar dos cálculos serem efetuados para o mesmo conjunto de dados experimentais, os resultados obtidos pelos quatro métodos são ligeiramente diferentes. Essas pequenas discrepâncias entre os valores das constantes calculadas pelos diferentes métodos tem sido verificadas também por outros pesquisadores (23,41,43).

A possibilidade de se fazer uma comparação rigorosa entre os valores das constantes de equilíbrio dos complexos lantanídeos-tetracina, depende da variação dessas constantes em função do número atômico, assim como da precisão em que essas constantes são determinadas. Sobre esse fato, Hubert e colaboradores (44) chamam a atenção que para obter uma correlação das constantes de formação de complexos em função do número atômico dos elementos em estudo, é essencial determiná-las com grande precisão. Por outro lado é sabido, de acordo com Moeller e colaboradores (45), que é extremamente difícil avaliar, com rigor, a precisão e a exatidão de dados relativos à determinação das constantes de estabilidade. Tal dificuldade é verificada em quase todos os trabalhos relativos à determinação de constantes de estabilidade de lantanídeos com um número enorme de ligantes, Moeller e colaboradores (45). Observando, porém, os valores de $\log \beta_3$, calculados pelos diferentes métodos, nas Tabelas V.1, V.2, V.3 e V.4, verifica-se que tais valores aumentam de lantânio a lutécio de maneira bastante regular.

Finalmente, cabe fazer algumas considerações sobre o uso dos isótopos radioativos para a determinação de constantes de estabilidade pelo método de extração com solventes orgânicos.

Usando-se os isótopos radioativos dos elementos a serem estudados, a sensibilidade das medidas fica altamente aumentada, podendo-se usar concentrações muito baixas dos metais. Com isso fica afastada, em geral, a possibilidade de formação de complexos polinucleares, o que simplifica, em muito, o tratamento matemático.

Além disso, por serem baixas as concentrações, os coeficientes de atividade termodinâmica das espécies tornam-se praticamente iguais à unidade, além de serem mantidos constantes pela presença do eletrólito suporte, no caso o perclorato de sódio. O coeficiente de atividade das espécies a serem medidas sendo, praticamente, igual à unidade, torna-se legítimo o uso das concentrações ao em vez das atividades termodinâmicas, o que, mais uma vez, vem simplificar os cálculos. Deve-se notar que não se trata somente de um problema de simplificação mas também de possibilidade de fazer as medidas, pois a determinação dos coeficientes de atividade termodinâmica, em determinados casos, torna-se tão complexa que é, praticamente, impossível fazê-la, principalmente quando se quer obter dados experimentais para vários elementos químicos, como foi o caso do presente trabalho.

O trabalho com baixas concentrações, consequentes do uso dos traçadores radioativos, evita os problemas de precipitação dos complexos formados, o que viria complicar muito a parte experimental e as medidas respectivas.

Outra grande vantagem da técnica em discussão é que, uma vez separadas as duas fases, orgânica e aquosa, não há mais necessidade, em geral, de cuidados especiais para preparar essas fases para as medidas correspondentes e que levarão à determinação das concentrações do metal em cada fase. Desde que seja garantida a homogeneidade da solução radioativa, não havendo precipitação parcial do elemento a medir, a deter

minação da atividade radioativa, ou concentração, torna-se muito simples, sem a necessidade de novas reações químicas, com o elemento a medir, para formar, por exemplo, um composto colorido para medidas colorimétricas, um precipitado para medidas gravimétricas ou outras reações análogas.

Finalmente, relativamente ao uso de isótopos radioativos, deve-se ressaltar a facilidade com que são feitos os ensaios preliminares, indispensáveis para trabalhos de extração com solventes, tais como verificar se o cátion do eletrólito suporta forma compostos extraíveis pelo solvente orgânico. Por exemplo, por essa técnica foi verificada que os lantanídios não são extraídos pelo álcool benzílico, quando o álcool não tem a tetraciclina dissolvida. Foi verificado, também, usando traçador de sódio (Na-24), que o sódio não é extraído em álcool benzílico. Tais ensaios são feitos com grande simplicidade e muito rapidamente, bastando fazer-se contagem, nos equipamentos apropriados, da fase orgânica, após tentativa de extração do composto marcado com isótopos do elemento radioativo em estudo.

LISTA DOS PRINCIPAIS SÍMBOLOS USADOS NESTA TESE.

α_3 - grau de formação do complexo MA_3 ($\alpha_3 = [MA_3] / C_M$)

A - anion do ligante ou concentração do ligante livre

ATC- anidrotetraciclina

a - parâmetro para cálculo das constantes pelo método de dois parâmetros.

a_n - parâmetros da equação $Z = \sum_{n=0}^3 a_n A^n$ (método dos mínimos quadrados)

$\beta_{m,n,p,r,s,t}$ - constante de estabilidade do complexo
 $M_m A_n (OH)_p (HA)_r S_s (H_2O)_t$

β_n - constante de estabilidade do complexo MA_n

b - parâmetro para cálculo das constantes pelo método de dois parâmetros

C_M - concentração total do metal na fase aquosa

C_o - concentração inicial do ligante na fase orgânica

D - razão de distribuição do metal

$$D = \frac{\text{Concentração total do metal na fase orgânica}}{\text{Concentração total do metal na fase aquosa}}$$

D' - razão de distribuição do ligante

DTC - dedimetilamino-tetraciclina

HA - molécula do ligante ou concentração do ligante na fase aquosa

I - força iônica da fase aquosa

I_a - contagens por minuto da fase aquosa

I_o - contagens por minuto da fase orgânica

$K_{D_{m,n,p,r,s,t}}$ - constante de distribuição do complexo $M_m A_n (OH)_p (HA)_r S_s (H_2O)_t$

K_{D_N} - constante de distribuição do complexo MA_N

K_1, K_2, K_3 - constantes de dissociação termodinâmicas do ligante tetraciclina

K_{HA} - constante de dissociação estequiométrica do ligante HA

K'_W - constante de dissociação da água

k_n - constante de equilíbrio consecutivo

- L - número de pontos experimentais (método dos mínimos quadrados)
- L_n - cátion lantanídeo
- M - cátion do metal ou a concentração do metal
- m - número inteiro indicando o número de íons do metal no complexo
- N - carga do íon metálico
- n - número inteiro indicando o número de anions do ligante no complexo
- \bar{n} - número médio de ligantes
- o - indicação da fase orgânica
- p - número inteiro indicando o número de íons OH no complexo
- pA - cologarítmo da concentração do ligante livre A
- r - número inteiro indicando o número de moléculas de HA no complexo
- σ_a - desvio padrão das contagens da fase aquosa
- σ_o - desvio padrão das contagens da fase orgânica
- σ_{pA} - precisão das medidas da concentração do ligante livre
- σ_{pH} - precisão das medidas do pH
- S - molécula do solvente orgânico
- s - número inteiro indicando o número de moléculas do solvente no com
plexo
- TC - tetraciclina
- t - número inteiro indicando o número de moléculas de água no complexo
- V - volume da fase aquosa ou volume inicial da solução a ser titulada
- V_o - volume da fase orgânica
- v - volume do titulante adicionado
- w_1 - peso da medida
- x - número inteiro indicando a soma do número de moléculas de HA e íons
A
- y - número inteiro indicando a soma de íons A e (OH) ou a variável defi
nida por $y = 10^{pA}$
- Z - variável definida por $Z = A^3/D$
- z - número inteiro indicando a soma do número de íons OH e moléculas
d'água

RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS NESTE TRABALHO*

	¹⁴⁰ La	¹⁴¹ Ce	¹⁴² Pr	¹⁴⁷ Nd	¹⁵³ Sm	¹⁵²⁻¹⁵⁴ Eu	¹⁵⁹ Gd	¹⁶⁰ Tb	¹⁶⁵ Dy	¹⁶⁶ Ho	¹⁷¹ Er	¹⁷⁰ Tm	¹⁷⁵ Yb	¹⁷⁷ Lu
T _{1/2} **	40,2h	32d	19,2h	11d	47h	12,5a	18,5h	73d	2,3h	27,2h	7,8h	129d	4,2d	6,8d
E _γ *** (keV)	328	145	1575	91	103	344	363	299	95	81	296 308	84	396	213 208

* Dados numéricos tirados de "Applied Gamma-Ray Spectrometry, by C.E. Crouthamel, F. Adams and R. Dams, 2nd Ed., Pergamon Press, New York, 1970.

** Meias-Vidas.

*** Energias dos raios gama utilizadas para as medidas.

- (1) - A. Albert - Avidity of Terramycin and Aureomycin for Metallic Cations, (Nature 172, 201 (1953)).
- (2) - H.R. Caira, G.V. Fazakerley, P.W. Linder and L.R. Nassimbeni - Complexation of Gold(III) by Tetracycline, (Inorg. Nucl. Chem. Letters 9, 25 (1973)).
- (3) - K.H. Ibsen and M.R. Urist - Complexes of Calcium and Magnesium with Oxytetracycline, (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 797 (1962)).
- (4) - L.W. Masters - The Application of the Antibiotic Tetracycline, to Chemical Separations, National Bureau of Standards, Technical Note 508, Activation Analysis Section, pg. 115, July 1970.
- (5) - W.A. Baker Jr. and P.M. Brown - Metal Binding in Tetracyclines, Cobalt (II) and Nickel (II) Complexes, (J. Am. Chem. Soc. 88, 1314 (1966)).
- (6) - M. Ishidate and T. Sakaguchi - Metal Chelate Compounds of Tetracycline Derivatives I. Aureomycin, (Pharm. Bull. 3, 147 (1955)).
- (7) - A.S. Mahgoub, E.M. Khairy and A. Kasen - Complex Formation of Uranyl Acetate with Tetracycline and its Utilization for their Microdetermination, (J. Pharm. Sci. 63, 1451 (1974)).
- (8) - M.J.C. Nastasi and F.W. Lima - Complex Formation Between Rare-Earth Elements and Tetracycline, (Radiochem. Radioanal. Letters 11, 69 (1972)).
- (9) - M.J.C. Nastasi - Estudo da Extração com Solvente dos Elementos Lantanídeos, Escândio, Urânio e Tório usando Tetraciclina como Agente Complexante. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 1974.

- (10) - J.T.Deluisio and A.N.Martin - Metal Complexation of the Tetracycline Hydrochloride, J.Med.Chem. 6, 16 (1963).
- (11) - J.J.R.F.Silva e M.H.M.Dias - Metal Complexes of Tetracyclines I. Complexes with Alkaline - Earth and Transition Metal Ions, Rev.Port.Quim. 14, 159 (1972).
- (12) - L.J.Benet and J.E.Coyan - Determination of the Stability Constants of Tetracycline Complexes, J.Pharm.Sci. 54, 983 (1965).
- (13) - A.Albert and C.W.Rees - Avidity of Tetracycline for the Cations of Metals, Nature 177, 433 (1956).
- (14) - T.Sakaguchi, K.Taguchi, S.Fukushima and N.Obi - Metal Chelate Compounds of Tetracycline Derivatives VI. Behavior of Separated Metal Chelate Compounds of Chlorotetracycline and Oxytetracycline, Chem. Abstr. 52, 10990c (1958).
- (15) - H.M.Irving and J.P.Williams - Some Factors Controlling the Selectivity of Organic Reagents, Analyst 77, 813 (1952).
- (16) - J.J.R.F.Silva e M.H.M.Dias - Metal Complexes of Tetracyclines III - Formation of Metal Complexes and Biological Activity of Tetracyclines, Rev.Port.Quim. 15, 1 (1973).
- (17) - M.Tubis and D.C.Morrison - Tetracycline Chelates of Isotopic Metal Ions, Int.J.Appl.Rad.Isotopes 17, 603 (1966).
- (18) - C.P.Fliegel, K.M.Dewanjee, B.L.Holman and A.M.Davies - Technetium-99m Labeled Tetracycline as a Kidney and Gallbladder Imaging Agent, Chem.Abstr. 80, 142429x, (1974).
- (19) - G.D.Robinson Jr. and D.J.Battaglia - Technetium-99m-Tetracyclines: Preparation, Biological Dynamics and Uptake in Damaged and Normal Skeletal Muscle, Int.J.Appl.Rad.Isotopes 26, 147 (1975).

- (20) - L.J. Leeson, J.E. Krueger and R.A. Nash - Concerning the Structural Assignment of the Second and Third Acidity Constants of the Tetracycline Antibiotics, Tetrahedron Lett., 18, 1155 (1963).
- (21) - H.S. Rossotti - Design and Publications of Work in Stability Constants, Talanta 21, 809 (1974).
- (22) - J. Rydberg - On the Complex Formation Between Thorium and Acetylacetone, Acta Chem. Scand., 4, 1503 (1950).
- (23) - J. Rydberg and J.C. Sullivan - Least Squares Computer Calculations of Equilibrium Constants from Solvent Extraction Data, Acta Chem. Scand., 13, 2057 (1959).
- (24) - A. Zieliński and I. Stroński - The Determination of Distribution Coefficients and Stability Constants of Chelates of Ni^{2+} and UO_2^{2+} with some Schiff Bases. Radiotracer Studies on the Extraction of Metal Ions, Nucleonika Tom XIII, 7, 765 (1968).
- (25) - M. Rekas, I. Stroński and A. Zieliński - Determination of Stability Constants of Some Chelate Complexes of Lanthanide Ions with Quadridentate Aromatic Schiff Bases by an Extraction Method - XIV - Radiotracer Studies on the Extraction of Metal Ions, Z. Phys. chim., 249, 3/4, 145 (1972).
- (26) - J. Stary - The Solvent Extraction of Metal Chelates, Pergamon Press, Oxford, 1964.
- (27) - M. Saiki and F.W. Lima - Determination of the Stability Constants for the Complexes of Rare-Earth Elements and Tetracycline, Radiochem. Radioanal. Letters 21, 371 (1975).
- (28) - F.J.C. Rossotti and H. Rossotti - The Determination of Stability Constants, McGraw-Hill Company, Inc., New York, 1961.
- (29) - Y. Marcus and A.S. Kertes - Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes, Wiley - Interscience, London, 1969.

- (30) - J. Rydberg - Studies on the Extraction of Metal Complexes, Arkiv Kemi, 8, 101 (1955).
- (31) - J.C. Sullivan, J. Rydberg and W.F. Miller - The Use of High Speed Digital Computers for the Least Squares Calculations of Complexity Constants, Acta Chem. Scand., 13, 2023 (1959).
- (32) - G. Friedlander, J.W. Kennedy and J.M. Miller - Nuclear and Radiochemistry, John Wiley & Sons, Inc., Toppan Company Ltd., Tokyo, Japan, 1964.
- (33) - F.M. Silva - Programa para Cálculo de Constantes de Estabilidade de Complexos pelo Método de Mínimos quadrados, PS0057, Biblioteca do Centro de Processamento de Dados, Instituto de Energia Atômica, 1975.
- (34) - N.A. Lange - Handbook of Chemistry, McGraw-Hill Book Company, New York, 1961.
- (35) - R. Guillaumont et B. Desiré - Caracterisation des Formes Inextractibles par Solvant, Radiochem. Radioanal. Letters, 8, 183 (1971).
- (36) - S. Chaberek and A.E. Martell - Organic Sequestering Agents, John Wiley & Sons, Inc., London, 1959.
- (37) - O.A. Ohlweiler - Química Analítica Quantitativa, Livros Técnicos e Científicos Editora SA, Rio de Janeiro, Vol. 2, 1974.
- (38) - D.E. Williams and G.W. Everett Jr. - A Proton Nuclear Magnetic Resonance Study of the Site of Metal Binding in Tetracycline, J. Am. Chem. Soc. 97, 2397 (1975).

- (38a) - F.W.Lima - Um Programa em Linguagem "BASIC" para Cálculo de Área de Fotopicos Usando Minicomputador Ligado a Analisador de Raios Gama, Biblioteca da Coordenadoria de Radioquímica, IEA, 1974.
- (39) - A.E.Martell - Coordination Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company, Vol. 1, pg. 431, 1971.
- (40) - C.R.Stephens, K.Murai, K.J.Bruninga and R.B.Woodwark - Acidity Constants of the Tetracycline Antibiotics, J.Am.Chem.Soc., 78, 4155 (1956).
- (41) - J.Rydberg - Least Squares Calculations of Equilibrium Constants for Some Metal Complexes, Acta Chem.Scand. 14, 157 (1960).
- (42) - D.J.Leggett and W.A.E.McBryde - General Computer Program for the Computation of Stability Constants from Absorbance Data, Anal.Chem. 17, 1065 (1975).
- (43) - J.C.Sullivan and J.C.Hindman - An Analysis of the General Mathematical Formulations for the Calculation of Association Constants of Complex Ion Systems, J.Am.Chem.Soc. 74, 6091 (1952).
- (44) - S.Hubert, M.Hussonnois et R.Guillaumont - Mise en Evidence de l'Effect Nephelauxetique dans un Complexe Citrique des Elements de la Serie 4f, J.Inorg.Nucl.Chem. 35, 2923 (1973).
- (45) - T.Moeller, D.F.Martin, L.C.Thompson, R.Ferrus, G.R.Feistel and W.J.Randall - The Coordination Chemistry of Yttrium and the Rare Earth Metal Ions, Chem.Rev. 65, 1 (1965).