

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

RITA DE CÁSSIA MENDES DE BARROS

**Mecanismo de oxidação eletroquímica
e determinação analítica de primaquina –
algumas aplicações de eletrodos
de diamante dopado com boro**

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Helena Pires Serrano

São Paulo

10/07/2007

RITA DE CÁSSIA MENDES DE BARROS

**Mecanismo de oxidação eletroquímica e determinação
analítica de primaquina – algumas aplicações
de eletrodos de diamante dopado com boro**

*Tese apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para ob-
tenção do Título de Doutora em Química
(Química Analítica)*

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Helena Pires Serrano

São Paulo
2007

Rita de Cássia Mendes de Barros

**Mecanismo de oxidação eletroquímica e determinação analítica de primaquina
– algumas aplicações de eletrodos de diamante dopado com boro**

*Tese apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para ob-
tenção do Título de Doutora em Química
(Química Analítica)*

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Profa. Dra. Sílvia Helena Pires Serrano

Instituição: Instituto de Química – Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____


Assinatura: _____

Dedico
ao meu pai
e a todos que também “viajaram ao encontro do sol”
e olham por mim

Ofereço
à minha mãe,
família,
e amigos

Agradeço, demais da conta ...

- à Sílvia, minha orientadora, à qual rendo dois agradecimentos. Um como aluna, por todas as valiosas discussões, pela presença incansável, pelas dicas e sugestões, pelo meu crescimento acadêmico. E outro como ser humano, pelos ensinamentos, mesmo que involuntários, sobretudo pela confiança e amizade. Sílvia não é uma pessoa que se encontra em qualquer esquina, pela vida afora.
- e muito especialmente, à Nita (IQ) e ao Koshun (ITA), meu orientador do mestrado. São também desta estirpe de pessoas únicas.
- à Profa. Dra. Elizabeth Brotto, por me abrir as portas da docência.
- à Dra. Neidenêi G. Ferreira, do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, pelos filmes de diamante, pelas tardes de discussão de trabalhos em sua casa, por fazer parte da minha vida acadêmica há tanto tempo. Igualmente ao Prof. Dr. Evaldo Corat, INPE, meu co-orientador de mestrado, por filmes de diamante e utilização de equipamentos de caracterização.
- à Profa. Dra. Elizabeth Igne Ferreira, FCF-USP, pela doação da primaquina usada na tese.
- ao Laboratório Farmanguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, na pessoa da Dra. Shirley Trajano, pela doação dos comprimidos de primaquina usados na tese.
- à Profa. Dra. Ohara Augusto e ao Prof. Dr. João Valdir Comasseto, IQ-USP, pela doação de reagentes usados na tese.
- aos Profs. Drs. Richard Compton, Oxford University, e Wilhelm Baader e Paulo Teng, IQ-USP, pelas importantes discussões.
- ao Prof. Dr. Pascoal Senise, IQ-USP, pela ajuda na participação no Seminário de Tese.
- à Profa. Dra. Nina Coichev, IQ-USP, pela discussão de apresentação oral para congresso internacional.
- ao Prof. Dr. Bayardo Torres, pelos preciosos ensinamentos didáticos.
- a todos os professores do Instituto de Química que colaboraram com minha formação acadêmica.
- ao pessoal querido do laboratório, William, Murilo, Robinho, Fávero, as meninas da Iniciação, pela convivência, risadas, papos, almoços, cafês.
- à minha cara aluna Carol, pelo resultado extremamente gratificante de seu trabalho de Iniciação, por corroborar minha opção de “ensinar”.
- às funcionárias Cristina, pela assessoria completa e irrestrita no laboratório, e Lúcia, por não me deixar sem café ao longo destes anos.
- ao pessoal dos laboratórios vizinhos, da própria Química Analítica, e de outros mais distantes, por colaborações e troca de vivências.
- a todos os funcionários do IQ que colaboraram de alguma forma com a realização desta tese.
- ao CNPq pela bolsa no início do doutorado.
- à FAPESP pelo apoio financeiro através do Projeto Temático N° 2001/01192-3.



“Atenta para as sutilezas
que não se dão em palavras.
Compreende o que não se deixa
capturar pelo entendimento.

Dentro do coração empedernido do homem
arde o fogo que derrete o véu de cima abaixo.

Desfeito o véu,
o coração descobre as histórias do Hidr
e todo o saber que vem de nós.

A antiga história de amor
entre a alma e o coração
regressa sempre
em vestes renovadas.

Ao recitares “sol”
contempla o sol.
Sempre que recitares “não sou”,
contempla a fonte do que és.”

Este mundo que vemos, ouvimos e tocamos é a condensação divina, acessível aos sentidos humanos, das duas forças prodigiosas do Universo.

Uma delas, que desce, busca dissipar-se, imobilizar-se, morrer. A outra, que sobe, almeja a liberdade e a imortalidade.

Os dois exércitos, o obscuro e o luminoso, os exércitos da vida e da morte entrecrocavam-se perpetuamente. Os sinais visíveis para nós deste entrecrocamento são as coisas, as plantas, os animais e os homens.

Perpetuamente as duas forças antagônicas se embatem, unem-se, pelejam, vencem e são vencidas, reconciliam-se e tornam a guerrear-se por todo o Universo – desde o invisível torvelinho de uma gota d'água até a infinita torrente de astros da Galáxia. O mais humilde dos insetos e a mais simples das idéias são fortalezas de Deus. Dentro deles, Deus está preparado para a batalha decisiva.

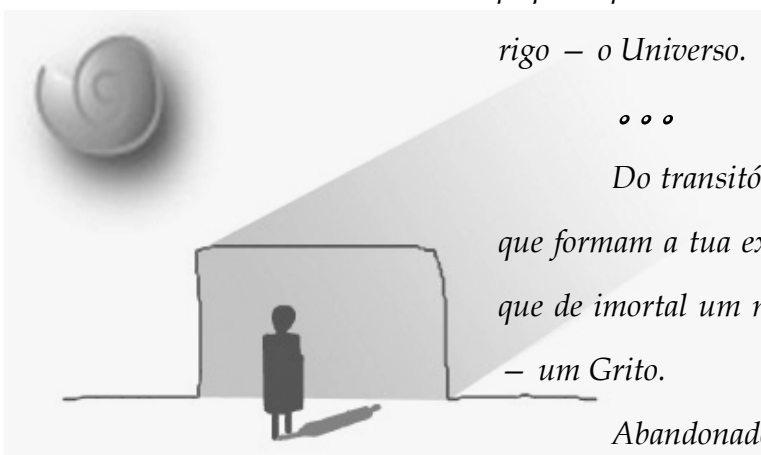
• • •

Somos um. Do verme cego nas profundezas do oceano até a infinda arena da Galáxia, um mesmo ser luta e corre perigo – nós próprios. E em nosso pequeno peito terreno, um mesmo ser luta e corre perigo – o Universo.

• • •

Do transitório choque de forças antagônicas que formam a tua existência, empenha-te em criar o que de imortal um mortal pode criar neste universo – um Grito.

Abandonado à terra o corpo que o gerou, esse Grito se lança pela eternidade afora.



VILAREJO

(Marisa Monte / Pedro Baby /
Carlínhos Brown / Arnaldo Antunes)

Há um vilarejo ali

Onde areja um vento bom
Na varanda, quem descansa
Vê o horizonte deitar no chão
Pra acalmar o coração

Lá o mundo tem razão

Terra de heróis, lares de mãe
Paraíso se mudou para lá
Por cima das casas, cal


Frutas em qualquer quintal
Peitos fartos, filhos fortes
Sonho semeando o mundo real
Toda gente cabe lá
Palestina, Shangri-Lá

Vem andar e voa
Vem andar e voa
Vem andar e voa

Lá o tempo espera
Lá é primavera
Portas e janelas ficam sempre abertas
Pra sorte entrar
Em todas as mesas, pão

Flores enfeitando
Os caminhos, os vestidos, os destinos
E essa canção
Tem um verdadeiro amor
Para quando você for

Vem andar e voa
Vem andar e voa



Este **VILAREJO** existe,
e se chama **ALAGOA**,
em Minas Gerais,
a terra de meu pai.
Esta Defesa de Tese só tem
sentido pela existência
daqueles lugares e pessoas...

RESUMO

Barros, R.C.M. **Mecanismo de oxidação eletroquímica e determinação analítica de primaquina – algumas aplicações de eletrodos de diamante dopado com boro.** 2007. 150 p. Tese – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A primaquina (PQ), um derivado 8-aminoquinolínico [8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metoxiquinolina], é um fármaco normalmente usado contra a malária, mas tem sido também empregado no tratamento da doença de Chagas, agindo, muito eficazmente, como agente tripanomicida, por intermédio de seus metabólitos. O metabólito 5-hidroxiprimaquina (5-HPQ), formado pela oxidação da primaquina dentro do organismo humano, foi identificado em fluídos biológicos e é considerado o principal produto com ação citotóxica sobre o *Trypanosoma cruzi*. Técnicas eletroquímicas foram empregadas para estudar o mecanismo de oxidação da PQ *in vitro* na tentativa de correlacionar os resultados obtidos, com os dados disponíveis de estudos *in vivo*. Utilizou-se eletrodo de carbono vítreo (ECV) e diferentes tipos de técnicas, como voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e cronoamperometria, trabalhando-se em meio aquoso, tampão Britton-Robson, pH 7,40, para determinação do número de elétrons envolvidos na etapa determinante da reação. O mecanismo eletroquímico de oxidação da PQ, envolveu a perda de 1 elétron em um processo irreversível, registrado em $E_{pa,1}$ a +0,788 V, resultando na formação de cátion radical durante a primeira varredura no sentido positivo de potencial. Após a inversão da varredura de potencial, registrou-se um pico catódico, $E_{pc,1}$ a -0,160 V, dependente do processo principal. Voltamogramas cíclicos realizados em meio não aquoso, indicaram que a etapa eletroquímica inicial é seguida de uma etapa química envolvendo a captura nucleofílica do cátion radical. No segundo ciclo de varredura, registrou-se um segundo pico anódico, $E_{pa,2}$, a -0,079 V, componente anódico de $E_{pc,1}$. Assim, um novo par redox passou a ser observado, dependente da oxidação primária da PQ, mas registrado em potencial muito menos positivo do que a oxidação da PQ, composto de partida. Este novo processo redox, típico do par quinona/hidroquinona, está envolvido em vários outros processos descritos na literatura, e pressupõe que, após a captura nucleofílica do cátion radical, ocorra outra etapa eletroquímica, no potencial aplicado, envolvendo a perda de 3 elétrons e 3 prótons, com formação de uma quinona-imina. A subsequente hidrólise da imina produz o derivado quinoidal e diamina primária. Voltamogramas cíclicos registrados em solução de 5-HPQ e *m*-anisidina, confirmaram o mecanismo proposto. Devido à ausência de fenômenos de adsorção, utilizou-se com sucesso o eletrodo de diamante dopado com boro (EDDB), no formato plano, para a determinação analítica de PQ em formulação farmacêutica comercial, empregando-se a voltametria de pulso diferencial. Enquanto o ECV foi mais efetivo para a proposição do mecanismo, principalmente devido às características de adsorção superficial, o EDDB permitiu o desenvolvimento de um método analítico para a quantificação de PQ, devido à ausência de adsorção superficial.

Palavras-chave: primaquina, mecanismo de oxidação, eletrodo de carbono vítreo, eletrodo de diamante dopado com boro, voltametria, cronoamperometria.

ABSTRACT

Barros, R.C.M. **Electrochemical oxidation mechanism and analytical determination of primaquine – some boron doped diamond electrode applications**. 2007. 150 p. PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Primaquine (PQ), an 8-aminoquinolinic compound, is the clinical drug of choice for the radical cure of relapsing malaria. This drug has also been being used against the Chagas disease, acting very efficiently, through their metabolites, which present trypanosomicide action. The metabolite 5-hydroxyprimaquine (5-HPQ) was identified in human biological fluids, during *in vivo* studies, as the main oxidation product of PQ, with cytotoxic action against *Trypanosoma cruzi*. Electrochemical techniques were used to study, *in vitro*, the PQ oxidation redox mechanism and the goal was to try correlating the electrochemical data to the biological information, previously reported. Glassy carbon electrode (GCE) associated to cyclic and differential pulse voltammetry and chronoamperometry in aqueous media, pH 7.40, were used to determine the number of electrons involved in the determinant step of PQ electrochemical oxidation. The primary oxidation of PQ involved the loss of 1 electron in an irreversible process recorded at $E_{pa,1} = +0,788$ V, to produce a cation radical, during the first anodic scan. Reverting the potential sweeping a cathodic peak, $E_{pc,1}$, was recorded at $-0,160$ V, which was dependent of $E_{pa,1}$. Cyclic voltammograms recorded in DMF showed that the initial electrochemical step is followed by a chemical reaction involving the nucleophilic capture of the cation radical. During the second scan, a new anodic peak ($E_{pa,2}$) was recorded at $-0,079$ V and corresponds to the anodic component of $E_{pc,1}$. Therefore a new redox couple, recorded at less positive potential than the PQ oxidation was always observed and shows similar characteristics to those observed for quinone/hydroquinone redox couple, which is involved in several other electrochemical processes described in the literature. The process presupposes that the nucleophilic capture of the cation radical is followed by another electrochemical step involving the loss of 3 electrons and 3 protons to produce a quinone-imine structure. The further imine hydrolysis produces the quinoidal compound and primary diamine. The proposed mechanism was confirmed by the cyclic voltammograms recorded in 5-HPQ solutions as well as in the solutions of similar compound such as *m*-anisidine. PQ was determined in commercial pharmaceutical formulations by using differential pulse voltammetry at boron doped diamond electrode (BDDE) associated to the standard addition method. While the GCE was more effective for the mechanism proposition, mainly due its superficial adsorption characteristics, the BDDE, due low superficial adsorptive effects, permitted the development of analytical method for the PQ quantification.

Keywords: primaquine, oxidation mechanism, glassy carbon electrode, boron doped diamond electrode, voltammetry, chronoamperometry.

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

