

ESTUDO ELETROQUÍMICO E MODELAGEM MOLECULAR DA OXIDAÇÃO DO DIFOSFATO DE PRIMAQUINA

Mauro A. La-Scalea (PQ)^{*1,2}, Carla M. S. Menezes (PQ)², Elizabeth I. Ferreira (PQ)²
 *malscalea@gmail.com

1. Universidade Federal de São Paulo, R. Prof. Arthur Riedel, 275, 09972-270, Diadema, Brasil.

2. Departamento de Farmácia, FCF-USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, 05508-900, São Paulo, Brasil.

Palavras Chave: primaquina, eletro-oxidação, modelagem molecular, coeficiente de difusão, número de elétrons.

Introdução

A primaquina [8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metoxiquinolína] é o único fármaco antimalárico com ação esquizotônica tecidual e também tem apresentado atividade contra Doença de Chagas¹. O seu mecanismo de ação está baseado na formação de radicais livres que provocariam o estresse oxidativo no parasita². Como difosfato, a primaquina está na forma diprotonada (PQH_2^{2+}), sendo dissociada em meio-aquoso com a perda inicial do hidrogênio quinolínico ($pK_{a1} = 5,55$), seguido da formação da espécie neutra (PQ) pela liberação do próton ligado à amina alifática (PQH^+ , $pK_{a2} = 10,2$)³. Com isso, a oxidação voltamétrica do fármaco é fortemente influenciada pelo pH do meio, sendo sua forma neutra mais facilmente oxidada³, com participação de dois elétrons na etapa determinante da reação de eletrodo^{3,4}. Derivados do fármaco, maleil e succinilprimaquina, apresentaram comportamentos semelhantes, confirmando o papel desempenhado pelo anel quinolínico nos processos de dissociação e eletro-oxidação⁴. Desta forma, conhecer o completo mecanismo de oxidação da primaquina pode levar ao melhor entendimento de seu mecanismo de ação, além de possibilitar a correlação de parâmetros eletroquímicos com a atividade biológica, o que poderá ser útil para o planejamento de novos derivados de primaquina. Nesse sentido, o cálculo do número total de elétrons por cronoamperometria em associação ao estudo por modelagem molecular (método semi-empírico AM1) dos metabólitos do fármaco permitiria propor o mecanismo de oxidação da primaquina.

Resultados e Discussão

Em pH 7,43 a primaquina encontra-se na sua forma monoprotônica (PQH^+). Neste meio, o voltamograma cíclico, tendo carbono vítreo como eletrodo de trabalho, apresentou único pico de oxidação $E_{pa1} = 0,559$ V. Este produto formado é novamente reduzido, registrando um par de picos semi-reversível com valores de potencial de -0,109 V e -0,153 V para os picos catódico e anódico, respectivamente. Estimou-se o coeficiente de difusão da PQH^+ a partir do cálculo de seu volume molecular e aplicando-se metodologia baseada na equação de Wilke-Chang⁵. Com isto calculou-se o número total

de elétrons por cronoamperometria com aplicação da equação de Cottrell, como mostrado pela Tabela I.

Tabela I. Valores de volume molecular, coeficiente de difusão, resultado cronoamperométrico em pH 7,43 e número de elétrons para PQH^+ .

Volume molecular ($\text{\AA}^3$)	288,6
Coeficiente de difusão: $D \times 10^6$ ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	5,37
Concentração: $C \times 10^6$ ($\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$)	5,0
Área eletr. carbono vítreo: $A \times 10^{-2}$ (cm^2)*	$2,91 \pm 0,04$
Inclinação pela Eq. de Cottrell ($\mu\text{A} \cdot \text{s}^{1/2}$)	$62 \pm 2,4$
Número de elétrons	$3,4 \pm 0,2$

*calculado a partir do coef. de difusão $K_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ em KCl 1,0 mol/L: $6,32 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$.

Considerando-se praticamente quatro elétrons para eletro-oxidação da PQH^+ também se calculou o valor experimental de $D = 3,8 \pm 0,3 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$. A partir dos dados obtidos por modelagem molecular observou-se que o mapa de potencial eletrostático e a distribuição orbital de HOMO para a PQH^+ indicam a posição 5 do anel quinolínico como região de alta densidade eletrônica, o que favoreceria a perda de elétrons, podendo formar, inicialmente, o metabólito 5-hidroxi-primaquina (5-OH-PQH^+), o qual seria posteriormente oxidado ao seu correspondente derivado 5-quinona-imina (5-QI-PQH^+). Entretanto, compostos aromáticos contendo grupos substituintes doadores de elétrons, como a metoxila na posição 6 do anel quinolínico, quando oxidados eletroquimicamente não registram a estabilização do intermediário hidroxilado, indicando a formação direta do derivado quinona⁶.

Conclusões

Assim, pelos resultados cronoamperométricos e de modelagem molecular para os metabólitos da primaquina² e pelo mecanismo de eletro-oxidação de compostos aromáticos em meio aquoso⁶, propõe-se a formação do derivado 5quinona-imina como produto final de oxidação da PQH^+ .

Agradecimentos

FAPESP, CAPES, CNPq

¹Chung, MC; Gonçalves, MF; Colli, W; Ferreira, EI; Miranda, MTM; *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 1127. ²Fletcher, KA; Barton, PF; Kelly, JÁ; *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 2683. ³La-Scalea, MA; Chung, MC; Cruz, ML; Serrano, SHP; Ferreira, EI; *Bioelectrochemistry* **2001**, 53, 55. ⁴La-Scalea, MA; Menezes, CMS;

Matsutami, GC; Polli, MC; Serrano, SHP; Ferreira, EI; *Electrochimica Acta* **2006**, 51, 5103. ⁵La-Scalea, MA; Menezes, CMS; Ferreira, EI; *Theochem* **2005**, 730, 111. ⁶Jurva, U; Wilkstrom, HV; Weidolf, L; Bruins, AP; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2003**, 17, 800.