

VOLTAMMETRIC REDUCTION OF THE BENZNIDAZOLE IN WATER-DMSO MEDIUM

Paulo J.S. Barbeira

Departamento de Química - ICEx - UFMG - Belo Horizonte - Brasil

Glaucia M. Silva

Departamento de Físico-Química - IQSC - USP - São Carlos - Brasil

Departamento de Química - UFMS - Campo Grande - Brasil

Maria de Lara P.M.A. Beatriz e Nelson R. Stradiotto*

Departamento de Química - FFCLRP - USP - 14040-901 - Ribeirão Preto - SP - Brasil

Abstract

The electrochemical reduction of benznidazole have been studied in mixed aqueous-organic media by cyclic voltammetry and differential pulse polarography as a function of the pH. Between the pH range 4 to 8, the compound undergoes a irreversible four electron reduction step. From the data a reduction mechanism is proposed.

Keywords: Benznidazole, Cyclic Voltammetry, Differential Pulse Polarography.

Introdução

Os nitroimidazóis (NIm) são uma importante classe de drogas nitroheterocíclicas que possuem ampla aplicação clínica. Essas drogas vem sendo extensivamente utilizadas no tratamento de doenças protozoárias, principalmente em tricomoníases [1]. Adicionalmente, esta classe de compostos apresenta uma considerável atividade radiosensibilizadora. Em relação à essa atividade, os NIm vem sendo pesquisados como marcadores específicos de células hipóxicas na terapia anticâncer [2,3].

O Benzonidazol pertence a esta classe de compostos, sendo um dos medicamentos mais efetivos no tratamento da doença de Chagas, uma tripanossomíase causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que atinge aproximadamente 18 milhões de pessoas na América Latina [4].

Embora o mecanismo específico de ação do benzonidazol ainda seja desconhecido e os dados existentes na literatura sejam controversos, acredita-se que sua atividade farmacológica esteja relacionada ao seu comportamento redox, sendo os produtos ou intermediários da redução do grupo nitro as espécies biologicamente ativas [5-7].

Em função do crescente interesse quanto às propriedades redox do benzonidazol, o objetivo deste trabalho foi estudar o comportamento eletroquímico desse composto em meio misto utilizando polarografia de pulso diferencial (PPD) e voltametria cíclica (VC) em eletrodo de mercúrio.

Resultados e Discussão

Na Figura 1 pode ser observado o polarograma obtido para o benzonidazol em uma solução 0,1 M de tampão McIlvaine contendo 40% de DMSO (pH = 7,0). Este polarograma, bem como aqueles obtidos nos demais pHs estudados, apresentou um único pico catódico em aproximadamente - 600 mV com uma largura de pico à meia altura de 92 mV. O valor deste parâmetro indica o caráter irreversível do processo eletródico [8].

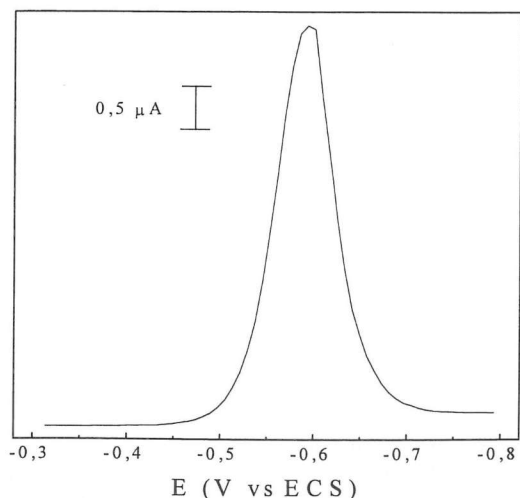


Figura 1. Polarograma de pulso diferencial para uma solução 1mM de benzonidazol em 0,1 M de tampão McIlvaine contendo 40% de DMSO. pH = 7,0 e $\Delta E = +50$ mV.

A influência do pH sobre a redução do benzonidazol em meio misto pode ser analisada através da variação da corrente e do potencial de pico. A corrente de pico inicialmente aumenta com o pH (Figura 2), atingindo seu valor máximo entre o pH 6 e 7. Na faixa de pH de 7 a 10, entretanto, a corrente diminui com o aumento do pH. Este comportamento indica que o ácido e a base conjugada do benzonidazol são eletroativos na faixa de potencial utilizada, caracterizando a ocorrência de um equilíbrio ácido-base para o benzonidazol em meio misto [9].

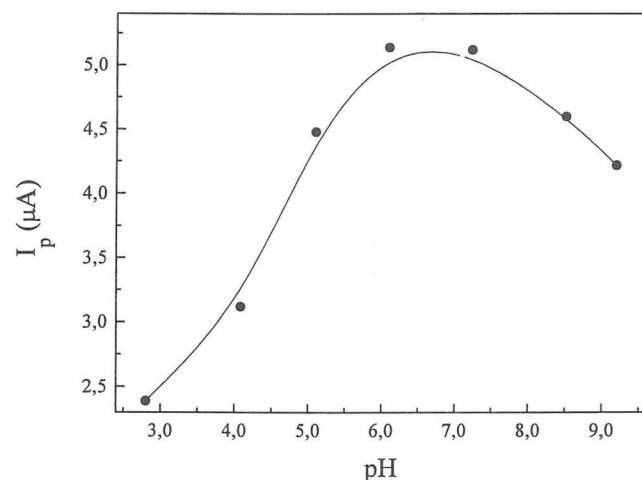


Figura 2. Variação da corrente de pico com o pH para uma solução 1mM de benzonidazol em 0,1 M de tampão McIlvaine contendo 40% de DMSO.

O potencial de pico também apresenta um comportamento dependente do pH. O gráfico correspondente (Figura 3) possui um intervalo linear na faixa de pH de 4 a 8, com inclinação de -61 mV/pH. Nas faixas extremas de pH, a inclinação é aproximadamente zero conforme estudos complementares realizados em tampão Britton-Robinson. A forma desse gráfico caracteriza o mecanismo como um processo CE, isto é, uma etapa química (C) seguida por uma transferência eletrônica (E) [10].

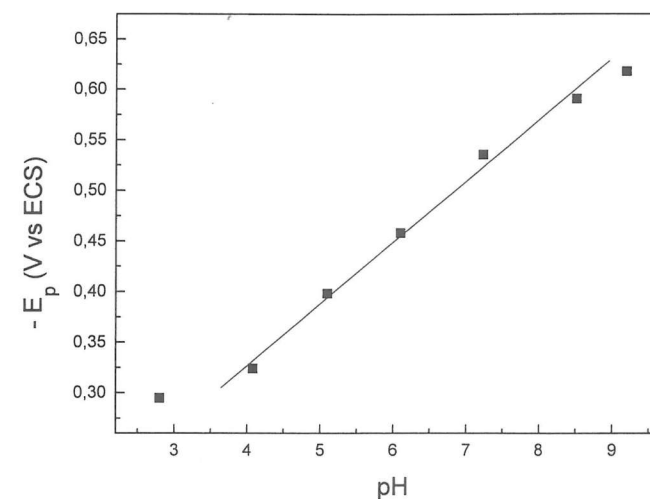


Figura 3. Variação do potencial de pico com o pH para uma solução 1mM de benzonidazol em 0,1 M de tampão McIlvaine contendo 40% de DMSO.

O deslocamento do potencial de pico para valores mais negativos, na faixa de pH de 4 a 8, com o aumento do pH indica que a transferência eletrônica é precedida por uma reação de protonação [11]. O número de prótons envolvidos nesta etapa de pré-protonação foi determinado através da equação $dE/dpH = -59 p/an_a$, utilizando an_a obtido a partir do gráfico E vs $\log(i/(i_d-i))$, sendo encontrado um valor correspondente a um.

Adicionalmente, foram realizadas medidas ciclovoltagemétricas no mesmo intervalo de pH dos experimentos polarográficos, no intuito de elucidar o mecanismo de redução do benzonidazol em meio misto. O voltamograma cíclico obtido para uma solução 1mM de benzonidazol em 0,1 M de tampão McIlvaine contendo 40% de DMSO (pH 7,0) apresenta na faixa de potencial de 0 a -700 mV, um pico catódico (I_c) em -495 mV sem o correspondente pico anódico. A corrente de pico catódica possui aproximadamente a mesma magnitude do valor encontrado para o metronidazol (1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol) nas mesmas condições experimentais, correspondendo portanto a um processo irreversível de quatro elétrons, no qual ocorre a redução do grupo nitro à hidroxilamina.

Quando o potencial da varredura reversa é estendido à 200 mV (Figura 4), pode ser observado um pico anódico (2a) e, na segunda varredura de potencial, seu correspondente pico catódico (2c) em potenciais menos negativos que o pico 1c. De acordo com a literatura [12, 13], esses picos correspondem ao par redox hidroxilamina-nitroso.

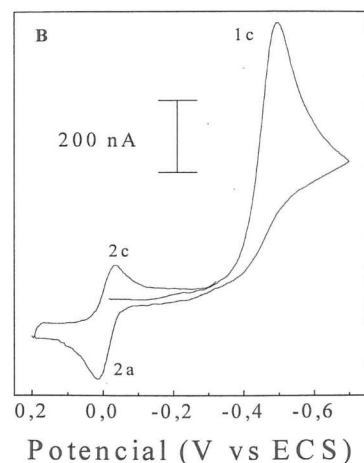
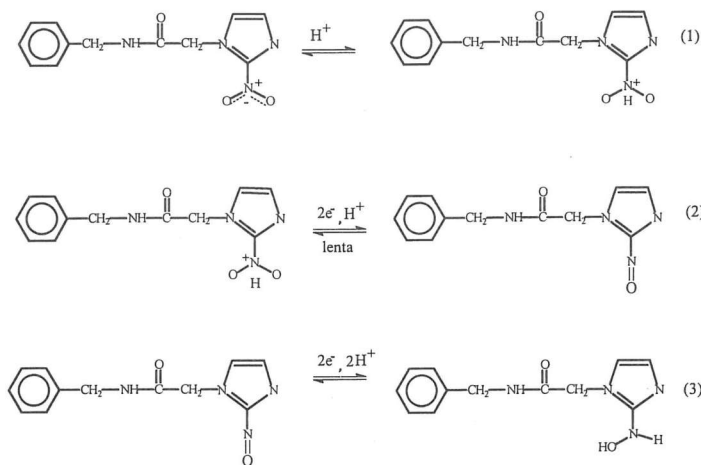


Figura 4. Voltamograma cíclico para uma solução 1mM de benzonidazol em 0,1 M de tampão McIlvaine contendo 40% de DMSO. pH = 7,0 e $v = 100\text{mV s}^{-1}$.

Portanto, os resultados polarográficos e ciclovoltagemétricos obtidos indicam que a redução do benzonidazol na faixa de pH de 4 a 8 ocorre através de um mecanismo CE, de acordo com o esquema abaixo:



A primeira etapa (equação 1) corresponde à reação de protonação do benzonidazol a qual, segundo a literatura [14], deve ocorrer na superfície do eletrodo. Em seguida (equação 2), o grupo nitro é reduzido à nitroso na etapa determinante da velocidade da reação. Essa redução ocorre em um potencial mais positivo que o potencial da equação 3 não sendo, portanto, observados dois picos catódicos nos voltamogramas cíclicos. A última etapa (equação 3) envolve a redução do grupo nitroso à hidroxilamina, com a formação da arilhidroxilamina correspondente.

Parte Experimental

O composto benzonidazol, utilizado como substrato, foi cedido pela Indústria Farmacêutica Roche (Brasil). Como solvente orgânico foi empregado dimetilsulfóxido (DMSO) da Merck. Nas soluções tampão foram utilizados fosfato de potássio e ácido cítrico, ambos da Aldrich. As soluções em meio misto foram preparadas utilizando-se 40% de dimetilsulfóxido e 60% de tampão McIlvaine. O pH utilizado nos experimentos foi calculado de acordo com o método descrito na literatura, o qual considera o efeito da adição de DMSO sobre o pH da solução aquosa [15].

As medidas ciclovoltagemétricas e polarográficas foram realizadas em um polarógrafo Metrohm E-506 contendo um módulo VA-663 acoplados a um microcomputador por uma interface DA/AD [16]. Como eletrodo de trabalho foi utilizado um eletrodo de mercúrio da Metrohm modelo 6.1246.020, um cilindro de carbono vítreo como eletrodo auxiliar e um eletrodo de referência de calomelano saturado (ECS) modelo R-682 da Analion. Nas medidas ciclovoltagemétricas a área do eletrodo de gota pendente de mercúrio foi de $0,25\text{ mm}^2$. Nas polarografias foi utilizado um tempo de gotejamento de 0,4 s com uma duração de pulso de 50 ms, uma altura de pulso de +50 mV e um intervalo de 500 ms entre os pulsos.

Comentários finais

Os estudos eletroquímicos da redução do benzonidazol em meio misto indicam que esse composto é reduzido a hidroxilamina em um processo de quatro elétrons que envolve uma reação de pré-protonação na superfície, a redução do grupo nitro à nitroso seguida pela redução do nitroso à hidroxilamina.

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro concedido pela CAPES e pela FAPESP.

Referências

- D. I. Edwards em "Comprehensive Medical Chemistry", C. Hansch, P.G. Sammes e J.B. Taylor (Eds), Pergamon Press, Londres, Vol. 2, 1990.
- D. I. Edwards, *J. Antimicrob. Chemother.*, 31 (1993) 9.
- J. H. Tocher e D. I. Edwards, *Biochem. Pharm.*, 48 (1994) 1089.
- World Bank, *World Development Report 1993: Investing in Health*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1993.
- A. Polak e R. Richie, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 72 (1978) 45.
- E. G. Diaz de Toranzo, J. A. Castro, B. M. Franke de Cazzulo e J. J. Cazzulo, *Experientia*, 44 (1988) 880.
- J. F. Turrens, B. P. Watts Jr., L. Zhong e R. Docampo, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 82 (1996) 125.
- Livro de Polarografia
- P. Zuman, *The Elucidation of Organic Electrode Processes*, Academic Press, New York, 1969.
- A. M. Ghe. e S. Valcher, *J. Electroanal. Chem.*, 46 (1973) 77.
- P. Zuman, Z. Fijalek, D. Dumanovic e D. Suznjevic, *Electroanalysis*, 4 (1992) 783.
- A. Morales, P. Richter e M. I. Toral, *Analyst*, 112 (1987) 965.
- C. Hasiotis e G. Kokkinidis, *Electrochim. Acta*, 37 (1992) 1231.
- C. Karakus e P. Zuman, *J. Electroanal. Chem.*, 396 (1995) 499.
- A. D. Galvão e N. R. Stradiotto, *Talanta*, 36 (1989) 427.
- S. A. S. Machado, L. H. Mazzo e L. A. Avaca, *J. Braz. Chem. Soc.*, 3 (1992) 89.