

COMPORTAMENTO ELETRONALÍTICO DO DERIVADO TRIMETÓXIBENZILIDÊNICO DA HIDRALAZINA

Maria Nicole do Nascimento¹; Aldeneide Soares de Paiva², Priscila Teixeira da Silva³,
Hélcio Silva dos Santos⁴, Murilo Sérgio da Silva Julião⁵.

¹Curso de Bacharelado em Química – CCET/UVA, E-mail: nascimentonicole73@gmail.com.

²Curso de Licenciatura em Química – CCET/UVA, E-mail: deneidesoares@gmail.com.

³Doutorado em Química Biológica – URCA, E-mail: priscila.teixeira_@hotmail.com.

⁴Professor Associado O / Curso de Química – CCET/UVA, E-mail: helciodossantos@gmail.com.

⁵Orientador. Professor Associado O / Curso de Química – CCET/UVA, E-mail: murilosan@gmail.com.

Resumo: A hidralazina (1-hidrazinoftalazina) é um composto usado na quimioterapia da hipertensão e da insuficiência cardíaca crônica. Sua estabilidade pode ser aumentada após sua conversão em hidrazonas, que podem ser usadas como: antiinflamatórios, drogas anticancerígenas, etc. O alvo deste trabalho foi estudar o comportamento redox do derivado trimetóxibenzilidênico da hidralazina (HDZ-Ar3OCH₃) com eletrodos de pastas de grafite (EPC) e de nanotubos de carbono (EPNTC). Foram observados dois picos de oxidação e um pico de redução. Os picos referentes à 1^a oxidação (E_{pa1}) e à redução (E_{pc1}) revelaram um processo reversível não descrito na literatura para derivados da hidralazina. Pode-se considerar que as espécies registradas em E_{pa1} e E_{pc1} formam o par reversível HDZ-Ar3OCH₃/Diolftlazina (1^a oxidação), enquanto que o 2^o pico se deve à oxidação do grupo azo no anel aromático da diolftlazina, originando a dioldihidroftalazina.

Palavras-chave: hidrazona, eletrodos de pasta, mecanismos redox.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

A hidralazina é o único medicamento anti-hipertensivo conhecido que comprovou diminuir a pressão arterial com maior impacto no fluxo sanguíneo renal (KHAN, 1953). Apesar de seus efeitos farmacológicos especiais, sua estabilidade pode ser aumentada após sua conversão em hidrazonas que podem exibir um amplo espectro de atividades biológicas. As hidrazonas apresentam a vantagem de aumentar a liberação específica dos fármacos na área onde a doença está localizada, incluindo áreas contendo o tecido tumoral ou trombose. Além disso, respondem no ambiente de pH ou são sintetizadas a partir de grupos funcionais particulares da hidrazona e estas são duas das muitas características singulares que permitem a liberação programada de fármacos. Essa flexibilidade permite que as hidrazonas sejam usadas numa ampla faixa de aplicações, vão desde o uso como antiinflamatórios até drogas anticancerígenas e também podem ser usados como quelantes (WAHBEH; MILKOWSKI, 2019). Assim, essas moléculas têm grande potencial para aplicações em química medicinal, e apesar dos métodos eletroanalíticos terem grande importância no campo da medicina redox, a aplicação destes métodos para avaliar o comportamento redox de derivados sintéticos da hidralazina ainda é limitada.

A investigação do comportamento eletroanalítico (redox) de compostos orgânicos pode ser facilmente realizada por métodos eletroquímicos, pois são extraordinariamente úteis na caracterização e design de agentes moduladores redox, auxiliando na compreensão do mecanismo molecular de fármacos promissores (PAIVA; SILVA; XAVIER et al., 2019; SILVA; SILVA; LIMA et al., 2019), pois fornecem parâmetros moleculares termodinâmicos e cinéticos, sob diferentes condições que podem estar relacionados à sua atividade biológica em células vivas e parecem estar bem adaptados à exploração das vias redox *in vitro* e aos estudos relacionados *in vivo*.

Eletrodos de pasta de carbono (EPC) e de nanotubos de carbono (EPNTC) são utilizados em estudos eletroquímicos devido às suas baixas correntes de fundo, amplas janelas de potencial (anódico e catódico), inércia química, baixo custo e adequação para detecção de vários compostos orgânicos e biológicos (SHAHROKHIAN; AMIRI, 2007). Outras características importantes para a escolha desses eletrodos são a facilidade de manuseio e modificação de suas superfícies, além da boa interação entre os eletrodos e o composto sob análise. Portanto, o objetivo deste trabalho foi estudar por meio da voltametria cíclica e em meio aquoso, sobre EPC e EPNTC, o comportamento redox do derivado da hidralazina: o trimetóximbenzilidênico.

MATERIAL E MÉTODOS

Reagentes e soluções

Soluções tampão Britton & Robinson (B-R) cobrindo o intervalo de $2,0 \leq \text{pH} \leq 10$ foram preparadas para o registro das medidas voltamétricas em $64,9 \mu\text{M}$ do (E)-1-(2-(3,4,5-trimetóximbenzilideno)hidrazinil)ftalazina, denominado HDZ-Ar3OCH₃.

O derivado da hidralazina: (E)-1-(2-(3,4,5-trimetóximbenzilideno)hidrazinil)ftalazina (C₁₈H₁₈N₄O₃; MM = 338,14 g mol⁻¹) foi sintetizado pelo Grupo de Pesquisa em Química de Produtos Naturais e Síntese de Compostos Orgânicos da UEVA.

Confecção dos eletrodos de trabalho

As pastas de grafite e de nanotubos de carbono foram preparadas a partir de uma mistura de pó de grafite ou de nanotubos de carbono de múltiplas paredes e óleo Nujol[®], numa proporção em massa de 1:1 ou 2:1 (GORTON, 1995). As pastas preparadas foram então acondicionadas em dessecador para posterior utilização na confecção das superfícies dos eletrodos de pastas de grafite (EPC) e de nanotubos de carbono (EPNTC).

Medidas voltamétricas

O comportamento redox do derivado da hidralazina (HDZ-Ar3OCH₃) foi estudado por meio da voltametria cíclica (VC). Os experimentos voltamétricos foram realizados numa célula eletroquímica de três eletrodos: pasta de carbono (grafite ou nanotubos de carbono), fio de platina (Pt) e Ag/AgCl/KCl_{3,0 mol L⁻¹}, representando os eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente; conectados ao potenciostato/galvanostato $\mu\text{Autolab}^{\text{®}}$ (Metrohm).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Voltamogramas cíclicos foram registrados para o derivado HDZ-Ar3OCH₃ em diferentes velocidades de varredura (v) e de pH a fim de obter parâmetros voltamétricos importantes como: potenciais de oxidação (E_{pa}), de redução (E_{pc}), correntes: anódica (I_{pa}) e catódica (I_{pc}) para que pudessem revelar diferenças significativas no comportamento redox do derivado HDZ-Ar3OCH₃ sobre as duas superfícies eletródicas, figuras 1(A) e 1(B).

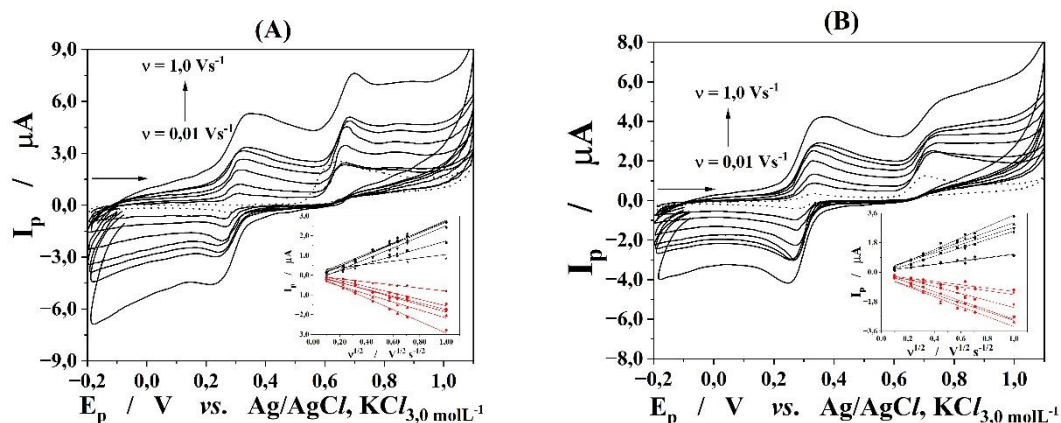


Figura 1. Voltamogramas cíclicos registrados em (···) tampão B-R (pH = 6,0) e em (—) tampão B-R (pH = 6,0) com 64,9 μM de HDZ-Ar3OCH₃ sobre: (A) EPC e (B) EPNTC. Gráficos inseridos de I_p vs. $v^{1/2}$: linhas pretas representam as correntes anódicas (I_{pa1}) e linhas vermelhas as correntes catódicas (I_{pc1}) para: (●) pH = 2,0; (■) pH = 4,0; (▲) pH = 6,0; (▼) pH = 7,0; (◆) pH = 8,0 e (★) pH = 10,0.

Numa análise geral da figura 1 é possível destacar alguns aspectos importantes:

- apesar da área efetiva do EPNTC ser menor do que a do EPC, observou-se uma resolução bem melhor para os registros voltamétricos feitos sobre EPNTC, isto pode estar associado às propriedades intrínsecas dos nanotubos de carbono: ampla janela de potencial de trabalho, baixa corrente de fundo e eventual estabilização de espécies iônicas e/ou radicalares;
- todos os potenciais dos picos registrados em ambos eletrodos foram deslocados para valores mais negativos com o aumento do pH;
- em todo o intervalo $2,0 \leq \text{pH} \leq 10,0$ foram observados dois picos de oxidação (E_{pa1} , E_{pa2}) e um pico de redução (E_{pc1}) e os picos de oxidação e de redução registrados em E_{pa1} e E_{pc1} , respectivamente, nos sentidos direto e reverso das varreduras revelaram a ocorrência de um possível processo reversível em ambos eletrodos;
- somente em pH = 4,0 foram registrados um terceiro pico de oxidação em $E_{pa3} = 0,958$ V e $0,978$ V para o EPC e EPNTC, respectivamente, o qual apresentou baixos valores de I_{pa} , (ordem de $3,0 \times 10^{-7}$ A) e não variou muito em função da velocidade de varredura (v); e um segundo pico de redução em $E_{pc2} = 0,696$ V e $E_{pc2} = 0,726$ V, respectivamente. Esses picos de oxidação e redução podem estar associados à oxirredução completa dos dois nitrogênios presentes no grupo azo ($-\text{N}=\text{N}-$) do derivado HDZ-Ar3OCH₃;
- como os voltamogramas cíclicos mais bem resolvidos com os maiores valores de correntes de oxirredução foram registrados em pH = 6,0, o estudo foi otimizado para pH = 6,0 e neste, o pico de oxidação mais positivo (EPC: $E_{pa2} = 0,666$ V; EPNTC: $E_{pa2} = 0,735$ V) mostrou ser independente do processo de redução. A espécie registrada no primeiro processo de oxidação (EPC: $E_{pa1} = 0,314$ V; EPNTC: $E_{pa1} = 0,334$ V) tendeu a reduzir-se sobre EPC e EPNTC em $E_{pc1} = 0,263$ V e $E_{pc1} = 0,276$ V, respectivamente, num possível processo reversível, enquanto que na inversão de varredura, a espécie oxidada em E_{pa2} , não foi reduzida por se tratar de um processo irreversível;
- os picos registrados em E_{pa1} e E_{pc1} revelaram haver a ocorrência de um processo reversível de oxirredução para o derivado HDZ-Ar3OCH₃, processo ainda não descrito na literatura para a hidralazina (HDZ-HCl) ou derivados dela. A origem desses picos, bem como o processo nele envolvido, serão discutidos posteriormente.

Portanto, os aspectos anteriores e observações posteriores forneceram subsídios para afirmar que os picos registrados em E_{pa1} e E_{pc1} formam um par reversível entre o derivado HDZ-Ar3OCH₃ e a diolftalazina formada na 1^a etapa de oxidação, enquanto que o pico registrado em

E_{pa2} pode ser atribuído à oxidação completa do grupo azo presente no anel aromático da diolfitalazina, gerando a respectiva dioldihidroftalazina, de acordo com o mecanismo proposto na figura 2.

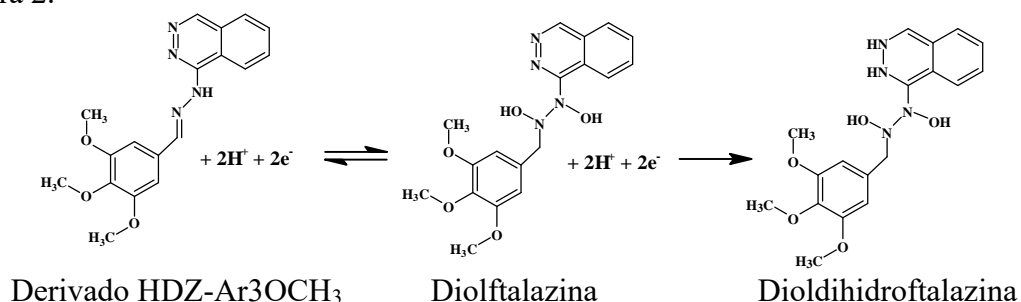


Figura 2. Mecanismo reacional proposto para a oxirredução do derivado HDZ-Ar3OCH₃.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os registros voltamétricos sobre eletrodos de pastas (EPC e EPNTC) para o derivado hidrazônico HDZ-Ar3OCH₃ revelaram processos redox bem definidos ocorrendo na interface eletrodo-solução, como o efeito da adsorção controlada como uma consequência do aumento da velocidade de varredura em ambos eletrodos. Além disso, o efeito da variação do pH contribui para mostrar que o processo redox para o derivado HDZ-Ar3OCH₃ apresenta os registros mais bem definidos para picos de oxirredução e respectivas correntes anódicas e catódicas em pH = 6,0. O EPNTC mostra ser a melhor superfície eletródica do ponto de vista da resolução dos voltamogramas cíclicos registrados para o derivado HDZ-Ar3OCH₃, entretanto, a pasta de grafite não deixa a desejar em relação ao registro das correntes I_{pa} e I_{pc} , pois mostra também ser uma superfície viável para os estudos de mecanismos redox. As espécies registradas em E_{pa1} e E_{pc} formam o par reversível HDZ-Ar3OCH₃/Diolfitalazina. Esta constatação mostra a importância dos métodos eletroquímicos para identificar, caracterizar derivados sintetizados de fármacos, e possivelmente compreender o mecanismo reacional a fim de relacioná-lo com a atividade biológica apresentada pelo composto sintetizado e candidato a fármaco.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ pela bolsa de IC e à FUNCAP pelas bolsas e pelo auxílio financeiro concedido por meio do Processo Nº BP5-0197-00087.01.00/22 para a execução desse projeto.

REFERÊNCIAS

- GORTON, L. Carbon paste electrodes modified with enzymes, tissues and cells. *Electroanalysis*, v. 7, n. 1, p. 23-45, 1995.
- KHAN, M.A. Effect of hydralazine in hypertension. *British Medical Journal*, v.1, n. 4800, p. 27-29, 1953.
- PAIVA, Y.G.; SILVA, T.; XAVIER, A.F.A. et al. Relationship between electrochemical parameters, cytotoxicity data against cancer cells of 3-Thio-Substituted nor-betalapachone derivatives. implications for cancer therapy. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, p. 658-672, 2019.
- SHAHROKHIAN, S.; AMIRI, M. Multi-walled carbon nanotube paste electrode for selective voltammetric detection of isoniazid. *Microchimica Acta*, v. 157, p.149-158, 2007.
- SILVA, T.L.; SILVA, J.C.S.; LIMA, D.J.P. et al. Medicinal electrochemistry of halogenated and nitrated pterocarpanquinones. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, p. 2438-2451, 2019.

WAHBEH, J.; MILKOWSKI, S. The Use of Hydrazones for Biomedical Applications. *SLAS Technology*, v. 24, n. 2, p. 161-168, 2019.