



Degradação oxidativa do secnidazol com Oxone[®] catalisada por porfirina de manganês(III): avaliação de parâmetros reacionais por planejamento fatorial

Eduardo S. Neves (PG)¹, Lucas I. Passos (G)², Dayse C. da S. Martins (PQ)*

¹eduardosneves@ufmg.br, ²lucasmaelpassos@ufmg.br, *daysequimica@ufmg.br

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO

Este trabalho descreve a degradação oxidativa do secnidazol, um derivado 5-nitroimidazólico, utilizando Oxone[®] como agente oxidante e a porfirina de manganês(III) [Mn(T4CPP)Cl] como catalisador. As reações foram monitoradas por HPLC e analisadas por planejamento fatorial completo 2³, considerando os efeitos do tempo, da razão oxidante/substrato e da presença/ausência do catalisador. Observou-se que a presença de [Mn(T4CPP)Cl] promoveu um aumento na degradação do fármaco em relação aos sistemas não catalisados, embora a conversão total não tenha sido elevada. Os resultados contribuem para o entendimento de sistemas biomiméticos na modulação de reações oxidativas de fármacos em meio aquoso.

Palavras-chave: secnidazol, degradação oxidativa, Oxone[®], porfirina de manganês(III), planejamento fatorial

Introdução

A estabilidade química de fármacos frente a agentes oxidantes é crucial para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas, afetando diretamente a eficácia, segurança e tempo de prateleira dos medicamentos. Estudos de degradação oxidativa controlada são amplamente utilizados para avaliar o comportamento de princípios ativos e identificar produtos com potencial impacto toxicológico e/ou farmacológico (1).

O secnidazol, um derivado 5-nitroimidazólico com atividade antiparasitária e antibacteriana, é utilizado no tratamento de giardíase, amebíase e tricomoniase. Sua estrutura contém um anel imidazólico substituído por um grupo nitro, o que lhe confere características eletrônicas que o torna suscetível à oxidação (2). Por sua relevância terapêutica e estrutura química, foi selecionado como composto modelo neste estudo para avaliação da degradação oxidativa de fármacos.

Entre os métodos empregados para promover a oxidação controlada, destacam-se os processos oxidativos avançados (POAs), que geram espécies reativas de oxigênio (EROs), como radicais sulfato (SO₄^{•-}) e hidroxila (OH[•]). O Oxone[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) tem sido utilizado como oxidante para essa finalidade (3). Na presença de porfirinas de manganês(III), sua eficiência oxidativa tem sido potencializada, mimetizando a ação de enzimas naturais, como observado para outros substratos (4).

Neste trabalho, investigou-se a degradação do secnidazol em meio aquoso, utilizando-se oxone[®] como agente oxidante e a porfirina cloreto-5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirinatomanganês(III), [Mn(T4CPP)Cl], como catalisador. As condições reacionais foram otimizadas por meio de um planejamento fatorial completo 2³, visando avaliar a influência de algumas variáveis na eficiência do processo.

Experimental

Reagentes

Secnidazol (padrão analítico, Laboratório Globo), Oxone[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄, 47%, Sigma-Aldrich) e acetonitrila grau HPLC (Dinâmica[®]) foram utilizados sem purificação

adicional. A porfirina [Mn(T4CPP)Cl] foi obtida por meio de hidrólise básica da porfirina cloreto-5,10,15,20-tetraquis(4-carboximetoxifenil)porfirinatomanganês(III), [Mn(T4CMPP)Cl], previamente sintetizada conforme metodologia descrita na literatura (5).

Delineamento experimental

As reações seguiram um planejamento fatorial completo 2³, totalizando oito experimentos, com o objetivo de se avaliar os efeitos individuais e combinados das variáveis (Quadro 1). Todos os experimentos foram realizados em duplicata.

Quadro 1. Condições de reação do planejamento fatorial completo.

Experimento	Tempo (min)	Oxidante: razão mol _{oxidante} /mol _{substrato}	Catalisador (com ou sem)
1	30	1	[Mn(T4CPP)Cl]
2	180	1	[Mn(T4CPP)Cl]
3	30	10	[Mn(T4CPP)Cl]
4	180	10	[Mn(T4CPP)Cl]
5	30	1	Sem
6	180	1	Sem
7	30	10	Sem
8	180	10	Sem

Condições das reações

Todas as soluções foram preparadas em água purificada (Milli-Q[®]). As reações foram realizadas em frascos de vidro de 2 mL e foram mantidas sob agitação magnética a 25 °C. A concentração inicial de secnidazol foi de 54 µmol L⁻¹. O Oxone[®] foi adicionado conforme a proporção desejada (1:1 ou 1:10 em relação ao substrato). O catalisador, quando presente, foi adicionado em uma concentração final de 5,4 µmol L⁻¹ (10% molar em relação ao substrato).

Análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

A degradação do secnidazol foi monitorada por HPLC (Shimadzu Lc-20A) acoplado a detector UV-Vis, com detecção em 310 nm. As condições cromatográficas foram:



- Coluna: ZORBAX Etend-C18 (4,6 × 250 mm, 5 µm);
- Fase móvel: acetonitrila:água acidificada (0,1% TFA) na proporção 15:85 (v/v);
- Fluxo: 1,0 mL min⁻¹;
- Volume de injeção: 20 µL;
- Temperatura da coluna: 40 °C;
- Tempo total de corrida: 11 min.

A degradação do secnidazol foi determinada comparando-se a área do pico do padrão na concentração inicial com a área residual do secnidazol após a reação.

Resultados e Discussão

Degradação do secnidazol

O secnidazol foi submetido a reações de degradação oxidativa utilizando Oxone[®] em diferentes proporções e tempos de reação, tanto na presença quanto na ausência do catalisador [Mn(T4CPP)Cl], uma porfírina de manganês(III) que atua como biomimético de enzimas oxidativas. A estrutura do secnidazol, contendo um anel 5-nitroimidazólico, favorece reações com espécies reativas de oxigênio, como radicais sulfato e hidroxila, geradas na ativação do Oxone[®].

Nos sistemas sem catalisador, observou-se degradação limitada do fármaco, mesmo após tempos mais prolongados e com maior proporção de oxidante. A introdução do [Mn(T4CPP)Cl] como catalisador resultou em aumento na degradação do secnidazol em comparação com os sistemas não catalisados, especialmente sob maior razão oxidante/substrato e tempo de reação prolongado. Ainda assim, os percentuais de conversão permaneceram modestos nas condições testadas.

A análise dos efeitos principais, realizada por planejamento fatorial 2³, indicou que o tempo de reação e a proporção de oxidante/substrato foram as variáveis com maior influência na resposta. A presença do catalisador apresentou contribuição positiva, embora não tenha sido suficiente para promover uma degradação expressiva do substrato.

Avaliação das variáveis das reações

O gráfico normal (Figura 1) foi utilizado como uma das formas de analisar a significância dos efeitos das variáveis. Assim, comparou-se o efeito padronizado em relação à soma das flutuações aleatórias, representada pela reta de tendência em vermelho.

Nessa perspectiva, todos os efeitos de primeira ordem (tempo, proporção de oxidante e catalisador) apresentaram influência na degradação do secnidazol destoante da normalidade, o que indica que esses efeitos provocam impacto real sobre o sistema estudado. Contudo, as interações de segunda ordem (tempo/proporção de oxidante e proporção de oxidante/catalisador) não apresentaram influência significativa no sistema.

Apesar disso, destaca-se o efeito de interação entre tempo e catalisador, o qual corrobora a hipótese de que a presença do catalisador pode promover a formação de espécies reativas que contribuem para o aumento de conversão do substrato ao longo de um tempo de reação mais prolongado.

Sendo assim, essas avaliações foram determinantes na escolha dos coeficientes do modelo matemática que descreve o sistema proposto.

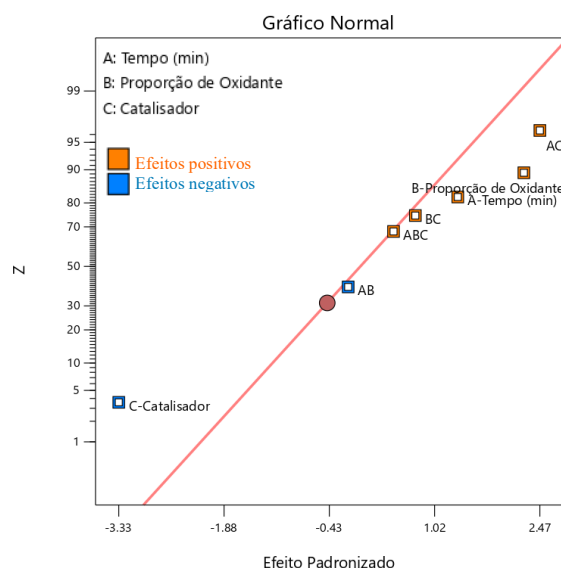


Figura 1. Gráfico normal da distribuição padronizada dos efeitos das variáveis experimentais.

Conclusões

A degradação oxidativa do secnidazol foi influenciada por variáveis como o tempo, a razão Oxone[®]/substrato e a presença do catalisador [Mn(T4CPP)Cl]. A atuação da porfírina de manganês(III) contribuiu para um aumento na conversão do substrato em comparação aos sistemas não catalisados, ainda que os graus de degradação tenham sido baixos nas condições avaliadas. O uso de planejamento fatorial permitiu identificar os fatores experimentais com maior influência, embora as interações entre eles não tenham sido significativas. Embora os resultados iniciais não tenham alcançado degradações expressivas, o estudo abre caminho para investigações futuras com variações de temperatura, uso de outras porfirinas e diferentes delineamentos experimentais, visando ampliar a eficiência do processo oxidativo.

Agradecimentos

CNPq, INCT-CiMOL, CEI/UFGM, FINEP, FAPEMIG, LAREMAR/UFGM, NEPS/UFGM, PRPq/UFGM.

Referências

1. A. K. Yadav; A. Yadav; M. Yadav; Md Akhlak; S. Mishra; J. K. Rai, *International Journal of Science and Research Archive*, **2023**, 1, 474-485.
2. S. Mishra; D. Chaturvedi; P. Tandon; V. P. Gupta, *The Journal of Physical Chemistry A*, **2009**, 113, 273-281.
3. S. Alvi; V. Jayant; R. Ali, *ChemistrySelect*, **2022**, 7.
4. A. M. Meireles; A. L. A. Lage; J. M. Ribeiro; M. A. N. Silva; E. M. Souza-Fagundes; D. C. S. Martins, *Environmental Research*, **2019**, 177, 108615.
5. D. Dolphin; T. Wijesekera, *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*, **1994**, 7, 193-239.