

CO37

Separação enantiomérica e determinação da configuração absoluta da 3-clorometacatinona, e avaliação da sua toxicidade em *D. magna*

Ivan Langa^{1,2,3,4*}, João António^{1,2}, Cláudia Ribeiro^{1,2}, Ana Carvalho^{1,2,5,6}, Renata Vidal^{1,2}, Virginia Gonçalves^{1,2,7}, Diana da Silva^{1,3,4,8,9}, Sara Cravo^{10,11}, Maria Tiritan^{1,2,10,11}

¹ Laboratório Associado i4HB – Instituto de Saúde e Bioeconomia, (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), Gandra, Portugal

² UCIBIO – Unidade de Biociências Moleculares Aplicadas, Laboratório de Investigação em Toxicologia Translacional, (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), Gandra, Portugal

³ UCIBIO – Unidade de Biociências Moleculares Aplicadas, Laboratório de Toxicologia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁴ Laboratório Associado i4HB – Instituto de Saúde e Bioeconomia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁵ LSRE-LCM - Laboratório de Engenharia de Separação e Reação - Laboratório de Catálise e Materiais, Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁶ ALICE - Laboratório Associado de Engenharia Química, Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁷ UNIPRO – Unidade de Investigação em Patologia Oral e Reabilitação, (IUCS-CESPU), Gandra, Portugal.

⁸ REQUIMTE/LAQV, ESS, Politécnico do Porto, Porto, Portugal

⁹ UCIBIO – Unidade de Biociências Moleculares Aplicadas, Laboratório de Investigação Forense e Ciências Biomédicas, (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), Gandra, Portugal

¹⁰ Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR/CIMAR), Universidade do Porto, Matosinhos, Portugal

¹¹ Laboratório de Química Orgânica e Farmacêutica, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

*Autor correspondente: ✉ ivan.mlanga4@gmail.com

DOI: 10.51126/wfpcd805

Resumo

Introdução: A catinona sintética 3-clorometacatinona (3-CMC) é atualmente uma das novas substâncias psicoativas (NSP) mais prevalentes, representando cerca de 46 % das NSP apreendidas na Europa em 2023 (EUDA, 2025). A 3-CMC é uma molécula quiral que, após consumo, pode sofrer metabolismo e excreção estereosseletivos, atingindo as águas superficiais através dos efluentes das estações de tratamento de águas residuais (ETAR) e afetando organismos não-alvo (Carvalho et al., 2024; Langa et al., 2024). Como os enantiómeros podem apresentar diferentes atividades biológicas, os estudos enantiosseletivos assumem elevada importância em contextos clínicos, forenses e ecotoxicológicos. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivos (i) otimizar um método cromatográfico para a separação dos enantiómeros da 3-CMC à escala de miligramas; (ii) determinar a configuração absoluta dos enantiómeros da 3-CMC; (iii) avaliar a ecotoxicidade do (R,S)-3-CMC em *D. magna*. **Métodos:** A separação dos enantiómeros da 3-CMC foi realizada por cromatografia líquida (LC) acoplada a um detetor UV/Vis, utilizando uma coluna semi-preparativa CHIRALPAK® AD-H. A configuração absoluta foi determinada por dicroísmo circular eletrónico (ECD) com um espectrómetro Jasco J-1500. Nos ensaios de ecotoxicidade, neonatos com ≤ 24 h foram expostos ao (R,S)-3-CMC em concentrações de 3,125 a 50 mg L⁻¹ (ensaio agudo, 48 h) e 260, 325 e 520 µg L⁻¹ (ensaio sub-crónico, 9 dias) tendo sido avaliados parâmetros comportamentais, morfofisiológicos, reprodutivos e bioquímicos. **Resultados:** O método otimizado permitiu separar os enantiómeros da 3-CMC (5,1 mg mL⁻¹) com purezas de 98,10 % para o (S)-3-CMC e 97,78 % para o (R)-3-CMC. O ensaio agudo revelou EC₅₀ (48 h) = 26,14 mg L⁻¹. O racemato de 3-CMC provocou alterações significativas no comportamento e nos parâmetros morfofisiológicos. Não foram observadas alterações nos parâmetros reprodutivos. As análises bioquímicas mostraram aumento significativo nos níveis de TBARs em todos os grupos expostos. **Conclusões:** Os enantiómeros isolados serão usados na avaliação enantiosseletiva da toxicidade *in vitro*. A determinação da configuração absoluta permitirá relacionar a ecotoxicidade de cada enantiómero. O ensaio evidencia a elevada toxicidade do (R,S)-3-CMC, mesmo após curtas exposições.

Palavras-chave: Catinonas sintéticas; 3-clorometacatinona; separação enantiomérica; configuração absoluta; avaliação de risco.

Referências bibliográficas:

- [1] Carvalho AR, Morão AM, Gonçalves VMF, Tiritan ME, Gorito AM, Pereira MF, Silva AMT, Castro BB, Carrola JS, Amorim MM, Ribeiro ARL and Ribeiro C. Toxicity of butylone and its enantiomers to *Daphnia magna* and its degradation/toxicity potential using advanced oxidation technologies. *Aquat Toxicol* 271:106906, 2024
- [2] EUDA. European Union Drugs Agency (2025), European Drug Report 2025: Trends and Developments, 2025
- [3] Langa IM, Lado Ribeiro AR, Ratola N, Gonçalves VMF, Tiritan ME and Ribeiro C. Amphetamine-like substances and synthetic cathinones in Portuguese wastewater influents: Enantiomeric profiling and role of suspended particulate matter. *Forensic Science International* 361:112128, 2024