



Estudo Teórico do Processo de Formação de um Polímero de Impressão Molecular para o Fármaco Terbutalina

Carlos E. C. Santos (IC),¹ Pollyanna P. Maia (PG),¹ Clebio S. Nascimento Jr. (PQ)^{1*}

clebio@ufs.br

¹ Departamento de Ciências Naturais, Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio 74, Fábricas, 36301-160, São João del-Rei, Minas Gerais, Brasil

RESUMO

A terbutalina (TBTL) é um agonista β 2-adrenérgico amplamente utilizado como broncodilatador, presente em baixos níveis em diversas matrizes. Para seu monitoramento eficiente, é necessário o desenvolvimento de métodos analíticos sensíveis. Para isso, emprega-se os polímeros de impressão molecular (MIPs) como sorventes específicos. No presente trabalho, foi desenvolvido um protocolo teórico ideal de síntese de um MIP para a TBTL, otimizado por cálculos DFT no nível B97D/6-31G(d,p). Os resultados obtidos mostraram o ácido (trifluorometil)-arílico (TFMAA) como monômero funcional, na estequiometria 1:4 (TBTL:TFMAA), tolueno como solvente e N,N'-Metilenobisacrilamida (MBA) como agente de ligação cruzada.

Palavras-chave: terbutalina, MIP, DFT, propriedades termodinâmicas, ligação de hidrogênio.

Introdução

A terbutalina (TBTL) é um medicamento com dupla aplicação: atua como broncodilatador no tratamento de asma, bronquite crônica e enfisema, relaxando o músculo liso das vias aéreas para facilitar a respiração; e como miorelaxante uterino para inibir contrações no trabalho de parto prematuro [1,2]. Para a extração desse fármaco, o uso de polímeros de impressão molecular (MIPs) é uma estratégia vantajosa. Esses materiais sorventes de baixo custo se baseiam no princípio de "chave-fechadura", garantindo o reconhecimento e a extração seletiva do analito-alvo [3]. Nesse contexto, no presente trabalho foram realizados cálculos teóricos para otimizar as condições de síntese de um MIP específico para a TBTL, visando aprimorar a seletividade e eficiência da extração.

Experimental

No presente trabalho, realizou-se cálculos DFT (Teoria do Funcional de Densidade), no nível B97D/6-31G(d,p), para otimizar a geometria e obter as frequências harmônicas da TBTL e de quatro monômeros funcionais (MFs) selecionados: ácido acrílico (AA), ácido p-vinilbenzoico (APV), ácido metacrílico (MAA) e ácido (trifluorometil)arílico (TFMAA). Em seguida, foi obtido o MPE (Mapa de Potencial Eletrostático) para a TBTL, o qual revelou regiões de diferentes regiões suscetíveis a formar ligações de hidrogênio.

As estequiometrias de complexação estudadas foram 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4. Devido ao caráter levemente básico da TBTL ($pK_a = 8,7$), MFs ácidos foram escolhidos para a realização do estudo, além de suas prevalências em estudos de MIPs. Todos os complexos estudados apresentaram apenas frequências reais, caracterizando mínimos verdadeiros na superfície de energia potencial e nenhuma restrição geométrica foi imposta. A influência de diferentes solventes na estabilidade dos complexos foi avaliada utilizando o modelo contínuo de solvatação SMD (*Solvation Model based on Density*). Foram utilizados oito solventes para o estudo da sua influência na estabilidade do complexo: tolueno, clorofórmio, diclorometano, acetona, metanol, acetonitrila, DMSO e água. Posteriormente, realizaram-se otimizações adicionais para avaliar a interação entre os três agentes de ligação cruzada (ALCs) testados, N,N'-metilenobisacrilamida (MBA), etilenoglicol dimetacrilato (EGDMA) e trimetacrilato de trimetilolpropano (TRIM) com a TBTL e com o MF mais adequado.

Resultados e Discussão

Como resultado principal desta análise teórica, estimou-se que o melhor protocolo de síntese do MIP para a TBTL deverá empregar o TFMAA como MF, na estequiometria 1:4 (TBTL:TFMAA), tolueno como solvente e o MBA como agente de ligação cruzada.



Os parâmetros energéticos obtidos indicam que o complexo TBTL-(TFMAA)₄ possui a maior energia de estabilização (**Figura 1 e Tabela 1**), destacando a importância das ligações de hidrogênio estabelecidas entre a TBTL e o TFMAA. A estabilidade superior deste complexo é atribuída não apenas à quantidade, mas também à intensidade dessas ligações de hidrogênio formadas. Além disso, a alta acidez do TFMAA (pK_a=2,8), a maior entre os monômeros avaliados, o torna um doador de prótons mais eficiente, consequentemente, a densidade eletrônica no hidrogênio da hidroxila é reduzida, aumentando sua carga parcial positiva. Esse efeito favorece a formação de ligações de hidrogênio mais fortes, contribuindo significativamente para a estabilização do complexo.

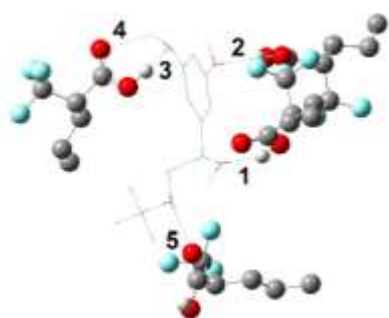


Figura 1. Estrutura otimizada no nível B97D/6-31G(d,p) para o TBTL-(TFMAA)₄. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas pontilhadas, e os hidrogênios, que não pertencem às ligações de hidrogênio, foram omitidos para uma melhor visualização.

Tabela 1. Valores de ΔE e ΔG para os complexos de pré-polymerização (CPPs) na estequiometria 1:4. Valores em kcal.mol⁻¹.

CPPs	ΔE	ΔG
TBTL-(AA) ₄	-62,80	-11,20
TBTL-(MAA) ₄	-63,40	-11,90
TBTL-(APV) ₄	-70,50	-13,50
TBTL-(TFMAA)₄	-73,70	-15,30

Os dados da **Tabela 2** mostram que o valor de ΔG aumenta com o aumento da constante dielétrica dos solventes, indicando que solventes menos polares, como clorofórmio e tolueno, favorecem mais a reação do que solventes polares, como água e metanol. Quando a constante dielétrica é superior a 8, ΔG torna-se mais desfavorável (positivo). Dentre os solventes analisados, o tolueno apresentou o menor (mais negativo) valor de ΔG , sendo, portanto, o mais indicado para a síntese do CPP. Isso ocorre porque solventes apolares não competem na formação de ligações de hidrogênio, ao contrário dos solventes polares. Conclui-se que o tolueno é o solvente ideal para a síntese do MIP. Com relação ao ALC, os resultados da **Tabela 3** mostram que o MBA possui a maior afinidade com o TFMAA, indicado pelo valor mais negativo de ΔG em comparação aos demais ALCs. Isso reduz a competição entre o ALC e a molécula molde (MM), tornando o MIP mais seletivo e favorecendo a formação da cadeia polimérica. Portanto, devido à sua forte interação com o monômero funcional (MF) e fraca interação com a MM, o MBA é o ALC ideal para a síntese do MIP voltado ao TBTL.

Tabela 2. Valores de ΔG calculados para o complexo TBTL-(TFMAA)₄, considerando distintos solventes. Valores em kcal.mol⁻¹.

Solventes	ΔG	Solventes	ΔG
Acetona	5,5	Tolueno	-2,6
Metanol	11,1	Acetonitrila	12,9
Clorofórmio	-2,0	DMSO	18,2
Diclorometano	-0,7	Água	21,7

Tabela 3. Valores de ΔG para os complexos formados entre a TBTL e os distintos ALCs, entre o TFMAA e os distintos ALCs no nível B97D/6-31G (d,p). Valores em kcal.mol⁻¹.

Complexos	ΔG	Complexos	ΔG
TBTL-EDGMA	-1,1	TFMAA-EDGMA	-0,1
TBTL-TRIM	1,1	TFMAA-TRIM	-4,3
TBTL-MBA	-5,1	TFMAA-MBA	-6,6

Conclusões

O protocolo teórico, obtido através de cálculos DFT, evidenciou a combinação ideal de reagentes (TFMAA em razão molar 1:4, tolueno como solvente e MBA como agente de ligação cruzada). Isso demonstra a capacidade da Química Computacional em otimizar parâmetros de síntese de MIPs de alta especificidade, reduzindo a necessidade de tentativa e erro, economizando recursos e alinhando o processo aos princípios da Química Verde.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, CAPES, UFSJ.

Referências

1. PHILLIPS, M. R.; HECKINGER, P. A. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 38. ed. London: Pharmaceutical Press, 2014.
2. GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 1 ed: McGraw-Hill, 2007.
3. ARABI, Maryam; OSTOVAN, Abbas; LI, Jinhua; WANG, Xiaoyan; ZHANG, Zhiyang; CHOO, Jaebum; CHEN, Lingxin. *Molecular imprinting: green perspectives and strategies*. *Advanced Materials*, [S.I.], v. 33, n. 30, e2100543, 2021.