



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

Pollyanna P. Maia (PG),¹ Rafaela M. D. S. Freitas (PG),¹ Luciana Guimarães (PQ),¹ Clebio S. Nascimento Jr. (PQ)^{1*}

pollypmaia@hotmail.com; clebio@ufsj.edu.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

O levobunolol (BUN), um β -bloqueador usado no tratamento de arritmias, infarto do miocárdio e glaucoma, é foco de estudos sobre análise seletiva em matrizes complexas. Para isso, os polímeros de impressão molecular (MIPs) são empregados como sorventes específicos. Assim, foi criado um protocolo teórico ideal de síntese de um MIP para o BUN, otimizado por cálculos DFT no nível B97D/6-31G(d,p). O protocolo inclui: ácido (trifluorometil)-arílico (TFMAA) como monômero funcional, na estequiometria 1:4 (BUN:TFMAA), tolueno como solvente e trimetilacrilato de trimetilpropano (TRIM) como agente de ligação cruzada.

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

Introdução

O levobunolol (BUN) é um fármaco β -bloqueador não seletivo, de administração tópica oftálmica, amplamente empregado no controle da pressão intraocular e na terapia do glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular. A quantificação precisa do BUN em matrizes biológicas complexas exige o desenvolvimento de metodologias analíticas seletivas e sensíveis. Nesse contexto, a técnica de extração em fase sólida (SPE) tem demonstrado grande potencial, particularmente com o emprego de polímeros de impressão molecular (MIPs). Esses materiais sorventes realizam extração seletiva baseada no princípio de reconhecimento molecular tipo "chave-fechadura", facilitando a captura de analitos específicos. O presente estudo foca na otimização teórica, por meio de cálculos computacionais, das condições de síntese de um MIP específico para o reconhecimento do BUN, com o objetivo de maximizar a seletividade e a eficiência na extração seletiva desse importante fármaco oftálmico.

Metodologia

Cálculo utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), em nível B97D/6-31G(d,p), foram empregados para otimizar as geometrias moleculares e calcular as frequências vibracionais harmônicas do BUN e dos respectivos monômeros funcionais (MFs) selecionados. Os MFs investigados incluíram: ácido acrílico (AA), ácido *p*-vinilbenzoico (APV), ácido metacrílico (MAA) e ácido (trifluorometil)arílico (TFMAA).

As estequiometrias de complexação investigadas incluíram as razões molares de 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4 (BUN:MF). A escolha de MFs ácidos deve-se ao caráter básico do (BUN) ($pK_a = 9,5$) e à sua recorrente utilização em estudos de MIPs. Durante o processo de otimização computacional, nenhuma restrição geométrica foi imposta, e todas as espécies - MFs, complexos de pré-polimerização (CPPs) e agentes de ligação cruzada (ALCs) - apresentaram exclusivamente frequências vibracionais reais, indicando a obtenção de mínimos verdadeiros na superfície de energia potencial. A influência de diferentes solventes na estabilidade dos complexos foi avaliada utilizando o modelo contínuo de solvatação SMD (*Solvation Model based on Density*), abrangendo clorofórmio, metanol, acetonitrila, acetona, dimetilsulfóxido e tolueno. Posteriormente, foram realizadas otimizações adicionais para analisar a formação de complexos envolvendo a interação dos três ALCs testados, tetracrilato de pentaeritritol (PETA), etilenoglicol dimetacrilato (EGDMA) e trimetacrilato de trimetilolpropano (TRIM) com o BUN, bem como com o MF selecionado previamente.

Resultados e Discussão

Em decorrência dos estudos obtidos, o protocolo ideal para a síntese do MIP direcionado ao BUN preconizou a utilização do **TFMAA** como MF, em uma proporção estequiométrica de 1:4 (BUN:TFMAA). Além disso, o **tolueno** foi identificado como o solvente mais adequado, e o **TRIM** como ALC.



Os parâmetros energéticos obtidos revelaram as energias de estabilização mais favoráveis para o complexo BUN-(TFMAA)₄ (**Tabela 1**), destacando a relevância das ligações de hidrogênio formadas entre o BUN e o TFMAA (**Figura 1**).

Tabela 1. ΔE (energia eletrônica de complexação) e ΔG (energia livre de Gibbs) calculados para os complexos de pré-polymerização (CPPs), na estequiometria 1:4. Valores em kcal.mol⁻¹.

CPPs	ΔE	ΔG
BUN-(AA) ₄	-77,10	-20,80
BUN-(MAA) ₄	-74,00	-18,80
BUN-(APV) ₄	-81,40	-22,60
BUN-(TFMAA)₄	-87,60	-25,30

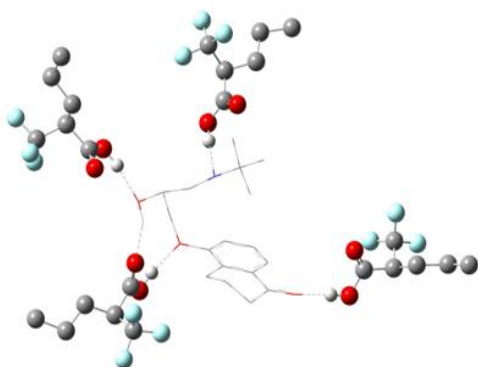


Figura 1. Estrutura otimizada no nível B97D/6-31G(d,p) para o BUN-(TFMAA)₄. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas pontilhadas e os hidrogênios, que não pertencem as ligações de hidrogênio, foram omitidos para uma melhor visualização.

Adicionalmente, a **Tabela 2** mostra que o tolueno exibe o valor de ΔG mais negativo entre os solventes avaliados. Isso indica que solventes menos polares, como clorofórmio e tolueno, proporcionam um ambiente reacional mais favorável em comparação com solventes altamente polares, como DMSO e acetonitrila, que possuem altas constantes dielétricas.

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

Solventes	ΔG	Solventes	ΔG
Acetona	9,1	Tolueno	-1,7
Metanol	13,3	Acetonitrila	14,2
Clorofórmio	-0,8	DMSO	20,9

Na **Tabela 3**, nota-se o TRIM como ALC mais adequado, uma vez que deve ser considerada a necessidade de uma interação forte entre o ALC e o MF, bem como uma fraca interação entre o ALC e a MM. Ou seja, esse resultado contribui para evitar a possibilidade de competição do ALC com o BUN, deixando, portanto, o MIP o mais seletivo possível, permitindo, consequentemente, a formação da cadeia polimérica.

Tabela 3. Valores de ΔG para os complexos formados entre o BUN e os distintos ALCs e entre o TFMAA e os distintos ALCs. Valores em kcal.mol⁻¹.

Complexos	ΔG	Complexos	ΔG
BUN-EDGMaA	-2,2	TFMAA-EGDMA	-2,1
BUN-TRIM	-0,5	TFMAA-TRIM	-2,8
BUN-PETA	-2,5	TFMAA-PETA	-0,2

Conclusões

Após a realização deste estudo teórico, obteve-se o seguinte protocolo: (i) monômero funcional - **TFMAA**; (ii) estequiometria de complexação - **1:4**; (iii) solvente – **tolueno**; (iv) agente de ligação cruzada - **TRIM**. Cada um desses quatro parâmetros foi identificado com base em aspectos estruturais e energéticos relacionados aos CPPs. Observou-se ainda que a formação de ligações de hidrogênio entre os MFs e o BUN desempenha um papel crítico na estabilização dos CPPs. Finalmente, ressalta-se a relevância da Química Computacional no planejamento racional de MIPs, reduzindo etapas de tentativa e erro, além da possibilidade de se economizar recursos laboratoriais em futuras sínteses. A partir dos resultados obtidos neste trabalho, um artigo foi publicado em 2023 [1].

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, CAPES, UFSJ.

Referências

1. P. P. Maia, L. Guimarães, C. S. Nascimento Jr, *J. Mol. Model.*, **2023**, 29, 346.