

Determinação da ionicidade de líquidos iônicos duais através de RMN

Dayse N. Moreira¹ (PQ), Ana Cláudia L. Araújo*¹ (IC), Nieves Fresno² (PG), Ruth Pérez-Fernández² (PQ), Pilar Goya² (PQ), Carlos Marco² (PQ), José Elguero² (PQ), Marcos A.P. Martins³ (PQ). anaclaudia_csr@yahoo.com.br

¹Laboratório de Química Verde (LQV), Departamento de Ciências Fundamentais e Sociais, Universidade Federal da Paraíba, Campus II, CEP 58397-000, Areia, PB, Brasil. ²Instituto de Química Médica, IQM-CSIC, Madrid, Spain. ³Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil

Palavras Chave: líquidos iônicos, ionicidade, RMN.

Introdução

Líquidos iônicos próticos duais (PILs) tem atraído interesse devido a possibilidade da presença de estruturas com duas atividades farmacológicas.¹ O "grau de ionicidade", considerado muito importante para estes compostos, afeta suas propriedades físicas e eletrônicas. Assim, PILs com baixa ionicidade podem atravessar as membranas biológicas mais facilmente que espécies iônicas.² Neste trabalho, é apresentado um novo método para calcular o grau de ionicidade de PILs baseados em dados experimentais de RMN de ¹H.

Resultados e Discussão

Diferentes combinações de dois APIs (*active pharmaceutical ingredients*) foram estudadas utilizando RMN. No presente trabalho, foram selecionados apenas alguns exemplos representativos. O processo de formação dos API-ILs está demonstrado na **figura 1**.

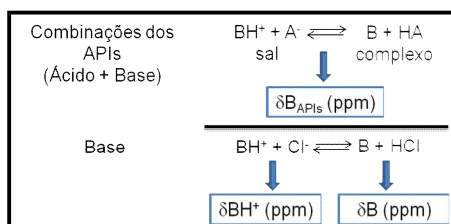


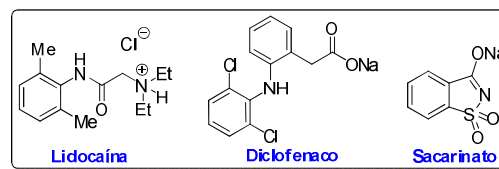
Figura 1. Equilíbrio químico de APIs-ILs (onde, BH⁺ = lidocaína protonada; B = lidocaína livre; A⁻ = diclofenaco ou sacarinato).

Inicialmente, foram analisados apenas os prótons de campo mais baixo, obtidos através de RMN de ¹H em solução (DMSO-*d*₆) dos três seguintes substratos: lidocaína.HCl, lidocaína e lidocaína diclofenaco. No caso do IL, foram analisados dois prótons, um de cada substrato (N(CH₂CH₃)₂ e NCH₂CONH). Os prótons que apresentaram deslocamento químico (δ) significativo entre uma forma e outra foram identificados e os valores foram aplicados na **equação 1**.

$$B(\%) = (\delta B_{APIs} - \delta BH^+) / (\delta B - \delta BH^+) \quad (1)$$

O LI Lidocaína diclofenaco apresentou 94% de transferência de H⁺ (B%), enquanto apenas 6% encontrava-se na forma iônica. Por outro lado, o LI lidocaína sacarinato possui 92% na sua forma iônica e em apenas 8% ocorreu a transferência do próton (**Tabela 1**). Estes dados estão em acordo com o esperado pelo ΔpK_a .

Tabela 1. Porcentagem de APIs sais vs complexos, baseados em dados de RMN de ¹H.



RMN ¹ H	δB (ppm)	δB_{API} (ppm)	δBH^+ (ppm)	ΔpK_a	S/C (%)
Lidocaína diclofenaco					
N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,60	2,64	3,23	3,9	6/94
NCH ₂ CONH	3,12	3,18	4,24		
Lidocaína sacarinato					
N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,60	3,19	3,23	5,6	92/8
NCH ₂ CONH	3,12	4,14	4,24		

B: lidocaína livre; API = líquido iônico; BH⁺ = lidocaína protonada; S = sal iônico; C = complexo

Conclusões

Através de dados de RMN de ¹H pode-se determinar o grau de ionicidade de ILs duais, complementando informações que são obtidas através da diferença de pka entre os substratos envolvidos no sistema iônico. Esta técnica de determinação da ionicidade poderá ser útil no *screening* de compostos para serem aplicados em sistemas biológicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a CAPES pelo apoio financeiro.

¹ Freemantle, M. An Introduction to Ionic Liquids, RSC Publishing, Cambridge, UK, 2010.

² Stoimenovski, J.; Dean, P. M.; Izgorodina, E. I.; MacFarlane, D. R. *Faraday Discuss.* **2012**, *154*, 335.