

Aplicação do conceito de par iônico na determinação do valor do coeficiente de partição de brometo de amônio quaternário

Jamille Moreira Moraes¹ (IC), Leonardo J. A. Siqueira¹ (PQ), Alberto Malvezzi¹ (PQ), Antonia T-do Amaral^{1*} (PQ)

¹Depto de Química Fundamental, Instituto de Química, USP, SP, C.P. 06077; 05513-970 São Paulo, Brasil. *atdamara@iq.usp.br

Palavras Chave: Coeficiente de partição, par iônico, sal de amônio quaternário .

Introdução

Em estudos anteriores realizados no grupo, visando diferenciar vários sub-tipos de receptores nicotínicos, uma série de brometos de [2-(4-X-benzamido)etil] benzildimetil amônio substituídos foi sintetizada e, a interação com os receptores nicotínicos $\alpha 7$ e $\alpha 4\beta 2$ analisada através de ensaios de bloqueio da transmissão neuromuscular.¹ Os modelos QSAR gerados indicaram contribuição positiva da lipofilicidade para a atividade. Estes compostos, sendo sais de amônio quaternários são pouco lipofílicos (ou, mesmo hidrofílicos) o que acarreta dificuldades experimentais, além de causar um aumento nas incertezas nos valores de logP. Neste trabalho, propõe-se aplicar o conceito de par iônico como estratégia metodológica para contornar as dificuldades experimentais, inerentes às medidas, bem como diminuir as incertezas nas determinações^{2,3}. Assim, utilizando-se contra-íons grandes e lipofílicos propõe-se que, a formação do par-iônico, leva um aumento da lipofilicidade do composto, permitindo uma melhoria nas condições experimentais acarretando uma diminuição nos valores das incertezas em logP.

Procedimento Experimental

Os valores do coeficiente de partição (logP) do brometo de [2-(4-cloro-benzamido)etil]benzildimetil-amônio (composto **1**) foram determinados no sistema *n*-octanol/água, pelo método *shake-flask*, na presença de diferentes concentrações de *n*-octil-sulfato de sódio (OcS) sem ajuste da força iônica (μ) ou, com $\mu=0,100$ M (NaBr). Os valores de logP foram obtidos, em duplicata, com temperatura controlada e ajustada (25 ± 2)°C. As concentrações de **1** foram medidas na fase aquosa, utilizando-se espectrofotômetro Hitachi U-2010. Em todas as medições a concentração inicial de **1** foi igual a $7,0\times 10^{-5}$ M. Os valores de logP determinados com, e sem, o ajuste da força iônica foram extrapolados para a concentração zero de OcS e, a seguir, comparados com os valores de logP determinados diretamente, sem a adição deste contra-íon.

Resultados

Os valores de logP do composto **1** obtidos na presença de OcS (concentrações variando de 26,9 μ M a 331 μ M) sem o ajuste da força iônica variaram na faixa de -0,65 a 1,86. O valor de logP, extrapolado para a concentração zero de OcS, foi de $-1,32\pm 0,02$. O valor de logP, determinado sem a adição do contra íon, foi de $-1,15\pm 0,03$. Os valores de logP do composto **1** obtidos na presença de OcS (concentrações variando de 12,0 μ M até 260 μ M) com a força iônica ajustada para 0,100M (NaBr) variaram de 0,85 até 1,60. O valor de logP extrapolado para a concentração zero de OcS foi de $0,83\pm 0,03$. O valor de logP obtido sem a adição do contra íon foi de $0,87\pm 0,01$.

Discussão e Conclusões

Aumento de logP foi observado pela adição de OcS. Os valores de logP extrapolados para a concentração zero de OcS foram concordantes, dentro do erro experimental, com os determinados diretamente, sem a adição deste contra-íon. Estes resultados demonstram que o conceito de par iônico pode ser aplicado com sucesso na determinação dos valores de logP de compostos muito hidrofílicos, que não poderiam ser obtidos diretamente por *shake-flask*^{2,3}. As diferenças observadas entre os valores de logP determinados, sem o ajuste de força iônica, e com $\mu= 0,100$ M (NaBr), indicam haver uma competição entre os dois ânions pelo cátion de amônio. Na ausência de concentração elevada do contra-íon Br⁻, a sensibilidade de logP à variação de concentração do OcS é maior do que na presença de Br⁻ ($\mu=0,100$ M). Adicionalmente, observou-se que a adição de NaBr (0,100 M) causa um aumento no valor de logP mesmo na ausência do contra-íon OcS, indicando que a partição do par iônico formado com um ânion menos hidrofóbico como o Br⁻ também contribui significativamente para o aumento da lipofilicidade do sal de amônio.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES-PNPD.

¹ Siqueira, L. J. A. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

² Takács-Novák, K. e Szász, G. *Pharm. Res.* 1999, 16, 1633.

³ Koufopoulou, S.-A; Pistos, C.; Giaginis, C. e Tsantili-Kakoulidou, A. *Int. J. Pharm.* 2006, 316, 52.