

Estudo sobre interações de Tiabendazol e β Ciclodextrina por espectroscopia de fluorescência, RMN- 1 H e cálculos teóricos

Guilherme L. Alexandrino* (PG) e Francisco B.T. Pessine (PQ)

Instituto de Química – Unicamp, Caixa Postal 6154, CEP 13084-970, Campinas – SP, Brasil.

email: guialexandrino@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: Tiabendazol- β Ciclodextrina, fluorescência, ROESY, PM3, DFT

Introdução

Tiabendazol [2-(4-tiazolil)-1H-benzimidazol]/TBZ é um fármaco derivado do benzimidazol, com ações anti-helmíntica, anti-fúngica e bactericida. Ciclodextrinas/CD são polissacarídeos cíclicos com 6(α), 7(β) ou 8(γ) unidades de glicopiranosas unidas por ligações α -1,4, resultando em molécula com geometria toroidal, possuindo ambientes com polaridades químicas diferentes, cujo interior da cavidade é predominantemente hidrofóbico e as extremidades, hidrofílicas.

Resultados e Discussão

A mudança no ambiente químico, ocasionada pela encapsulação de TBZ em β CD, aumenta a intensidade de emissão do fármaco. As propriedades termodinâmicas do complexo de inclusão TBZ: β CD podem ser obtidas com o modelo não linear de Benesi-Hildebrand¹ (Eq. 1).

$$I/I_0 = [1 + (\varphi_{\max}/\varphi_0) * K_{1:1} * [\beta\text{CD}]] / (1 + K_{1:1} * [\beta\text{CD}]) \quad (1)$$

φ_{\max} e φ_0 são as constantes de fluorescência quando todo o fármaco está encapsulado e na ausência de β CD, respectivamente, I_0 e I são, nessa ordem, a intensidade de fluorescência do TBZ na ausência e presença de determinada $[\beta\text{CD}]$ e $K_{1:1}$ é a constante de equilíbrio do complexo com estequiometria molar TBZ: β CD 1:1. A Eq.1 foi aplicada aos dados experimentais obtidos para T 25; 37; 45°C (pH 6.8), Fig. 1.

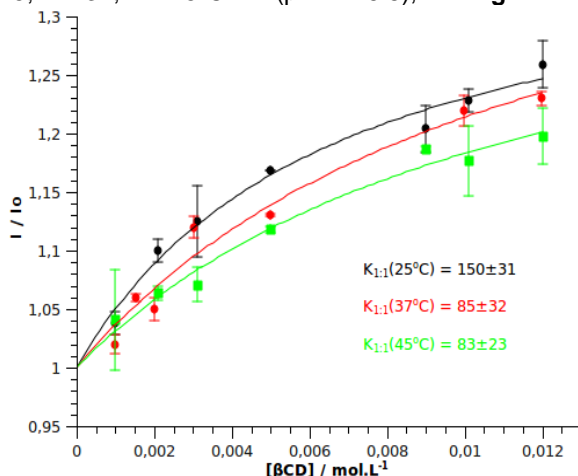


Fig. 1. I/I_0 do complexo, em função da $[\beta\text{CD}]$.

Usando os valores das constantes de equilíbrio em função de T, foram calculadas ΔH_f° e ΔS_f° com a equação de Van't Hoff, obtendo $\Delta_r G^\circ < 0$ (Tab. 1). Tabela 1. Funções termodinâmicas para formação do complexo TBZ: β CD.

$\Delta_r H^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta_r S^\circ$ (J/Kmol)	$\Delta_r G^\circ$ (kJ/mol)
-24	-39	-12,4

Os espectros de ROESY-1D do complexo de inclusão, em D_2O , mostraram que o fármaco é encapsulado através do grupo benzimidazol, ocorrendo a encapsulação em ambas as extremidades da β CD. Essa conclusão está baseada na presença de interação (efeito rOe) dos 1H do anel benzimidazol do TBZ com os do interior da cavidade da β CD.

Cálculos teóricos com o método semiempírico PM3, no vácuo, foram utilizados para otimização estrutural do complexo². Foram obtidas duas estruturas, com energia E muito próximas, condizentes com a proposição sugerida pelos espectros ROESY-1D. Cálculos de E no "Single Point" utilizando DFT em nível B3LYP/6-31G(d,p) forneceram a estrutura mais estável e $\Delta_r H^\circ$ condizente com o determinado pelos experimentos, diferentemente de $\Delta_r H^\circ$ (PM3). Efeitos relacionados à $\Delta_r H^\circ$, como mudanças conformacionais e interações de van der Waals, também foram investigados isoladamente nessas estruturas com o mesmo nível de cálculo.

Conclusões

As espectroscopia de fluorescência e RMN- 1 H possibilitaram caracterizar o complexo TBZ: β CD em solução. Cálculos teóricos em nível PM3 permitiram otimizar a estrutura desse complexo, mas foi necessário emprego de DFT para obter boa estimativa de $\Delta_r H^\circ$.

Agradecimentos

Prof.Dr. Nelson H. Morgon (IQ-UNICAMP); CNPq; CENAPAD-SP; IQ.

¹ Velasco, J.; Guardado, P.; Carmona, C.; Muñoz, M.A.; Ballón, M. J. *Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, 94, 1469.

² Lipkowitz, K.B. *Chem Rev.* **1998**, 98, 1829.