

## POLARIZABILIDADE ATÔMICA EFETIVA $\alpha_d$ PODE DITAR A IONIZAÇÃO DE RADIOLIGANTES $^{99m}\text{Tc}^m$ - DIAMINODITIOL ALQUILAMÍNICOS?

Marcos Moisés Gonçalves\*, Leonardo Fernandes Fraceto, Marta Maria Duarte Carvalho Vila e Robson Vicente Machado de Oliveira

Curso de Farmácia, Universidade de Sorocaba, Cidade Universitária, Rodovia Raposo Tavares km 92,5, 18023-000 Sorocaba - SP

Recebido em 4/4/05; aceito em 27/10/05; publicado na web em 5/5/06

CAN EFFECTIVE ATOMIC POLARIZABILITY  $\alpha_d$  DETERMINE THE IONIZATION OF  $^{99m}\text{Tc}^m$  - DIAMINEDITHIOL ALKYLAMINE RADIOLIGAND DERIVATIVES? Polarizability correlates well with organic ion stabilization in solution and can be defined as a measure of the relative ease of the distortion of the electronic cloud of a dipolar system exposed to an external electric field. The effective atomic polarizability,  $\alpha_d$ , has a fundamental influence on chemical reactivity in the gas phase and in solution. In terms of chemical reactivity the charge is generated within the molecule as a positive charge due to protonation, ionization or resulting from the attack of a nucleophilic anion. In this paper, lipoidal diaminedithiol (DADT) perfusion radioligands based on  $^{99m}\text{Tc}^m$  and possessing an alkylamine side chain have been used to check the influence of  $\alpha_d$  on their brain uptake. Some new DADT derivatives, respectively DADT-DIPA (diaminedithiol-diisopropylamine), DADT DIBA (diaminedithiol - diisobutylamine), DADT-PR (diaminedithiol-branched piperidine), have been designed to have high nitrogen alkylamine  $\alpha_d$  values. In spite of the fact of higher  $\alpha_d$  values having been correlated to higher brain uptakes, there isn't a clear mechanism able to trap these radioligands into the brain space.

Keywords: effective atomic polarizability;  $^{99m}\text{Tc}$  technetium radioligands; alkylamine ionization.

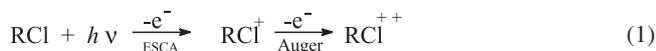
### INTRODUÇÃO

Existem vários descritores de molécula total que têm sido utilizados para efetuar sua codificação eletrônica<sup>1</sup>. Para se explorar a susceptibilidade que as moléculas têm de se tornarem polarizadas destacam-se a polarizabilidade e refratividade, que são propriedades fortemente correlacionadas entre si<sup>1</sup>. Adicionalmente, polarizabilidade é uma propriedade que está relacionada com a estabilização intramolecular de íons orgânicos em solução<sup>2,3</sup> e pode ser definida como a medida da facilidade relativa de distorção da nuvem eletrônica de um sistema dipolar quando exposto a um campo elétrico externo.

Modelos empíricos de polarizabilidade de grupos substituintes acabaram implicando em estudos dos efeitos da estabilização que se processa em espécies químicas carregadas positivamente. Os estudos de polarizabilidade estão relacionados com a ionização por prótons e as determinações foram efetuadas em fase gasosa, para eliminar as complexas influências dos solventes<sup>4,5</sup>.

Gasteiger e Hutchings<sup>6</sup> desenvolveram um interessante modelo de cálculo simulado de polarizabilidade atômica, de modo a se ajustar às suas determinações empíricas, e que tem sido aplicado a trabalhos recentes<sup>7</sup>. Estes autores verificaram a fidedignidade de seus modelos comparando-os com dados já conhecidos. Assim, os modelos de polarizabilidade foram ensaiados e comparados com três grupos diferentes de dados experimentais: dados químicos obtidos a partir de equilíbrios de transferência de próton em alquilaminas em fase gasosa; dados físicos relacionados às determinações de espectro fotoelétrico de raios-X: medida de elétrons ESCA ("Electron Spectroscopy for Chemical Analysis") que são associados aos deslocamentos da energia de ligação dos elétrons 1s de nitrogênio; dados derivados da combinação de experimentos das espectroscopias ESCA e Auger efetuados em cloro e germânio.

Um estudo fez uso combinado do espectro fotoelétrico de raios X de Cloro 2p e espectro Auger KLL para determinar a influência relativa do estado fundamental e dos efeitos de relaxamento na facilidade de ionização desse núcleo (Equação 1)<sup>6</sup>.



Gasteiger e Hutchings<sup>6</sup> criaram o termo  $\alpha_d$ , ou polarizabilidade atômica efetiva, que possui as dimensões da polarizabilidade e é uma medida da energia de estabilização molecular.

### CÁLCULO DA POLARIZABILIDADE ATÔMICA EFETIVA $\alpha_d$

Os valores de polarizabilidade são calculados considerando-se o átomo central de nitrogênio em um estado de hibridização específico e somando-se incrementos a partir deste. O termo polarizabilidade atômica efetiva  $\alpha_d$  foi calculado para os nitrogênios alquilamínicos, que consistem o centro de carga (Equação 2)<sup>6</sup>.

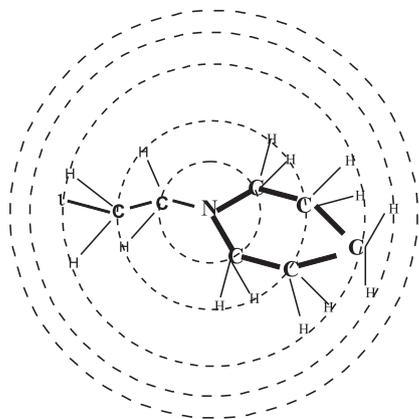
$$\alpha_d = \frac{4}{N} \left( \sum_i d^{ni-1} \cdot \tau_i \right)^2 \quad (2)$$

onde:  $\alpha_d$  - polarizabilidade efetiva;  $N$  - número total de elétrons excluindo os do nitrogênio central;  $ni$  - menor número de ligações entre o nitrogênio central e o átomo em questão;  $d$  - constante com valor 0,75 e,  $\tau_i$  - contribuição em polarizabilidade de cada átomo (valores utilizados do trabalho original de Miller<sup>3</sup>).

Para se determinar, por ex.,  $\alpha_d$  do nitrogênio de um segmento de uma molécula possuindo uma determinada função alquilamínica, tem-se o cálculo segundo a Figura 1.

A Equação 2 informa que à medida que os átomos se distanciam do nitrogênio, centro de carga, irão dando uma contribuição à polarizabilidade efetiva cada vez menor, que é refletida pelo fator de depreciação  $d^{ni-1}$ .

\*e-mail: marcos.goncalves@uniso.br



$$\alpha_d = \frac{4}{(14.1) + (6.7)} [0,75^0(3 \tau_c) + 0,75(6\tau_{II} + 3 \tau_c) + 0,75^2(6\tau_{II} + \tau_c) + 0,75^3(2 \tau_{II})]^2$$

$$\alpha_d = 7,518$$

Figura 1. Átomos dispostos em órbitas a partir do nitrogênio

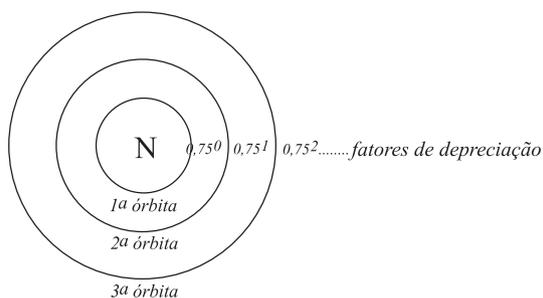


Figura 2. Fatores de depreciação  $d^{n-1}$  nas órbitas do nitrogênio alquilamínico

A Figura 2 mostra que na primeira órbita de ligação, onde os átomos estão diretamente ligados ao nitrogênio, o fator de depreciação é 1, ou seja, nesta órbita não há depreciação de  $\alpha_d$ . Para que  $\alpha_d$  seja numericamente maior deve-se colocar o número máximo de elementos ligados diretamente ao nitrogênio, por ex., 3 átomos de carbono, porque doam uma contribuição para  $\alpha_d$  quatro vezes maior que a do átomo de hidrogênio, como pode ser visualizado pela Figura 3.

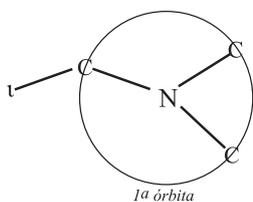


Figura 3. Carbonos na 1ª órbita em relação ao nitrogênio

Para a segunda órbita de ligação, podem-se incluir mais átomos de carbono ligados diretamente aos carbonos  $\alpha$  em relação ao nitrogênio central, o que faz com que o produto final seja ramificado. Então, para se projetar uma estrutura que possua valores maiores de  $\alpha_d$  deve-se ligar o maior número possível de átomos nas ligações químicas mais próximas ao nitrogênio, como indicado na Figura 4. Em suma, quanto mais ramificados forem os derivados, mais polarizabilidade efetiva eles apresentarão.

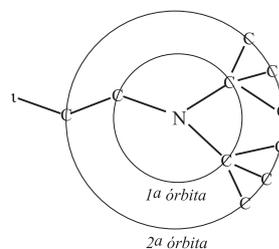


Figura 4. Carbonos na 1ª e 2ª órbitas em relação ao nitrogênio

## POLARIZABILIDADE PODE DITAR A PROTONAÇÃO DE AMINAS?

Quando a ionização do núcleo de determinado átomo é induzida por raios-X, os outros elétrons remanescentes da molécula relaxam de forma a maximizar a estabilização do centro de carga positiva que foi criado. Este relaxamento tem sido considerado como dependente da polarizabilidade relativa dos substituintes. Dados combinados de espectro fotoelétrico de raios-X, ESCA-Auger foram usados para obter medidas quantitativas da energia de relaxamento dos ligantes próximos ao átomo ionizado de cloro<sup>8</sup>.

Gasteiger e Hutchings<sup>9</sup> pesquisaram dados N-1s ESCA para uma série de derivados de nitrogênio, concluindo que os deslocamentos ESCA se correlacionam bem com a carga do átomo de nitrogênio, notavelmente para as alquilaminas. A polarizabilidade está implicada também com a estabilização de uma amina protonada<sup>10</sup>; acredita-se que a polarizabilidade é a principal característica que estabiliza íons amônio primários, secundários e terciários em fase gasosa<sup>6</sup>. A protonação de aminas em fase gasosa é um fenômeno exotérmico e a energia liberada é denominada de afinidade protônica (AP) mas, quando se considera a AP de alquilaminas, os efeitos eletrônicos são tão pequenos que a polarizabilidade pode ser considerada como influenciada somente pela magnitude de AP.

## $\alpha_d$ VERSUS CONCEPÇÃO DE RADIOFÁRMACOS PERFUSÓRIOS CEREBRAIS

A reatividade química ou a atividade biológica de moléculas está muitas vezes associada à geração de carga na própria molécula. Quando radioligantes perfusórios cerebrais são concebidos para atuarem como agentes de diagnósticos tomográficos, têm que possuir lipofilicidade suficiente para transpor a barreira hematoencefálica e adentrar no espaço intracerebral. Sabe-se que o maior afluxo de radioligante para o interior do cérebro ocorre em poucas dezenas de segundos após ter sido injetado intravenosamente. Entretanto, para que os tomógrafos consigam efetuar adequadamente as imagens tomográficas seu colimador pode, por ex., coletar radiação de 6 em 6° até completar uma revolução de 360°, possibilitando obter quantificações relativa e absoluta do fluxo sanguíneo. Para tanto, tais traçadores devem possuir uma distribuição estável no cérebro, o que implica dizer que estes devem possuir mecanismos diferenciados para ficarem retidos. Isto significa que se o radioligante se polarizar no espaço intracerebral, tem-se um mecanismo especial para aumentar sua retenção cerebral.

Assim, a finalidade deste trabalho é verificar se a propriedade polarizabilidade atômica efetiva pode ser um preditor da protonação de derivados alquilamínicos. Para verificar se a captação cerebral de novos compostos candidatos a radiofármacos perfusórios está correlacionada com a polarizabilidade atômica efetiva, foram escolhidos derivados de alquilaminas que se constituíssem em primárias, secundárias, terciárias não substituídas devido ao seguinte: quando

heteroátomos são incluídos nas alquilaminas em adição ao parâmetro polarizabilidade atômica efetiva  $\alpha_d$ , deve-se considerar também o efeito indutivo<sup>11</sup>.

Gasteiger e colaboradores<sup>9</sup> conseguiram estudar indiretamente o efeito indutivo, que foi quantificado pelos valores de eletronegatividade residual, chegando à Equação 3 que contempla esses dois parâmetros.

$$AP = 343,0 - 27,8 \chi_r + 3,0 \alpha_d \quad (3)$$

(n = 80, r = 0,988)

onde: AP = afinidade protônica;  $\chi_r$  = eletronegatividade residual;  $\alpha_d$  = polarizabilidade atômica efetiva.

### CRIAÇÃO DE NOVOS RADIOLIGANTES DE <sup>99m</sup>Tc DO TIPO DIAMINODITIÓLICOS, A SEREM UTILIZADOS COMO AGENTES PERFUSÓRIOS CEREBRAIS PARA DIAGNÓSTICOS TOMOGRÁFICOS SPECT

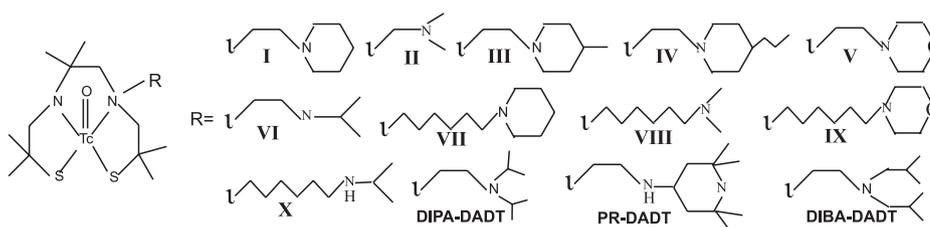
Foram escolhidos radioligantes que possam atuar como agentes perfusórios cerebrais à base de <sup>99m</sup>Tc (radionuclídeo tecnécio

metaestável), devido ao fato destes poderem ser adotados em procedimentos diagnósticos de rotina hospitalar de tomografia SPECT ("Single Photon Emission Computed Tomography"). Como a modelagem molecular é facilitada a partir de séries congêneres de compostos químicos, escolheram-se os radioligantes diaminoditiólicos (DADT) marcados com o <sup>99m</sup>Tc, já que foram estudados por diferentes grupos de pesquisadores e possuem dados importantes já publicados<sup>12-21</sup>. A Tabela 1 apresenta diversos dados de derivados DADT marcados com <sup>99m</sup>Tc.

O potencial dessa classe de radioligantes para atuarem como agentes perfusórios cerebrais foi explorado efetuando-se distribuições biológicas em camundongos Swiss, para verificar seus desempenhos em adentrarem o espaço intracerebral, bem como suas capacidades de ficarem retidos neste local. O tempo referência de 5 min é adotado por ser adequado para delinear a captação cerebral pois, a partir deste tempo, ocorre clareamento progressivo para outros compartimentos do corpo.

Na criação de novos radioligantes para serem usados como agentes de imagens cerebrais para uso em SPECT têm sido utilizadas estruturas com liberdade conformacional para formarem com-

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas de derivados DADT marcados com <sup>99m</sup>Tc



Composto	pKa aparente *	$\alpha_d$	log P*	%dose/cérebro* (captação cerebral 5 min após injeção)	log $\tilde{N}/D^*$	log $MM_R^{**}$ (massa molecular de R)
IA	5,3	7,518	2,78	1,95±0,19	2,1	2,1
IIA	6,1	5,913	2,21	1,94±0,32	1,3	1,92
IIIA	5,5	7,522	3,22	1,48±0,20	1,9	2,15
IVA	4,3	7,086	2,38	0,74±0,14	3,1	2,23
VA	5,1	7,131	2,4	0,69±0,03	2,3	2,11
VIA	7,1	5,994	1,82	0,47±0,12	0,3	2,0
VIIA	7	7,651	2,04	0,10±0,02	0,4	2,26
VIIIA	6,9	5,826	1,53	0,12±0,01	0,5	2,32
IXA	5,2	7,339	2,79	0,68±0,17	2,2	2,33
XA	6,9	6,128	1,04	0,05±0,01	0,5	2,19
IB	4,4	7,518	2,52	1,11±0,15	3,0	2,1
IIB	5,4	5,913	2,41	1,43±0,19	2,0	1,92
IIIB	4,7	7,522	3,14	1,15±0,20	2,7	2,15
IVB	4	7,086	2,08	1,00±0,20	3,4	2,23
VB	4,1	7,131	2,47	0,61±0,10	3,3	2,11
VIB	6,7	5,994	2,23	0,88±0,11	0,7	2,0
VIIIB	7,5	7,651	2,03	0,18±0,06	-0,1	2,26
VIIIB	6,9	5,826	1,5	0,18±0,03	0,5	2,32
IXB	5,3	7,339	2,84	1,14±0,32	2,1	2,33
XB	6,9	6,128	1,04	0,06±0,01	0,5	2,19
DADT -DIPA***		8,946		1,94±0,70		
DADT - PR***		8,276		0,30±0,17		
DADT - DIBA***		9,128		0,71±0,04		

\*Dados pKa aparente, log P, %dose/órgão, coletados da ref. 11. %dose/órgão é calculada dividindo-se o número de eventos radioativos (MBq) contados no cérebro pelos eventos radioativos totais (MBq) injetados intravenosamente. \*\*Dados coletados da ref. 14. \*\*\*Dados dos compostos DADT-DIPA (diisopropilamina), DADT-PR (piperidina ramificada) e DADT-DIBA (diisobutilamina), coletados da ref. 22. Onde: A = epímeros A, isômeros syn, B = epímeros B, isômeros anti; log  $\tilde{N}/D$ , razão entre espécies não dissociadas e dissociadas log  $\tilde{N}/D$  = pH-pKa, pH = 7,4 (pH sanguíneo).

plexos neutros com  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  como, por ex., a porção DADT. O  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  pode ser rapidamente obtido por eluição de geradores molibdênio-tecnécio ( $^{99}\text{Mo} - ^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ), possui meia vida pequena de 6,02 h e emite raios gama com energia de 140 keV que são coletados pelo tomógrafo. Os átomos de nitrogênio e enxofre da porção DADT ligam-se com  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ , sob o estado de oxidação VI ( $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}=\text{O}$ ), dando complexos piramidais tetradentados, onde as metilas dos carbonos quaternários possuem o importante papel de estabilizador do complexo, como ilustra a Figura 5.

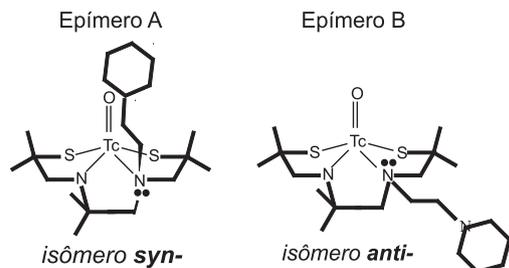


Figura 5. Isomeria geométrica de derivados DADT N-etilamínicos marcados com  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$

Quando o tecnécio complexa na porção DADT possuidora de um grupo alquila na posição 4, formam-se dois tipos de compostos estereoisômeros denominados, respectivamente, epímeros A e B (Figura 5). Devido ao fato de originarem dois picos diferentes na espectrometria de ressonância nuclear magnética de próton e na cromatografia líquida de alta eficiência, esse tipo de estereoisomeria geométrica foi verificada por alguns autores<sup>16,18,23</sup>.

#### CONCEPÇÃO DO DERIVADOS DADT-PR, DADT-DIPA, DADT-DIBA CONSIDERANDO-SE $\alpha_d$

O trabalho de Gasteiger e Hutchings<sup>6</sup> apresenta dados importantes que reforçam a modelagem de radiotraçadores alquilamínicos possuidores de maiores valores de  $\alpha_d$ , de forma a explorar o fenômeno da ionização como mecanismo de retenção cerebral.

Assim, para melhor caracterizar  $\alpha_d$ , foi utilizado um modelo para comprovar sua aplicabilidade consistindo no método de simples contagem de ligações denominado de *ansatz*<sup>6</sup>, que considera efeitos de atenuação ao se distanciar do centro de carga. Dessa forma, foi usado o descritor molecular “número de conectividade” ( $N_c$ ) que reflete o número de ligações influenciadas por um fator de depreciação de 0,5 das enésimas órbitas a partir de um átomo central (Equação 4)<sup>6</sup>.

$$N_c = \sum_n l_n (0,5)^{n-1} \quad (4)$$

onde:  $N_c$  - número de conectividade;  $l$  - número de ligações;  $n$  - número da órbita.

A Figura 6 exemplifica um cálculo de  $N_c$ .

Ao utilizarem dados de literatura de 49 compostos alquilamínicos, inicialmente ficou comprovado que maiores valores de afinidade protônica estão relacionados com maiores valores do número de conectividade ( $n = 49$ ,  $r = 0,993$ ,  $dp = 2,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>6</sup>.

Em seguida, ao processarem-se os dados de Gasteiger e Hutchings<sup>6</sup> comprova-se que os maiores valores do número de conectividade de alquilaminas estão fortemente correlacionados com os maiores valores de polarizabilidade efetiva, como se pode observar pelos dados da Figura 7, que apresenta um coeficiente de correlação  $r$  de 0,996.

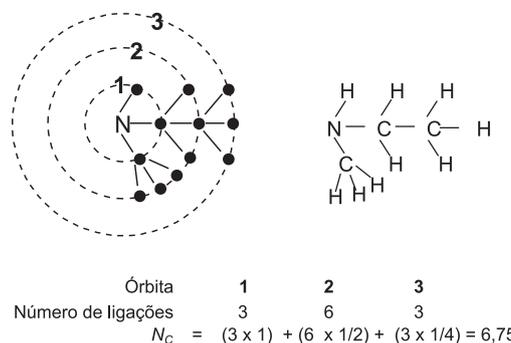


Figura 6. Exemplo de cálculo de  $N_c$  para um composto alquilamínico

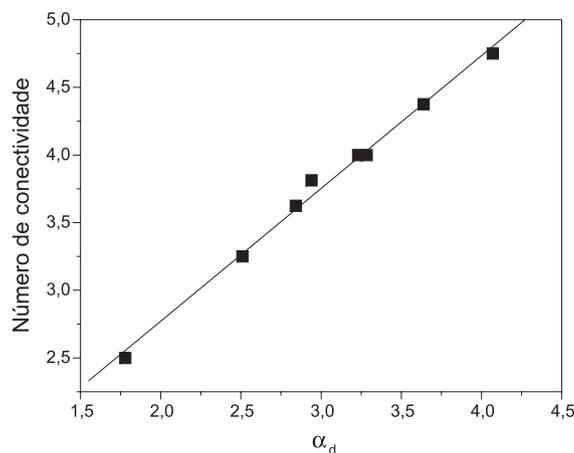


Figura 7. Relação entre o número de conectividade molecular ( $N_c$ ) de grupos hidrocarbonetos em função da polarizabilidade atômica efetiva ( $\alpha_d$ ), dados coletados da ref. 6

Finalmente, Gasteiger e Hutchings<sup>6</sup> demonstraram que a afinidade protônica (AP) depende do tipo do substituinte alquílico ligado ao nitrogênio amínico e que os maiores valores de afinidade protônica de alquilaminas estão fortemente correlacionados com os maiores valores de polarizabilidade atômica efetiva ( $n = 49$ ,  $r = 0,984$ ,  $dp = 4,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Considerando-se que a AP é diretamente proporcional a  $\alpha_d$ , pode-se concluir que maiores valores de  $\alpha_d$  implicam em uma ionização mais intensa da porção alquilamínica, o que pode facilitar a retenção cerebral dos radioligantes.

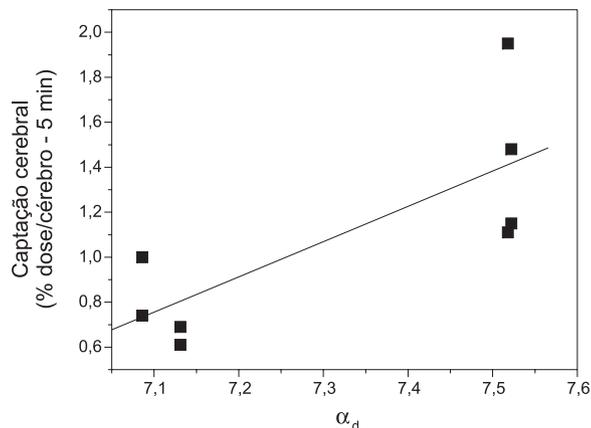
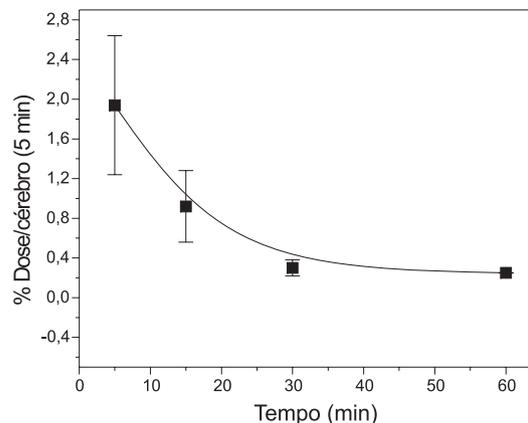
Para se verificar a existência de uma possível interligação entre polarizabilidade atômica efetiva e captação cerebral foi feita a comparação dos valores de  $\alpha_d$  dos compostos que pudessem formar uma série congênere tendo em comum a cadeia etilênica e nitrogênios com substituintes similares (nitrogênios piperídínicos), ou seja, os compostos IA, IB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA e VB (Tabela 1) com seus respectivos valores de captação cerebral (%dose/cérebro, 5 min), como mostra a Figura 8.

Na Figura 8 foram incluídos os valores dos epímeros A e B, apresentando um coeficiente de correlação  $r$  de 0,769 para  $n=8$ . Observa-se ainda que  $\alpha_d$  e captações cerebrais têm declividade positiva, sugerindo que para se obter derivados com maiores captações cerebrais o substituinte R possua valores maiores de  $\alpha_d$ , como descrito pela Equação 2. Assim, deve-se escolher R's com substituintes carbônicos ligados ao nitrogênio que possuam o maior grau de ramificações possíveis, pois as órbitas mais próximas ao nitrogênio central é que atuarão na estabilização de sua carga.

Apesar dos dados apresentados na Figura 8 não serem considerados conclusivos ( $r=0,769$ ), devido ao fato destes formarem

**Tabela 2.** Átomos nas órbitas do nitrogênio de R

	1ª órbita	2ª órbita	3ª órbita	4ª órbita	5ª órbita	6ª órbita	7ª órbita
DADT-PR	2C,1H	6C	1C,16H	1N,1H	1C,1H	1C,2H	2H
DADT-DIPA	3C	5C,4H	14H				
DADT-DIBA	3C	3C,6H	5C,4H	12H			

**Figura 8.** Captação cerebral inicial (%dose/cérebro, 5 min) dos compostos IA, IB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA, VB (Tabela 1) em função da polarizabilidade atômica efetiva ( $\alpha_d$ )**Figura 9.** Cinética de clareamento cerebral do derivado DADT N-etilamínico marcados com  $^{99}\text{Tc}^m$ 

“clusters” em suas extremidades e do pequeno número de derivados utilizados, pode-se observar uma tendência ascendente. Para corroborar esta hipótese uma análise mais detalhada utilizando um número maior de derivados congêneres faz-se necessária.

Para investigar a possibilidade de existir um mecanismo de retenção cerebral, sintetizaram-se derivados DADT baseados na descrição de polarizabilidade proposta Gasteiger e Hutchings<sup>6</sup>, que foi concebida para compostos alquilamínicos em que o nitrogênio é considerado o centro de carga. Desta forma, DADT-Piperidínico Ramificado (DADT-PR), DADT-Diisopropilamínico (DADT-DIPA) e DADT-diisobutilamínico (DADT-DIBA)<sup>22</sup> foram desenhados para possuírem valores de  $\alpha_d$  maiores que os derivados sintetizados por Scheffel<sup>12</sup>.

Inicialmente, a estrutura do DADT-PR foi escolhida por possuir ramificações já nos carbonos  $\alpha$  em relação ao nitrogênio piperidínico, o que possibilita acréscimo em termos de polarizabilidade efetiva deste ( $\alpha_d = 8,276$ ). Houve, contudo, a necessidade de se incluir um segundo nitrogênio na estrutura para possibilitar a inclusão da porção piperidínica ramificada na estrutura DADT.

Para os derivados DADT-DIPA e DADT-DIBA conseguiram-se valores de  $\alpha_d$  ainda maiores, respectivamente 8,946 e 9,128, devido ao fato de possuírem número maior de carbonos nas órbitas mais próximas do nitrogênio, o que confere maiores incrementos em  $\alpha_d$ , como observado na Tabela 2.

### INFLUÊNCIA DE log P NA CAPTAÇÃO CEREBRAL

Como demonstrado na Figura 9, tem-se clareamento cerebral muito rápido para o derivado  $^{99}\text{Tc}^m$ -DADT-DIPA. Em termos da passagem de sangue pelo cérebro, o coeficiente de partição é um parâmetro que possui correlação mais alta que  $\alpha_d$ , como pôde ser verificado por Hui e colaboradores<sup>15</sup> que efetuaram regressão múltipla com os compostos (I a X), Tabela 1, e chegaram à Equação 5

$$\log (\% \text{ captação cerebral})_{5\text{min}} = -0,26(\log P)^2 + 1,79 \log P - 2,88 \quad (5)$$

( $n=20$ ,  $r=0,86$ ,  $dp=0,27$ ,  $F_{2,17}=24,2$  com nível de significância  $> 99,9$ )

### CONCLUSÃO

Neste trabalho foram utilizados alguns descritores moleculares (número de conectividade, afinidade prótonica, polarizabilidade) a fim de explorar a ionização de alquilaminas, sendo que estes apresentaram boas correlações entre si.

No entanto, apesar dos valores crescentes de  $\alpha_d$  estarem relacionados com maiores facilidades de ionização de alquilaminas não se pode ainda considerar, a partir dos derivados estudados neste trabalho, que a polarizabilidade atômica efetiva seja um mecanismo de retenção intracerebral, porque mesmo para o  $^{99}\text{Tc}^m$ -DADT-DIPA que tem em R o nitrogênio com valor de  $\alpha_d$  mais acentuado que os derivados estudados por Scheffel<sup>12</sup> e captação cerebral (%dose/cérebro em 5 min.) tão elevada como seus melhores derivados, tem-se um clareamento plasmático muito rápido (Figura 9). O derivado  $^{99}\text{Tc}^m$ -DADT-DIBA, apesar de possuir nitrogênio com valor de  $\alpha_d$  ainda maior que todos os derivados estudados, não demonstrou possuir captação cerebral correspondentemente alta. A idéia do parâmetro lipofilicidade ser um descritor molecular mais influente que  $\alpha_d$  fica reforçada ao se fazerem simulações de log P no programa CLOGP para Windows versão 1.0.0, 1995, Biobyte para os derivados não marcados com  $^{99}\text{Tc}^m$ , pois se percebe que o  $^{99}\text{Tc}^m$ -DADT-DIBA mostrou possuir coeficiente de partição de 6,32, muito próximo ao valor de 6,36 do derivado IV, justificando sua captação cerebral limitada<sup>22</sup> (as captações cerebrais dos epímeros IVA e IVB, respectivamente,  $0,74\% \pm 0,14$  e  $1,00\% \pm 0,20$  são próximas ao valor  $0,71\% \pm 0,04$  do  $^{99}\text{Tc}^m$ -DADT-DIBA, mistura racêmica).

### AGRADECIMENTOS

Ao Dr. J. Mengatti, Centro de Radiofarmácia, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo e à Prof<sup>a</sup>. Dra. A. T. do Amaral, Laboratório de QSAR/QSAR-3D, Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

## REFERÊNCIAS

1. Jurs, P. C.; Dixon, S. L.; Egolf, L. M. Em *Chemometric Methods in Molecular Design*; van de Waterbeemb, H., ed.; VCH: Weinheim, 1995.
2. Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Mc Collum, G. J.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2504.
3. Miller, K. J.; Savchik, A. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3316.
4. Chyall, L. J.; Squires, R. R.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 435.
5. Huey, L. G.; Dunlay, E. J.; Howard, C. J.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6504.
6. Gasteiger, J.; Hutchings, M. G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1984**, 559.
7. Hansch, C.; Steinmetz, W. E.; Leo, A. J.; Mekapati, S. B.; Kurup, A.; Hoekman, D.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 120.
8. Aitken, E. J.; Bahl, M. K.; Bomben, K. D.; Gimzewski, J. K.; Nolan, G. S.; Thomas, T. D. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4873.
9. Gasteiger, J.; Hutchings, M. G.; Marsili, M.; Saller, H. Em *QSAR and Strategies in the Design of Bioactive Compounds*; Seydel, J. K., ed.; VCH-Verlagsgesellschaft: Düsseldorf, 1985.
10. Aue, D. H.; Bowers, M. T. Em *Gas Phase Ion Chemistry*; Bowers, M. T., ed.; New York Academic: New York, 1979.
11. Gasteiger, J.; Hutchings, M. G.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2537.
12. Scheffel, U. ; Goldfarb, H. W.; Lever, S.; Gungon, R. L.; Burns, H. D.; Wagner Jr, H. N.; *J. Nucl. Med.* **1988**, *29*, 73.
13. Samnick, S.; Brandan, W.; Schober, O. Em *Technetium and rhenium in chemistry and nuclear medicine 4*; Nicolini, M.; Bandoli, G.; Mazzi, U., eds; Cortina Internacional: Padova, 1994.
14. Nowotnik, D. P. Em *Radiopharmaceuticals*; Nunn, A., ed.; Marcel Dekker: New York, 1992.
15. Hui, M. B. V.; Chen, D. C. P.; Lien, E. J.; *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, *42*, 503.
16. Kung, H. F.; Guo, Y-Z.; Yu, C-C.; Billings, J.; Subramanian, V.; Calabrese, J.; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 433.
17. Chiotellis, E.; Varvarigou, A .D.; Maina, T. H.; Stassinopoulou, C. I.; *Nucl. Med. Biol.* **1988**, *15*, 215.
18. Efangue, S. M. N.; Kung, H. F.; Billings, J. J.; Blau, M.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1043.
19. Kung, H. F.; Molnar, M.; Billings, J.; Wicks, R.; Blau, M.; *J. Nucl. Med.* **1984a**, *25*, 326.
20. Kung, H. F.; Yu, C. C.; Billings, J.; Molnar, M.; Wicks, R.; Blau, M.; *J. Nucl. Med.* **1984b**, *25*, 16.
21. Kramer, A.; Epps, L. A.; Burns, H. D.; Johnson, A. N.; Ranganathan, N.; Raert, H. T.; *J. Nucl. Med.* **1983**, *24*, 127.
22. Gonçalves, M. M; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 1999.
23. Lever, S. Z.; Burns, H. D.; Kervitsky, T. M.; Goldfarb, H. W.; Woo, D. V.; Wong, D. F.; Epps, L. A.; Kramer, A. V.; Wagner, H. N.; *J. Nucl. Med.* **1985**, *26*, 1287.