

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química

Título:

Síntese e avaliação de novos candidatos a fotoprotetores
absorvedores de radiações UVA e UVB, desenhados a partir de
compostos análogos a produtos naturais

Proponentes

Doutorando: MSc. Rangel Magalhães Luzin

Orientador: Dr. Luciano Morais Lião

Co-Orientador: Dr. Ricardo Menegatti

Agosto – 2018

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS
DE TESES E
DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: Rangel Magalhães Luzin

Título do trabalho: Síntese e avaliação de novos candidatos a fotoprotetores absorvedores de radiações UVA e UVB, desenhados a partir de compostos análogos a produtos naturais

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Rangel Magalhães Luzin

Ciente e de acordo:



Prof. Dr. Luciano Moraes Lião

Data: 18 / 09 / 2018

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente
- Submissão de artigo em revista científica
- Publicação como capítulo de livro
- Publicação da dissertação/tese em livro

² A assinatura deve ser escaneada.

Rangel Magalhães Luzin

Síntese e avaliação de novos candidatos a fotoprotetores
absorvedores de radiações UVA e UVB, desenhados a partir de
compostos análogos a produtos naturais

Trabalho apresentado ao Programa
de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Goiás
como critério para a obtenção do
título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Moraes Lião
Co-Orientador: Prof. Dr. Ricardo Menegatti

Goiânia, Agosto de 2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Luzin, Rangel Magalhães

Síntese e avaliação de novos candidatos a fotoprotetores absorvedores de radiações UVA e UVB, desenhados a partir de compostos análogos a produtos naturais [manuscrito] / Rangel Magalhães Luzin, Luciano Morais Lião, Ricardo Menegatti. - 2018. X, 102 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Morais Lião; co-orientador Dr. Ricardo Menegatti.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2018. Bibliografia. Apêndice.

Inclui gráfico, tabelas.

1. Câncer de pele. 2. Absorção de Radiação Ultravioleta. 3. Filtro Solar. 4. Triazina. 5. Chalconas. I. Lião, Luciano Morais. II. Menegatti, Ricardo. III. Lião, Luciano Morais, orient. IV. Menegatti, Ricardo, co orient. V. Título.

CDU 547



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

Ata da defesa de Tese de Doutorado de Rangel Magalhães Luzin, aluno regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aos dias 29 (vinte e nove) de agosto do ano de 2018 (dois mil e dezoito), com início às 13:30 horas no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Luciano Morais Lião (UFG), Ricardo Menegatti (UFG), Andersson Barison (UFPR), Guilherme Roberto de Oliveira (UFG), Christian Gonçalves Alonso (UFG) e Pablo José Gonçalves (UFG), sob a presidência do primeiro, para julgar a tese de RANGEL MAGALHÃES LUZIN intitulada: "Síntese e avaliação de novos candidatos a fotoprotetores absorvedores de radiações UVA e UVB, desenhados a partir de compostos análogos a produtos naturais". O presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra ao candidato para que o mesmo fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, o candidato foi arguido pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:

Prof. Dr. Luciano Morais Lião: Aprovado
Prof. Dr. Ricardo Menegatti: Aprovado
Prof. Dr. Andersson Barison: Aprovado
Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira: Aprovado
Prof. Dr. Christian Gonçalves Alonso: Aprovado
Prof. Dr. Pablo José Gonçalves: Aprovado

A seguir, na presença do público e do candidato, o presidente da Banca Examinadora declarou que Rangel Magalhães Luzin, candidato ao título de Doutor em Química, foi: Aprovado (x); Reprovado (). Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, o Senhor Presidente cumprimentou o candidato e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Lídia dos Santos Ferreira de Freitas, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 29 de agosto de 2018.

Prof. Dr. Luciano Morais Lião (UFG)

Prof. Dr. Ricardo Menegatti (UFG)

Prof. Dr. Andersson Barison (UFPR)

Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (UFG)

Prof. Dr. Christian Gonçalves Alonso (UFG)

Prof. Dr. Pablo José Gonçalves (UFG)

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todos os meus familiares e amigos, principalmente a minha esposa, filhas, mãe e pai, que puderam compreender a real dificuldade de seguir em frente, onde a vontade de desistir em meio aos problemas que a vida nos coloca é quase tão grande quanto o desejo de vencer...

“Se fiz descobertas valiosas, foi mais por ter paciência do que qualquer outro talento...”

Sir. Isaac Newton

Agradecimentos

Acredito que esta seja umas das partes mais complicadas na tese, pois em função de todo o trabalho as contribuições que se fazem extremamente necessárias são feitas por muitas pessoas e aqui corremos o risco de sermos injustos, mas vamos adiante.

Agradeço primeiramente a Deus, Aquele que coloca todo o universo em funcionamento e nos permite estudar um pouco da Sua insondável ciência, nos concedendo misericórdia para termos saúde e disposição para seguir em frente.

Agradeço a toda minha família, em especial esposa, filhas, mãe, pai e irmão, que puderam presenciar as agruras dos tempos difíceis as quais este trabalho foi processado e souberam contribuir em animo e conselhos.

Em especial e com imensa gratidão faço menção ao nome dos professores Luciano Lião e Ricardo Menegatti, que não só tiveram papel central na elaboração e condução do trabalho, mas também pela paciência e disposição na condução do projeto e depois do trabalho.

Ao Prof. Guilherme agradeço pela educação, acessibilidade e por estar sempre disposto a contribuir com o trabalho cedendo um pouco de seu conhecimento na contribuição e confecção do trabalho. De mesma forma agradeço ao Prof. Pablo José pela colaboração que se faz desde o mestrado e que gentilmente sempre se faz presente e disposto quando solicitado.

Agradeço também ao técnico Gerlon que presenciou a luta e persistência na busca dos resultados deste trabalho e pode contribuir com a velocidade e alguns ajustes em alguns resultados.

E por fim e não menos importante, ao Instituto de Química e aos órgãos de fomento MCTIC, CNPq, CAPES, e FAPEG, pela contribuição financeira durante o trabalho.

RESUMO

É sabido que a exposição solar é um dos fatores de grande contribuição para o surgimento do câncer. Casos de câncer tem surgido anualmente no planeta e muitos desses casos tem direta correlação com a exposição solar. Sabendo que tanto a radiação UVA quanto a UVB são nocivas à saúde quando o indivíduo é exposto em demasia, surge a necessidade do uso de artifícios para a proteção da pele e uma dessas maneiras e já reconhecida pelo meio científico é através do uso profilático de protetores solares. Assim este trabalho se propôs a síntese, caracterização estrutural, verificação de estabilidade térmica, cálculo de absortividade molar e fator de proteção solar UVB (FPUVB) *in vitro* calculado pelo método espectrofotométrico descrito por Mansur de novos compostos derivados de estruturas análogas a produtos naturais. O planejamento estrutural foi baseado nos derivados triazínicos (pois já são de uso comercial com relativa eficiência) e o uso de chalconas, que são estruturas que além de possuir duplas ligações e estruturas aromáticas conjugadas que favorecem a absorção da radiação ultravioleta, são compostos bastante estudados para diversos fins e presente em vários vegetais, constituindo assim uma estrutura natural. No planejamento, a escolha de tais estruturas se deu também pela síntese de compostos de alta massa molar (acima de 900 Daltons), contribuindo para estruturas seguras, com probabilidade de baixa toxicidade, baixa permeação cutânea e atendendo aos reclames das legislações vigentes. Os dados obtidos no trabalho reforçam o sucesso do mesmo, onde tivemos para os protótipos sintetizados, absorções molares superiores a filtros comerciais. Estabelecendo assim uma nova linha de pesquisas com a utilização de chalconas em filtros solares seguros e eficientes.

Palavras-Chave: Câncer de pele. Radiação Ultravioleta. Absorção de radiação ultravioleta. Filtro solar. Triazina. Chalcona.

ABSTRACT

It is known that sun exposure is one of the factors that contribute greatly to the appearance of skin cancer. Cancer cases have arisen annually on the planet and many of these cases have direct correlation with sun exposure. Knowing that both UVA and UVB radiation are harmful to health when the person is overexposed, the need arises for the use of devices to protect the skin and one of these ways and already recognized by the scientific community is through the prophylactic use of protectors solar power. Thus, this work proposes the synthesis, structural characterization, thermal stability verification, molar absorptivity calculation and in vitro UVB protection factor (PFUVB) calculated by the spectrophotometric method described by Mansur of new compounds derived from structures analogous to natural products. The structural planning was based on triazine derivatives (they are already commercially used with relative efficiency) and the use of chalcones, which are structures that besides having double bonds and conjugated aromatic structures that favor the absorption of the ultraviolet radiation, are studied compounds for various purposes and present in various plants, thus constituting a natural structure. In the planning, the choice of such structures was also due to the synthesis of compounds of high molar mass (above 900 daltons), contributing to safe structures, with low toxicity probability, low skin permeation and in compliance with the demands of the current legislation. The data obtained in the work reinforce the success of the same, where we had for the prototypes synthesized, molar absorptions superior to commercial filters. Establishing aresearch with the use of chalcones in safe and efficient sunscreens.

Keywords: Skin cancer. Ultraviolet radiation. Absorption of ultraviolet radiation. Sunscreens. Triazine. Chalcone.

Sumário

1- Introdução	01
1.1- A pele e o câncer de pele e seus impactos sociais	01
1.1.1- A pele	01
1.1.2- Câncer de pele e seus impactos sociais	03
1.2- Mercado de protetores solares	04
2- Fundamentação teórica	07
2.1- Radiação Ultravioleta	07
2.2- Filtros solares	09
2.2.1- Filtros solares inorgânicos	09
2.2.2- Filtros solares orgânicos	10
2.3- Fator de proteção solar (FPS)	15
2.3.1- Fator de proteção solar UVB (FPUVB)	16
2.3.2- Fator de proteção solar UVA (FPUVA)	17
2.4- Síntese de protótipos a novos prot. solares e moléculas utilizadas..	18
2.4.1- Chalconas	18
2.4.2- Triazinas	21
3- Objetivos	22
3.1- Objetivos Gerais	22
3.2- Objetivos Específicos	22
4- Materiais e Métodos	23
4.1- Reagentes e solventes utilizados	23
4.2- Procedimentos experimentais	24
4.2.1- Cromatografia em camada delgada (CCD)	24
4.2.2- Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	24
4.2.3- Espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C unidimensional e ^1H - ^{13}C bidimensional	24
4.2.4- Análise Termogravimétrica (TG) e Térmica-Diferencial (DTA) no estudo de degradação	25
4.2.5- Procedimentos espectrofotométricos de absorção na região do ultravioleta	25

4.2.5.1- Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta	26
4.2.5.2- Determinação do FPUVB através do método espectrofotométrico <i>in vitro</i> proposto por Mansur e colaboradores	26
4.3- Procedimentos realizados	27
4.3.1- Síntese de chalconas via catálise ácida e básica	27
4.3.1.1- Síntese LQFM64 ((E)-3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona)	27
4.3.1.2- Síntese LQFM191 ((E)-3-(2-metoxifenil)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona)	28
4.3.1.3- Síntese LQFM193 ((E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona)	28
4.3.1.4- Síntese LQFM248 ((E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(fenil) prop-2-en-1-ona)	28
4.3.1.5- Síntese LQFM249 ((E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(3,4-dioxi-metileno) prop-2-en-1-ona)	29
4.3.2- Síntese dos trímeros de cadeia curta	29
4.3.2.1- Síntese LQFM189 (2,4,6-Tris(3'-metoxi-4'-oxiacetofenona)-1,3,5-triazina).....	29
4.3.2.2- Síntese LQFM250 (2,4,6-Tris(3'-metoxi-4'-oxibenzaldeido)-1,3,5-triazina).....	30
4.3.3- Síntese dos trímeros de cadeia longa	30
4.4- Mecanismos	31
4.4.1- Condensação aldólica via catálise ácida	31
4.4.2- Condensação aldólica via catálise básica	33
4.4.3- Mecanismo da reação de substituição nucleofílica aromática	34
5- Resultados e Discussões	35
5.1 – LQFM64.....	35
5.1.1- Espectroscopia de RMN	35
5.1.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	37
5.1.2.1- Cálculo de absortividade molar	37
5.1.2.2- Cálculo de FPUVB <i>in vitro</i> pelo método de Mansur e colabor.....	39
5.1.3- Espectroscopia no IV	39
5.2- LQFM191	41
5.2.1- Espectroscopia de RMN	41
5.2.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	43

5.2.2.1- Cálculo de absorvidade molar	43
5.2.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor....	45
5.2.3- Espectroscopia no IV	45
5.3- LQFM193	46
5.3.1- Espectroscopia de RMN	46
5.3.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	48
5.3.2.1- Cálculo de absorvidade molar	48
5.3.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor....	49
5.3.3- Espectroscopia no IV	50
5.4- LQFM248	51
5.4.1- Espectroscopia de RMN	51
5.4.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	52
5.4.2.1- Cálculo de absorvidade molar	52
5.4.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor....	54
5.4.3- Espectroscopia no IV	54
5.5- LQFM249	56
5.5.1- Espectroscopia de RMN	56
5.5.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	57
5.5.2.1- Cálculo de absorvidade molar	57
5.5.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor...	59
5.5.3- Espectroscopia no IV	59
5.6- LQFM189	60
5.6.1- Espectroscopia de RMN	60
5.6.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	62
5.6.2.1- Cálculo de absorvidade molar	62
5.6.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor...	63
5.6.3- Espectroscopia no IV	64
5.6.4- Análise termogravimétrica (TG) e análise termo-diferencial (DTA)	65
5.7- LQFM250	67
5.7.1- Espectroscopia de RMN	67
5.7.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	68
5.7.2.1- Cálculo de absorvidade molar	68

5.7.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor.....	70
5.7.3- Espectroscopia no IV	70
5.7.4- Análise termogravimétrica (TG) e análise termo-diferencial (DTA)	72
5.8- LQFM251	73
5.8.1- Espectroscopia de RMN	73
5.8.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	75
5.8.2.1- Cálculo de absortividade molar	75
5.8.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor....	77
5.8.3- Espectroscopia no IV	77
5.8.4- Análise termogravimétrica (TG) e análise termo-diferencial (DTA)	79
5.9- LQFM253	80
5.9.1- Espectroscopia de RMN	80
5.9.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	82
5.9.2.1- Cálculo de absortividade molar	82
5.9.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor...	83
5.9.3- Espectroscopia no IV	83
5.9.4- Análise termogravimétrica (TG) e análise termo-diferencial (DTA)	85
5.10- LQFM252	86
5.10.1- Espectroscopia de RMN	86
5.10.2- Espectrofotometria de absorção no UV.....	88
5.10.2.1- Cálculo de absortividade molar	88
5.10.2.2- Cálculo de FPUVB in vitro pelo método de Mansur e colabor..	89
5.10.3- Espectroscopia no IV	90
5.10.4- Análise termogravimétrica (TG) e análise termo-diferencial (DTA)	91
5.11- Comparativo dos protótipos e alguns filtros comerciais	92
6- Conclusão	92
7- Perspectivas	93
8- Referências Bibliográficas	94
9- Apêndice	101

1. Introdução

1.1- A Pele e o Câncer de pele e seus impactos sociais

1.1.1 – A Pele

Sendo a primeira linha de defesa do corpo contra o meio externo, nos defendendo, seja de ações físicas ou químicas, a pele constituída principalmente pela, epiderme, derme e hipoderme, pode ter em peso de 3 a 3,5 kg, isto é, 2 vezes o peso do cérebro, sendo também o órgão mais extenso, podendo chegar a 2 m² em um adulto jovem.

A pele é a pedra angular da luta contra o calor e atua em funções importantes como: proteção física, regulação térmica, percepção sensorial através da ocorrência de uma vasta rede de estruturas especializadas, que permitem a sensação de calor, frio, dor e pressão. A pele participa também de diversas funções biológicas como: a resposta inflamatória e imune, pigmentação, crescimento piloso, cicatrização, síntese de vitamina D, como várias outras funções metabólicas (DECCACHE, 2006; HEGEDUS, 2006 e PEYREFITTE et al., 1998).

As três principais camadas da pele são:

1 – Epiderme: camada que sofre com maior intensidade os efeitos nocivos dos raios solares e possui espessura muito fina, variando entre 0,04 e 1,5 mm, segundo sua localização. Sua camada mais externa é chamada de estrato ou camada córnea.

A epiderme também desempenha fator importante na proteção contra os raios solares, modificando-se e adaptando-se quando a agressão provocada pelos raios ultravioleta é intensa. Os três principais responsáveis por esta proteção são:

- Manto hidrolipídico: seu efeito protetor é pequeno. Está essencialmente ligado a um composto contido no suor, o ácido urocânico (figura 1.1), que possui um máximo de absorção no espectro eletrônico por volta dos 277 nm. A concentração deste aumenta com o aumento do suor na pele.

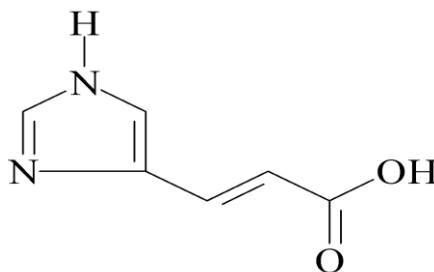


Figura 1.1 – Estrutura molecular do ácido urocânico.

- Extrato ou manto córneo: Funciona como um espelho, efetuando difração ou absorvendo uma grande parte dos raios que atingem a pele. Esta

camada pode aumentar de espessura quando exposta à radiação solar intensa, o que apresenta uma proteção suplementar. Cerca de 5 a 10% da luz incidente na pele, pode ser absorvida ou refletida pelo manto córneo (LÉPORI, 2002).

- Barreira Melânica: Parte mais importante e eficaz contra os raios solares. Naturalmente presente nos indivíduos de raça negra. Nos indivíduos de pele branca, há a necessidade de exposição solar, para surgimento de quantidade maior de melanina e assim formação desta barreira. Esta exposição solar é o fenômeno de bronzeamento, onde ocorre à estimulação de todos os estágios da melanogênese. A barreira melânica pode multiplicar por dez o tempo mínimo para contrair uma insolação.

A melanina desempenha um papel de filtro químico absorvente, refletindo em mais de 90% os raios ultravioletas que ultrapassam a camada córnea. Entretanto, a natureza da melanina difere de acordo com a programação genética de cada indivíduo: a melanina dos morenos (eumelanina) assegura muito melhor seu papel do que a melanina dos ruivos ou claros (feomelanina) Figura 1.2 (PEYREFITTE et al., 1998).

2 – Derme: Constituída por um tecido conjuntivo denso composto de células como fibroplastos, granulócitos e macrófagos e macromoléculas sintetizadas pelos fibroplastos que formam a matriz extracelular, formada por colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e glicoproteínas de estrutura, que tem função de se comunicar com as células controlando suas atividades metabólicas. Ela é formada por duas camadas pouco distintas, que são a derme papilar e reticular (mais profunda). Ambas contêm muitas fibras elásticas, vasos sanguíneos e linfáticos além de nervos. Nesta camada encontram-se os pelos, as glândulas sebáceas e sudoríparas, as unhas e diversas terminações nervosas. Assim a derme serve de nutrição para epiderme, que não é irrigada. (PEYREFITTE et al., 1998; ROBERT, 1994).

3 – Hipoderme: constituída de lobos gordurosos limitados por travessões de fibras colágenas provindas da derme, que vão se fixar nas aponevroses dos músculos ou no periósteo dos ossos, limitando assim a mobilidade da pele. Estas separações servem de passagem aos vasos e nervos destinados a derme.

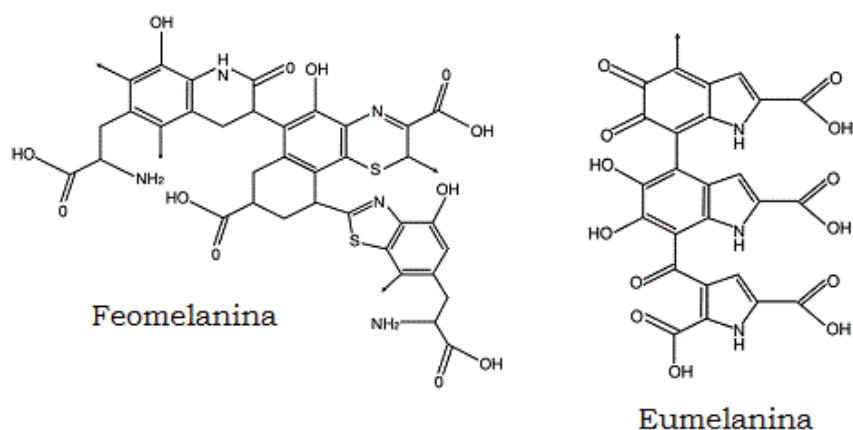


Figura 1.2 – Estrutura molecular dos 2 tipos de melanina.

1.1.2 – Câncer de pele e seus impactos sociais

Câncer, por definição, é a denominação dada a um conjunto de mais de 100 patologias que tem como fator comum o crescimento celular descontrolado que são capazes de atingir tecidos e órgãos do corpo. Quando essas células são capazes de migrar para outras regiões do corpo diz-se que o câncer tem potencial de realizar metástase. Estas células têm o potencial de se dividir rapidamente formando tumores e não respondem a comandos celulares comuns do corpo humano em que essa patologia se encontra ausente. Pode-se dizer que o câncer maligno é agressivo às células do paciente, enquanto que o tumor dito benigno pode ser descrito como várias células com o crescimento lento e que se assemelham ao tecido onde estão localizadas, não representando, diferente dos tumores malignos, grande risco de morte. (INCA,2015a)

Fatores intrínsecos e externos ao organismo são descritas como causas do câncer. Como fatores intrínsecos pode-se citar o envelhecimento celular, danos no processo de divisão celular, entre outros. Como fatores externos pode-se citar hábitos de vida prejudiciais à saúde como tabagismo, exposição solar sem proteção, exposição a compostos químicos, dentre outros (INCA, 2015b2). O surgimento dessa doença ocorre quando uma célula normal sofre alteração no DNA dos seus genes, essas células passam a não responder aos comandos do organismo, alterando assim sua atividade (INCA, 2015c3).

O câncer de pele é o mais prevalente do Brasil, representando 30% dos tumores malignos. É uma patologia mais prevalente em pessoas de pele clara e maiores de 40 anos, as quais são mais suscetíveis à ação nociva dos raios ultravioleta (UV), sendo que, pessoas com lesões prévias de pele tem ainda mais chance de desenvolver a doença. Outra característica importante é que este tipo de câncer é considerado raro em crianças e pessoas de pele negra (INCA, 2016).

Evidências científicas sugerem que um terço dos óbitos decorrentes de câncer (melanoma) apresenta correlação com obesidade, sedentarismo, hábitos

inadequados de alimentação, bem como exposição à radiação solar. Isto significa que mudanças de hábitos podem contribuir profilaticamente (PHRMA, 2014). É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública.

Apesar da sua maior incidência, apresenta menor taxa de mortalidade e altos casos de cura se detectado no estágio inicial. Essa neoplasia pode apresentar tumores de diferentes linhagens, devido a heterogeneidade da pele, sendo os mais prevalentes o carcinoma basocelular (mais incidente e menos agressivo) e o carcinoma epidermóide. Quanto a estimativa de novos casos para 2016 o INCA contabilizou 175.760, sendo 80.850 homens e 94.910 mulheres, e número de mortes 1.769, sendo 1.000 homens e 769 mulheres (INCA, 2016).

Em 2010 o gasto do sistema público de saúde para o tratamento do câncer de pele no Brasil foi estimado em R\$ 37 milhões, sendo que 95% dos casos foram diagnosticados precocemente (Souza et al, 2011).

O melanoma é uma doença fatal originada das células da pele que produzem pigmento, os melanócitos. Considerada a forma mais agressiva dos tumores de pele, sendo que o melanoma cutâneo mantém se na liderança das mortes por câncer nos países industrializados. (FIGUEIREDO et al., 2003; FAURI et al., 2010, STRAVOS, 2014).

O cuidado deve ser permanente, pois tanto a radiação UVA como UVB promovem danos, principalmente nos tempos atuais em decorrência da destruição da camada de ozônio. Os raios UVB, que estão intrinsecamente relacionados ao surgimento do câncer de pele, têm aumentado progressivamente sua incidência sobre a superfície terrestre, expondo um número maior de pessoas a esta radiação. Da mesma forma, tem ocorrido um aumento da incidência dos raios UVC, que são potencialmente mais carcinogênicos do que os UVB (INCA, 2011).

Deste modo cabe também a ciência e aqui no presente trabalho a química aplicada, pesquisar, propor, desenvolver e sintetizar compostos que possam ter eficiência e eficácia na absorção das radiações UVA e UVB, a fim de mitigar os efeitos nocivos que estas radiações podem causar na humanidade, fazendo com que o conhecimento adquirido pela Química como ciência possa ter um impacto social relevante.

1.2 – Mercado de Protetores Solares

Em plena expansão no Brasil e no mundo o mercado de protetores solares cresce a cada ano, muito disso pela conscientização da população de que a exposição à radiação solar pode sim contribuir para o surgimento do câncer de pele e outros males a serem evitados como o envelhecimento precoce.

O consumo no Brasil tem crescido acima da média mundial, nos tornamos o segundo mercado mundial, ficando atrás apenas dos Estados Unidos (EUA), isso muito provavelmente pode ser explicado por alguns fatores como: somos o país com maior território em zona tropical, um dos maiores em extensão litorânea, bem como um povo com cultura a exposição solar. Ainda assim nosso consumo é visto como baixo se compararmos com outras nações, por exemplo em 2016 nosso consumo per capita ficou em 66 mL, enquanto nos EUA foi de 111 mL, no Brasil a cada 100 pessoas apenas 18 possuem algum item de proteção solar.

Levantamento realizado em abril de 2014, com 1.500 pessoas das cinco regiões do País, detectou que somente 39% dos entrevistados acreditam que usam o fator de proteção solar correto para suas peles. Além disso, apenas 14% afirmam saber as diferenças entre proteção UVA e UVB. Mostrando que o mercado tem muito a crescer. (ABIHPEC, 2014)

Abaixo apresentamos uma série de 3 gráficos que demonstram os crescimentos do mercado nacional e mundial, bem como a relevância do mercado brasileiro para a América Latina e mundo.



Gráfico 1.1 – Vendas de protetores em Reais do mercado brasileiro desde 2002 (ABIHPEC, CI, OLIVEIRA, 2018)



Gráfico 1.2 – Vendas em dólar do mercado brasileiro, latino americano e americano desde 2002, como projeção para 2018 (ABIHPEC, CI, OLIVEIRA, 2018)

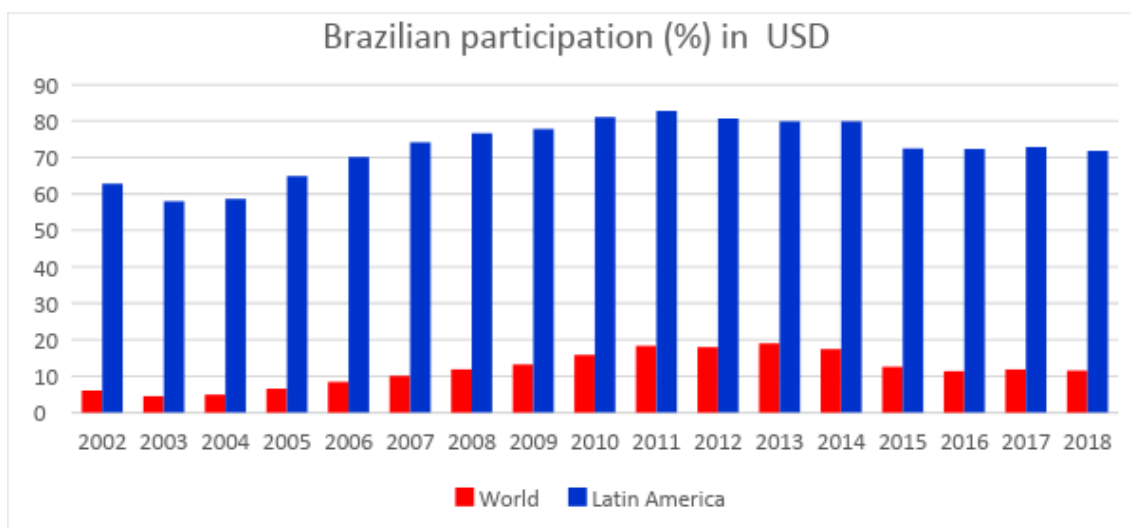


Gráfico 1.3 – Participação do mercado brasileiro em dólar, nos mercados latino americano e americano desde 2002 com projeção de 2018 (ABIHPEC, CI, OLIVEIRA, 2018)

Haja vista dados tão robustos e animadores, trabalhos como este em questão, reforçam a iniciativa de investimentos e empenho de material humano para o desenvolvimento de novas estruturas que sejam capazes de absorver radiações que possam vir a ser nocivas ao ser humano.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atualizou, a classificação do protetor solar como sendo “qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação” (ANVISA, 2012). As substâncias permitidas para uso como filtros solares estão listadas na Resolução RDC nº 47 de 16/03/2006. Este

documento correlaciona 38 substâncias com suas respectivas concentrações máximas de dosagem, onde, destas, 36 são compostos orgânicos e 9 deles estão expostos na tabela 2.2. Sendo que para o filtro apresentar eficácia e segurança, o mesmo deve estar de acordo com os seguintes atributos:

1. Absorção na faixa do UV deve estar entre 280 - 400 nm;
2. Possuir absorvidade molar (ϵ) acima de $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;
3. Apresentar peso molecular superior a 500 Daltons (Da) para se prevenir a permeação cutânea;
4. Não ter o pico de absorção alterado por solventes;
5. Ter baixa solubilidade em água;
6. Ser não tóxico, irritante e sensibilizante;
7. Ter preço acessível e ser compatível com veículos cosméticos;
8. Não deve descolorir ou manchar roupas; não cristalizar, ressecar a pele ou ter odor desagradável.

Atualmente os órgãos reguladores estão aprovando apenas produtos com alto grau de segurança e baixa toxicidade, contribuindo para produtos mais seguros e eficazes, garantindo a segurança dos consumidores (Mercola, 2014). Os danos causados na pele pela radiação solar ocorrem por intermédio de um processo. Isto inicia-se quando a pele é repetidamente exposta a radiação UV, onde a estimulação da produção de radicais livres, alterando vias de sinalização (NF-B, AP-1, TGF), podendo danificar estruturas extracelulares como colágeno e elastina finalmente levando a eventos como foto envelhecimento e câncer de pele (SANTHANAM et. al., 2017).

A esse fator, a procura por filtros solares com protetores para radiação UVA e UVB cresce como nunca, e a procura por produtos com fatores de proteção cada vez maiores também é verdade, visto que o uso de tais produtos, com proteção em ambos os comprimentos (UVA e UVB), representa uma boa estratégia contra os danos da radiação solar (Hojerová et. al., 2011).

2 – Fundamentação Teórica

2.1 – Radiação Ultravioleta e o Espectro solar

O sol é o responsável por emitir a maior parte da imensa quantidade de energia que chega ao nosso planeta sob forma de radiação eletromagnética. A temperatura do núcleo solar é de aproximadamente $1,5 \times 10^7 \text{ K}$, deste astro só conseguimos ver sua camada exterior, chamada de fotosfera. A fotosfera é a camada que possui cerca de 400 km de espessura e onde mais de 90% da radiação solar é emitida, especialmente no visível. A fotosfera é muitas vezes referida como superfície ou coroa solar e sua temperatura está por volta de 4500 a 7000 K (Vaquero; Vasquez, 2009).

O Sol emite radiações com vários comprimentos de onda dentro do espectro de radiação eletromagnética, raios gama, raios X, que fazem parte da radiação ionizante; ultravioleta, visível, infravermelho, ondas curtas, ondas hertzianas, de rádio e ondas longas, que por sua vez compõem a radiação não ionizante (Tabela 2.1) (Rangel; Corrêa, 2002). Entre as não ionizantes, as radiações UVA e UVb são as mais energéticas. Quase todas podem atuar de forma benéfica, porém, quando a quantidade de energia absorvida é superior à dose tolerável os riscos são potenciais (Epstein, 1990).

De toda a energia solar emitida, uma pequena parte da radiação que, chega à terra, exerce sobre nós duas funções antagônicas: uma benéfica, por suas ações de aquecimento, síntese de vitamina e antidepressiva; e outra apresenta ação adversa, devido a sua crucial influência no envelhecimento da pele e do risco de aparecimento de câncer de pele (Sanchez; Delaporte 2008).

Tabela 2.1 – Radiação Solar não ionizante (SHAAT, 2007)

Radiação	Percentual na Crosta	Comprimentos de onda (nm)	Energia (Kj/mol)
Infravermelho	40 – 50	800 - 5000	0,12 - 150
Visível	40 – 50	400 – 800	150 - 310
Ultravioleta A	5 - 10	320 – 400	310 - 2000
Ultravioleta B	0,5 – 1	280 - 320	2000 - 8000

Dentre as radiações e por motivos de interesse no trabalho, focaremos nas radiações UVA e UVB, que correspondem as mais energéticas das não ionizantes.

Os comprimentos UVA quase não são bloqueados pela camada de ozônio, e podem causar câncer de pele em quem se expõe a eles em horários de alta incidência continuamente e ao longo de muitos anos. As pessoas de pele clara que vivem em locais de alta incidência de luz solar são as que apresentam maior risco de serem acometidos por tais doenças. Como mais de 50% da população brasileira têm pele considerada clara e se expõem ao sol excessivamente e descuidadamente, seja por trabalho, seja por lazer, ainda temos o país situado numa zona de alta incidência de raios ultravioleta, nada mais previsível e explicável do que a alta ocorrência do câncer de pele entre brasileiros (INCA, 2011).

A radiação UVA é menos energética, porém mais penetrante e abundante, chegando até a derme. Já a radiação UVB é menos penetrante, mas mais energética, sendo assim, ambas geram riscos à saúde. Assim, o cuidado deve ser sempre para os dois comprimentos de onda. Nas crianças, a atenção deve ser especial, pois além de terem uma pele mais sensível, o risco de desenvolvimento de um câncer é significativamente maior, quando a exposição dos indivíduos à radiação aconteceu na infância. E esta deve ser uma preocupação constante para aqueles que querem proteger as crianças, mas

também envelhecer com saúde, pois estudos apontam que entre 50 e 80% da radiação solar recebida por um indivíduo ao longo da vida ocorre até os 21 primeiros anos de vida (INCA, 2011; Ribeiro, 2006; Sanchez & Delaporte 2008; Santhanamet. al., 2017).

2.2 – Filtros Solares

Filtro solar é o princípio ativo, contido no protetor solar, que confere ao mesmo, a função de absorver ou refletir principalmente a radiação ultravioleta, portanto trata-se do composto químico com a capacidade absorvedora e/ou refletora de determinados comprimentos da radiação solar.

O primeiro uso popular de filtros solares no mundo ocorreu em 1928, nos EUA, com o uso comercial de uma emulsão contendo dois compostos capazes de absorver a energia da radiação UV, o salicilato de benzila e o cinamato de benzila (SHAATH, 1997). Inicialmente, os filtros solares foram desenvolvidos para prevenir queimaduras solares, ao passo que evoluíram para proteger a pele contra outros efeitos nocivos da radiação UV (SAMBANDAN; RATNER, 2011).

Em tempos recentes, estas substâncias eram comumente classificadas como “filtros físicos” ou “filtros químicos”. Contudo, esta designação não é mais adequada, pois o mecanismo de ação dos fotoprotetores envolve, em sua maioria, processos físicos. Assim, a classificação apropriada para estas substâncias é em orgânicas ou inorgânicas, em função da sua respectiva natureza química (FLOR et al, 2007). Em geral, os compostos orgânicos agem via absorção e os inorgânicos através da reflexão dos raios UV, haja vista a classificação inicialmente empregada, “absorvedores” para os orgânicos e “refletores” para os inorgânicos (NASCIMENTO, et al, 2014).

Assim devido a essas características peculiares estudaremos de forma separada os respectivos tipos de filtros.

2.2.1 – Filtros Solares Inorgânicos

Os filtros inorgânicos são representados principalmente por dois tipos de óxidos metálicos, o dióxido de titânio (TiO_2) e óxido de zinco (ZnO), sendo o TiO_2 apresenta uma maior aceitação no mercado. Estes óxidos metálicos possuem baixos potenciais alergênicos e não são absorvidos pelo estrato córneo. Formam uma barreira física sobre a pele, refletindo e/ou espalhando a radiação UVA e UVB. Eles também podem absorver essa radiação e, assim, converter a energia em calor, por isso são considerados semicondutores (Shaath, 2007).

Esta classe de produtos representa a forma mais segura e eficaz para proteger a pele, pois apresentam baixo potencial de irritação, sendo inclusive os filtros solares recomendados no preparo de fotoprotetores para uso infantil e

pele sensível (FLOR *et. al.* 2007). Tais produtos agem refletindo ou espalhando a radiação UV, e devem estar em quantidade suficiente na formulação, pois só assim poderão atuar como protetores, tanto contra a radiação UV quanto na Visível (Shaath, 2007).

Nos filtros inorgânicos, os processos de proteção envolvidos são diferentes daqueles dos compostos orgânicos. Vale ressaltar que os filtros inorgânicos são constituídos de partículas, de preferência com tamanhos da ordem da radiação que se quer espalhar e somente por isso podem refletir ou espalhar a radiação (Flor *et. al.* 2007).

Uma inovação na tecnologia de filtros inorgânicos criou versões micro particuladas destes óxidos. As partículas são reduzidas durante o processo de obtenção a dimensões tais que, não absorvam nem espalhem radiação visível, mas absorvem e espalham a radiação UV. Atualmente, os óxidos usados como filtros solares são incorporados às formulações na forma de micropartículas com tamanhos da ordem da radiação que se quer espalhar, na faixa de 70 - 200 nm. Essas versões micro particuladas, também chamadas de pigmentos micro finos, representam um grande avanço, porque não deixam uma película branca de filtro visível sobre a pele (Schueller; Romanowskil, 2000; De Paola, Ribeiro, 1998)

Para a legislação brasileira com a finalidade de oferecer uma maior segurança ao consumidor final e evitar efeitos que os filtros inorgânicos possam vir a ter, a Resolução RDC número 47, de 16 de março de 2006, restringe o uso destes fotoprotetores em uma concentração de até 25% em formulações comerciais.

2.2.2 – Filtros Solares Orgânicos

Os protetores solares orgânicos possuem quase sempre em seus sistemas aromáticos conjugados subunidades que aumentam ($-NH_2$, $-OCH_3$, $-OH$) e/ou diminuem ($-CO_2R$) a densidade eletrônica do sistema conjugado, ligados na posição *orto* ou *para* do anel aromático. Esses grupamentos, denominados cromóforos, atribuem um efeito batocrômico ao sistema conjugado e são responsáveis pela absorção da radiação que incide sobre a pele.

Os filtros orgânicos por suas facilidades de formulação estão presentes em quase todas as formulações de protetores solares e em função disso as pesquisas científicas e desenvolvimento de novos filtros orgânicos são bem maiores em número do que as para filtros inorgânicos.

Estes filtros são capazes de absorver a radiação UV (alta energia) e transformá-la em radiações com energias menores e inofensivas ao ser humano. Tais compostos são, essencialmente, compostos aromáticos com grupos carboxílicos. Apresentam-se como estruturas aromáticas conjugadas nas posições *orto* ou *para*, com grupos doadores de elétrons (aminas, metoxilas ou

até duplas ligações conjugadas) e aceptores de elétrons (ácidos carboxílicos, ésteres, hidroxilas ou até carbonilas) (Flor *et. al.* 2007; Shaath, 2007).

A absorção da radiação UV ocorre quando os elétrons situados no orbital molecular π ocupado de mais alta energia (HOMO) são excitados para o orbital π^* , orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) e, ao retornarem para o estado inicial, o excesso de energia é liberado em forma de radiação eletromagnética menos energética (Flor *et. al.* 2007).

O grande sucesso da operação está em absorver um comprimento de onda altamente energético e danoso à pele humana e transformá-lo em um comprimento de onda de menor energia e inofensivo, fato este que leva a pessoa a não ser atingida pelos fótons da radiação inicial (solar), pois estes são absorvidos e o filtro os devolve em maiores comprimentos de onda, neste caso em forma de calor (Flor *et. al.* 2007; Shaath, 2007).

Vale lembrar que esta radiação eletromagnética menos energética não é sensorialmente sentida pela pele, pois está recebendo uma larga quantidade de calor (radiação no infravermelho) em função da direta exposição ao sol. O retorno de energia gerado pelo composto ocorre em comprimentos de onda na faixa do infravermelho e do visível (neste caso promovendo os fenômenos de fluorescência e fosforescência)(Flor *et. al.* 2007; Shaath, 2007).

Sobre a diferença de energia ou energia necessária no processo, cálculos de mecânica quântica, mostram que a energia do *quanta* presente na radiação UVA e UVB, estão na faixa de algumas ordens de magnitude da energia dos elétrons delocalizados no composto aromático. Lembrando que compostos com este tipo de estrutura em sua grande maioria ressonam ou absorvem energia na faixa de comprimento de onda de 280-400 nm, justamente na faixa UVA-B (Shaath, 2007).

Pode-se também entender essas diferenças de máximos de absorção por uma maneira simplificada da Teoria de Orbital Molecular (TOM). Na figura 2.1a tem-se uma simplificação dos orbitais moleculares do benzeno. Inserindo no anel uma espécie doadora de elétrons, aumenta-se a possibilidade de ressonância e a estabilidade do anel (Figura 2.1b). Sendo mais estável, a energia dos orbitais ligantes diminui e, conseqüentemente, a dos antiligantes aumenta, elevando assim a diferença de energia dos orbitais HOMO-LUMO (efeito hipsocrômico). Por outro lado, a adição de uma espécie aceptora de elétrons ao anel aromático diminui a estabilidade do sistema (Figura 2.1c). Desta forma, a energia dos orbitais ligantes aumenta e a dos antiligantes diminui, reduzindo a diferença de energia entre os orbitais HOMO-LUMO (efeito batocrômico) (HUHEEY *et. al.* 1993; SANTOS FILHO, 1999).

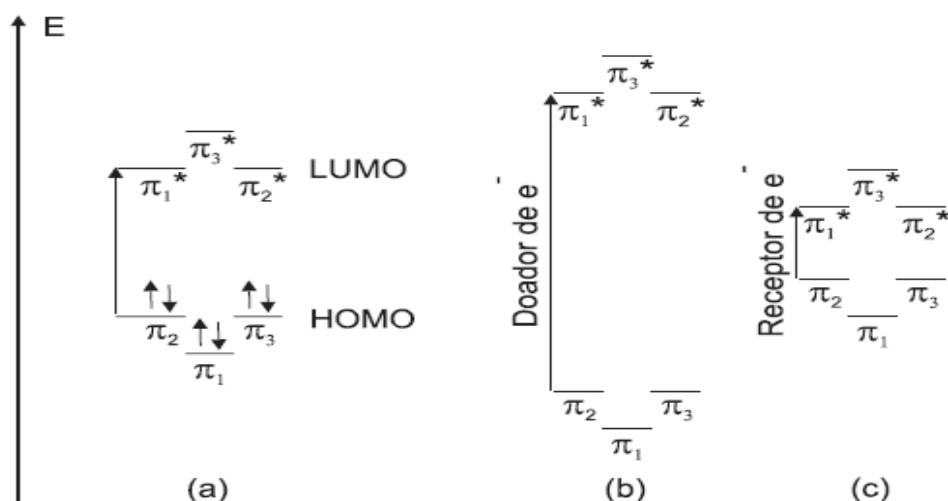


Figura 2.1 – Diagrama de orbitais do anel aromático benzênico (a) Anel benzênico sem substituintes; (b) Anel benzênico com substituinte doador de elétrons; (c) Anel benzênico com substituinte receptor de elétrons (SANTOS FILHO, 1999).

Dentro do processo de absorção e retorno de energia para o meio pelos filtros, alguns fenômenos indesejados podem ser observados. Isto porque a recepção da radiação pode ser suficientemente energética, para causar a uma fração das estruturas dos filtros solares, processos fotoquímicos como: *cis-trans*, ceto-enol, outras isomerizações fotoquímicas ou simples desestruturação, causando a inativação do efeito absorvedor daquele composto ou aumento do comprimento de onda máximo de absorção (SHAAT, 2007).

Assim, pesquisas cada vez mais estão sendo iniciadas para o estudo e síntese de novos filtros com absorções mais elevadas que os comerciais, níveis de estabilidade satisfatórios e segurança. Alguns tem se destacado, entre eles temos o bemotrizinol que possui absorbâncias máximas em 310 e 343 nm, a absorvidade molar de 46000 e 51900 L/mol.cm respectivamente, mostrando grande eficiência. Seu peso molecular é de 627,8 g/mol, fórmula molecular é $C_{38}H_{49}N_3O_5$. Sua fórmula estrutural segue abaixo (figura 2.2)

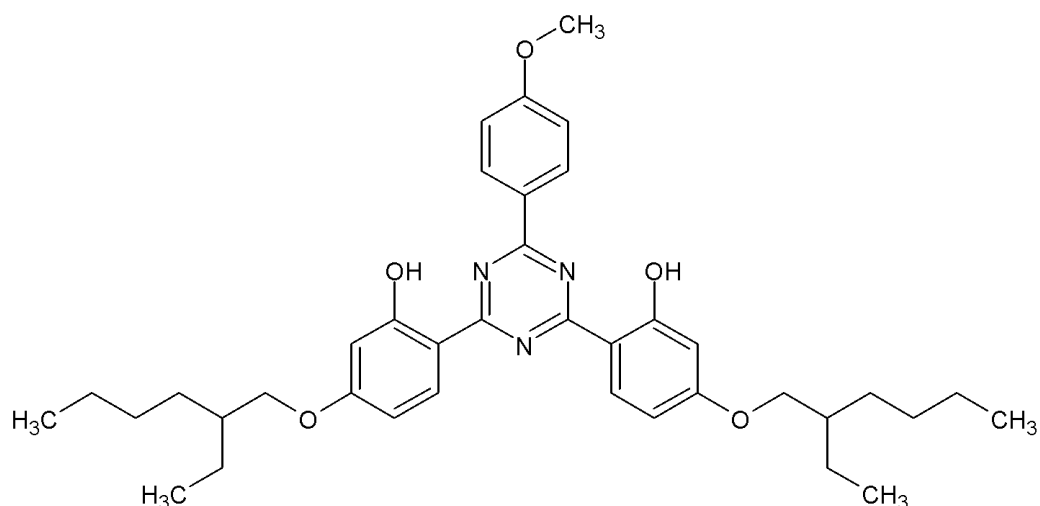
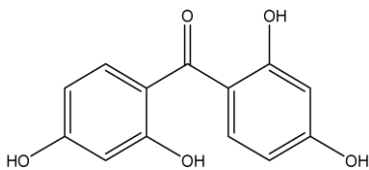
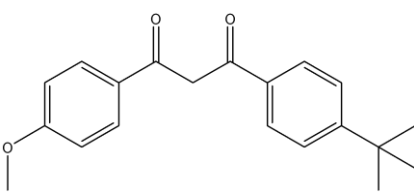
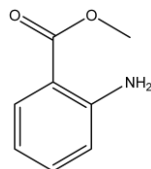
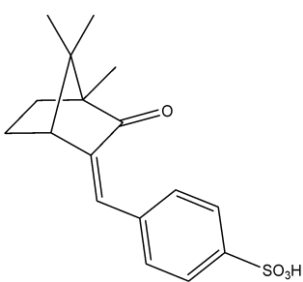
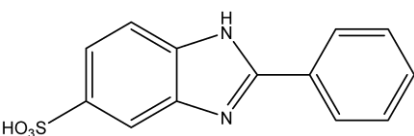
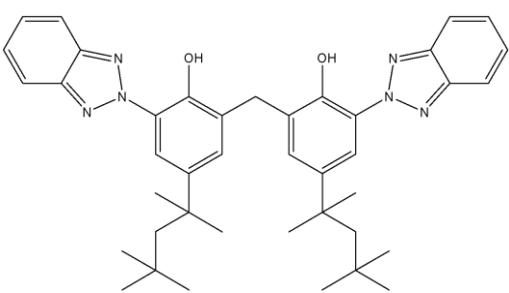


Figura 2.2 - Estrutura do Tinorsob S (Bemotrizinol)

Para melhor visualizarmos as estruturas e suas absorções, segue abaixo uma tabela com alguns dos filtros mais utilizados ao redor do mundo, bem com aprovados na maioria dos órgãos reguladores nacionais.

Tabela 2.2 - Classificação dos filtros químicos segundo sua estrutura e características.

Classificação	Estrutura	Características
Derivados do Ácido <i>para</i> -Aminobenzóico (PABA) (2)		$\lambda_{m\acute{a}x}$ 290 nm; dermatite de contato e fotodermatite (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivados de Salicilatos	Salicilato de Octila 	- década de 1950; - $\lambda_{m\acute{a}x}$ 300 nm; - seguro e fotoestável; - baixa eficácia fotoprotetora (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivados de Cinamatos	<i>para</i> -Metoxicinamato de Octila 	- isomerização <i>cis-trans</i> /dimerização quando em contato com a radiação UV (PATTANAARGSON et al., 2004).

Derivados de Benzofenona:	Benzofenona 2 	- $\lambda_{\text{máx}}$. 286 nm para UVB e 324 nm para UVA; - podem ser absorvidas pela pele (SCHLUMPF et al., 2004; CALAFAT et al., 2008; TIBBETTS, 2008; SCHLUMPF et al., 2010).
Derivado de Dibenzoilmetano	Butil Metoxi-Dibenzoilmetano (Avobenzone) 	- $\lambda_{\text{máx}}$. 357 nm; - fotoinstável: sofre isomerização ceto-enólica irreversível; (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivado de Antranilato	Antranilato de Metila 	- fotoestável; - baixa atividade fotoprotetora (SHAATH, 2007; RIBEIRO, 2010).
Derivados da Cânfora	Metilbenzidileno Cânfora 	- fotoestável; - isômeros <i>cis-trans</i>; - podem ser absorvidos através da pele (SCHLUMPF et al., 2004); - proibido em alguns países devido a detecção de acúmulo plasmático (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivado do Fenilbenzimidazol	Ácido Fenilbenzimidazol Sulfônico 	- absorção na faixa do UVB (SHAATH, 2007; RIBEIRO, 2010).
Derivados Benzotriazol:	Metileno-Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol (Tinosorb® M) 	- fotoestável; - amplo espectro de ação no UV; - cromóforos refletos e dispersores da luz (GONZALEZ-PEREZ et al., 2007; PALM; O'DONOGHUE, 2007).

2.3 – Fator de Proteção Solar (FPS)

Com o intuito de obter um padrão de segurança e controle, faz-se necessário que os filtros sejam submetidos a procedimentos que atestem que as estruturas possam absorver energias no comprimento de onda do UV suficientes para contribuir com a segurança da população.

Ao redor do mundo existem várias metodologias propostas e muitas ainda a propor com a finalidade de cada vez mais se garantir segurança e eficiência, mitigando a diferença existente entre as condições reais e as laboratoriais. Somente de acordo com as metodologias propostas é que um produto final pode receber no rótulo seu devido FPS, no Brasil essa rotulagem segue de acordo com as normas da resolução nº30 de 1º de junho de 2012 da ANVISA.

As metodologias podem ser classificadas em *in vitro* e *in vivo*. A ANVISA segue padrões internacionais para a comprovação de liberação de rotulagem para o registro e consequentemente liberação para venda no mercado nacional, as diretrizes da agência estão de acordo com o tratado firmado no Mercosul, sendo assim aprovado em todos os países membro.

A eficácia dos filtros solares é dependente do intervalo da capacidade e do comprimento de onda onde ocorre absorção máxima no espectro do UV, sendo proporcional às concentrações de cromóforos absorvedores e/ou refletores de radiação ultravioleta que os compõem. A associação de diferentes filtros orgânicos e inorgânicos em formulações é um recurso para melhorar a eficácia e potencializar o efeito FPS (De Paola; Ribeiro, 1998).

Os níveis de FPS não se relacionam diretamente com sua ação preventiva contra tumores. A diferença entre as porcentagens de radiação filtrada por fotoprotetores com FPS muito distintos é pequena (cerca de 3%) e pouco significativa, ainda mais quando analisada a relação custo/benefício. A *American Academy of Dermatology* preconiza que fotoprotetores de FPS 15 absorvem 93,8% da radiação UVB incidente e contêm de 12% a 15% de ativos, ao passo que fotoprotetores de FPS 40 absorvem 97,6%, contendo muito mais desses compostos (cerca de 24%). Ademais, também recomenda como medida de proteção segura, o uso de filtros solares de FPS entre 15 e 30. De modo geral os valores de FPS comuns, comerciais, vão de 6 a 50, podendo chegar a 100 para casos específicos, e a forma mais precisa para a avaliação destes valores é em seres humanos (AAD, 2015).

Vejamos assim as peculiaridades das principais metodologias para averiguação dos fatores para UVA e UVB.

2.3.1 – Fator de Proteção Solar UVB (FPUVB)

Para determinação do FPS, o método utilizado no Brasil, que é o mais aceito pela comunidade científica bem como o mais aplicado em diversos países como na União Europeia (UE), Japão e EUA é uma metodologia *in vivo*, onde voluntários (25 para metodologia em questão) são submetidos a determinadas intensidades de radiação para se averiguar o grau de proteção solar e posterior liberação de rotulagem no produto acabado.

A ação fotoprotetora de um filtro solar é medida universalmente através do fator de proteção solar (FPS). Este fator estabelece o aumento do tempo à exposição solar com o produto fotoprotetor aplicado sem a ocorrência de eritema, ou seja, quanto maior o FPS maior será o tempo permitido para uma exposição segura (Glaser, Prodanovic, 2009). O FPS é aplicado exclusivamente às radiações UVB, pois estas são as causadoras de eritemas. Sob mesmas condições, uma pessoa de pele clara (Fitzpatrick I a III) que apresenta eritema logo após 10 minutos de exposição sem o filtro solar, poderá ficar 15 vezes mais (2 horas e 30 minutos) se estiver usando um produto fotoprotetor com valor de FPS igual a 15. O FPS é calculado pela razão entre a energia UVB suficiente para a ocorrência da dose mínima eritematosa (DME) na pele fotoprotetida e a pele sem filtro solar (Equação 1). A DME é a dose de energia capaz de iniciar a produção de eritemas nítidos observados entre 16 e 24 horas após a exposição à radiação UVB (Velasco et al, 2011).

$$\text{EQUAÇÃO 1 - FPS} = \text{DME (na pele fotoprotetida)} / \text{DME (na pele desprotegida)}$$

Os valores de FPS comuns, comerciais, vão de 6 a 50, podendo chegar a 100 para casos específicos (ANVISA b, 2012) e a forma mais precisa para a avaliação destes valores é em seres humanos. A avaliação *in vivo* requer um mínimo de 25 voluntários para um teste estatisticamente satisfatório e com tipos de pele de I a III, segundo a escala Fitzpatrick. A quantidade padronizada de produto aplicado deve ser de 2 mg/cm² numa área mínima de 50 cm², sob irradiação simulada (94 % de 290-400 nm). Assim, a eficiência de um produto está relacionada ao FPS e a sua dosagem. Contudo, o FPS não possui uma linearidade de proteção UVB e o seu valor somente será alcançado a partir da aplicação da sua porção mínima padronizada (Tabela 2.3). Desta forma, um FPS 15 já absorve cerca de 93 % dos raios UVB, mas desde que aplicado corretamente, se não, por exemplo, numa aplicação quatro vezes menor (0,5 mg/cm²) este FPS sofrerá uma redução para 2,0. (Glaser, Prodanovic, 2009; Mulliken et al, 2012; Nascimento et al, 2014)

Tabela 2.3 – Influência da dosagem no FPS-UVB (NASCIMENTO et al, 2014).

FPS	Proteção UVB Aprox. (%)	FPS para aplicação de filtro solar (mg/cm ²)		
		2,0	1,5	0,5
2	50	2,0	1,4	1,2
4	75	4,0	2	1,4
8	87	8,0	2,8	1,7
15	93	15,0	3,9	2,0
30	96	30,0	5,5	2,3

2.3.2 – Fator de Proteção Solar UVA (FPUVA)

Devido a possibilidade de provocar malefícios à pele, como já visto anteriormente, as preocupações com a proteção UVA também são levadas em consideração, esta preocupação se acentuou nos últimos tempos, e talvez devido a isso temos diversas metodologias para averiguar a proteção solar na região do UVA. O principal método *in vivo* é o *Persistent Pigment Darkening* (PPD) que é recomendado pela Associação das Indústrias Cosméticas do Japão (JCIA). Ele é baseado na resposta de pigmentação tardia ou persistente da pele frente à radiação UVA (320-400 nm) após um período de exposição de 2 a 4 horas à radiação simulada (15 J/cm²) (JCIA, 1995; Moyal; Chardon; KOLLIAS, 2000). O PPD é a razão entre a dose mínima pigmentaria (DMP) de radiação UVA requerida para produzir um escurecimento pigmentário persistente da pele com bordas claramente definidas, observado entre 2 e 4 horas após a exposição à radiação UVA com e sem fotoprotetor na pele (Equação 2) (Nascimento et, al 2014).

$$\text{EQUAÇÃO 2 - FPUVA} = \text{DMP (pele fotoprottegida) / DMP (pele desprotegida)}$$

Outra metodologia utilizada para averiguação da proteção UVA, principalmente para controle, testes de eficiência, bem como de triagem para protótipos a filtros solares é o método do cálculo do comprimento de onda crítico (λ_c), um método *in vitro*, logo com um custo menor do que o *in vivo*. Este método consiste na absorção do comprimento de onda crítico (λ_c). O λ_c é aquele abaixo do qual 90 % da absorção UV pelo fotoprotetor acontece no intervalo de 290 a 400 nm. Assim, por exemplo, um protetor solar de λ_c igual a 340 nm será eficaz contra UVB e UVA-II, mas não contra UVA-I, que está compreendida entre 340 e 400 nm (Glaser, Prodanovic, 2009; Velasco et al, 2011; Diffey et al, 2000)

Abaixo são apresentados na tabela 2.4 dados sobre a classificação do filtro quanto a absorção do UVA em função do λ_c , onde quanto mais deslocado para o visível mais eficiente é o filtro para a proteção UVA.

Tabela 2.4 – Classificação do FP UVA *in vitro*. (Baby et al, 2009)

FP UVA <i>in vitro</i>	Baixo	Médio	Alto	Muito Alto
λ_c (nm)	325 - 335	335 - 350	350 – 370	> 370

2.4 – Síntese de protótipos a novos protetores solares e moléculas utilizadas

A importância da síntese orgânica na obtenção de novos compostos farmacológicos corretivos ou preventivos pode ser constatada no fato de que 79 % dos fármacos comercializados são de origem sintética (Gao, Garcia-Pichel, 2011). Assim sendo, a síntese orgânica racionalizada pode trazer contribuições relevantes no desenvolvimento de novos fotoprotetores orgânicos ideais e mais acessíveis (Nohynek, Schaefer, 2001).

Esta problemática de ter filtros solares mais acessíveis é de extrema relevância, visto que hoje os produtos que contenham algum grau de proteção solar possuem preços ainda inacessíveis para boa parte da população.

A pesquisa e inovação para novos protetores segue progredindo nos últimos anos, seja no melhoramento dos filtros já existentes, e isto se dá muitas vezes modificando suas estruturas ou na síntese de novos protetores. Neste trabalho foi sintetizado estruturas absorvedoras de radiação UV, atendendo a vários reclames de mercado e regulatórios, como alto peso molecular, estáveis a temperatura de trabalho, altas absorções nas regiões do UV, mas também partiu de moléculas de origem biológica, possibilitando com que as estruturas finais além de estratégias de marketing, possam ter ações duplas como: filtros antioxidantes, fungicidas, bactericidas ou outras atividades que poderão ainda ser descobertas.

Diante disso são feitas algumas considerações e explicações sobre duas estruturas químicas que serviram de principal alicerce para todas as estruturas propostas como filtros solares deste trabalho, que são as chalconas e a triazina.

2.4.1 – Chalconas

Chalconas são cetonas α - β -insaturadas, onde tanto a carbonila quanto a porção olefínica estão ligadas a grupamentos aromáticos (núcleo 1,3 diarilprop-2-en-1-ona e esqueleto C₆-C₃-C₆). Apresentando um amplo espectro de atividades biológicas (Dimmock et al, 1999). Estes compostos são alvo de estudos de isolamento, síntese e identificação. As chalconas existem

naturalmente nas plantas como precursores de flavonóides, precursores da via de biossíntese dos flavonóides, encontradas largamente nos vegetais, principalmente nas pétalas das flores, onde tem um importante papel na polinização das plantas, pois sua cor amarelada atrai insetos e pássaros que assim, polinizam outras plantas (Zuanazzi, 2001), mas podem ser obtidas sinteticamente através de vários métodos, onde a reação de condensação aldólica entre aldeídos aromáticos e acetofenonas é a forma mais simples e geral para obter estes compostos.

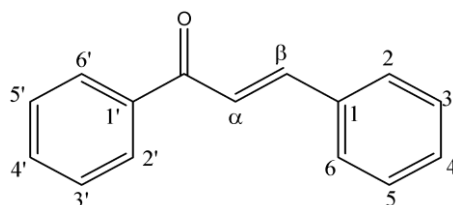


Figura 2.3 - Estrutura básica da chalcona

As chalconas têm apresentado grande interesse da comunidade científica muito em função da sua versatilidade e atividade biológica. Sendo assim, não são poucos e recentes os estudos que levam em conta suas atividades biológicas contra diversas doenças que assolam a humanidade, sejam enfermidades já há muito conhecidas ou relativamente recentes, como a gripe Influenza (Nakagawa-Goto, Lee, 2006; Chintakrindi et al, 2018). O estudo com as chalconas envolve ações contra fungos, bactérias e até vírus, atividades anti-inflamatórias, contra o câncer, inibição e várias outras (Nagaraju et al, 2012; Mahapatra et al, 2015; Li et al, 2017; Cabral et al, 2017).

Devido a sua carbonila conjugada e estrutura, outros estudos são levados adiante também como o de propriedades não lineares e o que consiste este trabalho, onde as suas conjugações promovem absorções nas regiões do UVA e UVB, podendo assim ser usadas potencialmente para filtros solares.

Nesse trabalho utilizamos 5 chalconas e destacamos as mesmas nas figuras 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 e 2.8 além de um pequeno comentário sobre estudos que as envolvam.

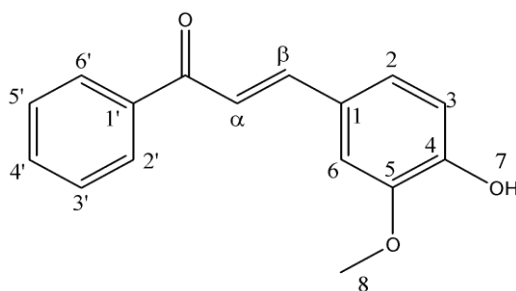


Figura 2.4 – Estrutura LQFM248

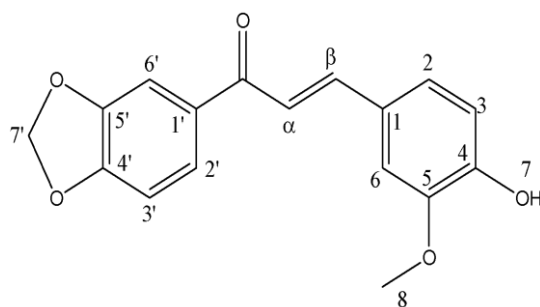


Figura 2.5 – Estrutura LQFM249

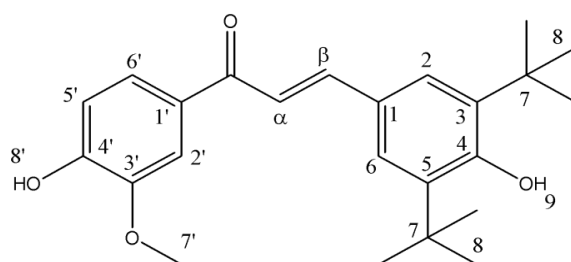


Figura 2.6 – Estrutura da LQFM064

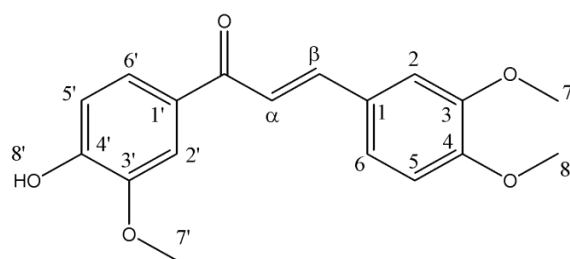


Figura 2.7 – Estrutura da LQFM193

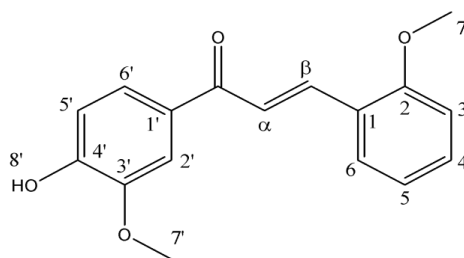


Figura 2.8 – Estrutura da LQFM191

Estas chalconas são objetos de estudos recentes, sendo utilizadas em uma infinidade de áreas da ciência, mas destacamos alguns estudos que compreendem atividades anti inflamatórias (Arty et al, 2000), anti cancerígenas

(Pathak et al, 2014; Cabral et al, 2017), biocidas e controle de agentes microbiológicos (Kumar et al, 2016), potencial antioxidante (Cotes et al, 2017), contribuição no tratamento de inflamações neurodegenerativas (Hara et al, 2011) entre outros estudos como citados anteriormente.

Diante disso se acredita que as estruturas propostas e sintetizadas no trabalho como filtros solares, tenham a probabilidade de possuir outras funções além da aqui proposta (filtro solar), agregando assim valor de mercado a estrutura e consequentemente ao produto final.

2.4.2 – Triazinas

Uma das classes de substâncias mais exploradas em Química Orgânica são os heterocíclis nitrogenados devido a sua presença na maior parte dos fármacos.

Os anéis heterocíclicos de 6 membros com 3 átomos de nitrogênio, análogos ao anel benzeno são chamados de triazinas. Estas substâncias podem se apresentar como três isômeros que se diferenciam pelas posições dos seus átomos de nitrogênio, e são chamados: 1,2,3-triazina (1), 1,2,4-triazina (2) e 1,3,5-triazina ou s-triazina (figura 2.9) (Reis et al, 2013).

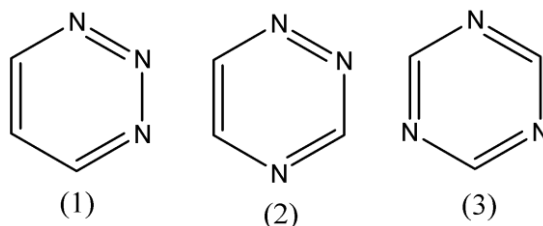


Figura 2.9 – Estruturas das triazinas

As substâncias desta classe apresentam diversas propriedades biológicas e farmacológicas (Michael, 2004), possuem características aceptoras de ligação de hidrogênio e, por isso, são subunidades utilizadas pelas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia (Reis et al, 2013).

É importante ressaltar que na literatura se observam algumas confusões em relação à classificação das triazinas e das triazinanas (Katritzky, Pozharskii, 2000). Quando o anel é saturado adota-se a nomenclatura com a terminação “inana”. Já as 1,3,5-triazinas possuem o anel insaturado e aromático, ou seja, os três carbonos e os três nitrogênios apresentam hibridação sp² conforme figura 2.10 (Reis et al, 2013)

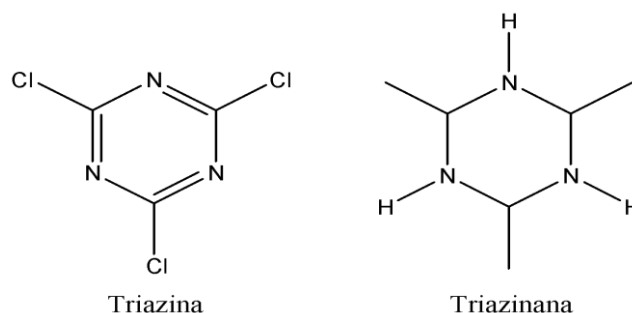


Figura 2.10 – Estrutura da Triazina e Triazinana

O sistema das 1,3,5-triazinanas não é aromático e pode possuir anéis contendo nitrogênio com hibridação sp^2 ou sp^3 e carbono sp^2 ou sp^3 ou todos os átomos com hibridação sp^3 .

A literatura destaca o sistema 1,3,5-triazínico e 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (figura 2.10), que é um composto comercial e de baixo custo, mais conhecido como cloreto cianúrico. Essa substância tem inúmeras aplicações que vão desde usos como reagentes em síntese orgânica, compostos com atividades biológicas, defensivos agrícolas, compostos fotoativos e outros Haval, 2006; Sharma et al, 2013; Khan et al, 2013; Vinhal et al, 2016). Trabalhos e revisões relatam as preparações e as múltiplas aplicações dessa substância (Reis et al, 2013, Joshi et al, 2014).

Diante disso e como já é uma estrutura utilizada em filtros optou se por trabalhar com a mesma, junto com as chalconas, para a formação de um trímero de alto peso molecular, boa absorção na faixa UVA e UVB e com solubilidade compatível para se usar em formulações cosméticas.

3- Objetivos

Nesse contexto, onde se trabalha principalmente na síntese de absorvedores de radiações UVA e UVB para protótipos a filtros solares comerciais os objetivos são:

3.1- Objetivos Gerais

Estudo, planejamento, síntese, caracterização estrutural e verificação de eficiência de novos absorvedores de radiação ultravioleta na região do UVA e UVB, a partir de núcleos triazínicos e chalconas análogas a produtos naturais.

3.2- Objetivos Específicos

1. Estudo e planejamento de compostos absorvedores de radiação UVA e UVB;
2. Síntese de trímeros triazínicos absorvedores;
3. Caracterização das estruturas químicas com as seguintes técnicas;
 - a. Espectrofotometria de absorção no Ultravioleta;

- b. Espectroscopia de absorção no Infravermelho;
 - c. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C Unidimensional, bem como ^1H - ^{13}C Bidimensional;
- 4. Verificação da estabilidade térmica e sua degradação pelas seguintes técnicas em atmosfera de ar sintético;
 - a. Análise termogravimétrica (TGA);
 - b. Análise térmica diferencial (DTA);
- 5. Com a utilização da espectrofotometria de UVB e aplicação do método in vitro de Mansur, estimar FPUVB de soluções contendo as estruturas absorvedoras de radiação UVB;
- 6. Utilização de espectrofotometria de UVA e UVB para cálculo de absorvidade molar, afim de averiguação de potencial absorvedor e comparação com filtros já existentes no mercado e
- 7. Verificação de solubilidade em diversos solventes, para atestar compatibilidade para utilização cosmética.

4- Materiais e Métodos

Na execução do trabalho a síntese das estruturas intermediárias, bem como as finais, passaram por rotas sintéticas envolvendo condensações aldólicas em meio básico ou ácido, como Claisen-Schmidt, utilizando catalisadores apropriados para obter melhores rendimentos. Teve se também rotas que só puderam ser processadas por condensação aldólica em meio ácido, com os devidos catalisadores para melhor aproveitar as peculiaridades de cada estrutura utilizada. Outra rota utilizada foi a de substituição nucleofílica aromática em fase heterogênea em meio básico, onde para todos estes procedimentos os métodos e reagentes serão apresentado e/ou comentados a seguir.

4.1- Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados no trabalho são: n-hexano (C_6H_{14}), acetato de etila (AcOEt), clorofórmio (CHCl_3), acetona ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}$), acetonitrila (CH_3CN), álcool etílico 95% (EtOH), álcool metílico (MeOH), cloreto de metileno (CH_2Cl_2) e dimetil sulfóxido (DMSO) todos grau P.A. e fornecidos pela Neon; bicarbonato de sódio (NaHCO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3) e sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), todos fornecidos pela Vetec Química Fina Ltda; ácido clorídrico 36% (HCl) e Ácido Sulfúrico 98 % (H_2SO_4) fornecidos pela Dinâmica; cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) ($\text{C}_3\text{Cl}_3\text{N}_3$) e brometo de potássio (KBr), todos fornecidos pela Acros Organics; clorofórmio deuterado (CDCl_3) e Dimetilsulfóxido (DMSO-d_6), ambos fornecidos pela Cambridge Isotope Laboratories Inc (CIL); vanilina da Merck Company; 3,4- Dimetoxibenzaldeído, 2-metoxibenzaldeído, acetofenona 96% e acetovanilona 98% todos fornecidos pela Aldrich chemistry; hidróxido de sódio fornecido pela Dinâmica Química e 3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzaldeído hemidratado fornecido pela Sigma-Aldrich.

No trabalho pautou-se por usar o mínimo de reagentes e solventes possíveis, não só na diversidade dos mesmos bem como na quantidade, sempre no intuito de buscar a forma mais otimizada e rentável na obtenção da estrutura final (Petrov et. al., 2008; Jayapal et. al., 2010).

4.2- Procedimentos experimentais

Dentro do trabalho foram utilizadas técnicas espectroscópicas, termogravimétricas, de monitoramento e outras pertinentes na elucidação de estruturas, bem como para averiguação de resultados de eficiência na absorção UVA e UVB. Portanto segue abaixo tais procedimentos.

4.2.1- Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

No monitoramento das reações utilizou-se cromatografia em camada delgada com placas cromatográficas de alumínio da marca Whatman® AL SIL G/UV fluorescente em ultravioleta no comprimento de onda 254, 0,2 mm de espessura, empregando-se como fase móvel CH₂Cl₂:MeOH (95:5 v/v) e n-hexano:AcOEt (70:30 v/v). Em algumas situações específicas foi utilizado também n-hexano:AcOEt (30:70 v/v) e MeOH:AcOEt (50:50 v/v). As visualizações em cromatografia de camada delgada foram realizadas em lâmpadas de ultravioleta 254 e 365 nm.

4.2.2- Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram obtidos na Central de Análises Multiusuários, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (CAM/IQ/UFG) no aparelho Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer, com as frequências de absorção expressas em cm⁻¹ na faixa de 4000-450, parametrizados em 16 varreduras (scans) para cada espectro. As amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr), utilizando-se prensa Shimadzu Ton 6168.

4.2.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C Unidimensional e ¹H-¹³C Bidimensional

Os compostos sintetizados foram caracterizados através da técnica de RMN. Para isso, espectros de RMN de ¹H unidimensional e ¹H-¹³C bidimensionais (HSQC e HMBC) foram obtidos no Laboratório de RMN do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (IQ/UFG) num

espectrômetro BRUKER – AVANCE III 500 de 11,75 Tesla, equipado com os seguintes acessórios:

1. Sonda multinuclear para tubo de 5 mm de diâmetro com detecção inversa e gradiente de campo no eixo z;
2. Sonda multinuclear para tubo de 5 mm de diâmetro com detecção direta e gradiente de campo no eixo z;

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$ como solventes e Tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os espectros foram tabulados na ordem dos números de núcleos, multiplicidades (s, singlete; d, dubleto; dd, duplo dubleto; q, quarteto; t, tripleto ou m, multiplete) e a constante de acoplamento (J) em Hz.

4.2.4- Análise Termogravimétrica e Térmica-Diferencial no estudo de degradação

Para verificação da estabilidade térmica, submetemos, por volta de 1,0 a 3,0 mg de amostras dos compostos propostos como protótipos a filtros solares em cadinho de alumina à atmosfera de ar sintético em fluxo de 50 mL/min., em um aparelho Shimadzu com detector DTG-60 H. Aplicou-se uma rampa de aquecimento que iniciou em temperatura ambiente (entre 25-30°C) com velocidade de aquecimento de 5°C/min. até 700°C em ar sintético de forma a extrapolar todas as condições de stress térmico que a estrutura possa ser submetida no uso cotidiano ou no processo industrial. A partir da obtenção da rampa térmica proposta, construiu-se curva termogravimétrica (TG) e a curva Térmica-Diferencial a partir das quais podem ser analisadas alterações físicas ou químicas sofridas pelos compostos em função da temperatura e do tempo (IONASHIRO, 1999).

4.2.5- Procedimentos espectrofotométricos de Absorção na região do Ultravioleta

Esta técnica por tudo que se pode extrair, ocupa lugar central neste trabalho, pois permite analisar a absorvidade molar nos diferentes compostos aqui sintetizados, possibilitando identificar ou não a viabilidade de toda síntese na obtenção de uma nova estrutura absorvedora de radiação ultravioleta viável e de potencial comercial, como também por intermédio de leitura direta e aplicação do método de Mansur, obter valor esperado de FPUVB (Mansur et. al. 1986)

4.2.5.1- Espectrofotometria de Absorção na região do Ultravioleta

Vários dados, bastantes úteis, podem ser gerados a partir de um espectro UV para auxiliar na identificação e caracterização de compostos químicos presentes em fotoprotetores. Sendo eles comprimento de onda máximo ($\lambda_{\text{máx.}}$) e absortividade molar (ϵ) (SHAATH, 2007). Para cálculo de tais parâmetros mediu-se a absorbância em triplicata de uma solução dos compostos propostos.

Para a construção da curva de calibração (Absorbância x Concentração) foram preparadas soluções nas concentrações de 12,5, 25, 50, 75, 100 e 200 μM contendo o composto objeto de estudos utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) P.A. como solvente (SHAATH, 2007). As leituras foram feitas em triplicata na faixa do UV de 250 a 450 nm e os comprimentos de onda máximos ($\lambda_{\text{máx.}}$) foram obtidos no Laboratório de Fotofísica do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás (IF/UFG) em um espectrofotômetro UV-Vis U-2900 Spectrophotometer on COM1 – Hitachi, com cubeta de quartzo de 2,0 mm x 10 mm (ISAAC et al., 2005). A absortividade molar (ϵ) foi calculada conforme a equação:

$$\text{Equação 3 } \epsilon = \text{Abs}_{\lambda} / b.c$$

Sendo ϵ – absortividade molar ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) característico do filtro UV; Abs_{λ} - absorbância no $\lambda_{\text{máx.}}$; b – distância percorrida pelo feixe de radiação através da amostra (cm); c – concentração do filtro UV na solução (mol/L).

4.2.5.2- Determinação do FPUVB através do método espectrofotométrico *in vitro* proposto por Mansur e colaboradores

Para a determinação do FPUVB dos fotoprotetores aqui propostos, utilizou-se o método *in vitro* espectrofotométrico desenvolvido por Mansur (MANSUR et al., 1986) e utilizado por outros autores (GARCIA; SANTOS, 1990; RIBEIRO, 2004), alterando a concentração para melhor atender as solubilidades dos compostos aqui trabalhados.

Para o procedimento foi pesado 2,5 mg de todos os compostos, transferindo para balão volumétrico de 25 ml, contendo aproximadamente 10 mL de etanol p.a., levando o balão com a solução à aparelho de ultrassom por 5 min., completando posteriormente o volume do balão. Uma alíquota de 1 mL é então retirada do balão e transferida para outro balão volumétrico de 100 mL, contendo aproximadamente 20 mL de etanol p.a., completando se posteriormente o balão de 50 mL e obtendo uma solução de concentração igual a 0,001 mg/mL ou 1 $\mu\text{g/mL}$.

A análise foi realizada em triplicata e as absorbâncias das soluções das amostras e dos padrões (para-metoxicinamato de octila e octocrileno) foram obtidas na Central de Análises Multiusuário do Instituto de Química/UFG, em equipamento PerkinElmer Lambda 45 UV/VIS spectrometer, com cubeta de

quartzo de 10 mm x 10 mm, usando DMSO P.A. como branco, com intervalos de leitura de 5,0 nm e o espectro registrado foi entre 250 a 400 nm (RIBEIRO, 2004).

O FPS médio foi calculado através da Equação de Mansur e tabela esquemática geral (Cálculo do FPS segundo MANSUR et al., 1986). Onde valores de $E\lambda \times l\lambda$ são constantes, é feito uma média das 3 absorções obtidas, multiplicando pelo fator de correção e $E\lambda \times l\lambda$, somando os valores em todos os comprimentos de onda e obtendo o FPS (MANSUR et al., 1986).

$$FPS = FC \cdot \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot i(\lambda) \cdot Abs(\lambda)$$

Equação de Mansur e colaboradores

Tabela 4.1 - esquemática geral da equação de Mansur e colaboradores para cálculo do FPS

λ (nm)	Abs1	Abs2	Abs3	média	FC	$E\lambda \times l\lambda$	$(E\lambda \times l\lambda) \times média$
290					10	0,015	
295					10	0,0817	
300					10	0,2874	
305					10	0,3278	
310					10	0,1864	
315					10	0,0839	
320					10	0,018	
total						1,0002	
FPS							Soma total

4.3- Procedimentos realizados

Para melhor visualizar os procedimentos que foram realizados descreveremos os procedimentos e posteriormente mostraremos os mecanismos das estruturas dos respectivos procedimentos.

4.3.1- Síntese de chalconas via catálise ácida e básica

4.3.1.1 – Síntese LQFM064 ((*E*)-3-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroxifenil)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona) (Figura 2.6)

Para a síntese desta chalcona foi pesado aproximadamente 1 mmol de benzaldeído (3,5-Di-*ter*-butil-4-hidroxibenzaldeído) e adicionado em balão de 50 mL, pesando também 1 mmol da acetofenona (4-hidroxi-3-metoxiacetofenona) onde esta também foi adicionada ao balão já contendo o aldeído. Foi vertido ao balão aproximadamente 25 mL de metanol e quantidade catalítica de H_2SO_4 concentrado. A reação foi mantida sob refluxo a 64°C por 30 horas sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação foi adicionado água gelada e

neutralizada com NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com AcOEt , seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O produto formado foi recristalizado em etanol e água (SEO, et. al., 2005). Rend. 55%; P.M.= 382,49; P.F.= 162-165°C; sólido cristalino avermelhado.

4.3.1.2 – Síntese LQFM191 ((E)-3-(2-Metoxifenil)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona) (Figura 2.8)

Para a síntese foram pesados 1 mmol de benzaldeído (2-Metoxibenzaldeído) e (4-hidroxi-3-metoxiacetofenona). A acetofenona foi dissolvida em 25 mL de metanol em balão de 100 mL em banho de gelo. Em seguida foram adicionados 9 mL de uma solução de NaOH (50% p/v) e logo após o benzaldeído foi adicionado. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 30 horas sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação foi adicionado água gelada e neutralizada com HCl 36%. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado com recristalização em etanol/Água (Padaraz, 2009). Rend. 60%; P.M.= 284,31; P.F.= 170-173°C; sólido amarelo.

4.3.1.3 – Síntese LQFM193 ((E)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona) (Figura 2.7)

Para a síntese foram pesados 1 mmol de benzaldeído (3,4-Dimetoxibenzaldeído) e (4-hidroxi-3-metoxiacetofenona). A acetofenona foi dissolvida em 25 mL de metanol em balão de 100 mL em banho de gelo. Em seguida foram adicionados 9 mL de uma solução de NaOH (50% p/v) e logo após o benzaldeído foi adicionado. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação foi adicionado água gelada e neutralizado com HCl 36%. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado com recristalização em etanol/Água (Padaraz, 2009). Rend. 65%; P.M.= 314,33; P.F.= 173-175°C; sólido amarelo-alaranjado.

4.3.1.4 – Síntese LQFM248 ((E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(fenil)prop-2-en-1-ona) (Figura 2.4)

Para a síntese desta chalcona foi pesado aproximadamente 1 mmol do benzaldeído (4-hidroxi-3-metoxifenil-benzaldeído) e adicionado em balão de 50 mL, foi pesado também 1 mmol da acetofenona (1-Feniletanona) onde esta também foi adicionada ao balão já contendo o aldeído. Foi vertido assim ao balão aproximadamente 25 mL de metanol e quantidade catalítica de H_2SO_4 concentrado. A reação foi mantida sob refluxo a 64°C por 24 horas sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação foi adicionado água gelada e

neutralizada com NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com AcOEt , seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O produto formado foi recristalizado em AcOEt /hexano 70/30 (SEO, et. al., 2005). Rend. 75%; P.M.= 254,09; P.F.= 158-169°C; sólido amarelo.

4.3.1.5 – Síntese LQFM249 ((E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(3,4-dioxi-metileno)prop-2-en-1-ona) (Figura 2.5)

Para a síntese desta chalcona foi pesado aproximadamente 1 mmol do benzaldeído (4-hidroxi-3-metoxifenil-benzaldeído) e adicionado em balão de 50 mL, foi pesado também 1 mmol da acetofenona (3,4 Metileno-dioxi-benzofenona) onde também foi adicionado ao balão já contendo o aldeído. Foi vertido assim ao balão aproximadamente 25 mL de metanol e quantidade catalítica de H_2SO_4 concentrado. A reação foi mantida sob refluxo a 64°C por 24 horas sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação foi adicionado água gelada e neutralizada com NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com AcOEt , seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O produto formado foi recristalizado em etanol e água (SEO, et. al., 2005). Rend. 35%; P.M.= 298,08; P.F.= 188-191°C; sólido magenta.

4.3.2- Síntese dos Trímeros de cadeia curta

4.3.2.1 – Síntese LQFM189 (2,4,6-Tris(3'-metoxi-4'-oxiacetofenona)-1,3,5-triazina)

Foi pesado e adicionado em balão de 50 mL 1,5 mmol da (4-hidroxi-3-metoxiacetofenona), e 1,6 mmol de K_2CO_4 homogeneizando os compostos em aproximadamente 25 mL de acetona e 5 mL de água, colocando assim em agitação vigorosa por aproximadamente 20 min.

Após decorrido tempo proposto foi pesado 0,5 mmol de Triazina (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina), adicionando em béquer de 25 mL, solubilizando o sólido com 10 mL de acetona. Após solubilização, foi vertido vagarosamente a solução em balão contendo a base e acetovanilona, mantendo em temperatura de refluxo por aproximadamente 24 horas, sendo acompanhada por CCD.

Percorrido tempo proposto, o solvente foi seco, sendo o resíduo lavado com água. Com o resíduo lavado, foi dissolvido em acetato de etila e lavado com solução de NaOH (hidróxido de sódio) 5%. O solvente foi seco com Na_2SO_4 anidro, recristalizando o produto. (Fang et. al., 2001). Rend. 77%; P.M.= 573,75; P.F.= 198-200°C; sólido cristalino branco translúcido.

4.3.2.2 – Síntese LQFM250 (2,4,6-Tris(3'-metoxi-4'-oxibenzaldeído)-1,3,5-triazina)

Foi pesado 1,1 mmol de hidróxido de sódio e 1 mmol de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído solubilizando os reagentes em balão de 50 mL com aproximadamente 15 mL de água destilada e homogeneizando em temperatura ambiente. Uma outra solução, com cloreto cianúrico 0,33 mmol e iodeto de tetrabutyl amônio em quantidade catalítica foi preparada em aproximadamente 15 mL de diclorometano, onde esta solução apolar foi vertida sobre a polar.

Com a solução bifásica, agita se em temperatura ambiente por aproximadamente 24-30 horas.

Depois da estabilização e finalização da reação acompanhada por CCD, em funil de decantação há a separação das fases, obtendo a fase orgânica. Esta fase foi lavada com solução de Na₂CO₃ 5% (3x25 mL), seguidamente, lavando também com água destilada (3x25 mL). Posteriormente o solvente foi seco com Na₂SO₄ e evaporado, obtendo um pó branco que foi lavado com n-hexano (2 x 10mL) (Khan et. al., 2013). Rend. 65%; P.M.= 531,13; P.F.= 203-205°C; sólido branco.

4.3.3- Síntese dos Trímeros de cadeia longa

O procedimento abaixo, é referente a síntese dos seguintes compostos: LQFM251 [2,4,6-Tris((E)-3-(2-Metoxifenil)-1-(4-oxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona)-1,3,5-triazina], LQFM252 [2,4,6-Tris((E)-3-(4-oxi-3-metoxifenil)-1-(3,4-dioxi-metileno)prop-2-en-1-ona)-1,3,5-triazina] , LQFM253 [2,4,6-Tris((E)-3-(4-oxi-3-metoxifenil)-1-(fenil)prop-2-en-1-ona)-1,3,5-triazina].

Foi pesado 1,1 mmol de hidróxido de sódio e 1 mmol do Trímero solubilizando os reagentes em balão de 50 ml com aproximadamente 15 mL de água destilada e homogeneizando em temperatura ambiente. Uma outra solução, com cloreto cianúrico 0,33 mmol e iodeto de tetrabutyl amônio em quantidade catalítica foi preparada em aproximadamente 15 mL de diclorometano, onde esta solução apolar foi vertida sobre a polar.

Com a solução bifásica, agita se em temperatura ambiente por aproximadamente 48 horas.

Depois da estabilização e finalização da reação acompanhada por CCD, em funil de decantação há a separação das fases, obtendo a fase orgânica. Esta fase foi lavada com solução de Na₂CO₃ 5% (3 x 25 mL), seguidamente, lavando com água destilada (3 x 25 mL). Posteriormente o solvente foi seco com Na₂SO₄ e evaporado, obtendo sólido que foi lavado com n-hexano (2 x 10ml) (Khan et. al., 2013).

4.4- Mecanismos

4.4.1 Condensação aldólica via catálise ácida

O primeiro mecanismo geral apresentado abaixo ocorre via catálise ácida em metanol, tendo assim a formação de chalcona.

As primeiras etapas são demonstradas pela atuação do catalisador nos reagentes, como apresentado na figura 4.1.

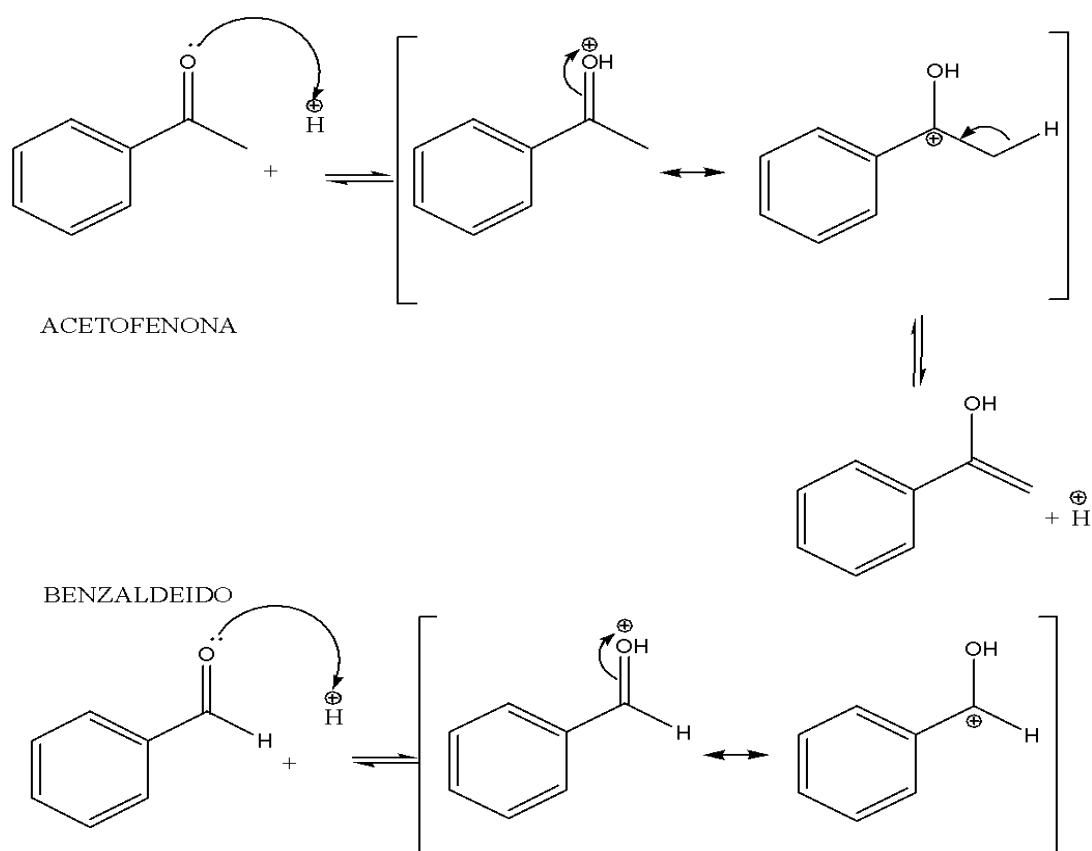


Figura 4.1 – Mecanismo de reação do catalisador nos reagentes, para início da reação.

Com a formação dos íons da acetofenona e do benzaldeído no meio reacional, tem o início e todo o processamento da condensação aldólica via catálise ácida, como segue na figura 4.2.

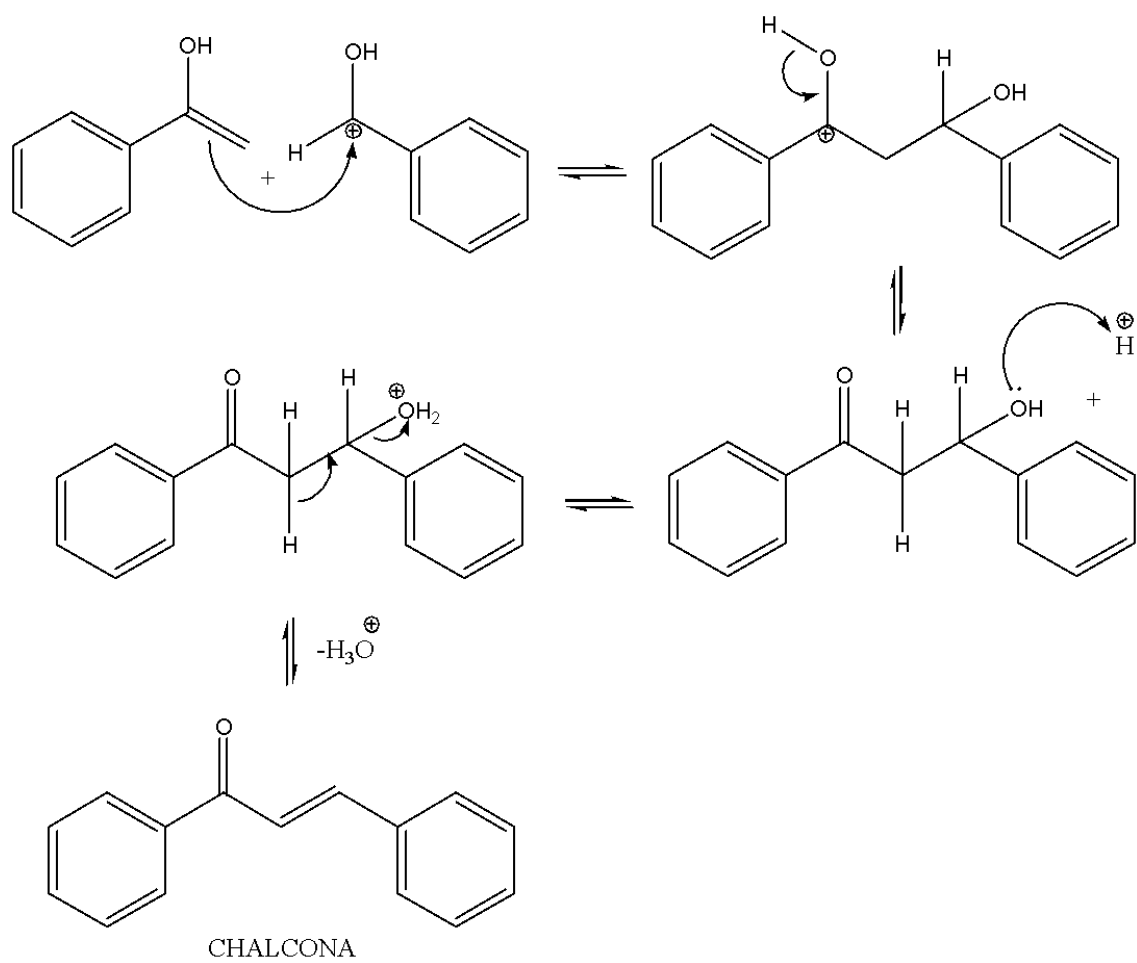


Figura 4.2 – Mecanismo de reação de formação de chalcona via catálise ácida.

4.4.2 Condensação aldólica via catálise básica

É apresentado na figura 4.3 o mecanismo geral da condensação aldólica por catálise básica.

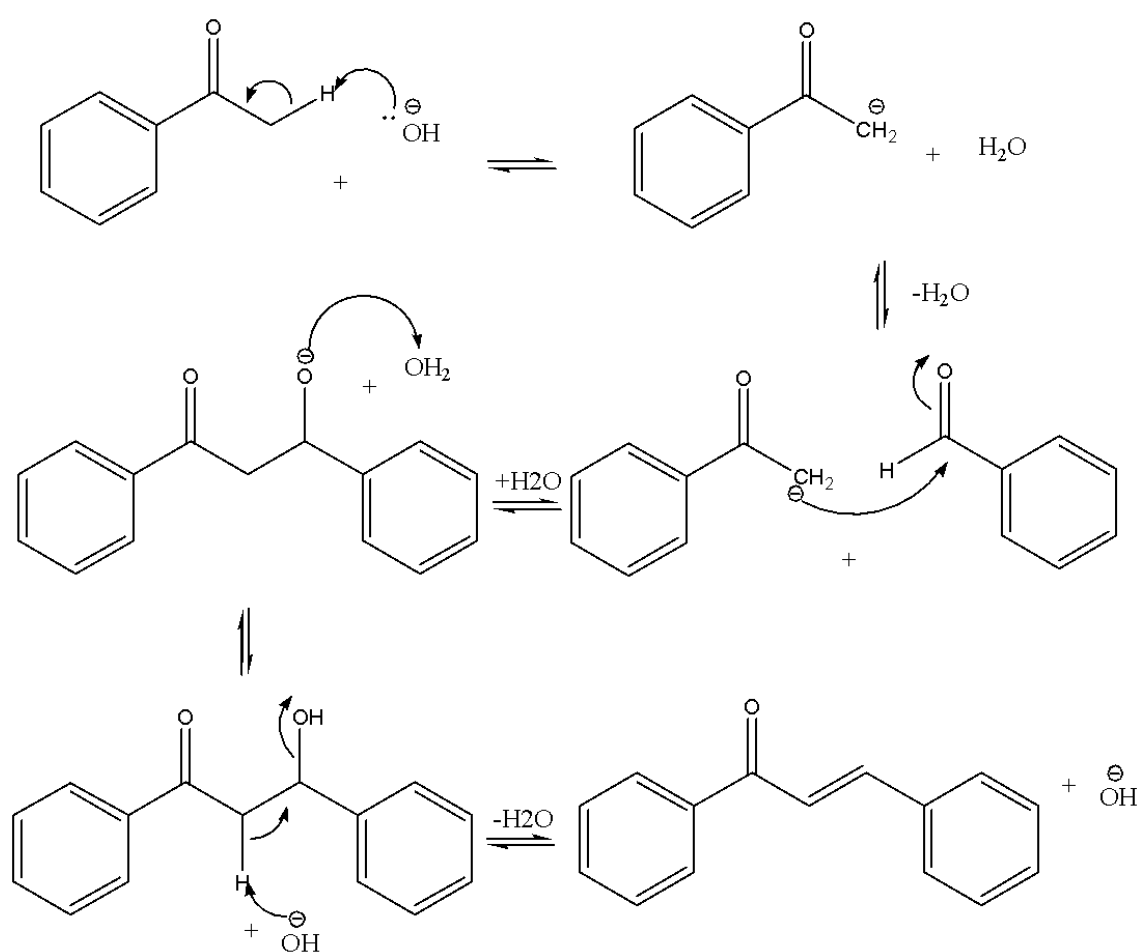


Figura 4.3 – Mecanismo reacional de formação de chalcona via catálise ácida.

4.4.3- Mecanismo da reação de Substituição nucleofílica aromática

Neste mecanismo é demonstrado a substituição do cloro pelo íon da acetovanilona no núcleo triazínico em acetona catalisada por carbonato de potássio conforme figura 4.4.

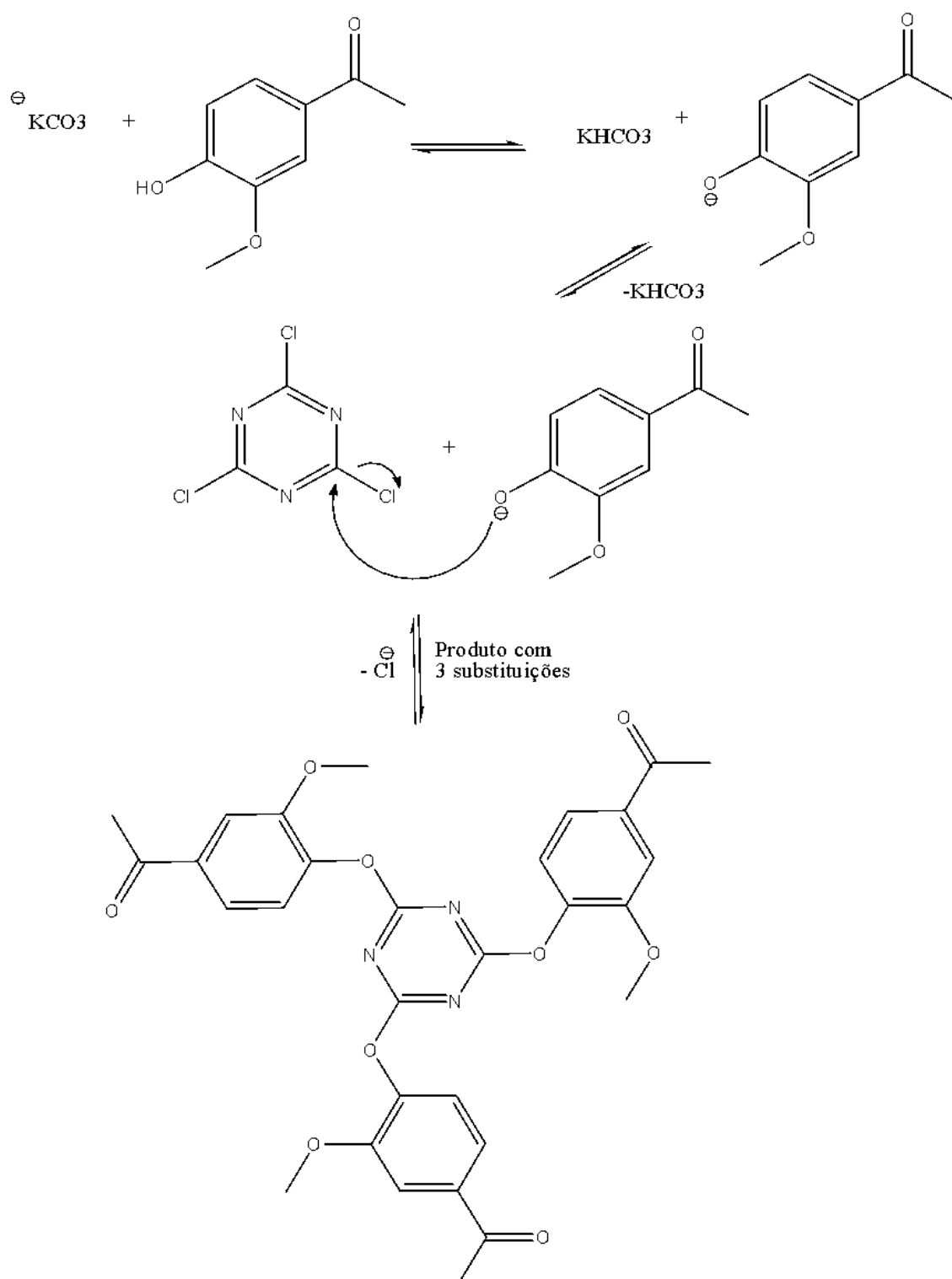


Figura 4.4 – Mecanismo de reação de formação de triazina trisubstituída por acetovanilona.

5- Resultados e Discussões

Com a conclusão do trabalho foi obtido estruturas absorvedoras de radiação ultravioleta que possam ser estáveis termicamente, suportando as temperaturas no processo fabril e no uso tópico, possibilitando que estas estruturas possam ter potencial para se tornarem protetores solares.

Foram sintetizadas, 5 chalconas, 2 trímeros de cadeia pequena (derivados de acetofenona e benzaldeído) e 3 trímeros de cadeia longa (derivados das chalconas). Suas estruturas, elucidações, resultados de técnicas utilizadas e comentários são apresentados nas seções seguintes:

5.1 – LQFM64

5.1.1 – Espectroscopia de RMN

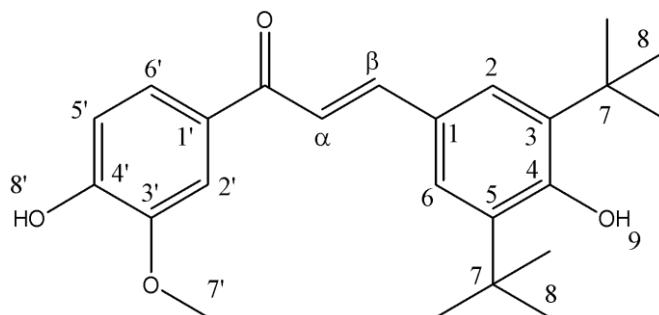


Figura 5.1 – Estrutura do composto LQFM64.

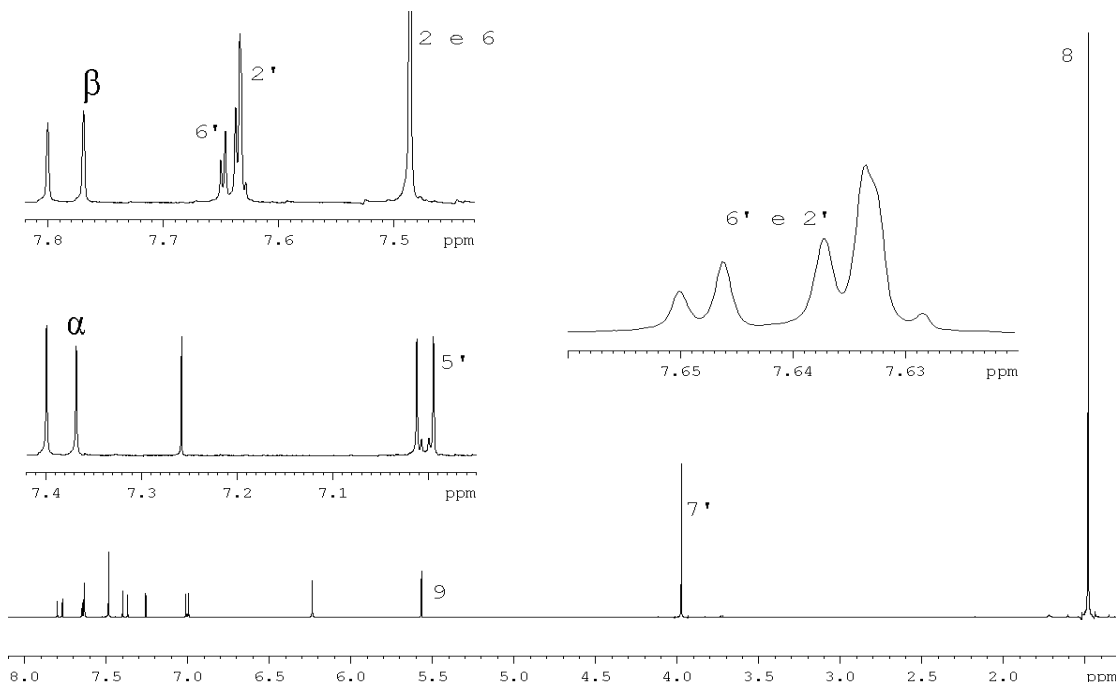


Figura 5.2 – Espectro ^1H unidimensional do composto LQFM64.

Tabela 5.1 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM64

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
C=O	-	189,4
α	7,38; (d; 15,53)	119,2
β	7,78; (d; 15,53)	145,9
1	-	126,9
2 e 6	7,48; s	126
3 e 5	-	137,1
4	-	147,3
7	-	34,8
8	1,48; (s)	30,6
9	5,56; (s)	-
1'	-	131,9
2'	7,63; (d; 1,95)	111,2
3'	-	156,8
4'	-	150,5
5'	7,00; (d; 8,66)	114,3
6'	7,63; dd; (8,66; 1,95)	124,1
7'	3,97; (s)	56,6
8'	6,21; (s)	-

Na caracterização desta estrutura por RMN, foi observado sinais característicos do composto em questão. Dentre os hidrogênios peculiares pode se verificar os hidrogênios α e β , que se apresentam em dubletos com acoplamentos de 15,53 Hz e nas regiões de δ 7,78 e 7,38 respectivamente, região característica de duplas ligações com acoplamento *trans*. Estes dois hidrogênios são bastante conclusivos, pois mostram que o grupo aldeído proveniente do reagente de partida não são encontrados no composto final, levando a concluir que houve sim a condensação aldólica proposta.

Logicamente este não é o único fator na caracterização via RMN, dentre outros pontos característicos é possível destacar ainda no anel proveniente do aldeído, os hidrogênios 2 e 6, que se apresentam em singletos em 7,48 ppm, evidenciando assim uma blindagem destes núcleos em relação aos hidrogênios do respectivo reagente, que se encontravam em 7,74 ppm. Comprovando assim que o anel aromático possui de certa forma uma delocalização da nuvem eletrônica mais efetiva no produto. Isso se deve ao fato que no reagente o mesmo tinha o anel ligado à um carbono carbonílico.

Fato semelhante a este, com efeito inverso é que se tem nos hidrogênios 2' e 6' (anel proveniente da acetofenona), os quais estão em região aproximada de δ 7,63, uma desblindagem em relação aos hidrogênios do reagente, que neste caso estão aproximadamente em δ 7,43-7,49. Essa desblindagem agora, pode ser comprovada, devido ao fato que o carbono carbonílico ligado ao anel aromático do reagente cetônico, estava ligado à uma metila, assim sendo um carbono com hibridização sp^3 , já no produto o mesmo carbono carbonílico está ligado à um carbono com hibridização sp^2 , mais ácido, deslocando assim a

densidade eletrônica. Tal evidência pode ainda ser corroborada pelas regiões onde estão os próprios carbonos carbonílicos no reagente e produto, que são 196,8 e 189,4 respectivamente, evidenciando assim aumento de densidade eletrônica no carbono carbonílico do produto, como demonstrado na tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM064 em prótons específicos

	Produto	Reagentes
Posição $\delta^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
2 e 6	7,48	7,74
2' e 6'	7,63	7,43 – 7,49
Posição $\delta^{13}\text{C}$		
C=O	189,4	196,8

5.1.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

Dentro da utilização desta técnica, foi subdividida a atuação em duas áreas. Na primeira foi utilizada diversas concentrações molares para cálculo do épsilon (ϵ) ou absortividade molar e na outra a previsão de FPUVB in vitro, utilizando a metodologia de Mansur.

Segue assim os resultados e comentários das duas técnicas separadamente.

5.1.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Para avaliar as possíveis transições eletrônicas de interesse, foi feito varreduras na região de espectro UV, entre os comprimentos de onda de 230 a 400 nm.

Foi preparada várias concentrações molares do composto LQFM64, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.3 e 5.4.

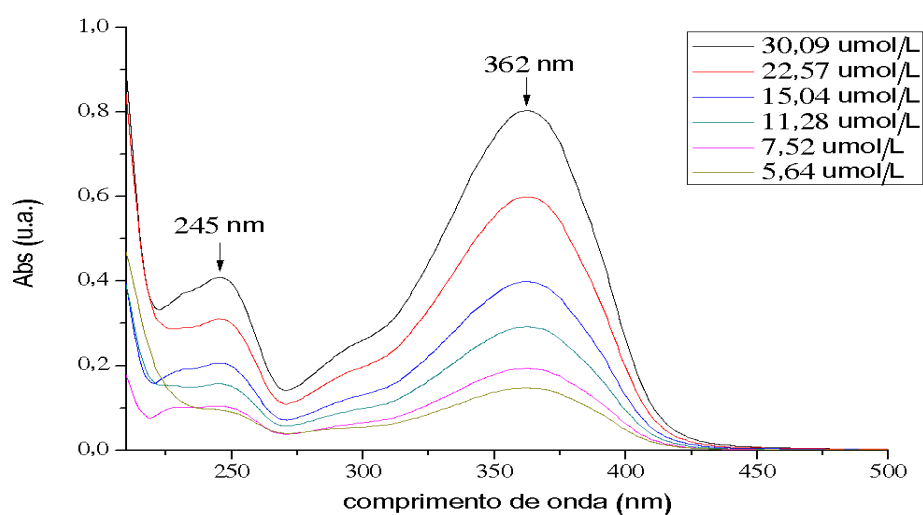


Figura 5.3 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM64 em DMSO

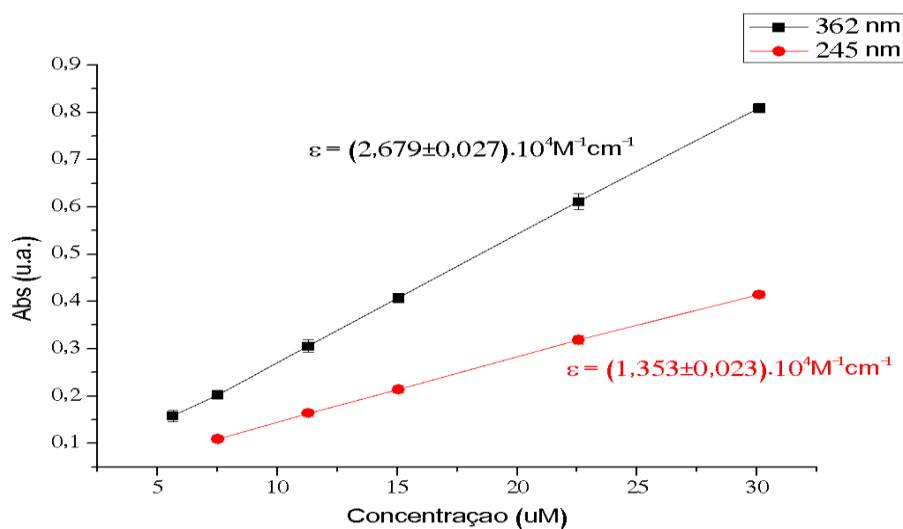


Figura 5.4 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absortividade molar do composto LQFM64

Os resultados para o cálculo da absortividade molar do LQFM64 se apresentaram dentro do esperado, devido ao fato que o ϵ máximo se deu em 362 nm, região bem localizada na região do UVA alto, condição de grande interesse, ao mercado que necessita de bons filtros absorvedores de radiação UVA.

Outro ponto a se ponderar é que o ϵ atingiu valores consideráveis, mesmo para um composto de massa atômica não elevada para filtros solares como é o LQFM64, de acordo com a técnica já se atingiu valores superiores a filtros comerciais, fazendo com que o trabalho seja efetivo em termos de resultados.

5.1.2.2- Cálculo de FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur.

Para fins comparativos foi utilizado o método de Mansur para que fosse possível comparar os protótipos em questão com alguns filtros solares comerciais.

Faz-se lembrar que o método de Mansur estima a proteção entre os comprimentos de onda de 280 a 320, compreendendo toda a faixa do UVB, não sendo possível o cálculo do UVA, assim segue na tabela 5.3 e demais considerações.

Tabela 5.3 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM64, Metoxicinamato de octila (MOC) e Octocrileno (OCT).

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM64	0,46
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

Conforme verificado nos dados da tabela 5.3 referentes ao FPUVB do composto LQFM064, foi alcançado valores não tão distantes as estruturas comerciais, salientando que a absorção do composto sintetizado é mais pronunciada na região do UVA.

Tais dados reforçam que o composto LQFM64, pode gerar realmente estruturas compatíveis com filtros UVA com pequena absorção no UVB

5.1.3- Espectroscopia no IV

Na técnica foi identificado os grupos funcionais mais importantes e característicos do composto, como pode ser observado na figura 5.5 e posteriormente na tabela 5.4.

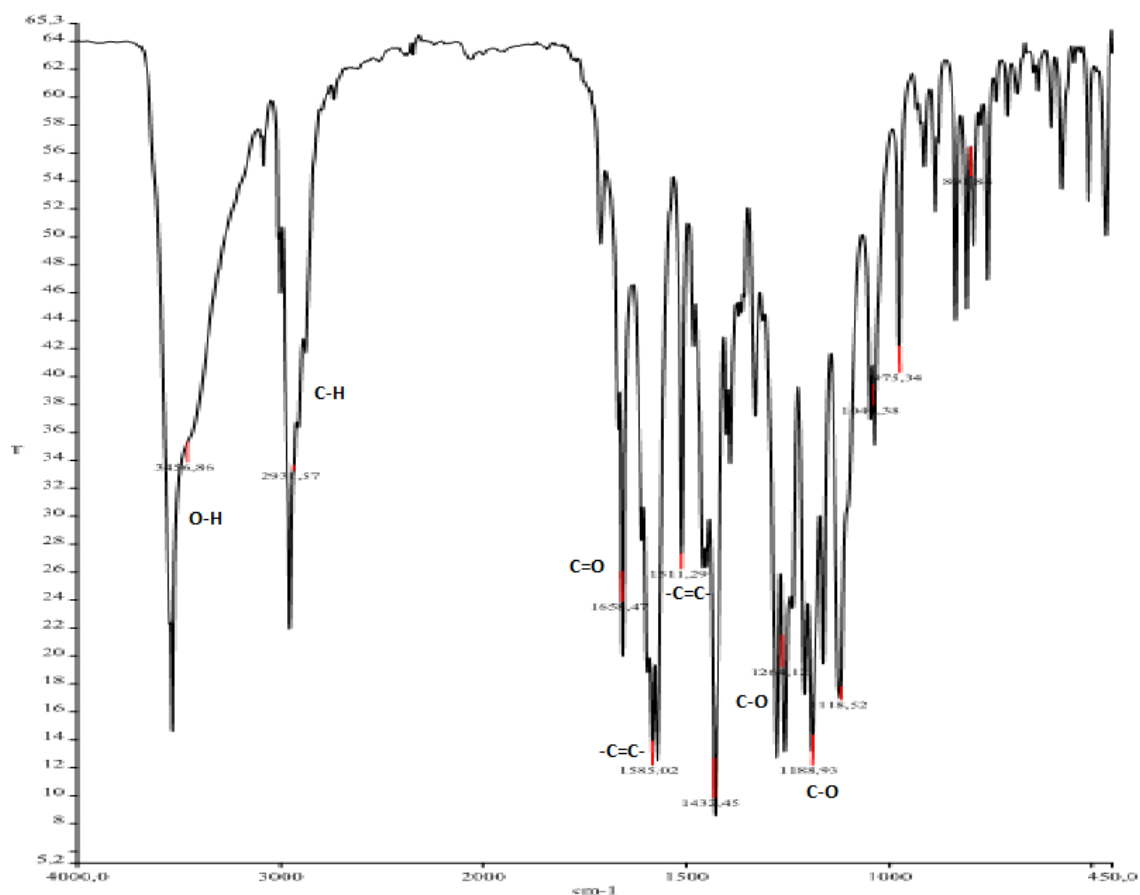


Figura 5.5– Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM64

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v O-H aromático	3456,86
v -C-H alifático	2931,57
v C=O α,β - insaturado	1658,47
v -C=C- aromático	1585,02 e 1511,29
v C-O aromático	1264,12
v C-O fenólico	1188,93

Tabela 5.4– Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM64

Apesar de no espectro de IV, apresentar várias outras informações, coletamos apenas as principais absorções que julgamos ser suficientes na contribuição da caracterização do composto.

5.2 – LQFM191

5.2.1 – Espectroscopia de RMN

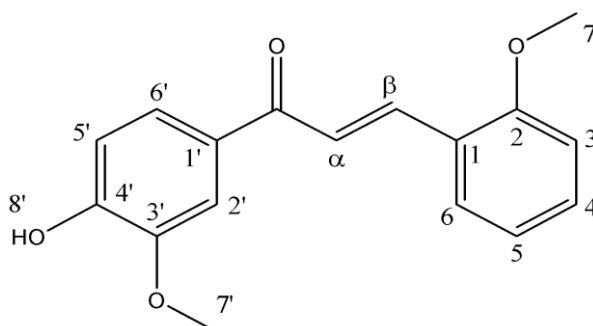


Figura 5.6 – Estrutura do composto LQFM191

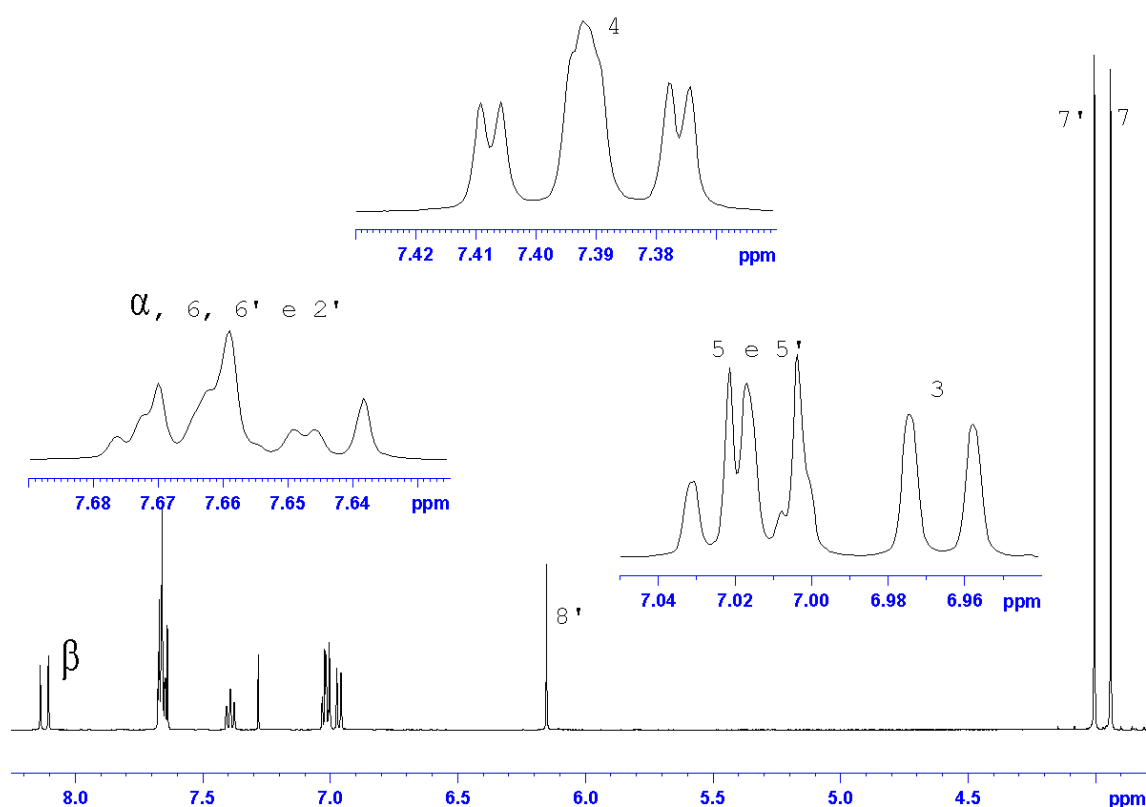


Figura 5.7 – Espectro ¹H unidimensional de RMN do composto LQFM191

Tabela 5.5 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM191

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
C=O	-	188,4
α	7,65 (d; 15,8)	119,93
β	8,12; (d; 15,8)	138,79
1	-	123,39
2	-	158,01
3	6,96; (d; 8,40)	109,85
4	7,39;(dd;8,40 e 1,64)	130,74
5	7,01; (d; 8,40)	121,82
6	7,65 (m)	128,40
7	3,94; (s)	54,9
1'	-	130,57
2'	7,65 (m)	110,48
3'	-	149,43
4'	-	146,05
5'	7,01 (m)	113,00
6'	7,65 (m)	122,90
7'	4,00; (s)	55,50
8'	6,15; (s)	-

A exemplo da estrutura anterior temos os hidrogênios α e β característicos para a elucidação da estrutura e confirmação do sucesso da reação, assim estes hidrogênios se apresentam em dubletos bem característicos, com constante de acoplamento em 15,8 Hz sendo visualizados na figura 5.8 e identificados na tabela 5.5 em δ 7,65 e 8,12 respectivamente.

No hidrogênio α , tivemos o mesmo em meio a um multiplete, onde estão também os hidrogênios 6, 2' e 6', mas mesmo assim sua identificação se faz sem maiores problemas devido ao fato de sua constante de acoplamento ser tão característica nestas estruturas.

Outro ponto a se considerar na caracterização, é a mudança do deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos do composto LQFM191 em relação aos reagentes, concluindo uma nova configuração na delocalização dos elétrons, visto que a conjugação eletrônica nesta estrutura é muito maior do que a dos reagentes. Dentro desta perspectiva, no espectro unidimensional de ^{13}C , a blindagem do carbono carbonílico, no produto final, em função desta carbonila ser agora α,β -insaturada, possuindo assim uma densidade eletrônica maior. Algumas destas diferenças em delocalizações são mostradas na tabela 5.6.

Tabela 5.6 – Dados relativos a espectrometria unidimensional em prótons específicos do composto LQFM191

	Produto	Reagentes
Posição $\delta^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
4	7,39	7,55
6	7,65	7,83
2' e 6'	7,65	7,49 e 7,43
5'	7,01	6,85
Posição $\delta^{13}\text{C}$		
C=O	188,4	196,8

5.2.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2, segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria utilizadas.

5.2.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Foi realizada varredura, entre os comprimentos de onda de 230 a 400 nm, para obtenção de espectro de UV.

Foi preparada várias concentrações molares do composto LQFM191, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.8 e 5.9.

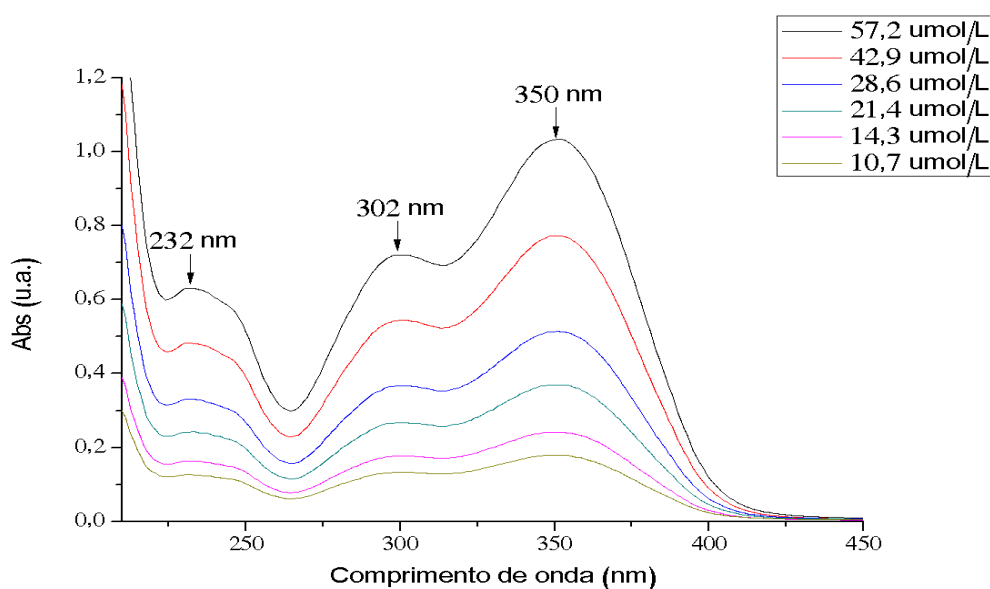


Figura 5.8 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM191

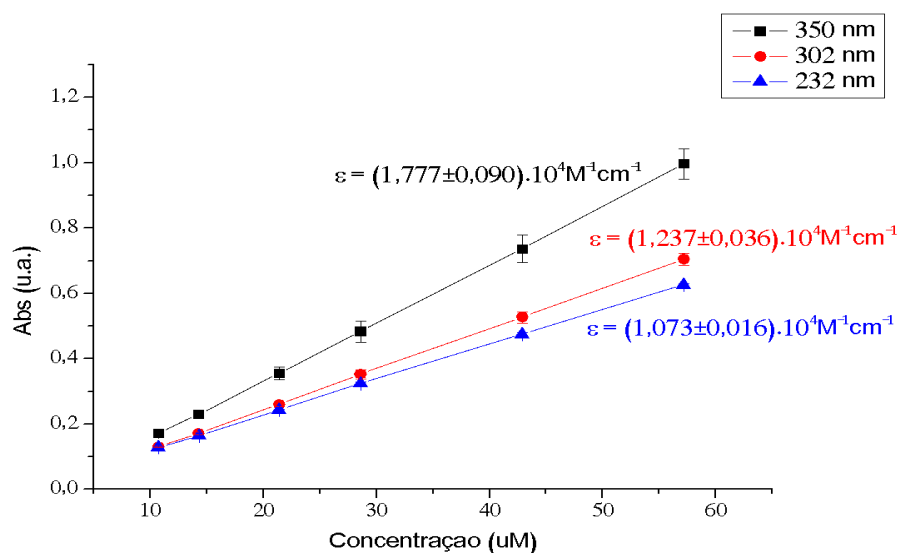


Figura 5.9 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absortividade molar do composto LQFM191

Diante dos dados obtidos reiteramos as boas perspectivas e expectativas para o trabalho, onde tal chalcona serve de composto precursor de filtro solar com absorção no ultravioleta próximo ao dos filtros comerciais e estrutura com menos de 300 Daltons (284,1 u.a.).

Além da absortividade molar, a estrutura possui ainda absorções máximas tanto nas regiões UVA e UVB (350 e 302 respectivamente), onde ambas estão bem localizadas em regiões centrais dos espectros UVA e UVB, favorecendo a síntese de filtros absorvedores tanto de radiação UVA quanto UVB e alto peso molecular.

5.2.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.7 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM191, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM191	1,38
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

Os dados coletados para o composto LQFM191 (tabela 5.7) apresentaram resultados dentro do esperado, obtendo FPUVB acima do OCT, além de elevada absorção no UVA como era esperado em função do Épsilon obtido. Corroborando para afirmarmos a assertividade da escolha da estrutura.

5.2.3- Espectroscopia no IV

Na técnica identificamos os grupos funcionais mais importantes e característicos do composto, como pode ser observado na figura 5.10 e posteriormente na tabela 5.8.

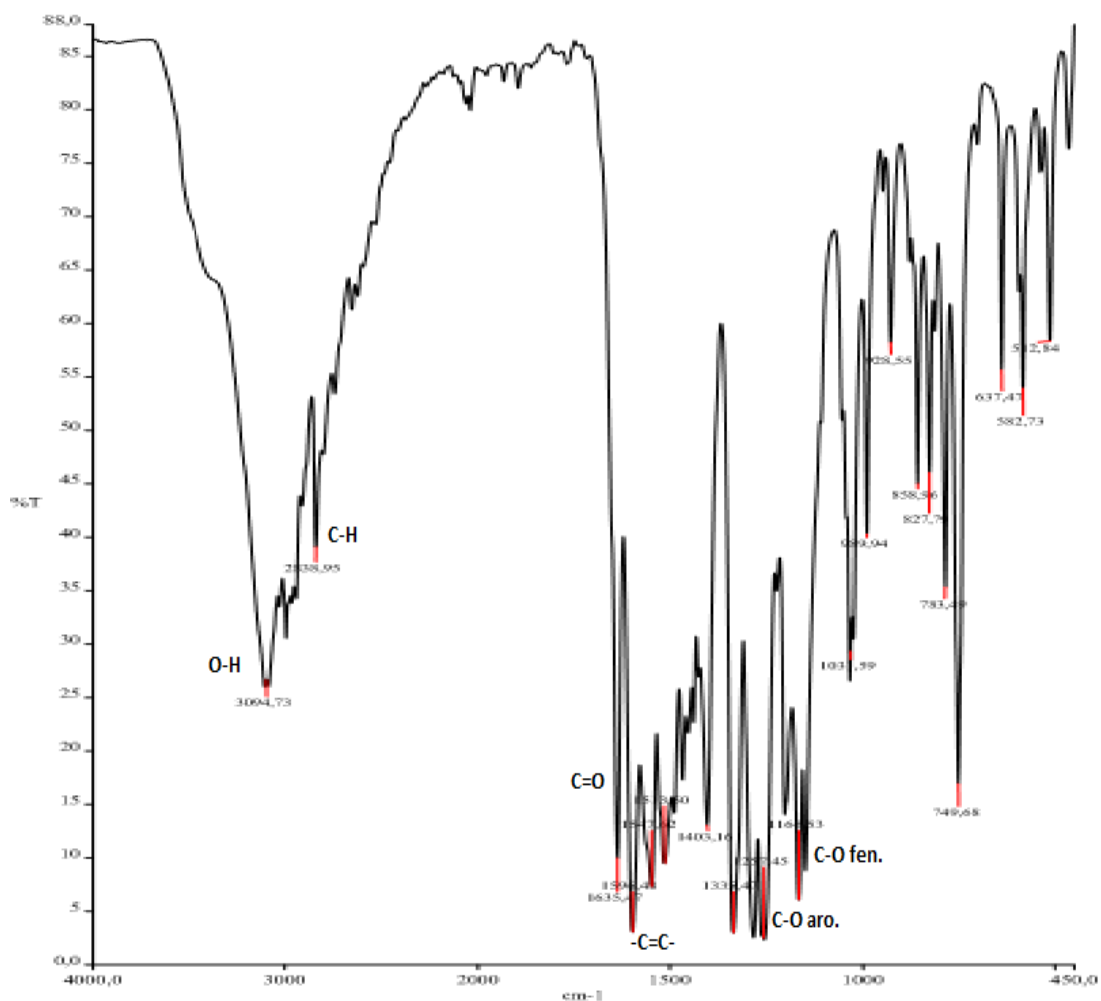


Figura 5.10 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM191

Tabela 5.8 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM191

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v O-H aromático	3994,73
v -C-H alifático	2838,95
v C=O α,β - insaturado	1635,47
v -C=C- aromático	1596,48 e 1547,62
v C-O aromático	1257,45
v C-O fenólico	1166,53

Apesar de no espectro de IV, apresentar várias outras informações, coletamos apenas as principais absorções que julgamos ser suficientes na contribuição da caracterização do composto.

5.3 – LQFM193

5.3.1 – Espectroscopia de RMN

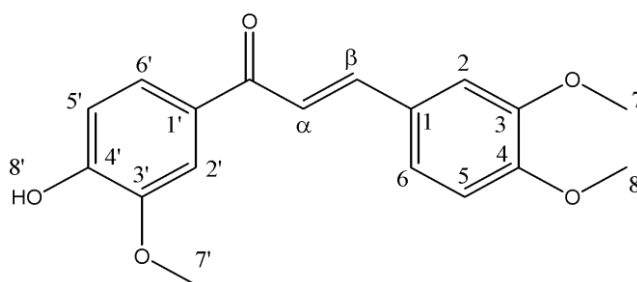


Figura 5.11 – Estrutura do composto LQFM193

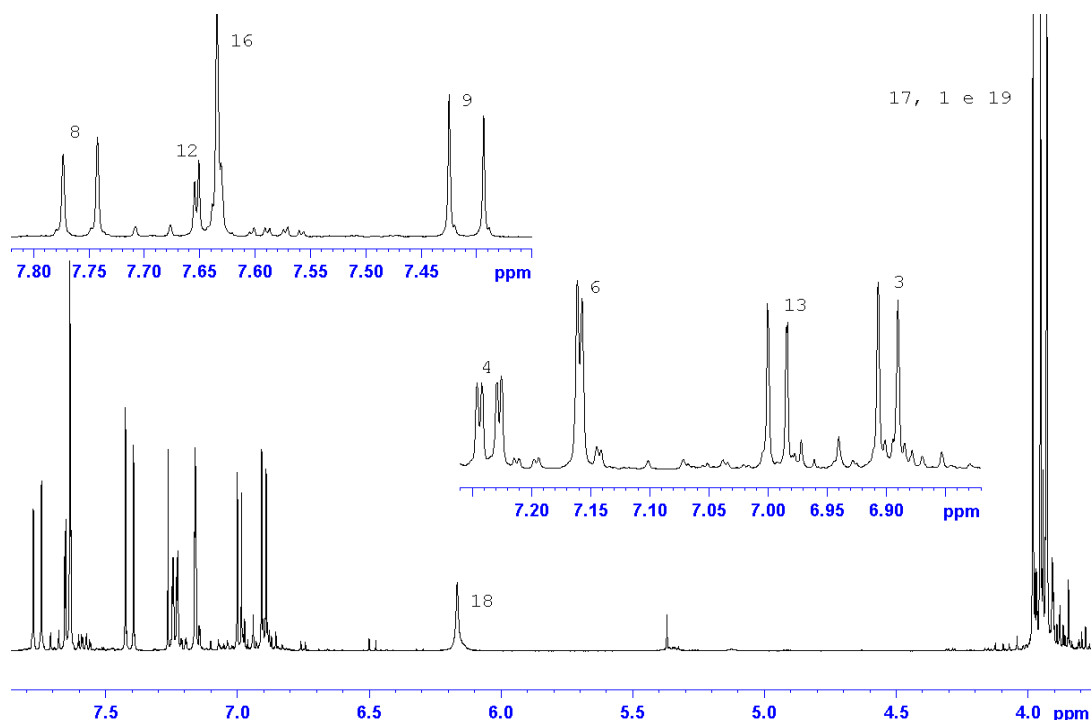


Figura 5.12 – Espectro de RMN de ¹H unidimensional de RMN do composto LQFM193

Tabela 5.9 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM193

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
C=O	-	188,6
α	7,40;(d; 15,69)	122,9
β	7,75; (d; 15,69)	144,1
1	-	128,1
2	7,15; (d; 1,00)	110,5
3	-	151,4
4	-	149,3
5	6,89; (d; 8,40)	110,3
6	7,23;(dd; 8,40 e 2,00)	119,6
7	3,92; (s)	56,0
8	3,95; (s)	56,0
1'	-	131,2
2'	7,63 (m)	111,2
3'	-	146,9
4'	-	150,4
5'	6,99;(dd; 7,91 e 0,43)	113,7
6'	7,64 (m)	123,5
7'	3,98; (s)	56,1
8'	6,16; (s)	-

Conforme já descrito nas situações anteriores, para a identificação de chalconas, como o composto LQFM193, temos hidrogênios característicos. Diante disso, visualizamos os hidrogênios α e β , os identificando na figura 5.12 e tabela 5.9, nas respectivas regiões δ 7,40 e 7,75, apresentando também constante de acoplamento em 15,69 Hz, característico dos hidrogênios ligados as duplas ligações formadas nas chalconas.

Na formação das chalconas temos o surgimento de um sistema de conjugação maior que nos reagentes isolados, gerando assim diferenças nos deslocamentos químicos, principalmente dos hidrogênios aromáticos e isto é visto neste caso, como é demonstrado na tabela 5.10.

Outro fator a exemplo das chalconas anteriores, no espectro unidimensional ^{13}C , é a blindagem do carbono carbonílico, devido ao fato de que na chalcona, a carbonila sendo α,β -insaturada possuindo assim densidade eletrônica maior que a carbonila do reagente.

Tabela 5.10 – Dados relativos a espectrometria unidimensional em prótons específicos do composto LQFM193

	Produto	Reagentes
Posição $\delta^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
5	6,89	6,96
6	7,23	7,54
2' e 6'	7,63	7,49 e 7,43
5'	6,99	6,85
Posição $\delta^{13}\text{C}$		
C=O	188,6	196,8

5.3.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.3.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Seguindo o mesmo protocolo realizado para os compostos LQFM 64 e 191, foi se preparada várias concentrações molares do composto LQFM193, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.13 e 5.14.

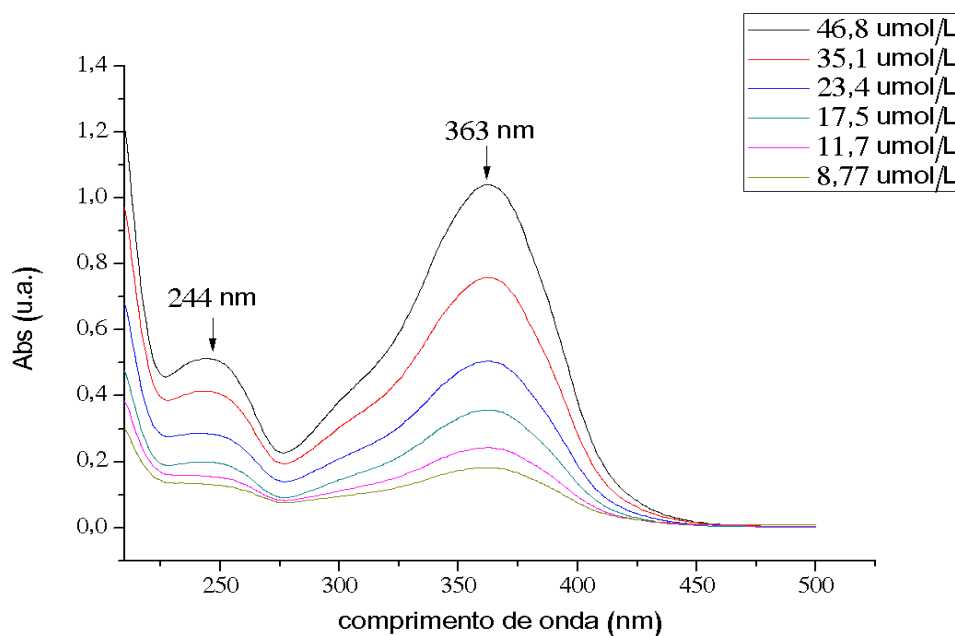


Figura 5.13 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM193

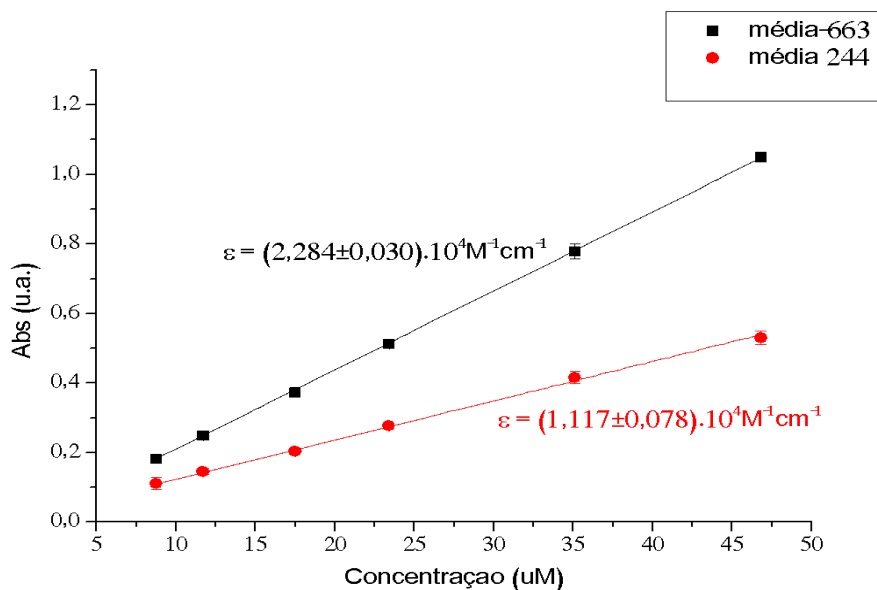


Figura 5.14 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absorptividade molar do composto LQFM193

Foi verificado, que o precursor LQFM193, a exemplo das outras chalconas sintetizadas e caracterizadas, atende as expectativas, tanto na questão da região de absorção, quanto na absorptividade molar.

Nesta chalcona observa-se o máximo de absorção em 363 nm, região mais próxima do visível entre os filtros sintetizados no trabalho e no meio da faixa do UVA, possuindo um ϵ acima de $2 \times 10^4 \text{ L/M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, isto nos faz crer que a utilização deste composto para a produção de filtro solar pode contribuir de forma preponderante para a síntese de estrutura com boa absorção no UVA, levando em conta que a massa atômica do composto LQFM193 está por volta de 314,33 Daltons.

5.3.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.11 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM193, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM193	0,77
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

A exemplo do obtido com o composto LQFM191, o LQFM193 também apresentou resultados em linha com o esperado, alcançando absorções no UVB acima de alguns filtros comerciais e como esperado em função do épsilon obtido para estrutura, as absorções na região do UVA reforçam a expectativa de se sintetizar compostos com absorções no UVA e UVB.

5.3.3- Espectroscopia no IV

Na técnica identificamos os grupos funcionais mais importantes e característicos do composto, como pode ser observado na figura 5.15 e posteriormente na tabela 5.12.

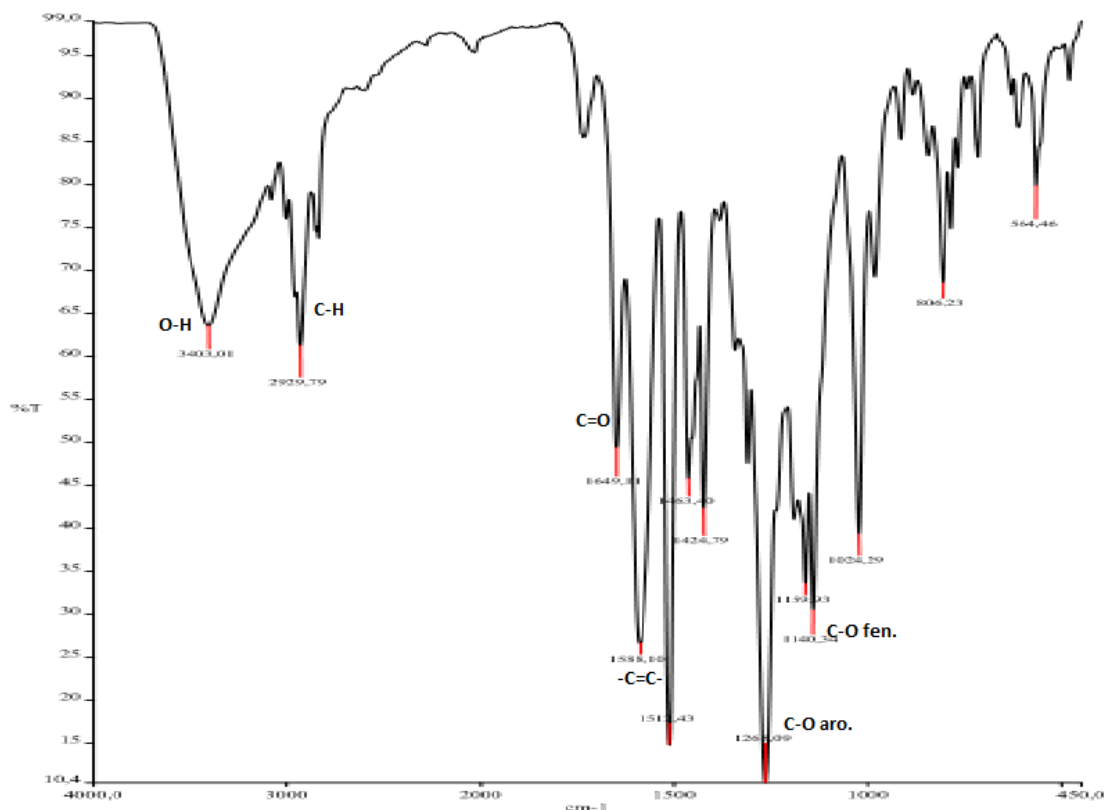


Figura 5.15 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM193

Tabela 5.12 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM193

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v O-H aromático	3403,01
v -C-H alifático	2929,79
v C=O α,β- insaturado	1649,11
v -C=C- aromático	1588,10 e 1512,43
v C-O aromático	1265,09
v C-O fenólico	1159,93

Apesar de no espectro de IV, apresentar várias outras informações, coletamos apenas as principais absorções que julgamos ser suficientes na contribuição da caracterização do composto.

5.4 – LQFM248

5.4.1 – Espectroscopia de RMN

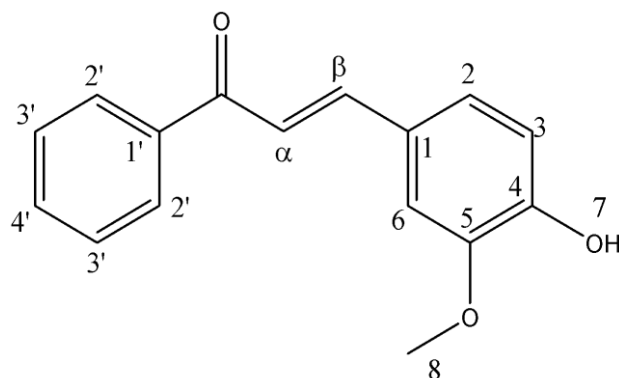


Figura 5.16 – Estrutura do composto LQFM248

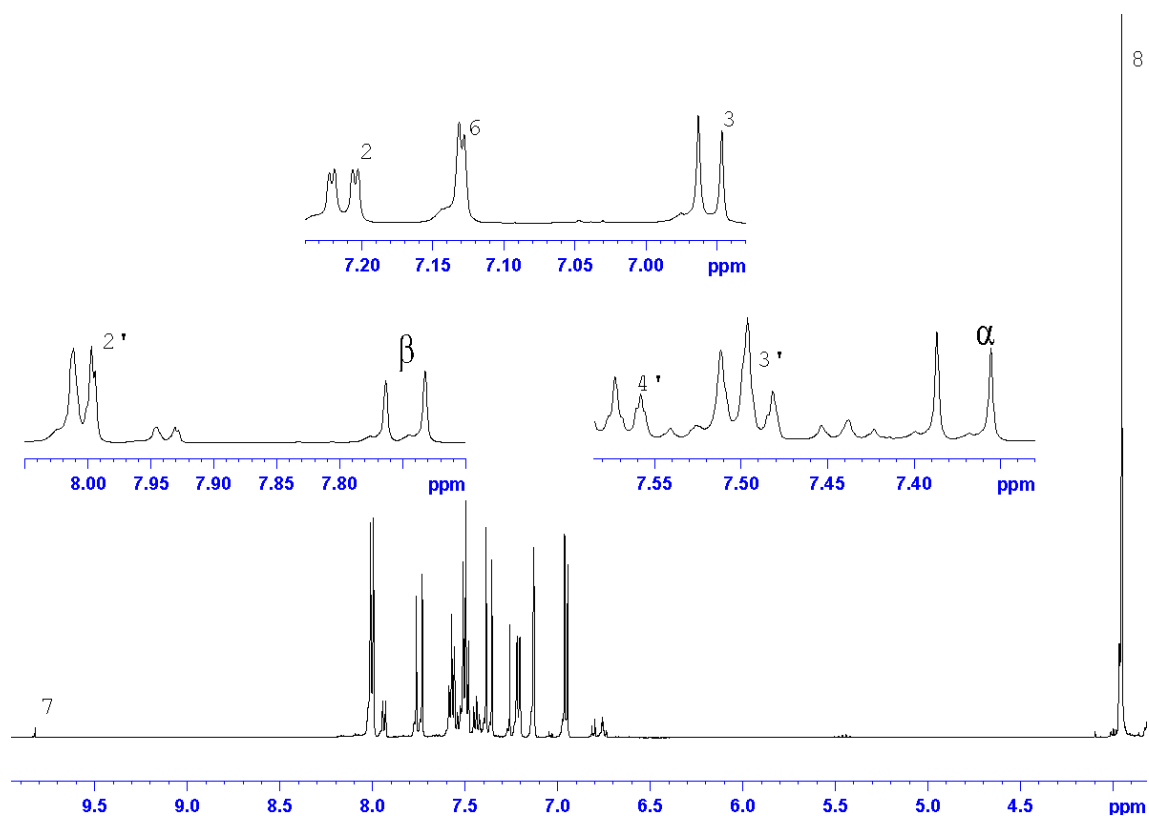


Figura 5.17 – Espectro ¹H unidimensional de RMN do composto LQFM248

Tabela 5.13. – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM248

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
C=O	-	190,09
α	7,37; (d; 15,70)	123,46
β	7,75; (d; 15,70)	145,38
1	-	127,46
2	7,21;(dd; 8,0 e 1,85)	119,80
3	6,95; (d; 8,0)	114,91
4	-	146,88
5	-	148,43
6	7,13; (d; 1,85)	110,03
7	9,85; (s)	-
8	3,95; (s)	56,2
1'	-	138,5
2'	8,0; (d; 7,60)	128,61
3'	7,49; (t; 7,60)	128,41
4'	7,56; (d; 7,60)	132,68

Conforme já discutido nas estruturas anteriores, temos na figura 5.17 e tabela 5.13 os hidrogênios e carbonos da estrutura sintetizada em suas regiões características com destaque para os hidrogênios α e β com acoplamentos de 15,70 Hz e δ 7,37 e 7,75 respectivamente.

5.4.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.4.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Seguindo o mesmo protocolo realizado para os compostos LQFM 64 e 191, foi preparada várias concentrações molares do composto LQFM248, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.18 e 5.19.

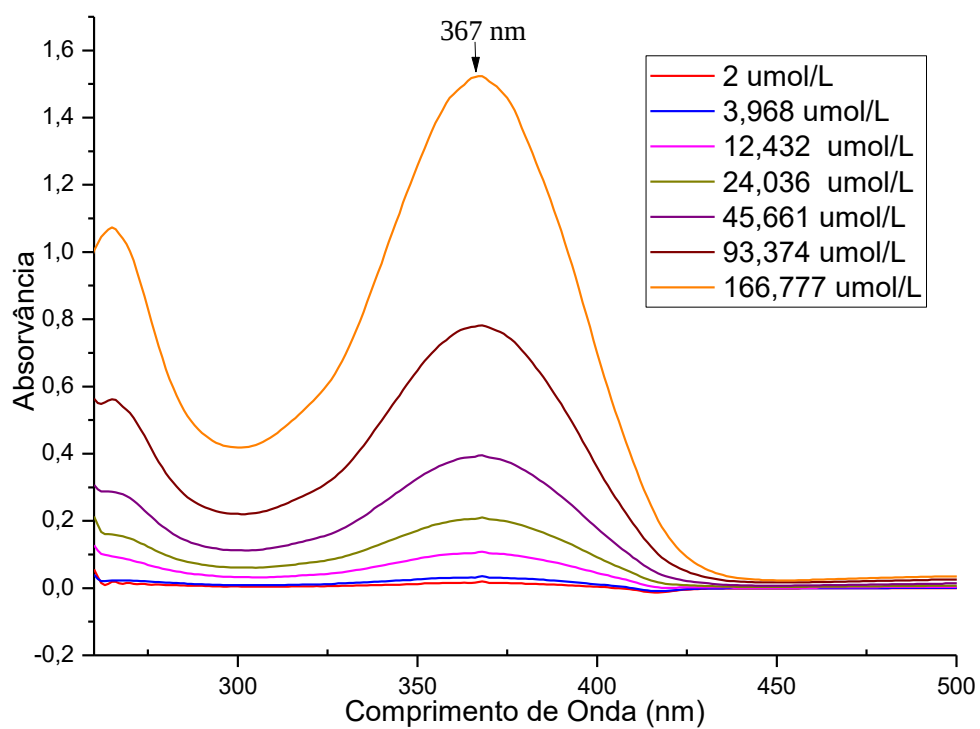


Figura 5.18 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM248

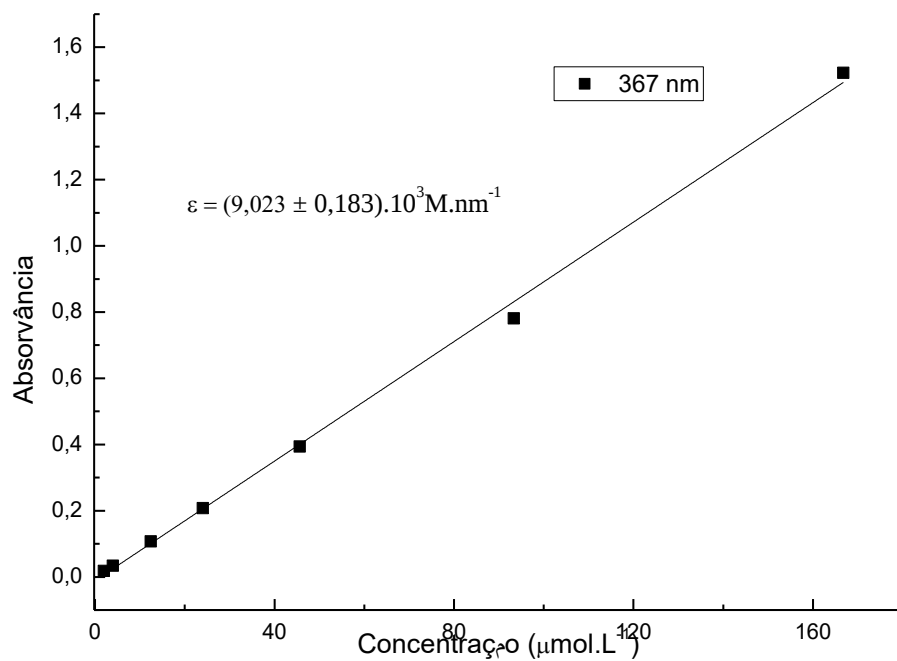


Figura 5.19 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absorvidade molar do composto LQFM248

A chalcona LQFM248 apresentou um ϵ um pouco abaixo dos filtros comparados, tendo como valor $9,02 \times 10^3 \text{ L/M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, um pouco abaixo das demais, mas um dado relevante nesta estrutura é que a mesma apresentou absorção máxima em 367nm, um comprimento de onda no centro da região do UVA, ou seja, deslocada para o visível, sendo importante para a obtenção de proteção nesta região e contribuindo para que a estrutura possa ser trabalhada na obtenção de filtros com maiores pesos moleculares e com boa absortividade na região acima dos 320 nm.

5.4.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.14 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM248, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM248	0,42
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

Foi obtido uma FPUVB abaixo dos filtros comerciais comparados, mas o espectro de absorção mostra que a estrutura possui uma absorção pronunciada no UVA.

5.4.3- Espectroscopia no IV

Na técnica foi identificado os grupos funcionais mais importantes e característicos do composto, como pode ser observado na figura 5.20 e posteriormente na tabela 5.15.

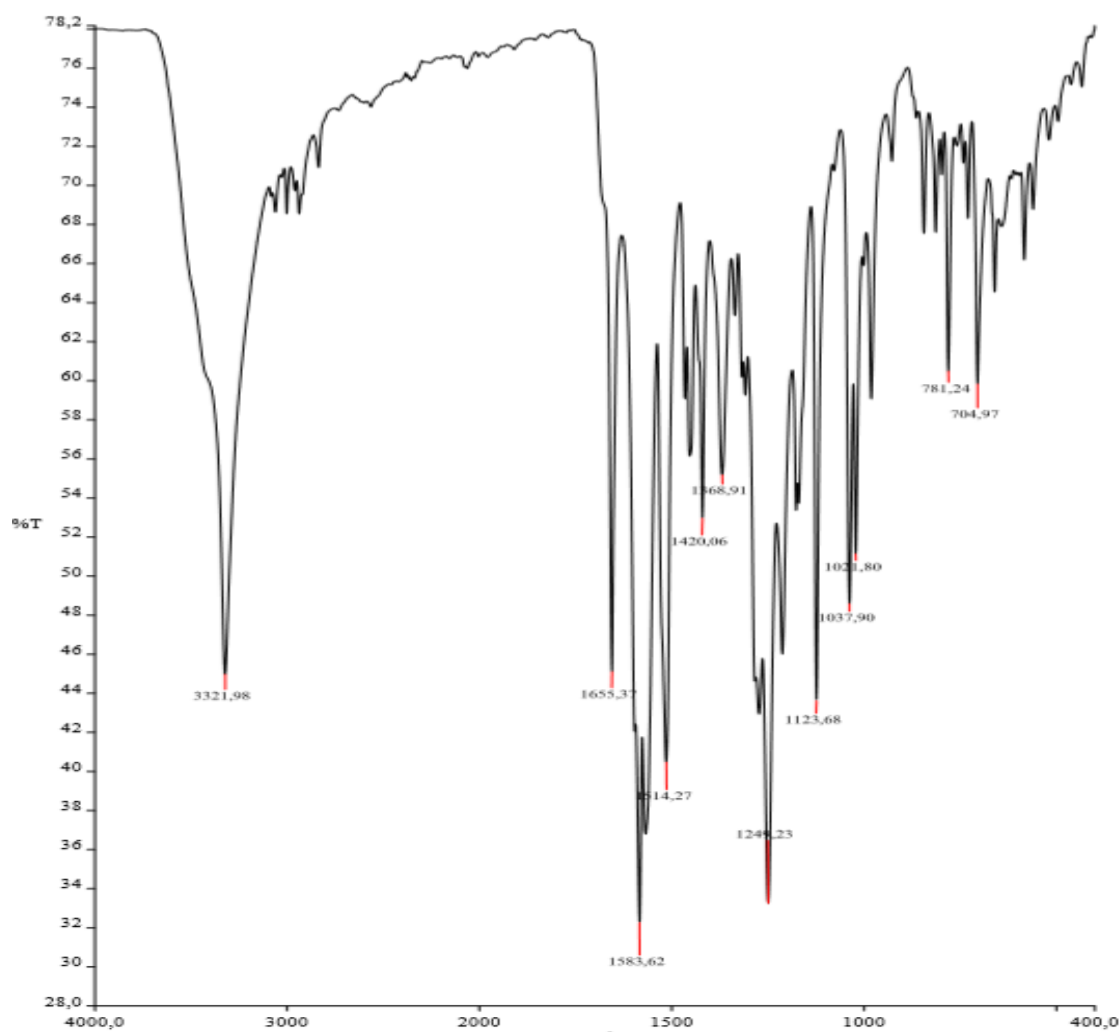


Figura 5.20 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM248

Tabela 5.15 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM248

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v O-H aromático	3321,98
v -C-H alifático	~2900
v C=O α,β- insaturado	1655,3
v -C=C- aromático	1583,56 e 1514,27
v C-O aromático	1249,23
v C-O fenólico	1123,68

No composto LQFM248, por intermédio da espectroscopia no IV foi observado o estiramento O-H em 3321,98 cm⁻¹ e o estiramento da carbonila α, β, insaturada por volta de 1655,3, cm⁻¹ que são características para esta estrutura, corroborando para a elucidação da estrutura.

5.5- LQFM249

5.5.1 – Espectroscopia de RMN

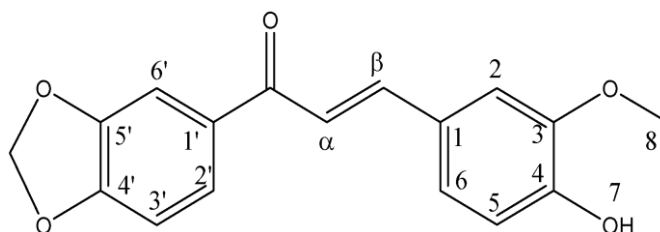


Figura 5.21 – Estrutura do composto LQFM249

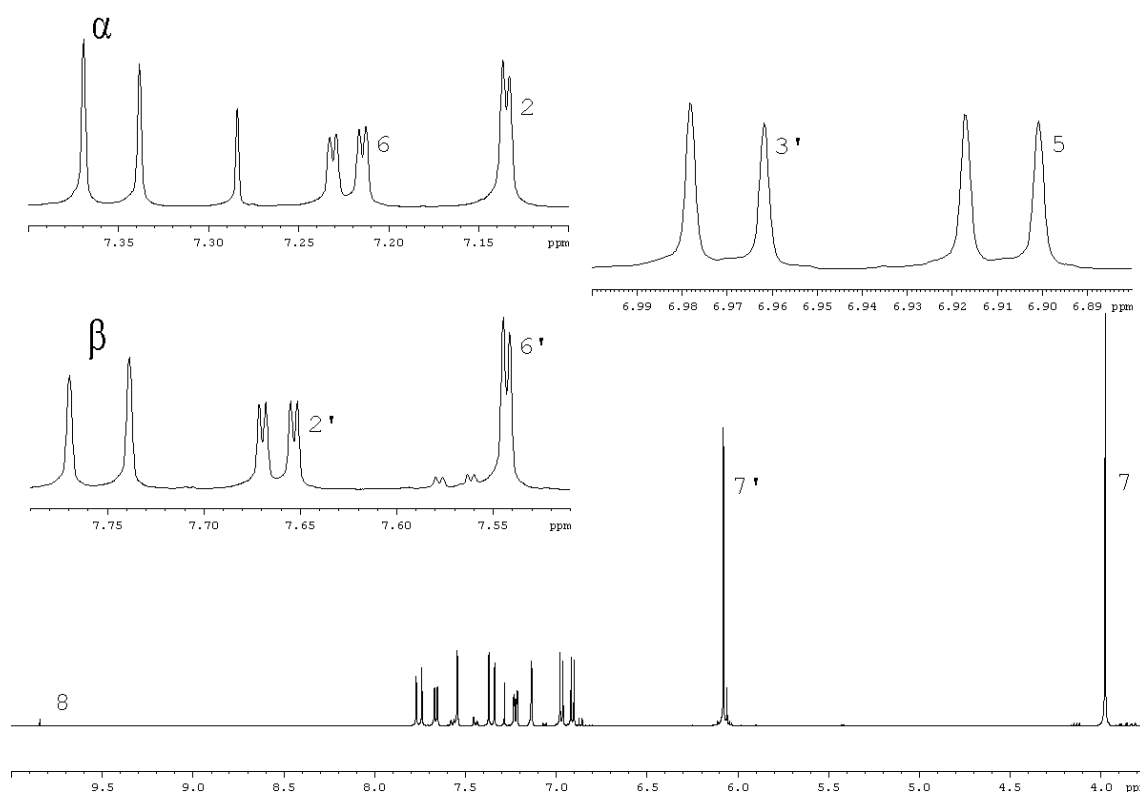


Figura 5.22 – Espectro ^1H unidimensional de RMN do composto LQFM249

Tabela 5.16 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do 249

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
C=O	-	
α	7,35; (d; 15,33)	
β	7,75; (d; 15,33)	
1	-	
2	7,13; (d; 1,7)	
3	-	
4	-	
5	6,9; (d; 8,2)	
6	7,22; (dd; 8,2 e 1,7)	
7	3,97; (s)	
8	9,84; (s)	
1'	-	
2'	7,66; (dd; 8,1 e 1,7)	
3'	6,97; (d; 8,1)	
4'	-	
5'	-	
6'	7,54; (d; 1,7)	
7'	6,07; (s)	

Na elucidação e caracterização da chalcona em questão, utiliza-se como características principais a exemplo das outras estruturas análogas mencionadas neste trabalho, os hidrogênios ligados aos carbonos α , β insaturados conjugados a carbonila. Estes hidrogênios são caracterizados na região de δ 7,35 e 7,75 respectivamente, como dubletos e acoplamento de 15,33 Hz.

O hidrogênio 7' característico à estrutura e encontra-se como singleto em δ 6,07.

Nos anéis aromáticos temos aqui também hidrogênios característicos. No anel proveniente do benzaldeído, temos os hidrogênios 2, 5 e 6 na região de δ 7,13, 6,9 e 7,22 respectivamente na forma de dubleto, dubleto e duplo dubleto e acoplamentos de 8,2 e 1,7 Hz. No anel proveniente da acetofenona os Hidrogênios 2', 3' e 6' em região de δ 7,66, 6,97 e 7,54 respectivamente, na forma de duplo dubleto, dubleto e dubleto com os acoplamentos de 8,1 e 1,7 Hz.

5.5.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.5.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Seguindo o mesmo protocolo realizado para os compostos LQFM 64 e 191, foi se preparada várias concentrações molares do composto LQFM249, para cálculo da absorptividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.23 e 5.24

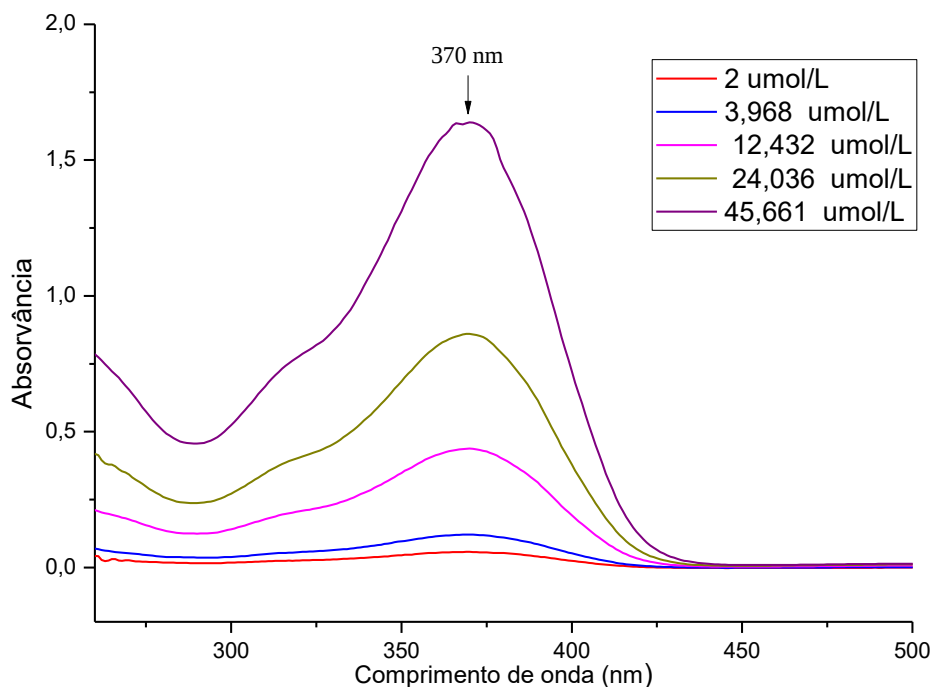


Figura 5.23 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM249

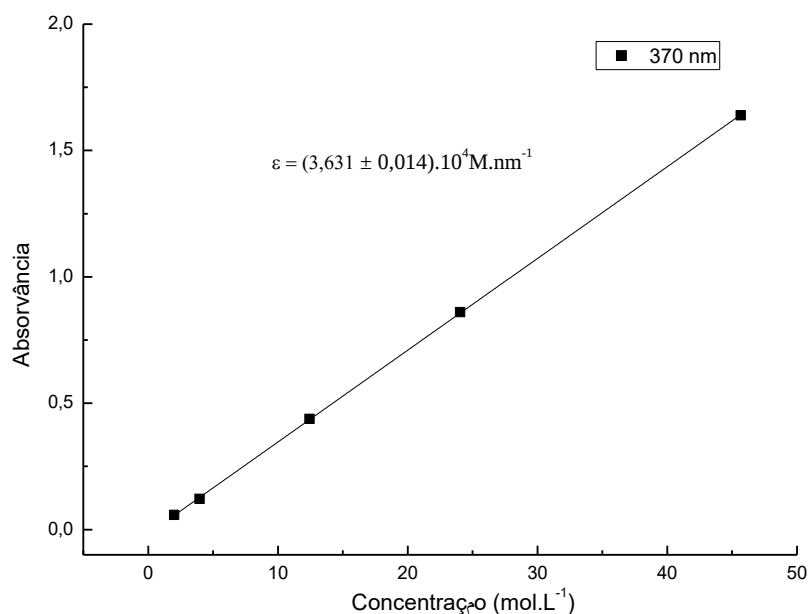


Figura 5.24 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absorptividade molar do composto LQFM249

A estrutura LQFM249 alcançou o maior ϵ entre todas as chalconas sintetizadas, tendo o valor de $3,63 \times 10^4 \text{ L/M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, e com uma absorbância máxima em 370 nm, extremamente deslocado para o visível, favorecendo absorções na região do UVA.

Os dados obtidos desta estrutura reforçam o estudo e trabalho da mesma para síntese de novos protetores com eficiência na região do UVA.

5.5.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.17 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM249, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM249	1,70
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

O composto LQFM249 apresentou um bom FPUVB com a expectativa de possuir uma boa absorção UVA em função de seu ϵ calculado, reforçando o trabalho de síntese de protótipos a filtros solares derivados de tal estrutura.

5.5.3- Espectroscopia no IV

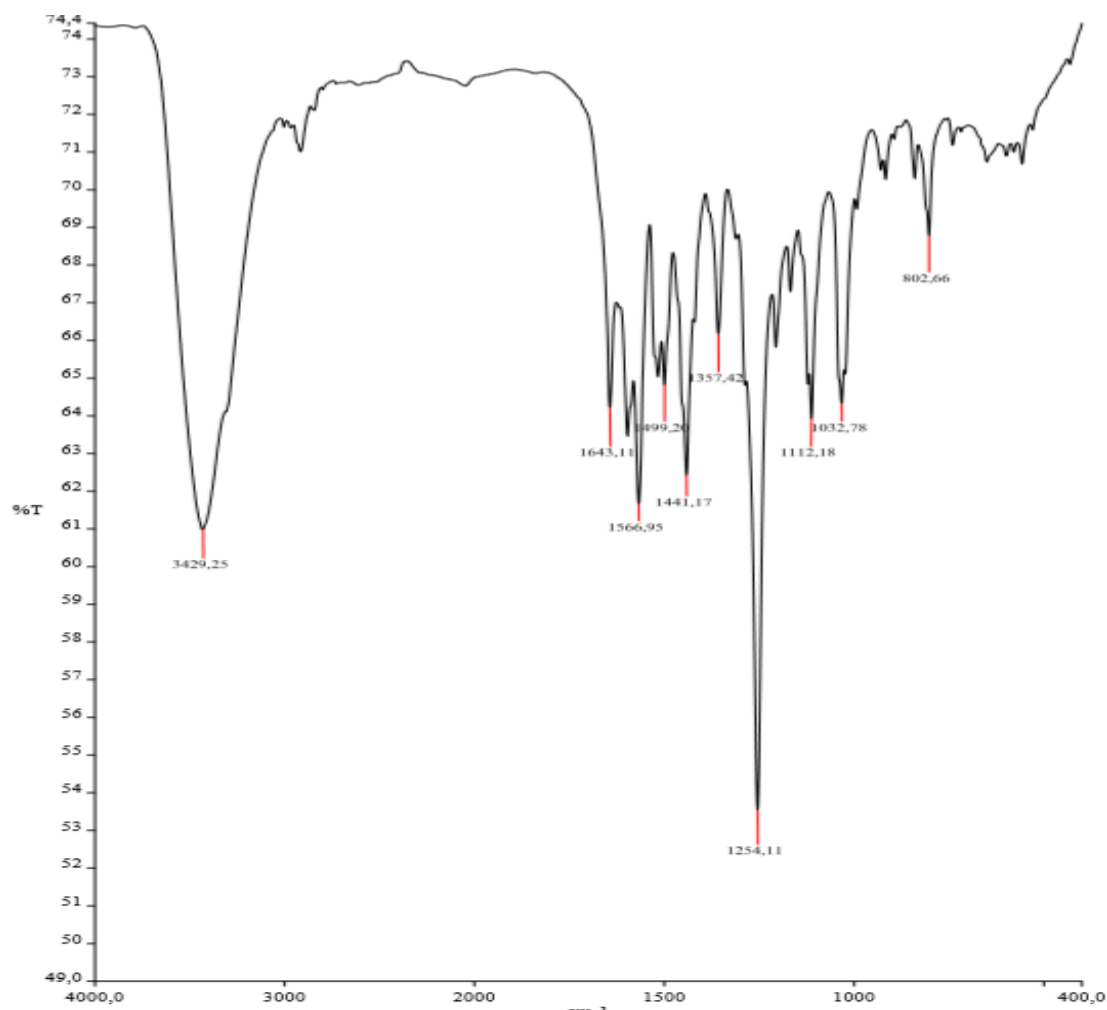


Figura 5.25 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM249

Tabela 5.18 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM249

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v O-H aromático	3429,25
v C=O α,β- insaturado	1643,11
v -C=C- aromático	1566,95 e 1441,17
v C-O aromático	~1270
v C-O fenólico	1112,18
V C-O éter	1254,11

A exemplo do discutido nas estruturas anteriores, aqui na figura 5.25 e tabela 5.18, são mencionados os principais grupos funcionais via espectrometria no IV

5.6 – LQFM 189

5.6.1 – Espectroscopia de RMN

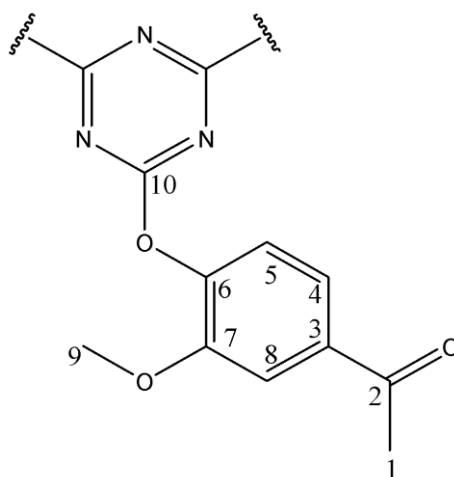


Figura 5.26 – Estrutura do composto LQFM189

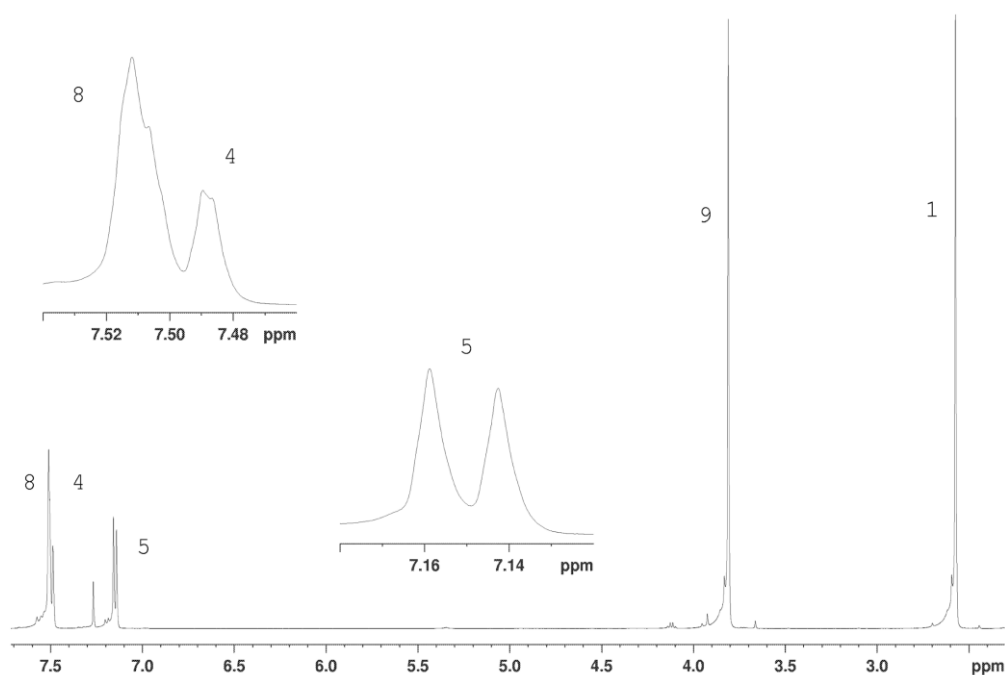


Figura 5.27 – Espectro ^1H unidimensional de RMN do composto LQFM189

Tabela 5.19 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM189

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
1	2,57; (s)	26,7
2	-	196,7
3	-	136,4
4	7,49; (d; 8,27)	111,9
5	7,15; (d; 8,27)	122,4
6	-	144,7
7	-	151,5
8	7,51; (s)	122,0
9	3,81; (s)	56,2
10	-	173,5

Na caracterização da estrutura foi evidenciado alguns fatos que identificam a estrutura proposta, entre elas está a não identificação do hidrogênio em δ 9,97, proveniente da hidroxila fenólica do reagente. A desblindagem do hidrogênio 5, devido ao fato do oxigênio fenólico, antes ligado ao hidrogênio, estar ligado a carbono aromático (sp^2) ligado a dois nitrogênios e também ao surgimento de sinal em δ 173,5, que demonstra a existência do carbono da triazina, evidenciando que houve o ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio ao carbono.

Tabela 5.20 – Comparativo de dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM189 e a acetovanilona (reagente)

	Produto	Reagentes
Posição $\delta^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
5	7,15	6,85
Posição $\delta^{13}\text{C}$		R. Cetônico
10	173,5	-

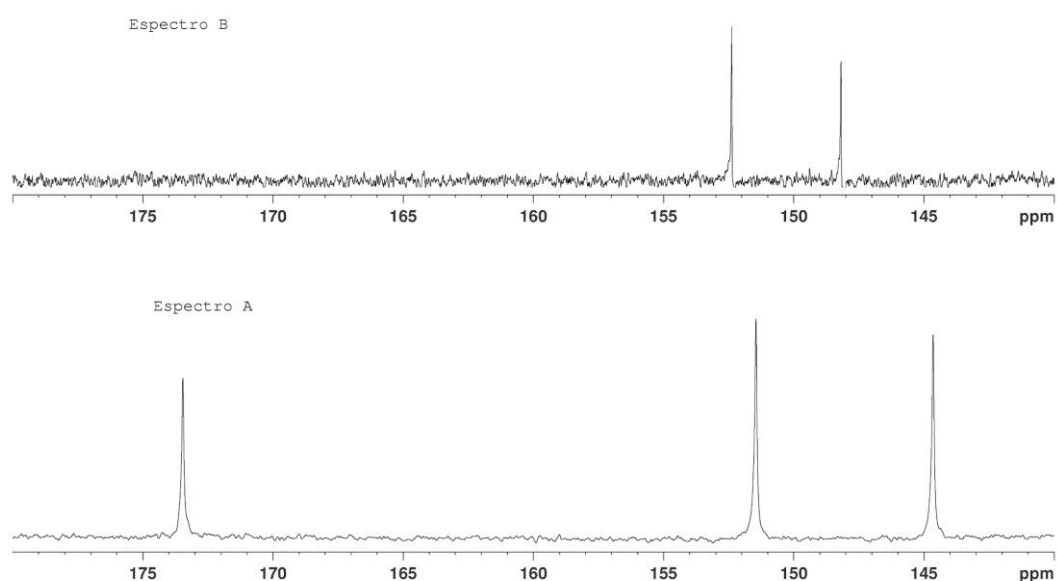


Figura 5.28 – Espectro B (Acetovanilona), Espectro A (LQFM189)

5.6.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2, segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria utilizadas.

5.6.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Para avaliar as possíveis transições eletrônicas de interesse, foi feita varreduras na região de espectro UV, entre os comprimentos de onda de 230 a 400 nm.

Foi preparado várias concentrações molares do composto LQFM189, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.29 e 5.30.

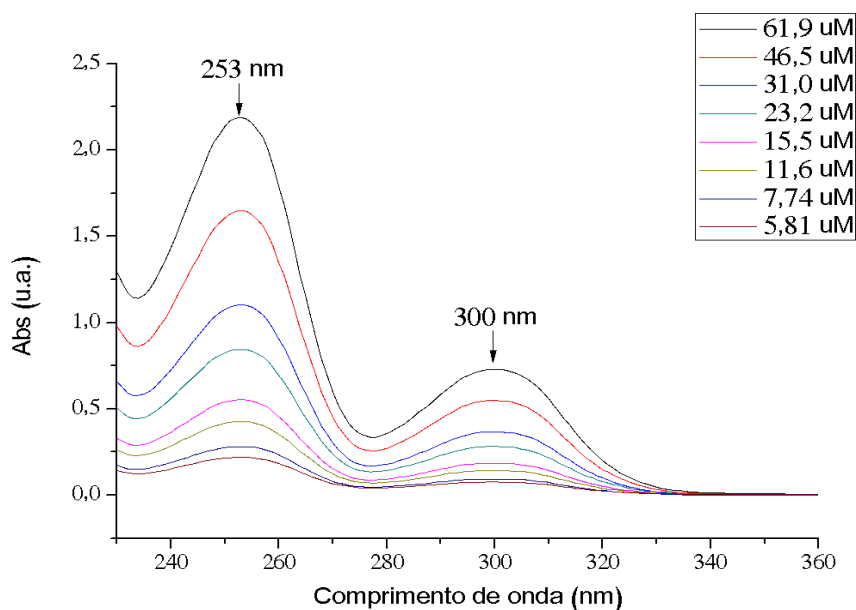


Figura 5.29 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM189

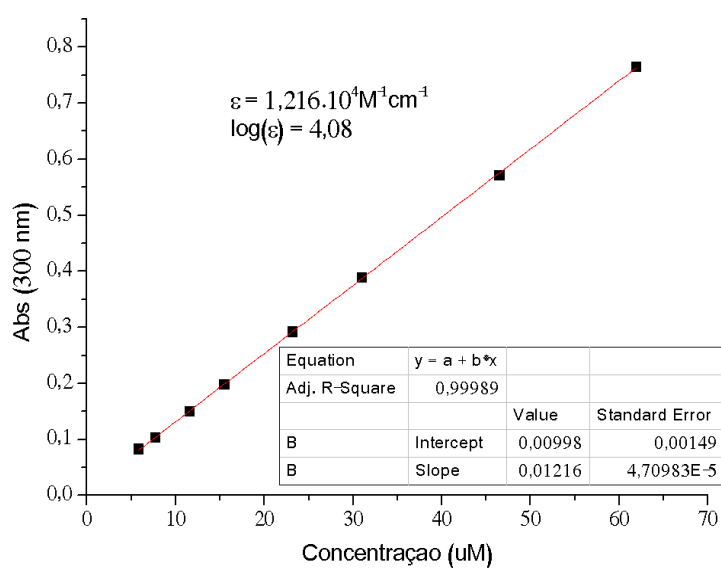


Figura 5.30 – Épsilon (ϵ), equação e curva de calibração para cálculo de absortividade molar do composto LQFM189

Na avaliação dos valores obtidos nesta metodologia, é possível a exemplo do caso anterior, ter boas expectativas visto que o composto LQFM189 apresentou ϵ em linha com o esperado, com uma massa atômica condizente com filtros solares solicitados ao mercado de hoje.

Mas dentro desta perspectiva, o real fator é encontrado no fato de que a estrutura do LQFM189 será aumentada por assim dizer, não só em massa atômica, mas também em números de ligações conjugadas, originando um outro composto, onde a absorção que se encontra em 300 nm, dentro do UVB, possa sofrer um deslocamento batocrômico, tendo assim uma absorção no UVA e com absortividade molar maior (efeito hiperacrômico).

5.6.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.21 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM189, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM189	0,673
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

O composto LQFM189 apesar de ter apresentado boa estabilidade térmica e tamanho razoável para filtro solar, seus dados referentes às absorções no UVA não são altas, visto que o composto é essencialmente um absorvedor UVB.

De modo algum os dados inviabilizam o prosseguimento do trabalho, pois as conjugações encontradas no LQFM189, são bem menos extensas do que as propostas para a estrutura final, gerando a expectativa de que tenhamos uma estrutura com absorção na região UVA, em função do deslocamento batocrômico que a inserção de conjugações possa gerar.

5.6.3- Espectroscopia no IV

Na técnica identificamos os grupos funcionais mais importantes e característicos do composto, como pode ser observado na figura 5.29 e posteriormente na tabela 5.22.

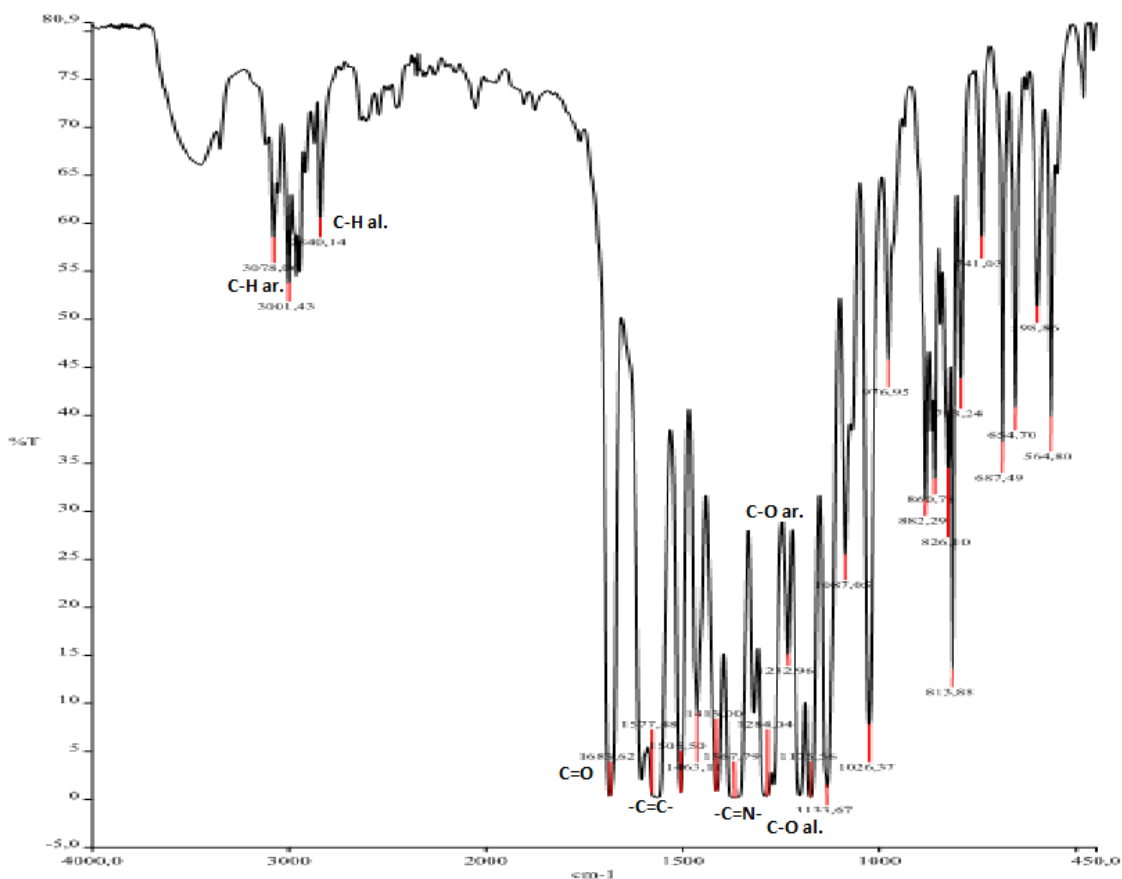


Figura 5.29 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM189

Tabela 5.22 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM189

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v =C-H aromático	3078,06 e 3001,43
v -C-H alifático	2840,14
v C=O α,β- insaturado	1683,62
v -C=C- aromático	1577,48 e 1505,50
v C=N- aromático	1367,79
v C-O aromático	1284,04
v C-O fenólico	1175,56

Apesar de o espectro de IV, apresentar várias outras informações, coletamos apenas as principais absorções que julgamos ser suficientes na contribuição da caracterização dos compostos.

5.6.4- Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Termo-Diferencial (DTA)

Com o intuito de verificar a estabilidade térmica do material, o composto LQFM189 foi submetido a análise de TG/DTA, com rampa de aquecimento a 5°C/min., em atmosfera de ar sintético até 700°C.

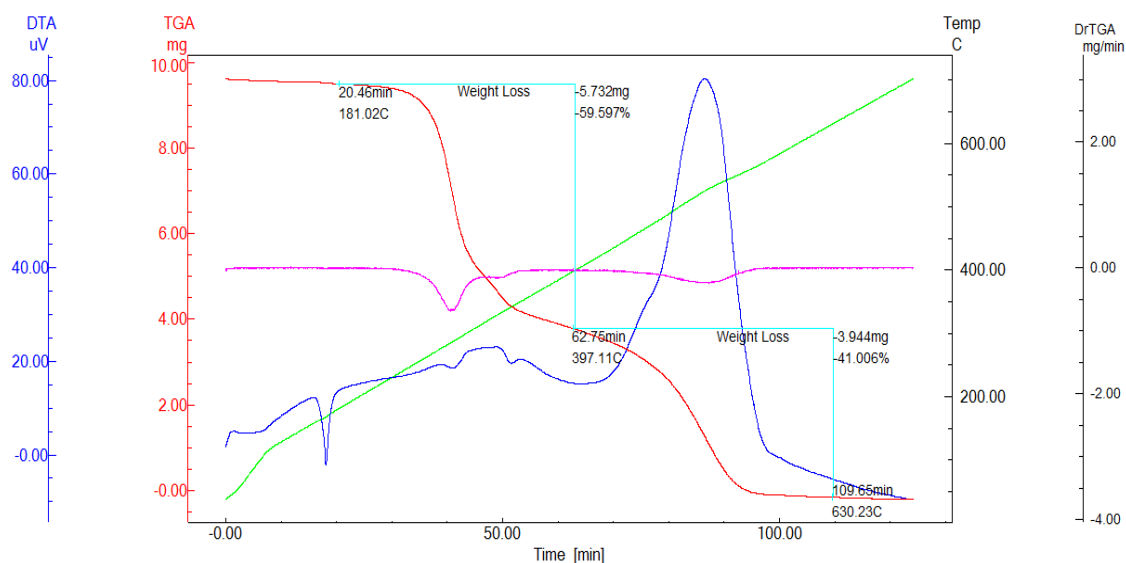


Figura 5.30 – Curvas de TG, dTG e DTA do composto LQFM189

De acordo com a curva de TG, é possível observar uma perda de massa de aproximadamente 1,2% até os 180°C, sugerindo uma perda de água por volatilização, como pode ser verificado ao observar um pico endotérmico no DTA na mesma faixa de temperatura.

Próximo aos 200°C temos início o processo de degradação da amostra que se estende até próximo aos 400°C, originando perda de 59,59% da massa total, sendo confirmada pela curva de dTG e banda exotérmica na DTA na mesma faixa de temperatura. Perto dos 400°C até 600°C, temos pico exotérmico na DTA, evidenciando mais uma perda de massa na TG, equivalente a 41% da massa total, onde tal perda é confirmada pela dTG em mesma faixa de temperatura, onde temos a degradação total da amostra.

É possível concluir que o composto LQFM189, pode ser considerado estável até temperaturas próximas a 180°C, onde a partir daí inicia se processos de degradação. Tal análise reforça as boas expectativas do trabalho, pois os filtros planejados possuem núcleos derivados deste composto, sugerindo assim estabilidade das ligações C-O entre o núcleo triazínico e a acetofenona em questão.

5.7 – LQFM250

5.7.1 – Espectroscopia de RMN

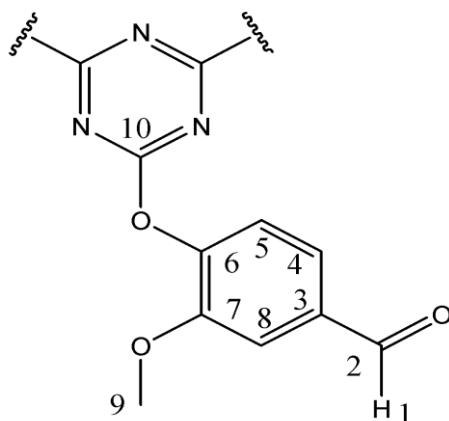


Figura 5.31 – Estrutura do composto LQFM250

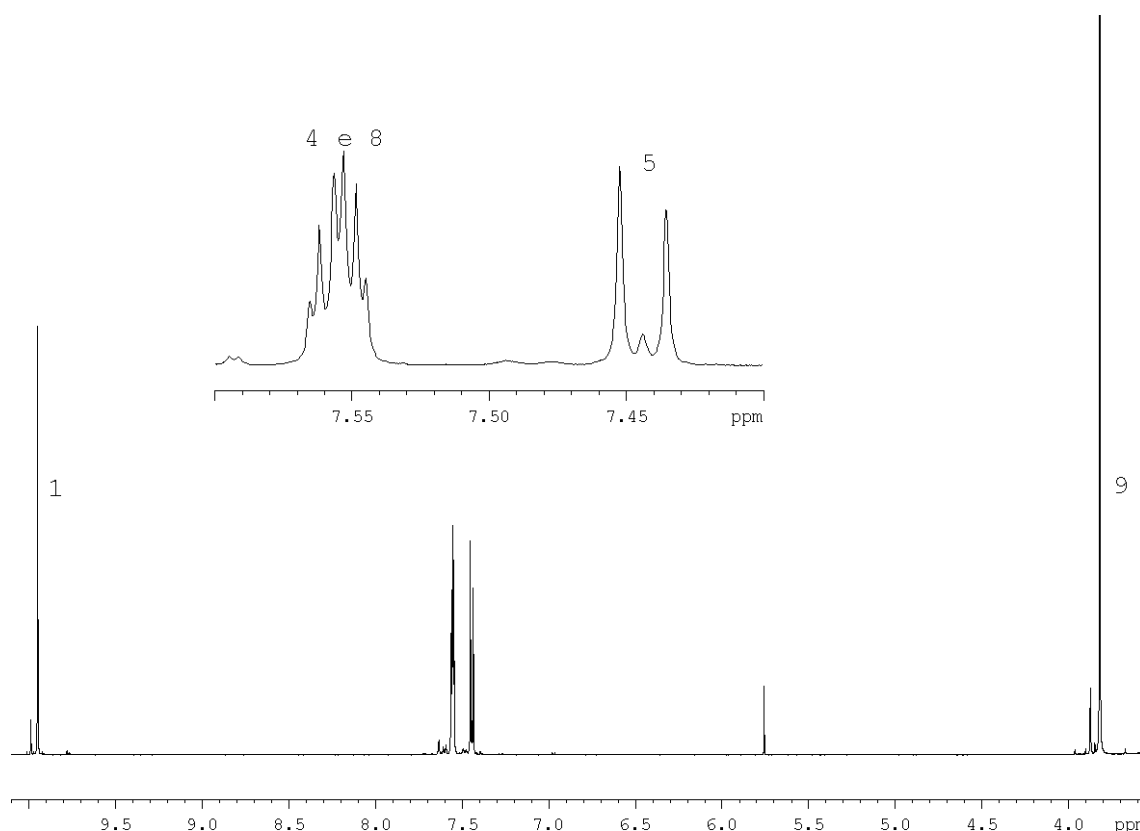


Figura 5.32 – Espectro ¹H unidimensional de RMN do composto LQFM250

A caracterização da estrutura em questão via espectroscopia de RMN é relativamente fácil devido ao seu número diminuto de hidrogênios detectáveis, deste modo é evidenciado a síntese do composto pelas seguintes condições: A não detecção de hidrogênio da hidroxila fenólica presente na vanilina (reagente da reação), que possivelmente apareceria na região entre δ 5,0 e 6,0, sugerindo

assim que a reação de substituição nucleofílica aromática foi processada; as integrais são perfeitamente compatíveis com a estrutura proposta e conforme demonstrada na figura 5.33 o surgimento de carbono na região de δ 173,4 compatível com o carbono triazínico, evidenciando assim a substituição do cloro presente na triazina pela estrutura desprotonada da vanilina.

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$	Int. $\delta^1\text{H}$
1	9,95; (s)	-	1
2	-	192,5	-
3	-	136	-
4	7,57; (m)	124	2,083
5	7,44; (d; 8,14)	123,6	1,018
6	-	145	-
7	-	151,9	-
8	7,57; (m)	112,7	2,083
9	3,83; (s)	56,8	3,248
10	-	173,4	-

Tabela 5.23 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM250

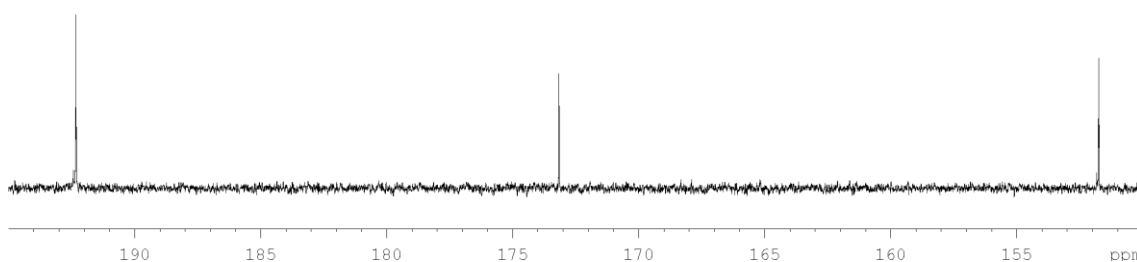


Figura 5.33 – Espectro ^{13}C unidimensional de RMN do composto LQFM250

5.7.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.7.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Para avaliarmos as possíveis transições eletrônicas de interesse, fez-se varreduras na região de espectro UV, entre os comprimentos de onda de 230 a 400 nm.

Foi-se preparada várias concentrações molares do composto LQFM250, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.34 e 5.35.

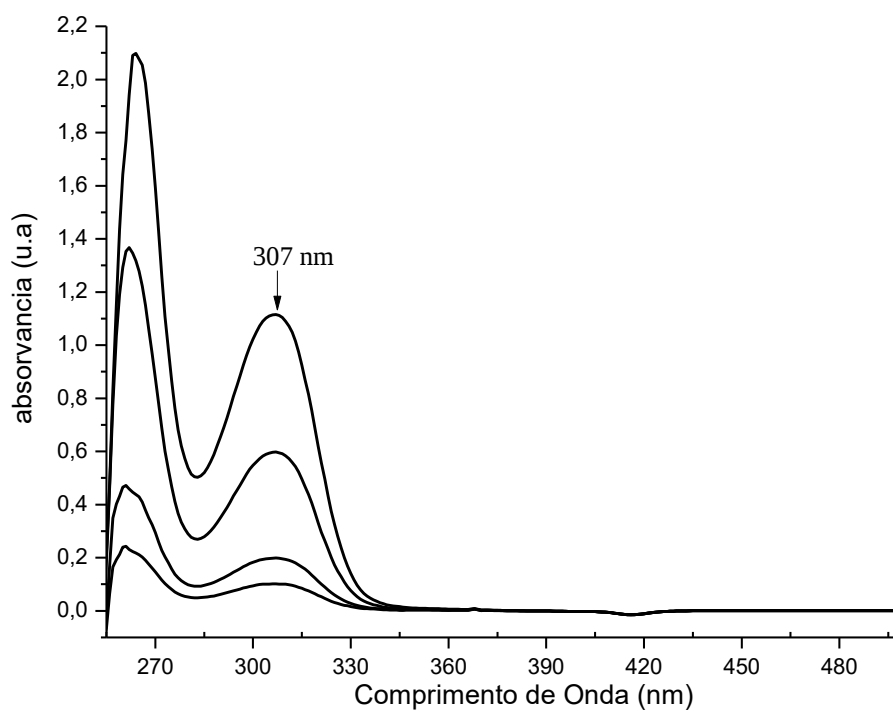


Figura 5.34 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM250

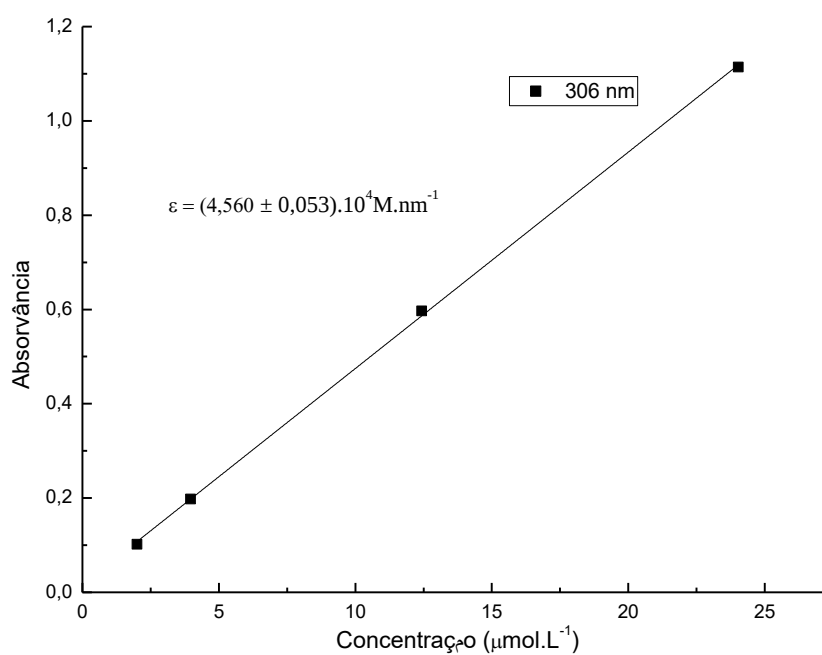


Figura 5.35 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absortividade molar do composto LQFM250

A estrutura LQFM250 apresentou relevante absortividade molar (ϵ), $4,56 \times 10^4 \text{ L/M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, com uma absorção máxima em 306 nm, possibilitando absorção no UVB.

Apesar de não apresentar bandas largas favorecendo a maiores absorções em outros comprimentos, esta estrutura serve de base neste trabalho para a síntese de outras estruturas maiores que apresentaram efeitos batocrômico e hiperocrômico em relação ao LQFM250, sendo assim pertinente o estudo desta estrutura.

5.7.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.24 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM250, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM250	3,48
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

O composto LQFM250 apresentou um bom FPUVB, sendo essencialmente um absorvedor UVB, como é visualizado em seu espectro de absorção

5.7.3- Espectroscopia no IV

Na técnica de espectroscopia de IV, conforme figuras abaixo, foram identificados os principais grupos funcionais para a contribuição na caracterização do composto.

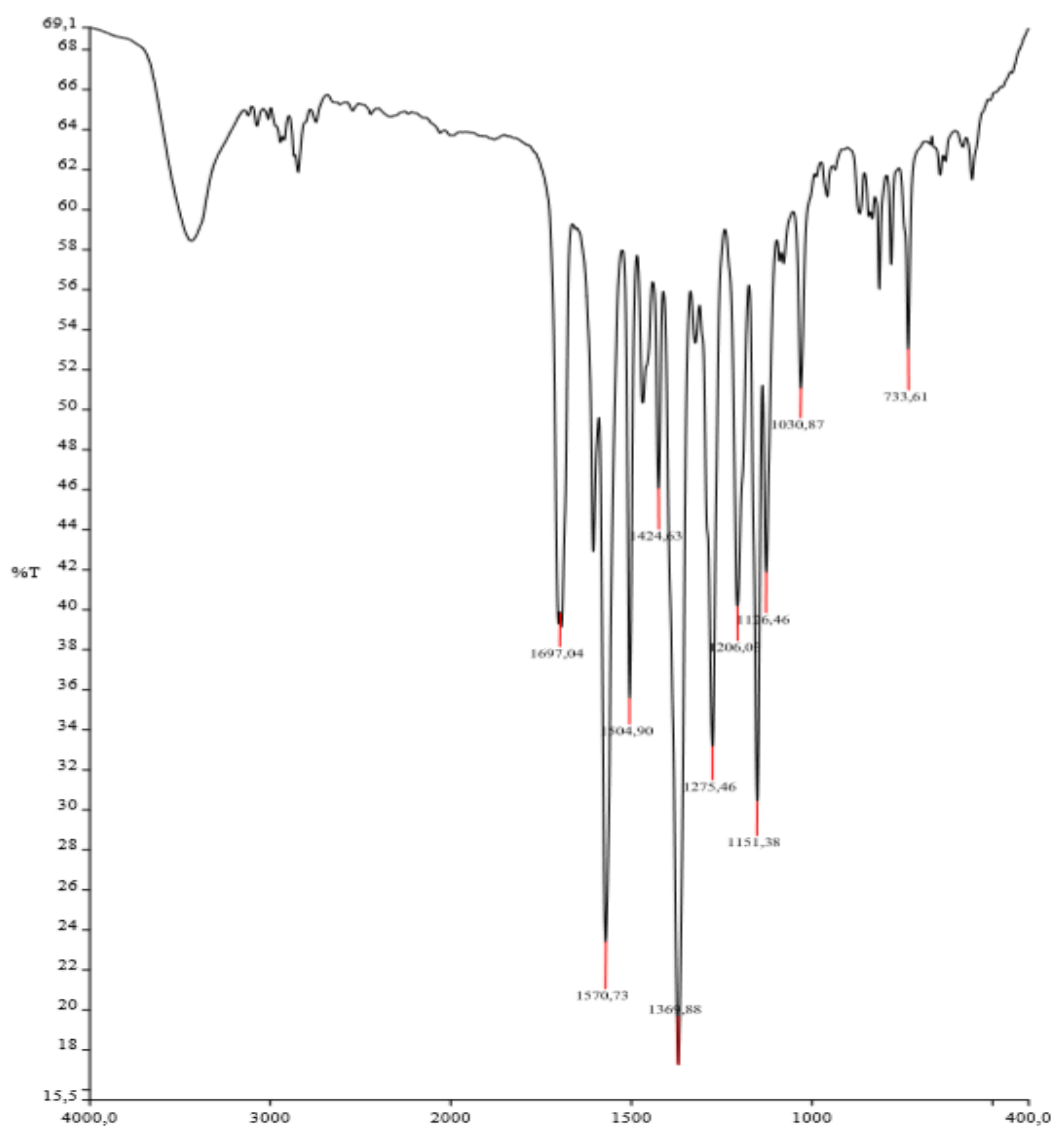


Figura 5.36 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM250

Tabela 5.25 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM250

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v C=O α,β - insaturado	1697,08
v -C=C- aromático	1504,42 e 1424,42
v C=N- aromático	1570,09
v C-O aromático	1275,69
v C-O fenólico	1151,42

Apesar do espectro de IV apresentar várias outras informações, julgamos colocar as mais relevantes e de caráter diagnóstico na contribuição da elucidação da estrutura.

5.7.4- Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Termo-Diferencial (DTA)

Na curva de TG e DTA obtivemos dados sobre a característica e estabilidade do composto. Por volta de 200°C o composto teve perda de massa equivalente a aproximadamente 4,70%, compatível com perda de água adsorvida na amostra, sendo evidenciado pelo pico endotérmico na curva de DTA na mesma região.

Após os 200°C até próximo às 393°C tivemos como evidenciado pela TG uma grande perda de massa equivalente a quase 46% da amostra e em temperaturas acima de 400°C um grande pico exotérmico com perda de massa próximo a 49% da amostra evidenciado forte degradação nessa região de temperatura.

Portanto com os dados obtidos na análise termogravimétrica, podemos concluir que o composto analisado é estável termicamente para a faixa que se pretende utilizar, visto que as temperaturas de início de degradação são bem superiores a 75-80°C que são as temperaturas máximas utilizadas no processo fabril.

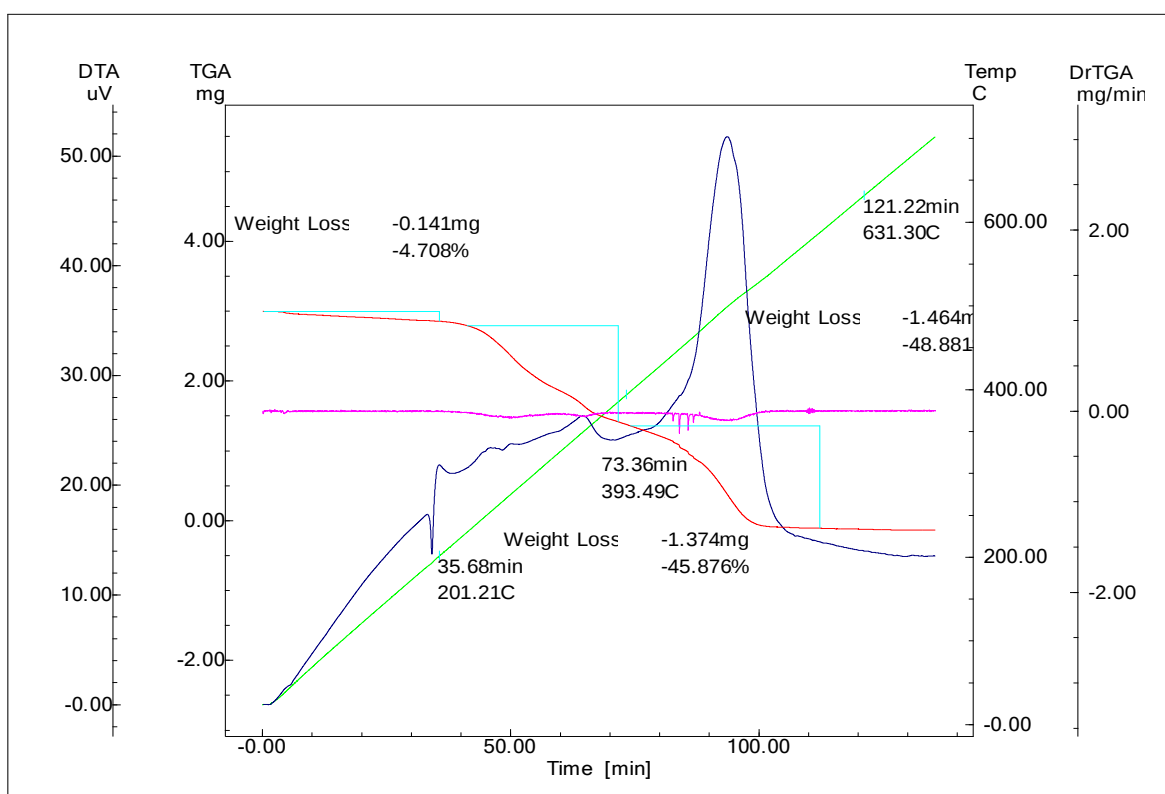


Figura 5.37 – Curvas de TG, dTG e DTA do composto LQFM250

5.8 – LQFM251

5.8.1 – Espectroscopia de RMN

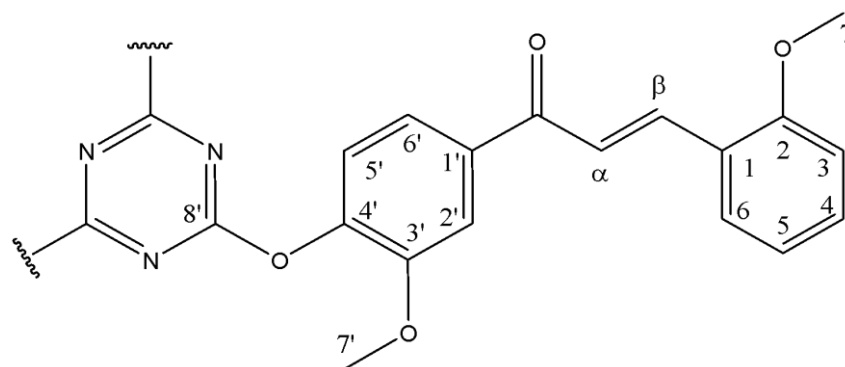


Figura 5.38 – Estrutura do composto LQFM251

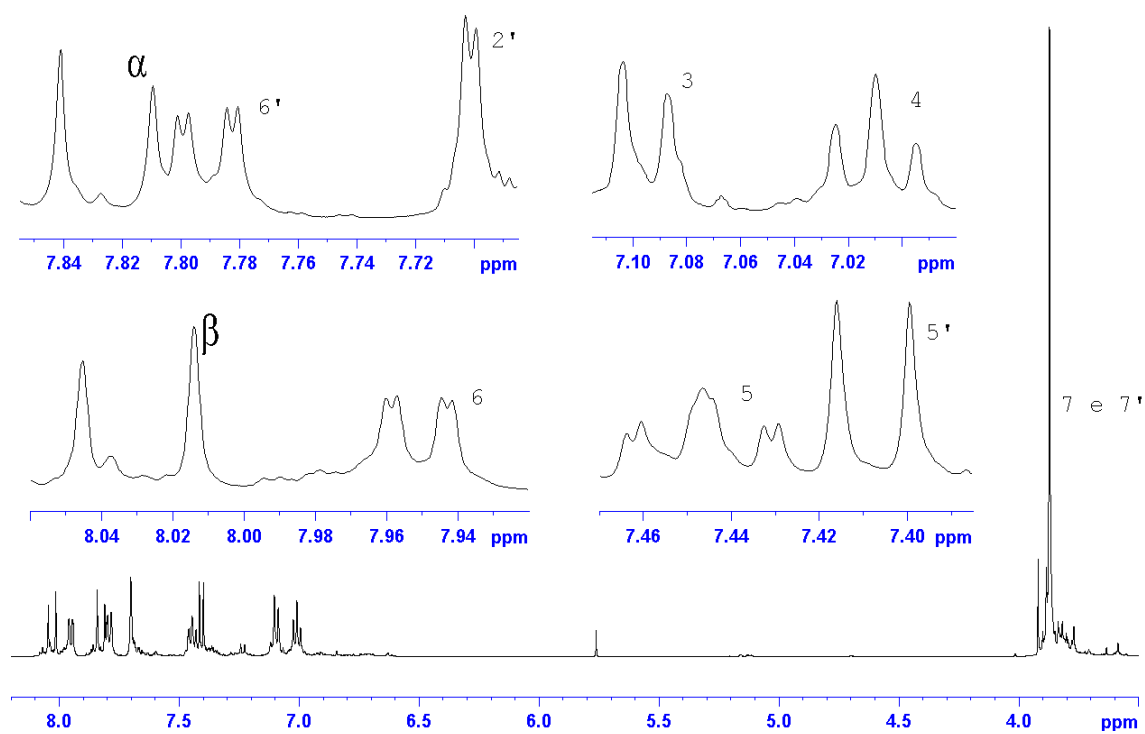


Figura 5.39 – Espectro ^1H unidimensional de RMN do composto LQFM251

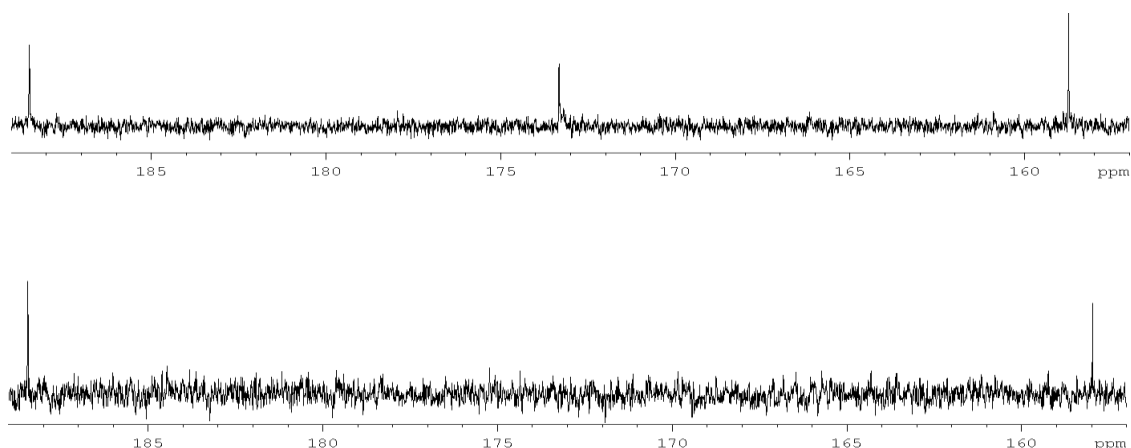


Figura 5.40 – Espectros comparativos de ^{13}C unidimensional de RMN do composto LQFM191 e 251

Tabela 5.26 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do composto LQFM251

Posição	^1H ; (Multipli.; J Hz)	^{13}C
C=O	-	188,53
α	7,82; (d; 15,90)	121,10
β	8,03; (d; 15,90)	139,23
1	-	137,42
2	-	158,75
3	7,09; (d; 7,9)	112,2
4	7,00; (t; 7,9)	132,76
5	7,44; (dt; 7,9 e 1,8)	121,94
6	7,95; (dd; 7,9 e 1,8)	129,00
7	3,87; (s)	56,15
1'	-	121,92
2'	7,70; (d; 1,9)	112,84
3'	-	151,39
4'	-	144,00
5'	7,40; (d; 8,3)	151,28
6'	7,79; (dd; 8,3 e 1,9)	123,35
7'	3,87; (s)	56,66
8'	-	173,45

A caracterização via espectrometria de RMN para este composto, segue as mesmas premissas das identificações das chalconas anteriores, onde temos como principais pontos a identificação dos prótons ligados aos carbonos α , β insaturados conjugados a carbonila. Estes pontos α , β se encontram nas regiões de δ 7,82 e 8,03 respectivamente e se apresentam como dubletos com acoplamento de 15,90 Hz, dados característicos para prótons em tais regiões.

No anel aromático ligado a carbonila (proveniente da acetofenona) tem se um sistema com os prótons 2',5' e 6' na região de 7,70, 7,40 e 7,79 ppm, se apresentando como dubleto, dubleto e duplo dubleto com acoplamentos de 8,3 e 1,9 hz respectivamente, condizentes com o esperado para a estrutura.

Para o espectro de ^{13}C temos como dado conclusivo o carbono triazínico, na região de 173,45 ppm, além disso, observamos no experimento de acoplamento ^1H - ^{13}C a múltiplas ligações (HMBC) o acoplamento do carbono triazínico com o hidrogênio 5'. Todas essas informações podem ser constatadas nas figuras 5.39, 5.40 e 5.41

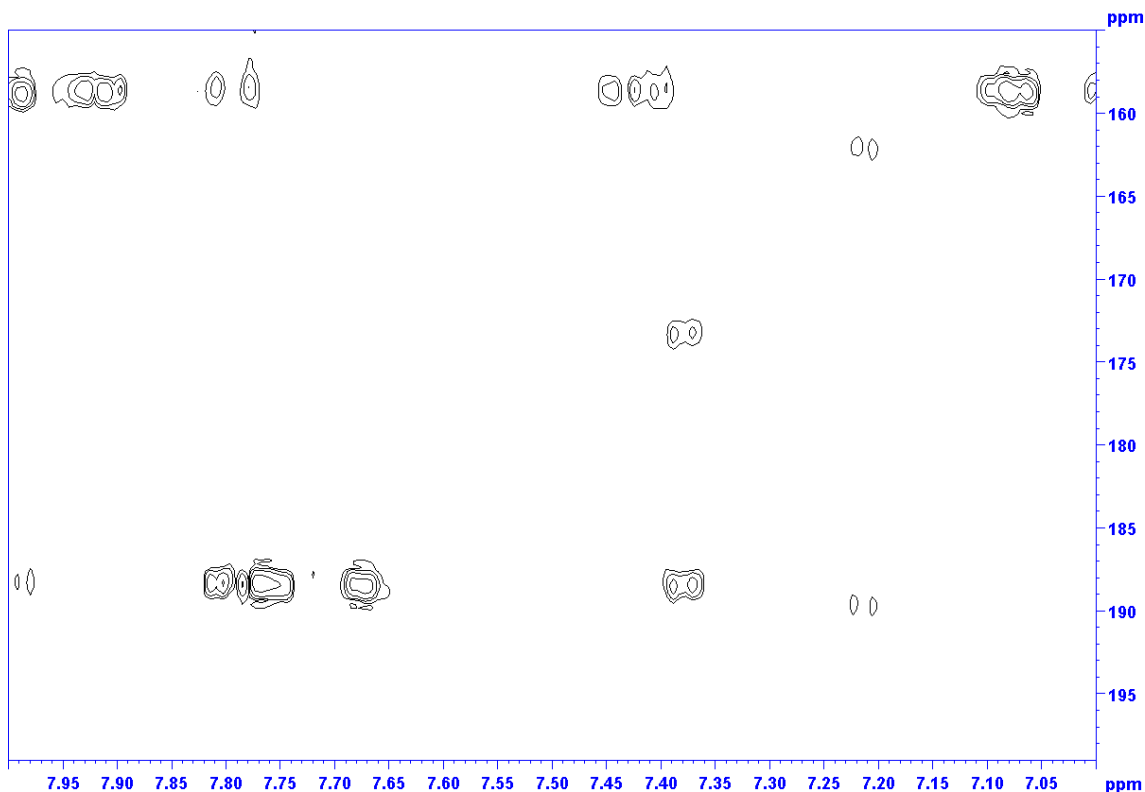


Figura 5.41 – Espectro bidimensional de RMN do composto LQFM251

5.8.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.8.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Avaliando as possíveis transições eletrônicas de interesse, fez-se varreduras na região de espectro UV, entre os comprimentos de onda de 230 a 400 nm.

Foi preparado várias concentrações molares do composto LQFM251, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.42 e 5.43.

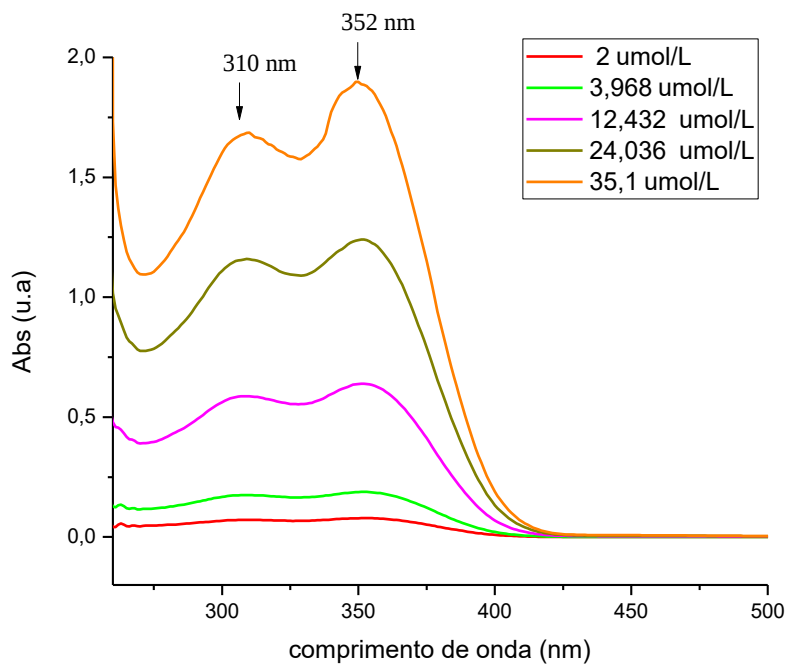


Figura 5.42 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM251

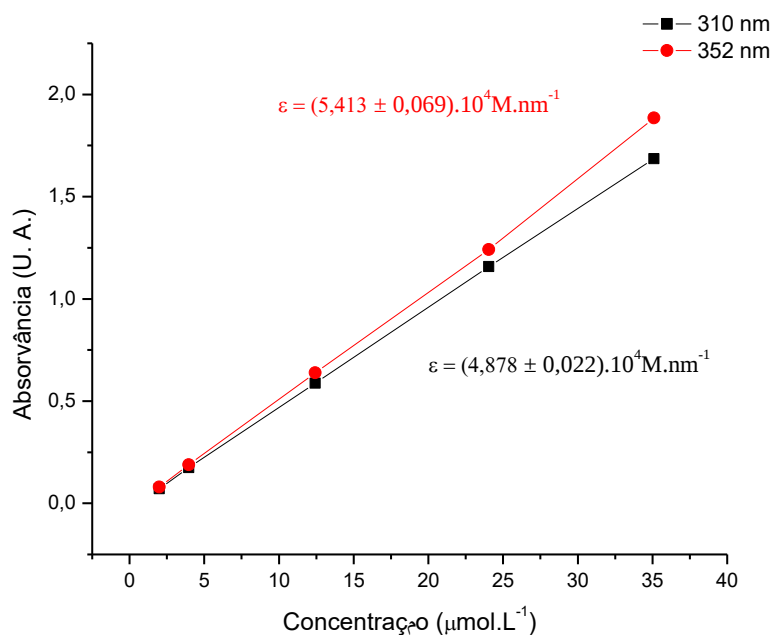


Figura 5.43 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absorvidade molar do composto LQFM251

O composto LQFM251 apresentou excelente absorvidade tanto na região do UVA, quanto UVB, alcançando valores de $4,87 \times 10^4$ e $5,41 \times 10^4$ $\text{L} \cdot \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ em 310 e 352 nm respectivamente, favorecendo que a estrutura possa absorver de forma eficiente tanto na região do UVA, quanto UVB, não só em

função de suas absortividades máximas, mas também pelas grandes bandas de absorção observadas entre 280 a 400 nm, cobrindo todo o espectro do UVA e UVB.

5.8.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.27 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM251, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM251	1,84
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

Com um bom FPUVB, o composto LQFM251 pode se apresentar como um bom protótipo para esta região, devido ao fato de ter bandas de absorção bastante pronunciadas, onde já na faixa do UVB mostrou um bom resultado, esperando assim resultado melhores no UVA.

5.8.3- Espectroscopia no IV

Na contribuição para a caracterização via espectrometria no IV, foram demonstrados de acordo com a figura abaixo os dados de estiramento mais relevantes.

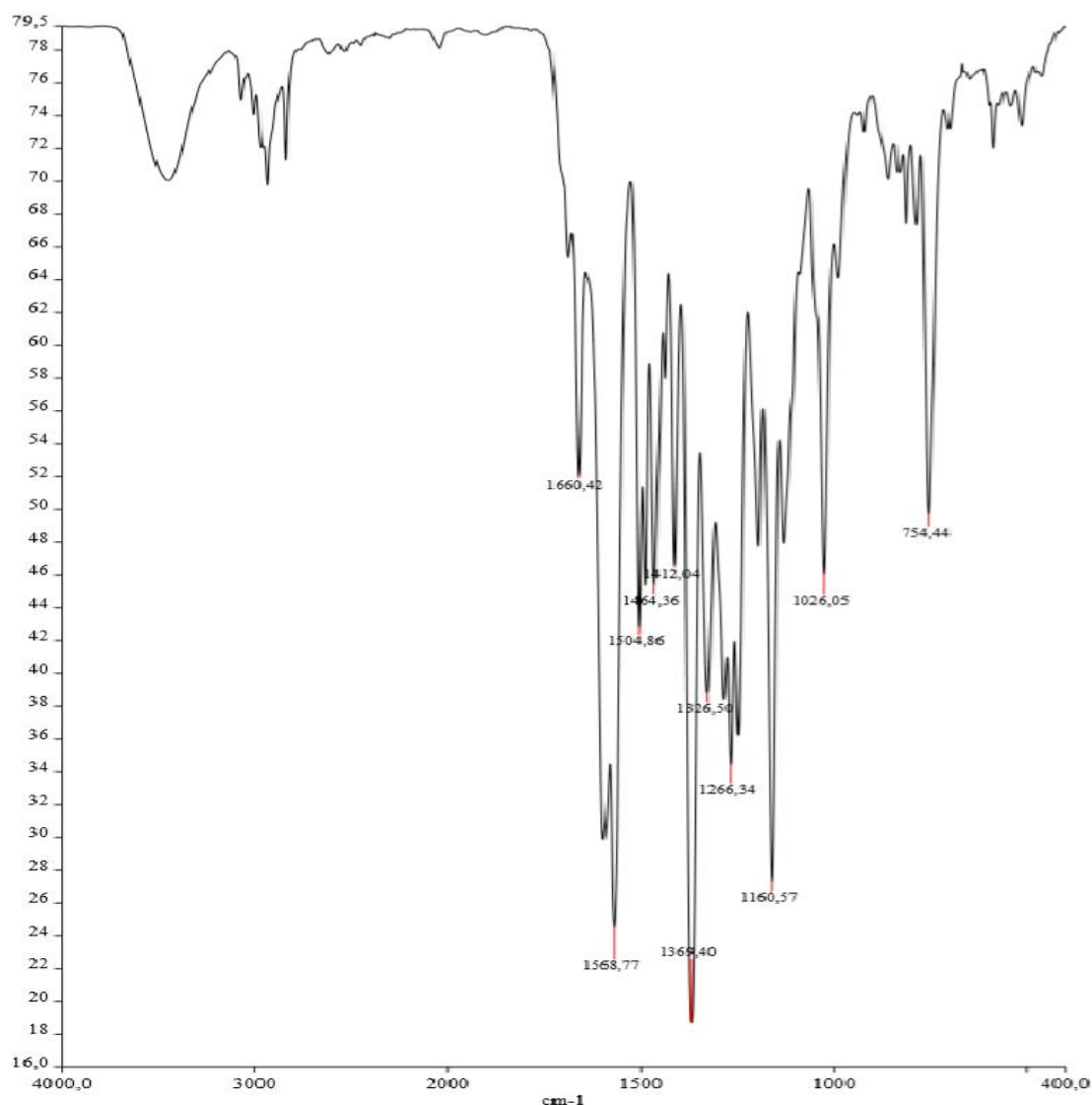


Figura 5.44 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM251

Tabela 5.28 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM251

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v C=O α,β - insaturado	1660,42
V -C=N-	~1575
v -C=C- aromático	1568,77 e 1369,4
v C-O aromático	1266,27
v C-O fenólico	1160,57

Côncio de que o espectro de IV possui mais informações, foram na tabela 5.28 adicionados os que contribuem para um diagnóstico mais preciso da estrutura como estiramentos característicos aos grupos funcionais pertencentes à estrutura.

5.8.4- Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Termo-Diferencial (DTA)

Na verificação da estabilidade térmica pela confecção da curva de TG e DTA, foi observado que até por volta de 135°C houve uma pequena perda de massa no valor de 2,68% da amostra, que pode ser atribuída a perda de água adsorvida na amostra.

Acima de 150°C foi observado duas perdas de massa bastante acentuadas, uma que vai até por volta de 415°C com perda de massa de aproximadamente 47% da massa total e a última que vai até por volta de 650°C e apresenta um grande pico exotérmico na curva de DTA consumindo por volta de 50% da massa total.

Diante das curvas de TG e DTA, pode se concluir que o trímico em questão é suficientemente estável termicamente na faixa de temperatura proposta para a utilização do mesmo, que vai por volta de 75-80°C.

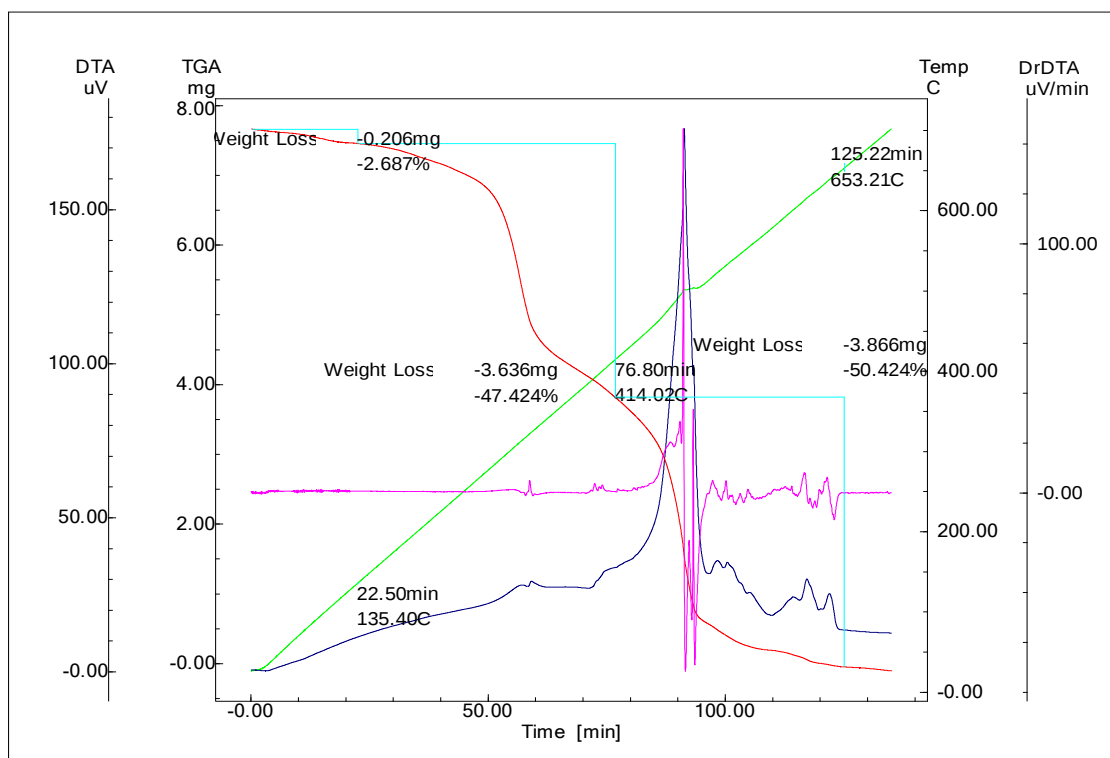


Figura 5.45 – Curvas de TG, dTG e DTA do composto LQFM251

5.9 – LQFM253

5.9.1 – Espectroscopia de RMN

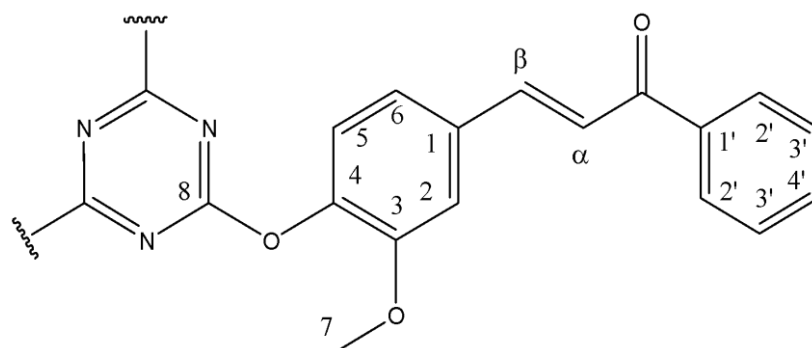


Figura 5.46 – Estrutura do composto LQFM253

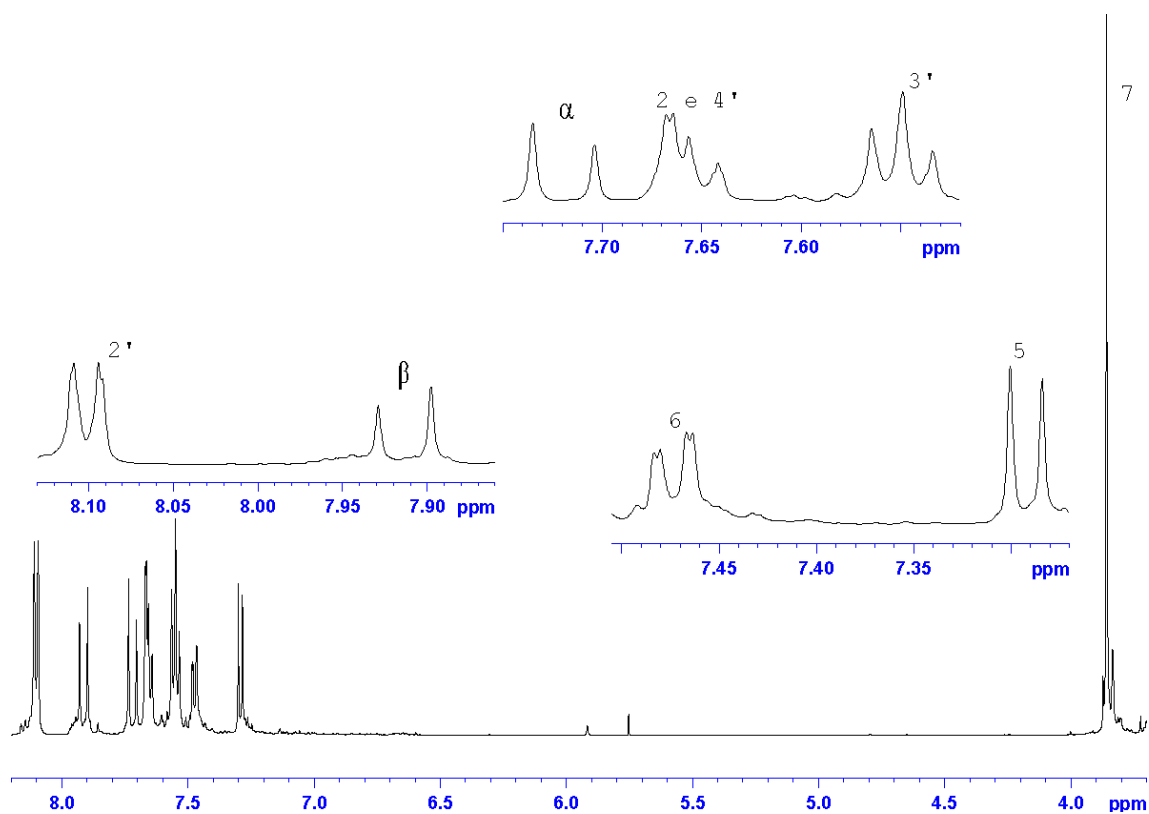


Figura 5.47 – Espectro ^1H unidimensional de RMN do composto LQFM253

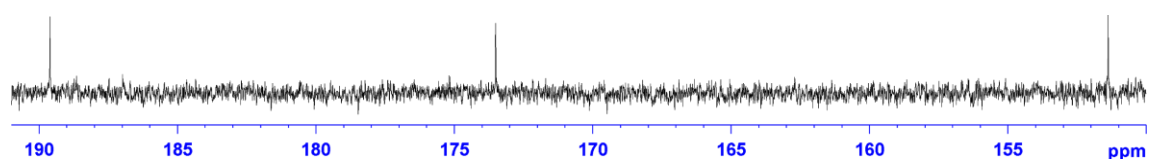


Figura 5.48 – Espectro de ^{13}C unidimensional de RMN do composto LQFM253

De igual modo a estrutura apresentada na figura 5.46, verifica se nesta estrutura os hidrogênios ligados aos carbonos α e β insaturados a carbonila com acoplamentos de 15,70 Hz, e presentes em δ 7,71 e 7,91 respectivamente.

Outro fator de grande relevância da elucidação da estrutura está na caracterização no carbono triazínico em δ 173,65 e o acoplamento do mesmo com o hidrogênio 5. Estes dados podem ser conferidos nas figuras 5.47, 5.48 e 5.49, nos espectros unidimensional de ^{13}C e no bidimensional (HMBC).

Tabela 5.29 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do composto LQFM253

Posição	$\delta^1\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$
C=O	-	189,69
α	7,71; (d; 15,70)	122,94
β	7,91; (d; 15,70)	143,81
1	-	133,58
2	7,65; (M)	113,31
3	-	151,41
4	-	142,10
5	7,29; (d; 8,0)	123,22
6	7,47; (dd; 8,0 e 1,6)	122,72
7	3,85; (s)	56,6
8	-	173,65
1'	-	138,0
2'	8,1; (d; 7,60)	129,21
3'	7,55; (t; 7,60)	128,88
4'	7,65; (m)	134,59

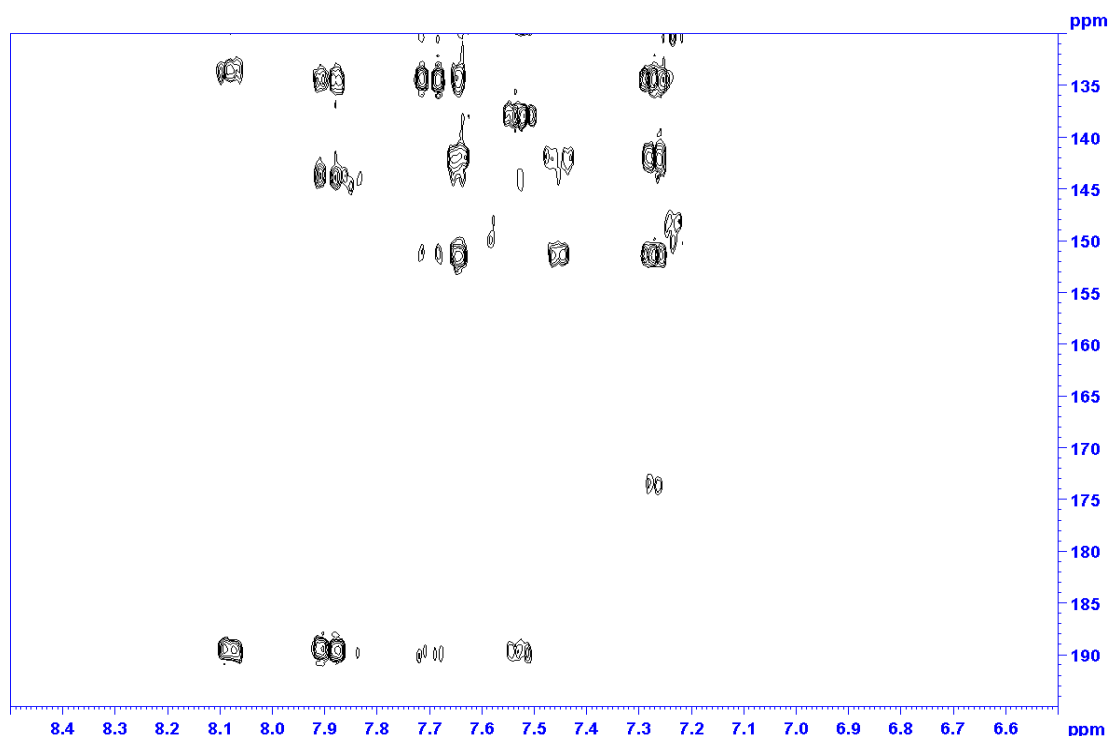


Figura 5.49 – Espectro bidimensional de RMN do composto LQFM253

5.9.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.9.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Seguindo o mesmo protocolo realizado no item 5.8.2.1, foi preparado várias concentrações molares do composto LQFM253, para cálculo da absortividade molar, como é mostrado nas figuras 5.50 e 5.51.

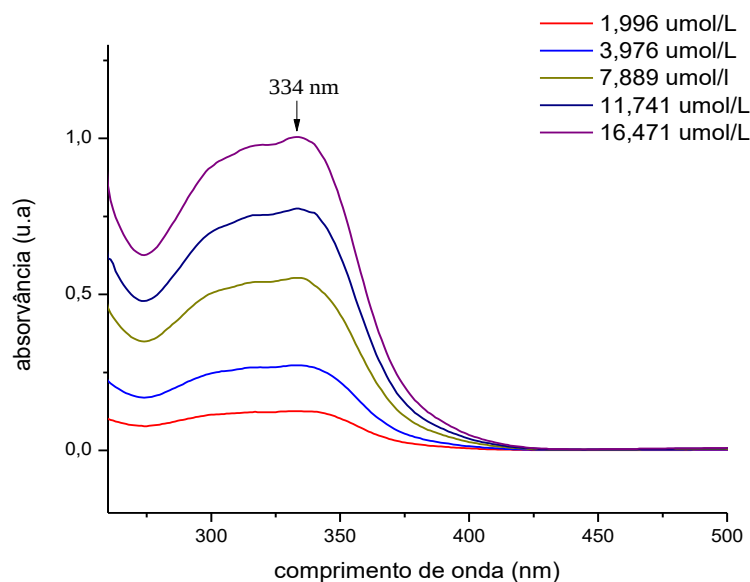


Figura 5.50 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM253

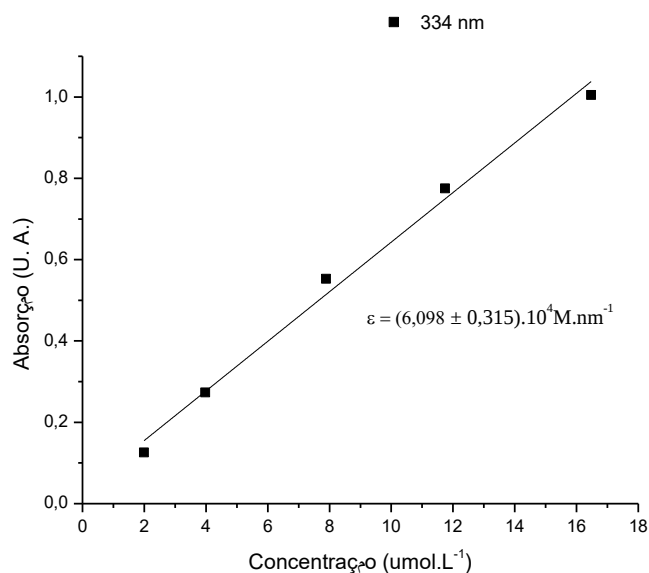


Figura 5.51 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absortividade molar do composto LQFM253

Com absorptividade molar máxima em 334 nm, o composto LQFM253, apresentou banda pronunciada desde 280 nm até aproximadamente 365 nm, obtendo ϵ de 6,09 L/M⁻¹cm⁻¹, gerando boas expectativas para que esta estrutura possa também ser um protótipo que possa ser absorvedor UVA e UVB.

5.9.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.30 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM253, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM253	2,52
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

Novamente os resultados obtidos neste procedimento demonstra que composto LQFM253, obteve FPUVB, acima dos filtros comerciais e com boa perspectiva de absorção UVA em função da pronunciada banda que cobre boa parte de toda a região do UVA.

5.9.3- Espectroscopia no IV

Na contribuição para a caracterização via espectrometria no IV, foram demonstrados de acordo com a figura 5.52 os dados de estiramento mais relevantes.

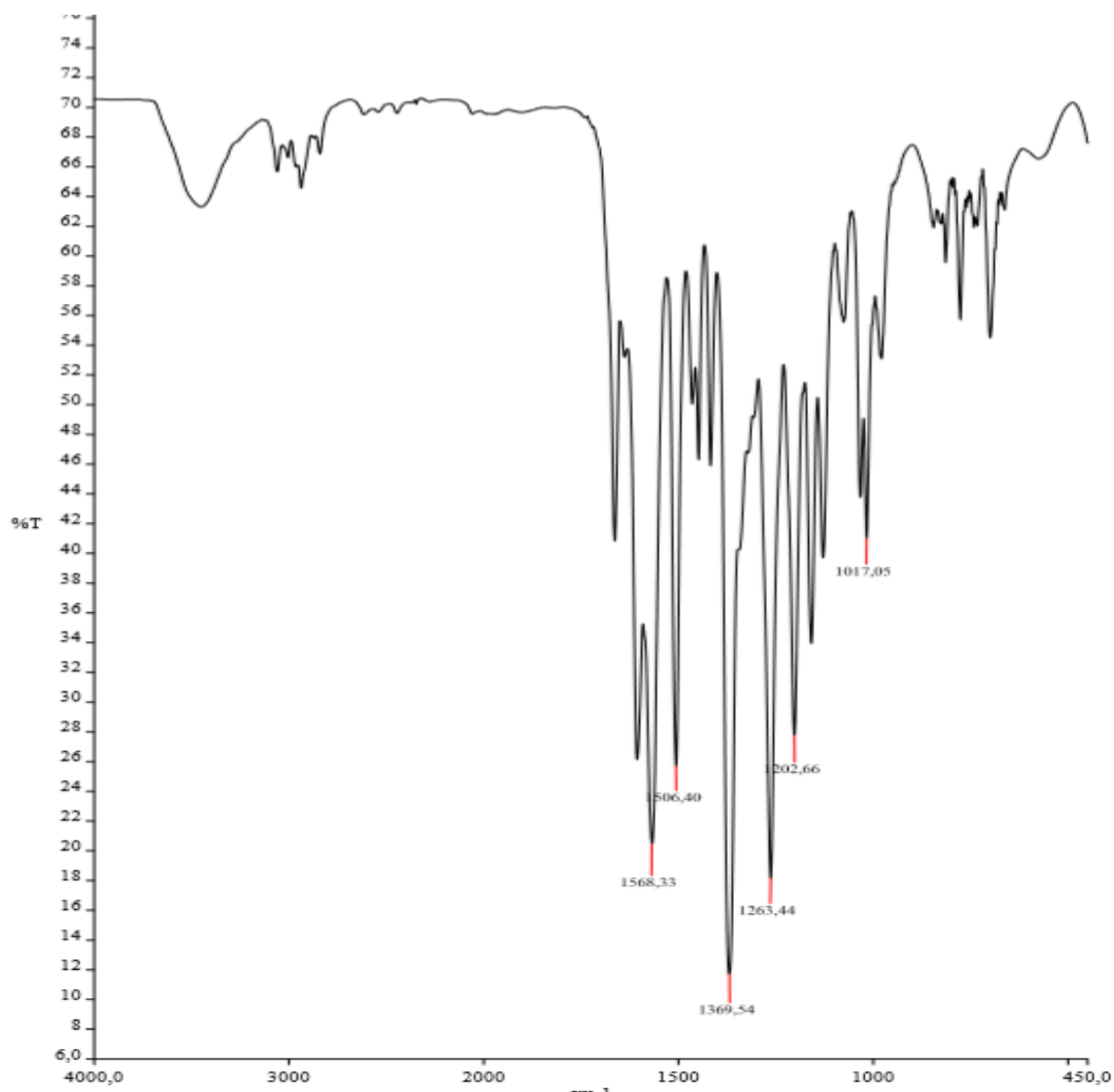


Figura 5.52 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM253

Tabela 5.31 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM253

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v C=O α,β- insaturado	~1620
V –C=N-	1568,33
v -C=C- aromático	1506,40 e 1369,54
v C-O aromático	1263,44
v C-O fenólico	1202,66

5.9.4- Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Termo-Diferencial (DTA)

Como verificado nas estruturas anteriores, na confecção da curva de TG observou-se uma perda de massa próxima a 2% até 123,38°C, perda compatível com a perda de água adsorvida na estrutura, mas a partir dessa temperatura temos perda de massa relevante perfazendo aproximadamente 54% da massa até a temperatura de 381,52°C.

Em temperaturas acima de 380°C iniciou-se um pronunciado processo exotérmico, expresso na grande banda na curva de DTA que vai próximo a 675°C, consumindo aproximadamente 40% da massa.

Conclui-se que a estrutura é estável termicamente para a temperatura que se propõe o uso seja ele fabril ou tóxico.

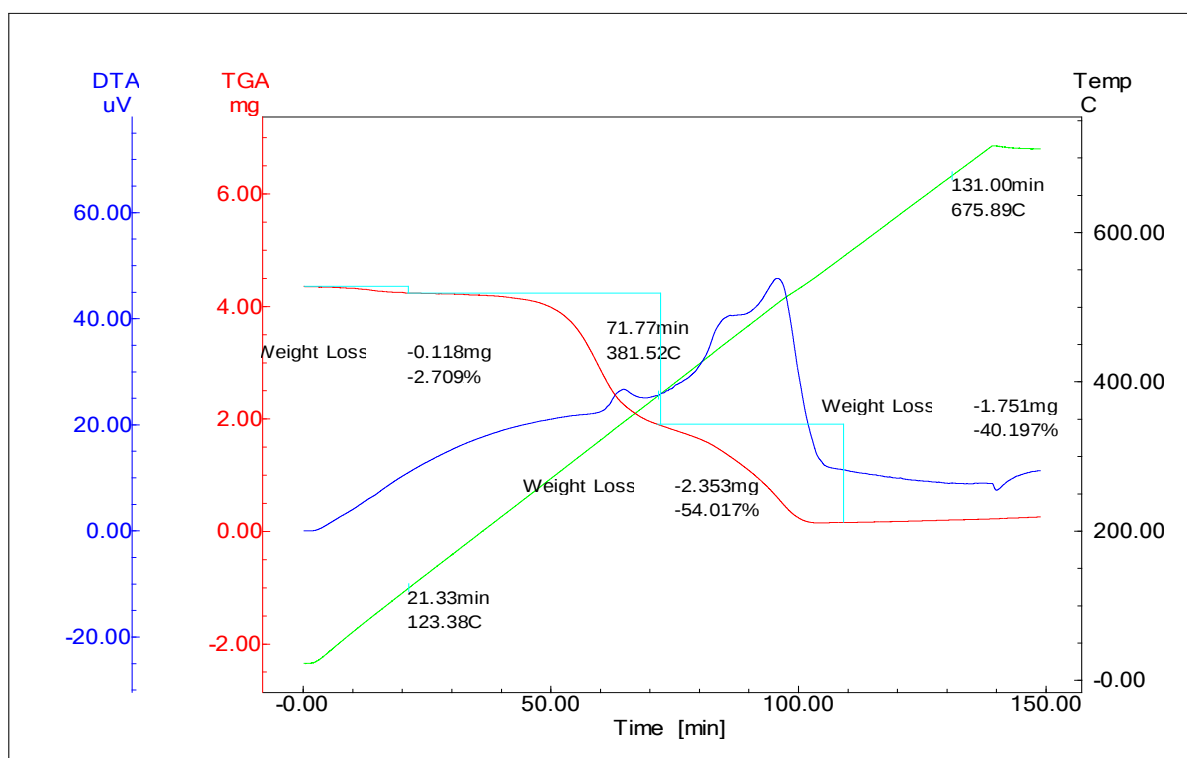


Figura 5.53 – Curvas de TG, dTG e DTA do composto LQFM253

5.10 – LQFM252

5.10.1 – Espectroscopia de RMN

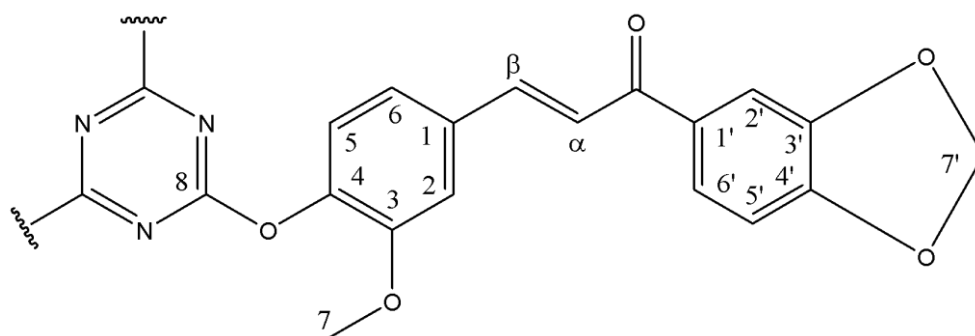


Figura 5.54 – Estrutura do composto LQFM252

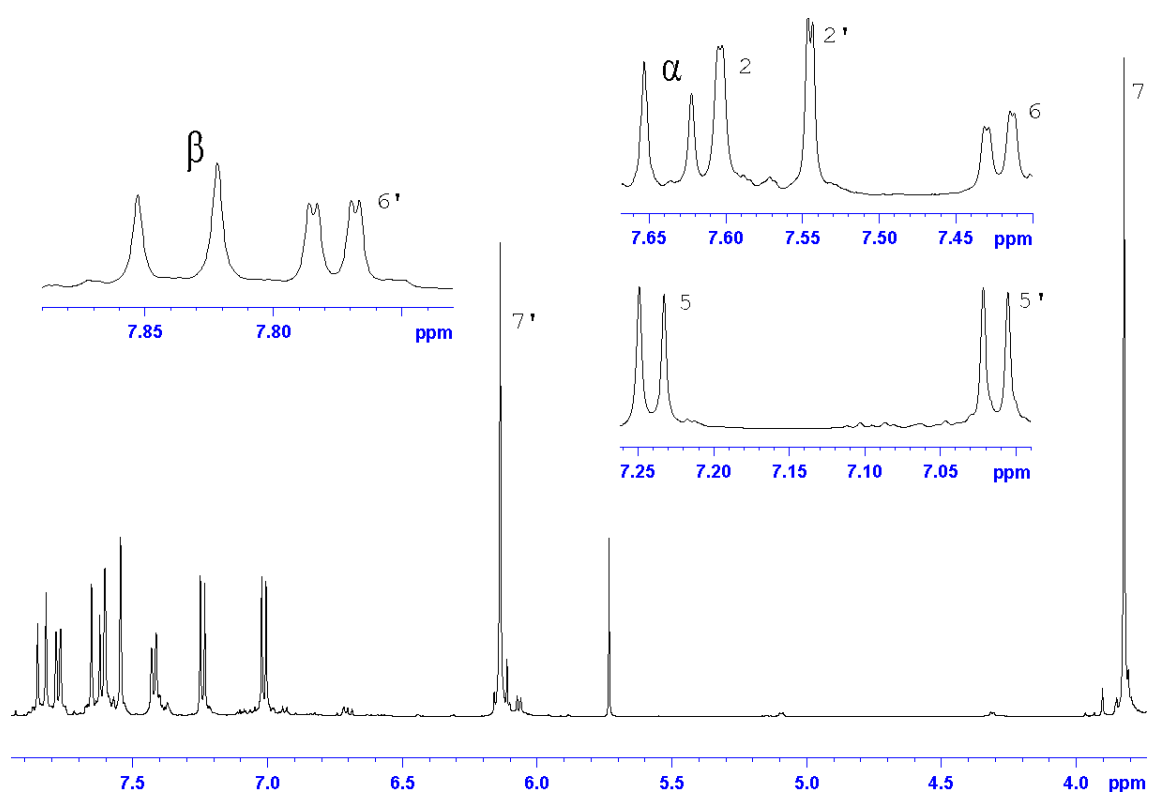


Figura 5.55 – Espectro ^1H unidimensional de RMN do composto LQFM252

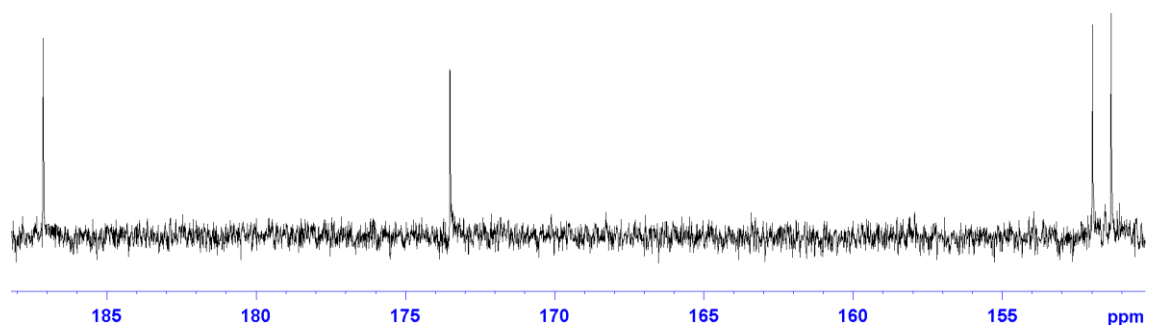


Figura 5.56 – Espectro ^{13}C unidimensional de RMN do composto LQFM252

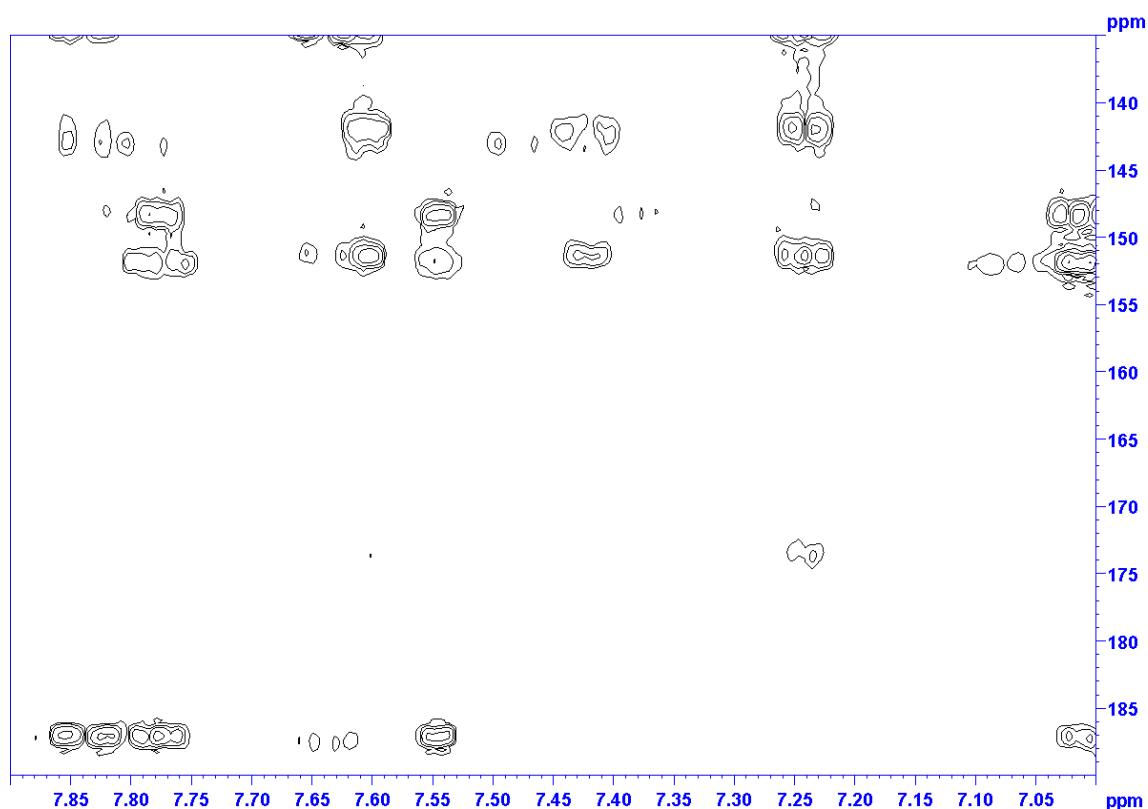


Figura 5.57 – Espectro bidimensional de RMN do composto LQFM252

Tabela 5.32 – Dados relativos a espectrometria unidimensional do LQFM252

Posição	${}^{1}\text{H}$; (Multipli.; J Hz)	${}^{13}\text{C}$
C=O	-	187,1
α	7,63; (d; 15,43)	122,56
β	7,83; (d; 15,43)	141,94
1	-	132,65
2	7,6; (d; 1,40)	112,98
3	-	151,33
4	-	143,11
5	7,24; (d; 8,20)	123,14
6	7,42; (dd; 8,20 e 1,40)	122,69
7	3,82; (s)	56,7
8	-	173,60
1'	-	134,84
2'	7,54; (d; 1,55)	108,28
3'	-	148,44
4'	-	151,96
5'	7,01; (d; 8,10)	108,56
6'	7,77; (dd; 8,1 e 1,55)	125,58
7'	6,13; (s)	102,65

5.10.2- Espectrofotometria de Absorção no UV

A exemplo do já mencionado no item 5.1.2 e 5.2.2 segue os resultados e comentários das duas técnicas de espectrofotometria no UV utilizadas.

5.10.2.1- Cálculo da Absortividade molar

Seguindo o mesmo protocolo realizado no item 5.8.2.1, foi se preparada várias concentrações molares do composto LQFM252, para cálculo da absortividade molar (ϵ), como é mostrado nas figuras 5.58 e 5.59

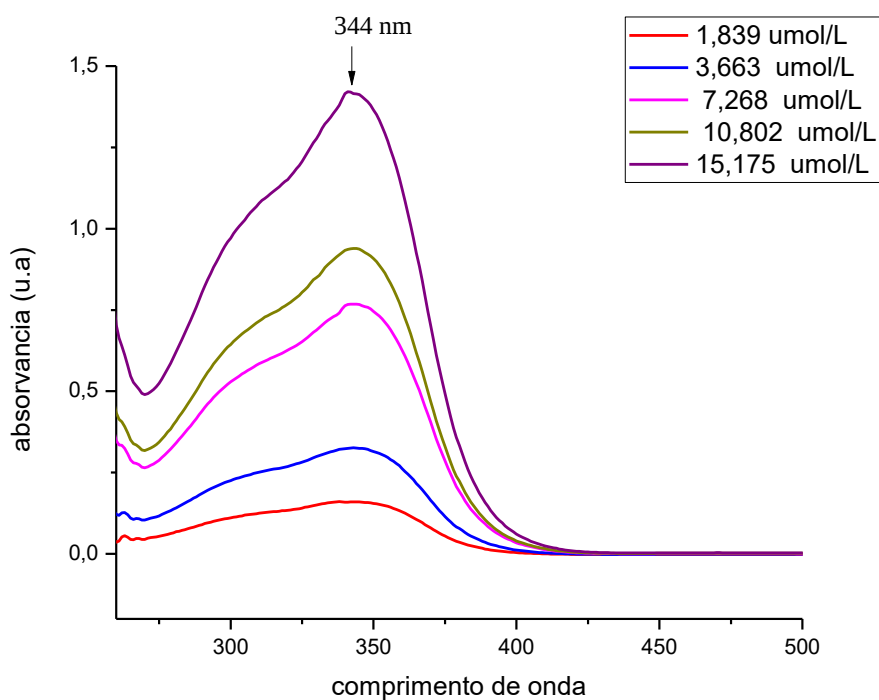


Figura 5.58 – Espectros de Absorção no UV do composto LQFM252

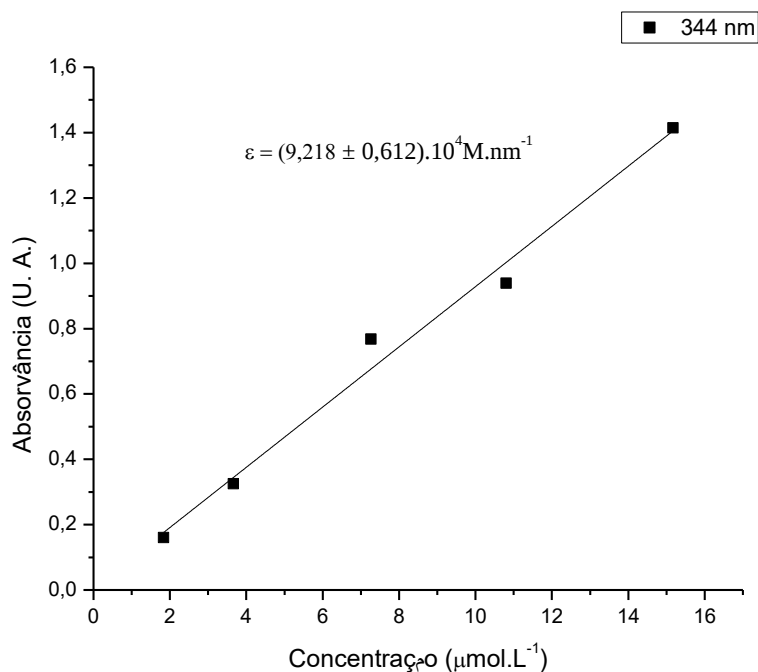


Figura 5.59 – Épsilon (ϵ) e curva de calibração para cálculo de absorvidade molar do composto LQFM252

Com absorção máxima em 342 nm o composto LQFM252 alcançou a maior absorvidade molar dentro das estruturas analisadas no trabalho com ϵ de $9,21 \times 10^4 \text{ L/M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, além de possuir banda de absorção que se estende de 280 à 380 nm aproximadamente, sendo um bom candidato para protótipo de filtro solar.

5.10.2.2- Cálculo do FPUVB *in vitro* pelo método de Mansur

Tabela 5.33 – Dados relativos a aplicação dos valores das absorções no UV a equação de Mansur do LQFM252, MOC e OCT.

Estruturas	FPUVB (est)
LQFM252	2,66
Metoxicinamato de Octila	2,20
Octocrileno	1,04

Com resultados sólidos na faixa de absorção do UVB, com maior FPUVB dos protótipos aqui propostos e com maior épsilon das estruturas sintetizadas no trabalho, esta estrutura se apresenta como um bom candidato a protótipo a filtro solar.

5.10.3- Espectroscopia no IV

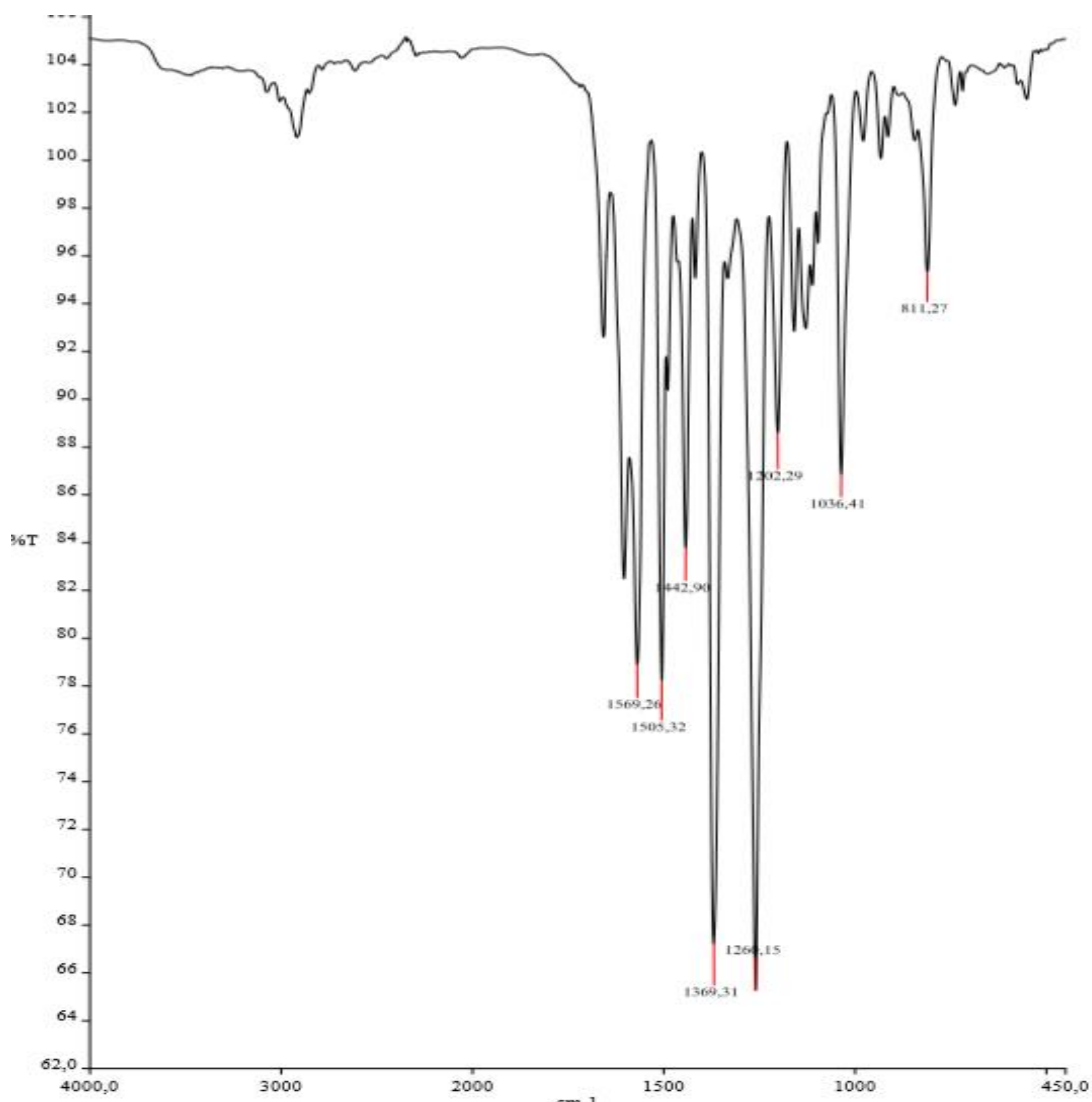


Figura 5.60 – Espectro no Infravermelho médio do composto LQFM252

Tabela 5.34 – Valores das absorções no IV dos principais grupos funcionais do composto LQFM252

Tipo de Ligação/absorção	Frequência (cm ⁻¹)
v C=O α,β- insaturado	~1610
V -C=N-	1569,26
v -C=C- aromático	1509,32 e 1369,31
v C-O aromático	1264,15
v C-O fenólico	1202,29
Σ C-H de éter	1036,41

5.10.4- Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Termo-Diferencial (DTA)

Nas curvas de TG, dTG e DTA, conclui se que o produto é estável termicamente em função da degradação da estrutura acontecer acima da faixa de utilização. Degradação essa que começa a ocorrer em temperaturas acima de 100°C, tendo um grande processo exotérmico em temperaturas acima de 376,12°C, consumido mais de 60% da massa.

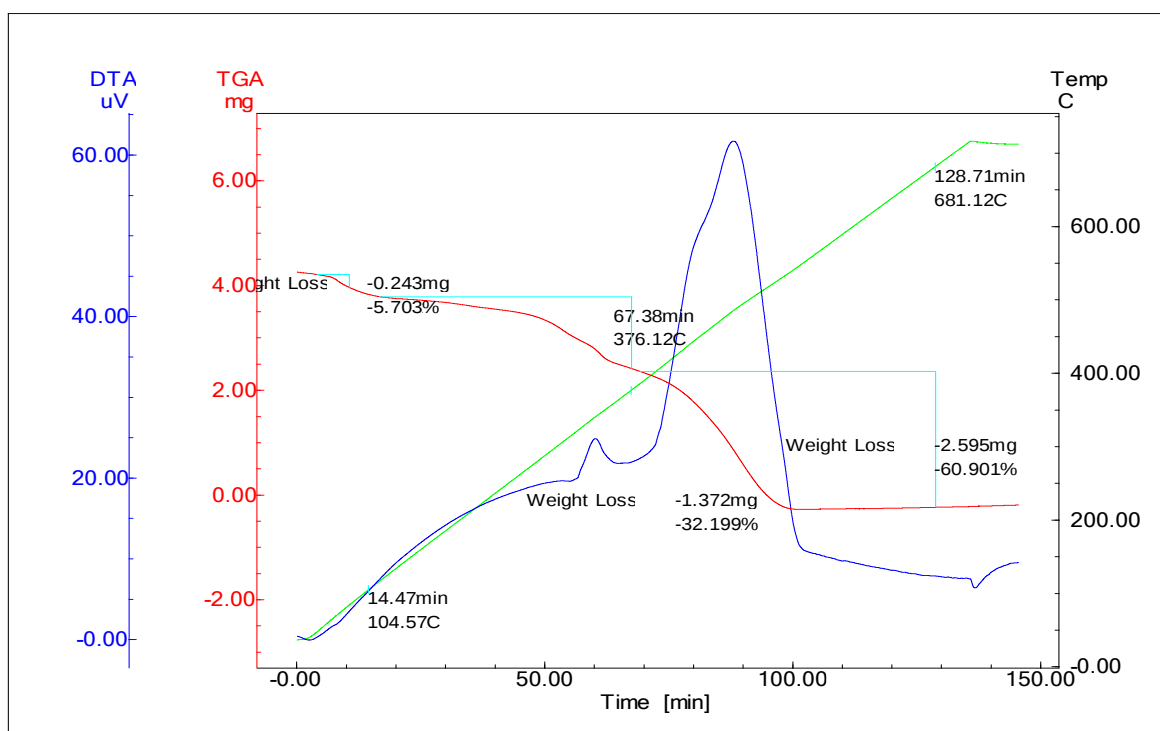


Figura 5.61 – Curvas de TG, dTG e DTA do composto LQFM252

5.11- Comparativos dos protótipos e alguns filtros comerciais

Segue na tabela 5.35 comparativos dos filtros propostos como protótipos com alguns filtros comerciais.

Tabela 5.35– Tabela comparativa entre as estruturas sintetizadas no trabalho com alguns filtros solares comerciais.

Nome	Estrutura	Comp. de onda (Abs. molar)	MM	Abs/MM
LQFM252	Figura 5.54	344 (92180)	969,24	95,1
LQFM253	Figura 5.43	334 (60980)	837,27	72,83
LQFM251	Figura 5.38	352 (54130) e 310 (48780)	927,3	58,37 e 52,69
Bemotrizinol	Figura 2.2	343 (51900) e 310 (46800)	627,8	82,66 e 74,54
LQFM250	Figura 5.31	306 (45600)	531,13	85,85
LQFM249	Figura 2.5	370 (36310)	298,08	121,81
Avobenzona	Tabela 2.2	357 (34140)	310,38	109,99
Bisotrizole	Tabela 2.2	360 (33000) e 305 (26600)	658,87	50,08 e 40,37
LQFM064	Figura 2.6	362 (26790)	382,21	70,09
MOC	Tabela 2.2	311 (23300)	290,4	80,23
LQFM193	Figura 2.7	363 (22840)	314,12	72,72
LQFM191	Figura 2.8	350 (17770) e 302 (12370)	284,1	62,54 e 43,54
OCT		303 (12290)	361,5	33,99
LQFM189	Figura 5.26	300 (12160)	573,17	21,21
LQFM248	Figura 2.4	367 (9023)	254,09	35,51

Na tabela 5.35 é possível concluir que os protótipos sintetizados no trabalho como os LQFM252, LQFM253 e LQFM251 apresentaram as maiores absorbâncias molares. Além disso todos os protótipos tiveram uma boa relação absorbância/Massa Molar, demonstrando a eficiência dos sítios cromóforos na absorção da radiação e sua absorção em relação a massa absoluta.

6- Conclusão

Foi possível concluir que no decorrer do trabalho que a síntese de chalconas com hidroxila no benzaldeído ocorre com maior aproveitamento sendo catalisada por H_2SO_4 em metanol em refluxo, do que com outros catalisadores ácidos.

Para as chalconas que não possuem hidroxilas no benzaldeído, o melhor método verificado foi com catalisador por NaOH em metanol, mas essa mesma reação pode também ser processada pelo procedimento mencionado no parágrafo anterior com rendimentos muito próximos.

Com os dados obtidos nas chalconas, tanto quanto os obtidos do composto LQFM189 e LQFM250, foi possível concluir que as estruturas absorvedoras de radiação UVA e UVB possui potencial para serem trabalhadas sinteticamente para uso comercial em filtros solares, visto que algumas atingiram

absorbâncias próximas ou superiores a filtros comerciais. Quanto aos compostos LQFM251, LQFM252 e LQFM253 (trímeros de cadeia longa), todos apresentaram absorções acima da maioria dos filtros solares comerciais, tendo assim, possibilidades reais de serem apresentados como protótipos comerciais, demonstrando algumas características essenciais, além da absorbância, peso molecular elevado, estabilidade térmica e fácil miscibilidade.

Sobre a massa molar, as estruturas propostas como protótipos (LQFM251, LQFM252 e LQFM253) possuem margem seguras quantos a permeação cutânea de acordo com a legislação vigente, além de apresentarem relação absorbância/massa molar acima de muitos filtros solares comerciais, reconhecidamente eficientes e seguros.

Concluimos também que as técnicas utilizadas no trabalho, foram eficazes na caracterização e verificação da ação como possíveis filtros das estruturas sintetizadas.

Outro fator de extrema importância dentro do trabalho, é que os reagentes utilizados não só para síntese bem como para as caracterizações, seguem princípios da química verde, sendo os menos tóxicos ou nocivos possíveis. Dentro desta perspectiva a gama de reagentes utilizados também se mostra bastante diminuta, evidenciando uma substancial queda de custos oriundos do trabalho.

Afirmamos assim, que o trabalho fluiu em caminho promissor no tocante ao que foi proposto, possibilitando além de estruturas químicas consistentes para possível uso comercial, geração de conhecimento na área, formação de profissionais, estímulo à pesquisa e possivelmente contribuição direta ao bem da sociedade.

7- Perspectiva

No âmbito do trabalho até aqui realizado e com o acúmulo de conhecimento na síntese de determinadas estruturas, temos a perspectiva de ampliar a gama de moléculas com possibilidade de absorção de radiação UV derivadas das chalconas e triazinas (visto que dados preliminares de outras estruturas são satisfatórios), a realização de testes de foto estabilidade, toxicológicos e de eficiência, bem como a formulação e manipulação de emulsões contendo as estruturas sintetizadas para se avaliar as condições de solubilidade, emulsionamento e estabilidade em formulações cosméticas, afim de se obter de fato, possibilidades reais de viabilização das estruturas de forma comercial.

Tem se também o aprofundamento no assunto técnico-comercial para a pesquisa e busca de conhecimento e informação para o aprimoramento, síntese, desenvolvimento e elaboração de custos de novos e melhores absorvedores de radiação UV.

8- Referências Bibliográficas:

- AAD. American Academy of Dermatology. Sunscreens. 2015. Disponível em: www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/prevention-and-care/sunscreens. Acesso em: 9/3/2018
- ABIHPEC. Associação brasileira da indústria de Higiene Pessoal e Cosméticos: Dados obtidos junto ao Centro de Inteligência da ABIHPEC, por seu gerente Daniel Fontes de Oliveira no dia 6/03/2017.
- ANVISA. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução RDC nº 30, de 01 de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.pdf. Acesso em: 5/01/2018.
- Arty I. S.; Timmerman H.; Samhoedi M.; Sastrohamidjojo; Sugiyanto; Goot H. V.: Synthesis of benzylideneacetophenones and their inhibition of lipid peroxidation. *Eur. J. Med. Chem.* **35**, 449–457, 2000.
- Baby, A. R.; Balogh, T. S.; Pedriali, C. A.; Kanedo, T. M.; Velascos, M. V. R. UVA I-protection effectiveness of bioactive compound and organic UV filters: an in vitro assessment. *Química Nova*, **32**, 1321-1323, 2009.
- Cabral B. L. S.; Silva A. C. G.; Ávila R. I.; Corteza A. P.; Luzin R. M.; Lião L. M.; Gil E. S.; Sanz G.; Vaz B. G.; Sabino J. R.; Menegatti R.; Valadares M. C.: A novel chalcone derivative, LQFM064, induces breast cancer cells death via p53, p21, KIT and PDGFRA. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **107**, 1–15, 2017.
- Chintakrindi A. S.; Gohil D. J.; Kothari S. T.; Chowdhary A. S.; Kanyalkar M. A.: Design, synthesis and evaluation of chalcones as H1N1 Neuraminidase inhibitors; *Med. Chem. Res.* **27**, 1013-1025, 2018.
- Cotes S.; Cotuá J.; Muñoz A.: Calculated antioxidant activity of selected Phenolic Compounds. *Canadian Journal of Chemistry*, **96(3)**, 1-22, 2017
- DECCACHE, D.S. Formulação dermocosmética contendo DMAE Glicolato e filtros solares. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2006.
- DE PAOLA, M. V. R. V.; RIBEIRO, M. E.: Interação entre filtros solares: avaliação in vitro de efeito sinérgico. *Cosmetics and Toiletries*, **10**, 40-50, 1998.
- Diffey, B. L.; Tanner, P. R.; Matts, P. J.; Nash, J. F. In vitro assessment of the broadspectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **43**, 1024-1035, 2000.
- Dimmock, J. R.; Elias D. W.; Beazelly M.A; Kandepu N.M.; Bioactivities of Chalcones. *Curr Med Chem*, **6**, 1125-1149, 1999.

Dutra E. A.; Oliveira D. A. G. C.; Kedor-Hackmann E. R. M.; Santoro M. I. R. M., Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **40**, 381-385, 2004

EPSTEIN, J. H. Biological effect of sunlight. In: LOWE, N. J.; SHAATH, N. A.; PATHAK, M. A. Sunscreens: development, evaluation and regulatory aspect. New York: Marcel Dekker, 1990.

Lucas, R.; McMichael, T.; Smith, W.; Armstrong. B.; Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation, Environmental Burden of Disease Series, n. 13. *World Health Organization*: Geneva, 2006

FANG Q., DING X., WU X., JIANG L.: Synthesis and Characterization of a novel functional monomer containing two allylphenoxy groups and one S-triazine ring and properties of its copolymer with 4,4'-bismaleimidodiphenylmethane (BMDPM). *Polymer*, **42**, 7595-7602, 2001.

FAURI, Jorge Antônio Caleffi et al. A proteína p16 e o melanoma cutâneo. *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre, **54**, n. 1, 81-91, 2010.

Flor, J.; Davolos, M. R.; Correa, M. A. Protetores solares. *Química Nova*, **30**, 153-158, 2007

FIGUEIREDO, L. C.; Cordeiro, L. N.; Arruda, A. P.; Carvalho M. D. F.; Ribeiro E. M.; Coutinho H. D. M.: Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. *Revista Brasileira de Cancerologia*, **49**, 179-183, 2003.

FOURNERON, J. D.; FARAUD, F.; FAUNERON, A. Sur la mesure in vitro de la protection solaire de crèmes cosmétiques. *C. R. Acad. Sci. II*, Paris, **2**, 421-427, 1999.

Gao, Q.; Garcia-Pichel, F. Microbial ultraviolet sunscreens. *Nature Reviews Microbiology*, **9**, 791, 2011.

GARCIA, S.; SANTOS, E. P. Avaliação do FPS de produtos comerciais por método in vitro. *Revista Brasileira de Farmácia*, **71**, n.4, pg.99, 1990.

Glaser, D. A.; Prodanovic, E. Em Cosmecêuticos; Draelos, Z. D., ed.; 2a. ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2009.

GONZALEZ-PEREZ, R.; TREBOL, I.; GARCIA-RIO, I.; ARREGUI, M. A.; SOLOETA, R. Allergic contact dermatitis from methylene-bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (Tinosorb M). *Contact Dermatitis*, **56**, 121, 2007.

GORDON, V.C. Evaluation du facteur de protection solaire. *Parfum. Cosmet. Arom.*, Paris, n. 112, 62-65, 1993.

Hara H.; Nakamura Y.; Ninomiya M.; Mochizuki R.; Kamiya T.; Aizenman E.; Koketsu M.; Adachi T.: Inhibitory effects of chalcone glycosides isolated from

Brassica rapa L. 'hidabeni' and their synthetic derivatives on LPS-induced NO production in microglia. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**, 5559–5568, 2011.

Haval K. P.: Cyanuric Chloride: Trichloro-1,3,5-triazine. *Synlett*, **13**, 2156-2157, 2006.

HEGEDUS, F.; Non-surgical treatment modalities of facial photodamage: practical knowledge for the oral and maxillofacial professional. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **35**, 389-398, 2006.

Hojerová J., Medovčíková A., Mikula M.: Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight. *International Journal of Pharmaceutics*, **408**, 27-38, 2011

HUHEEY J. E., KEITER E.A., KEITER R. L.; Inorganic Chemistry: principles of structure and reactivity, 5th ed., Harper Collins College. New York, 1993.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. O que é o câncer? Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 Acesso em: 18/12/2017.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Pele Melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma Acesso em: 04/01/2018.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Pele não Melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_nao_melanoma Acesso em: 04/01/2018.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Radiação solar, Exposição excessiva (www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=21). Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 2011.

Ionashiro, M.: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial. São Paulo: Giz Editorial, 1999.

Jayapal M.R., Sreedhar N.Y.: Synthesis of 2,6-Dihydroxy substituted chalcones by aldol condensation using SOCl₂/EtOH. *Intern. Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3**, Issue 1, 127-129, 2011.

Jayapal M.R., Sreenivasa K. Sreedhar N.Y.: Synthesis and characterization of 2,4-dihydroxy substituted chalcones using aldol condensation by SOCl₂/EtOH. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2**(3), 127-132, 2010.

JCIA. Japan Cosmetic Industry Association. Measurement Standard for UVA Protection Efficacy., Toranomon 2-Chome, Minato-Ku Tokyo, **105**, 9-14 1995.

Joshi P.; Tripathi M.; Rawat D. S.; Synthesis and Characterization of novel 1,2,3-triazole-linked theophylline and coumarin s-triazines. *Indian Journal of Chemistry*, **53B**, 311-318, 2014.

Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F.: Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2a. ed., Pergamon: New York, 2000.

Khan F. G.; Yadav M. V.; Sagar A. D.: Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of novel trichalcones containing core s-triazine moiety. *Med. Chem. Res.*, **23**, 2633–2638, 2013.

Kumar D.; Malik F.; Bedi P. M. S.; Jain S.: 2,4-Diarylpyrano[3,2-c]chromen-5(4H)-ones as Antiproliferative Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, n° 5, 399-409, 2016.

LÉPORI, L.R; *Miniatlas : a pele*. São Paulo: Soriak, 2002.

Li J.; Dong Li D.; Xu Y.; Guo Z.; Liu X.; Yang H.; Wu L.; Wang L.: Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 602–606, 2017.

Mahapatra D. K.; Bharti S. K.; Asati V.: Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **98**, 69-114, 2015.

MANSUR, J. S.; BREDER, M. N. R.; MANSUR, M. C. A.; AZULAY, R. D. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, **61**, 121-124, 1986.

Mercola, 2014. Some of the Most Toxic Sunscreens and Safer Options, <http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2014/06/04/ewg-sunscreen-guide.aspx> (Accessado 30 Outubro 2015)

Michael J. P: Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Products Reports*, **21**, 650–668, 2004.

MOYAL, D; CHARDON, A; KOLLIAS, N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point. (Part 1). Calibration of the method. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, **16**, n.6, 245-9, 2000.

Mulliken, J. S.; Russak, J. E.; Rigel, D. S. The Effect of Sunscreen on Melanoma Risk. *Dermatologic Clinics*, **30**, 369-376, 2012

Nagaraju M.; Gnana Deepthi E.; Ashwini C.; Vishnuvardhan M. V. P. S.; Lakshma Nayak V.; Chandra R.; Ramakrishna S.; Gawali B. B.: Synthesis and selective cytotoxic activity of novel hybrid chalcones against prostate cancer cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 4314–4317, 2012.

Nakagawa-Goto K.; Lee K.: Anti-AIDS agents 68. The first total synthesis of a unique potent anti-HIV chalcone from genus *Desmos*. *Tetrahedron Letters*, **47**, 8263–8266, 2006.

NASCIMENTO, L. F; SANTO, E. P.; AGUIAR, A. P.: Fotoprotetores orgânicos: Pesquisa, Inovação e a importância da síntese orgânica; *Revista Virtual Química*, **6**, 190-223. 2014.

Nohynek, G. J.; Schaefer, H. Benefit and Risk of Organic Ultraviolet Filters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **33**, 285-299, 2001.

PARADAZ P. Síntese e Avaliação do Potencial Biológico de Chalconas e Substâncias Relacionadas. Dissertação (mestrado) – Universidade do Vale do Itajaí, 89p, 2009.

PALM, M. D.; O'DONOGHUE, M. N. Update on photoprotection. *Dermatologic Therapy*, **20**, 360-76, 2007.

Pathak V.; Ahmad I.; Kahlon A. K.; Hasanain M.; Sharma S.; Srivastava K. K.; Sarkar J.; Shankar K.; Sharma A.; Atul Gupta A.: Syntheses of 2-methoxyestradiol and eugenol template based diarylpropenes as non-steroidal anticancer agents. *RSC Advances*, **4**, 35171-35185, 2014.

PATTANAARGSON, S. T.; MUNHAPOL, P.; HIRUNSUPACHOT, P.; LUNGTHONGARAM, S. Photoisomerization of octylmethoxycinnamate. *Journal Photochemistry & Photobiologic*, **161**, 269–274, 2004.

Petrov O., Ivanova Y., Gerova M.: SOCl₂/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catalysis Communications* **9**, 315-316, 2008.

PEYREFITTE G.; MARTINI M., CHIVOT M.; Cosmetologia, Biologia Geral e Biologia da Pele. São Paulo. Organização Andrei Editora Ltda, 1998.

PHARMA. Researching Cancer Medicines: Setbacks and Stepping Stones. 2014. Disponível em: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014-cancerfailures-setbacks.pdf>. Acesso em: 04/01/2018

PISSAVINI, M.; FERRERO, L.; ALARO, V.; HEINRICH, U.; TRONNIER, H.; KOCKOTT, D.; LUTZ, D.; TOURNIER, V.; ZAMBONIN, M.; MELONI, M. Determination of the in vitro SPF. *Cosmetics & Toiletries*, Oak Park, **118**, 63-72, 2003.

RANGEL, V. L. B. I.; CORRÊA, M. A. Fotoproteção. *Cosmetics and Toiletries*, **14**, 88-95, 2002.

Reis M. I. P.; Romeiro G. A.; Damasceno R.; Silva F. C.; Ferreira V. F.: Síntese e Aplicações de 1,3,5-Triazinanas. *Revista Virtual de Química*, **5**, nº 2, 283-299, 2013.

RIBEIRO, R. P. Desenvolvimento e validação da metodologia de análise do teor de filtros solares e determinação do FPS in vitro em formulações fotoprotetoras comerciais. Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

RIBEIRO C.: Cosmetologia aplicada a Dermoestética, 1º edição. São Paulo, Pharmabooks, 99- 106, 2006.

RIBEIRO, C. Cosmetologia aplicada a dermoestética. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 101-161, 2010.

- ROBERT, L. O envelhecimento. Lisboa: Instituto Piaget, 1994.
- SANCHEZ, G.M.; DELAPORTE, R.H; Sol e Saúde: Fotoproteção. 1º Ed. São Paulo. Pharmabooks, 2008. Obsession with the Sun. <http://www.ulstercancer.org/news.asp?NewsID=33>.
- SAMBANDAN, D. R.; RATNER, D. Sunscreens: An overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **64**, n.4, 748-758, 2011.
- Santhanam R. K.; Akhtar M.T.; Ahmad S; Abas F.; Ismail I. S; Rukayadi Y.; Shaari K.; Utilization of the ethyl acetate fraction of *Zanthoxylum rhetsa* bark extract as an active ingredient in natural sunscreen formulations. *Industrial Crops and Products*, **96**, 165–172, 2017.
- SANTOS FILHO P. F.; Estrutura Atômica & Ligação Química, 1º Ed. D UNICAMP, Campinas, 1999.
- SCHLUMPF, M.; SCHMID, P.; DURRER, S.; CONSCIENCE, M.; MAERKEL, K.; HENSELER, M.; GRUETTER, M.; HERZOG, I.; REOLON, S.; CECCATELLI, R.; FAASS, O.; STUTZ, E.; JARRY, H.; WUTTKE, W.; LICHTENSTEIGER, W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters-an update. *Toxicology*, **205**,113-22, 2004.
- SCHLUMPF, M.; KYPKE, K.; WITTASSEK, M.; ANGERER, J.; MASCHER, H.; MASCHER, D.; VÖKT, C.; BIRCHLER, M.; LICHTENSTEIGER, W. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochloro pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere*, **81**, n.10, 1171-83, 2010.
- SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P.: Introdução aos produtos fotoprotetores. *Cosmetics and Toiletries*, **12**, 60-67, 2000.
- SEO, W. D.; KIM, J. H.; KANG, J. E.; RYU, H. W.; LONG, M. J. C.; LEE, H. S.; YANGA, M. S.; PARKA, K. H. "Sulfonamide chalcone as a new class of a-glucosidase inhibitors". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **15**, 5514-5516, 2005.
- SHAATH, N. A. Evolution of modern sunscreen chemicals. In: LOWE, N. J.; SHAATH, N. A.; PATHAK, M. A. Sunscreens: development, evaluation and regulatory aspects. 2nd ed., 1997.
- SHAATH, N. A. The encyclopedia of ultraviolet filters. New York: White Plains, 2007.
- SHAATH, N. A. Ultraviolet filters. *Photochemistry & Photobiologic. Science*, **9**, 464-469, 2010.
- SHAAT, N.A.; The Encyclopedia of Ultraviolet Filters. Illinois. Allured Publishing Corporation, 2007.

Sharma A.; Singh M.; Rai N. N.; Sawant D.: Mild and efficient cyanuric chloride catalyzed Pictet–Spengler reaction. *Beilstein Journal Organic Chemistry*, **9**, 1235–1242, 2013.

A. K.; Saxena G.; Prasad R.; Kumar A.: Synthesis, characterization and calculated non-linear optical properties of two new chalcones. *Journal of Molecular Structure*, **1017**, 26–31, 2012.

Souza, R. J. S.; Mattedi, A. P.; Corrêa, M. P.; Rezende, M. I.; Ferreira, A. C. A.; Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. *An Bras Dermatol.* **86**(4): 657-52, 2011.

STRAVOS, V.G.; A bright future for sunscreen: Photochemistry, *Nature Review*, **6**, 955-956, 2014.

TIBBETTS, J. Shining a light on BP-3 exposure. *Environ. Health Perspect*, **116**, 306, 2008.

URBACH, F. The historical aspects of sunscreens. *Journal Photochemistry & Photobiology*, **64**, 99-104, 2001.

VAQUERO, J. ; VASQUEZ, M.; The Sun Recorded through History. 1º Ed. New York. Astrophysics and Space Science Library, 2009

Velasco, M. V. R.; Balogh, T. S.; Pedriali, C. A.; Sarruf, F. D.; Pinto, C. A. S. O.; Kaneko, T. M.; Baby, A. R. Novas metodologias analíticas para avaliação da eficácia fotoprotetora (in vitro) – revisão. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, **32**, 27-34, 2011.

Vinhal D. C.; Ávila R. I.; Vieira M. S.; Luzin R. M.; Quintino M. P.; Nunes L. M.; Ribeiro A. C. C.; Camargo H. S.; Pinto A. C.; Júnior H. M. S.; Chiari B. G.; Isaac V.; Valadares M. C.; Martins T. D.; Lião L. M.; Gil E. S.; Menegatti R.: Photoprotective effect and acute oral systemic toxicity evaluation of the novel heterocyclic compound LQFM048. *Journal of Photochemistry & Photobiology, Biology*, **161**, 50–58, 2016.

WALTERS, C.; KEENEY, A.; WIGAL, C. T.; JOHNSTON, C. R.; CORNELIUS, R. D. The spectrophotometric analysis and modeling of sunscreens. *Journal Chemistry Educ.*, Washington, **74**, 99-102, 1997.

Zuanazzi, J. A. S. Flavonóides. In: Simões, C. M. O.; et al. (orgs.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3 ed. Florianópolis: Editora da UFSC, Porto Alegre: Editora da UFRGS. Cap. 23, 499-526, 2001.

9- Apêndice (Reações que foram processadas durante o trabalho):

Reações processadas que não tiveram sucesso ou que o rendimento ficou aquém do operacional:

- 1- Síntese de chalconas hidroxiladas utilizando como catalisador cloreto de tionila, Solventes utilizados: Metanol e etanol. (Rendimento abaixo de 25%);
- 2- Síntese de chalconas hidroxiladas utilizando como catalisador HCl gasoso, solventes utilizados: metanol e etanol. (Rendimento abaixo de 30% e condições de processamento de reação mais onerosas e mais arriscadas);
- 3- Síntese de trímero com a triazina e aldeído utilizando se NaOH como base, solventes utilizados: metanol, etanol, acetona e DMF. (Reação não obteve os produtos desejados, acreditando que a reação é inviabilizada pela reação de Cannizzaro);
- 4- Síntese de trímero com a triazina e aldeído utilizando se NaHCO_3 , solventes utilizados, metanol, etanol, acetona e DMF. (Reação não obteve os produtos desejados);
- 5- Síntese de trímero com a triazina tri substituída mais acetofenona ou benzaldeído e NaOH como catalisador, solventes utilizados metanol, etanol e DMF. (Reação não obteve os produtos desejados, gerando uma quantidade considerável de subprodutos);
- 6- Síntese de trímero com a triazina tri substituída com acetofenona ou benzaldeído, utilizando se NaOH como base e sem solvente (reação processada sob maceração com gral e pistilo);
- 7- Síntese de trímero com a triazina e chalcona, utilizando se NaOH como base e sem solvente (reação processada sob maceração com gral e pistilo);
- 8- Síntese de trímero com a triazina tri substituída mais acetofenona ou benzaldeído e Na_2CO_3 , solvente utilizado: metanol. (Reação não gerou resultados);
- 9- Síntese de trímero com a triazina tri substituída mais acetofenona ou benzaldeído e H_2SO_4 como catalizador, solventes utilizados: metanol, etanol e DMF. (Reação não obteve os produtos desejados, gerando uma quantidade considerável de subprodutos);

10-Síntese de trímero com a triazina tri substituída mais acetofenona ou benzaldeído e NaOH como catalisador e TBAI (Iodeto de tri butil amônio) como agente de transferência de fase, solvente utilizado: diclorometano. (Reação não obteve os produtos desejados, gerando uma quantidade considerável de subprodutos);