

Universidade Federal de Goiás
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

DANIELA CRISTINA VINHAL

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM NOVO
COMPOSTO CANDIDATO A PROTÓTIPO DE FOTOPROTETOR**

Goiânia

2012

DANIELA CRISTINA VINHAL

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM NOVO
COMPOSTO CANDIDATO A PROTÓTIPO DE FOTOPROTETOR**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade Federal de Goiás
como requisito para a obtenção do título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.**

Orientador: Prof. Dr. Éric de Souza Gil

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Marize Campos Valadares Bozini

Goiânia

2012

DANIELA CRISTINA VINHAL

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM NOVO
COMPOSTO CANDIDATO A PROTÓTIPO DE FOTOPROTETOR**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de
Goiás como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.**

Dr^a. Marize Campos Valadares Bozinis (FF-UFG) (Presidente)

Dr. Luciano Morais Lião (IQ-UFG)

Dr^a. Vera Isaac (FF-UNESP)

Dr. Ricardo Menegatti (FF-UFG) (Suplente)

Dr^a. Michelle Pereira Quintino (IQ-UFG) (Suplente)

Goiânia

2012

“Ninguém engane a si mesmo: se alguém dentre vós se tem por sábio neste mundo, faça-se louco para ser sábio”.
Coríntios: 3,18.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Ricardo Menegatti do Laboratório de Química Farmacêutica Medicinal da Faculdade de Farmácia – UFG pela oportunidade de realização deste projeto;
- À Prof^a. Dr^a. Marize Campos Valadares Bozinis pela coorientação, disponibilidade e receptividade;
- Ao Prof. Dr. Luciano Morais Lião e sua Equipe do Laboratório de RMN do Instituto de Química – UFG pela realização dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio unidimensional e bidimensional;
- Aos Técnicos Elviscley de Oliveira Silva e Viviane Souto Valeriano responsáveis pelo Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico de Medicamentos da Faculdade de Farmácia – UFG pela disponibilização dos aparelhos de Ultravioleta e Infravermelho;
- Ao Prof. Dr. Éric de Souza Gil do Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos da Faculdade de Farmácia – UFG pela realização dos testes em voltametria cíclica;
- À Prof^a. Dr^a. Liliane Magalhães Nunes e ao Técnico Rangel Magalhães Luzin, responsáveis pela Central Analítica do Instituto de Química – UFG onde foram realizados os testes de análise térmica;
- Ao Prof. Dr. Angelo Cunha Pinto e sua equipe, responsáveis pelo Laboratório de Espectrometria de Massas do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LABEM-IQ-UFRJ), pela realização das análises em espectroscopia de massas;
- À Dr^a. Michelle Pereira Quintino por todo apoio e contribuição didática.
- À Capes pelo apoio financeiro.
- A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.
- E, desde já, à banca examinadora por aceitar o convite, pelas críticas e quaisquer contribuições que possam prestar.

RESUMO

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 apontam para a ocorrência de, aproximadamente, 134 mil casos novos de câncer de pele, sendo em sua maioria relacionados com exposição à radiação ultravioleta. Segundo consenso atual, tais danos podem ser minimizados através do uso profilático de protetores solares, cujo objetivo é proteger a pele humana contra efeitos nocivos da radiação UV.

Neste sentido, o presente trabalho se propôs planejar, sintetizar, caracterizar e avaliar um novo composto candidato a fotoprotetor (**17**). O planejamento estrutural se deu a partir dos protótipos fotoprotetores etilhexil triazona (**12**) e cinamato (**4**), tendo como partida o composto **15** que foi produzido a partir da vanilina, um produto natural abundante e de baixo custo. Ademais, o composto **17** apresenta peso molecular acima de 800 Daltons, o que está de acordo com os fotoprotetores lançados no mercado recentemente, pois minimiza ou mesmo impede sua absorção através da pele. A rota sintética proposta constituiu-se por duas etapas, que após otimizadas levaram a obtenção do composto **17** em rendimento global de 78,6%. Vale salientar que o composto **15** foi obtido em rendimento quantitativo e o composto **17** foi purificado através do extrator de Soxhlet, empregando álcool amílico como solvente. Tais fatos tornam sua síntese pouco laboriosa e pouco onerosa, características fundamentais a um produto tecnológico, sob o ponto de vista financeiro. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados através das técnicas espectrométricas de ressonância magnética nuclear de ^1H unidimensional e ^1H - ^{13}C bidimensional, infravermelho, massas e ultravioleta, de forma inambígua.

A partir da técnica de absorção espectrofotométrica, indentificou-se para o composto **17** dois picos de absorção máxima ($\lambda_{\text{máx.}}$) no UV, sendo 306 nm na região da UVB e 344 nm na UVA. Também pode-se calcular os parâmetros de absorvidade molar (ϵ) e coeficiente de extinção específico (E), cujos valores foram acima de $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para ϵ e 5.843 e 4.337 para E . Por conseguinte, os compostos **15** e **17** também foram avaliados quanto ao seu perfil redox através da técnica de voltametria cíclica, a qual ilustrou que o composto **17** mantém-se estável frente aos potenciais aplicados. Quanto a análise térmica termogravimétrica, o composto **17** apresentou uma perda de massa de 47,88% na faixa de 330 °C sob atmosfera de ar sintético, caracterizando-o como composto estável sob temperaturas elevadas, visto que seu ponto de fusão ocorre em 186 °C. A partir da avaliação *in vitro* pelo método espectrofotométrico descrito por Mansur o mesmo apresentou FPS igual a 4,58 ao passo que sob as mesmas condições o *para*-metoxicinamato de octila (**4**), filtro solar comercializado mundialmente, apresentou FPS de 2,79.

Ao término deste trabalho podemos observar que a rota sintética proposta para a obtenção do composto **17** se mostrou eficaz, face aos altos rendimentos obtidos, etapas pouco laboriosas e de baixo custo. Por fim, podemos concluir que o planejamento estrutural empregado foi ratificado, uma vez que os descritos físico-químicos orgânicos avaliados apresentaram grandes similaridades com os protótipos fotoprotetores (**12**) e (**4**) empregados no seu planejamento.

Palavras-chave: Câncer de pele. Radiação ultravioleta. Absorbância. Filtro solar. Triazona.

ABSTRACT

In Brazil, the estimates for the year 2012 point to approximately 134,000 new cases of skin cancer, being mostly related to exposure to ultraviolet radiation. According to current consensus, such damage can be minimized by prophylactic use of sunscreens, which aims to protect human skin against harmful effects of UV radiation.

This way, this study proposed to plan, synthesize, characterize and evaluate a new compound to be a sunscreen (**17**). The structural planning is made from photoprotective triazona ethylhexyl prototypes (**12**) and cinnamate (**4**) having the compound 15 which was produced from vanillin, a natural abundant and low cost product. In addition, **17** compound has molecular weight above 800 Daltons, which is in accordance with the photoprotective recently launched on the market, because it minimizes or even prevents its absorption through the skin. The synthetic route proposal consisted of two stages, which after optimized lead to obtain the **17** compound in 78.6% overall yield. It is noteworthy that the 15 compound was obtained in quantitative yield and the **17** compound was purified by Soxhlet extractor, using amyl alcohol as solvent. These facts make its synthesis a bit laborious and inexpensive, fundamental characteristics of a technological product, from the financial point of view. All the synthesized compounds were characterized by spectrometric techniques of nuclear magnetic resonance of hydrogen-dimensional and two-dimensional, infrared, mass and ultraviolet, in equal ways. From the spectrophotometric absorption technique it was identified that **17** compound had two peaks of maximum absorption (λ_{max}) in the UV, and 306 nm in the region of UVB and 344 nm for UVA. It is also possible to calculate the parameters of the molar absorptivity (ϵ) and specific extinction coefficient (E), whose values were above 10^4 $M^{-1} cm^{-1}$ for ϵ and 5,843 4,337 for E . Moreover, the **15** and **17** compounds were also evaluated on their redox profile using the technique of cyclic voltammetry which showed that the **17** compound keeps stable considering the applied potential. The thermogravimetric thermal analysis the **17** compound showed a weight loss of 47.88% in the range of 330 °C under an atmosphere of synthetic air, characterized as a stable compound at high temperatures. From the *in vitro* evaluation by the spectrophotometric method described by Mansur it presented SPF equal to 4.58, while under the same conditions the methoxycinnamate of octyl (**4**), sunscreen sold worldwide, presented SPF equal to 2.79.

At the end of this work it is possible to observe that the proposed synthetic route to obtain the **17** compound was effective, given the obtained high yields, laborious and low cost steps. Finally, we conclude that the structural planning employee was ratified, since the described physical-chemicals organic evaluated had great similarities with the prototype sunscreen (**12**) and (**4**) used in its planning.

Keywords: Skin cancer. Ultraviolet radiation. Absorbance. Sunscreen. Triazine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Radiação solar não ionizante.....	05
Figura 2 - Espectro solar <i>versus</i> barreira cutânea.....	07
Figura 3 - Camadas da pele e estrutura da epiderme.....	08
Figura 4 - Diagrama dos orbitais moleculares para as três configurações eletrônicas do oxigênio molecular (O ₂).....	09
Figura 5 - Esquema de desenvolvimento das reações fotoquímicas.....	10
Figura 6 - Estrutura química dos isômeros de absorção dos filtros UV.....	17
Figura 7 - Diagrama de transição eletrônica entre os orbitais HOMO-LUMO.....	17
Figura 8 - Esquema do deslocamento de elétrons em um filtro orgânico (ex.: PABA) após absorção da radiação UV.....	18
Figura 9 - Ciclo de conversão da energia UV em calor (cerca de 10 ⁻¹² segundos), representando o modelo de proteção UV por absorção.....	28
Figura 10 - Esquema ilustrativo de purificação utilizando o aparelho extrator de Soxhlet.....	37
Figura 11 – Estrutura molecular do composto 17 com indicação da polarização das transições com consequente absorção na região da UVA e UVB.....	44
Figura 12 - Sobreposição dos espectros de RMN de ¹ H unidimensional dos compostos 15 e 17 , respectivamente.....	52
Figura 13 - Expansão da região aromática do espectro de RMN de ¹ H unidimensional dos compostos 15 e 17 , respectivamente.....	53
Figura 14 - Expansão da região alifática do espectro de RMN de ¹ H unidimensional dos compostos 15 e 17 , respectivamente.....	54
Figura 15 - Expansão da região aromática do espectro de HMBC do composto 17 com destaque para o carbono da posição 1” do anel triazínico.....	55
Figura 16 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 15	57
Figura 17 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 17	57
Figura 18 - Espectro de massas evidenciando a presença do pico do íon molecular do composto 15	58
Figura 19 - Espectro de massas evidenciando a presença do pico do íon molecular do composto 17	59

Figura 20 - Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 15	61
Figura 21 - Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 17	62
Figura 22 - Cálculo da absorvidade molar (ϵ) e do coeficiente de extinção específico (E) para o composto 17	63
Figura 23 - Voltamograma cíclico comparativo entre amostras do composto 15 (—) e 17 (—).....	65
Figura 24 – Curva de TGA em função do tempo e temperatura do composto 17 submetido à atmosfera de ar sintético.....	66
Figura 25 - Espectro de absorção no ultravioleta para o <i>para</i> -metoxicinamato de octila (4), utilizado como padrão.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos filtros químicos segundo sua estrutura e características.....	15
Quadro 2 – Grau de proteção UVA a ser declarado na embalagem de fotoprotetores.....	22
Quadro 3 - Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação UVB em cada comprimento de onda.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atribuição dos átomos de hidrogênios e carbonos para os compostos 15 e 17 , através de RMN ^1H unidimensional e ^1H e ^{13}C bidimensional.....	51
Tabela 2 - Principais frequências de absorção no infravermelho para os compostos 15 e 17	56
Tabela 3 - Mecanismo de fragmentação e principais picos dos íons moleculares [(M + H) ⁺ , <i>m/z</i>] para os compostos 15 e 17 , obtidos nos respectivos espectros de massas.....	60
Tabela 4 - Comprimento de onda <i>versus</i> absorbância média para as amostras com solução padrão de <i>para</i> -metoxicinamato de octila (4) em concentração teórica de $1,2 \times 10^{-5}$ M.....	68
Tabela 5 - Comprimento de onda <i>versus</i> absorbância média para as amostras com solução do composto 17 em concentração teórica de $1,2 \times 10^{-5}$ M.....	68

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 15	02
Espectro 2 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto 15	03
Espectro 3 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 15 ..	04
Espectro 4 – Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) do composto 15	05
Espectro 5 – Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 15 ..	06
Espectro 6 – Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto 15	07
Espectro 7 – Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl_3) do composto 15	08
Espectro 8 – Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto 15	09
Espectro 9 – Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 15 ..	10
Espectro 10 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 15	11
Espectro 11 - Espectro de massas para o composto 15	12
Espectro 12 – Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 15	13
Espectro 13 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 17	14
Espectro 14 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto 17	15
Espectro 15 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 17	16
Espectro 16 – Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) do composto 17	17
Espectro 17 – Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto 17	18
Espectro 18 – Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 17	19
Espectro 19 – Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl_3) do composto 17	20
Espectro 20 – Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto 17	21

Espectro 21 – Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl ₃) alifático do composto 17	22
Espectro 22 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 17	23
Espectro 23 - Espectro de massas para o composto 17	24
Espectro 24 – Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 17	25
Espectro 25 – Espectro de absorção no ultravioleta para o <i>para</i> -metoxicinamato de octila (4).....	26
Espectro 26 - Voltamograma cíclico comparativo entre amostras dos compostos 15 (—) e 17 (—).....	27
Espectro 27 – Curva de TGA em função do tempo e temperatura do composto 17 submetido à atmosfera de ar sintético.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$^1\text{O}_2$ - Oxigênio Singlete

Abs - Absorbância

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BEMT - Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina

CO_2R – Subunidade Carboxila

COLIPA - *European Trade Association representing Cosmetic Industry*

CTFA-AS - *Cosmetics, Toiletries and Fragrance Association*

DME – Dose Mínima Eritematógena

DP – Desvio Padrão

DPR – Desvio Padrão Relativo

E - Coeficiente de Extinção Específico

EM – Espectroscopia de Massas

ESI-EM - Espectroscopia de Massas através de ionização por *eletrospray*

EUA – Estados Unidos da América

ERO – Espécies Reativas de Oxigênio

FDA - *Food and Drug Administration*

FPS – Fator de Proteção Solar

FPUVA - Fator de Proteção contra a Radiação Ultravioleta A

FPUVB – Fator de Proteção contra a Radiação Ultravioleta B

HBzTs - Hidroxi-Fenil-Benzotriazóis

HMBC - *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HOMO - *High Occupied Molecular Orbital*

HPTs - Hidroxi-Fenil-Triazinas

HSQC - *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

Hz - Hertz

i.e. – isto é

IPD - *Immediate Pigment Darkening*

IV – Infravermelho

J - Constante de Acoplamento

JCIA - *Japan Cosmetic Industry Association*

Js – Joule x segundo

KBr - Brometo de Potássio

Kj - Quilojoules

LUMO - *Low Unoccupied Molecular Orbital*

MBBT - Metileno-Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol

mmol - milimol

NH₂ – Subunidade Amina

nm – nanômetros

OCH₃ – Subunidade Metoxila

OH – Subunidade Hidroxila

OTC - *Over The Counter* (ou medicamentos de venda livre)

P.A. – Puro para Análise

P.F. - Ponto de Fusão

P.M. - Peso Molecular

PABA - Ácido *para*-Aminobenzóico

PPD - *Persistent Pigment Darkening*

R.f. - Fator de Retenção

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono ¹³C.

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ¹H.

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia

t.a. – Temperatura Ambiente
TEA – *Time and Material Extent Application*
TGA - *Therapeutic Goods Act*
UV – Ultravioleta
UVA – Radiação Ultravioleta A
UVB – Radiação Ultravioleta B
UVC – Radiação Ultravioleta C
UV-Vis – Ultravioleta – Visível
 ν - Frequência
v/v – volume/volume
Vis – Visível
W - Watts
 ϵ - Absortividade Molar
 λ – Comprimento de Onda
 λ_c – Comprimento de Onda Crítico
 $\lambda_{m\acute{a}x.}$ - Comprimento de Onda Máximo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Impacto Sócio-Econômico do Câncer de Pele.....	01
1.2. Mercado Global de Fotoprotetores.....	02
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	04
2.1. O Espectro Solar.....	04
2.2. Fotocarcinogênese.....	07
2.3. Filtros Solares.....	13
2.3.1. Classificação Química.....	13
2.3.1.1. Filtros Inorgânicos.....	13
2.3.1.1.1. Mecanismo de Ação.....	14
2.3.1.2. Filtros Orgânicos.....	15
2.3.1.2.1. Mecanismo de Ação.....	16
2.4. Fator de Proteção Solar (FPS).....	19
2.5. Regulamentação.....	20
2.5.1. Metodologia <i>in vivo</i>	20
2.5.2. Metodologia <i>in vitro</i>	23
2.6. Novos Fotoprotetores.....	26
3. OBJETIVOS.....	30
3.1. Objetivos Gerais.....	30
3.2. Objetivos Específicos.....	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
4.1. Reagentes e Solventes.....	32

4.2. Planejamento do Composto 17	33
4.3. Metodologia Sintética.....	34
4.3.1. Síntese do Composto (E)-Etil 2-Ciano-3-(4-Hidroxi-3-Metoxifenil)Acrilato (15).....	34
4.3.2. Síntese do Composto 2,4,6-Tris((E)-Etil 2-Ciano-3-(4-Hidroxi-3-Metoxifenil)Acrilato)-1,3,5-Triazina (17).....	35
4.4. Experimental.....	37
4.4.1. Métodos Cromatográficos.....	37
4.4.2. Metodologia de Purificação do composto 17	37
4.4.3. Medidas do Ponto de Fusão.....	38
4.4.4. Métodos Espectroscópicos.....	38
4.4.4.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H Unidimensional e ¹ H- ¹³ C Bidimensional.....	38
4.4.4.2. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho.....	38
4.4.4.3. Espectrometria de Massas.....	39
4.4.4.4. Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta.....	39
4.4.4.4.1. Preparo da solução padrão e amostra.....	40
4.4.4.4.2. Cálculo dos parâmetros espectrofotométricos.....	40
4.4.5. Estudo do Potencial Redox por Voltametria Cíclica.....	41
4.4.6. Estudo de Degradação por Análise Térmica Termogravimétrica.....	41
4.4.7. Determinação do FPS para UVB através do método espectrofotométrico <i>in vitro</i> proposto por Mansur.....	42
4.4.7.1. Preparo da solução padrão e amostra.....	42
4.4.7.2. Análise em espectrofotômetro.....	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5.1. Planejamento do Composto 17	44
5.2. Metodologia Sintética.....	45
5.2.1. Síntese do Composto 15	45

5.2.2. Síntese do Composto 17	48
5.2.3. Rota Sintética.....	50
5.3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados através de métodos espectroscópicos.....	51
5.3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H Unidimensional e ¹ H- ¹³ C Bidimensional.....	51
5.3.2. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho.....	56
5.3.3. Espectrometria de Massas.....	58
5.3.4. Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta.....	61
5.4. Estudo do Potencial Redox por Voltametria Cíclica.....	64
5.5. Estudo de Degradação por Análise Térmica Termogravimétrica.....	65
5.6. Determinação do FPS para o UVB a partir do método espectrofotométrico <i>in vitro</i> proposto por Mansur.....	67
6. CONCLUSÕES.....	70
7. PERSPECTIVAS.....	72
8. REFERÊNCIAS.....	73
GLOSSÁRIO.....	84

ANEXO – ESPECTROS SELECIONADOS

1. INTRODUÇÃO

1.1. Impacto Sócio-Econômico do Câncer de Pele

Atualmente, o câncer é responsável por uma em cada quatro mortes, sendo considerada a segunda causa de morte no mundo, ficando atrás apenas dos óbitos decorrentes de problemas cardiovasculares. Em 2009 morreram de câncer nos Estados Unidos, aproximadamente, 565.650 pessoas (REPORT, 2009). A mesma pesquisa realizada em 2010 estimou uma expectativa de 569.490 mortes causadas por tumores malignos, o que corresponde a 1.500 pessoas por dia (REPORT, 2011).

Evidências científicas sugerem que um terço dos óbitos decorrentes de câncer apresente correlação com obesidade, sedentarismo, hábitos inadequados de alimentação, bem como exposição à radiação solar. Isto significa que mudanças de hábitos podem contribuir profilaticamente (REPORT, 2011).

Em 2010 mais de 1,5 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados, destes 68.130 foram causados por câncer de pele do tipo melanoma somente nos Estados Unidos (REPORT, 2011). Para 2011 a expectativa foi de 70.230 diagnósticos de câncer de pele, sendo que destes ocorreram 11,98% mortes (8,97% por melanoma e 3,19% por outros tipos de câncer de pele) (ACS, 2011).

O Brasil tem grande parte de sua superfície demográfica localizada entre os trópicos de Capricórnio e Equador, logo se caracteriza como uma região que recebe intensa radiação solar, tornando-se um dos países de maior área intertropical e um dos mais ensolarados do planeta (ADAD, 2007).

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) relatou em 2010 que em todo o país houve uma incidência de câncer de pele em torno de 11,12% de um total de 32.428 atendimentos. Deste montante as pessoas de pele branca corresponderam a 14,08% dos casos de câncer, sendo em sua maioria carcinoma basocelular. Em relação ao gênero, indivíduos do sexo masculino apresentaram maior incidência de tumores, sendo observado com maior frequência (37,87%) naqueles que se expõem ao Sol sem proteção, quando comparado aos indivíduos do sexo feminino (20,76%), sob as mesmas condições (SBD, 2010).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e aponta a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), reforçando a magnitude do problema do câncer no país. São esperados 257.870 casos novos de câncer para o

sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino. Confirma-se a estimativa que o câncer da pele do tipo não melanoma (134 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil) (INCA, 2012).

Outro aspecto relevante em casos de incidência de câncer de pele está no caso de pessoas que trabalham em ambientes interiores, as quais muitas vezes não se preocupam com a proteção solar, pois acreditam que estão protegidas dos danos causados pela radiação solar de incidência direta. Embora a intensidade da radiação ultravioleta seja, em regra, maior no ambiente exterior, a radiação que penetra através do vidro das janelas e da iluminação artificial, geralmente disponível em espaços interiores, pode apresentar efeitos potenciais a longo prazo (HENRIQUES; CARVALHO, 2001).

Para o enfrentamento do câncer, são necessárias ações que incluam: educação em saúde em todos os níveis da sociedade; promoção e prevenção orientadas a indivíduos e grupos (não se esquecendo da ênfase em ambientes de trabalho e nas escolas); geração de opinião pública; apoio e estímulo à formulação de leis que permitam monitorar a ocorrência de casos (INCA, 2012).

Dentro destas vertentes, cabe ao mercado farmacêutico continuar investindo em novos candidatos a protótipos de fotoprotetores a fim de obter produtos de amplo espectro de absorção da radiação solar e, assim diminuir, gradualmente, a incidência de câncer de pele em todo o mundo.

1.2. Mercado Global de Fotoprotetores

O segmento de proteção solar foi o que mais cresceu nos últimos anos no Brasil, graças à maior conscientização dos consumidores em relação à proteção de sua pele (ABIHPEC, 2011). As substâncias permitidas para uso como filtros solares estão listadas na Resolução RDC nº 161 de 11/09/2001, ANVISA. Sendo que para o filtro apresentar eficácia e segurança, o mesmo deve estar de acordo com os seguintes atributos (ANVISA, 2001):

- Absorção na faixa do UV deve estar entre 280 - 400 nm;
- Possuir absorvidade molar (ϵ) acima de $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;
- Não ter o pico de absorção alterado por solventes;

- Ter baixa solubilidade em água;
- Ser não tóxico, irritante e sensibilizante;
- Ter preço acessível;
- Ser compatível com veículos cosméticos;
- Não deve descolorir ou manchar roupas; não cristalizar, ressecar a pele ou ter odor desagradável.

Qualquer novo filtro deve demonstrar absorção eficiente de na faixa do UV, fotoestabilidade, além de eficácia, segurança, registro e liberação de patente. Para serem introduzidos no mercado, os novos compostos fotoprotetores não devem apresentar efeitos adversos sobre o organismo humano ou no meio ambiente (ANVISA, 2001).

No geral, a fotoestabilidade de um fotoprotetor depende do quanto o composto é capaz de liberar a energia absorvida para o ambiente sob a forma de calor ao invés de radiação (WAIBLINGER et al., 2001).

Os estudos toxicológicos necessários para um registro global incluem toxicidade aguda oral e dérmica; sensibilização da pele, irritação ocular e dérmica; fotoirritação, fotossensibilização; toxicidade subcrônica oral e tópica; toxicidade crônica; ação sobre fertilidade: desenvolvimento embrionário precoce; toxicidade embriofetal e toxicidade peri/pós-natal; absorção percutânea *in vitro* e *in vivo*; carcinogenicidade; fotocarcinogenicidade; segurança e eficácia em humanos (NOHYNEK; SCHAEFER, 2001).

Para explorar plenamente o potencial econômico, os fabricantes de absorvedores UV estão em busca de um registro mundial. As concentrações dos ingredientes ativos em protetores solares diferem consideravelmente em todo o mundo. Na União Europeia a lista dos filtros permitidos em produtos cosméticos tem sido atualizada com regularidade nas últimas duas décadas, existindo atualmente 27 protetores solares diferentes listados (EUROPEAN COMMISSION, 2005). Na Austrália 28 fotoprotetores são aprovados e quatro filtros se encontram em revisão (ARGOM, 2003). Em contrapartida, apenas 16 filtros estão listados na última monografia Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA). Desde a criação do primeiro conjunto de regras em 1978, a FDA permitiu apenas a adição da avobenzona e do óxido de zinco (FDA, 1999) como novos filtros solares.

As agências regulatórias na Europa, América do Sul e Ásia tratam os protetores solares como cosméticos e a aprovação é possível dentro de dois anos após a solicitação oficial, assim a regulamentação é um processo mais rápido (HERZOG et al., 2005).

Já nos EUA, os ativos de protetores solares são tratados como fármacos, sendo que o filtro solar somente pode ser registrado após um período mínimo de cinco anos de existência no mercado de cinco países estrangeiros. Após a experiência comercial, devem ser apresentados os dados de eficácia e segurança (FDA, 2002).

No Brasil, o faturamento anual com fotoprotetores passou de R\$ 407,2 milhões no ano de 2006 para R\$ 1,037 bilhões em 2010. Apresentou um crescimento superior a outros produtos deste setor, representando um montante de 3,8% do mercado de cosméticos (ABIHPEC, 2011).

O crescimento do uso do protetor solar por parte do público masculino mostrou-se bastante significativo, sendo que quase quadruplicou o percentual de adesão desde 2004 (de 13% para 47%, em 2009). Para os homens, o principal atributo observado é o de proteger a pele. Já para as mulheres, além deste atributo, elas desejam hidratação, espalhabilidade, perfume suave e fórmula não oleosa (ABIHPEC, 2011).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

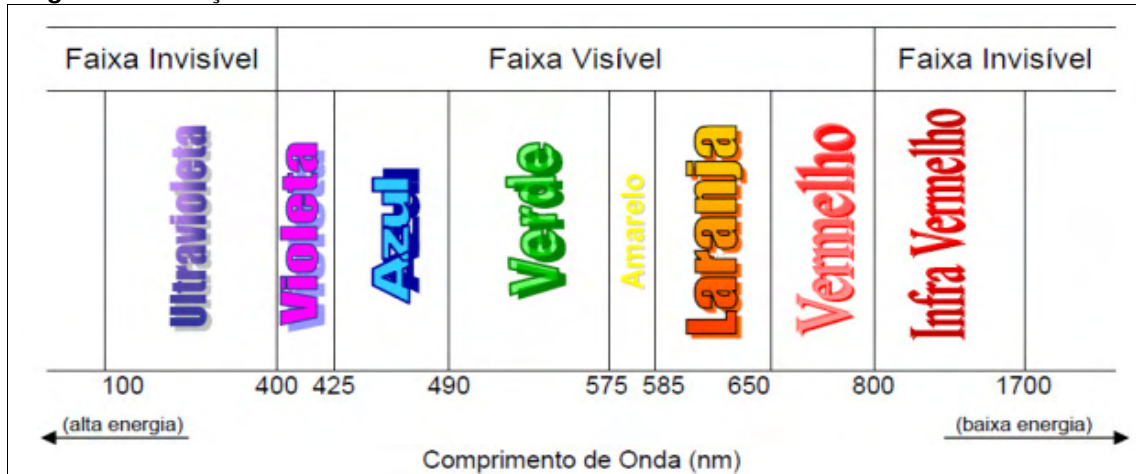
2.1. O Espectro Solar

O Sol possui cerca de 5 bilhões de anos e está a 93 milhões de quilômetros da Terra. Seu núcleo produz uma temperatura que excede 15.000.000 °C (SHAATH, 2007). Conseqüentemente, emite radiações com vários comprimentos de onda dentro do espectro de radiação eletromagnética, *i.e.*, 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 (RANGEL; CORRÊA, 2002).

As radiações não ionizantes (**Figura 1**) chegam à superfície do planeta na proporção de, aproximadamente, 50% de infravermelho (IV), 45% de visível (Vis) e 5% de ultravioleta (UV). 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).

Figura 1 - Radiação solar não ionizante.



Fonte: EPSTEIN, 1990.

A radiação eletromagnética emitida pelo sol caracteriza-se pelo seu comprimento de onda (λ) e pela sua frequência (ν). Sendo a velocidade da luz c constante (3.0×10^{10} cm/s), a equação de Planck (**Equação 1**) define que quanto menor o comprimento de onda (λ), maior a quantidade de energia (E) transportada, considerando a constante de Planck (h) igual a $6,63 \times 10^{-34}$ Js (SILVERSTEIN et al., 1991; MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; SHAATH, 2007). Neste sentido, a energia que as radiações conduzem é inversamente proporcional ao seu comprimento de onda (SILVERSTEIN et al., 1991; OLIVEIRA et al., 2004).

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{Equação 1}$$

A radiação UV compreende entre os comprimentos de onda de 200 a 400 nanômetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) e é dividida em UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA I (320-340 nm) e UVA II (340-400 nm) (ANVISA, 2002; SHAATH, 2007).

A faixa UVC, conhecida como região germicida ou bactericida, é altamente lesiva aos seres humanos causando efeitos carcinogênicos e mutagênicos (OLIVEIRA et al., 2004). No entanto, a camada de ozônio atua como uma barreira natural que protege a superfície terrestre, uma vez que a mesma absorve a maior parte desta radiação, de tal forma que apenas uma pequena quantidade atinge a

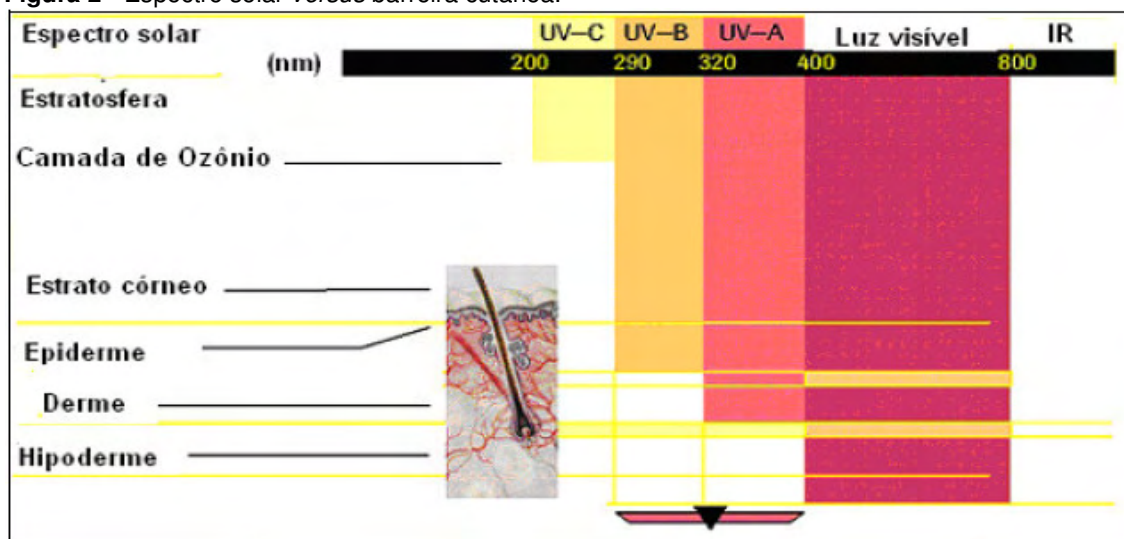
população. Frente aos seres humanos esta radiação é pouco eritematógena e pigmentógena, não estimula o bronzeamento e conseqüentemente, causa queimaduras solares, telangiectasias, ressecamento da pele e epiteloma por não ser tão amplamente percebida (DE ARAUJO; DE SOUZA, 2008).

Muito embora a radiação UVB seja absorvida pelo vidro comum, esta é muitas vezes empregada como agente bactericida. Para os seres humanos ela é de fundamental importância, pois participa da transformação do ergosterol em vitamina D (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). Apesar de possuir menor comprimento de onda em relação à UVA e menor poder de penetração na pele, é intensamente absorvida pela epiderme devido a sua alta energia (DE ARAUJO; DE SOUZA, 2008). É responsável pelos danos agudos e crônicos à pele, tais como manchas, queimaduras, descamação, câncer de pele, bem como danos ao DNA epidérmico e às células de Langerhans suprimindo a resposta imunológica (HEENEN et al., 2001).

Por sua vez, a radiação UVA é a mais abundante e a que atravessa a maior parte dos vidros comuns, porém apresentam fraca ação bactericida (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). Por possuírem maiores comprimentos de onda os raios UVA são menos energéticos e de 600 a 1000 vezes menos eritematogênicos. Penetram mais profundamente na camada dérmica com possíveis danos cumulativos aos componentes estruturais da pele, devido às características intrínsecas do tecido (WHO, 1997; SAYRE et al., 2008), sendo responsáveis pelo bronzeado de curta duração (OLIVEIRA et al., 2004). A radiação UVA promove a etapa de iniciação de radicais livres responsáveis pelo envelhecimento cutâneo precoce, por doenças de fotossensibilidade, além de ser o principal agente responsável pelo desenvolvimento de melanoma (DE ARAUJO; DE SOUZA, 2008).

A radiação UV é responsável por 90% dos danos causados à pele por penetrar profundamente no extrato córneo (**Figura 2**), afetando a renovação celular e diminuindo sua elasticidade. A luz visível apresenta diferentes graus de energia calórica, luminosa e química, e se estende entre 400 e 700 nm. Já os raios infravermelhos apresentam comprimentos de onda entre 700 nm e 2000 nm e possuem fraca ação química, sendo essencialmente calóricos (DECCACHE, 2006).

Figura 2 - Espectro solar *versus* barreira cutânea.



Fonte: DECCACHE, 2006.

Os comprimentos de onda entre 700 e 1500 nm atravessam completamente a pele, dependendo da espessura, cor e características individuais. A faixa de 1500 a 5000 nm é barrada pela epiderme e derme. Os comprimentos acima de 5000 nm não atravessam o estrato córneo (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). O alcance e a intensidade com que estas radiações atingem a superfície da Terra e, conseqüentemente, a pele depende não só do comprimento de onda de cada radiação como também da estação do ano, da latitude, da altitude e dos hábitos individuais. O algodão leve, por exemplo, permite a passagem de 15% de UV, aproximadamente, quando seco, porém 30% quando molhado (OLIVEIRA et al., 2004).

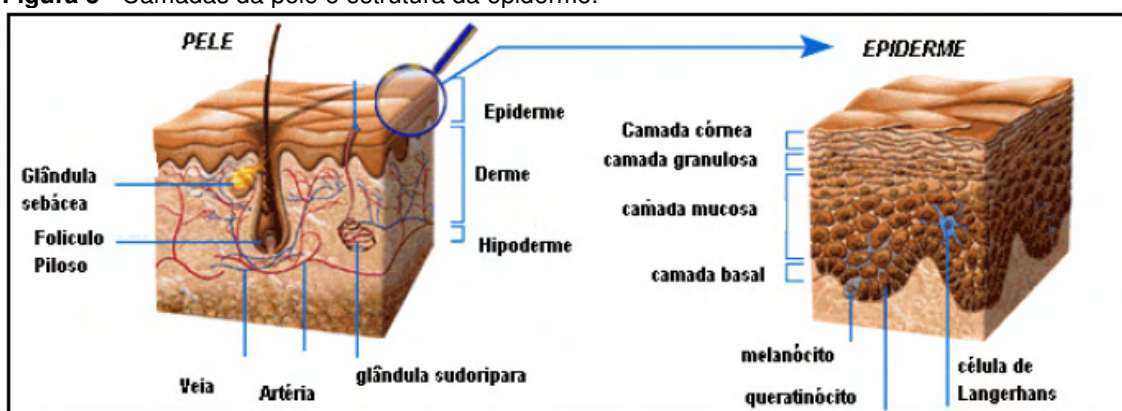
2.2. Fotocarcinogênese

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a 16% do peso corporal, com superfície de aproximadamente 2,0 m² em uma pessoa adulta (OLIVEIRA et al., 2004; SÁNCHEZ; DELAPORTE, 2008). Esta exerce diversas funções, tais como proteção física, barreira entre o meio externo e interno, regulação térmica e percepção sensorial, através da ocorrência de uma vasta rede de estruturas muito especializadas que permitem a sensação de calor, frio, dor e pressão (BARATA, 2000).

Este órgão é formado por três camadas (**Figura 3**): epiderme, derme e hipoderme, todas sensíveis aos raios UV (PATHAK, 1982; DIFFEY; FARR, 1985). A

camada córnea (estrato córneo) é formada pela sobreposição de células queratinizadas e anucleadas, sendo a camada mais superficial da epiderme. Ela funciona como uma barreira à perda de água do organismo para o meio ambiente e contra a penetração de produtos exógenos. Entre 5% e 10% da luz que incide é refletida pelo estrato córneo. A pele onde se encontra este estrato fino é muito mais sensível à radiação UV e pode ser queimada ou lesionada com mais facilidade quando comparado às regiões dotadas de abundante camada córnea (LÉPORI, 2002).

Figura 3 - Camadas da pele e estrutura da epiderme.



Fonte: BIODERMA, 2011.

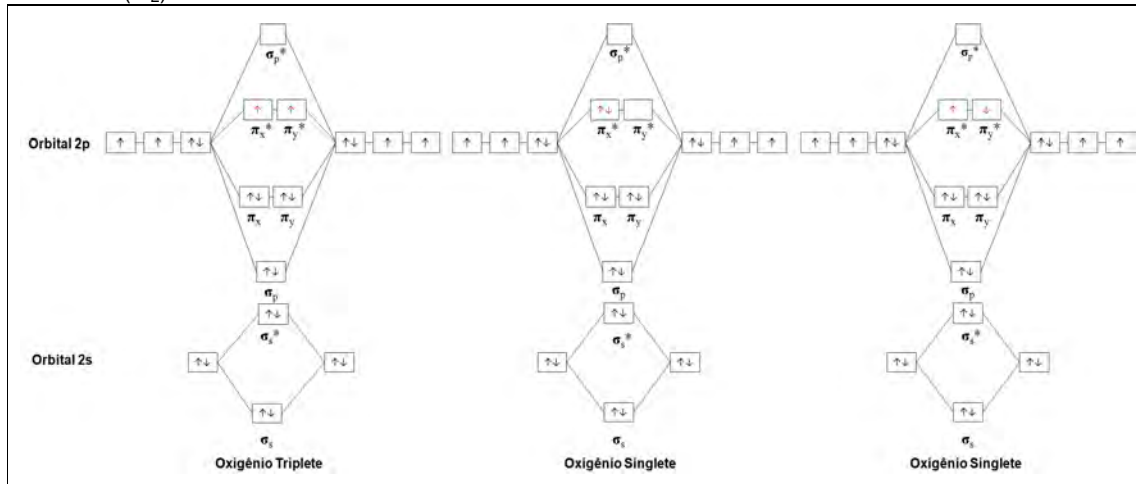
A energia eletromagnética da radiação UV é absorvida pelos cromóforos celulares existentes nas camadas da pele, tais como ácidos nucléicos que formam o DNA, ácido urocânico e aminoácidos aromáticos, os quais absorvem a radiação em comprimentos de onda abaixo de 300 nm (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). Já a melanina, o principal cromóforo presente na pele, absorve desde 300 até 1200 nm (RANGEL; CORRÊA, 2002).

O excesso de radiação absorvida pelos cromóforos, na forma de fótons, é responsável por promover transições eletrônicas, sendo que quando os elétrons retornam ao estado fundamental liberam energia. Esta por sua vez pode ser absorvida pelo oxigênio molecular (O_2) (DECCACHE, 2006; SÁNCHEZ; DELAPORTE, 2008).

A partir da redução do oxigênio ocorre a formação de uma série de intermediários químicos tóxicos ao organismo e muito reativos, que não apresentam elétrons desemparelhados na sua última camada de valência, a exemplo do oxigênio singlete (1O_2) (**Figura 4**) e do peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Este por sua vez, ao

ser catalisado gera radicais livres altamente reativos como o hidroxila (OH[•]), o alcóxila (RO[•]) e o peróxila (ROO[•]) (HALLIWELL, 2001).

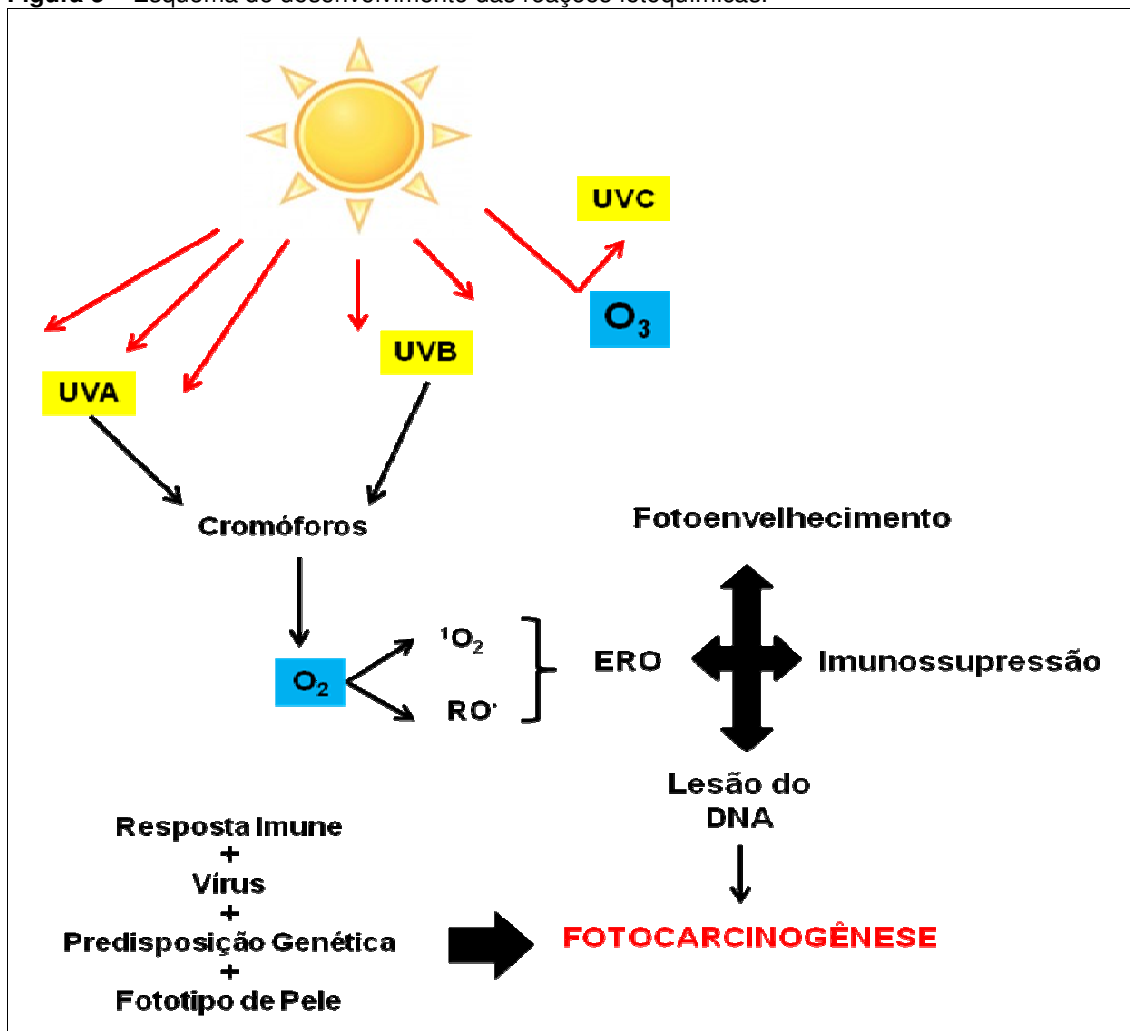
Figura 4 - Diagrama dos orbitais moleculares para as três configurações eletrônicas do oxigênio molecular (O₂).



Fonte: Adaptado de SCHWEITZER; SCHMIDT, 2003.

Esse conjunto de substâncias é denominado de espécies reativas de oxigênio (ERO) e são responsáveis pela ativação da cascata de reações radiculares, *i.e.*, iniciação, propagação e terminação, sendo as alterações químicas decorrentes deste fato denominadas de reações fotoquímicas (DECCACHE, 2006; SÁNCHEZ; DELAPORTE, 2008). Estas culminam com a diminuição dos níveis endógenos de antioxidantes, peroxidação lipídica, inativação enzimática, clivagem do DNA e conseqüentemente, fotoenvelhecimento, imunossupressão e fotocarcinogênese (BAYNES; DOMINICZAK, 2005) (**Figura 5**).

Figura 5 – Esquema de desenvolvimento das reações fotoquímicas.



Fonte: Adaptado de MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002.

O fotoenvelhecimento se caracteriza por mudanças microscópicas e macroscópicas que ocorrem em proteínas cutâneas, como o colágeno, elastina e glicosaminoglicanos (MIYACHI, 1995), manifestadas por lesões pigmentadas como a ceratose actínica. A imunossupressão é caracterizada pela fotossensibilidade induzida por fármacos e o agravamento de doenças como o lúpus eritematoso, vitiligo e herpes viral simples. A fotocarcinogênese ocorre devido a lesões no DNA, que na ausência de um mecanismo de reparo podem originar mutações que somadas a eventos como diminuição da resposta imunológica, do nível de antioxidantes, possíveis infecções por vírus e predisposição genética levam ao desenvolvimento do câncer (LAUTENSCHLAGER et al., 2007) (Figura 5). A partir disto inferi-se que a resposta do organismo à radiação solar é cumulativa (WHO, 1997; SAYRE et al., 2008), sendo seus efeitos divididos em agudos e crônicos.

Câncer é uma doença que se caracteriza pela perda da capacidade de controlar o processo de replicação celular. Neste contexto, a replicação descontrolada leva a alterações na fisiologia do local onde o processo se desenvolve, culminando em falência do órgão (JORDAN, 2003; GATENBY; GILLIES, 2004).

Dentre os tipos de câncer de pele o carcinoma de células basais é o mais frequente, sendo responsável por 80% dos casos de câncer de pele não melanoma. É uma doença que acomete mais as populações de pele clara, do tipo que queima e não bronzeia. Origina-se na camada mais profunda da epiderme, em partes do corpo que ficam, constantemente, em contato com o sol (LONGSTRETH et al., 1998; INCA, 2012).

O carcinoma espinocelular –células escamosas– é o menos comum e origina-se na camada média da epiderme. Alguns estudos epidemiológicos sugerem o seu aparecimento em regiões incomuns, como língua e revestimento da boca (RIBEIRO, 2010).

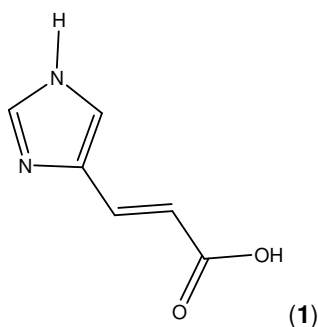
A exposição excessiva ao sol é o principal fator de risco para o surgimento dos cânceres da pele não melanoma. Outros fatores de risco para todos os tipos de câncer da pele incluem sensibilidade da pele ao sol, doenças imunossupressoras e exposição ocupacional. Pacientes imunocomprometidos (como os transplantados renais) têm um maior risco para o desenvolvimento do câncer de pele não melanoma, por apresentarem uma diminuição no controle carcinogênico da pele (INCA, 2012).

O melanoma é o terceiro tipo e o mais raro de todos os tumores de pele, porém, é o mais agressivo. Resulta da transformação maligna dos melanócitos, sendo responsável pelo desenvolvimento de metástases. Acomete principalmente os caucasianos que moram em países com alta intensidade de radiação ultravioleta. Seu surgimento pode ser provocado por contínuas e prolongadas exposições ao sol na infância e novamente na fase adulta (LONGSTRETH et al., 1998).

Dentre os sistemas de defesa do organismo está a inativação do $^1\text{O}_2$ e de radicais livres realizado pela melanina (eumelanina) (SÁNCHEZ; DELAPORTE, 2008), sendo esta presente na pele, cabelos e olhos. Sua absorção ocorre numa extensa faixa espectral, desde o ultravioleta até as regiões próximas do infravermelho (CHEDEKEL, 1998). É produzida nos melanócitos a partir da tirosina modificada e polimerizada. Os melanócitos transferem a melanina para os

queratinócitos através da injeção direta do melanossoma ou de sua liberação no espaço extracelular seguido de sua incorporação pelo queratinócito. Os melanossomas são degradados no citoplasma dos queratinócitos e a melanina é eliminada na superfície cutânea através dos queratinócitos descamantes ou excretada na derme por via linfática (RIBEIRO, 2010).

Outro mecanismo de defesa presente na pele é a secreção sudorípara causada pela exposição à radiação solar, a qual provoca o aparecimento de ácido urocânico (ácido 4-imidazoilacrílico) (1), uma substância presente no suor, cuja ação se situa na faixa da UVB, com o máximo de absorção em 297 nm. Contudo esta proteção não é duradoura em função da evaporação do suor e sua solubilização na água (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; OLIVEIRA et al., 2004).



A fotoproteção exógena inclui todos os métodos e estratégias utilizados com a finalidade de diminuir os efeitos adversos da radiação que incide sobre a pele. Este objetivo pode ser atingido evitando-se a exposição solar exagerada, principalmente em horários de maior incidência de radiação, bem como com a utilização de bonés, chapéus, roupas adequadas, óculos solares e principalmente fotoprotetor (ADAD, 2007).

Deste modo, para a prevenção não só do câncer de pele como também de outras lesões provocadas pelos raios UV é necessário evitar a exposição ao sol sem proteção. Embora seja reconhecido o uso de protetores solares como profilaxia, a probabilidade de desenvolvimento de carcinoma basocelular ou de células escamosas depende da exposição à radiação ultravioleta durante a vida de uma pessoa, da predisposição genética do sujeito e da presença de materiais químicos sobre a pele, que possam intensificar os efeitos da luz UV (RANGEL; CORRÊA, 2002).

2.3. Filtros Solares

Os filtros solares surgiram quando se observou que existiam substâncias capazes de prevenir queimaduras na pele causadas pelos raios solares. No início do século XX era observado que o sulfato de quinina e, mais tarde, o Antilux (2-naftol-6,8-dissulfonato de sódio) preveniam o aparecimento de eritemas (URBACH, 2001). Ao longo deste século muitas substâncias foram utilizadas com eficácia na prevenção de queimaduras solares e seu uso se tornou mais popular após a Segunda Guerra Mundial com o ácido *para*-aminobenzóico (PABA) do qual foi patenteado e introduzido no mercado em 1946 (SHAATH, 1997).

Filtros solares são substâncias químicas, que atualmente são encontradas em muitos tipos de produtos para cuidados da pele. Inicialmente, foram desenvolvidos para prevenir queimaduras solares, ao passo que evoluíram para proteger a pele contra outros efeitos nocivos da radiação UV (SAMBANDAN; RATNER, 2011). Devem ser compatíveis com os numerosos ingredientes usados na formulação, estáveis quando expostos à luz, inócuos e atóxicos. Além de apresentarem boa relação custo-benefício e fácil processabilidade (ANVISA, 2006).

Estas substâncias podem ser divididas em filtros orgânicos e inorgânicos, sendo lipofílicos ou hidrofílicos, sólidos ou líquidos. De acordo com o espectro de absorção podem ser caracterizados em absorvedores ou refletores/refratores de radiação UVA e/ou UVB (RANGEL; CORRÊA, 2002).

2.3.1. Classificação Química

2.3.1.1. Filtros Inorgânicos

Os filtros inorgânicos, também chamados de filtros físicos, são pós-inertes, opacos, insolúveis em água e materiais graxos (RIBEIRO, 2010). As duas partículas mais usadas e aprovadas tanto nos Estados Unidos quanto no Japão e na Europa são o dióxido de titânio (TiO_2) e o óxido de zinco (ZnO). Embora ambos sejam oriundos de metais, possuem propriedades óticas diferentes, especialmente quando na forma de micropartículas (PINNELL et al., 2000; GINESTAR, 2003).

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 (WOLF et al., 2001). Tais processos são responsáveis pela opacidade e translucidez de filtros físicos quando aplicados na pele (WOLF et al., 2001; SHAATH, 2007).

2.3.1.1.1. Mecanismo de Ação

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. Essas micropartículas têm tamanhos na faixa de 70-200 nm, não absorvem ou dispersam a luz visível, mas absorvem e dispersam a radiação UV. Essas versões microparticuladas, também chamadas de pigmentos microfinos, representam um grande avanço, porque não deixam uma película branca de filtro visível sobre a pele (SCHUELLER; ROMANOWSKI, 2000; DE PAOLA; RIBEIRO, 1998). A relação entre este espalhamento, tamanho de partícula e comprimento de onda da luz incidente é expressa de acordo com a teoria de Lorenz-Mie (**Equação 2**) (KERKER, 1969):

$$I_R = \frac{16\pi^4 R^6}{r^2 \lambda^4} \left(\frac{n_1^2 - n_2^2}{n_1^2 + 2n_2^2} \right)^2$$

Equação 2

Sendo I_R - intensidade de espalhamento da radiação; R - raio da partícula; λ - comprimento de onda da luz incidente; r - distância entre amostra e o detector; n_1 - índice de refração da partícula e n_2 - índice de refração do meio. Por conseguinte, a intensidade do espalhamento depende do comprimento de onda e é proporcional ao raio da partícula (FLOR et al., 2007).

Outro parâmetro bastante importante é o índice de refração das partículas metálicas, sendo que quanto maior for o índice de refração, maior será o contraste observado entre a partícula e o ar que o cerca. O óxido de zinco possui índice de refração de 2,0, enquanto o do dióxido de titânio é 2,6. Isto significa que o dióxido de titânio é inerentemente um pigmento branco intenso, quando comparado ao óxido de zinco que possui menor índice de refração, tornando-o mais adequado para ser incorporado às formulações fotoprotetoras (PINNELL et al., 2000).

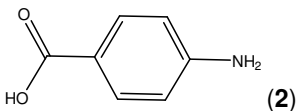
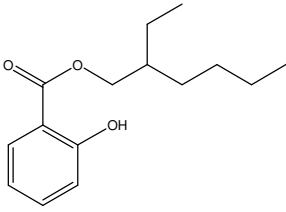
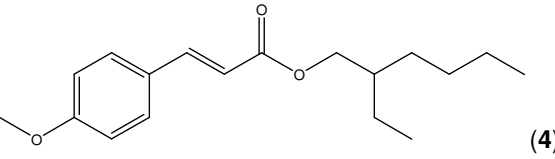
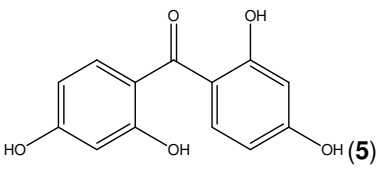
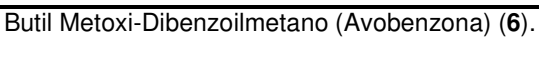
A eficiência dos filtros físicos sobre a pele depende do equilíbrio de suas dispersões quando em contato com outros componentes, uma vez que a faixa de pH, a presença de eletrólitos e os conservantes empregados podem modificar seu desempenho (KHOURY et al., 1995).

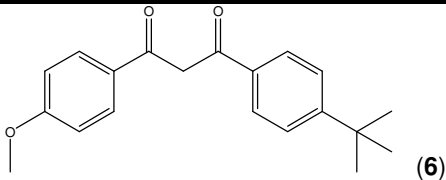
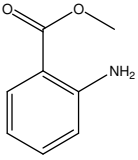
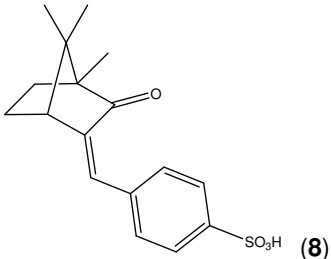
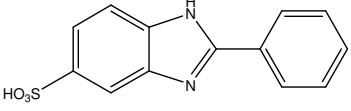
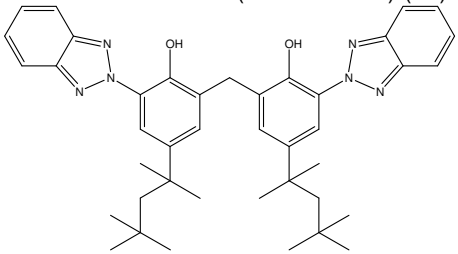
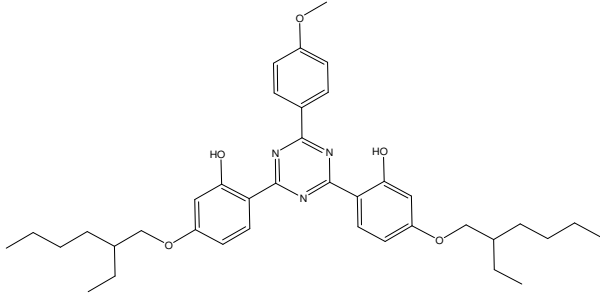
2.3.1.2. Filtros Orgânicos

Os filtros orgânicos ou químicos atuam, basicamente, na absorção da radiação UV, mas podem também refletir e dispersar a luz ao mesmo tempo, transformando-a em radiações menos nocivas à saúde humana.

Segundo sua estrutura química, os filtros orgânicos são classificados segundo o **Quadro 1** abaixo:

Quadro 1 - Classificação dos filtros químicos segundo sua estrutura e características.

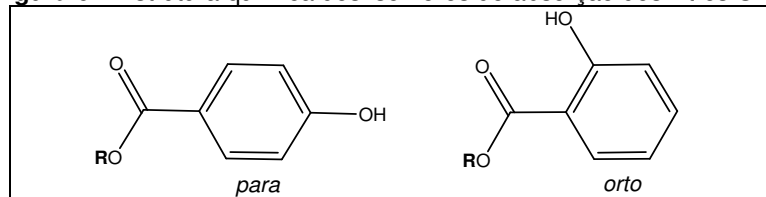
Classificação	Estrutura	Características
Derivados do Ácido <i>para</i> -Aminobenzóico (PABA) (2)	 (2)	- $\lambda_{m\acute{a}x}$. 290 nm; - dermatite de contato e fotodermatite (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivados de Salicilato	Salicilato de Octila (3)  (3)	- década de 1950; - $\lambda_{m\acute{a}x}$. 300 nm; - seguros e fotoestáveis; - baixa eficácia fotoprotetora (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivados de Cinamato	<i>para</i> -Metoxicinamato de Octila (4).  (4)	- isomerização <i>cis-trans</i> /dimerização quando em contato com a radiação UV (PATTANAARGSON et al., 2004).
Derivados de Benzofenona	Benzofenona 2 (5).  (5)	- $\lambda_{m\acute{a}x}$. 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).
Derivados de Dibenzoilmetano	Butil Metoxi-Dibenzoilmetano (Avobenzona) (6).  (6)	- $\lambda_{m\acute{a}x}$. 357 nm; - fotoinstáveis: sofrem isomerização ceto-enólica irreversível;

	 (6)	(SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Classificação	Estrutura	Características
Derivados de Antranilato	Antranilato de Metila (7).  (7)	- fotoestáveis; - baixa atividade fotoprotetora (SHAATH, 2007; RIBEIRO, 2010).
Derivados da Cânfora	Metilbenzidileno Cânfora (8).  (8)	- fotoestáveis; - isômeros <i>cis-trans</i> ; - podem ser absorvidos através da pele (SCHLUMPF et al., 2004); - proibido em alguns países devido à detecção de acúmulo plasmático (SHAATH, 2010; RIBEIRO, 2010).
Derivados do Fenilbenzimidazol	Ácido Fenilbenzimidazol Sulfônico (9).  (9)	- absorção na faixa da UVB (SHAATH, 2007; RIBEIRO, 2010).
Derivados do Benzotriazol	Metileno-Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol (Tinosorb® M) (10).  (10)	- fotoestáveis; - amplo espectro de ação no UV; - cromóforos refletores e dispersores da luz (GONZALEZ-PEREZ et al., 2007; PALM; O'DONOGHUE, 2007).
Derivados da Triazina	Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina (Tinosorb®S) (11).  (11)	- fotoestáveis; - amplo espectro (UVB e UVA até 360 nm) (GONZALEZ-PEREZ et al., 2007; PALM; O'DONOGHUE, 2007).

2.3.1.2.1. Mecanismo de Ação

Os protetores solares químicos são essencialmente sistemas aromáticos conjugados a subunidades que aumentam (-NH₂, -OCH₃, -OH) e/ou diminuem (-CO₂R) a densidade eletrônica do sistema conjugado, ligados na posição *orto* ou *para* do anel aromático (**Figura 6**). Esses grupamentos, denominados cromóforos, são responsáveis pela absorção da radiação que incide sobre a pele (WOLF et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2004; SHAATH, 2007).

Figura 6 – Estrutura química dos isômeros de absorção dos filtros UV.

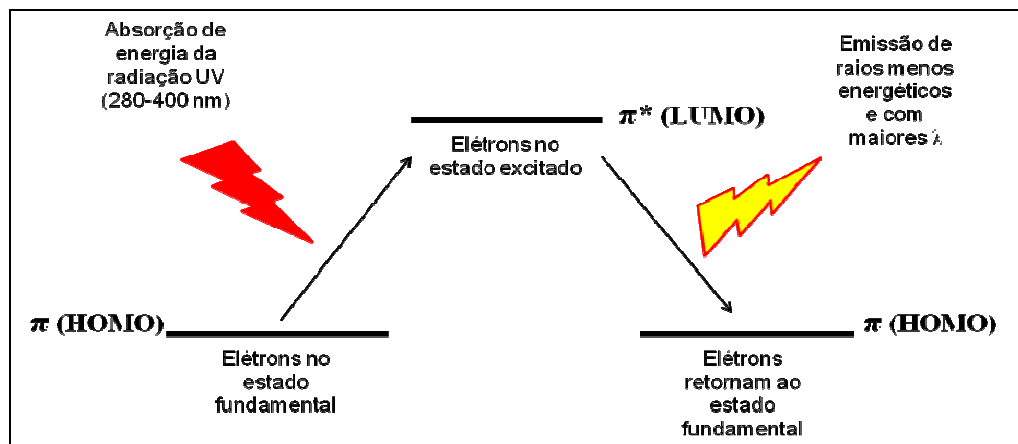


Fonte: SHAATH, 2007.

A presença de cromóforos ligados ao sistema aromático permite a conjugação de elétrons entre os mesmos, o que favorece as transições eletrônicas entre os orbitais de fronteira *High Occuped Molecular Orbital* (HOMO) e *Low Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO) (FLOR et al., 2007).

Durante a absorção da radiação UV, os elétrons situados no orbital ligante ou fundamental π HOMO recebem energia eletromagnética UV e são promovidos para o orbital antiligante ou excitado π^* LUMO passando a ocupar um orbital de maior energia. No entanto, os elétrons não permanecem no orbital π^* *ad eternum* e, ao retornarem para o orbital ligante, liberam a radiação eletromagnética absorvida anteriormente, sendo o processo global denominado de transições eletrônicas. As diferenças de energia entre níveis eletrônicos na maioria das moléculas variam de 125 a 650 KJ/mol (PAVIA et al., 2010). Ao retornarem ao estado inicial os elétrons dissipam a energia absorvida na faixa do visível (450-800 nm) ou do infravermelho (>800 nm) (**Figura 7**) (WOLF et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2004; FLOR et al., 2007; SHAATH, 2007; RIBEIRO, 2010).

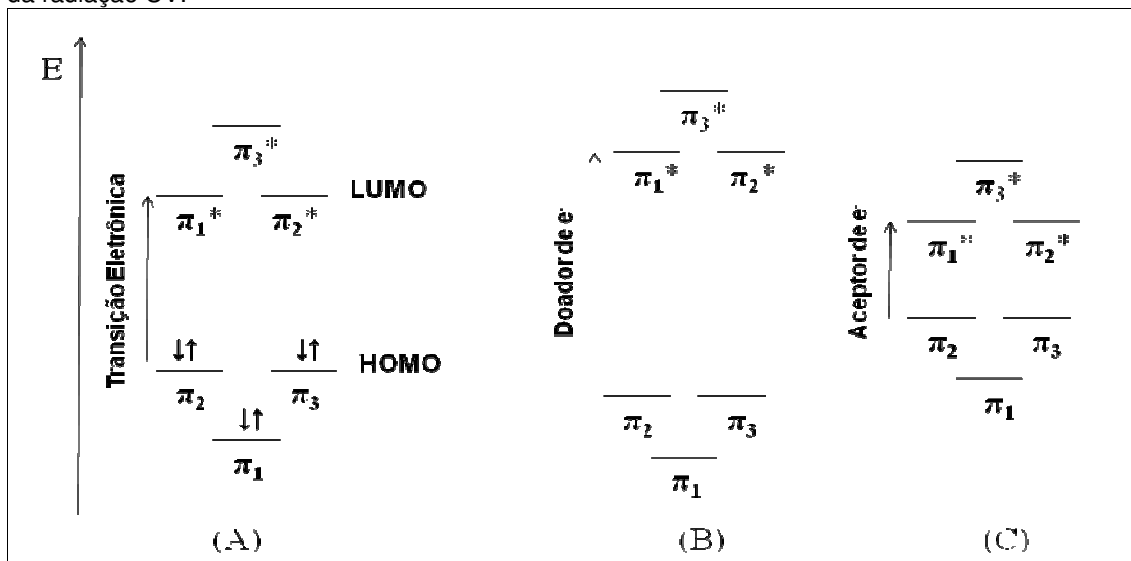
Figura 7 – Diagrama de transição eletrônica entre os orbitais HOMO-LUMO.



Fonte: Adaptado de SHAATH, 2007.

Para entender as diferenças nos máximos de absorção que ocorrem com os filtros solares, pode-se utilizar a teoria dos orbitais moleculares (TOM) de maneira simplificada (**Figura 8A**) (SANTOS FILHO, 1999). Ao inserir no anel aromático do benzeno uma subunidade que aumenta a densidade de elétrons, aumenta-se a possibilidade de ressonância e a estabilidade do anel. Sendo mais estável, a energia dos orbitais ligantes diminui e consequentemente, a dos antiligantes aumenta, elevando a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO (**Figura 8B**), favorecendo assim, a absorção da radiação na faixa do UVB. Por conseguinte, a adição de uma subunidade que diminui a densidade de elétrons do anel promove a redução na estabilidade do sistema aromático. Desta forma, a energia dos orbitais ligantes aumenta e a dos antiligantes diminui, reduzindo a diferença de energia entre os orbitais HOMO-LUMO (**Figura 8C**) e dessa forma promovendo a absorção na região da UVA (GILLAM; STERN, 1957).

Figura 8 - Esquema do deslocamento de elétrons em um filtro orgânico (ex.: PABA) após absorção da radiação UV.



(A): PABA simplificado; (B): Estrutura do Benzeno com grupo doador de elétrons. (C): Estrutura do Benzeno com grupo aceptor de elétrons. Adaptado de GILLAM; STERN, 1957.

Devido aos vários efeitos de conjugação e estabilização, alguns substituintes podem aumentar o comprimento de onda de absorção de filtros solares. Estes são chamados auxocromos, estando entre eles os grupos metila, hidroxila, alcoxila, halogênio e amina. Outros grupos podem ocasionar diferentes efeitos na absorção como deslocamento batocrômico, hipsocrômico, efeito hipercrômico e hipocrômico (SILVERSTEIN et al., 1991; PAVIA et al., 2010).

Sabe-se hoje também, que no processo de dissipação da energia absorvida da radiação ultravioleta alguns filtros sofrem isomerização fotoquímica *cis-trans*, *i.e.*, *para*-metoxicinamato de octila (4). Assim, migram para estruturas que não são absorvedoras e em alguns casos tornando-se até tóxicas, diminuindo a eficiência dos filtros ao longo do tempo de exposição solar (SHAATH, 2007; HERZOG et al., 2009). Esta constitui uma grande área de pesquisa para se obter produtos com maior fotoestabilidade.

2.4. Fator de Proteção Solar (FPS)

Devido à imensa importância da fotoproteção sobre a saúde, os cientistas estabeleceram critérios rigorosos para os fotoprotetores, introduzindo novos termos e parâmetros de avaliação, além de padrões para a classificação das formulações contendo filtros solares.

A avaliação do FPS pode ser realizada por métodos *in vivo* e *in vitro*. Para registro de fotoprotetores na ANVISA, devem ser apresentados relatórios de testes de eficácia realizados *in vivo*, seguindo as metodologias americana FDA; Método Internacional de Avaliação de FPS descrito pelo grupo composto por *European Trade Association representing Cosmetic Industry* (COLIPA), *Japan Cosmetic Industry Association* (JCIA) e *Cosmetics, Toiletries and Fragrance Association* (CTFA-AS), que representam as associações de indústrias cosméticas da Europa, Japão e África do Sul, respectivamente. Ou a norma australiana *Therapeutic Goods Act* (TGA) AZ/NZS 2604:1998, utilizada na Austrália e Nova Zelândia, que mede somente a influência da radiação UVB. Estes métodos utilizam voluntários humanos para determinar o FPS e por isso são contestados por alguns autores. Todas as metodologias levam em conta as incertezas que a pele acrescenta numa determinação de FPS (MANSUR et al., 1986; DIFFEY et al., 1997; RUVOLO JÚNIOR, 1997; KHOURY; NAKANO, 2007).

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 químicos e físicos 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 Academia Americana de Dermatologia 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 dessas substâncias (cerca de 24%). Ademais, também recomenda como medida de proteção segura, o uso de filtros solares de FPS entre 15 e 30 (RAELE, 2006).

2.5. Regulamentação

2.5.1. Metodologia *in vivo*

A metodologia *in vivo* determina o valor do FPS de fotoprotetores a partir de testes em voluntários humanos. É a mais aceita pela comunidade científica e exigida pela legislação brasileira atualmente.

Para declarar o FPS no rótulo de uma formulação fotoprotetora, após seu desenvolvimento, é necessária a determinação do grau de proteção promovido em relação à dose de radiação recebida, conforme as normas da resolução n° 237 de 22 de agosto de 2002 da ANVISA (ANVISA, 2002).

A dose de radiação incidente é a quantidade de energia a que certo paciente é exposto em um processo de irradiação solar. A dose mínima seria aquela necessária para produzir sinais de queimadura na pele do paciente após um período de vinte e quatro horas, sendo denominada Dose Mínima Eritematógena (DME), expressa em KJ/min. (GARCIA, 2001). Schulze realizou as primeiras determinações científicas do grau de proteção contra a radiação UV por substâncias aplicadas na pele (SCHULZE, 1956). A partir disso definiu-se o fator de proteção como sendo a relação individual entre a dose mínima de energia UV capaz de provocar eritema na pele protegida pelo fotoprotetor e a dose energética mínima necessária para se obter a mesma resposta na pele desprotegida em função do tempo de exposição, hoje denominado Fator de Proteção Solar (**Equação 3**) (MANSUR et al., 1986; KHOURY et al., 1995).

$$\text{FPS} = \frac{\text{DME}_p}{\text{DME}_{s/p}}$$

Equação 3

Sendo DME_p – Dose Mínima Eritematógena com produto; $\text{DME}_{s/p}$ - Dose Mínima Eritematógena sem produto. A DME deve ser determinada empiricamente por muitos dias, para não causar queimadura excessiva na pele dos voluntários como resultado da exposição repetida à radiação UV (MANSUR et al., 1986;. WOLF et al., 2001;. BLEASEL; ALDOUS, 2008). Além disso, a DME depende do tipo de pele do indivíduo, da quantidade de melanina da pele, do comprimento de onda e da intensidade da radiação incidente (ANVISA, 2002).

A determinação do FPS contra raios UVB feita por métodos *in vivo* FDA utiliza vinte voluntários sadios de ambos os sexos com sensibilidade mediana ao UV. É colocada numa parte das costas de cada indivíduo (0,3 m x 0,3 m) o produto ($150 \pm 15 \text{ mg}/100 \text{ cm}^2$), perfazendo uma área de 4 cm^2 , deixando também uma parte descoberta (superfície teste), separada por uma fita de 1 cm de largura. Irradia-se com lâmpada UV de 300 W vinte minutos após a aplicação do produto. Observa-se o tempo de formação do eritema e obtém-se o FPS após a realização dos cálculos (JANOUSEK, 1997) (**Equação 3**). O padrão utilizado pelo FDA é uma formulação contendo 8% de salicilato de homomentila, que confere um FPS de 4,47 a esta formulação. Para a metodologia COLIPA a fórmula padrão contém 2,7% de *para*-metoxicinamato de octila (**4**) (FPS $3,7 \pm 0,3$) (ANVISA, 2002; COLIPA, 2009). A média final encontrada não pode ser inferior ao FPS declarado na embalagem do produto pelo seu fabricante e a variação dos vinte valores encontrados não pode ser maior que 5% (DE ARAUJO; DE SOUZA, 2008).

A metodologia COLIPA utiliza no mínimo dez e no máximo vinte voluntários, dependendo da relevância estatística desejada. Sendo que, assim como no método anterior, o FPS também é obtido a partir da média dessas medições. Os parâmetros para a aprovação permitem uma variação de +/-20% em relação ao FPS declarado. O valor do FPS é determinado pela razão entre o tempo de exposição até o início de eritema na pele com filtro solar e o tempo de exposição até o início de eritema na pele sem filtro solar (COLIPA, 2009).

Atualmente existem diversos métodos de avaliação da proteção UVA, tanto *in vivo* como *in vitro*. O principal método *in vivo* é o *Persistent Pigment Darkening* (PPD) que é recomendado pela Associação das Indústrias Cosméticas do Japão

(JCIA). Ele se baseia 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 (JCIA, 1995; MOYAL et al., 2000a, b). Outro parâmetro também utilizado é o *Immediate Pigment Darkening* (IPD) que se baseia no escurecimento transiente da pele observado após a exposição à UVA. O IPD compreende as alterações da estrutura de melanócitos e queratinócitos, assim como a modificação da melanina pré-existente (ROUTABOUL et al., 1999). O IPD progride em PPD, que é estável 2 h após a exposição. O escurecimento da pele é uma das respostas imediatas, sendo considerada estável e reproduzível (JCIA, 1995; MOYAL et al., 2000a, b). O PPD é a razão da dose UVA requerida para produzir a resposta com e sem fotoprotetor na pele. Esta metodologia também foi aceita pela Comunidade Europeia no qual se recomenda que o Fator de Proteção UVA (PPD) deve ser de no mínimo 1/3 do FPS (MOYAL et al., 2000a, b; JO, 2006; MOYAL, 2008).

A Associação da Indústria Cosmética do Japão adotou o método PPD como um método oficial para avaliação da eficácia UVA dos fotoprotetores desde janeiro de 1996 e avalia o FPS dos produtos conforme **Quadro 2** abaixo (JCIA, 1995):

Quadro 2 – Grau de proteção UVA a ser declarado na embalagem de fotoprotetores:

Valor de PPD	Grau de proteção UVA (FPUVA)	Classificação
0-2	-	Sem proteção UVA
2-4	PA+	Baixa proteção UVA
4-8	PA++	Moderada proteção UVA
8+	PA+++	Alta proteção UVA

Fonte: Adaptado de JCIA, 1995.

Tanto para o método FDA, como para o COLIPA e JCIA é recomendável a utilização de voluntários com variados tipos de pele, em especial tipos 1, 2 e 3. Tal fato implica em desvantagens como a falta de reprodutibilidade de ensaios biológicos e aspectos burocráticos associados à necessidade da submissão dos protocolos de ensaio à aprovação de comitês de bioética (MANSUR et al., 1986; DIFFEY et al., 1997). A metodologia *in vivo* é a mais adequada e oficialmente utilizada na maioria dos países, porém é dispendiosa e apresenta questões éticas por se tratar de testes com seres humanos (DECCACHE, 2006).

Para Pissavini et al. (2003), valores elevados FPS são mais difíceis de serem quantificados e normalmente levam a uma maior incerteza do resultado final *in vivo* devido as variações biológicas dos voluntários (PISSAVINI et al., 2003). O

método *in vivo* para medir a eficácia de fotoprotetores tem suas deficiências, pois mede, basicamente, a capacidade de bloquear a resposta da pele à radiação UVB, no entanto, a radiação que cai na faixa UVA é 1000 vezes menos propensa a causar eritema em resposta à exposição comparado com a UVB. Portanto, o FPS calculado ignora o papel que a radiação UVA desempenha na incidência de câncer de pele, fotoenvelhecimento e imunossupressão (BISSONNETTE et al., 2000; KOSHY et al., 2010).

2.5.2. Metodologia *in vitro*

Agências reguladoras como o FDA e COLIPA fazem testes *in vivo* em seres humanos usando o aparecimento de eritema como ponto final para determinar o FPS de protetores solares tópicos. Estes são testes caros e demorados, que não são práticos para avaliação do produto de rotina. Ainda existem muitas dúvidas sobre a exatidão científica e reprodutibilidade de medições *in vivo* (SPRINGSTEEN et al., 1999; PISSAVINI et al., 2003). Assim, ambas as considerações éticas e legais apontam para a maior aceitação ao longo do tempo de técnicas de medição *in vitro*.

A metodologia *in vitro* pode ser, em geral, reproduzida de duas formas: através de métodos que envolvem a medição da absorção ou a transmissão de radiação UV através dos filmes de fotoprotetores aplicados em diferentes substratos tais como Transpore® (DIFFEY; ROBSON, 1989), Vitro-Skin® (DIFFEY et al., 2000), placas ásperas de polimetilmetacrilato (PMMA) (COLIPA, 2007), Teflon (PTFE) (GAROLI et al., 2009) e placas de quartzo (AKRMAN et al., 2009). Este teste é baseado na determinação física e óptica da redução da energia na faixa do UV ocasionado por um filme de fotoprotetor que tenha sido previamente espalhado em um substrato adequado que por sua vez é sustentado por um suporte. A montagem recebe a amostra e é acoplada ao equipamento emissor de UVA e/ou UVB. Parte da radiação incidente é retida pelo filtro e parte é transmitida na forma de luz. O software acoplado ao equipamento detecta a absorbância transmitida e o cálculo do FPS da formulação teste é realizado conforme equação abaixo (**Equação 4**) (PISSAVINI et al., 2003; COLIPA, 2007; MATTS et al., 2010):

$$FPS = \frac{\int_{290nm}^{400nm} E_{\lambda} \times I_{\lambda} \times d\lambda}{\int_{290nm}^{400nm} E_{\lambda} \times I_{\lambda} \times T_{\lambda} \times d\lambda}$$

Equação 4

Sendo E_{λ} – energia necessária para causar eritema (CIE - *Commission International de l'Eclairage*, 1987) (MCKINLAY; DIFFEY, 1987); I_{λ} - intensidade da radiação UV emitida no comprimento de onda λ ; T_{λ} – transmitância espectral da amostra; d_{λ} – intervalo entre os comprimentos de onda (1 nm). As duas funções padronizadas, E_{λ} e I_{λ} , descrevem a sensibilidade relativa do eritema para comprimentos de onda individuais e a distribuição espectral da luz solar, uma vez que atinge a superfície da Terra (DIFFEY; ROBSON, 1989; COLIPA, 2007; MATTS et al., 2010).

A segunda opção para a determinação do FPS *in vitro* é a reprodução do método espectrofotométrico que se caracteriza pela leitura da absorção dos filtros solares através de amostras diluídas sob comprimentos de onda estabelecidos (DUTRA et al., 2004).

A estimativa do FPS *in vitro* por espectrofotometria foi desenvolvido por Mansur et al. (1986) a partir de dados padronizados por Sayre et al. (1979) ao qual demonstrou ser eficaz e rápida, além de apresentar uma boa correlação com os resultados *in vivo*, já tendo sido utilizada em outros trabalhos (GARCIA; SANTOS, 1990; BARTH, 2000). A partir desta metodologia mede-se a absorbância de uma solução da formulação em vários comprimentos de onda (290, 295, 300, 305, 310, 315 e 320 nm) e os resultados são aplicados na **Equação 5** (MANSUR et al., 1986).

$$FPS = FC \times \sum_{290 \text{ nm}}^{320 \text{ nm}} EE_{\lambda} \times I_{\lambda} \times Abs_{\lambda}$$

Equação 5

Sendo FC - fator de correção (igual a 10), determinado de acordo com dois filtros solares conhecidos e de tal forma que um creme contendo 8% de homossalato tenha FPS igual a 4,0; EE_{λ} - efeito eritematogênico da radiação de comprimento de onda λ ; I_{λ} - intensidade da luz solar no comprimento de onda λ ; Abs_{λ} - leitura espectrofotométrica da absorbância da solução do filtro solar no comprimento de onda λ (MANSUR et al., 1986).

Os valores de $E_{\lambda} \times I_{\lambda}$ são constantes, como mostrados no **Quadro 3** (SAYRE et al., 1979). Assim, o FPS estimado por espectrofotometria é um número que avalia o filtro de acordo com a altura, a largura e a localização da sua curva de absorção dentro do espectro ultravioleta (MANSUR et al., 1986).

Quadro 3 – Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação UVB em cada comprimento de onda.

Comprimento de Onda (λ nm)	$E_{\lambda} \times I_{\lambda}$
290	0.0150
295	0.0817
300	0.2874
305	0.3278
310	0.1864
315	0.0839
320	0.0180
Total	1

Fonte: Adaptado de SAYRE et al., 1979.

Recentemente, o FDA emitiu alguns documentos que abordam testes de eficácia e rotulagem de produtos fotoprotetores nos Estados Unidos intitulado “*Final Rule: Labeling and Effectiveness Testing*” no qual inclui critérios para avaliação do fator de proteção UVA (FDA, 2011). De acordo com este documento, a partir do ano de 2012 produtos fotoprotetores contendo filtros UVA de curto, longo ou ambos espectros de absorções na faixa de 320-400 nm podem ser considerados de amplo espectro de ação para a radiação UV (WANG; LIM, 2011).

Neste documento final o FDA aprovou a metodologia *in vitro* de determinação do comprimento de onda crítico (λ_c) como único método validado para a determinação do fator de proteção UVA.

A determinação do λ_c baseia-se na utilização da espectrofotometria com esfera de integração na faixa de 290-400 nm e o resultado corresponde ao valor de 90% da curva integral de absorção, ou seja, a área sob a curva entre os comprimentos de onda pré-estabelecidos como expressa a **Equação 6** (DIFFEY; ROBSON, 1989; JO, 2006):

$$\int_{290\text{nm}}^{\lambda_c} A_{\lambda} \times d\lambda = 0,9 \times \int_{290\text{nm}}^{400\text{nm}} A_{\lambda} \times d\lambda \quad \text{Equação 6}$$

Sendo A_λ - absorvância do produto no comprimento de onda definido; d_λ - intervalo entre os comprimentos de onda (1 nm).

Produtos para proteção solar são então classificados como "amplo espectro", tendo parte de sua absorção no espectro UVA quando o comprimento de onda crítico é maior ou igual a 370 nm. Esta técnica tem sido objeto de avaliação pela COLIPA e grupos da indústria CTFA (COLE, 2001) e foi regulamentada pelo FDA por ser uma metodologia simples, barata e reproduzível (FDA, 2011).

2.6. Novos Fotoprotetores

Na vida diária, a exposição aos raios UV é inevitável, sendo assim, a necessidade do uso de fotoprotetores é uma realidade irrefutável. O excesso de radiação que incide sobre a pele favorece a redução da concentração de substâncias antioxidantes endógenas; alterações nos lipídios das membranas celulares; inativação de sistemas enzimáticos; modificações de constituintes protéicos, carboidratos e DNA, propiciando o desenvolvimento de patologias (VELASCO et al., 2008). Dentre estas, estão reações inflamatórias, ceratose actínica, carcinoma, melanoma, sensibilização cutânea, reações fototóxicas e fotoalérgicas (WHO, 1997; SAYRE et al., 2008).

Os filtros ultravioletas tradicionais surgiram por volta da década de 1960 com a classe dos cinamatos e derivados do PABA, ambos de baixo peso molecular e de alta penetração na pele (SHAATH, 2007). O que requer constante monitoramento quanto à segurança. O ideal seria uma menor quantidade de produtos químicos sobre o estrato córneo, justificando uma tendência de investimento em pesquisas científicas por ativos fotoprotetores mais eficazes.

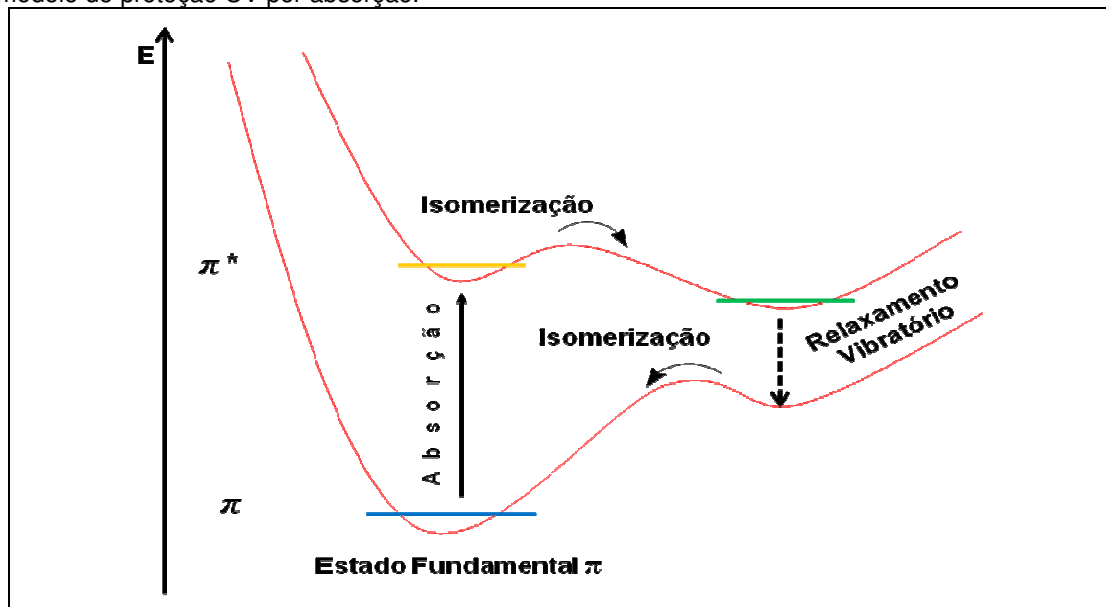
Nos últimos 14 anos, na Europa, foram lançados no mercado oito novos compostos fotoprotetores de alto peso molecular (acima de 500 Daltons) com a finalidade de diminuir a penetração destes na pele (BOS; MEINARDI, 2000; TUCHINDA et al., 2006). Por conseguinte, aumentam a segurança e eficácia dos produtos comerciais além de preservar o sistema imunológico da pele (BASF, 2002). Estes compostos possuem múltiplos cromóforos com altos coeficientes de extinção específico (E) e amplo espectro de proteção contra as radiações UVB e UVA, simultaneamente (HERZOG et al., 2005).

Estes produtos foram apresentados como filtros orgânicos na forma de pequenas partículas que aumentam a estabilidade da dispersão (HERZOG et al., 2005). São as chamadas hidróxi-fenil-triazinas (HPTs) e hidróxi-fenil-benzotriazóis (HBzTs) e representam a mais avançada classe de absorvedores UV para fotoproteção de todos os tipos de substratos para teste de FPS (WAIBLINGER et al., 2001).

Um exemplo da classe dos hidróxi-fenil-benzotriazóis é o produto comercial Tinosorb® M da companhia Ciba com o ativo denominado metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol – MBBT (**10**) possuindo dois $\lambda_{m\acute{a}x.}$, o primeiro em 305 nm (UVB) e o segundo em 360 nm, cobrindo a faixa da UVA (HERZOG et al., 2005). Suas partículas orgânicas são microfinas (100-200 nm), de modo a se comportar semelhante a um filtro inorgânico (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005). Além disso, possui peso molecular acima de 500 Daltons, conferindo-lhe menor capacidade de absorção através da pele e conseqüentemente, menor toxicidade cutânea, absorção sistêmica ou endócrina (GONZALEZ-PEREZ et al., 2007; PALM; O'DONOGHUE, 2007) quando comparado a outros fotoprotetores.

O fotoprotetor Tinosorb® S - bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) (**11**), também da Ciba faz parte da classe das HPTs. Possui peso molecular de 629 Daltons, é lipossolúvel com P.F. igual a 80 °C e cobre as radiações UVB e UVA com $\lambda_{m\acute{a}x.}$ de 310 e 342 nm, respectivamente (SHAATH, 2007). Os dois grupos *orto*-OH, além de contribuírem para caracterizar o BEMT (**11**) como de amplo espectro, também permitem dissipação eficiente de energia por meio de pontes de hidrogênio intramolecular, no qual a luz UV é convertida, quantitativamente, em energia vibratória (calor) (**Figura 9**).

Figura 9 – Ciclo de conversão da energia UV em calor (cerca de 10^{-12} segundos), representando o modelo de proteção UV por absorção.

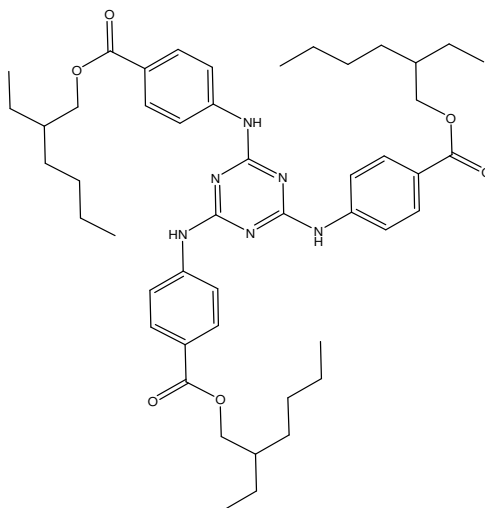


Fonte: Adaptado de ATKINS, 1994.

Todo o ciclo de dissipação de energia (**Figura 9**) possui um período de duração por volta de 10^{-12} segundos, não havendo a formação de oxigênio singlete ou radicais livres. Isso explica a fotoestabilidade do BEMT (**11**), além de uma recuperação de mais de 95% após a irradiação UV de 50 doses eritemáticas mínimas (KECK et al., 1998).

Estudos já relatados mostraram que tanto o MBBT (**10**) quanto o BEMT (**11**) não possuem ação relacionada com atividades estrogênica ou androgênica (ASHBY et al., 2001).

Já o Uvinul T150® - Etilhexil Triazona (**12**) com peso molecular de 823 Daltons e $\lambda_{máx.}$ de 314 nm (HERZOG et al., 2005), cobre apenas a faixa da UVB, mas é considerado um potente ativo absorvedor de radiação solar (BASF, 2002).



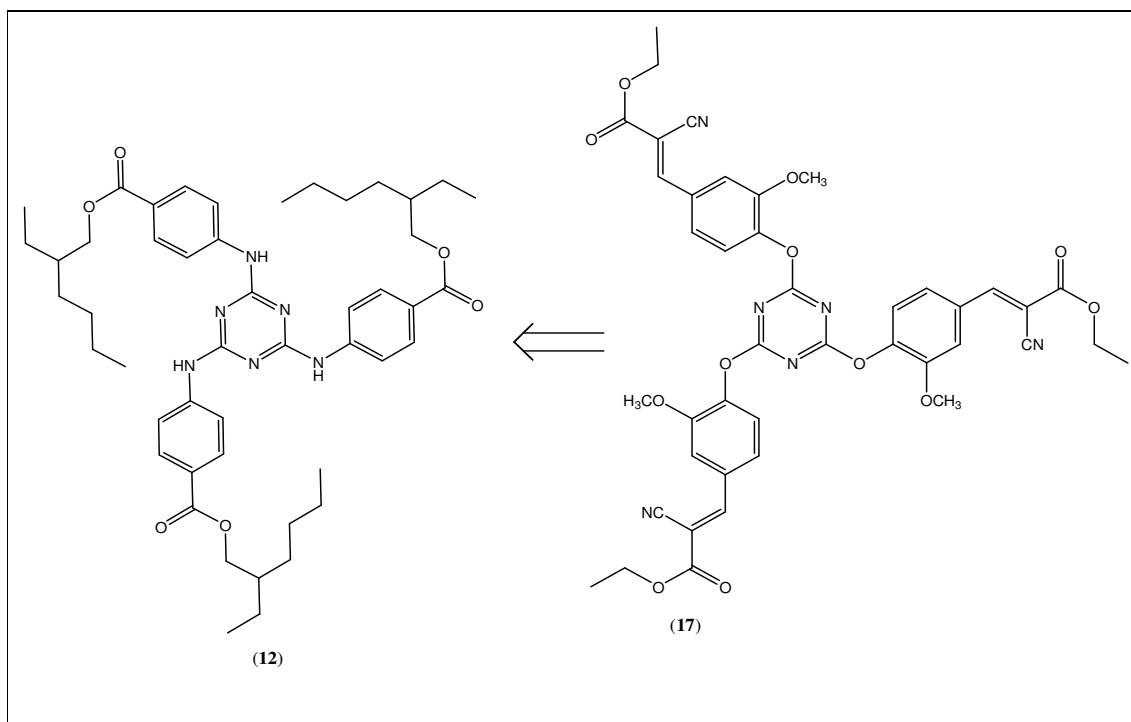
(12)

As novas classes de fotoprotetores já comercializadas na Europa e até mesmo no Brasil estão em processo de aprovação pelo FDA. Assim, filtros UV como o MBBT (10) e o BEMT (11) devem cumprir o critério de cinco anos de comercialização no mercado estrangeiro para serem então submetidos pelo FDA TEA para inclusão na monografia de fotoprotetores (TUCHINDA et al., 2006), já que nos EUA são considerados como medicamentos de venda livre (OTC).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o planejamento, a síntese, a caracterização e a avaliação de novos compostos com perfil fotoprotetor, descreveremos neste trabalho o planejamento de um novo composto fotoprotetor (**17**), originalmente desenhado a partir do protótipo etilhexil triazona (Uvinul T150®) (**12**) (**Esquema 1**).



Esquema 1

3.2. Objetivos Específicos

- I. Planejamento do composto **17**;
- II. Síntese dos compostos **15** e **17** a partir da Síntese Orgânica Medicinal;
- III. Caracterização dos compostos **15** e **17** através de métodos físicos usuais:
 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H Unidimensional e ^1H - ^{13}C Bidimensional;
 - Espectroscopia de Absorção no Infravermelho;

- Espectrometria de Massas;
- Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta;

IV. Estudar o potencial redox dos compostos **15** e **17** através de voltametria cíclica;

V. Estudar a degradação do composto **17** através de análise térmica termogravimétrica;

VI. Estimar o FPS para o UVB de uma solução contendo o composto **17** a partir do método espectrofotométrico *in vitro* proposto por Mansur.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados foram: *n*-hexano (C₆H₁₄), acetato de etila (AcOEt), clorofórmio (CHCl₃), acetona ((CH₃)₂CO), acetonitrila (CH₃CN), álcool amílico normal (C₅H₁₂O), álcool etílico 95% (EtOH), álcool metílico (MeOH), cloreto de metileno (CH₂Cl₂) e tolueno (C₇H₈), todos grau P.A.; bicarbonato de sódio (NaHCO₃), carbonato de sódio (Na₂CO₃) e sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), todos da marca Vetec Química Fina Ltda; ácido clorídrico (HCl) da marca Dinâmica; hidreto de cálcio (CaH₂), morfolina (C₄H₁₁N), cianoacetato de etila (C₅H₇NO₂), cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) (C₃Cl₃N₃) e brometo de potássio (KBr), todos da marca Acros Organics; clorofórmio deuterado (CDCl₃) da marca Cambridge Isotope Laboratories Inc (CIL); fosfato ácido de sódio e fosfato de sódio dibásico da marca Cromoline[®]; vanilina da Merck Company; carbonato de potássio (K₂CO₃) da marca Synth.

A acidificação e neutralização, quando necessárias, foram efetuadas através do emprego de solução de HCl 10% (v/v) e solução de NaHCO₃ 10% (p/v). A neutralização foi monitorada com papel pHmetro da marca Merck Company.

As fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido à pressão reduzida.

A acetonitrila foi tratada em meio contendo hidreto de cálcio para a retirada de água.

Quando necessário a vidraria foi seca em estufa à temperatura de 100 °C, pelo período de 2 horas.

4.2. Planejamento do Composto 17

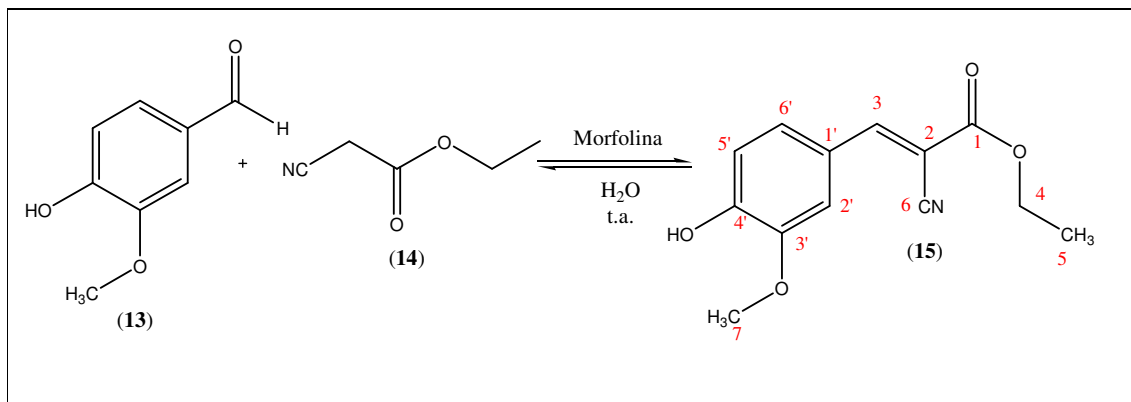
O projeto de um filtro solar eficiente, de amplo espectro e com peso molecular acima de 500 Daltons foi baseado na estrutura e na ação química dos derivados triazínicos (**11** e **12**) e cinâmicos (**4**).

Assim, o composto **17** foi originalmente desenhado a partir da semelhança estrutural com o protótipo etilhexil triazona (Uvinul T150®) (**12**) (**Esquema 1**), no qual apresenta um núcleo triazínico que corresponde ao 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**16**) também chamado de cloreto cianúrico.

Visando conseguir um composto de amplo espectro de absorção no UV, introduzimos o (*E*)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (**15**) em substituição aos três grupos cloretos presentes no anel triazínico para formar o composto **17**. O composto **15** foi escolhido para este trabalho devido sua semelhança estrutural com compostos da classe dos cinamatos (**4**), além de possuir grupos cromóforos de comprovada ação fotoprotetora contra a UVA de acordo com patente depositada pela Companhia Merck em 2007 (CHAUDHURI, 2007).

4.3. Metodologia Sintética

4.3.1. Síntese do Composto (E)-Etil 2-Ciano-3-(4-Hidroxi-3-Metoxifenil)Acrilato (15) (GOMES et al., 2011).



Esquema 2

Em um Bécker de 50 mL foram adicionados 3,28 mmol de vanilina (13) 3,28 mmol de cianoacetato de etila (14), 5,0 mL de água e 1 gota de morfolina. A suspensão foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Ao término a solução foi transferida para um funil de separação e procedeu-se à extração com 3 alíquotas de 15 mL de CHCl₃. A fase orgânica foi lavada com sulfato de sódio anidro para retirada de água e evaporada à pressão reduzida.

Foram obtidos 0,795 g (98,0%) de (E)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (15) (C₁₃H₁₃NO₄), como um pó amarelo; P.M. = 247,25; P.F. = 108 °C; R.f. = 0,861 em CH₂Cl₂:MeOH (95:5 v/v) e 0,21 em *n*-hexano:AcOEt (70:30 v/v).

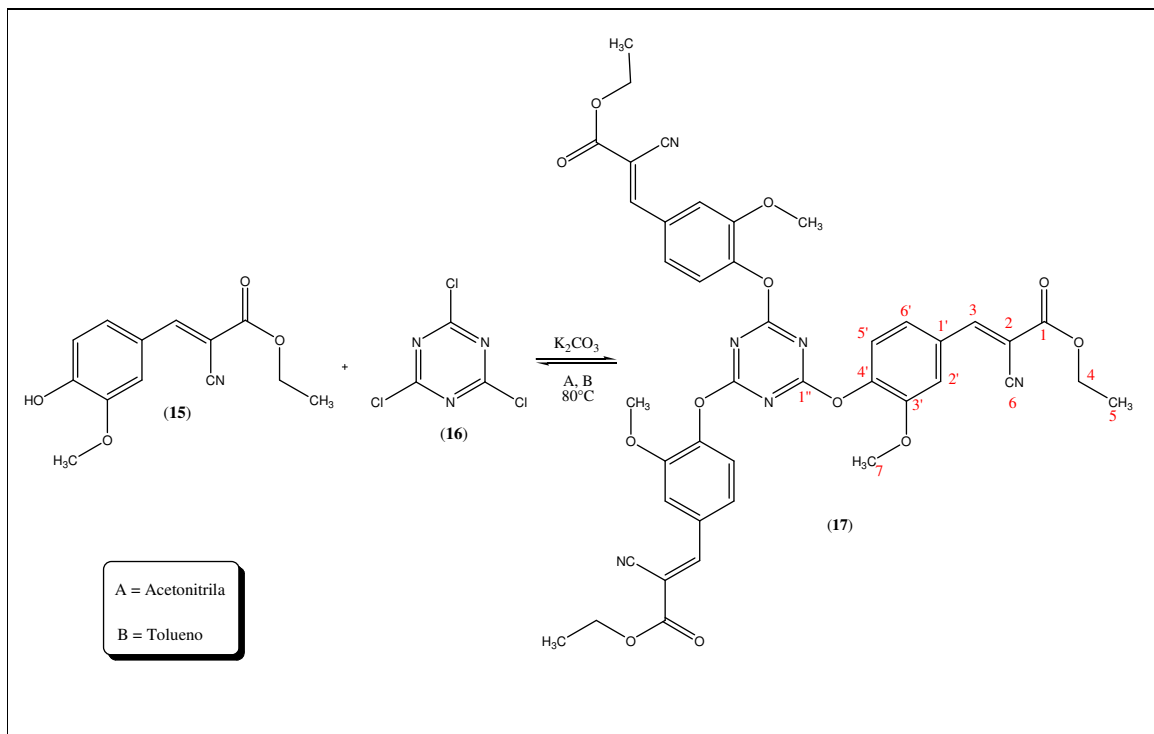
RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ): 8,13 (1H, s, H-3); 7,82 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, H-2'); 7,38 (1H, dd, *J* = 2,1 e 8,3 Hz, H-6'); 6,98 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, H-5'); 4,36 (2H, q, *J* = 7,1 Hz, CH₂); 3,96 (3H, s, OCH₃); 1,38 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₃).

HSQC e HMBC (125 MHz) CDCl₃/TMS (δ): 163,0 (1C, C-1); 98,6 (1C, C-2); 155,1 (1C, C-3); 62,2 (1C, CH₂); 14,0 (1C, CH₃); 116,4 (1C, CN); 56,0 (1C, OCH₃); 124,0 (1C, C-1'); 111,3 (1C, C-2'); 147,0 (1C, C-3'); 151,1 (1C, C-4'); 115,0 (1C, C-5'); 128,6 (1C, C-6').

IV máx. (KBr) cm⁻¹: 3370,19 (ν O-H); 1163,67 (ν C-O-C); 2217 (ν CN); 1699,72 (ν C=O).

EM: [(M + H)⁺, *m/z* = 248].

4.3.2. Síntese do Composto 2,4,6-Tris((E)-Etil 2-Ciano-3-(4-Hidroxi-3-Metoxifenil)Acrilato)-1,3,5-Triazina (17) (MENICAGLI et al., 2004; DUAN et al, 2011)



Esquema 3

Em um balão acoplado a um condensador sob atmosfera de argônio, à temperatura de 0°C, foram adicionados 3,5 mmol de (E)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (**15**), 3,5 mmol de K₂CO₃ e 1,0 mmol de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**16**), 5,0 mL de acetonitrila tratada anidra, sob atmosfera de argônio. A temperatura foi gradualmente elevada até 80 °C e a mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 6 horas. O solvente foi eliminado à pressão reduzida, a mistura foi solubilizada em CHCl₃ e tratada com solução de HCl 0,6 M. Após, procedeu-se à extração com aliquotas de 15 mL de CHCl₃. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e evaporada à pressão reduzida. O produto obtido foi submetido à purificação em extrator de Soxhlet por um período de oito horas (VILLEMIN et al., 2001) utilizando álcool amílico como solvente extrator.

Em uma segunda condição realizou-se a síntese do composto **17** utilizando tolueno (condição **B**) como solvente, contudo, mantiveram-se a estequiometria, os

reagentes, o tempo, temperatura e purificação utilizados na síntese com acetonitrila em atmosfera de argônio (condição **A**).

Foram obtidos 0,505 g (61,8%) na condição **A** e 0,655 g (80,2%) na condição **B** de 2,4,6-tris((E)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato)-1,3,5-triazina (**17**) ($C_{42}H_{36}N_6O_{12}$), como um sólido branco; P.M. = 816,77; P.F.= 186 °C; R.f. = 0,916 em CH_2Cl_2 :MeOH (95:5 v/v).

RMN 1H (500 MHz) $CDCl_3$ /TMS (δ): 8,16 (1H, s, H-3); 7,71 (1H, d, $J = 1,93$ Hz, H-2'); 7,42 (1H, dd, $J = 1,93$ e 8,31 Hz, H-6'); 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H-5'); 4,40 (2H, q, $J = 7,16$ Hz, CH_2); 3,82 (3H, s, OCH_3); 1,42 (3H, t, $J = 7,16$ Hz, CH_3).

HSQC e HMBC (125 MHz) $CDCl_3$ /TMS (δ): 162,1 (1C, C-1); 102,9 (1C, C-2); 153,9 (1C, C-3); 62,6 (1C, CH_2); 14,0 (1C, CH_3); 113,1 (1C, CN); 56,0 (1C, OCH_3); 130,0 (1C, C-1'); 113,2 (1C, C-2'); 151,3 (1C, C-3'); 144,0 (1C, C-4'); 123,0 (1C, C-5'); 125,5 (1C, C-6'); 173,0 (1C, C-1'').

IV máx. (KBr) cm^{-1} : 2216 (v CN); 1720,09 (v C=O); 1461,5 (v C=N); 1363,4 (v C-N).

EM: $[(M + H)^+, m/z = 817]$.

4.4.3. Medidas do Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Gehaka Modelo PF1500, no Laboratório de Química Farmacêutica Medicinal da Faculdade de Farmácia - UFG.

4.4.4. Métodos Espectroscópicos

4.4.4.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H Unidimensional e ^1H - ^{13}C Bidimensional

Os compostos sintetizados foram caracterizados através da técnica de RMN. Para isso, espectros de RMN de ^1H Unidimensional e ^1H - ^{13}C 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, operando a 500 MHz (frequência do hidrogênio) e equipado com os seguintes acessórios:

- Sonda multinuclear para tubo de 5 mm de diâmetro com detecção inversa e gradiente de campo no eixo z;
- Sonda multinuclear para tubo de 5 mm de diâmetro com detecção direta e gradiente de campo no eixo z;
- Unidade de temperatura variável.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados CDCl_3 e Tetrametilsilano (TMS). Utilizou-se como referência interna o sinal do TMS. Os espectros foram tabulados na ordem dos números de núcleos, multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; q, quarteto; t, tripleto) e a constante de acoplamento (J) em Hz.

4.4.4.2. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram obtidos no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (LCQM/UFG) no espectrômetro de infravermelho, Perkin-Elmer Spectrum BXII FT-IR System, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} . As amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr).

4.4.4.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas (EM) foram adquiridos no Laboratório de Espectroscopia de Massas do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LABEM-IQ-UFRJ) em um equipamento Waters (Manchester/Ucrânia) modelo QTOF Micro, operando no modo de ionização por *eletrospray* (ESI). Os dados foram processados em um software MassLynx 4.0 (Waters, Manchester, Ucrânia).

A taxa de aquisição do aparelho foi ajustada para a obtenção de uma varredura por segundo com intervalos de 0,4 s. Os dados obtidos foram expressos de 90 a 1000 íons baseado em sua razão massa/carga (m/z) em potencial elétrico positivo. Os parâmetros utilizados no espectrômetro de massas foram: injeção do gás de nebulização do qual foi configurada para 500 L/h até a temperatura de 140 °C; o fluxo de gás foi definido para 50 L/h; e a temperatura da fonte foi configurada para atingir 100 °C. A tensão capilar e a tensão do fluxo foram definidas para 4.500 V e 25 V, respectivamente.

As análises foram adquiridas utilizando LockSpray e ácido fosfórico (0,1% CH₃CN/H₂O 1:1 v/v) como padrão interno para garantir precisão na obtenção da massa. As soluções amostra (0,5 mg/mL) foram preparadas em acetonitrila com adição de 20 µL de ácido fórmico. As análises foram realizadas por infusão direta em um fluxo de 5,0 µL/min., sendo que dois tipos de ionização foram utilizados: modo positivo [M + H]⁺, [M + Na]⁺ ou modo negativo [M - H]⁻.

4.4.4.4. Espectrofotometria de Absorção no 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 ($\lambda_{m\acute{a}x.}$), absortividade molar (ϵ) e coeficiente de extinção específico E (1%, 1 cm) (SHAATH, 2007).

Para cálculo de tais parâmetros (item 4.4.4.4.2) mediu-se a absorbância em triplicata de uma solução do composto **17** preparada de acordo com o item 4.4.4.4.1.

4.4.4.4.1. Preparo da solução padrão e amostra

De maneira geral pesou-se 10,0 mg do composto objeto de estudos (17) e dissolveu-se em 10,0 mL de clorofórmio P.A. (ISAAC et al., 2005); tomou-se uma alíquota de 0,1 mL e esta foi transferida para balão volumétrico de 10,0 mL. Completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se a solução (SHAATH, 2007), cuja concentração final foi de $1,2 \times 10^{-5}$ M.

Uma solução do composto 15, utilizada como padrão, foi preparada sob as mesmas condições, sendo a concentração final de $1,2 \times 10^{-5}$ M.

4.4.4.4.2. Cálculo dos parâmetros espectrofotométricos

As leituras foram feitas em triplicata na faixa do UV de 200 a 400 nm e os comprimentos de onda máximos ($\lambda_{máx.}$) foram obtidos no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (LCQM/UFG) em um espectrofotômetro UV-Vis Cary 50 Bio – Varian, com cubeta de quartzo de 1,0 cm de largura, usando clorofórmio P.A. como branco (ISAAC et al., 2005).

Construiu-se uma curva espectral da solução do composto 15 para efeito comparativo à curva do composto 17.

A absorvidade molar (ϵ) foi calculada conforme **Equação 7**:

$$\epsilon = \frac{Abs_{\lambda}}{b \times c} \quad \text{Equação 7}$$

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

O coeficiente de extinção específico E (1%, 1 cm) foi calculado conforme **Equação 8**:

$$E(1\%,1\text{cm})_{\lambda_{máx.}} = \frac{Abs \times 100.000}{M} \quad \text{Equação 8}$$

Sendo Abs - absorbância no $\lambda_{máx.}$; M – massa do composto em mg.

4.4.5. Estudo do Potencial Redox por Voltametria Cíclica

Para as medidas voltamétricas foram usados três eletrodos: (i) de trabalho, sendo eletrodos de pasta de carbono modificados com as amostras dos compostos **15** e **17** (60 mg grafite, 5 mg da amostra e 20 mg de óleo mineral), em cuja superfície ocorrem processos redox envolvendo os constituintes do analito; (ii) de referência de calomelano, cujo potencial é mantido, à medida que o potencial aplicado sobre o eletrodo de trabalho varia; (iii) e o eletrodo auxiliar de espiral de platina, o qual, sendo um material condutor, possibilita que o fluxo da carga ao longo do tempo seja apenas entre este eletrodo e o de trabalho. Isto contribui para que o potencial do eletrodo de referência se mantenha constante, evitando a ocorrência de processos com os constituintes do eletrodo de referência.

Todas as medidas eletroquímicas foram realizadas em um Potenciostato/Galvanostato μ AUTOLAB[®] da Eco Chemie (Holanda) acoplado ao software PGSTAT 20 versão 4.3 para aquisição de dados; conectado a uma célula eletroquímica com sistema de três eletrodos pertencente ao Laboratório de Desenvolvimento de Métodos Alternativos para Análise Farmacêutica da Faculdade de Farmácia - UFG.

As medidas eletroquímicas foram feitas através de voltametria cíclica, utilizando-se como eletrólito suporte solução tampão fosfato 0,1 M, pH 7,0; velocidade de varredura 100 mV s⁻¹; faixa de varredura de -0,25 a 1,25 V.

Para ajuste do pH da solução tampão fosfato utilizou-se pHmetro da marca Logen modelo LSPHS 25CW com eletrodo de vidro universal da marca Eltex.

4.4.6. Estudo de Degradação por Análise Térmica Termogravimétrica

Para verificação da estabilidade térmica, submetemos, por volta de 1,0 a 5,0 mg do composto **17** em cadinho de alumina à atmosfera de ar sintético em fluxo de 50 mL/min., em um aparelho Shimadzu com detector DTG-60 H pertencente à Central Analítica do Instituto de Química – UFG. Seguiu-se uma rampa de aquecimento que iniciou em 5° C e variou de 5° C/min. até 600° C em ar sintético de forma a tentar reproduzir o aquecimento que o composto **17** sofreria no uso cotidiano ou na produção industrial.

Esta rampa apresenta três ciclos de aquecimento e resfriamento, para tal reproduzir uma exposição prolongada. Ao passo que cada um dos ciclos cobre um

período de aproximadamente 7 horas, considerando um intervalo de extrema incidência de radiação solar.

A partir da obtenção da rampa térmica proposta, construiu-se o gráfico termogravimétrico (TG) ao qual podem ser analisadas alterações físicas ou químicas no composto **17** em função da temperatura e do tempo (IONASHIRO, 1999).

4.4.7. Determinação do FPS para UVB através do método espectrofotométrico *in vitro* proposto por Mansur.

Para a determinação do FPUVB do fotoprotetor aqui proposto (composto **17**), utilizou-se o método *in vitro* espectrofotométrico desenvolvido por Mansur (MANSUR, et al., 1986) e utilizado por outros autores (GARCIA; SANTOS, 1990; BARTH, 2000; RIBEIRO, 2004).

Mediu-se a absorbância de uma solução do composto **17** em triplicata, do qual foi preparada de acordo com o item **4.4.7.1**, em vários comprimentos de onda (descritos no **item 4.4.7.2**), em seguida calculou-se o FPS correspondente através da **Equação 5** e com dados contidos no **Quadro 3**. Utilizou-se uma solução contendo *para*-metoxicinamato de octila (**4**) como padrão e preparada nas mesmas condições da solução amostra.

4.4.7.1. Preparo da solução padrão e amostra

Pesou-se 10,0 mg do composto objeto de estudos do qual foi transferido quantitativamente para balão volumétrico de 10,0 mL, contendo cerca de 5,0 mL de clorofórmio P.A. (ISAAC et al., 2005); solubilizou-se e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiu-se uma alíquota de 0,01 mL para balão volumétrico de 10,0 mL. Completou-se o volume com o mesmo solvente. A concentração final obtida foi de $1,2 \times 10^{-5}$ M, que é a concentração padronizada para o cálculo do FPS. A solução padrão foi preparada sob as mesmas condições.

4.4.7.2. Análise em espectrofotômetro

A análise foi feita em triplicata e as absorbâncias das soluções da amostra (composto **17**) e do padrão (*para*-metoxicinamato de octila (**4**)) foram obtidas no LCQM/UFG em um espectrofotômetro UV-Vis Cary 50 Bio – Varian, com cubeta de

quartzo de 1,0 cm de largura, com intervalo de leitura de 5 nm. Utilizou-se clorofórmio P.A. (ISAAC et al., 2005) como líquido de referência e o espectro registrado foi entre 220 a 450 nm (RIBEIRO, 2004).

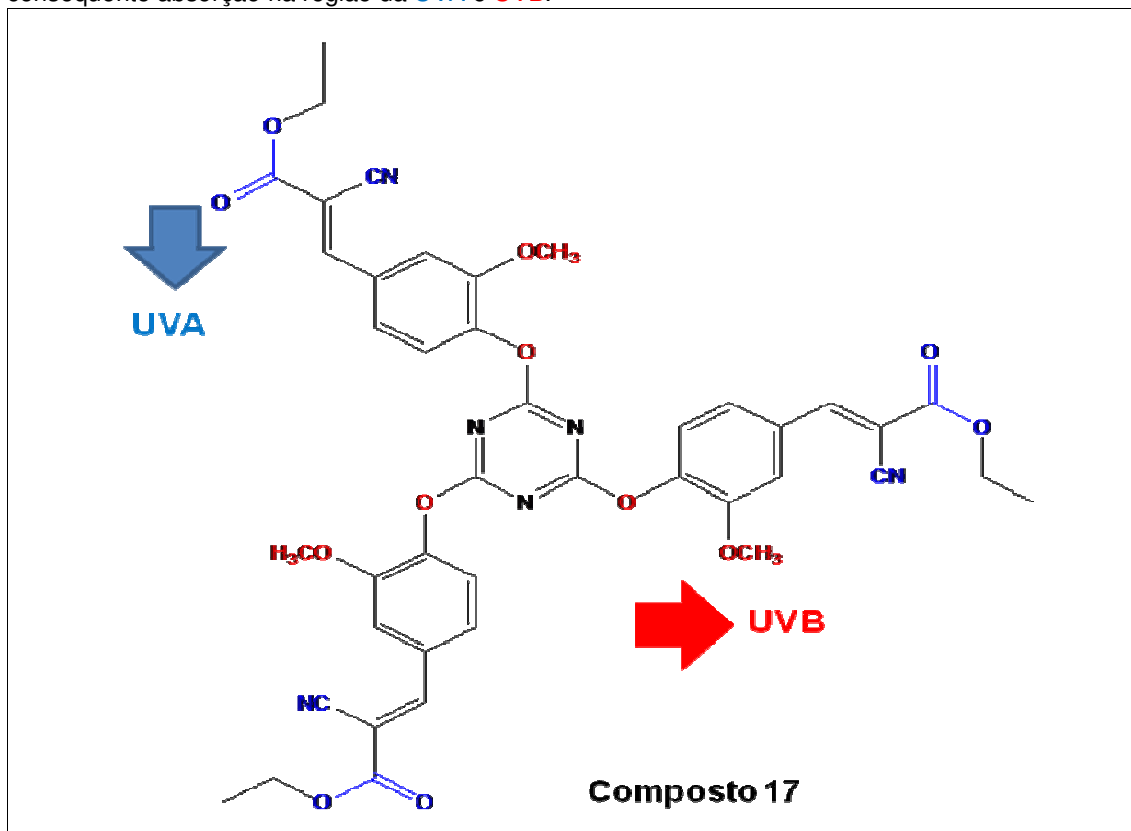
O FPS médio foi calculado através da **Equação 5** (Cálculo do FPS segundo Mansur). Os valores de $E_{\lambda} \times I_{\lambda}$ são constantes e estão dispostos no **Quadro 3** (SAYRE et al., 1979). Construiu-se uma curva ponderal do valor relativo da absorção *versus* comprimento de onda para o composto padrão *para*-metoxicinamato de octila **(4)** (MANSUR, et al., 1986).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Planejamento do Composto 17

Como consequência de sua estrutura molecular, o derivado triazínico **17** pode ser caracterizado como um absorvedor da radiação UV na faixa da UVB e da UVA, assim como o fotoprotetor comercial Tinosorb S® (bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) (**11**)). Isso se deve a presença de cromóforos que aumentam (-OCH₃) e que diminuem (-CO₂R) a densidade eletrônica do sistema aromático, ou seja, absorvem a radiação UVB e UVA, respectivamente. Tal processo é identificado pela ocorrência de duas transições eletrônicas com fortes momentos bipolares, ambas polarizadas perpendicularmente uma a outra (**Figura 11**).

Figura 11 – Estrutura molecular do composto **17** com indicação da polarização das transições com consequente absorção na região da UVA e UVB.

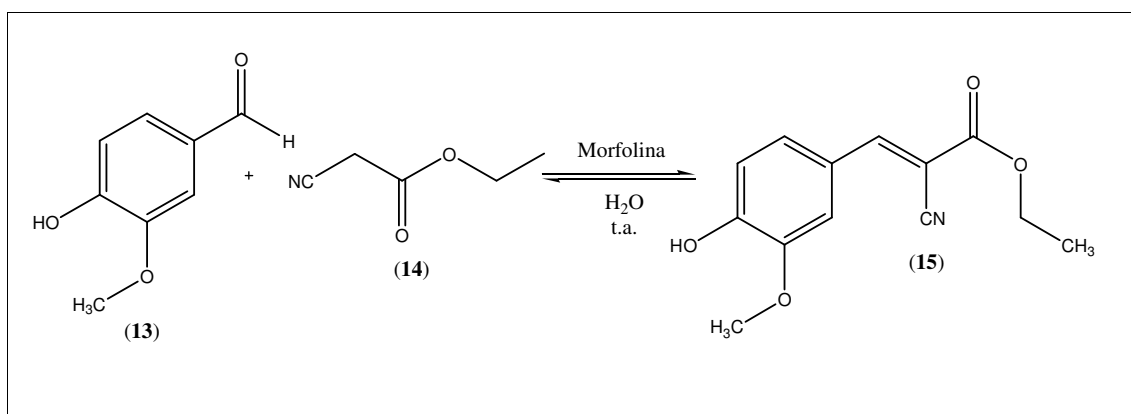


Por conseguinte, é possível observar que a adição do composto **15** ao anel triazínico (**16**) para formar o novo protótipo a fotoprotetor (**17**) originou um composto de peso molecular de 816,77 Daltons, que de acordo com alguns autores o impede de ser absorvido pela pele (BOS; MEINARDI, 2000; TUCHINDA et al., 2006).

5.2. Metodologia Sintética

5.2.1. Síntese do Composto 15

O início da rota sintética se deu pela reação de condensação da vanilina (**13**) com o cianoacetato de etila (**14**) em meio aquoso, catalisado por morfolina, à temperatura ambiente e agitação, levando à obtenção de (E)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (**15**) após uma hora, em rendimento de 98,0% (**Esquema 2**) (GOMES et al., 2011).



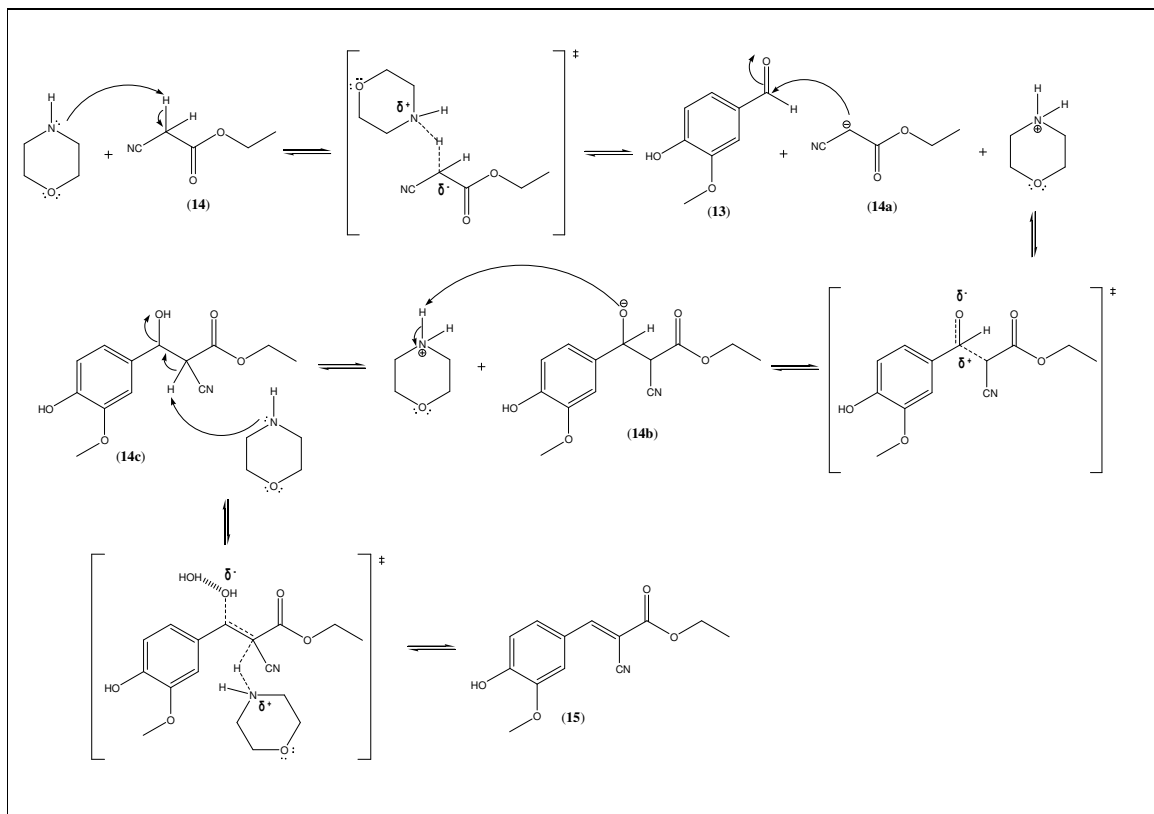
Esquema 2

A obtenção do composto **15** apresentou um rendimento superior (98%) ao apresentado por GOMES et al. (2001), uma vez que preparada sob as mesmas condições, o artigo apresentou um rendimento de 20%. Assim nosso experimento reproduziu a rota sintética do (E)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (**15**) de forma mais eficiente quando comparado a literatura.

O mecanismo da reação de Knoevenagel se dá através de duas etapas principais, sendo a primeira de adição e a segunda de eliminação, com sucessivas etapas de transferência de prótons (KNOEVENAGEL, 1894; SMITH; MARCH, 2001). Usualmente, a reação de Knoevenagel faz uso das modificações de Doebner, a qual emprega piperidina como catalisador, piridina como solvente, durante seis horas, sob temperatura de refluxo (DOEBNER, 1900). No entanto, recentemente em nosso grupo, foi descrito a condensação de aldeídos aromáticos com cianoacetato de etila, empregando morfolina como catalisador e água como solvente, à temperatura ambiente (GOMES et al., 2011). O efeito hidrofóbico da água induz a dispersão dos compostos orgânicos em meio aquoso sob forma de micelas (BRESLOW, 1991).

Devido às interações de hidrogênio da água, bem como da sua maior densidade em relação aos compostos orgânicos, a mesma aumenta a pressão do sistema, comprimindo os compostos orgânicos presentes nas micelas uns contra os outros, o que acaba por favorecer as reações intermoleculares. Neste sentido, podemos concluir que o efeito da água em reações orgânicas se dá através do aumento da pressão da reação, aumentando a velocidade da mesma.

Antes da etapa de adição, o catalisador morfolina abstrai um próton metilênico do cianoacetato de etila (**14**), levando à formação do intermediário carbânion (**14a**), que se caracteriza por ser um melhor nucleófilo, quando comparado a **14**. Na sequência, o intermediário **14a** se adiciona à subunidade carbonila da vanilina (**13**), levando à formação do intermediário de adição **14b**, além da morfolina protonada. Na próxima etapa, o intermediário alcoolato (**14b**) abstrai um dos prótons da morfolina protonada, levando à formação do intermediário álcool (**14c**) mais o catalisador morfolina. Para a próxima etapa da reação, duas possibilidades mecanísticas para a eliminação da subunidade hidroxila são possíveis, ou seja, eliminação por etapas ou concertada. Na eliminação por etapas, após a abstração do próton metilênico (**14c**) a morfolina protonada teria um dos seus prótons abstraídos pela subunidade hidroxila, a qual seria eliminada durante a formação da dupla ligação. Na eliminação concertada, ao mesmo tempo em que o próton estaria sendo abstraído pela morfolina, o solvente (H_2O) assistiria a eliminação do íon hidróxido, sendo este último o mecanismo mais provável devido ao meio de alta constante dielétrica (**Esquema 4**).



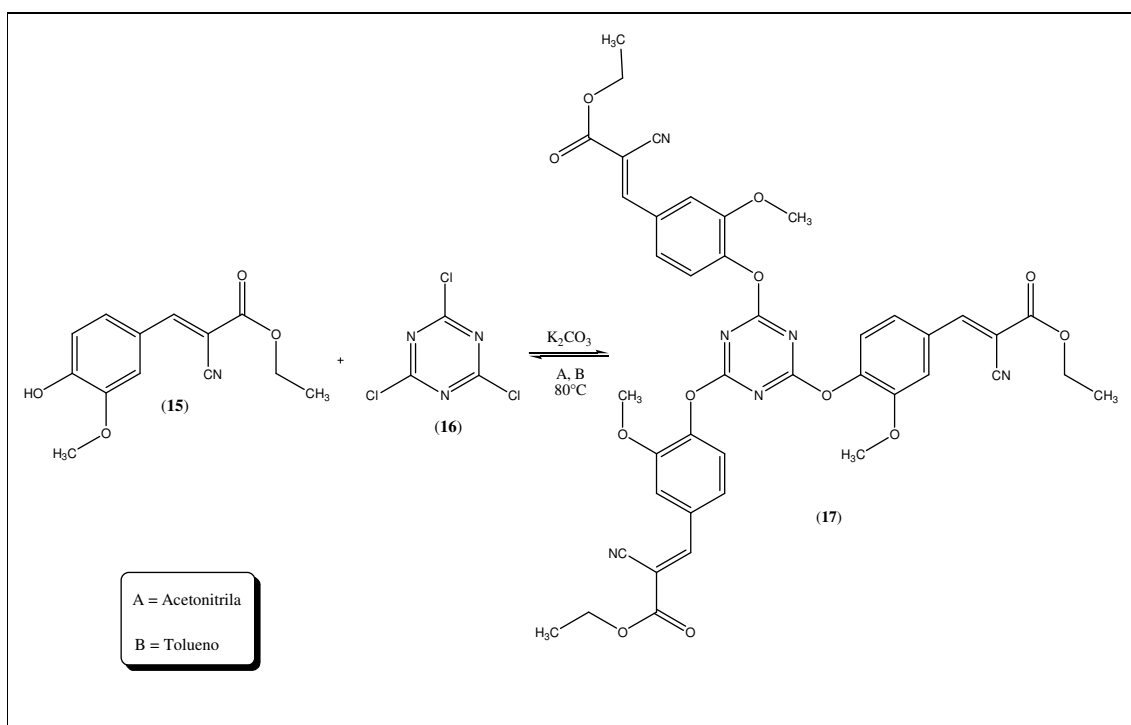
Esquema 4

Vale salientar que o composto **15** foi recentemente protegido pela companhia Merck, face ao seu perfil fotoprotetor (CHAUDHURI, 2007), além de ser produto derivado de um composto de origem natural, uma vez que a vanilina é extraída de uma espécie de orquídea chamada *Vanilla planifolia* (BYTHROW, 2005).

5.2.2. Síntese do Composto 17

A síntese do composto **17**, se deu através da reação de substituição nucleofílica aromática, a partir da reação entre o intermediário **15** com o composto 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**16**) em meio contendo K_2CO_3 e acetonitrila anidra sob atmosfera inerte, à temperatura de refluxo, levando à formação do produto em 61,8% após seis horas de reação (**Esquema 3**) (MENICAGLI et al., 2004).

Em uma segunda condição sintética, sob mesma estequiometria, tempo, temperatura, purificação e com os mesmos reagentes, mas utilizando tolueno como solvente, obteve-se o composto **17** com um rendimento de 80,2% (**Esquema 3**).

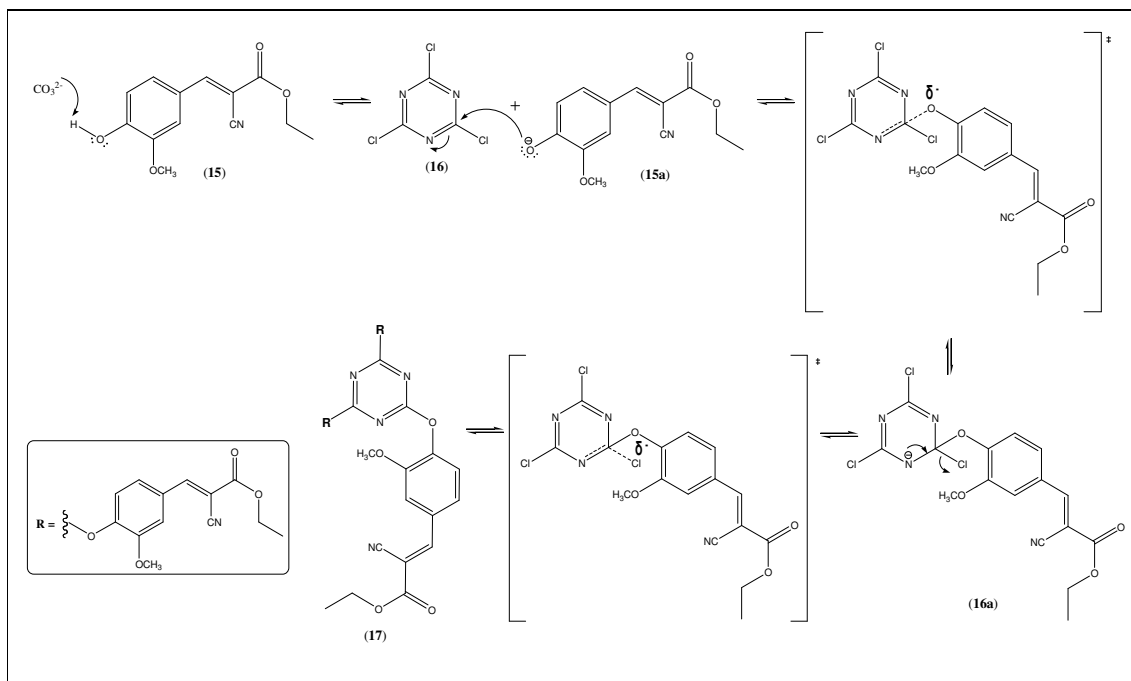


Esquema 3

Por consequência, verificamos que a síntese do composto **17** utilizando tolueno como solvente mostrou-se mais reprodutível que a condição **A**, uma vez que apresentou rendimento superior, além de ser menos trabalhosa e mais versátil.

Como podemos observar no **Esquema 5**, a formação do produto (**17**) também ocorre através de uma etapa de adição seguida de uma etapa de eliminação, permeada por etapas de transferências de prótons.

Inicialmente, observamos a abstração do próton fenólico (**15**) pela base carbonato, uma vez que o fenolato (**15a**) é um melhor nucleófilo quando comparado ao fenol (**15**). O fenolato (**15a**), por sua vez, se adiciona ao composto triazínico (**16**), levando à formação do intermediário de adição (**16a**). Na próxima etapa, o par de elétrons sobre o átomo de nitrogênio restitui a aromaticidade do heterociclo triazínico através da eliminação do átomo de cloro, levando à obtenção do composto objeto de estudo (**17**). Para a obtenção do composto **17** é necessário que este processo ocorra três vezes consecutivas (MENICAGLI et al., 2004; DUAN et al, 2011).



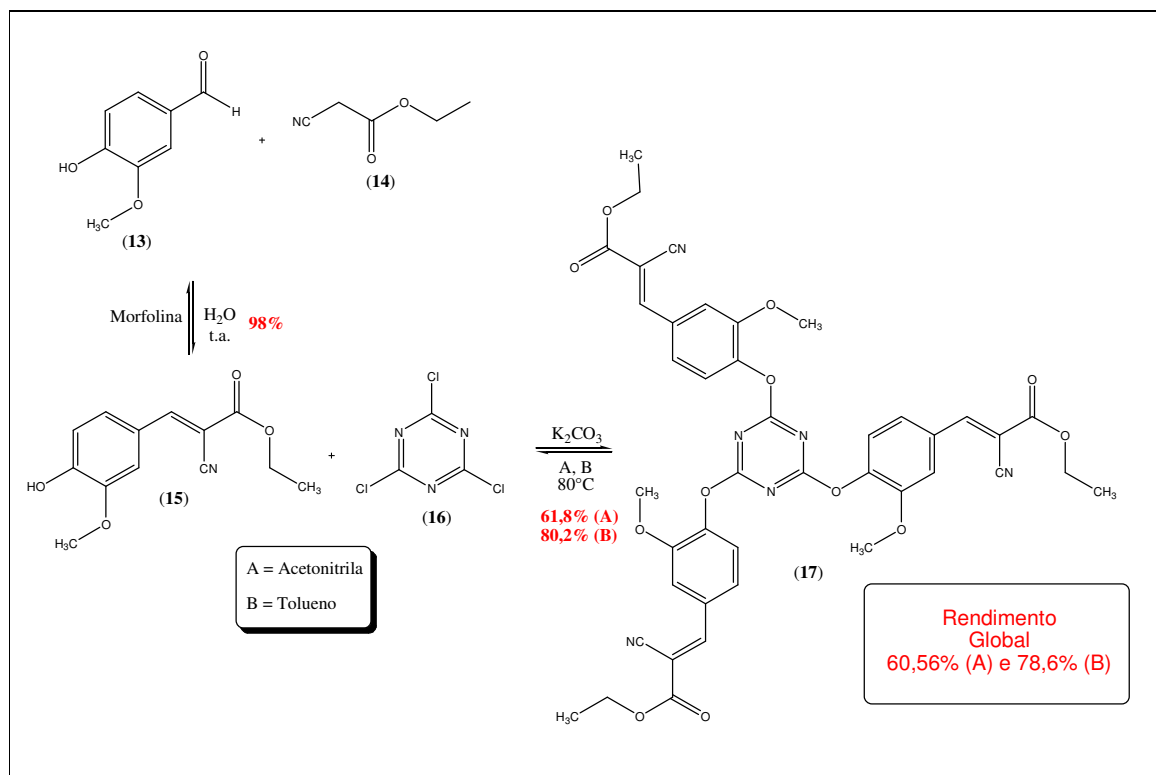
Esquema 5

5.2.3. Rota Sintética

De modo geral, a rota sintética é composta por duas reações, sendo que na primeira utiliza-se água como solvente com um rendimento de 98%. A partir da segunda reação obteve-se o composto objeto de estudo **17** com um rendimento de 61,8% utilizando acetonitrila (condição **A**) sob atmosfera de argônio e um rendimento de 80,2% utilizando tolueno como solvente (condição **B**). Por conseguinte, a reação de obtenção do composto **17** foi mais satisfatória com a utilização do tolueno, uma vez que este solvente tornou a síntese menos trabalhosa quando comparado à acetonitrila tratada, além de ter apresentado maior rendimento.

Tal rendimento pode ser justificado pelo aprimoramento da purificação do composto **17** utilizando o extrator de Soxhlet, uma vez que esta metodologia mostrou-se com melhor custo-benefício, pois utiliza pouco solvente e abre mão da cromatografia em coluna, além de ser mais rápida e de fácil manipulação.

Ademais, tal rota sintética mostrou-se adequada, perfazendo um rendimento global satisfatório de 60,56% para a condição **A** e 78,6% para a condição **B**.



Esquema 6

5.3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados através de métodos espectroscópicos

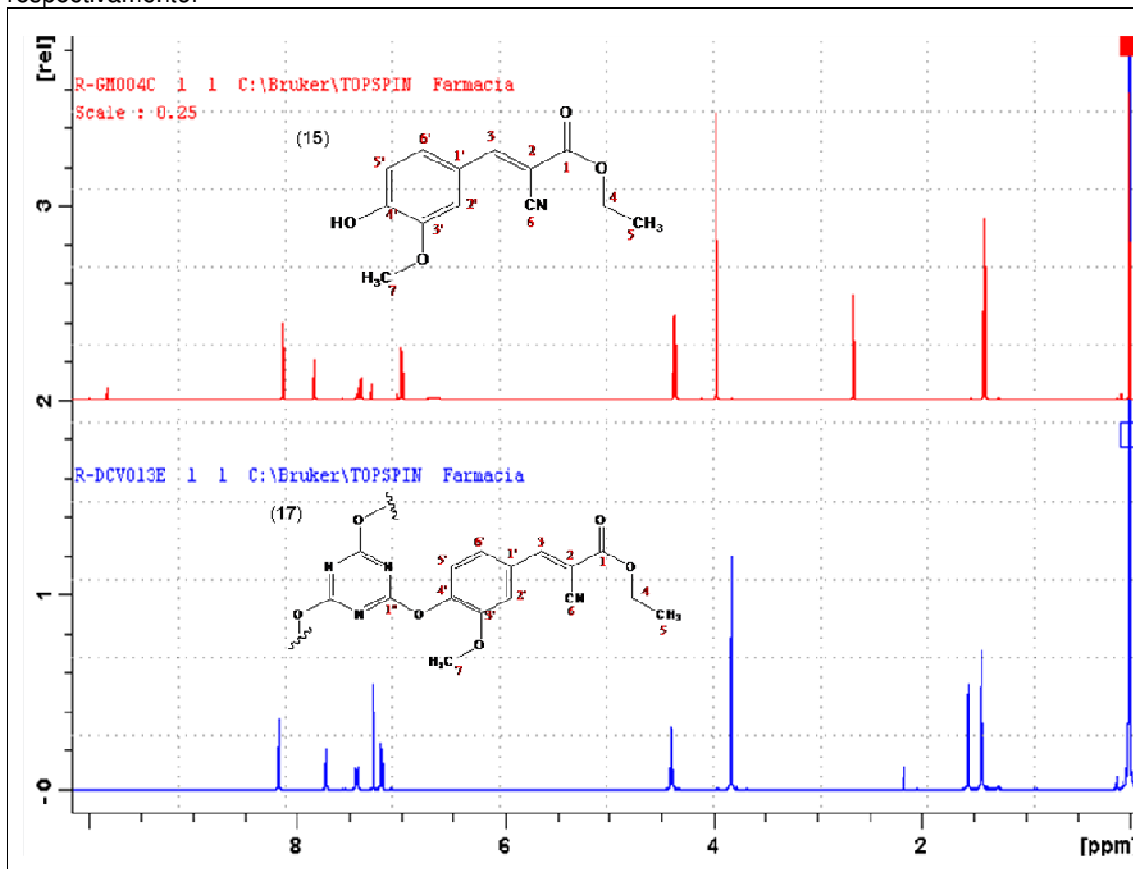
5.3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H Unidimensional e ^1H - ^{13}C Bidimensional

A completa atribuição dos hidrogênios e carbonos para os compostos **15** e **17** se encontra na **Tabela 4**, assim como a sobreposição dos espectros dos compostos **15** e **17** na **Figura 12**, no qual se pode observar a inexistência de impurezas no espectro do composto **17**. No entanto, segue abaixo a discussão sobre como a atribuição dos mesmos foi realizada.

Tabela 4 - Atribuição dos átomos de hidrogênios e carbonos para os compostos **15** e **17**, através de RMN ^1H unidimensional e ^1H e ^{13}C bidimensional.

(15)			(17)		
n	^1H	^{13}C	n	^1H	^{13}C
1	-	163,0	1	-	162,1
2	-	98,6	2	-	102,9
3	8,13 (1H, s)	155,1	3	8,16 (1H, s)	153,9
4	4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz)	62,2	4	4,40 (2H, q, $J = 7,16$ Hz)	62,6
5	1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz)	14,0	5	1,42 (3H, t, $J = 7,16$ Hz)	14,0
6	-	116,4	6	-	113,1
7	3,96 (3H, s)	56,0	7	3,82 (3H, s)	56,0
1'	-	124,0	1'	-	130,0
2'	7,82 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	111,3	2'	7,71 (1H, d, $J = 1,93$ Hz)	113,2
3'	-	147,0	3'	-	151,3
4'	-	151,1	4'	-	144,0
5'	6,98 (1H, d, $J = 8,3$ Hz)	115,0	5'	7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz)	123,0
6'	7,38 (1H, dd, $J = 2,1$ e $8,3$ Hz)	128,6	6'	7,42 (1H, dd, $J = 1,93$ e $8,31$ Hz)	125,5
1''	-	-	1''	-	173,0

Figura 12 - Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H unidimensional dos compostos **15** e **17**, respectivamente.



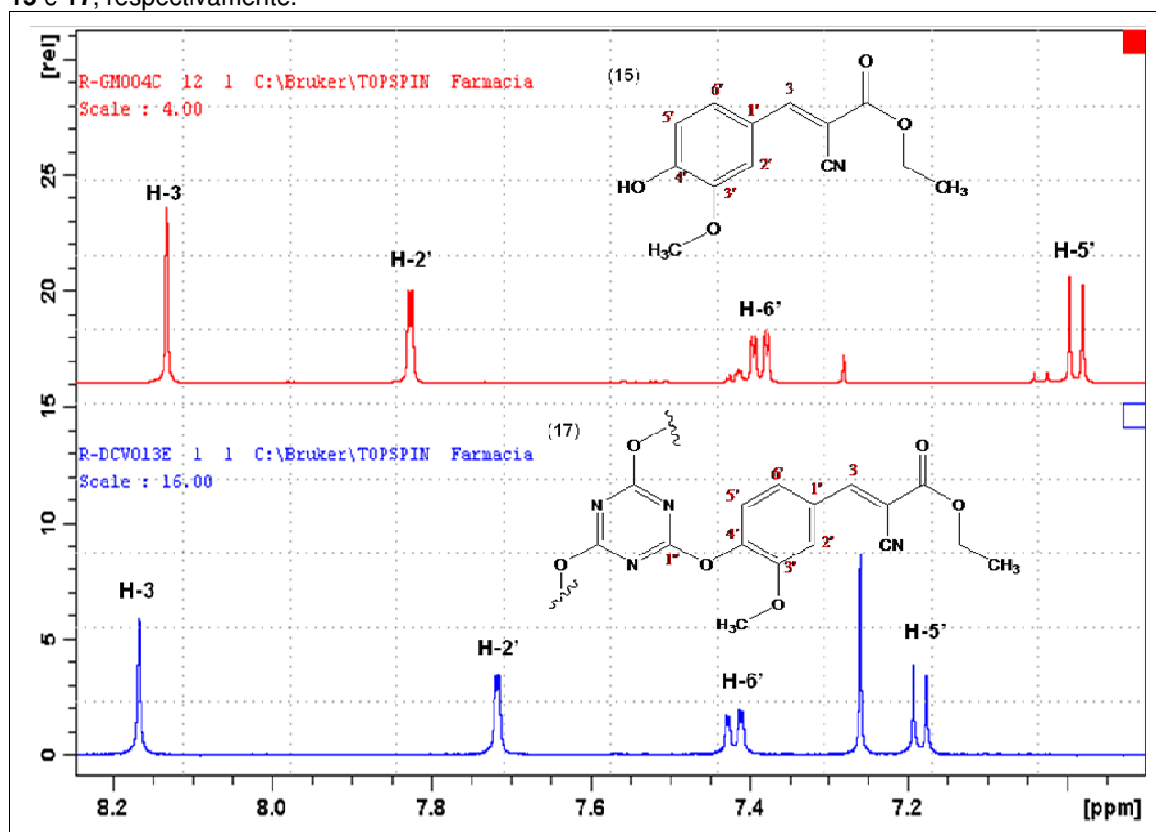
Como ilustrado na **Figura 13**, para ambos os compostos **15** e **17** o átomo de hidrogênio 3 é o que se apresenta mais desblindado, pois além de ocupar a posição β em relação à subunidade carbonila α,β -insaturada, também se encontra vizinho à fenila. Por não acoplar como outros átomos de hidrogênio, o mesmo se apresenta como um singleto. Na sequência, o átomo de hidrogênio 2' é o mais desblindado por estar mais próximo das subunidades α,β -insaturada e metoxila, seguido dos hidrogênios 6' e 5'.

Quando observamos a subunidade fenila, identificamos três átomos de hidrogênios aromáticos, que variam apenas quanto aos seus deslocamentos químicos, face aos diferentes ambientes químicos, mas o padrão de multiplicidade é igual para ambos. Neste sentido, o átomo de hidrogênio H-2' se apresenta com multiplicidade de dubleto com $J = 2,1$ e $1,93$ Hz, para **15** e **17** respectivamente, característico de acoplamento *meta* com H-6'. Por sua vez, o H-5' se apresenta como dubleto com $J = 8,3$ Hz, para ambos **15** e **17**, característico de acoplamento *orto* com H-6'. Por fim, o H-6' se apresenta como um duplo dubleto com $J = 2,1$ e $8,3$

Hz, bem como $J = 1,93$ e $8,31$ Hz, para **15** e **17** respectivamente, característico de acoplamento *meta* e *orto* com H-2' e H-5'.

A **Figura 13** apresenta forte indício para ter ocorrido à formação do composto **17**, devido a presença da hidroxila apenas no composto **15** com $\delta = 9,82$. Além disso, o átomo de H-5' se encontra mais desblindado $\delta = 7,18$ quando comparado ao mesmo hidrogênio do composto **15**, com $\delta = 6,98$. Este fato pode ser explicado pela maior proximidade de H-5' ao sistema 1,3,5-triazínico presente apenas no composto **17**, ao qual sofre o efeito de anisotropia diamagnética.

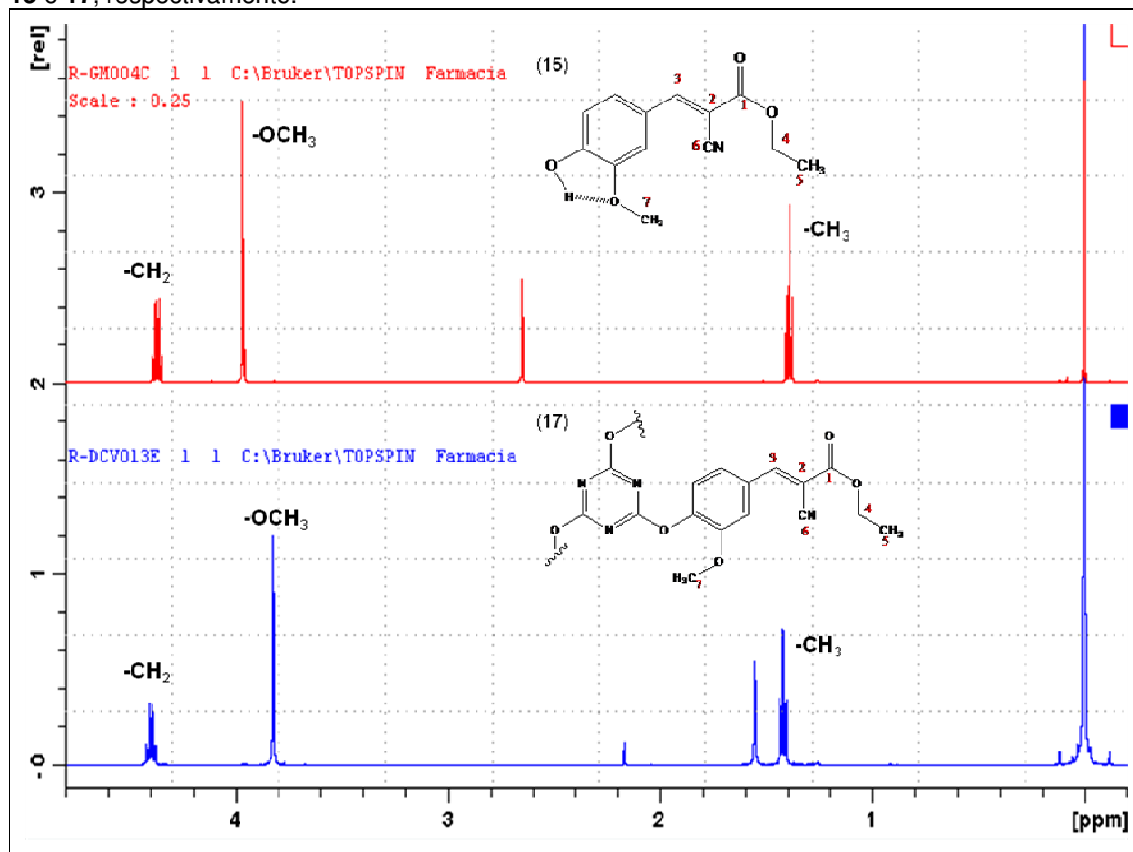
Figura 13 - Expansão da região aromática do espectro de RMN de ^1H unidimensional dos compostos **15** e **17**, respectivamente.



Na região do espectro dos hidrogênios alifáticos das posições 4 e 5 observamos um quarteto relativo aos átomos de hidrogênios CH_2 com $J = 7,1$ e $7,16$ Hz, para **15** e **17**, respectivamente. Além do tripleto relativo à metila 5, apresentando os mesmos valores de acoplamento, como ilustrado na **Figura 14**. A metoxila presente no composto **17** se mostra mais desblindada quando comparada ao composto **15**. Isto pode ser explicado pela provável ocorrência de ponte de hidrogênio intermolecular da fenila com o oxigênio da metoxila do composto **15**. Os

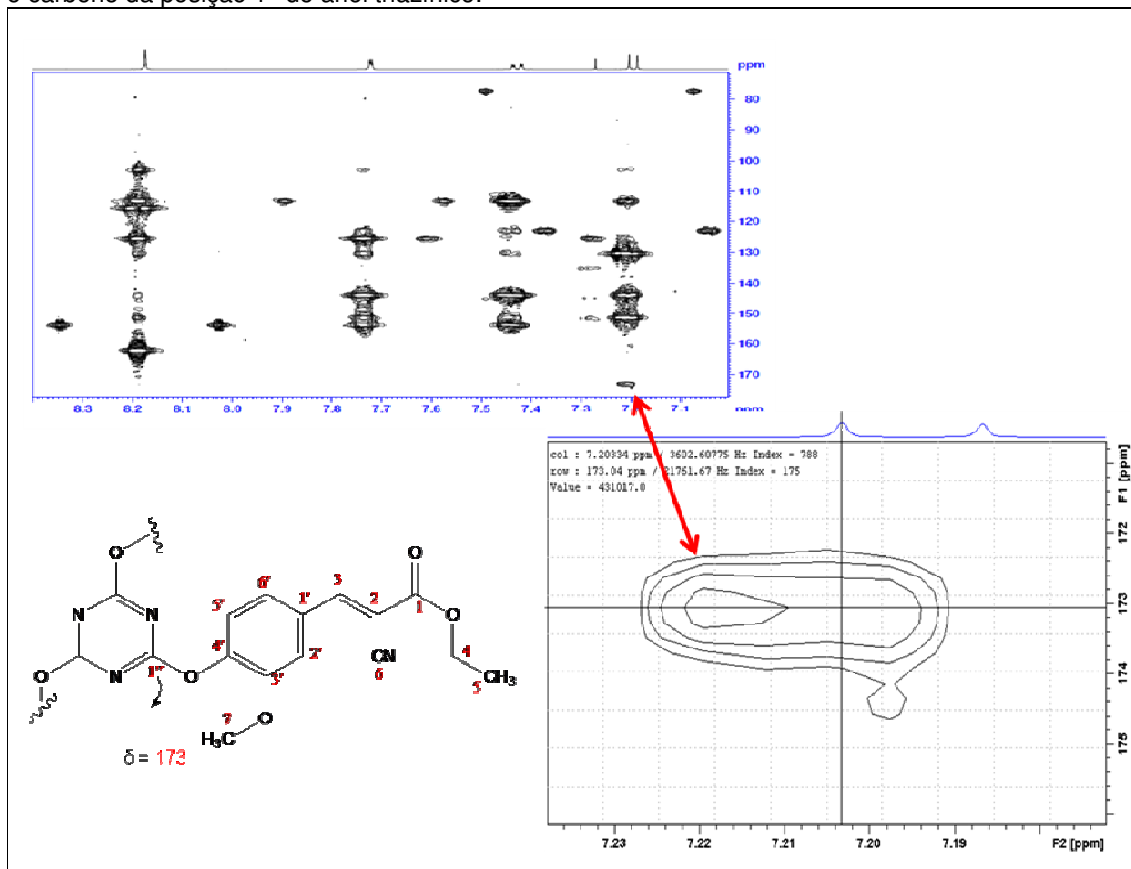
átomos de hidrogênio das metoxilas se apresentam como um singlete por não estarem acoplado com outros átomos de hidrogênio.

Figura 14 - Expansão da região alifática do espectro de RMN de ^1H unidimensional dos compostos **15** e **17**, respectivamente.



Uma vez identificados os átomos de hidrogênios, procedeu-se então à interpretação dos experimentos de correlação bidimensionais, inicialmente caracterizando os acoplados a 1J com os átomos de hidrogênio, para os compostos **15** e **17**, através do experimento de *Heteronuclear Single Quantum Coherence* (HSQC) (**Tabela 4**). Da mesma forma, os átomos de carbono acoplados em longas distâncias $^{2,3}J$ aos átomos de hidrogênio foram atribuídos através de experimentos de *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (HMBC) (**Tabela 4**). A partir do experimento de HMBC para o composto **17** foi possível se confirmar a formação do mesmo, uma vez que o átomo de H-5' apresentou correlação 4J com o átomo de C-1'' triazínico com $\delta = 173,0$, semelhantes ao observado em outros composto já publicados (MENICAGLI et al., 2004; KOC et al., 2010; DUAN et al., 2011) (**Figura 15**).

Figura 15 - Expansão da região aromática do espectro de HMBC do composto **17** com destaque para o carbono da posição 1" do anel triazínico.



5.3.2. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho

Através da análise dos espectros de absorção no infravermelho, os compostos **15** e **17** apresentaram frequências de estiramento assimétricas muito próximas em 2981 e 2982 cm^{-1} , relativas às subunidades metilas (νCH_3); 2229 e 2221 cm^{-1} , relativas às subunidades nitrilas (νCN); e 1721 e 1725 cm^{-1} relativas à subunidade carbonila ($\nu \text{C=O}$), respectivamente (**Figuras 16 e 17; Tabela 5**). No entanto, o composto **15** apresenta uma frequência em 3276 cm^{-1} relativa à subunidade hidroxila (νOH) (**Figura 16**). Este por sua vez se apresenta como um pico fino e longo, característico de ponte de hidrogênio intermolecular, a qual não está presente no espectro de absorção do composto **17**, caracterizando a estrutura proposta. Além disso, o composto **17** ainda apresenta frequências de estiramento em 1569 e 1368 cm^{-1} , características das subunidades imina ($\nu \text{C=N}$) e amina aromática ($\nu \text{C-N}$), respectivamente (**Figura 17**). Apesar do espectro de absorção no infravermelho apresentar outras frequências, as mencionadas acima são as mais relevantes.

Tabela 5 - Principais frequências de absorção no infravermelho para os compostos **15** e **17**.

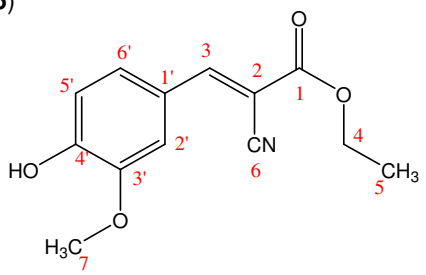
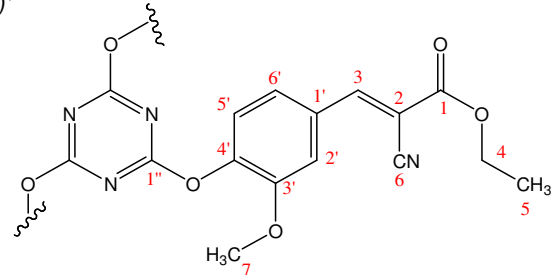
(15)		(17)	
			
$\nu \text{O-H}$ aromático	3276 cm^{-1}	$\nu \text{O-H}$ aromático	-
$\nu \text{C-H}$ aromático	Sobreposto OH	$\nu \text{C-H}$ aromático	-
$\nu \text{C-H}$ CH_3	2981 cm^{-1}	$\nu \text{C-H}$ CH_3	2982 cm^{-1}
$\nu \text{-H}$ CH_2	2912 cm^{-1}	$\nu \text{-H}$ CH_2	-
$\nu \text{C-H}$ CN	2229 cm^{-1}	$\nu \text{C-H}$ CN	2221 cm^{-1}
$\nu \text{C=O}$	1721 cm^{-1}	$\nu \text{C=O}$	1725 cm^{-1}

Figura 16 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 15.

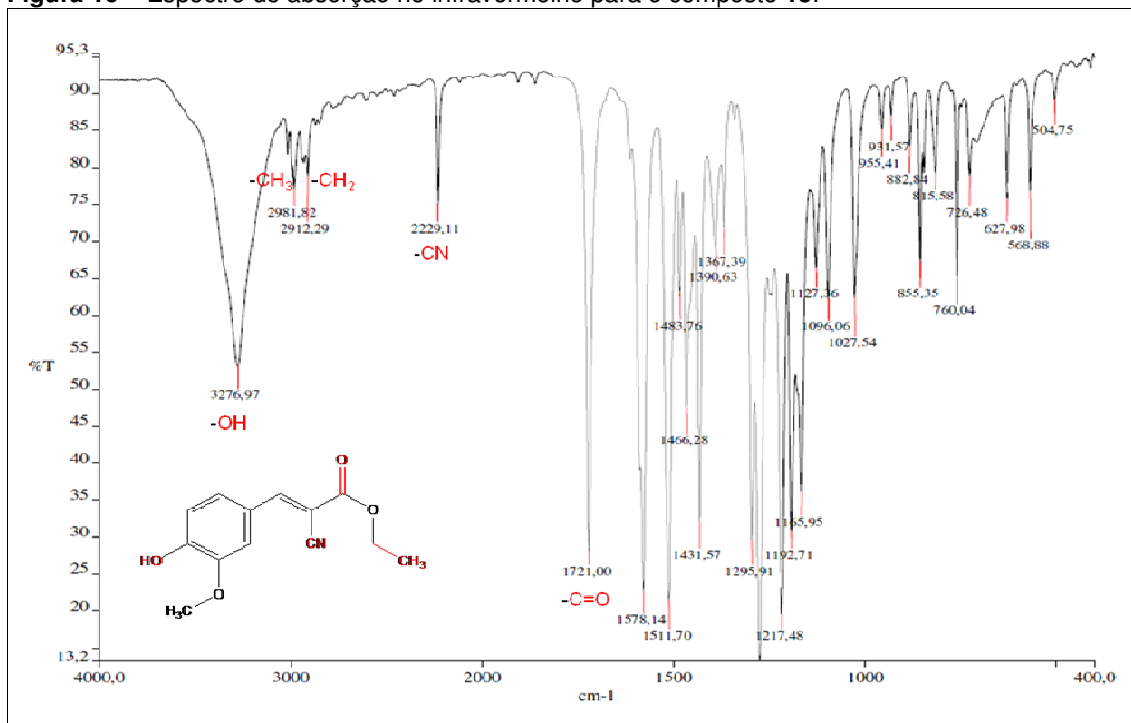
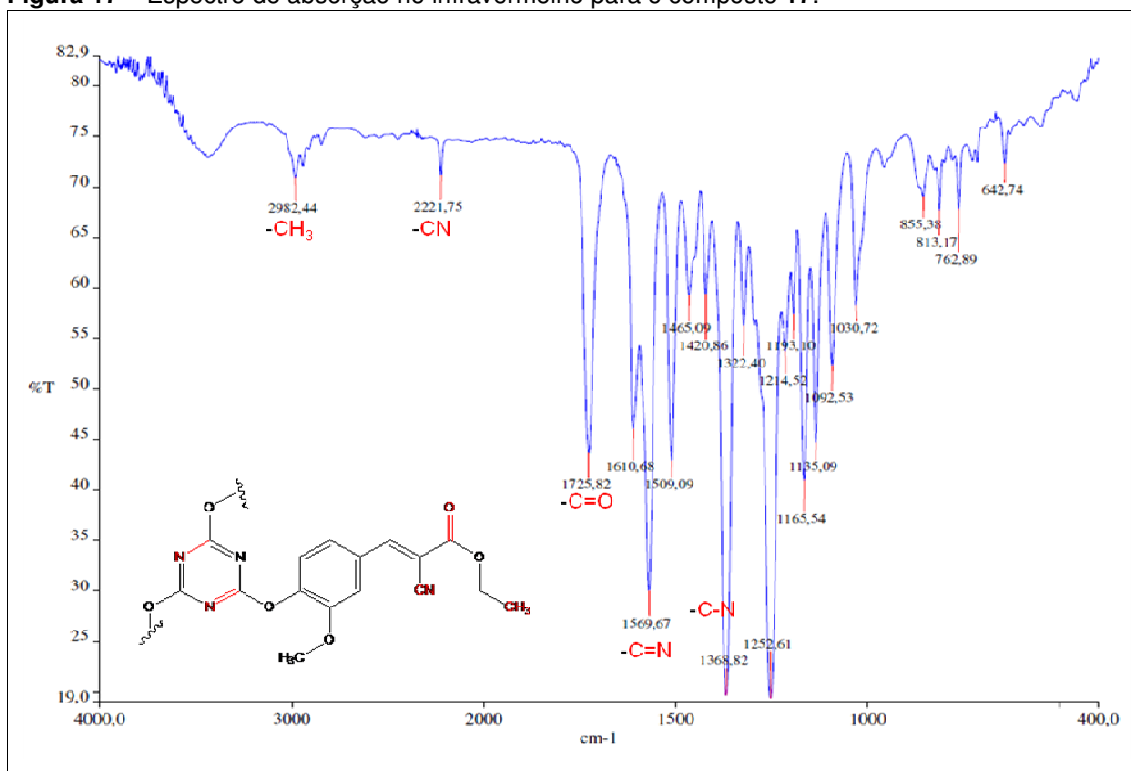


Figura 17 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 17.

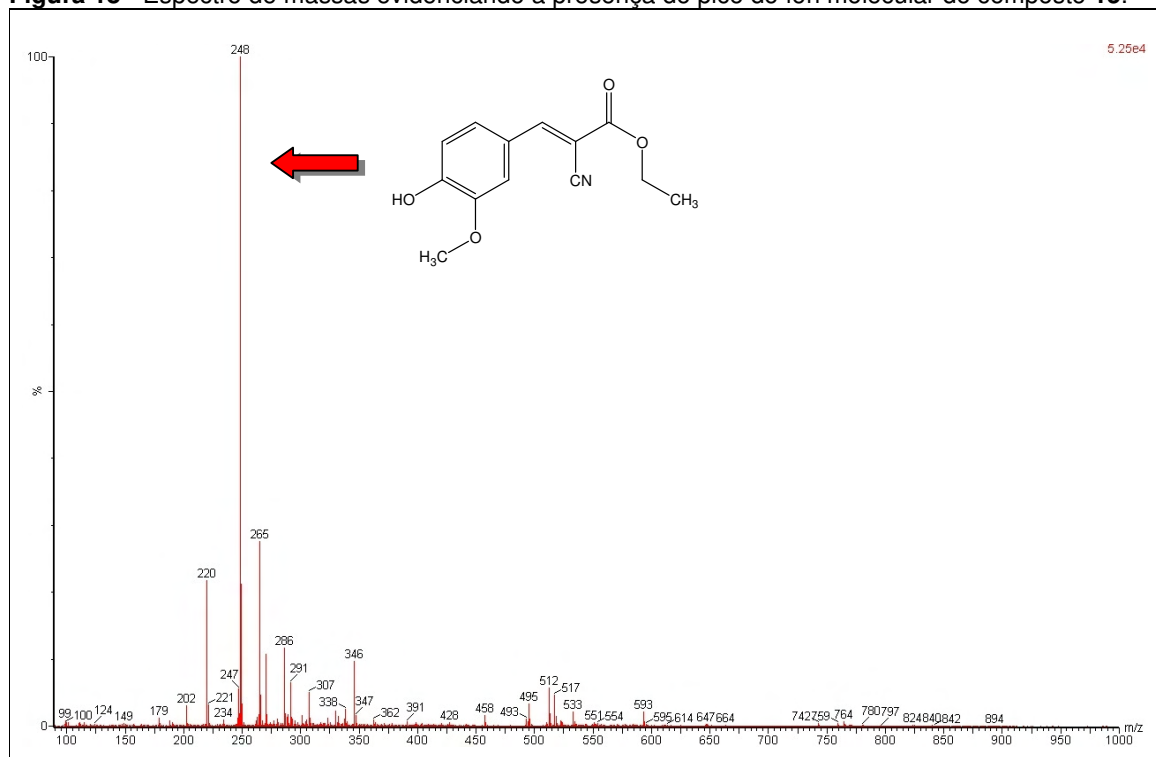


5.3.3. Espectrometria de Massas

A partir das análises por espectrometria de massas através da técnica de ionização por “*electrospray*” (ESI-EM) para os compostos **15** e **17** foi possível se evidenciar, sem ambiguidade, que os mesmos foram obtidos com sucesso. Uma vez que seus picos de íons moleculares encontram-se presentes nos espectros das **Figuras 18 e 19**, assim como os valores do modo positivo ($[M + H]^+$) de acordo com o mecanismo de fragmentação (**Tabela 6**).

No espectro de massas do composto **15**, presente na **Figura 18**, observamos o pico do íon molecular $[(M + H)^+]$, $m/z = 248$, que coincide com o pico base do espectro, além de outros picos que podem ser identificados a partir do mecanismo de fragmentação. A partir da fragmentação do anel aromático, observamos os íons moleculares $[(M + H)^+]$, $m/z = 247$ e $[(M + H)^+]$, $m/z = 234$, referentes a perda do átomo de hidrogênio fenólico e subunidade metila, respectivamente. Quando a dupla ligação α,β -insaturada sofre ionização observamos o pico do íon molecular $[(M + H)^+]$, $m/z = 220$, referente a perda da subunidade nitrila. A partir da ionização da subunidade carbonila, observamos a formação do pico em $[(M + H)^+]$, $m/z = 202$, devido a perda da subunidade etóxido.

Figura 18 - Espectro de massas evidenciando a presença do pico do íon molecular do composto **15**.



No espectro de massas do composto **17** observamos que o pico do íon molecular $[(M + H)^+, m/z = 817]$, que semelhante ao composto **15**, também coincide com o pico base.

Devido ao seu peso molecular e maior estrutura quando comparado ao composto **15**, o composto **17** apresenta fragmentações complexas, sendo que ao observarmos a **Tabela 6** identificamos a ocorrência dos mecanismos de fragmentação aromática e dupla ao mesmo tempo. Estas por sua vez aparecem em $m/z = 724$.

Figura 19 - Espectro de massas evidenciando a presença do pico do íon molecular do composto **17**.

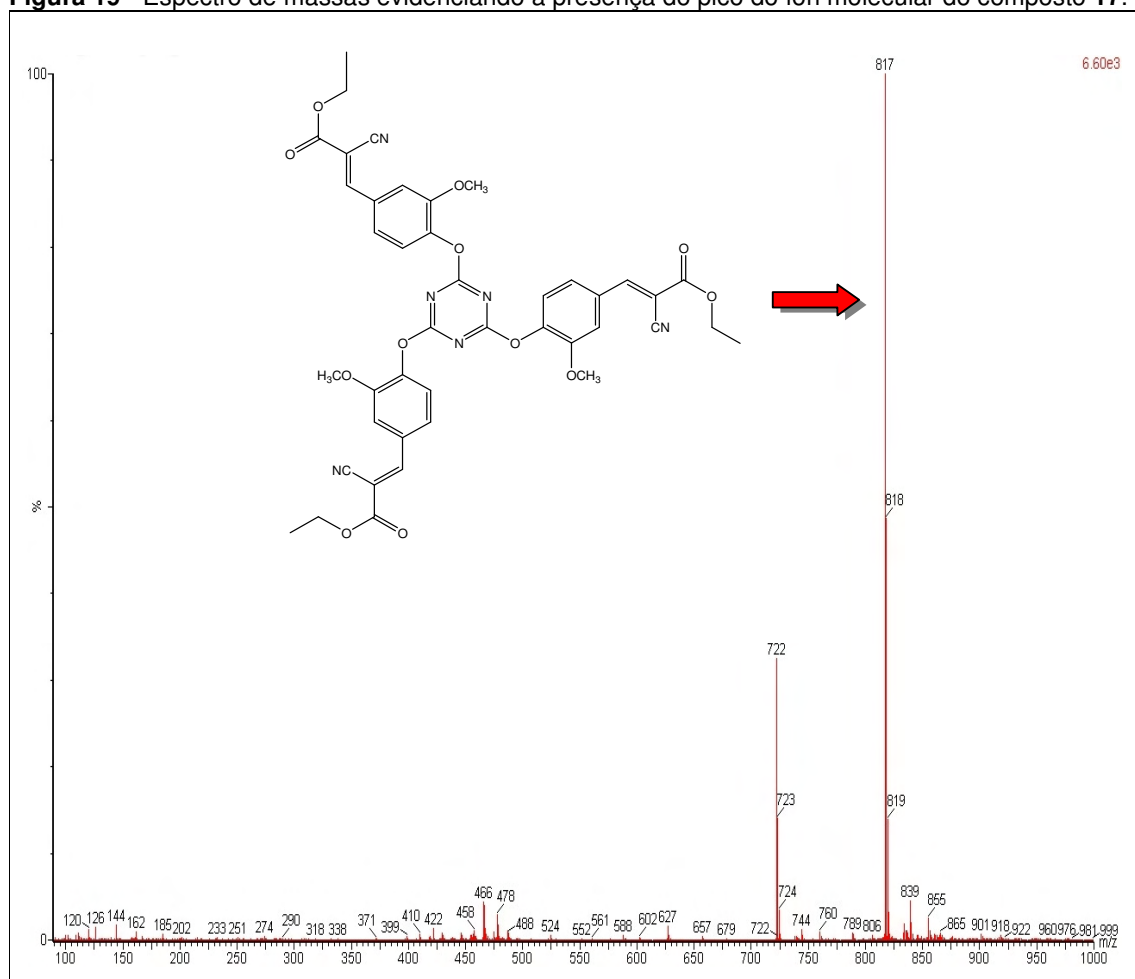
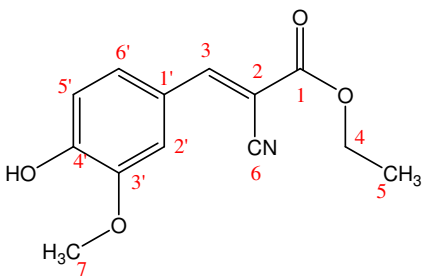
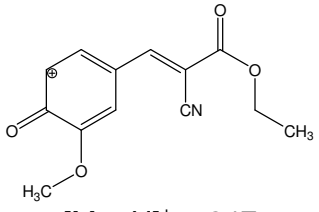
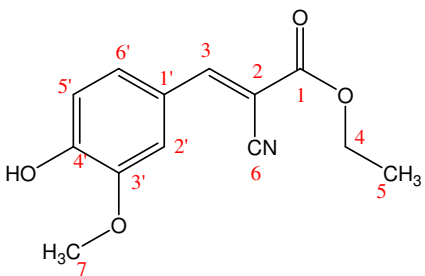
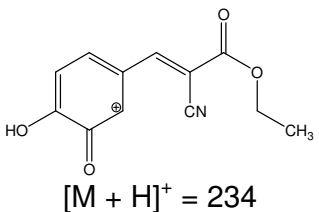
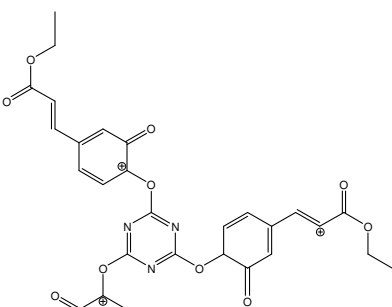
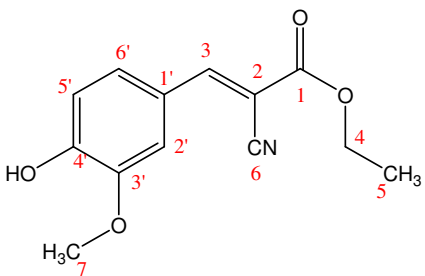
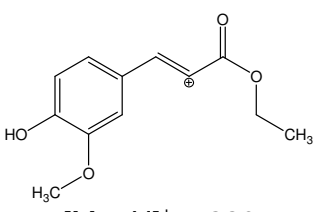
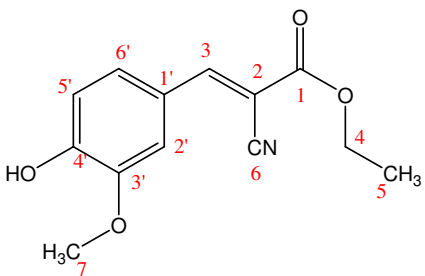
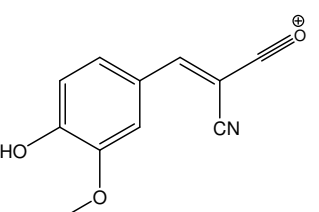


Tabela 6 – Mecanismo de fragmentação e principais picos dos íons moleculares $[(M + H)^+]$, m/z para os compostos **15** e **17**, obtidos nos respectivos espectros de massas.

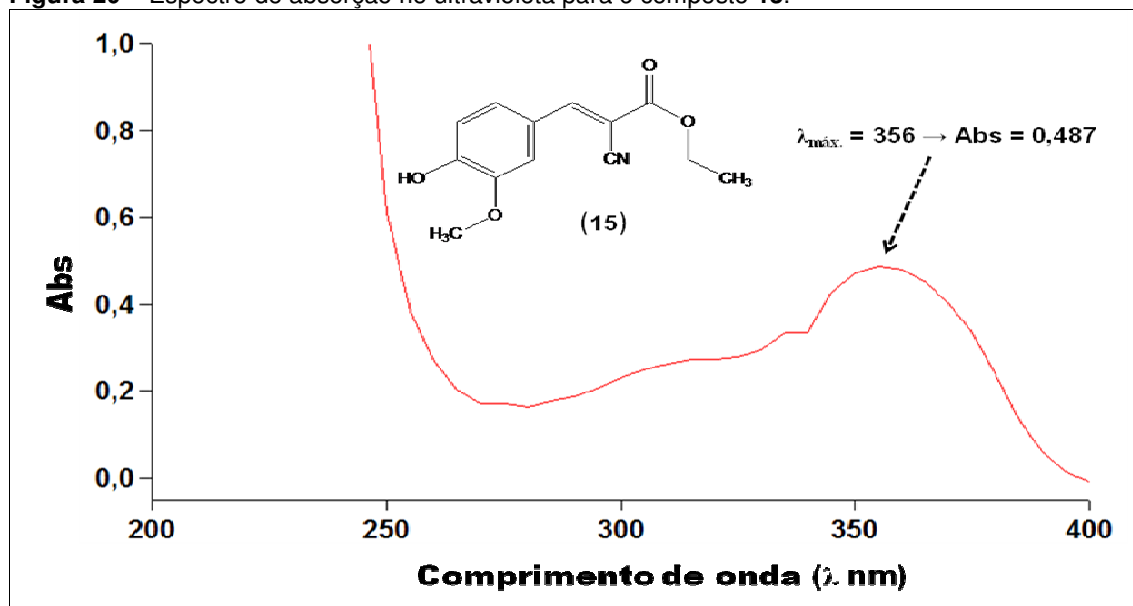
(15)		(17)
Mecanismo de Fragmentação	Fragmento e respectivo Pico do Íon Molecular $[(M + H)^+]$, m/z	Fragmento e respectivo Pico do Íon Molecular $[(M + H)^+]$, m/z
<p>Aromática</p> 	 <p>$[M + H]^+ = 247$</p>	<p>-----</p>
<p>Aromática</p> 	 <p>$[M + H]^+ = 234$</p>	 <p>$[M + H]^+ = 724$</p>
<p>Dupla</p> 	 <p>$[M + H]^+ = 220$</p>	<p>-----</p>
<p>Carbonila</p> 	 <p>$[M + H]^+ = 202$</p>	<p>-----</p>

5.3.4. Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta

Para avaliarmos o comportamento do composto **17** frente às possibilidades de transições eletrônicas, realizamos uma leitura espectral na região do ultravioleta de 200 a 400 nm e, assim, procedemos aos cálculos dos valores de absorvidade molar (ϵ) e para o coeficiente de extinção específico (E).

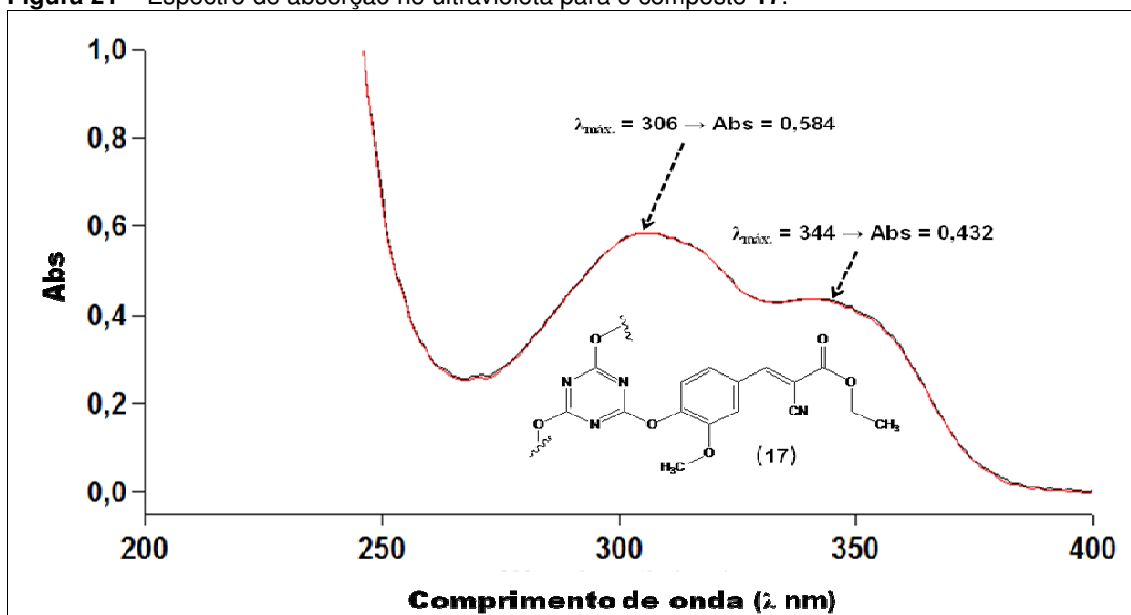
Inicialmente realizamos o espectro ultravioleta para o composto (E)-etil 2-ciano-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (**15**) para efeito de comparação com o composto **17**. De acordo com resultados obtidos, o composto **15** apresentou um pico máximo de absorção apenas na faixa da UVA (**Figura 20**).

Figura 20 – Espectro de absorção no ultravioleta para o composto **15**.



Na sequência, realizamos o espectro de ultravioleta para o composto **17**, onde o mesmo apresentou dois picos de absorção máxima na faixa de 200 a 400 nm do UV, como ilustrado na **Figura 21**.

Figura 21 – Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 17.



A partir dos resultados obtidos para o composto **17** podemos considerar que o mesmo é uma otimização das propriedades fotoprotetoras, quando comparado ao composto **15**, uma vez que absorve a radiação UV nas faixas da UVB ($\lambda_{\text{máx.}} = 306$ nm) e parte da UVA ($\lambda_{\text{máx.}} = 344$ nm). Este composto apresenta subunidades cromóforas em sua estrutura que lhe confere perfil semelhante aqueles presentes em filtros solares disponíveis no mercado, *i.e.*, Tinosorb S® (**11**), cujos máximos de absorção ocorrem em 310 e 343 nm (SHAATH, 2007).

Dando prosseguimento à investigação dos descritores de fotoproteção, foi calculada a absorvidade molar (ϵ) o coeficiente de extinção específico (E), como ilustrado na **Figura 22**.

Figura 22 – Cálculo da absorvidade molar (ϵ) e do coeficiente de extinção específico (E) para o composto **17**.

λ nm	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Média	DP	DPR	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	E (1%, 1 cm)
306	0,584	0,582	0,581	0,5823333	0,001528	0,001111	47.732,24	5.843
344	0,432	0,435	0,43	0,4323333	0,002517	0,001778	35.437,16	4.337

$$\epsilon = \frac{\text{Abs} \lambda}{b \times c}$$

$$E(1\%, 1\text{cm})_{\lambda_{\text{máx.}}} = \frac{\text{Abs} \times 100.000}{M}$$

$b = 1,0 \text{ cm}$
 $c = 1,2 \times 10^{-5} \text{ M}$

$\text{P.M.} = 816,77$
 $M = 9,96 \text{ mg}$

Frente aos dados estabelecidos para fotoprotetores já comercializados (SHAATH, 2007), a ϵ apresentada pelo composto **17** nos dois $\lambda_{\text{máx.}}$ mostra que este é um composto que possui alta intensidade de absorção de radiação UV. Visto que valores acima de 10^4 são denominados absorções de alta intensidade, enquanto valores abaixo de 10^3 são absorções de baixa intensidade no espectro eletromagnético (PAVIA et al., 2010).

O ϵ é uma propriedade do composto que passou por uma transição eletrônica, não estando relacionada aos parâmetros variáveis envolvidos na preparação de uma solução. As dimensões do sistema absorvente e probabilidade de a transição eletrônica ocorrer são os fatores que controlam a absorvidade, que vai de 0 a 10^6 . Para uma mesma espessura do absorvedor (caminho óptico), quanto maior o valor de ϵ maior será a taxa de absorção observada e mais sensível o método espectrofotométrico (SILVERSTEIN et al., 1991; SHAATH, 2007). Assim sendo, a absorvidade molar, depende da substância, do comprimento de onda utilizado, da temperatura e do solvente.

O composto **17** apresenta subunidades cromóforas de UV a partir dos resultados obtidos para o coeficiente de extinção específico, sendo que quando comparado ao Uvinul T150® (**12**) que apresenta E (1%, 1 cm) = 1.550 (SHAATH, 2007), o composto **17** apresentou E (1%, 1 cm) máximo de 5.843. Ao passo que o coeficiente de extinção específico E (1%, 1 cm) caracteriza-se por ser um parâmetro que mede a habilidade que os filtros ultravioletas possuem de absorver os raios UV.

Esta e outras características apresentadas acima colocam a triazina (**17**) como um candidato a fotoprotetor bastante semelhante aos pertencentes das classes das HPTs e HBzTs.

Segundo alguns autores, a análise espectroscópica é o método de escolha para identificação de filtros UV e elucidação de suas estruturas moleculares, além de ser um método crucial em sua caracterização (SHAATH, 2007). A absorção molecular de radiação ultravioleta ou visível geralmente resulta da excitação de elétrons de ligação e depende da estrutura eletrônica do composto. Como resultado, os comprimentos de onda dos picos de absorção podem ser correlacionados com os tipos de ligações nas espécies em estudo (SKOOG et al., 2002).

Assim, as aplicações da espectroscopia de absorção no UV-Vis são importantes para a determinação quantitativa e qualitativa de compostos contendo grupos cromóforos, tais como aquelas presentes nos protetores solares.

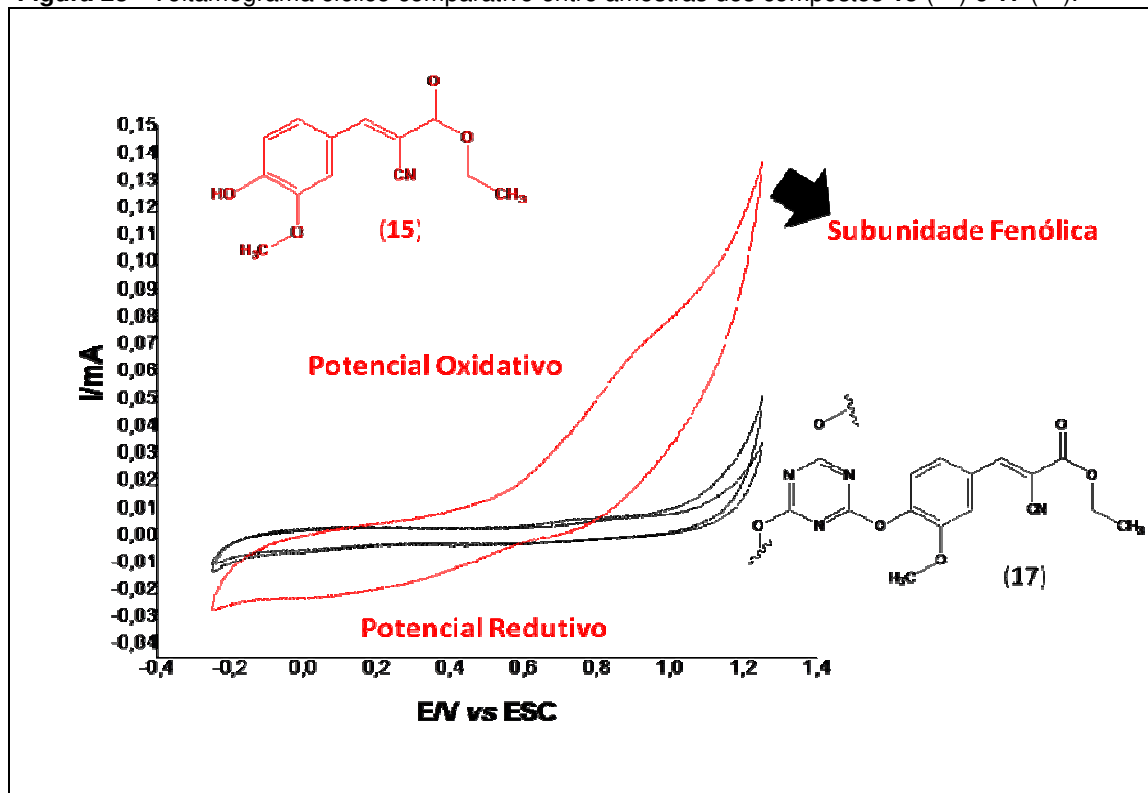
5.4. Estudo do Potencial Redox por Voltametria Cíclica

A fim de identificarmos a estabilidade dos compostos **15** e **17** frente a perfis redox, ambos os compostos foram avaliados através da técnica de voltametria cíclica.

O perfil redox dos compostos **15** e **17** está ilustrado na **Figura 23**, ao qual foram empregados eletrodos de pasta de carbono modificados. Análises voltamétricas das amostras dos compostos **15** e **17** em solução tampão fosfato 0,1 M, pH 7,0 como eletrólito suporte, resultaram em voltamogramas reprodutíveis que podem, a princípio, serem utilizados como meio de identificação tentativa ou complementar destes compostos. Observaram-se maiores níveis de corrente no composto **15**, devido à presença da subunidade fenólica, quando comparado com composto **17** do qual apresentou picos anódicos quase que imperceptíveis. Diferentemente do composto **15**, que apresentou um pico anódico em torno de 0,9V, fato este que aponta para a presença de maior variedade e quantidade de espécies eletroativas quando comparado ao composto **17** (**Figura 23**). Em face de tais dados, podemos concluir que o composto **15** apresenta perfil antioxidante, pois apresenta potenciais oxidativos e redutivos. Por outro lado, o composto **17** não apresenta perfil antioxidante, mas apresenta maior estabilidade frente a reações redox quando

comparado ao composto **15**, uma vez que foi praticamente inerte aos potenciais aplicados.

Figura 23 - Voltamograma cíclico comparativo entre amostras dos compostos **15** (—) e **17** (—).



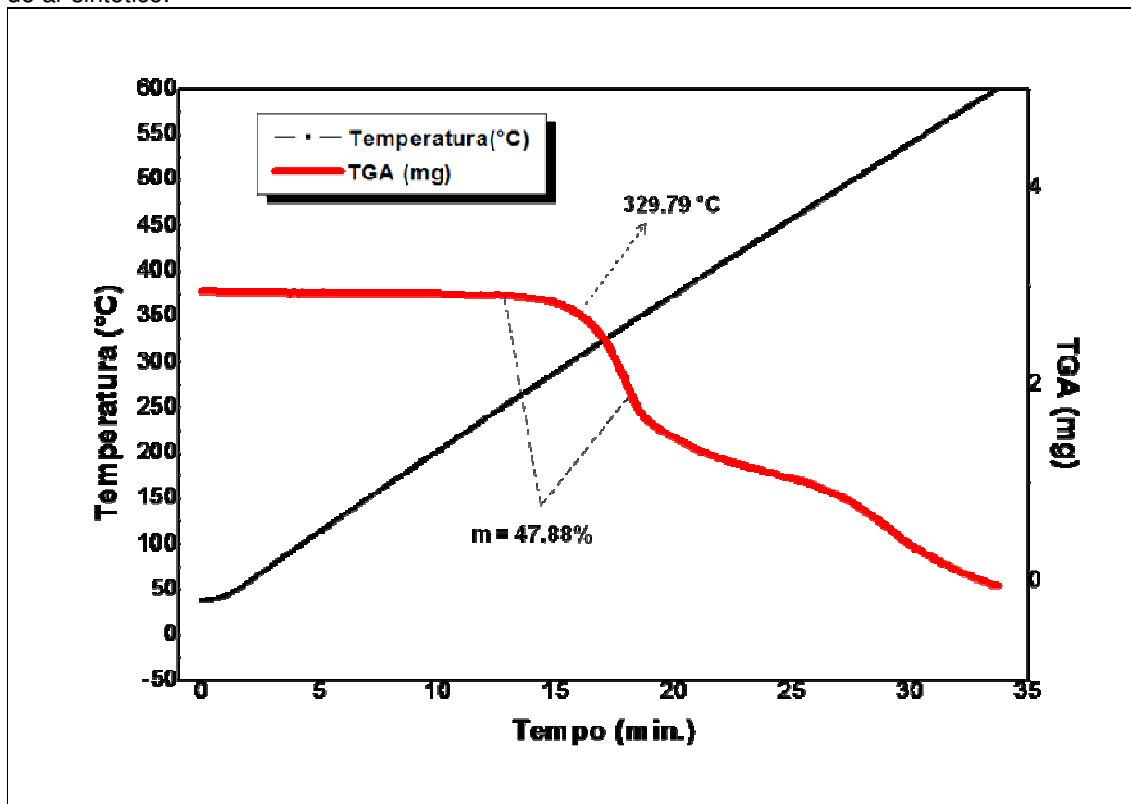
Tampão Fosfato 0,1 M, pH 7,0. Faixa de varredura -0,25 a 1,25 V. Velocidade de varredura 100 mV s⁻¹.

5.5. Estudo de Degradação por Análise Térmica Termogravimétrica

A fim de avaliarmos a estabilidade do composto **17** frente ao calor, procedemos à análise termogravimétrica em atmosfera de ar sintético, ao qual o mesmo apresentou perdas de massa em diferentes níveis de temperatura, como pode ser observado na **Figura 24**.

A amostra iniciou sua decomposição por volta de 309,11 °C e apresentou uma considerável perda de massa ~ 47,88% com pico em 329,79 °C e término em 351,47 °C, ao passo que a partir desta temperatura o composto **17** pode apresentar alterações químicas e físicas relevantes. E por volta de 569,84 °C a amostra concluiu a perda de massa perfazendo um total de 100% de degradação.

Figura 24 – Curva de TG em função do tempo e temperatura do composto **17** submetido à atmosfera de ar sintético.



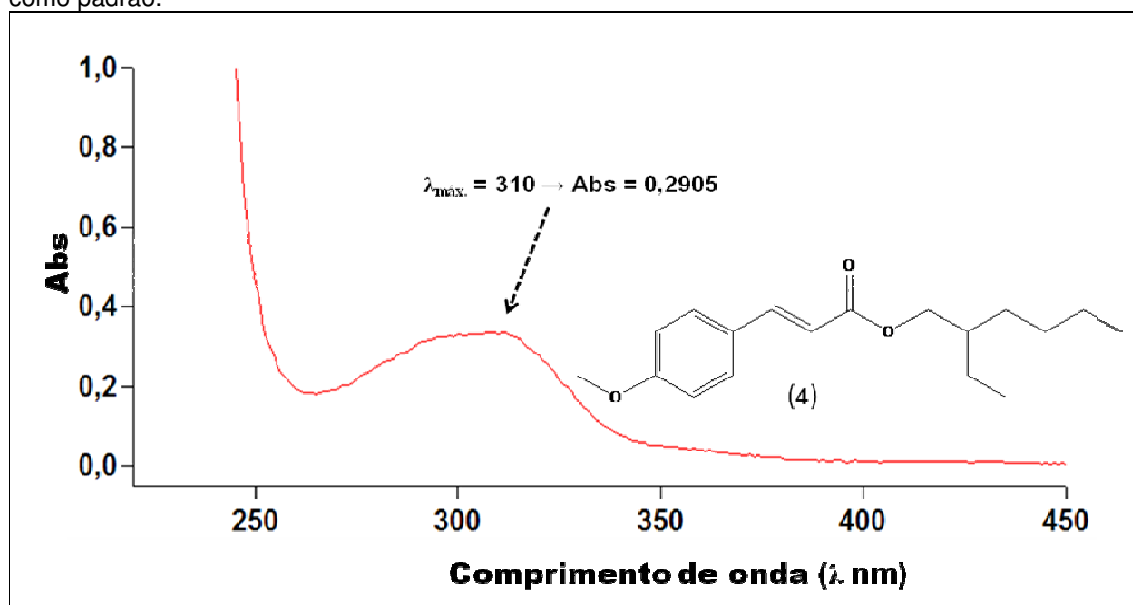
Pelo exposto, podemos observar que a técnica de análise térmica fornece informações relevantes frente à estabilidade térmica, além de apresentar as vantagens de utilizar pequenas quantidades de amostra (1,0 a 5,0 mg), disponibilizar vários resultados em um único gráfico e não exigir preparo sofisticado da amostra. A amostra é colocada em um ambiente no qual é possível se observar, direta ou indiretamente modificações de massa em função da temperatura e do tempo (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009).

A técnica de TG termoanalítica utilizada no trabalho pôde demonstrar que alterações de massa do composto **17** não estão relacionadas com interações com o oxigênio, mas com elevações da temperatura, visto que apresentou decomposição térmica evidente na faixa de 329,79 °C. Este resultado demonstra que o composto **17** apresenta-se estável frente a elevações de temperatura, uma vez que possui ponto de fusão em 186 °C.

5.6. Determinação do FPS para o UVB a partir do método espectrofotométrico *in vitro* proposto por Mansur.

A absorção máxima da solução padrão contendo *para*-metoxicinamato de octila (4) a uma concentração de 1.2×10^{-5} M ocorre no comprimento de onda de 310 nm com absorvância de 0,290 (Figura 25).

Figura 25 – Espectro de absorção no ultravioleta para o *para*-metoxicinamato de octila (4), utilizado como padrão.



Segundo a literatura, o *para*-metoxicinamato de octila (4) apresenta uma absorção máxima no comprimento de onda de 311 nm (SHAATH, 2007). O que está de acordo com o realizado neste trabalho.

Para o cálculo do FPS o *para*-metoxicinamato de octila (4) apresentou um fator de proteção contra o UVB igual a 2,79 (Tabela 7). Considerando que o mínimo esperado para a solução era FPS = 2,0 e que protocolos de COLIPA definem que 2,7% de *para*-metoxicinamato de octila (4) em formulações utilizadas em testes *in vivo* produzem um FPS de $3,7 \pm 0,3$ (COLIPA, 2009), a amostra padrão analisada está conforme descrito na literatura.

Tabela 7 - Comprimento de onda *versus* absorvância média para as amostras com solução padrão de *para*-metoxicinamato de octila (**4**) em concentração teórica de $1,2 \times 10^{-5}$ M.

λ (nm)	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Média	DP	DPR	$E\lambda \times l\lambda$	Cálculo do FPS
290	0,2464	0,2471	0,2477	0,247067	0,000651	0,0027	0,015	0,003706
295	0,2682	0,2715	0,2665	0,268733	0,002542	0,0096	0,0817	0,021955513
300	0,2759	0,2749	0,2748	0,2752	0,000608	0,0022	0,2874	0,07909248
305	0,2825	0,2827	0,283	0,282733	0,000252	0,0009	0,3278	0,092679987
310	0,2895	0,2909	0,2912	0,290533	0,000907	0,0031	0,1864	0,054155413
315	0,28	0,2813	0,2799	0,2804	0,000781	0,0028	0,0839	0,02352556
320	0,243	0,2456	0,2447	0,244433	0,00132	0,0054	0,018	0,0043998
						Σ DPR =		Σ =0,279514
						0,0267		
						DPR		FPS=2,79 ±
						Médio=		0,0038
						0,0038		

Por conseguinte, a amostra contendo o composto **17** apresentou um FPS de 4,58 (**Tabela 8**) para o UVB, alcançando um valor adequado conforme declarado na Resolução RDC nº 237, de 22 de agosto de 2002 (ANVISA, 2002).

Tabela 8 - Comprimento de onda *versus* absorvância média para as amostras com solução do composto **17** em concentração teórica de $1,2 \times 10^{-5}$ M.

λ (nm)	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Média	DP	DPR	$E\lambda \times l\lambda$	Cálculo do FPS
290	0,3731	0,3756	0,375	0,374567	0,001305	0,0036	0,015	0,0056185
295	0,384	0,3842	0,3844	0,3842	0,0002	0,0006	0,0817	0,03138914
300	0,4284	0,4282	0,4287	0,428433	0,000252	0,0006	0,2874	0,12313174
305	0,489	0,4896	0,4895	0,489367	0,000321	0,0007	0,3278	0,160414393
310	0,4846	0,4853	0,4849	0,484933	0,000351	0,0007	0,1864	0,090391573
315	0,4702	0,4685	0,4697	0,469467	0,000874	0,0018	0,0839	0,039388253
320	0,4434	0,4444	0,4441	0,443967	0,000513	0,0011	0,018	0,0079914
						Σ DPR=		Σ =0,458325
						0,091		
						DPR		FPS=4,58 ±
						Médio=		0,0013
						0,0013		

A partir do exposto acima se pode concluir que o FPS estimado por espectrofotometria é um número que avalia o filtro de acordo com a altura, largura e localização da sua curva de absorção dentro do espectro do ultravioleta.

Contudo, este método proposto por Mansur et al. (1986) ignora a capacidade de aderência, penetração e distribuição do produto fotoprotetor na pele. Apesar disso, existem estudos (DIFFEY; ROBSON, 1989) que demonstram uma boa correlação deste teste com metodologias *in vivo*, quando o produto apresenta-se incorporado em emulsão.

6. CONCLUSÕES

Pelo exposto ao longo deste trabalho, podemos concluir que o planejamento estrutural do composto **17** levou à obtenção de uma molécula constituída por cromóforos absorvedores de radiação UVB e UVA, além de possuir peso molecular igual a 816,77 Daltons, fato este que segundo alguns autores minimizam ou mesmo impedem a penetração desta molécula na pele.

Também podemos dizer que a rota sintética proposta para a construção do composto **17** objeto de estudo deste trabalho se mostrou eficiente, uma vez que o mesmo foi obtido em grau de pureza adequado e com rendimento global de 60,56% utilizando acetonitrila como solvente (**A**) e 78,6% utilizando tolueno (**B**), após duas etapas. Vale salientar que a primeira etapa sintética foi obtida com um rendimento (98,0%) maior ao descrito pela literatura, além de ter sido efetuada utilizando água como solvente; estando de acordo com as tendências atuais da química verde, principalmente quando se objetiva produzir um produto tecnológico de interesse industrial para uso tópico.

As técnicas de RMN e IV mostraram-se eficientes na caracterização estrutural do composto **17**, ao passo que possibilitaram identificar e quantificar os grupos funcionais modificados. Além disso, a técnica de EM foi crucial para a confirmação da identidade estrutural do composto **17**.

A partir dos descritores espectrofotométricos, o composto **17** apresentou comprimentos de onda máximos na faixa da UVB e UVA, mostrando-se um absorvedor do UV de amplo espectro, semelhante ao filtro comercial Tinosorb S®. Além disso, apresentou valores de absorvidade molar (ϵ) acima de 10^4 , resultado este que caracteriza o composto **17** como um eficiente absorvedor na região do UV. Quanto ao coeficiente de extinção específico (E) o composto **17** mostrou-se como um habilidoso cromóforo, além de mais eficaz quando comparado ao protótipo Uvinul T150®.

O composto **17** se mostrou estável frente a reações redox quando submetido aos ensaios de voltametria cíclica, uma vez que apresentou baixos potenciais oxidativos e redutivos. Frente aos ensaios de análise térmica termogravimétrica, o mesmo também se manteve estável, pois o composto passou a se degradar em temperaturas próximas de 330 °C, visto que seu ponto de fusão ocorre em 186 °C.

Por conseguinte, o composto **17** apresentou um valor de FPS *in vitro* para o UVB superior ao fotoprotetor comercial *para*-metoxicinamato de octila (**4**), sendo que ambos os compostos foram preparados sob as mesmas condições.

Neste sentido, podemos concluir que o planejamento, a síntese, a caracterização estrutural e a avaliação *in vitro* do efeito FPS para o composto **17** foram adequados e superaram as expectativas quanto ao desenvolvimento preliminar de um novo composto fotoprotetor originalmente desenhado.

7. PERSPECTIVAS

Como perspectivas para este trabalho, pretendemos desenvolver uma formulação cosmética contendo o composto **17**.

Para concluir a parte relativa à estabilidade, ainda é necessário a realização de ensaios de fotoestabilidade, além de ensaios toxicológicos em cultura de células de fibroblastos, bem com ensaios de permeação cutânea.

REFERÊNCIAS

- ADAD, M. C. B. T. **Determinação do fator de proteção solar “*in vitro*”**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia de Materiais), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- AKRMAN, J.; KUBAC, L.; BENDOVIĆ, H.; JIROVA, D.; KEJLOVA, K. Quartz plates for determining sun protection *in vitro* and testing photostability of commercial sunscreens. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.31, n.2, p.119-129, 2009.
- American Cancer Society (ACS). Skin cancer facts. 2011. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>> Acesso em: 12 de janeiro, 2012.
- ASHBY, J.; TINWELL, H.; PLAUTZ, J.; TWOMEY, K.; LEFEVRE, P. A. Lack of binding to isolated estrogen or androgen receptors, and inactivity in the immature rat uterotrophic assay, of the ultraviolet sunscreen filters Tinosorb M-active and Tinosorb S. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, v.34, n.3, p.287-91, 2001.
- Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC). **Caderno de Tendências 2011**. Ano 2, nº2, 2011. Disponível em: <http://www.abihpec.org.br/wp-content/uploads/2011/08/caderno_tendencias1.pdf> Acesso em: 10 de janeiro, 2012.
- ATKINS, P. W. **Physical Chemistry**. 5. ed., Oxford: Oxford University Press, 1994.
- AUSTRALIAN. Therapeutic Goods Administration. **Australian regulatory guidelines for OTC medicines (ARGOM)**. 2003. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/docs/html/argom.htm>>. Acesso em: 01 de fevereiro, 2011.
- BARATA, E. A. F. **A Cosmetologia: princípios básicos**. 1. ed., São Paulo: Tecnopress, 2000.
- BARTH, A. L. **Fator de proteção solar versus coeficiente de carga de filtros solares químicos: avaliação fotobiológica de uma mistura de filtros solares químicos**. 2000. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2000.
- BASF. **Technical Bulletin-Uvinul grades and Z-cote**. 2002. Disponível em: <<http://www.basf.com.br/default.asp?id=3934>>. Acesso em: 24 de fevereiro, 2011.
- BAYNES, J.; DOMINICZAK, M. **Medical Biochemistry**. 2nd ed. Elsevier Mosby, 2005.
- BIODERMA**, 2011. Disponível em: <<http://www.bioderma.com/fr/in-touch-with-your-skin/the-skin-is-an-organ.html>>. Acesso em: 28 de setembro, 2011.
- BISSONNETTE, R.; ALLAS, S.; MOYAL, D.; PROVOST, N. Comparison of UVA protection afforded by high sun protection factor sunscreens. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.43, n.6, p.1036-8, 2000.

BLEASEL, M. D.; ALDOUS, S. *In vitro* evaluation of sun protection factors of sunscreen agents using a novel UV spectrophotometric technique. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.30, n.4, p.259-270, 2008.

BOS, J. D.; MEINARDI, M. M. The Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. **Exp. Dermatol.**, v.9, n.3, p.165-169, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Incidência de câncer no Brasil em 2012.** 2012. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>. Acesso em: 10 de janeiro, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução - RDC nº 161, de 11 de setembro de 2001. **Estabelece a Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.** 2001. Disponível Em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/legis/folder_legis_cosmeticos.pdf>. Acesso em: 25 de janeiro, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC 237, de 22 de agosto de 2002. **Aprova Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos.** Diário Oficial da União. Brasília, 23 de agosto de 2002. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18298&word=#>>. Acesso em: 18 de junho, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada Nº 47, de 16 de março de 2006. **Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.** D.O.U. 20/03/2006. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/legis/index.htm>>. Acesso em: 21 de setembro, 2010.

BRESLOW, R. Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water. **Acc. Chem. Res.**, v.24, n.6, p.159-164, 1991.

BYTHROW, J. D. Historical perspective Vanilla as a medicinal plant. **Seminars in Integrative Medicine**, v.3, p.129-131, 2005.

CALAFAT, A. M.; WONG, L. Y.; YE, X.; REIDY, J. A.; NEEDHAM, L. L. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. **Environ. Health Perspect.**, v.116, n. 7, p.893-7, 2008.

CHAUDHURI, R. **Sunscreen compositions containing a UV-A sunscreen and photostabilizers and antioxidants.** MERCK U.S. Company. Patent n. 0059258. United States Patent, 2007.

CHEDEKEL, M. R. A melanina pode melhorar os filtros solares. **Cosm. Toil.**, v.10, p.60-69, 1998.

COLE, C. Sunscreen protection in the ultraviolet A region: how to measure the effectiveness. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, v.17, p.2-10, 2001.

DE ARAUJO, T. S.; DE SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. **Scientia Plena**, v.4, n.11, p.4807, 2008.

DECCACHE, D. S. **Formulação dermocosmética contendo DMAE glicolato e filtros solares**: desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), 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. **Cosm. Toil.**, v.10, p.40-50, 1998.

DEPARTMENT of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration (FDA). **Sunscreen drug products for over the counter use**: final monograph. Fed. Reg., v.64, p.27666–93, 1999. Disponível em: <<http://www.fda.gov/default.htm>>. Acesso em: 25 de novembro, 2010.

DEPARTMENT of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration (FDA). **Additional criteria and procedures for classifying over-the-counter drugs as generally recognized as safe and effective and not misbranded**. Fed. Reg., v.67, n.15, p.3060-3076, 2002. Disponível em: <<http://www.fda.gov/default.htm>>. Acesso em: 25 de outubro, 2011.

DEPARTMENT of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration (FDA). **Labeling and Effectiveness Testing**; Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; final monograph, 2011. Disponível em: <<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-06-17/pdf/2011-14766.pdf>>. Acesso em: 10 novembro, 2011.

DIFFEY, B. L.; FARR, P. M. An evaluation of sunscreens in patients with broad action-spectrum photosensitivity. **Br. J. Dermatol.**, v.112, p.83-6 1985.

DIFFEY, B. L.; LOWE, N. J.; SHAATH, M. A.; PATHAK, M. A. **Sunscreens development, evaluation, and regulatory aspects**. New York: Marcel Dekker, 1997, p.589 –600.

DIFFEY, B. L.; ROBSON, J. A new substrate to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum. **J. Soc. Cosmet. Chem.**, v.40, p.127-33, 1989.

DIFFEY, B. L.; TANNER, P. R.; MATTS, P. J.; NASH, J. F. *In vitro* assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.43, p.1024-1035, 2000.

DOEBNER, O. Synthese der Sorbinsäure. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v.33, n.2, p.2140-2142, 1900.

DUAN, H.; WANG, L.; QIN, D.; LI, X.; WANG, S.; ZHANG, Y. Synthesis and characterization of some new star-shaped polydentate ligands from 2,4,6-trichloro-2,3,5-triazine. **Synthetic Communications**, v.41, p.380-38, 2011.

DUTRA, E. A.; OLIVEIRA, D. A. G. da C.; KEDOR- HACKMANN, E. R. M.; SANTORO, M. I. R. M. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.40, n.3, 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.

EUROPEAN COMMISSION. Council Directive of the EC (76/768/EEC). **List of the permitted UV filters which cosmetic products may contain**. Annex VII. 2005; 011.002: 102-04. Disponível em: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20050218:EN:PDF>>. Acesso em: 20 de novembro, 2010.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Quím. Nov.**, v.30, n.1, p.153-158, 2007.

GARCIA, C. R. O farmacêutico e a proteção solar. **Ifarm.**, v.13, n.11-12, p.81-86, 2001.

GARCIA, S.; SANTOS, E. P. Avaliação do FPS de produtos comerciais por método *in vitro*. **R. Bras. Farm.**, v.71, n.4, p.99, 1990.

GAROLI, D.; PELIZZO, M. G.; NICOLOSI, P.; PESERICO, A.; TONIN, E.; ALAIBAC, M. Effectiveness of different substrate materials for *in vitro* sunscreen tests. **J. Dermatol. Sci.**, v.56, p.89-98, 2009.

GATENBY, R. A., GILLIES, R. J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? **Nat. Rev. Cancer**, v.4, p.891-899, 2004.

GINESTAR, J. Pigments as photoprotectants. **Cosmet. Toiletr.**, v.118, n.2, p.73-78, 2003.

GILLAM, A. E.; STERN, E. S. **An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy**. 2nd ed., London: Edward Arnold, 1957.

GOLDMAN, M. P. **Pathology of telangiectasias**. In: GOLDMAN, M. P. Sclerotherapy: treatment of varicose and telangiectatic leg veins. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1995. p.119.

GOMES, M. N.; DE OLIVEIRA, C. M. A.; GARROTE, C. F. D.; DE OLIVEIRA, V.; MENEGATTI, R. Condensation of Ethyl Cyanoacetate with Aromatic Aldehydes in Water, Catalyzed by Morpholine. **Synth. Communicat.**, v.41, p.52-57, 2011.

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**, v.56, p.121, 2007.

HALLIWELL, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. **Drugs and Aging**., v.18, n.9, p.685-716, 2001.

HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, J. M. C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch. Biochem. Biophys.**, v.246, p.501-514, 1986.

HECTOR, L. G.; SCHULTZ, H. L. The Dielectric Constant of Air at Radiofrequencies. **Phys. Rev.**, v.32, p.302-310, 1928.

HEENEN, M.; GIACOMONI, P. U.; GOLSTEIN, P. Individual variations in the correlation between erythema threshold, UV-induced DNA damage and sun-burn cell formation. **J. Photochem. Photobiol.**, v.63, p.84-87, 2001.

HENRIQUES, D. V; CARVALHO, F. R. S. Exposição à radiação ultravioleta em espaços interiores. **Instituto de Meteorologia**, Portugal, n.142, p.23-27, 2001.

OSTERWALDER, U.; HERZOG, B. New sunscreens actives. In: SHAATH, N. A. **Sunscreens: regulations and commercial development**. 3th ed., Nova York: Taylor e Francis, 2005, p.291-320.

HERZOG, B.; HUEGLIN, D.; OSTERWALDER, U. New sunscreens actives. In: SHAATH, N. A. **Sunscreens: regulations and commercial development**. 3th ed., Nova York: Taylor e Francis, 2005, p.291-320.

HERZOG, B.; WEHRLE, M.; QUASS, K. Photostability of UV Absorber Systems in Sunscreens. **J. Photochem. Photobiol.**, v.85, n.4, p.869-878, 2009.

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

ISAAC, V. L. B.; SILVA, T. M. A.; MIGLIATO, K. F.; SALGADO, R. N. Qualidade de creme fotoprotetor A/O. **Cosm. Toiletr.**, v.17, n.2, p.68-70, 2005.

JANOUSEK, A. Regulatory aspects of sunscreens in Europe. In: LOWE, N. J.; SHAATH, N. A.; PATHAK, M. A. **Sunscreens: development, evaluation, and regulatory aspects**. New York: Marcel Dekker, 1997, p.215-225.

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

JENSEN, W. B. The origin of the soxhlet extractor. **J. Chem. Educ.**, v.84, n.12, p.1913, 2007.

JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA (JO). **Recomendação da Comissão de 22 de Setembro de 2006 relativa à eficácia e às propriedades reivindicadas dos protetores solares.** JO L 262 de 27.9.1976, p. 169. Diretiva com a última redação que lhe foi dada pela Diretiva 2006/65/CE da Comissão (JO L 198 de 20.7.2006, p. 11).

JORDAN, V. C. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. **Nat. Rev. Drug. Discov.**, v.2, n.3, p.205-13, 2003.

KECK, J.; ROESSLER, M.; SCHROEDER, C.; STUEBER, G. J.; WAIBLINGER, F.; STEIN, M.; LEGOURRIÉREC, D.; KRAMER, H. E. A.; HOIER, H.; HENKEL, S.; FISCHER, P.; PORT, H.; HIRSCH, T.; RYTZ, G.; HAYOZ, P. Ultraviolet Absorbers of the 2-(2-Hydroxyaryl)-1,3,5-triazine Class and Their Methoxy Derivatives: Fluorescence Spectroscopy and X-ray Structure Analysis. **J. Phys. Chem. B.**, v.102, p.6975-6985, 1998.

KERKER, M. **The Scattering of Light and Other Electromagnetic Radiation.** New York: Academic Press, 1969, p.27-188.

KHOURY, E.; NAKANO, A K. **Novo Método para Avaliar Protetores Solares UVA. Cosmet. Toil.**, v.19, p.116-119, 2007.

KHOURY, E.; NAKAZAWA, T. A.; SILVA, A. M. Q. R. Fotoprotetores de alta eficiência. **Cosmet. Toil.** (Ed. Português), v.7, n.4, p.41-46, 1995.

KNOEVENAGEL, E. Ueber eine Darstellungsweise der Glutarsäure. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v.27, n.2, p.2345-2346, 1894.

KOC, Z. E.; BINGOL, H.; SAF, A. O.; TORLAK, E.; COSKUN, A. Synthesis of novel tripodal-benzimidazole from 2,4,6-tris(p-formylphenoxy)-1,3,5-triazine: Structural, electrochemical and antimicrobial studies. **J. Hazard. Mater.**, v.183, n.1-3, p.251-255, 2010.

KOSHY, J. C.; SHARABI, S. E.; JERKINS, D.; COX, J.; CRONIN, S. P.; HOLLIER, L. H. Jr. Sunscreens: evolving aspects of sun protection. **J. Ped. Health Care**: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners, v.24, n.5, p.343-6, 2010.

KULLAVANIJAYA, P.; LIM, H. W. Photoprotection. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.52, p.937-58, 2005.

LAUTENSCHLAGER, S.; WULF, H. C.; PITTELKOW, M. R. Photoprotection: a review. **Lancet**, v.370, n.9586, p.528-537, 2007.

LÉPORI, L. R. **Miniatlas**: a pele. São Paulo: Soriak, 2002, p.74-77.

LONGSTRETH, J.; DE GRUIJL, F. R.; KRIPKE, M. L.; ABSECK, S.; ARNOLD, F.; SLAPER, H. I.; VELDERS, G.; TAKIZAWA, Y.; VAN DER LEUN, J. C. Health risks. **J. Photochem. Photobiol.**, v.46, p.20-39, 1998.

MAGALHÃES, L.; HOFMEISTER, H. Avaliação e classificação da pele sã. In: KEDE, M. P.; SABATOVICH, O. **Dermatologia Estética**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p. 23-27.

MANSUR, J. de S.; BREDER, M. N. R.; MANSUR, M. C. d'A.; AZULAY, R. D. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **An. Bras. Dermatol.**, v.61, n.3, p.121-124, 1986.

MATHEUS, L. G. M.; KUREBAYASHI, A. K. **Fotoproteção**: a radiação ultravioleta e sua influência na pele e nos cabelos. São Paulo: Tecnopress, ABC–Associação Brasileira de Cosmetologia, 2002, 72p.

MATTS, P. J.; ALARD, V.; BROWN, M. W.; FERRERO, L.; GERS-BARLAG, H.; ISSACHAR, N.; MOYAL, D.; WOLBER, R. The COLIPA *in vitro* UVA method: a standard and reproducible measure of sunscreen UVA protection. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.32, n.1, p.35-46, 2010.

MCKINLAY, A. F.; DIFFEY, B. L. A reference action spectrum for ultra-violet induced erythema in human skin. In: PASSCHIER, W. F.; BOSNJAKOVICH, B. F. M. **Human Exposure to Ultraviolet Radiation: Risks and Regulations**. International Congress Series, Elsevier, Amsterdam, 1987, p.83–87.

MENICAGLI, R.; SAMARITANI, S.; SIGNORE, G.; VAGLINI, F.; VIA, L.D. *In Vitro* Cytotoxic Activities Of 2-Alkyl-4,6-Diheteroalkyl-1,3,5-Triazines: New Molecules In Anticancer Research. **J. Med. Chem.**, v.19, p.4649-4652, 2004.

MIYACHI, Y. Photoaging from an oxidative standpoint. **J. Dermatol. Sci.**, v.9, p.79-86, 1995.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise térmica de materiais**. São Paulo: Artliber Ed. Ltda, 2009.

MOYAL, D. How to Measure UVA Protection Afforded by Sunscreen Products. **Expert. Rev. Dermatol.**, v.3, n.3, p.307-313, 2008.

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. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, v.16, n.6, p.245-9, 2000.

MOYAL, D; CHARDON, A; KOLLIAS, N. UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method. (Part 2). **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, v.16, n.6, p.250-5, 2000.

NOHYNEK, G.; SCHAEFER, H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, v.33, p.1-15, 2001.

OLIVEIRA, A. G. da C.; DUTRA, E. A.; SANTORO, M. I. R. M.; KEDOR-HACKMANN, E. R. M. Protetores Solares, Radiações e Pele. **Cosmet. Toiletr.**, v.16, p.68-72, 2004.

PALM, M. D.; O'DONOGHUE, M. N. Update on photoprotection. **Dermatol. Ther.**, v.20, p.360-76, 2007.

PATTANAARGSON, S. T.; MUNHAPOL, P.; HIRUNSUPACHOT, P.; LUNGTHONGARAM, S. Photoisomerization of octylmethoxycinnamate. **J. Photochem. Photobiol.**, v.161, p.269-274, 2004.

PATHAK, M. A. Topical and systemic approaches for protection of human skin against harmful effects of solar radiation. **J. Am. Academ. Dermatol.**, v.7, n.3, p.285-312, 1982.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S.; VYVYAN, J.R. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. Norte-Americana, 2010, p.365-398.

PINNELL, S. R.; FAIRHURST, M. D. D.; GILLIE R.; MITCHNICK, M. A.; KOLLIAS, N. Microfine Zinc Oxide is a Superior Sunscreen Ingredient to Microfine Titanium Dioxide. **Dermatol. Surg.**, v.26, n.4, p.309-14, 2000.

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. **Cosmet. Toiletr.**, v.118, p.63-72, 2003.

PRAJAPATI, V.; BARANKIN, B. Dermacase. Actinic keratosis. **Can. Fam. Physician.**, v.54 ,n.5, p.691-699, 2008.

RAELE, M. C. M. Filtros solares químicos e físicos: formulando protetores seguros, efetivos e de amplo espectro. **Galena**, ed.135, p.05-09, 2006.

RANGEL, V. L. B. I.; CORRÊA, M. A. Fotoproteção. **Cosmet. Toiletr.**, v.14, p.88-95, 2002.

REPORT. **Medicines in Development for Cancer**. Presented by America's Biopharmaceutical Research Companies. 2009. Disponível em: <<http://www.phrma.org/sites/default/files/422/09-046pharmacancer090331.pdf>> Acesso em: 03 de fevereiro 2011.

REPORT. **Medicines in Development for Cancer**. Presented by America's Biopharmaceutical Research Companies. 2011. Disponível em: <<http://www.phrma.org/sites/default/files/1000/medicinesindevelopmentcancer20110.pdf>>. Acesso em: 07 de novembro, 2011.

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

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**. 2004. 104f. Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

ROUTABOUL, C.; DENIS, A.; VINCHE, A. Immediate pigment darkening: description, kinetic and biological function. **Eur. J. Dermatol.**, v.9, n.2, p.95-9, 1999.

RUVOLO JÚNIOR, E. C. Proteção solar: comparação dos métodos de determinação por testes em humanos (*in vivo*), FDA, COLIPA, SAA. **Cosmetics On Line**, v.19, n.105, p.37-46, 1997.

SAMBANDAN, D. R.; RATNER, D. Sunscreens: An overview and update. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.64, n.4, p.748-758, 2011.

SÁNCHEZ, G. M.; DELAPORTE, R. H. **Sol e Saúde: fotoproteção**. 1. ed., São Paulo: Pharmabooks, 2008.

SANTOS FILHO, P. F.; **Estrutura Atômica & Ligação Química**. 1. ed., Campinas: UNICAMP, 1999.

SAYRE, R. M.; AGIN, P. P.; LEEVEE, G. J.; MARLOWE, E. Comparison of *in vivo* and *in vitro* testing of sunscreens formulas. **Photochem. Photobiol.**, v.29, n.3, p.559-66, 1979.

SAYRE, R. M.; DOWDY, J. C.; LOTT, D. L.; MARLOWE, E. Commentary on 'UVB-SPF': the SPF labels of sunscreen products convey more than just UVB protection. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, v.24, n.4, p.218-20, 2008.

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**, v.205, n1-2, p.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, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: correlation of UV filters with use of cosmetics. **Chemosphere**, v.81, n.10, p.1171-83, 2010.

SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. Introdução aos produtos fotoprotetores. **Cosmet. Toil.** (Ed. Port.), v.12, p.60-67, 2000.

SCHULZE, R. Einige Versuche and Bemerkungen Zum problem der Handelsublichen Lichtschutzmittel. **Parf. Kosm.**, v.37, p.310-315, 1956.

SCHWEITZER, C.; SCHMIDT, R. Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. **Chemical Reviews**, v.103, n.5, p.1685-1757, 2003.

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, 222p.

SHAATH, N. A. Ultraviolet filters. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v.9, p.464-469, 2010.
ok

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 5th ed. Canada: John Wiley & Sons, INC., 1991, p.289-295.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7 ed. São Paulo: LTC, 2010.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5.ed., Bookman, 2002, 836p.

SMITH, B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry**. New York: John Wiley & Sons Ltd, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). **Relatório da Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer de Pele**. 2010. Disponível em: <http://sbd.tempsite.ws/capele/gestao/distribuicao_fotoprotecao_sexo.asp?uf=NULL&cidade=NULL&servico=NULL&campanha=3>. Acesso em: 10 de junho, 2011.

SPRINGSTEEN, C.; YUREK, R.; FRAZIER, M.; CARR, K. F. *In vitro* measurement of sun protection factor of sunscreens by diffuse transmittance. **Analyt. Chim. Acta**, v.380, p.155-164, 1999.

The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA). **Method for the *in vitro* determination of UVA protection provided by sunscreen products**. Guideline, 2007.

The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA). ***In vitro* method for the determination of the UVA protection factor and "critical wavelength" values of sunscreen products**. Guideline, June 2009.

TIBBETTS, J. Shining a light on BP-3 exposure. **Environ. Health Perspect.**, v.116, n.7, p.A306, 2008.

TUCHINDA, C.; LIM, H. W.; OSTERWALDER, U.; ROUGIER, A. Novel Emerging Sunscreen Technologies. **Dermatol. Clin.**, v.24, p.105-117, 2006.

URBACH, F. The historical aspects of sunscreens. **J. Photochem. Photobiol.**, v.64, p.99-104, 2001.

VELASCO, M. V. R.; BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; SARRUF, F. D.; PINTO, C. A. S. O.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Associação da Rutina com *p*-Metoxicinamato de Octila e Benzofenona-3: Avaliação *In Vitro* da Eficácia Fotoprotetora por Espectrofotometria de Reflectância. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.27 n.1, p.23-7, 2008.

VILLEMIN, D.; HAMMADI, M.; HACHEMI, M.; BAR, N. Applications of microwave in organic synthesis: an improved one-step synthesis of metallophthalocyanines and a new modified microwave oven for dry reactions. **Molecules**, v.6, n.10, p.831-844, 2001.

WAIBLINGER, F.; FLUEGGE, A. P.; KECK, J.; STEIN, M.; KRAMER, H. E. A.; LEPPARD, D. Irradiation-dependent equilibrium between open and closed form of UV absorbers of the 2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazine type. **Res. Chem. Intermed.**, v.27, n.1-2, p.5-20, 2001.

WANG, S. Q.; LIM, H. W. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.65, n.4, p.863-9, 2011.

WOLF, R.; WOLF, D.; MORGANTI, P.; RUOCCO, V. Sunscreens. **Clin. Dermatol.**, v.19, p.452-459, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International agency for research on cancer. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. v.55. Solar and Ultraviolet Radiation. 11 November 1997. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol55/volume55.pdf>>. Acesso em: 04 de novembro, 2011.

GLOSSÁRIO

Anisotropia Diamagnética: Fenômeno em que os prótons de uma molécula circulam em direção oposta ao campo magnético aplicado.

Ceratose Actínica: Também chamada de queratose actínica, é uma condição pré-maligna caracterizada pela presença de manchas escamosas espessas na pele a semelhança de verrugas que podem progredir para carcinoma de células escamosas. Está associada a pessoas de pele clara que frequentemente ficam expostas a radiação ultravioleta.

Constante Dielétrica: É a razão entre a quantidade de energia elétrica armazenada em um material por uma tensão aplicada, em relação ao armazenado em vácuo.

Cromóforos: São grupos de átomos que possuem a propriedade de absorver energia em comprimentos de onda na região do espectro ultravioleta.

Deslocamento Batocrômico: Deslocamento para energia mais baixa ou para comprimento de onda maior, como consequência ocorre emissão de luz vermelha.

Deslocamento Hipsocrômico: Deslocamento para energia mais alta ou para comprimento de onda menor, como consequência ocorre emissão de luz azul.

Efeito Eritematógeno: Efeito do excesso de exposição à radiação ultravioleta caracterizado por coloração avermelhada da pele em virtude da vasodilatação capilar.

Efeito Hiperacrômico: Efeito que leva ao aumento da intensidade de absorção da radiação ultravioleta.

Efeito Hipocrômico: Efeito que ocasiona uma redução da intensidade de absorção da radiação ultravioleta.

Efeito Pigmentógeno: Estimulação da pigmentação direta e de curta duração da pele.

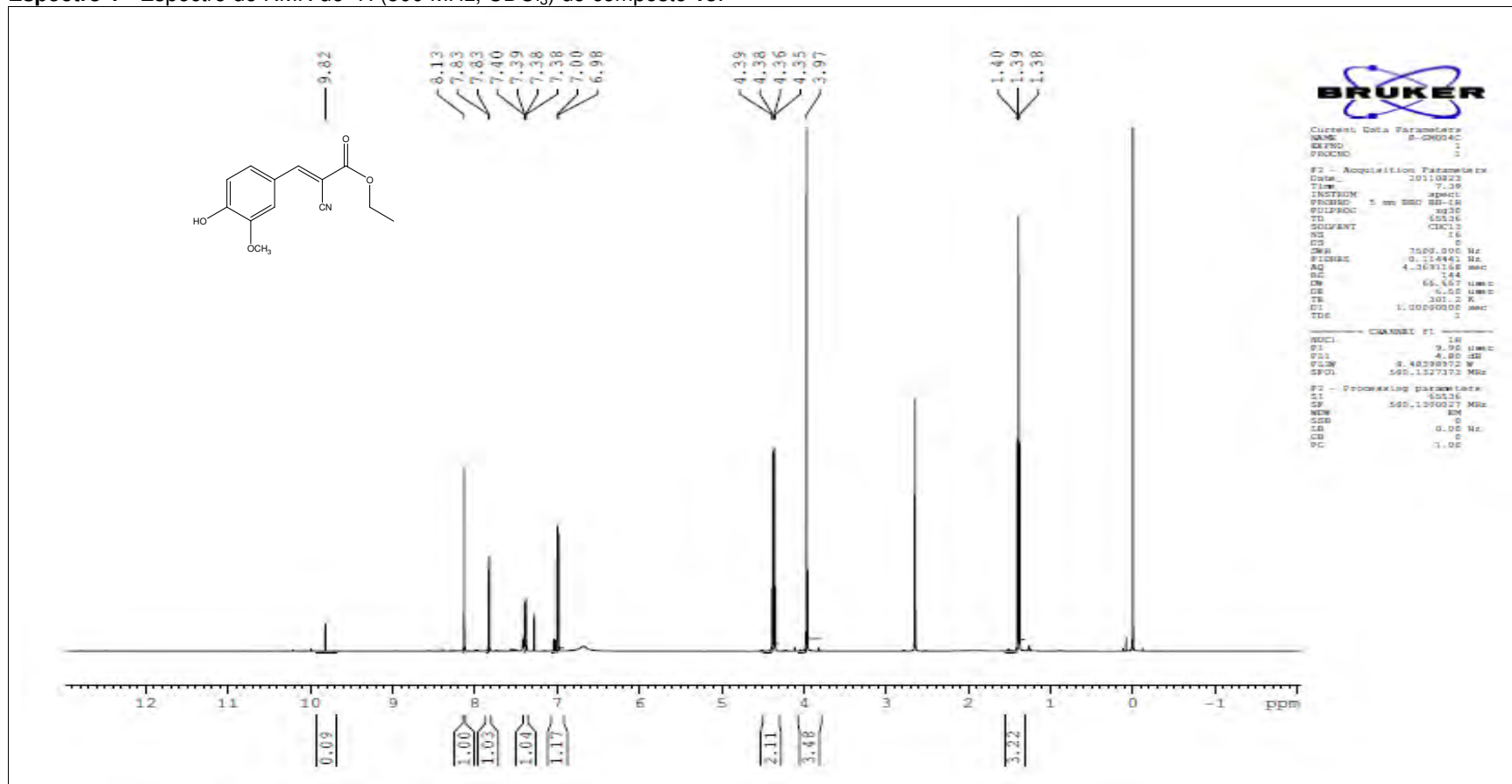
Melanossoma: São estruturas responsáveis pelo acúmulo de melanina.

Peroxidação Lipídica: É o processo através do qual as espécies reativas de oxigênio atacam os ácidos graxos poli-insaturados dos fosfolípidios das membranas das células, desintegrando-as e permitindo desta forma a entrada dessas espécies nas estruturas intracelulares.

Telangiectasias: São pequenos vasos dilatados na região superficial da pele ou em membranas de mucosas. Podem ocorrer por causas genéticas ou adquiridas, sendo esta última ocasionada por exposição à radiação ultravioleta em excesso.

ANEXO – ESPECTROS SELECCIONADOS

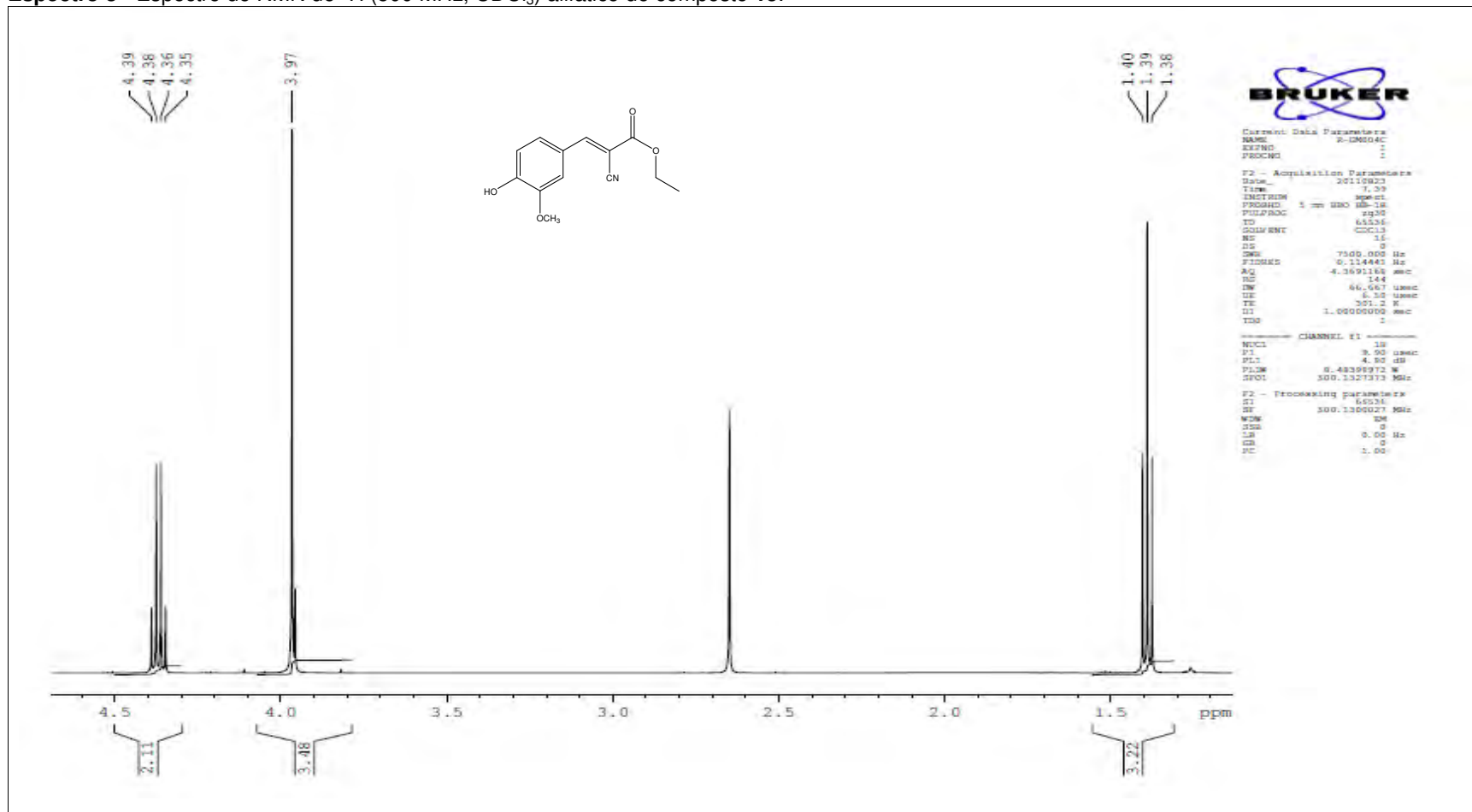
Espectro 1 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 15.



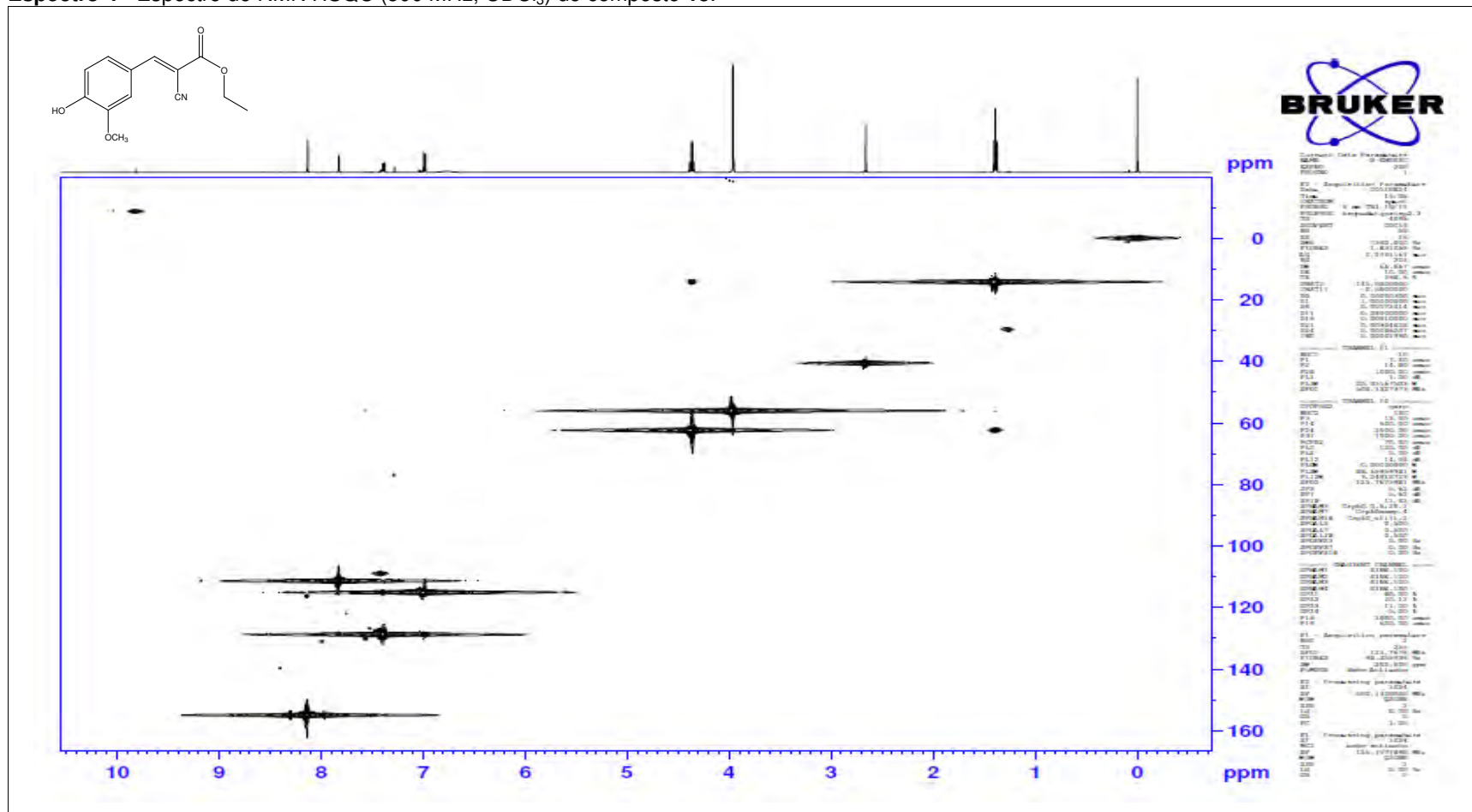
Espectro 2 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto **15**.



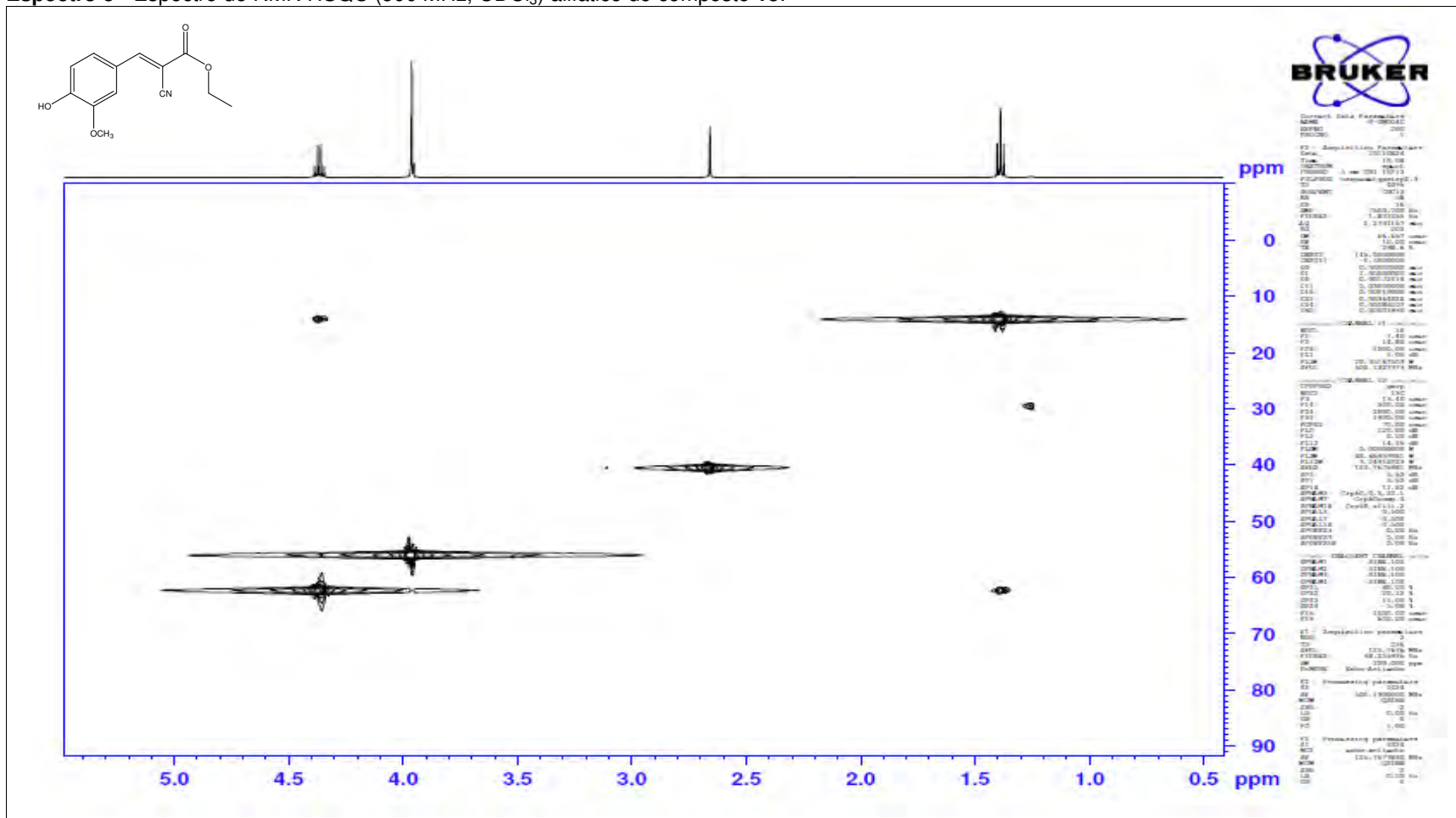
Espectro 3 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 15.



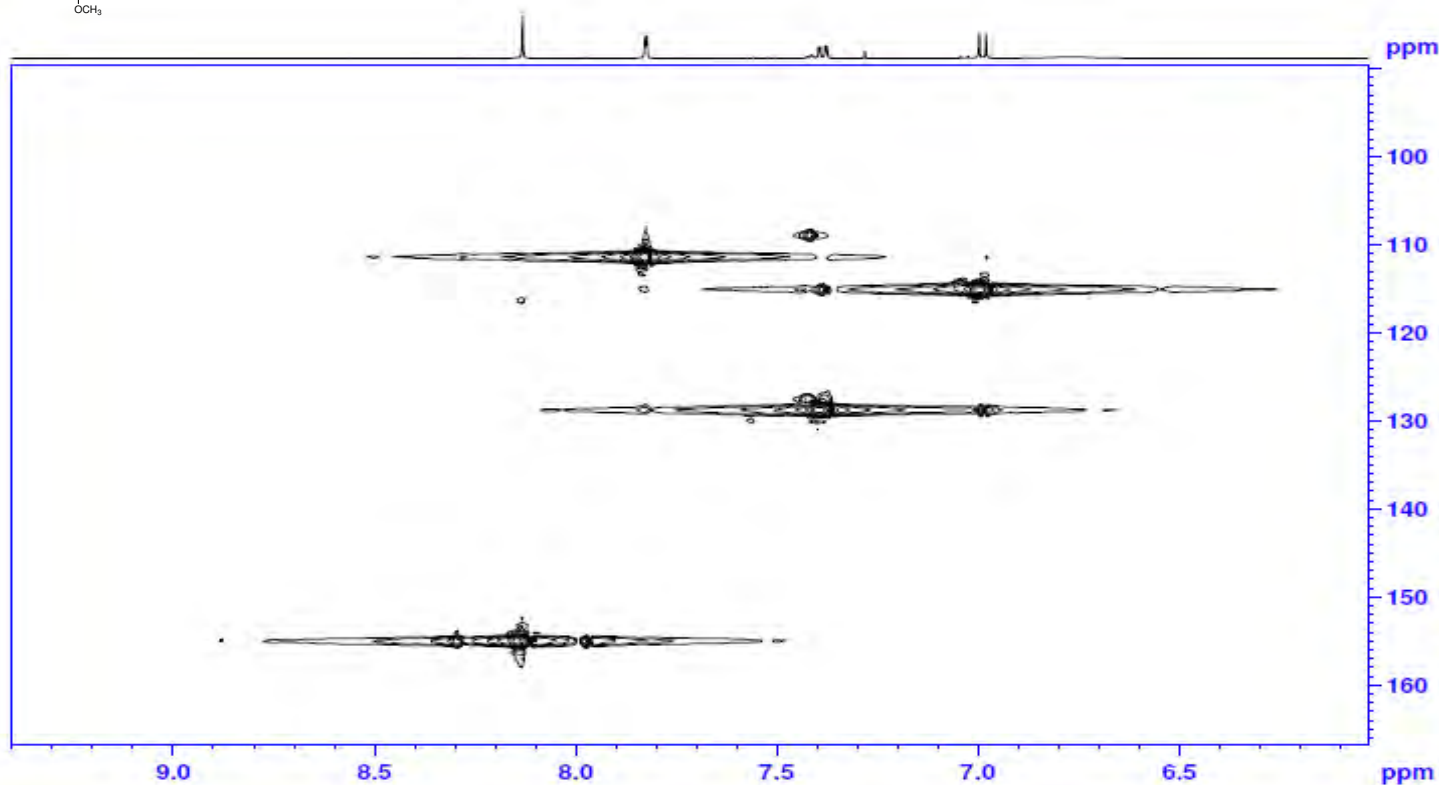
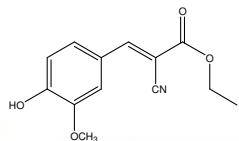
Espectro 4 - Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) do composto 15.



Espectro 5 - Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) alifático do composto 15.



Espectro 6 - Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) aromático do composto 15.

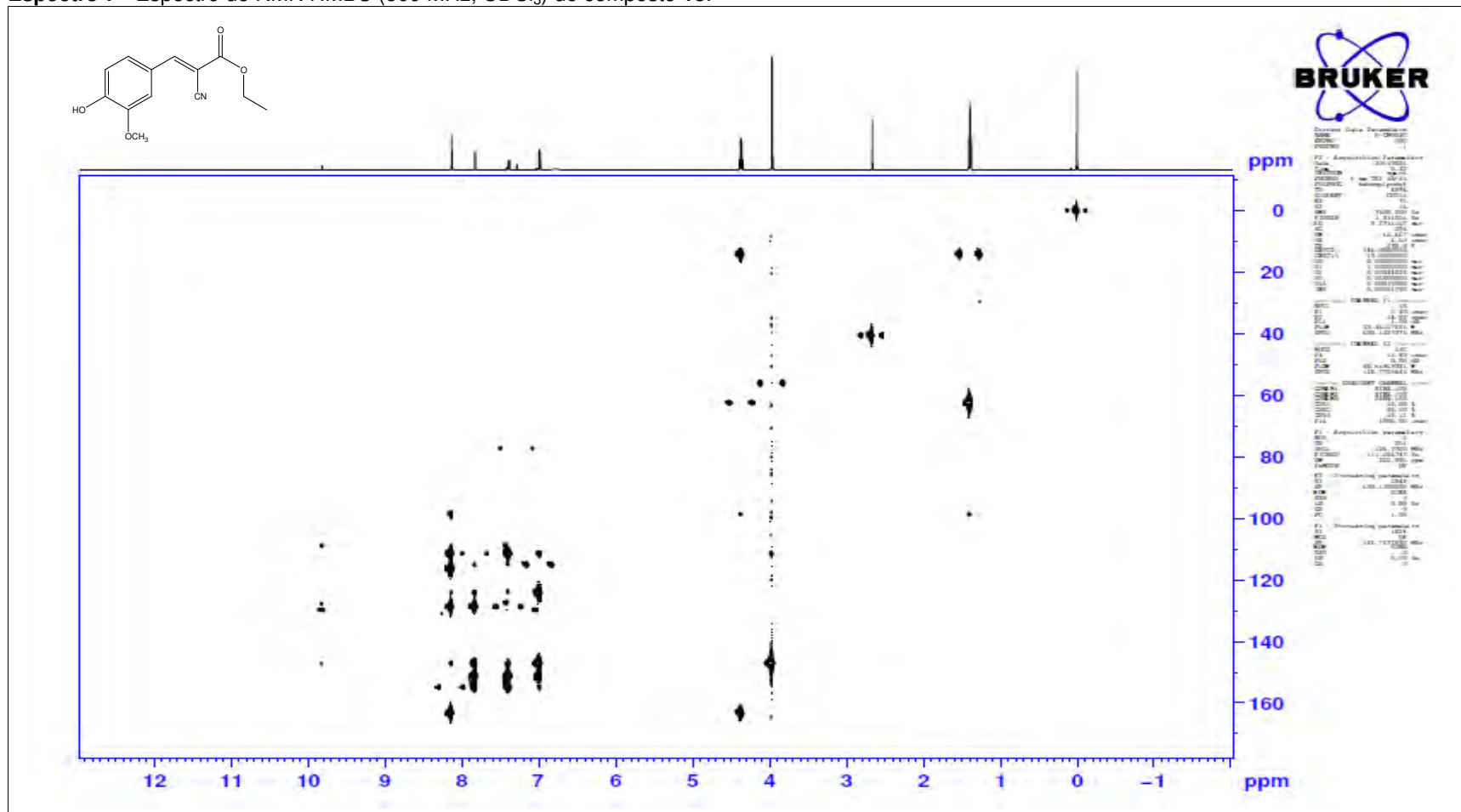


```

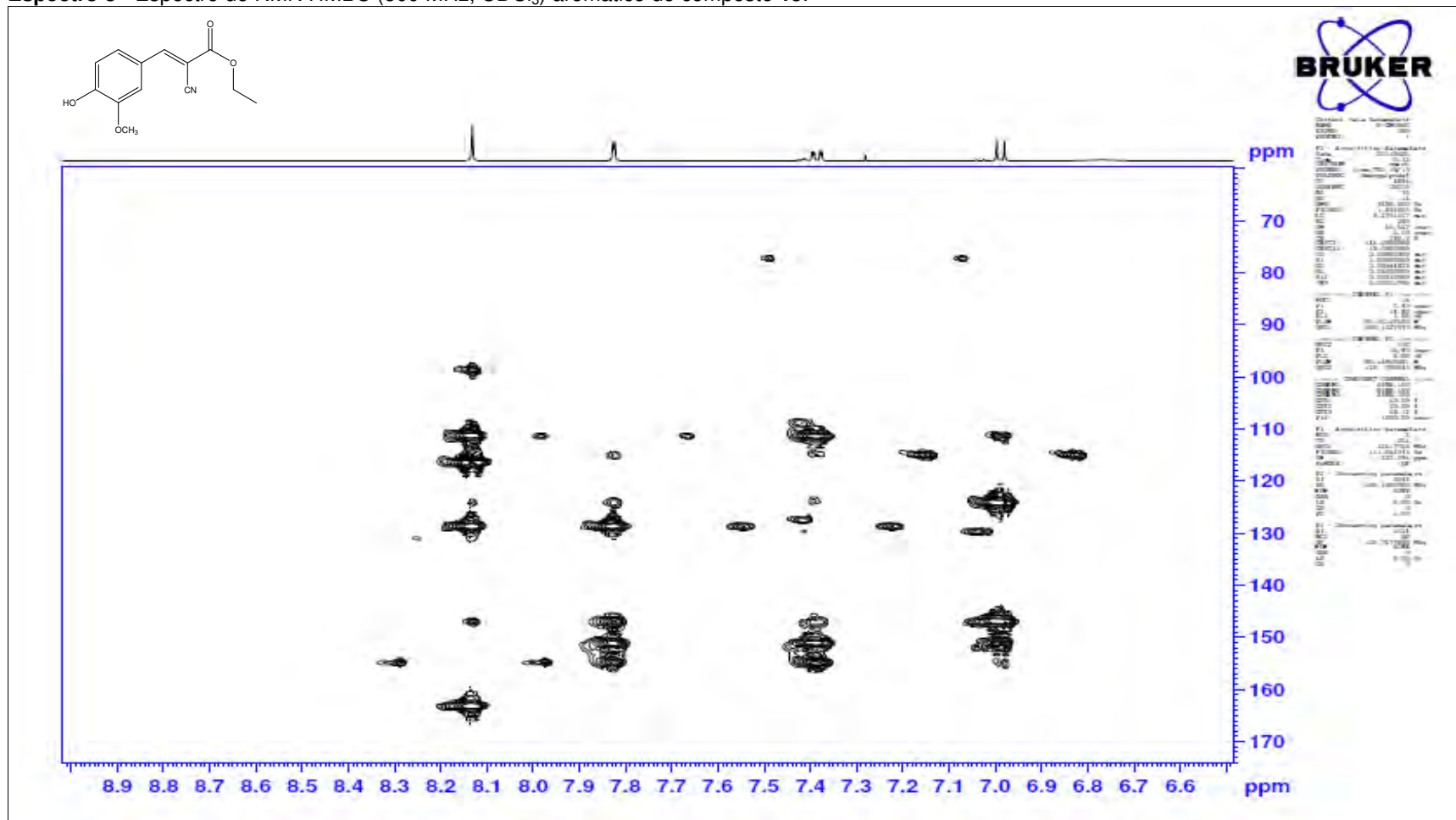
=====
NAME: 01000014
EXPNO: 2
PROCNO: 1
PROCPS: 1024
SOLVENT: CDCl3
CONC: 10
P1: 1.00
PT1: 1.00
RG: 655
AQ: 0.0119
RG2: 655
AQ2: 0.0119
RG3: 655
AQ3: 0.0119
RG4: 655
AQ4: 0.0119
RG5: 655
AQ5: 0.0119
RG6: 655
AQ6: 0.0119
RG7: 655
AQ7: 0.0119
RG8: 655
AQ8: 0.0119
RG9: 655
AQ9: 0.0119
RG10: 655
AQ10: 0.0119
RG11: 655
AQ11: 0.0119
RG12: 655
AQ12: 0.0119
RG13: 655
AQ13: 0.0119
RG14: 655
AQ14: 0.0119
RG15: 655
AQ15: 0.0119
RG16: 655
AQ16: 0.0119
RG17: 655
AQ17: 0.0119
RG18: 655
AQ18: 0.0119
RG19: 655
AQ19: 0.0119
RG20: 655
AQ20: 0.0119
RG21: 655
AQ21: 0.0119
RG22: 655
AQ22: 0.0119
RG23: 655
AQ23: 0.0119
RG24: 655
AQ24: 0.0119
RG25: 655
AQ25: 0.0119
RG26: 655
AQ26: 0.0119
RG27: 655
AQ27: 0.0119
RG28: 655
AQ28: 0.0119
RG29: 655
AQ29: 0.0119
RG30: 655
AQ30: 0.0119
RG31: 655
AQ31: 0.0119
RG32: 655
AQ32: 0.0119
RG33: 655
AQ33: 0.0119
RG34: 655
AQ34: 0.0119
RG35: 655
AQ35: 0.0119
RG36: 655
AQ36: 0.0119
RG37: 655
AQ37: 0.0119
RG38: 655
AQ38: 0.0119
RG39: 655
AQ39: 0.0119
RG40: 655
AQ40: 0.0119
RG41: 655
AQ41: 0.0119
RG42: 655
AQ42: 0.0119
RG43: 655
AQ43: 0.0119
RG44: 655
AQ44: 0.0119
RG45: 655
AQ45: 0.0119
RG46: 655
AQ46: 0.0119
RG47: 655
AQ47: 0.0119
RG48: 655
AQ48: 0.0119
RG49: 655
AQ49: 0.0119
RG50: 655
AQ50: 0.0119
RG51: 655
AQ51: 0.0119
RG52: 655
AQ52: 0.0119
RG53: 655
AQ53: 0.0119
RG54: 655
AQ54: 0.0119
RG55: 655
AQ55: 0.0119
RG56: 655
AQ56: 0.0119
RG57: 655
AQ57: 0.0119
RG58: 655
AQ58: 0.0119
RG59: 655
AQ59: 0.0119
RG60: 655
AQ60: 0.0119
RG61: 655
AQ61: 0.0119
RG62: 655
AQ62: 0.0119
RG63: 655
AQ63: 0.0119
RG64: 655
AQ64: 0.0119
RG65: 655
AQ65: 0.0119
RG66: 655
AQ66: 0.0119
RG67: 655
AQ67: 0.0119
RG68: 655
AQ68: 0.0119
RG69: 655
AQ69: 0.0119
RG70: 655
AQ70: 0.0119
RG71: 655
AQ71: 0.0119
RG72: 655
AQ72: 0.0119
RG73: 655
AQ73: 0.0119
RG74: 655
AQ74: 0.0119
RG75: 655
AQ75: 0.0119
RG76: 655
AQ76: 0.0119
RG77: 655
AQ77: 0.0119
RG78: 655
AQ78: 0.0119
RG79: 655
AQ79: 0.0119
RG80: 655
AQ80: 0.0119
RG81: 655
AQ81: 0.0119
RG82: 655
AQ82: 0.0119
RG83: 655
AQ83: 0.0119
RG84: 655
AQ84: 0.0119
RG85: 655
AQ85: 0.0119
RG86: 655
AQ86: 0.0119
RG87: 655
AQ87: 0.0119
RG88: 655
AQ88: 0.0119
RG89: 655
AQ89: 0.0119
RG90: 655
AQ90: 0.0119
RG91: 655
AQ91: 0.0119
RG92: 655
AQ92: 0.0119
RG93: 655
AQ93: 0.0119
RG94: 655
AQ94: 0.0119
RG95: 655
AQ95: 0.0119
RG96: 655
AQ96: 0.0119
RG97: 655
AQ97: 0.0119
RG98: 655
AQ98: 0.0119
RG99: 655
AQ99: 0.0119
RG100: 655
AQ100: 0.0119
=====

```

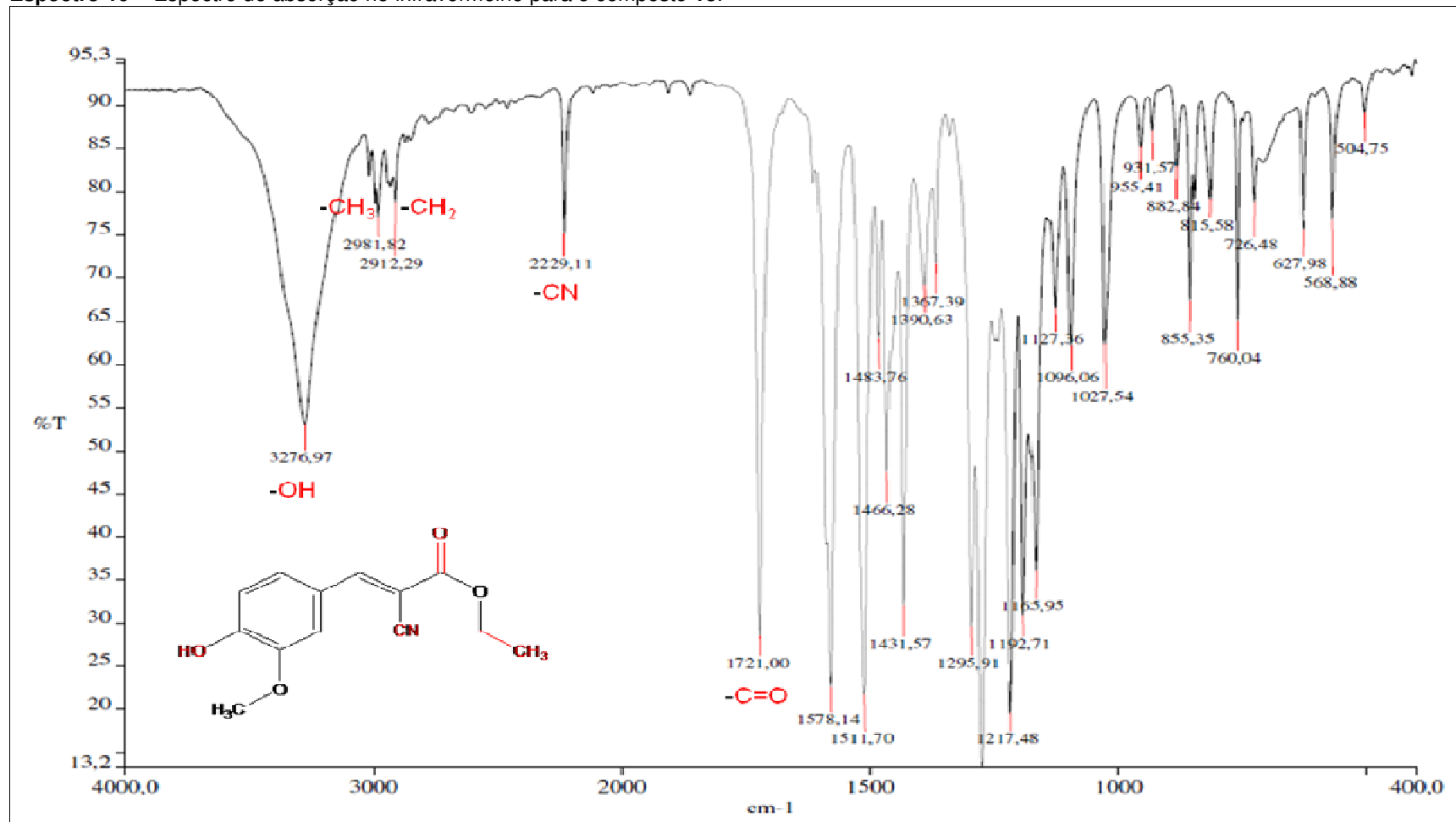
Espectro 7 - Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl₃) do composto 15.



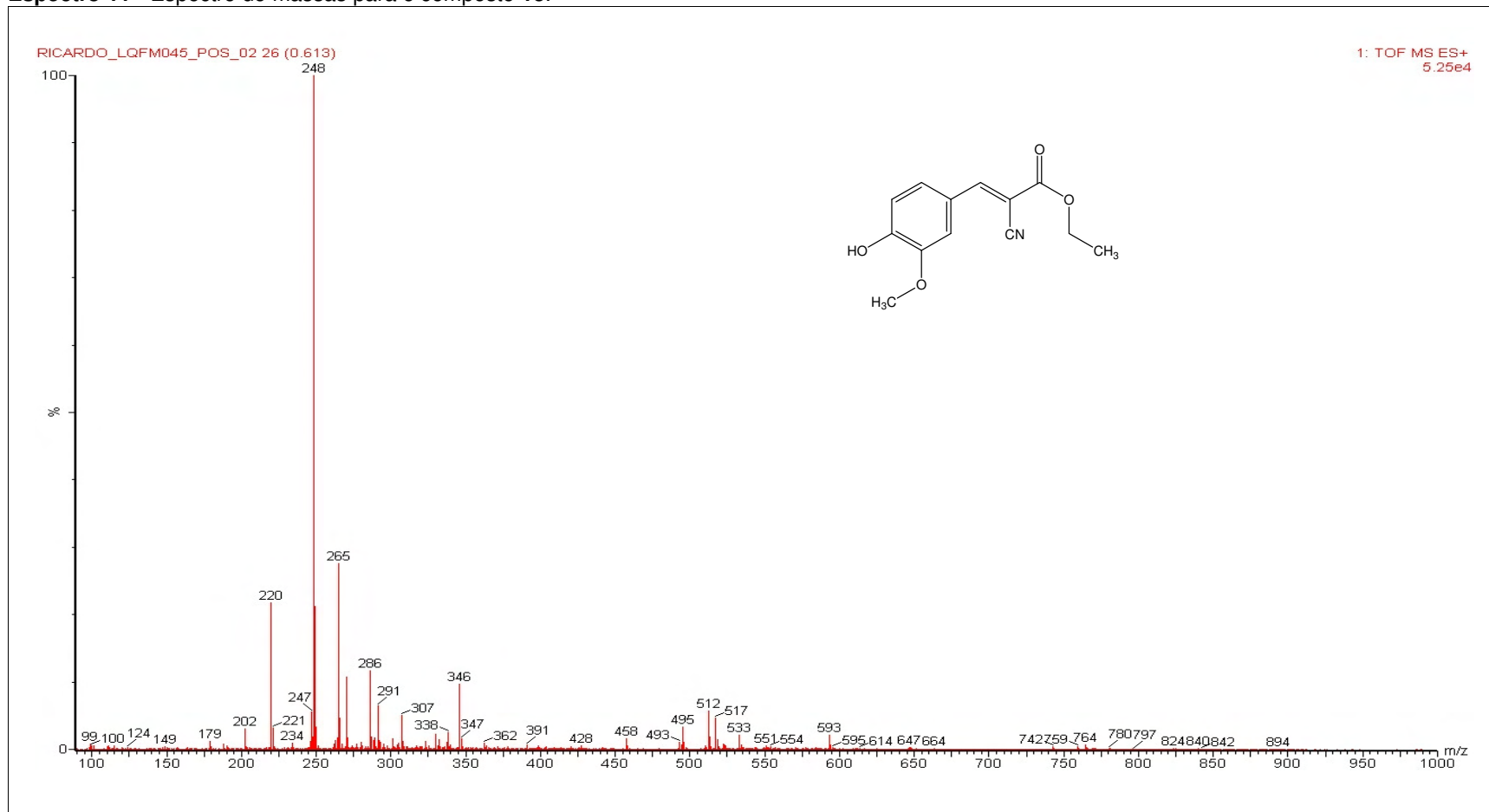
Espectro 8 - Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl₃) aromático do composto 15.



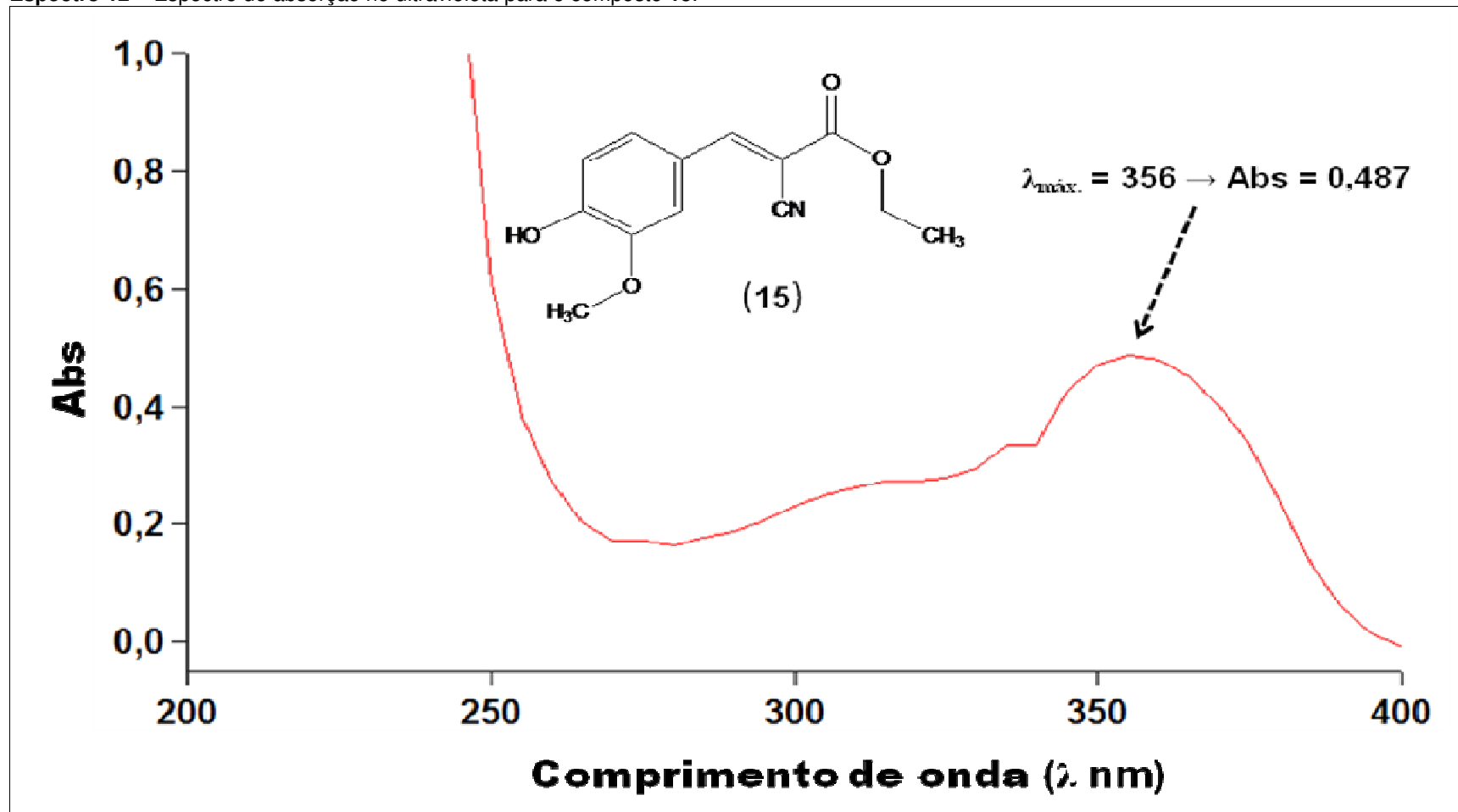
Espectro 10 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 15.



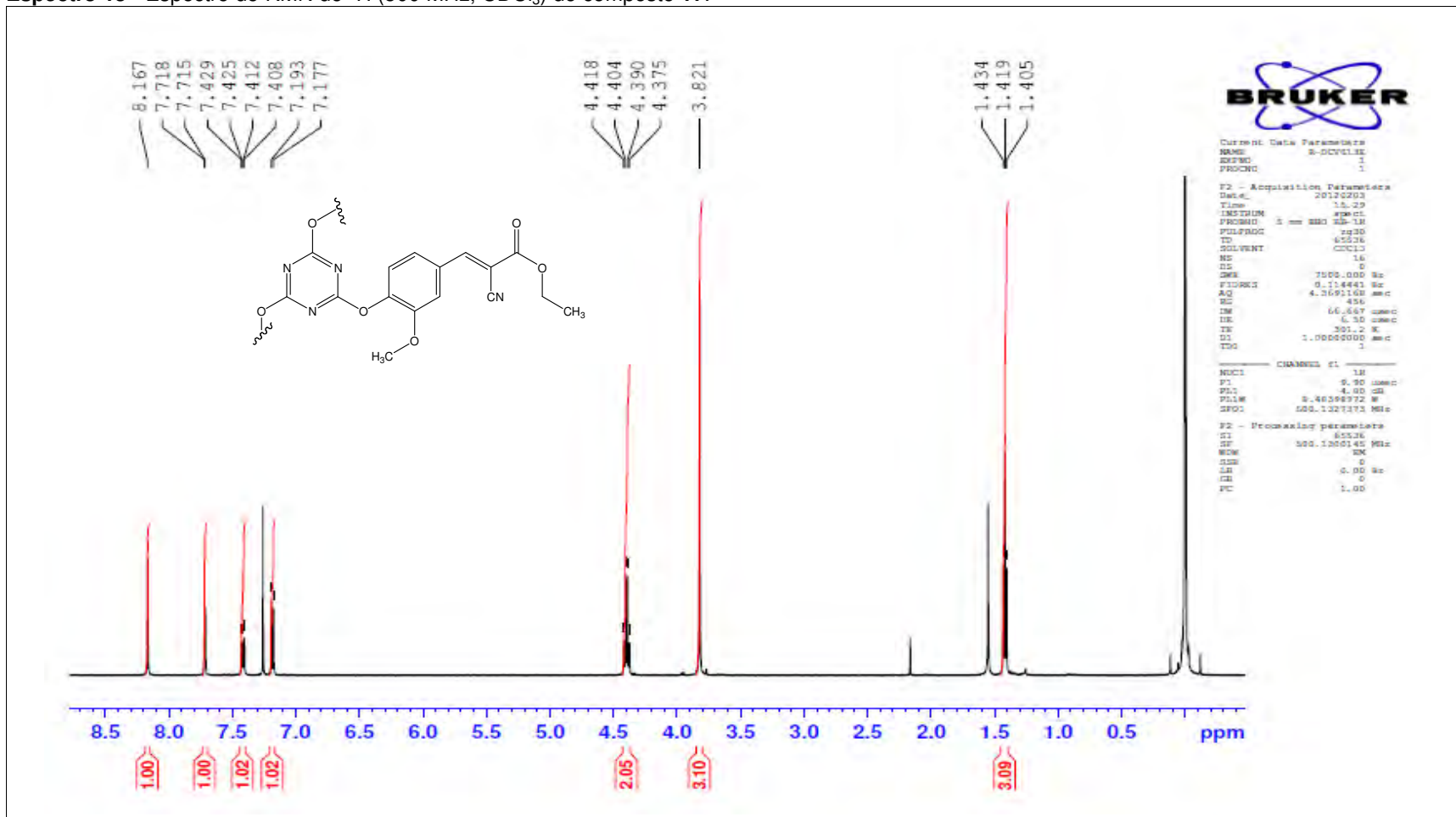
Espectro 11 - Espectro de massas para o composto 15.



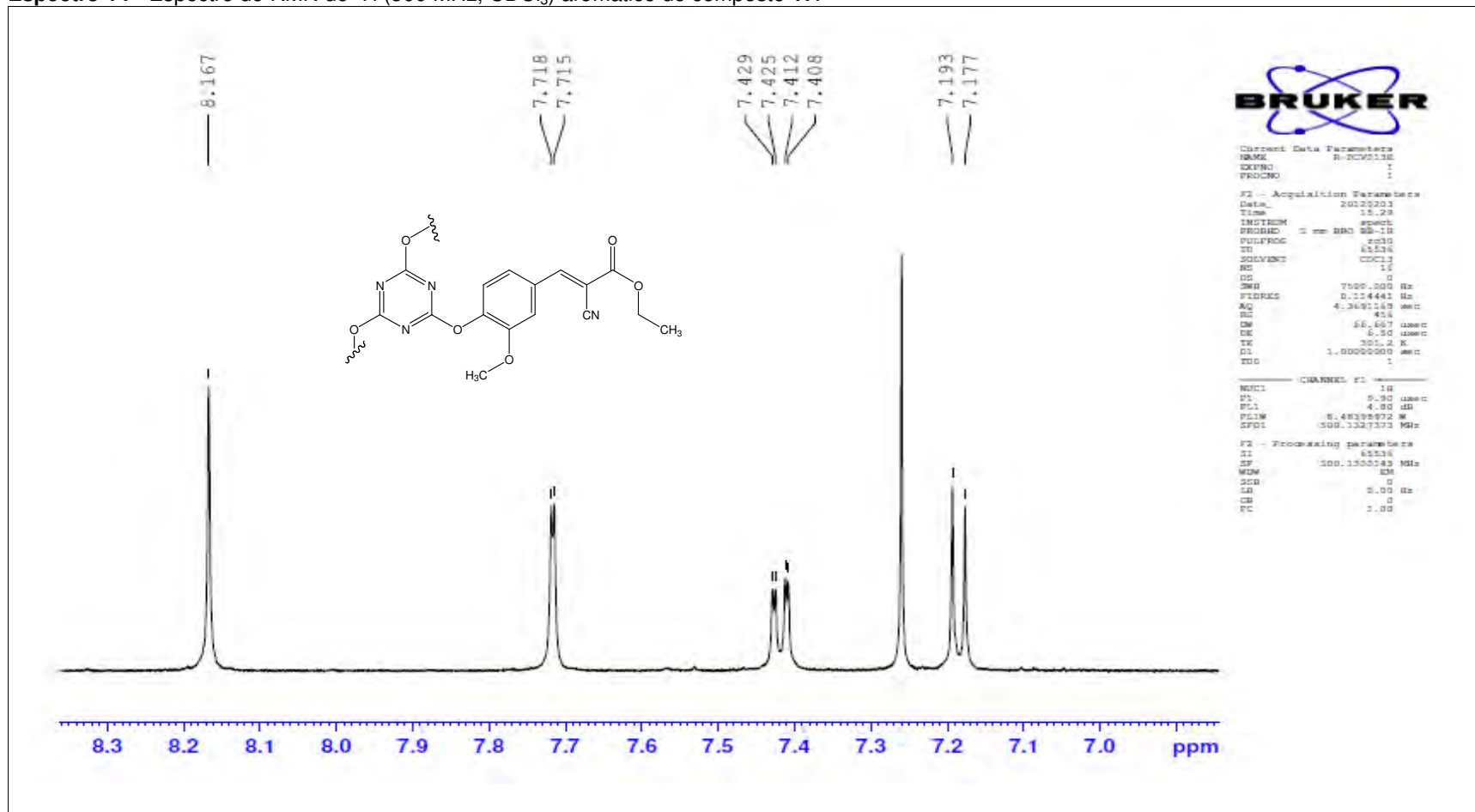
Espectro 12 – Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 15.



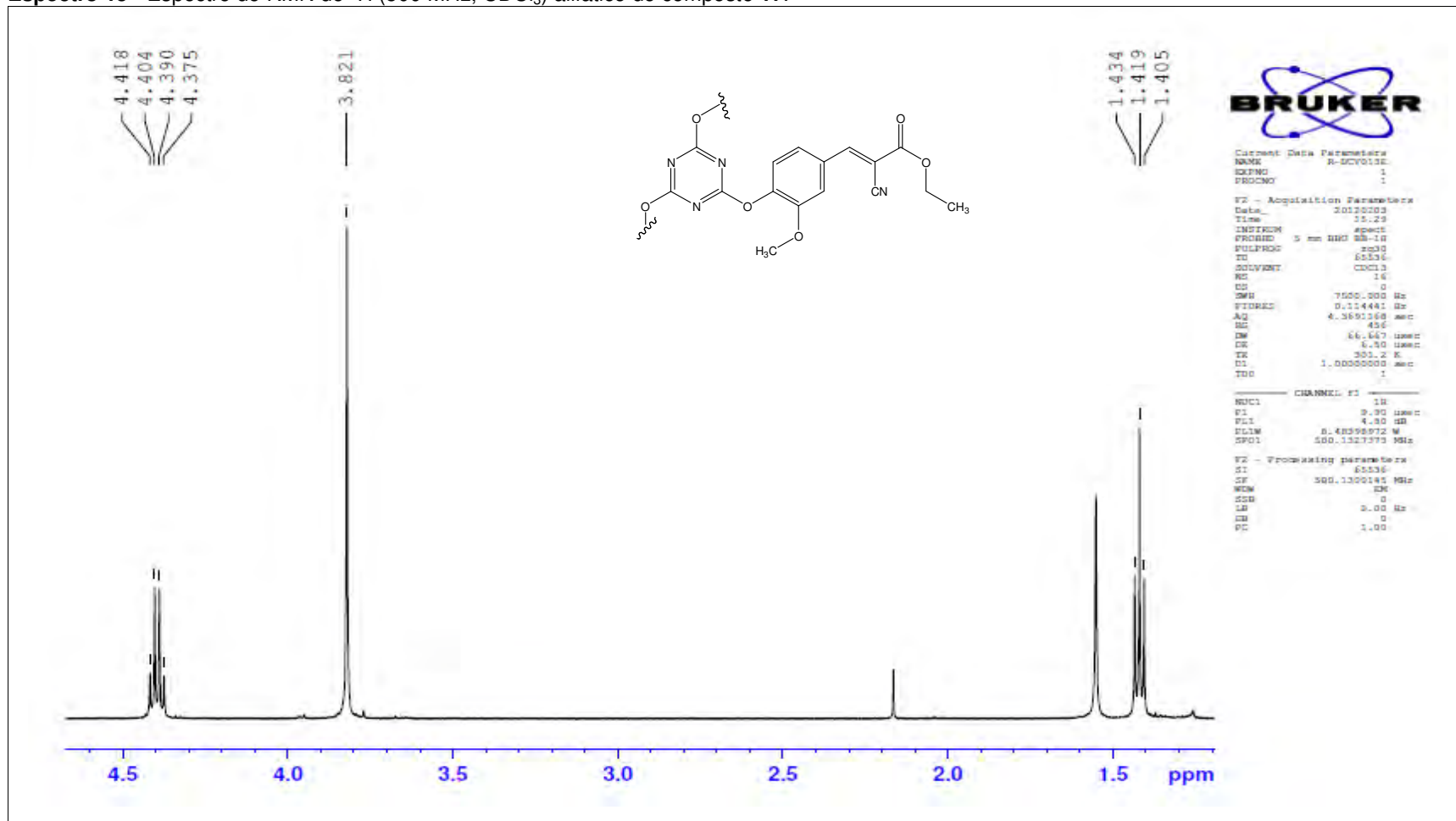
Espectro 13 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 17.



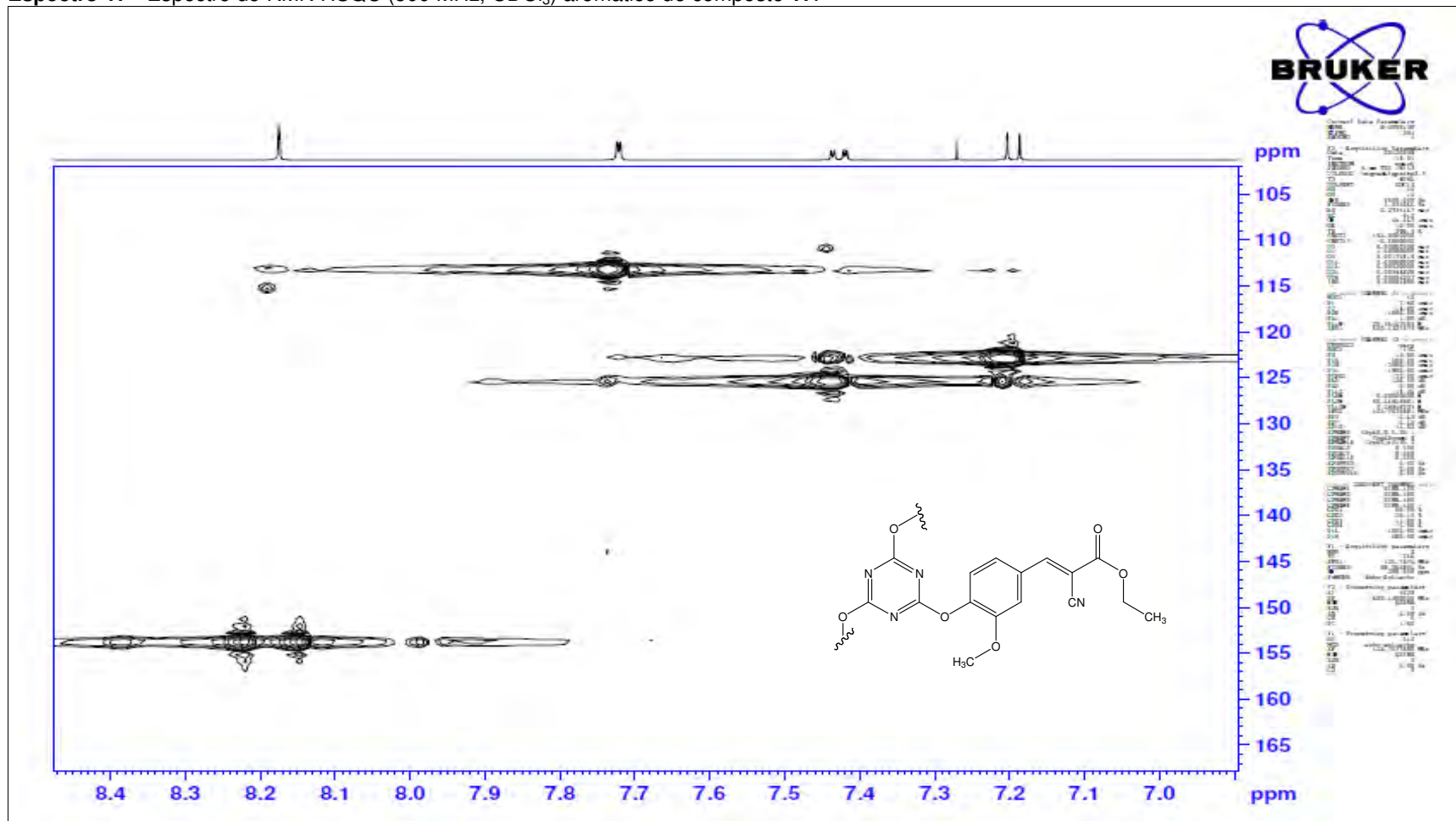
Espectro 14 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) aromático do composto **17**.



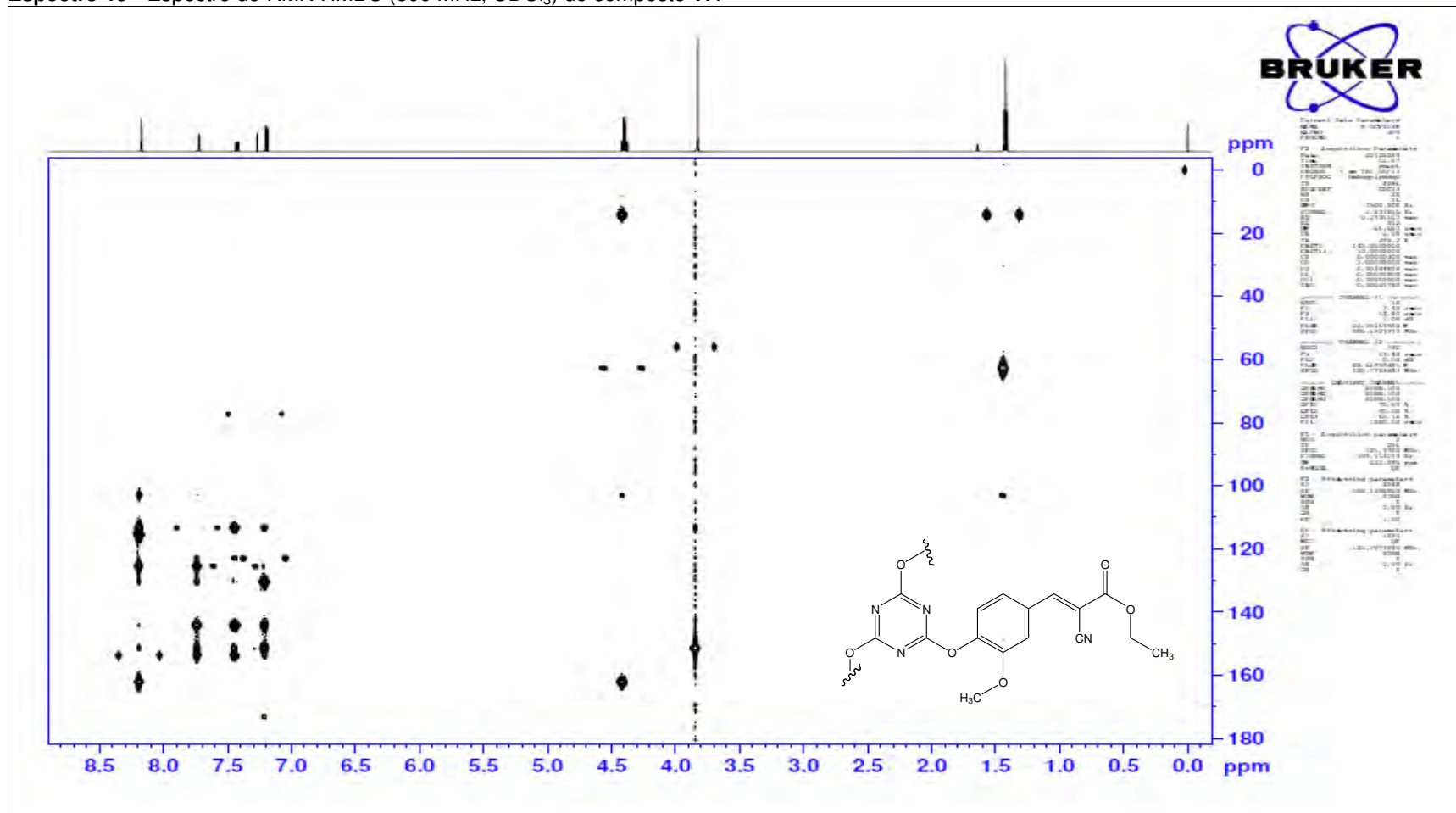
Espectro 15 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) alifático do composto 17.



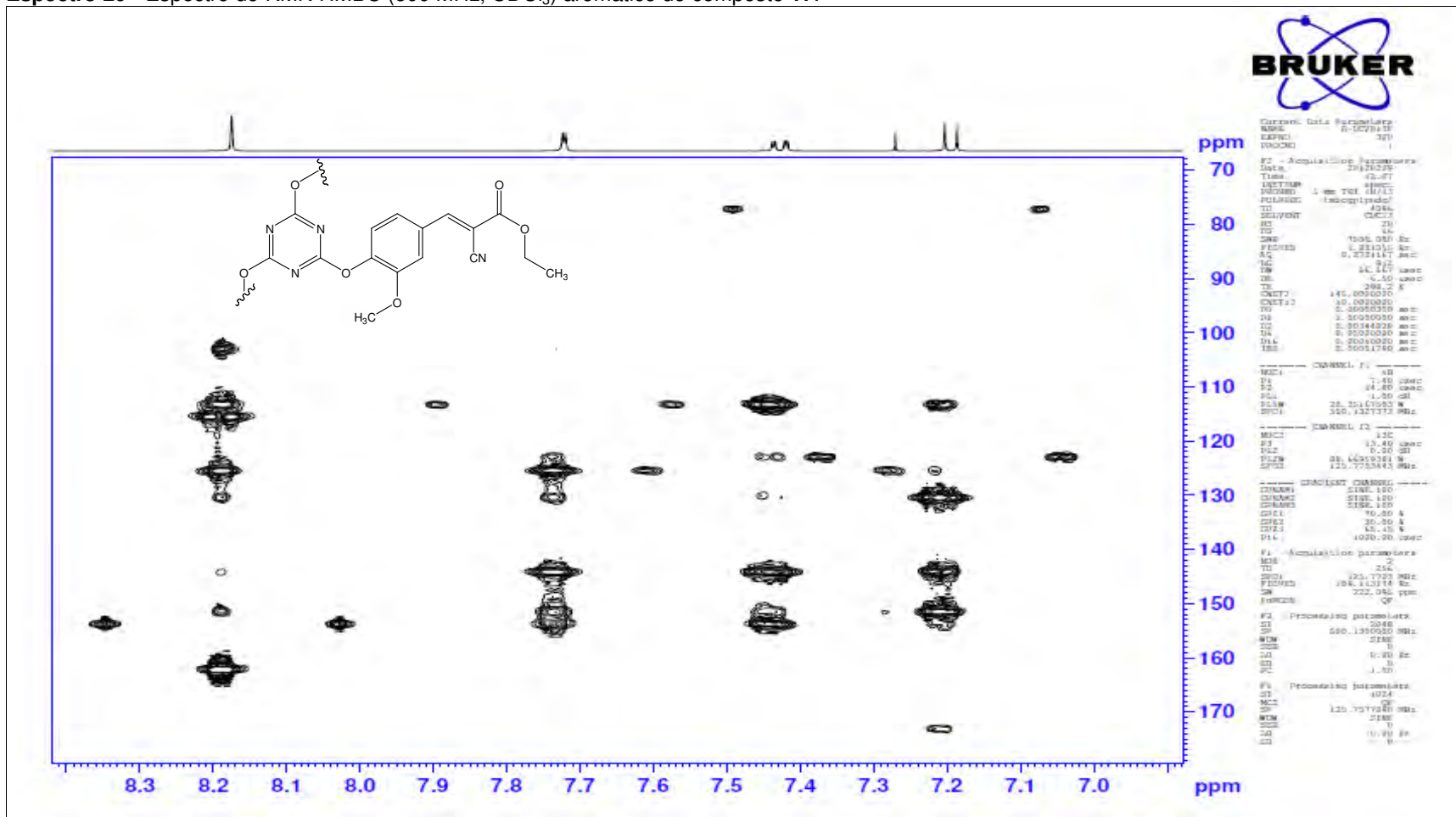
Espectro 17 - Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) aromático do composto 17.



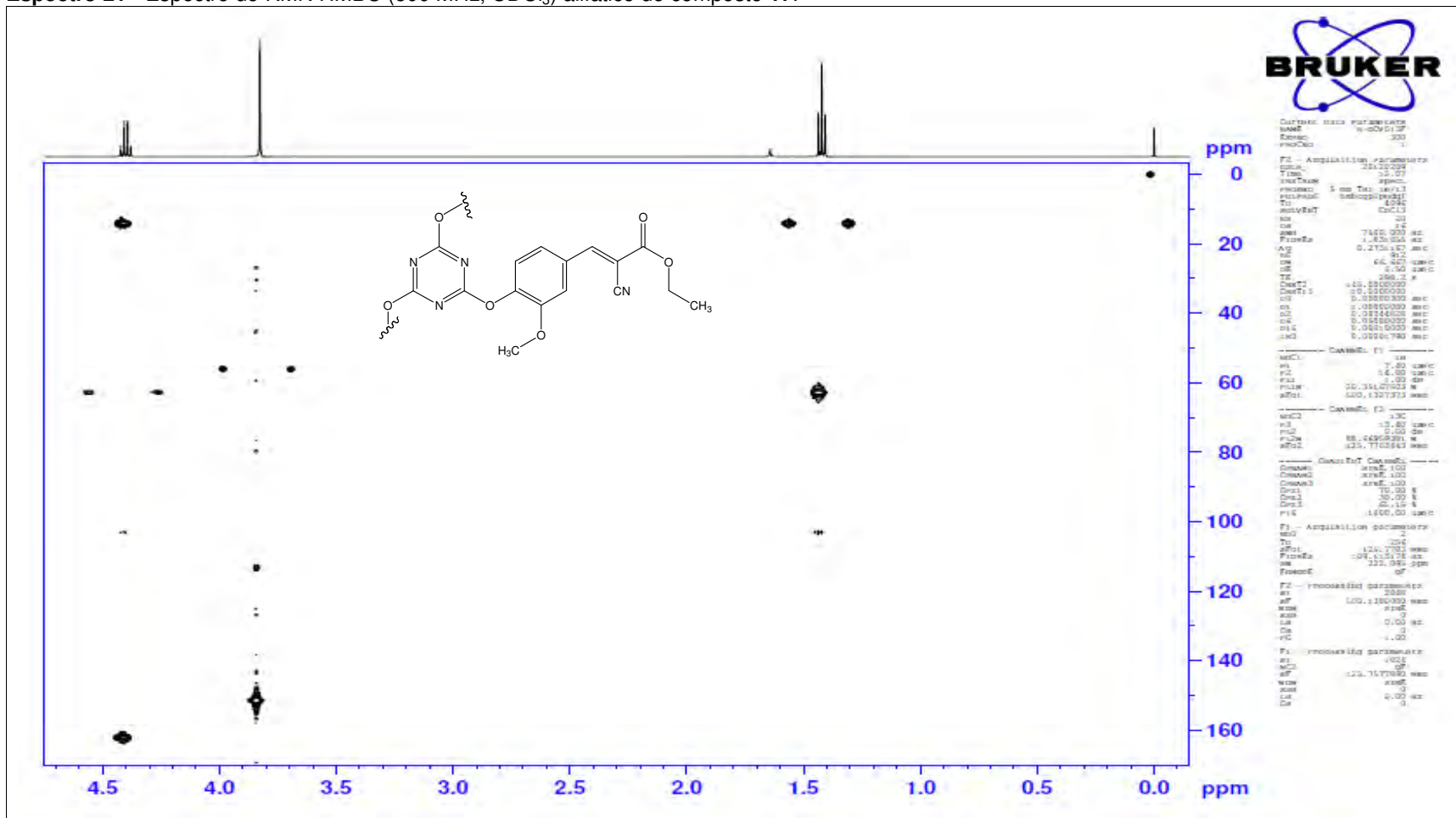
Espectro 19 - Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl₃) do composto 17.



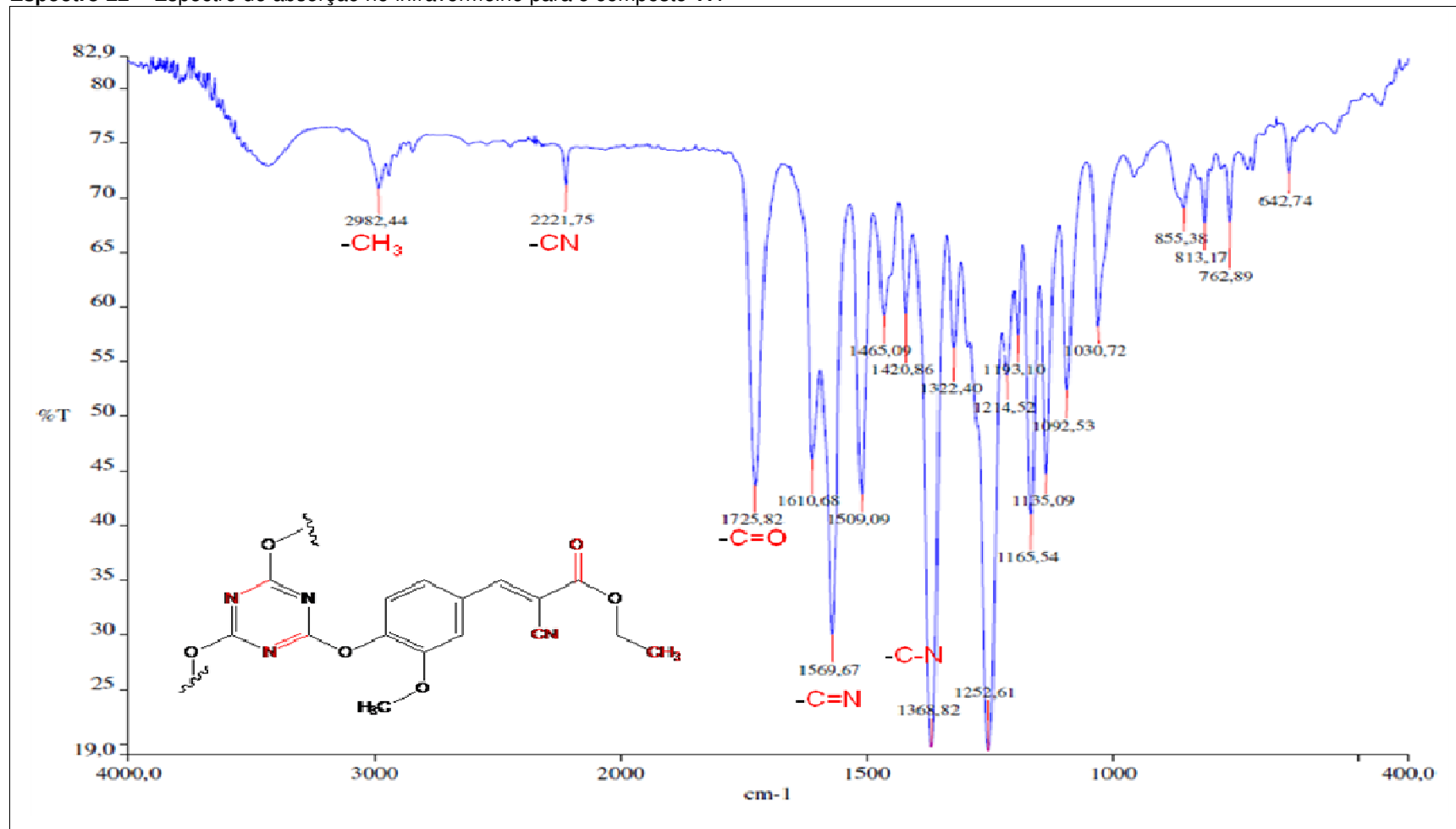
Espectro 20 - Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl₃) aromático do composto 17.



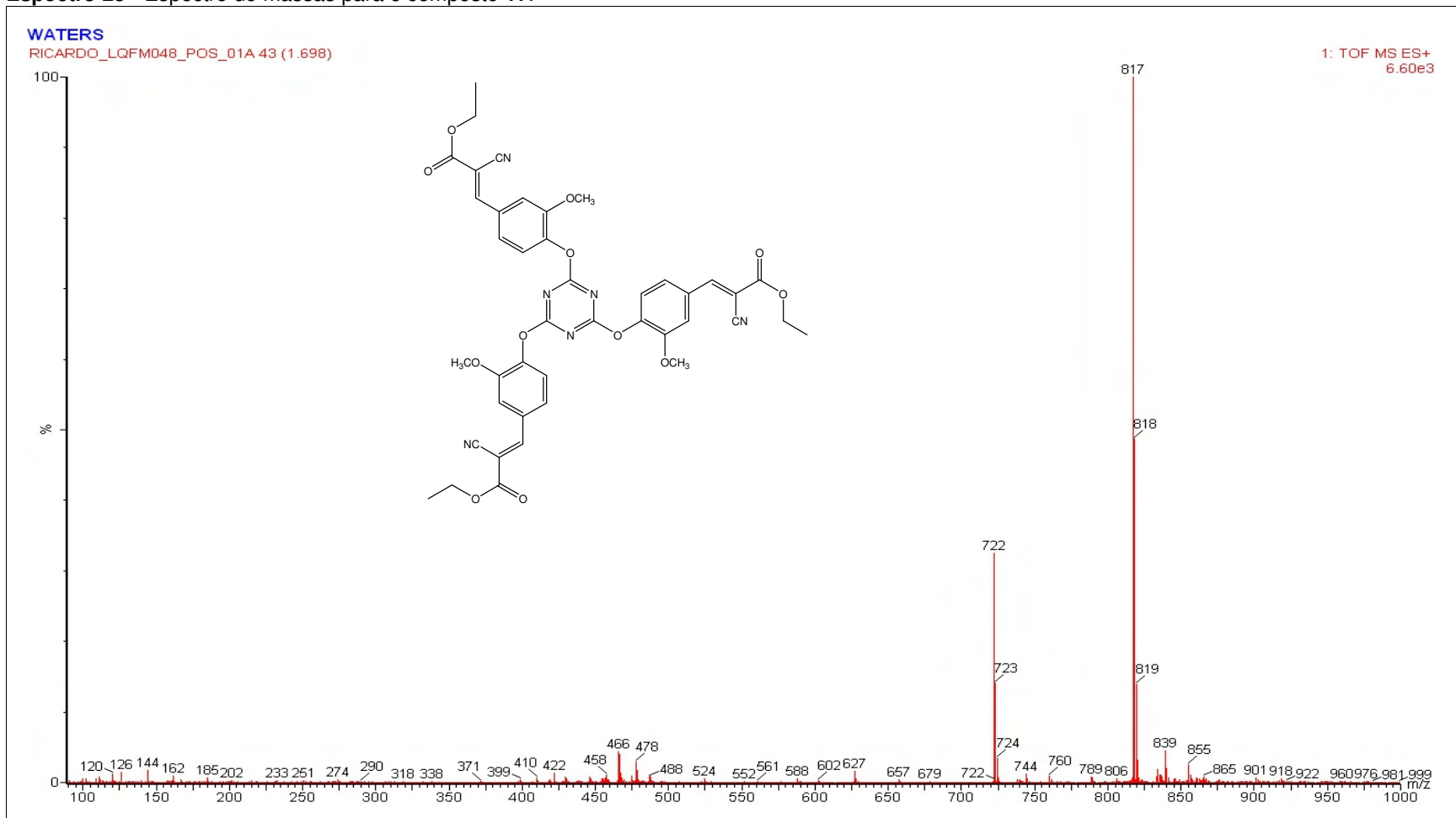
Espectro 21 - Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CDCl₃) alifático do composto 17.



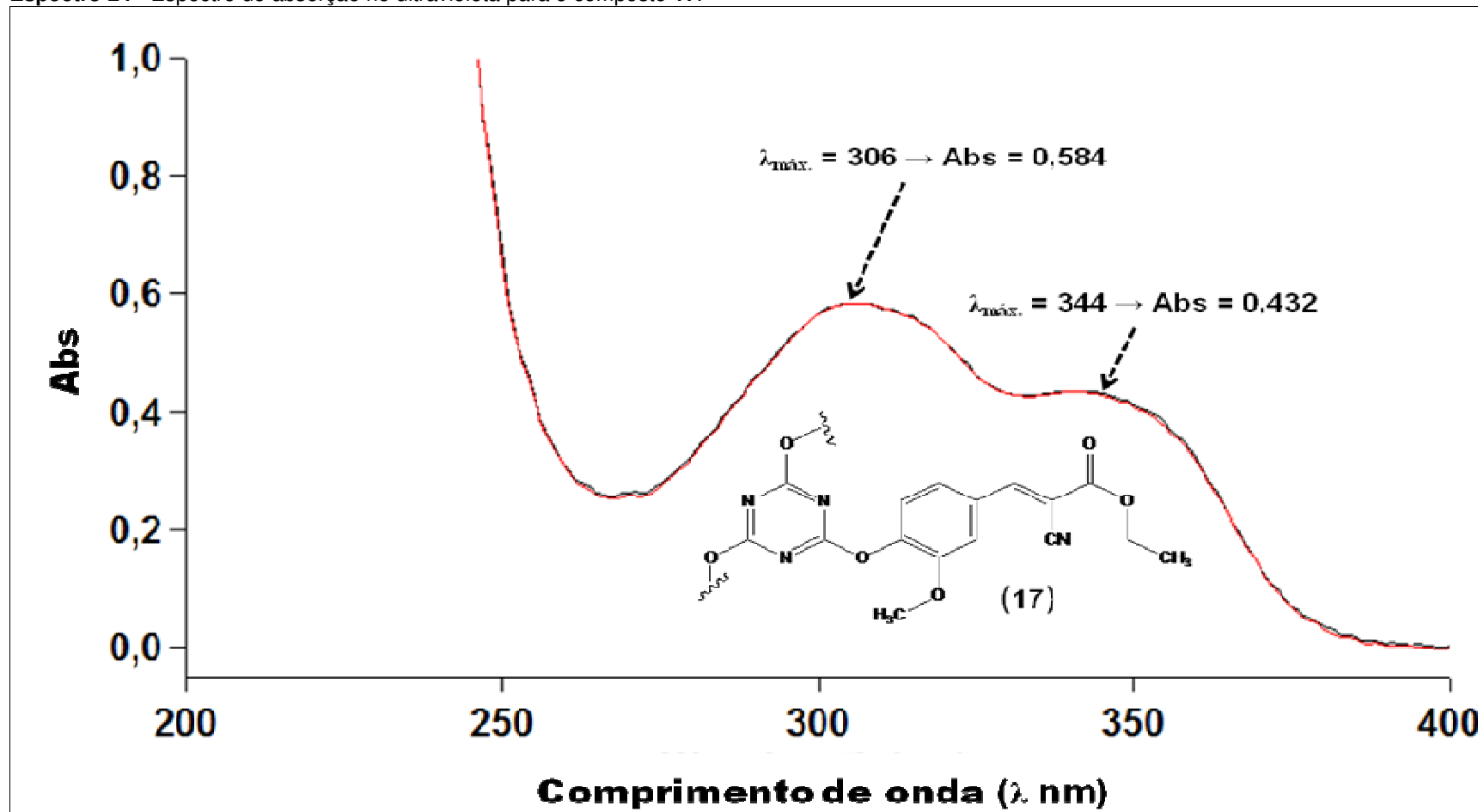
Espectro 22 – Espectro de absorção no infravermelho para o composto 17.



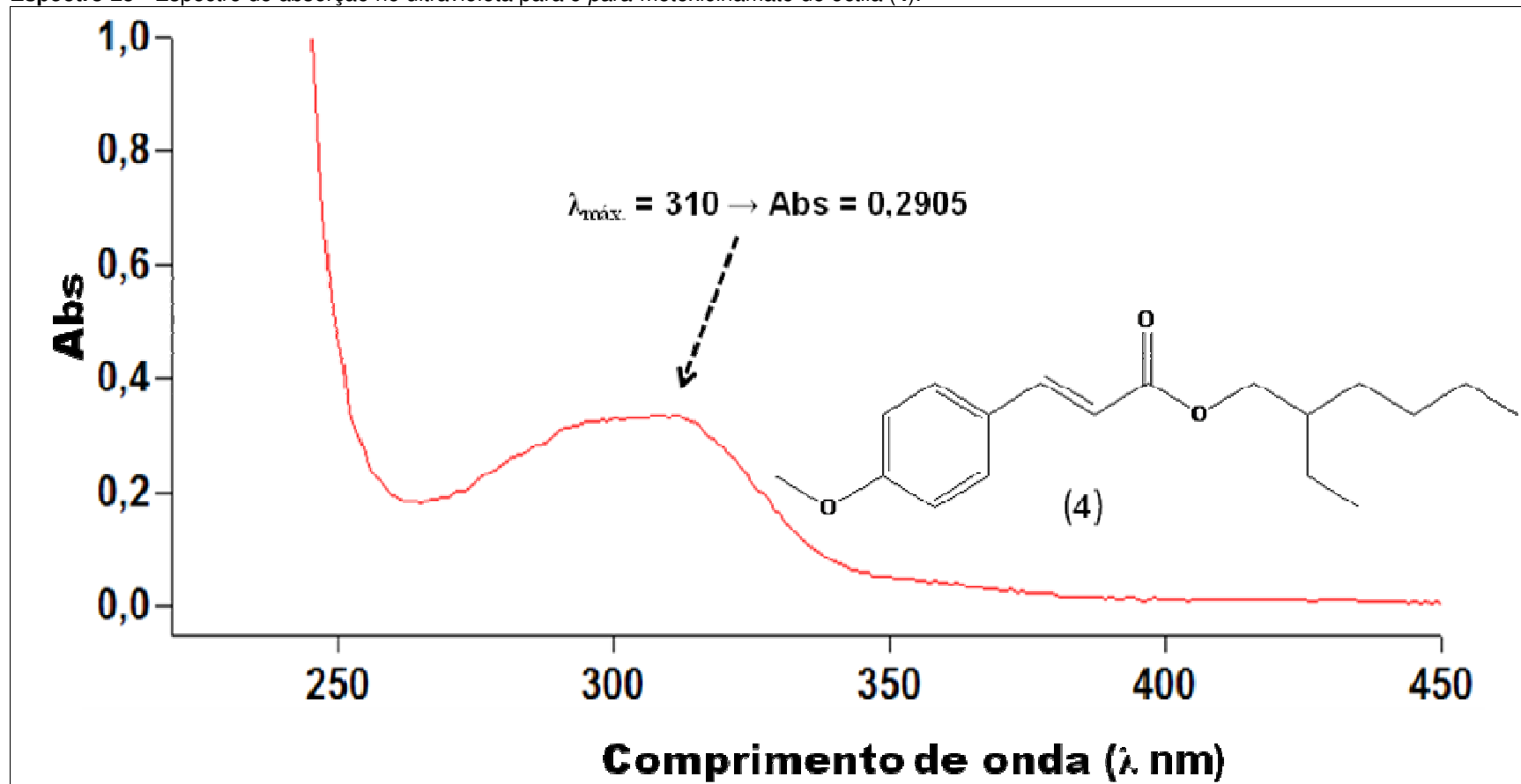
Espectro 23 - Espectro de massas para o composto 17.



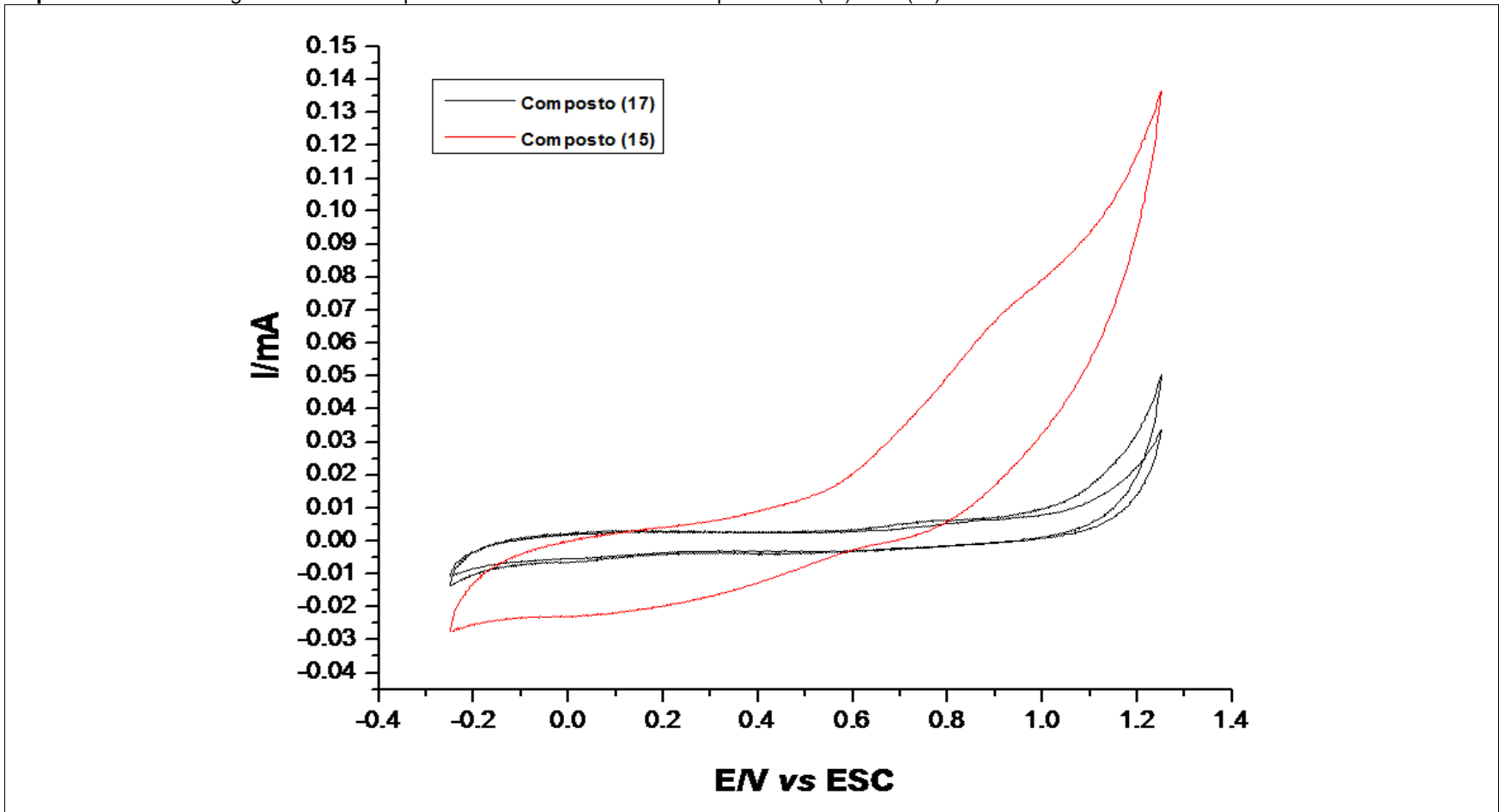
Espectro 24 - Espectro de absorção no ultravioleta para o composto 17.



Espectro 25 - Espectro de absorção no ultravioleta para o *para*-metoxicinamato de octila (4).



Espectro 26 - Voltamograma cíclico comparativo entre amostras dos compostos 15 (—) e 17 (—).



Espectro 27 – Curva de TGA em função do tempo e temperatura do composto 17 submetido à atmosfera de ar sintético.

