

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS DE COMPOSTOS FOTOPROTETORES (FPS)

Daniela Cristina VINHAL; Eric de Souza GIL; Ricardo MENEGATTI.

Faculdade de Farmácia – UFG, Goiânia – GO – Brasil.

danielavinh@hotmai.com

Palavras-Chaves: câncer, radiação ultravioleta, triazina.

INTRODUÇÃO

No Brasil o câncer de pele corresponde a cerca de 25% de todos os tumores diagnosticados, sendo em sua maioria causado pela exposição à radiação UV [1], a qual é dividida em UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (200-290 nm).

A resposta do organismo à radiação do solar é cumulativa, além de provocar câncer de pele, também pode causar alterações das fibras colágenas e elásticas, perda de tecido adiposo e subcutâneo [2]. Dentre os tipos de câncer existentes a forma mais grave é o melanoma, com estimativa de diagnóstico em mais de 62.000 pessoas em 2008 com quase 8.000 mortes. O melanoma é basicamente uma doença de brancos com taxas de incidência 10 vezes maior do que em negros [3].

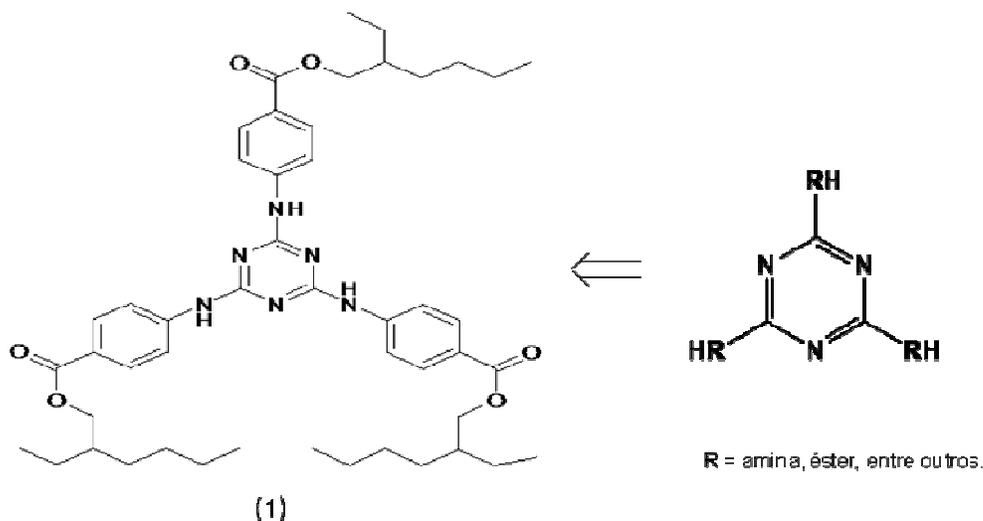
A necessidade do uso de filtro solares é uma realidade irrefutável. Estes são substâncias químicas com propriedades de absorver, refletir e dispersar a radiação que incide sobre a pele. Possuem alta polaridade e podem ser divididas em filtros orgânicos e inorgânicos sendo lipofílicos ou hidrofílicos, bem com sólidos ou líquidos [4].

Ao mercado farmacêutico cabe a responsabilidade de continuar investindo em novos candidatos a protótipos de compostos fotoprotetores a fim de obter produtos de amplo espectro de absorção da radiação solar para assim, diminuir gradualmente, a incidência de câncer de pele em todo o mundo.

Um segundo curso das pesquisas em fotoprotetores seria a produção de moléculas de pesos moleculares em torno de 500 Dalton, com comprimentos de onda que cobrem faixas da radiação UVA e UVB, simultaneamente [5]. Estes são considerados filtros ultravioletas de amplo espectro de ação devido sua elevada

quantidade de cromóforos ativos, além de preservar o sistema imunológico, por não penetrarem nas camadas mais profundas da pele [6].

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o planejamento, a síntese e caracterização de novos compostos com perfil fotoprotetor de alto peso molecular, descreveremos neste trabalho o planejamento de novos compostos fotoprotetores, desenhados a partir do protótipo triazona etilhexil (Uvinul T150®) (1) [6].



MATERIAL E MÉTODOS

Reagentes: os reagentes utilizados foram: *n*-hexano (C₆H₁₄), acetato de etila (CH₃COOCH₂CH₃), clorofórmio (CHCl₃), acetonitrila (CH₃CN), cloreto de metileno (CH₂Cl₂), álcool metílico (CH₄O), acetona ((CH₃)₂CO), tolueno (C₇H₈), todos grau P.A. da marca VETEC QUÍMICA FINA LTDA; álcool etílico 95% (C₂H₆O) - VETEC QUÍMICA FINA LTDA; anidrido acético (C₄H₆O₃) grau P.A. – Dinâmica.

Metodologia: os compostos sintetizados foram caracterizados através da técnica de RMN. Para isso, espectros de RMN de ¹H e ¹³C Unidimensional e Bidimensional foram obtidos no Laboratório de RMN do Instituto de Química - IQ/UFG num espectrômetro BRUKER – AV500 de 11.75 Teslas, 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;

- Sonda HR-MAS de 4 mm com detecção inversa e gradiente de campo no eixo z;
- Sonda CP-MAS, multinuclear de 4 mm, para análise de sólidos;
- Unidade de temperatura variável.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (LCQM/UFG) no aparelho de Espectrômetro de Infravermelho, Perkin-Elmer Spectrum BXII FT-IR System, as amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) ou filme.

As placas cromatográficas para o monitoramento das reações em cromatografia em camada delgada (CCD) foram usadas placas de alumínio da marca Whatman® AL SIL G/UV fluorescente em ultravioleta no comprimento de onda 254 (UV₂₅₄). As visualizações em cromatografia de camada delgada foram realizadas em lâmpada de ultravioleta 254-365nm.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Gehaka Modelo PF1500, no LCQM/UFG.

Para cromatografia de adsorção em coluna foi utilizado a Sílica Gel 60 da VETEC QUÍMICA FINA LTDA 70-230 Mesh como fase estacionária e *n*-hexano:Acetato de Etila como fase móvel.

A fase orgânica das reações foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética que conduz à obtenção do composto objeto de estudo possui seis etapas. O início se dá através da reação de condensação [7], logrando no intermediário (4) em 98% de rendimento como pó de coloração avermelhada. O intermediário da reação de condensação foi formilado através da reação de Duff [8], levando à obtenção do intermediário (6), em 96% de rendimento, como um pó marrom. Na sequência, o intermediário formilado (6) foi oxidado com permanganato de potássio [9] ao correspondente ácido carboxílico (7) como pó amarelado em 77% de rendimento. O intermediário ácido (7) foi esterificado, sob as condições de Fischer [10], ao correspondente éster metílico (8) em 99% de rendimento como um pó esbranquiçado, levemente amarelado. Após, a subunidade nitro foi reduzida [11] ao correspondente intermediário amina (9) em 69% de rendimento, como um pó

marrom esverdeado. De posse do intermediário amina (**9**), o mesmo reagiu com cloreto cianúrico para fornecer a triazina substituída [12], em rendimento de 85%. Para concluirmos a síntese do composto objeto de estudo, estamos aguardando a chegada de um reagente já encomendado.

CONCLUSÕES

A rota sintética eleita para a obtenção do composto objeto de estudo se mostrou adequada, uma vez os intermediários sintéticos foram obtidos em bons rendimentos, através do emprego de síntese orgânica medicinal, em escala de bancada. Uma vez concluída a síntese do composto objeto de estudo, daremos sequência à caracterização do mesmo, através das técnicas de análise térmica, voltametria cíclica, espectro de ultravioleta, determinação da absorvidade frente à radiação UV, bem como testes de citotoxicidade frente à cultura de células de fibroblastos.

REFERÊNCIAS

- [1] **BRASIL**. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2007). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=82>. Acesso em: 25 novembro, 2009.
- [2] RANGEL, V.L.B.I.; CORRÊA, M.A. **Fotoproteção**. *Cosmet. Toiletr.*, vol. 14, pág.88-95, 2002.
- [3] **REPORT**. Medicines in Development for Cancer, 2009. Disponível em: <<http://www.phrma.org/sites/default/files/422/09-046pharmacancer090331.pdf>>. Acesso em: 03 fevereiro 2011.
- [4] **BRASIL**. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2006. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 47, de 16 de março de 2006. (D.O.U.20/03/2006). Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/legis/index.htm>>. Acesso em: 21 de setembro, 2010.
- [5] HERZOG, B.; HUEGLIN, D.; OSTERWALDER, U. **New sunscreens actives, in sunscreens: regulations and commercial development**. 3º Ed., NA Shaath, New York: Taylor and Francis, pp. 291-320, 2005.

- [6] **BASF**. Technical Bulletin-Uvinul grades and Z-cote, 2002. Disponível em: <<http://www.basf.com.br/default.asp?id=3934>>. Acesso em: 24 fevereiro, 2011.
- [7] FINAR, I., HURLOCK, R., **The preparation of some trinitrophenylpyrazoles**. *J. Chem. Soc.*, pp. 3024-3027, 1957.
- [8] BLAZEVIC, N., KOLBAH, D., BELIN, B., SUNJIC, V., KAJFEZ, F., **Hexamethylenetetramine, A Versatile Reagent in Organic Synthesis**. *Synthesis*, pp. 161-176, 1979.
- [9] SHRINER, R.L.; KLEIDERER, E.C. **Acid Piperonylic**. *Organic Syntheses*, coll. vol. 2, p.538 (1943); vol. 10, p.82, 1930.
- [10] FURNISS, B.S.; HANNAFORD, A.J.; SMITH, P.W.G.; TATCHEL, A.R. **VOGEL's: Textbook of practical organic chemistry**. 5 ed. Longman Scientific & Technical, New York, 1989.
- [11] PETRINI, M.; BALLINI, R.; ROSINI, G. **Reduction of aliphatic and aromatic nitro compounds with sodium borohydride in tetrahydrofuran using 10% palladium-on-carbon as catalyst**. August 1987.
- [12] 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*, 41: 380-384, 2011.