

Artigo

Estudos Preliminares da Citotoxicidade e Propriedades Fotoprotetoras de Derivados de Benzofenonas e Lactonas**Gonçalves, M. C.; Junior, J. V. R.; Rabelo, A. C. S.; Costa, D. C.; Cazati, T.; Taylor, J. G.; dos Santos, V. M. R.****Rev. Virtual Quim.*, 2018, 10 (3), no prelo. Data de publicação na Web: 1 de junho de 2018<http://rvq.sbq.org.br>**Preliminary Studies of the Cytotoxicity and Photoprotective Properties of Benzophenone and Lactone Derivatives**

Abstract: Ultraviolet solar radiation can generate free radicals that damage skin and cause skin lesions or skin cancer. Sunscreens are a protective measure against the effects of solar radiation that protects the skin by absorbing or reflecting solar rays. Ideally, the sunscreen should protect the skin against UVB (290-320 nm) and UVA (320-400 nm) rays, be photostable and non-toxic. This work describes a preliminary study on the SPF of a benzophenone and a lactone derivative. The synthesized compounds were characterized by spectroscopic techniques, submitted to cell viability assays against MTT and SPF determined in vitro by UV/VIS spectroscopy measurements. The spectroscopic data was in agreement with the proposed structures of the compounds studied. The SPF was proportional to concentration, and in one case, the sun protection factor was lower at higher concentrations. The benzophenone derivatives were evaluated for toxicity by a cell viability study, and found to be non-cytotoxic at the tested concentrations.


Keywords: Benzophenones; Lactones; in vitro; Sun Protection Factor; UV filter.

Resumo

A Radiação solar ultravioleta (RUV) pode induzir efeitos à pele devidos a sua ação direta ou indireta, por meio da geração de radicais livres. Esses efeitos podem provocar diversas lesões na pele humana como o câncer de pele. Como medida de proteção da pele contra os efeitos da radiação solar pode-se citar o uso de protetores solares, produtos tópicos adicionados de filtros solares UV sintéticos com propriedades de absorção e reflexão de raios solares. Um fotoprotetor orgânico ideal deve proteger a pele contra os raios UVB (290-320 nm) e UVA (320-400 nm), possuir um fator de proteção solar (FPS) seguro, ser fotoestável e não ser fototóxico. Este trabalho objetiva em estudos preliminares de fotoproteção dos derivados das Benzofenonas e Lactonas. Os produtos obtidos foram sintetizados e caracterizados por técnicas espectroscópicas usuais e foram submetidos a ensaios de viabilidade celular frente ao MTT e determinação do valor de proteção solar (FPS) *in vitro* pelo método espectrofotométrico UV/VIS. Os espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C mostraram bandas e sinais em conformidades com as estruturas propostas para os compostos estudados. Os compostos **1** e **2** apresentaram um FPS proporcional à concentração analisada, ou seja, quanto maior a concentração, maior é o Fator de Proteção, porém o composto **3** apresentou fator proteção menor em concentrações mais elevadas. No estudo de viabilidade celular, os compostos **1** e **2** não foram citotóxicos nas concentrações avaliadas neste trabalho.

Palavras-chave: Benzofenona; Fotoproteção; Lactona.

* Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Biológicas e Exatas, Departamento de Química, Campus Morro do Cruzeiro, CEP 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil.

 yivianesantos@iceb.ufop.br

DOI:

Estudos Preliminares da Citotoxicidade e Propriedades Fotoprotetoras de Derivados de Benzofenonas e Lactonas

Marlucy da C. Gonçalves,^a Jason G. Taylor,^{a,b} Joamyr Victor Rossoni Junior,^c Ana Carolina S. Rabelo^c, Daniela C. Costa,^c Thiago Cazati,^d Viviane M. R. dos Santos^a

^a Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Química, Campus Morro do Cruzeiro, CEP 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil.

^b Universidade Federal de Ouro Preto, Programa de Pós Graduação em Química-PGQUIM, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Química, Campus Morro do Cruzeiro, CEP 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil.

^c Universidade Federal de Ouro Preto, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas, Campus Morro do Cruzeiro, CEP 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil.

^d Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Física, Campus Morro do Cruzeiro, CEP 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil.

* vivianesantos@iceb.ufop.br

Recebido em 27 de dezembro de 2017. Aceito para publicação em 25 de maio de 2018

1. Introdução

2. Parte Experimental

4.1. Reagentes

2.2. Sínteses dos compostos 1-3

2.3. Determinação da Absorbância Máxima dos compostos 1-3

2.4. Determinação *in vitro* do Fator de Proteção Solar (FPS)

2.5. Viabilidade celular (MTT)

3. Resultados e Discussão

4. Conclusões

1. Introdução

A radiação ultravioleta compõe o espectro eletromagnético emitido pelo sol, compreende os comprimentos de ondas na faixa do ultravioleta (UV) entre 100-400 nm e

é subdividida em UVC (100-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm). A radiação ultravioleta C (UVC) não chega à superfície da Terra, pois os raios solares UVC são absorvidos nas camadas superiores atmosfera no processo de formação das moléculas de ozônio. Já a radiação

ultravioleta B (UVB) é parcialmente filtrada pela camada de ozônio, e corresponde a cerca de 5% do total de radiação UV que chega a Terra. Já a radiação ultravioleta A (UVA), é considerada menos ativa na pele em relação à radiação UVB.¹

A exposição às radiações UV (ultravioleta) é responsável por alterações cutâneas relacionadas ao envelhecimento precoce, sendo que a maioria destas é resultante da ação da redução das espécies reativas de oxigênio (EROs) que são extremamente danosas aos tecidos. Uma vez que desencadeiam redução brusca da quantidade dos antioxidantes endógenos, atacam lipídeos de membranas celulares, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos, causando oxidação e alteração dessas moléculas. Esses danos são considerados pontos chave nos processos de envelhecimento.²

O uso de produtos anti-solares é um meio eficaz para prevenir ou reduzir os efeitos adversos agudos e crônicos da radiação ultravioleta quando exposto à luz solar ao ar livre.³ O filtro solar é uma substância que tem a capacidade de refletir e/ou absorver as

radiações ultravioletas que atingem a pele, podendo ser químicos, físicos e de origem natural.^{3,4} Os filtros químicos são geralmente compostos aromáticos conjugados com um grupo carbonila. Esses compostos absorvem radiação em uma porção específica do espectro da radiação ultravioleta,⁴ e realizamos ciclo de absorção/emissão, várias vezes antes de se degradarem.⁵

As benzofenonas fornecem boa fotoproteção UVB-UVA (284-340nm), muito embora seu uso seja proibido em função de seu poder de irritação dérmica e ocular.⁶ O deslocamento por ressonância é acrescido pela presença de um grupamento doador de elétrons nas posições orto e/ou para. O grupamento carbonila participa deste processo sendo correspondente ao elétron receptor.⁷ Considerando-se que a energia é inversamente proporcional ao comprimento de onda, os compostos da classe das benzofenonas absorvem a energia com valores correspondentes de comprimento de onda acima de 320 nm. Ainda assim, a BZF foi pioneira no alcance de muitos derivados aprimorados, conforme a figura 1.

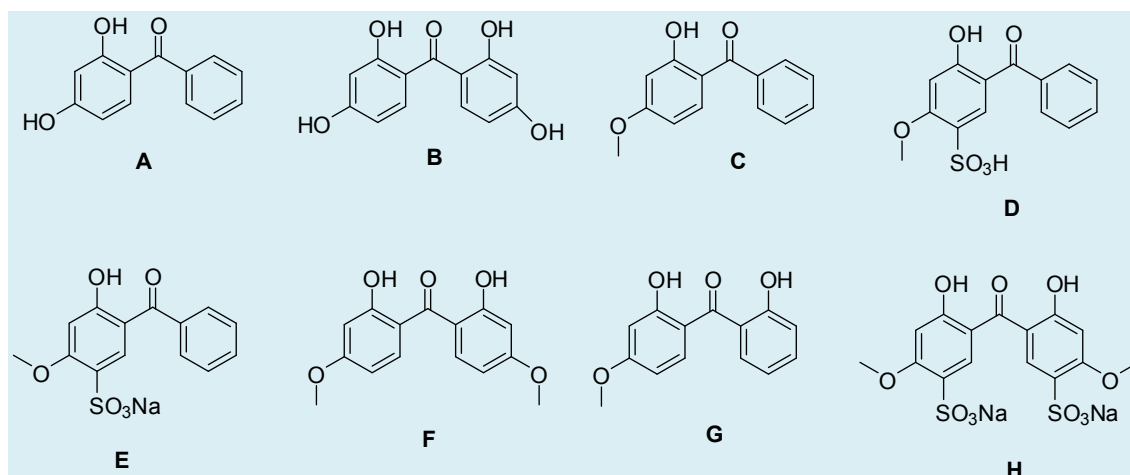


Figura 1. Derivados de Benzofenonas

Estudos estabelecem uma analogia estrutural entre fotoprotetores sintéticos e princípios ativos de produtos naturais, apontando uma possível ação antisolar.⁸⁻¹⁰ Atualmente há um interesse crescente em relação ao desenvolvimento de fotoprotetores baseados em produtos

naturais ou sintéticos. O uso de matérias-primas vegetais ou sintéticas que apresentam atividade fotoprotetora ou capacidade de potencializar o Fator de Proteção Solar (FPS) são alvos interessantes para pesquisas, uma vez que comprovada sua atividade absorvedora, podem intensificar a eficácia do

produto.¹¹ Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar e determinar o fator de proteção solar *in vitro* de lactona e benzofenona contendo um ácido carboxílico em sua estrutura, para facilitar sua solubilidade em meio aquoso, por meio de método espectrofotométrico, visando o processo de incorporação em sistemas de cremes ou emulsões com ação fotoprotetora.

2. Parte Experimental

2.1. Reagentes

Os reagentes e solventes foram comprados da Sigma Aldrich e utilizados sem purificação adicional.

2.2. Sínteses dos compostos 1-3

Os pontos de fusão não estão corrigidos e foram medidos no aparelho Büchi Melting Point B-540. Os dados de RMN foram obtidos com instrumentos de RMN de frequência de 200 MHz, os deslocamentos químicos são referidos em δ (ppm) com referência a prótons residuais e os sinais de ^{13}C em solventes deuterados. As constantes de acoplamento (J) são expressas em hertz.

Síntese de Ácido (2,4-dihidroxi-benzil) benzoico (1). Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram colocados (6,08 mmol) de Anidrido ftálico, 15 mL de Nitrobenzeno, 5,90g (0,650 mmol) de Resorcinol e 1,800g (13,65 mmol) de Cloreto de Alumínio. A solução foi agitada por 72 horas e após este período a solução foi transferida para um erlenmeyer com 30 mL de HCl 1M e 15 mL de Hexano e deixada sob agitação por 4 horas. Em seguida, o sólido formado foi filtrado e recristalizado com água. Foram obtidos 0,970 g (62%) de um sólido de cor amarela e p.f. 209-211°C (correspondem com os dados da

literatura); IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2500-3500 (banda intensa e larga de OH de ácido carboxílico), 1.700cm⁻¹ (C=O de ácido carboxílico), 1.600, 1.580, 1.500 e 1.450 (C=C de aromáticos). RMN¹H (200MHz, DMSO-D₆): 4,00 (s, 1H); 6,30 (m, 2H); 6,92 (d, J = 8.8, 1H); 7,41 (d, J = 7.2, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,99 (d, J = 7.2, 1H); 12,23 (s, 1H); 12,26 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-D₆): 200,9; 167,1; 165,3; 164,8; 140,3; 135,0; 132,6; 130,2; 129,8; 127,8; 113,6; 108,7; 102,9.

Síntese de 1-Hidroxi-benzil[b,e]oxopina - 6,11-diona (2). Em um balão de 25 mL e equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 0,100 g (0,39 mmol) do composto **1**, 200 μL de Anidrido Acético e 5 mL de Tolueno, a solução foi agitada por 2 horas a 100°C. Em seguida, o solvente foi removido num evaporador rotativo e a solução resultante foi resfriada em banho de gelo. Inicialmente, observou-se a formação de um sólido amarelo que foi lavado com cerca de 3 mL de etanol gelado para fornecer 0,071 g (61%) de um sólido fino, incolor e p.f. 127,3-132,5°C; IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3400 (OH de fenol), 1.741cm⁻¹ (C=O de éster cíclico), 1.600, 1.580, 1.500 e 1.450 (C=C de aromáticos). RMN¹H (400MHz, DMSO-D₆): 6,65 (d, J = 8.8, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8.4, 1H); 7,65 (d, J = 7.2, 1H); 7,73 (m, 2H); 8,00 (m, 1H); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-D₆): 169,2; 167,3; 156,6; 134,2; 134,1; 134,1; 133,1; 130,5; 129,8; 127,7; 119,3; 113,9; 111,3.

Síntese de 1-(2-(4-butoxi-2-hidroxi-benzil)fenil)penta-1-ona (3). Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1,250 g (4,84 mmol) do composto **1**, 50mL de acetona P.A., 1,673 g (12,10 mmol) de Carbonato de Potássio e 1,10mL (10,12 mmol) de bromobutano. A solução foi agitada por dez minutos em banho de gelo, em seguida a solução foi aquecida por 1 hora mantendo refluxo suave. Após este período, a mistura foi retirada do aquecimento e deixada sob agitação por 2 horas. Em seguida, foram

adicionados 20 mL de água e o solvente foi removido num evaporador rotativo. O resíduo oleoso obtido foi lavado com acetato de etila e adicionado sulfato de sódio anidro, filtrou-se o sulfato de sódio e o acetato de etila foi removido num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1). Foram obtidos 0,511 mg (23%) do composto **3**; IV (KBr) ν (cm⁻¹) 1.741 (C=O de éster), 1710 (C=O de cetona), 1.600, 1.580, 1.500 e 1.450 (C=C de aromáticos).

2.3. Determinação da Absorbância Máxima dos compostos 1-3

As leituras de absorção do ultravioleta UV-Vis pelas amostras foram realizadas utilizando-se o Espectrofotômetro UV Femto800Xi.

Para determinação da absorbância máxima nas regiões ultravioleta A e B (UVA e UVB) os compostos foram diluídos em metanol absoluto P.A (0,010 mg/mL, 0,015 mg/mL, 0,020 mg/mL, 0,025 mg/mL e 0,030 mg/mL) e realizada a varredura entre os comprimentos de ondas entre 200 a 400 nm no Espectrofotômetro UV, utilizando-se cubeta de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. Foi utilizado o metanol absoluto P.A como branco e o experimento realizado em triplicata.

2.4. Determinação *in vitro* do Fator de Proteção Solar (FPS)

O Fator de Proteção Solar (FPS) *in vitro* foi determinado pelo método espectrofotométrico desenvolvido por Mansur⁶, utilizando-se a Eq. (1).

$$FPS = FC \sum_{290}^{320} EE(\lambda).I(\lambda).Abs(\lambda) \quad \text{Eq. 1}$$

Onde: FPS: Fator de proteção solar; FC = 10 (constante), EE = efeito eritemogênico, I = Intensidade do sol, Abs: Absorbância da amostra. As leituras de absorção foram realizadas na faixa de 290 a 320 nm com intervalos de 5 nm e adicionadas na equação 1.

2.5. Viabilidade celular (MTT)

O ensaio de MTT foi realizado utilizando células de hepatocarcinoma celular (Hep G2),¹²⁻¹⁵ obtidas do banco de células do Rio de Janeiro.

Foi utilizada a técnica de redução do sal de tetrazolium (MTT) pelo complexo enzimático piruvato desidrogenase presente na matriz de mitocôndrias. Esse complexo enzimático transforma o sal de tetrazolium em produtos finais de metabolização chamados de cristais de formazan que depois foram mensurados quantitativamente em espectrofotômetro a 595 nm. Esse ensaio deve ser usado especificamente para a funcionalidade mitocondrial. A mitocôndria é uma das organelas celulares mais importantes, uma vez que é responsável pela respiração celular, portanto a quantificação de sua viabilidade leva indiretamente a viabilidade da célula. Dessa forma, a redução do MTT a formazan, foi diretamente proporcional à atividade mitocondrial e à viabilidade celular.¹⁶ Preparou-se uma suspensão celular na concentração de $1,0 \times 10^5$ células/mL. Levou em consideração o número de poços a serem utilizados e o fato de que em cada poço, foram adicionados 200 μ L dessa suspensão celular. Incubou a placa na estufa de CO₂ pelo período de 24 horas, após esse tempo retirou o meio de cultura e tratou as células com 100 μ L das respectivas soluções controle e compostos teste nas concentrações desejadas. Então incubou a placa na estufa de CO₂ pelo período de 24 horas. Retirou-se novamente o meio de cultura, lavou os poços duas vezes com 200 μ L de PBS estéril a temperatura de 37 °C e adicionou a todos os poços 100 μ L da solução de MTT (0,5 mg/mL). Então incubou a placa

na estufa de CO₂ pelo período de 2 horas. Após esse tempo retirou a solução de MTT da placa, adicionou a todos os poços (inclusive no branco) 100µl de DMSO puro e agitou a placa no agitador de placa pelo período de 5 minutos. Então retirou a placa do agitador e após decorrido o tempo de 5 minutos para estabilização da cor fez-se a leitura a 595 nm. Todos os testes de citotoxicidade foram avaliados no tempo de 24 horas. Todas as amostras foram realizadas em triplicatas com duas repetições biológicas e os dados obtidos foram expressos como média ± erro padrão da média. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação entre os grupos, o teste estatístico foi one-way ANOVA, seguido do pós-teste de Bonferroni. P <0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O software de análise estatística foi utilizado para realizar a análise (Prism versão 5.0, GraphPad Software, Inc., EUA).

3. Resultados e Discussão

Realizou-se inicialmente a síntese da benzofenona (**1**) através da reação do anidrido ftálico com resorcinol. A reação do composto **1** com nitrobenzeno e AlCl₃ resultou numa reação de ciclização e na obtenção quantitativa da lactona (**2**). O tratamento do composto **1** com carbonato de potássio e brometo de butila resultou em reações de alquilações nas hidroxilas fenólicas em posições *orto* e *para* a carbonila da benzofenona e levando a formação da benzofenona (**3**) (Esquema 1). Os compostos **1** e **2** foram obtidos em rendimentos 62% e 61%, respectivamente. O composto **3** apresentou rendimento em 23% após a purificação por cromatografia em coluna. Os dados espectroscópicos confirmaram a obtenção dos compostos **1-3**. O espectro na região do infravermelho do composto **1** apresentou uma banda larga de absorção na

faixa de 2500-3500 cm⁻¹ consistente com a presença da hidroxila do ácido carboxílico. As bandas em 3400 cm⁻¹ e 1700 cm⁻¹ indicaram a presença da hidroxila fenólica e do grupo carbonila de ácido carboxílico, respectivamente. O espectro de RMN de ¹H apresentou um singleto em 12,26 ppm atribuído ao hidrogênio da carboxila. O espectro de RMN de ¹³C para esse composto apresentou 13 sinais, compatíveis com a estrutura proposta. Os sinais em 200,9 ppm e 167,1 ppm foram atribuídos às carbonilas da cetona e do ácido carboxílico. O composto **2** foi confirmado no espectro na região do infravermelho pela presença da banda de absorção da carbonila lactona em 1741 cm⁻¹. Os espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C mostraram sinais em conformidades com a estrutura proposta para o composto **2**, sendo os sinais em 169,2 ppm e 167,3 ppm atribuídos às carbonilas da cetona e da lactona. O composto **3** foi confirmado pelo espectro na região do infravermelho pela diminuição significativa da banda de OH em 3400 cm⁻¹ e pela banda de absorção em 1735 cm⁻¹ referente a carbonila do éster formado com a alquilação da hidroxila fenólica.

Para determinar o fator de proteção solar (FPS) foram feitas leituras em um espectrofotômetro de ultravioleta no visível (UVvis) e determinadas as absorvâncias dos compostos **1**, **2** e **3** em concentrações variando de 0,010 a 0,030 mg/mL. As concentrações foram testadas e determinadas para permitir a identificação do pico máximo (λ_{max}). Foi realizada, também, a varredura do solvente para verificar se o mesmo não absorvia no comprimento de onda do estudo. O metanol P.A. foi o solvente utilizado devido solubilizar os compostos **1-3** e por não apresentar absorção na faixa de comprimentos de ondas UVA e UVB. Os compostos apresentaram absorção máxima em comprimentos de ondas diferentes, qualificando-os em UVA e UVB, conforme apresentado na Tabela 1.

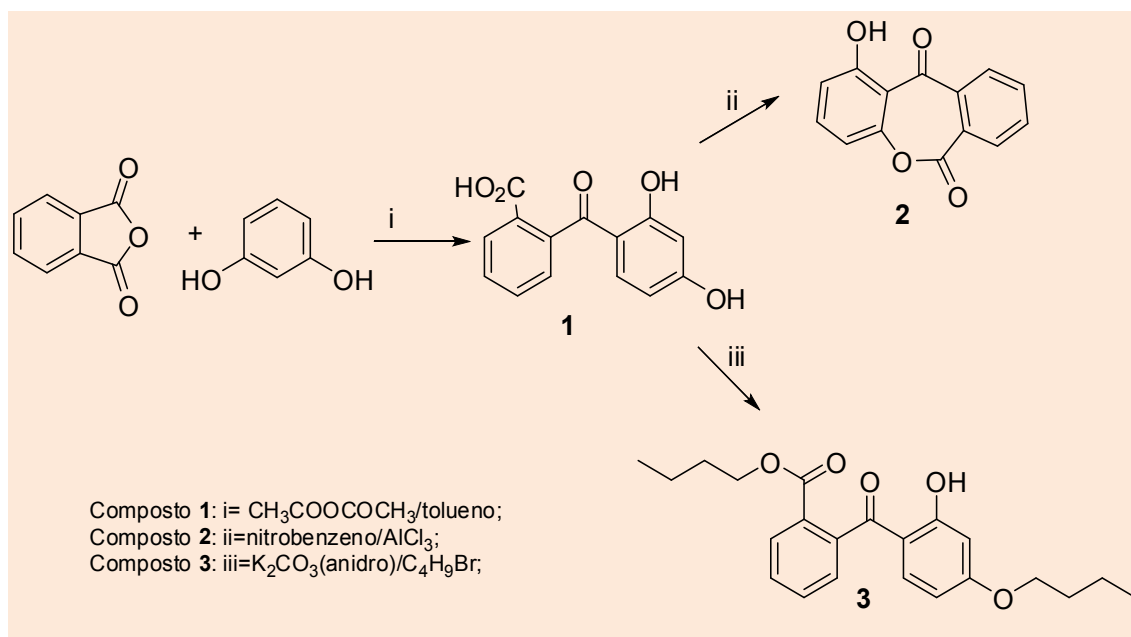


Figura 2. Esquema de sínteses das Benzofenonas (1 e 3) e Lactona (2)

Tabela 1. Comprimento de onda máximo (λ_{\max}) e tipo de absorção para os compostos **1**, **2** e **3**

Compostos	λ Máxima(nm)	Tipo de Absorção
1	323	UVA
2	308	UVB
3	325	UVA

A ação fotoprotetora dos compostos foi atribuída à presença de aromáticos na sua composição, os compostos aromáticos são responsáveis pela absorção ultravioleta.

Pelos dados fornecidos na Tabela 2, verificamos que o composto **1** apresentou um FPS proporcional à concentração analisada, ou seja, quanto maior a concentração, maior é o Fator de Proteção. O composto **2** apresentou um FPS proporcional

à concentração analisada, porém com valores maiores mostrando-se mais eficaz no que diz respeito à atividade fotoprotetora. O composto **3** apresentou fator proteção menor, em comparação aos compostos **1** e **2**, para todas as concentrações e mesmo utilizando concentrações mais elevadas. Todos os compostos apresentaram absorção UV, conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Valores do Fator de Proteção (FPS) *in vitro* dos compostos **1**, **2** e **3**

Concentração (x10 ⁻² mg/mL)	FPS ^a		Concentração (x10 ⁻² mg/mL)	FPS Composto 3
	Composto 1	Composto 2		
1	2,25	5,37	2,5	1,63
1,5	3,75	8,00	5,0	2,37
2,0	5,04	10,71	7,5	2,96
2,5	6,52	13,23	8,0	3,14
3,0	7,63	16,20	8,5	3,72

^aO fator FPS foi calculado através da Eq. (1).

O ensaio MTT foi realizado para verificar atividade citotóxica dos compostos **1** e **2** para as células Hep G2. Após incubação por 24h com diferentes concentrações (1,0, 2,5, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 200 mg/mL), as células mantiveram com alta viabilidade. Após incubação por 24 h, a menor viabilidade foi observada em 200 mg/mL, apesar de não haver diferenças significativas nas viabilidades entre as concentrações dos compostos **1** e **2** quando comparadas ao

controle. Com base nos resultados obtidos e expressos na **Tabela 3**, observamos que o composto **1** e **2** não foram tóxicos na faixa de concentração de 1 a 200 µg/mL, uma vez que a viabilidade celular do composto **1** foi superior a 89,6% e do composto **2** foi superior a 81,8% no tempo de 24 horas. Devido a baixa atividade de **3**, não foi avaliada a sua viabilidade celular, conforme estudada nos compostos **1** e **2**.¹⁶

Tabela 3. Dados de Viabilidade celular para os compostos **1** e **2**

Concentrações (µg/mL)	Viabilidade Celular(%)	
	Composto 1	Composto 2
DMSO	97,9	99,3
CONTROLE	100	100
1	97,9	99,3
2,5	99,0	97,0
5	98,8	94,4
10	98,7	93,5
20	94,3	94,2
40	98,3	92,4
60	97,2	92,6
80	94,5	95,7
100	93,7	91,4
200	89,6	81,8

4. Conclusões

A obtenção dos compostos **1-3** foi confirmada através de análises de IV e RMN¹H e ¹³C. Os compostos **1** e **3** apresentaram absorção na região UVA, enquanto o composto **2** no espectro de UVB. Nas concentrações padronizadas neste estudo para determinação do FPS *in vitro* espectrofotométrico nenhum composto foi citotóxico, apesar de absorverem a radiação UV e apresentam potencial para ser utilizados como filtros solares sintéticos. Os valores de FPS foram bastante promissores, destacando-se o composto **2** que mostrou ser um promissor ativo fotoprotetor nas condições e concentrações padronizadas neste estudo para a determinação do FPS *in*

vitro pelo método espectrofotométrico. Vale ressaltar, que os compostos **1** e **2** não apresentaram citotoxicidade em nenhuma das concentrações avaliadas.

Referências Bibliográficas

- ¹ Alves, A. V. F.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Tiradentes, 2015. [[Link](#)]
- ² Teixeira, M. S. M.; *Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação*, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016. [[Link](#)]
- ³ Damiani, E.; Rosati, L.; Castagna, R.; Carloni, P.; Greci, L. Changes in Ultraviolet absorbance and hence in protective efficacy against lipid peroxidation of organic sunscreens after UVA irradiation. *Journal of*

Photochemistry and Photobiology B: Biology **2006**, *82*, 204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴ Reena, R.; Sirinivas, C. R. Photoprotection. *Indian Journal Dermatology Venerology and Leprology* **2007**, *73*, 73. [[CrossRef](#)]

⁵ Shaatan, N. A. The chemistry of sunscreens. *Cosmetics & Toiletries* **1998**, *101*, 55. [[CrossRef](#)]

⁶ Nascimento, L. F.; Santos, E. P.; Aguiar, A. P.; Fotoprotetores Orgânicos: Pesquisa, Inovação e a Importância da Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 190. [[CrossRef](#)]

⁷ Shaath, N. A.; *Sunscreens Development, Evaluation, and Regulatory Aspects*. Wiley: New York; 1997.

⁸ Ramos, M. F. S.; Bizarri, C. H. B.; Mattos, H. A.; Padilha, M. R. S.; Duarte, H. M.; Preliminary studies towards utilization of various plant extracts as antisolar agents. *International Journal of Cosmetics Science* **1996**, *18*, 87. [[CrossRef](#)]

⁹ Violante, I. M. P.; De Souza, I. M.; Venturini, C. L.; Ramalho, A. F. S.; Santos, R. A. N.; Ferrari, M. Estudo preliminar da atividade fotoprotetora *in vitro* de extratos vegetais do cerrado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Farmácia* **2008**, *89*, 175. [[Link](#)]

¹⁰ Leite, F. C. A.; Reis, S. A. G. B.; Rolim, L. A.; Araújo C. R. M.; Gonçalves, A. A. Síntese de derivados da Vanilina e Avaliação como Agentes Fotoprotetores frente à Radiação

UVB. *Revista Virtual de Química* **2016**, *8*, 2057. [[CrossRef](#)]

¹¹ Nascimento, C. S.; Nunes, L. C. C.; De Lima, Á. A. N.; Grangeiro, J. S.; Rolim, N. P. J. Incremento do FPS em formulação de protetor solar utilizando extratos de própolis verde e vermelha. *Revista Brasileira de Farmácia* **2009**, *30*, 334. [[Link](#)]

¹² Jain, A.; Rani, V. Assessment of herb-drug synergy to combat doxorubicin induced cardiotoxicity. *Life Sciences* **2018**, *9*, 30278. [[CrossRef](#)]

¹³ Cheng, C. Y.; Liu, C. J.; Huang, Y. C.; Wu, S. H.; Fang, H. W.; Chen, Y. J. BI2536 induces mitotic catastrophe and radio sensitization in human oral cancer cells. *Oncotarget* **2018**, *20*, 21231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁴ VakiliZahir, N.; Nakhjavani, M.; Hajian, P.; Shirazi, F. H.; Mirzaei, H. Evaluation of Silibinin Effects on the Viability of HepG2 (Human hepatocellular liver carcinoma) and HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial) Cell Lines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **2018**, *17*, 261. [[Link](#)]

¹⁵ Aksakal, B.; Demirel, M.; Sinirlioglu, Z. A. Synthesizing selenium- and silver-substituted hydroxyapatite - based bone grafts and their effects on antibacterial efficiency and cell viability. *Biomed Tech (Berl)* **2018**, *8*, 262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶ Planck, M.; *The Theory of Heat Radiation*, Dover. Wiley: New York, 1959.