

Artigo

Síntese de derivados da Vanilina e Avaliação como Agentes Fotoprotetores frente à Radiação UVB

Leite Filho, C. A.; Reis, S. A. G. B.; Rolim, L. A.; Araújo C. R. M.; Gonsalves, A. A.*

Rev. Virtual Quim., 2016, 8 (6), 2057-2071. Data de publicação na Web: 7 de novembro de 2016

<http://rvq.sbq.org.br>

Synthesis of Vanillin Derivatives and Evaluation as Photoprotective Agents against the UVB Radiation

Abstract: This work describes the synthesis and determination of the sun protection factor (SPF) of sunscreen formulations containing two chemical filters obtained from vanillin. The syntheses yield reached 85% and 60% for obtaining the derivative 1 (4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-buten-2-one) and derivative 2 (4-(4-acetyloxy-3-methoxyphenyl)-3-buten-2-one), respectively. Formulations containing the chemical filters synthesized, at a concentration of 5.0%(w/w), showed UVB SPF *in vitro* equal to: derivative 1 (8.5 ± 0.2) and derivative 2 (12.2 ± 0.9). These values were higher than the formulation containing benzophenone-3 (6.9 ± 0.6) at the same concentration.

Keywords: Vanillin; Photoprotection; Sunscreen; UVB Radiation.

Resumo

Este trabalho descreve a síntese e determinação do fator de proteção solar (FPS) de formulações de protetor solar contendo dois filtros químicos derivados da vanilina. As sínteses alcançaram rendimentos de 85% e 60% para obtenção do derivado 1 (4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-buten-2-ona) e derivado 2 (4-[4-(acetiloxi)-3-metoxifenil]-3-buten-2-ona), respectivamente. Formulações contendo os filtros químicos sintetizados, na concentração de 5,0%(m/m), apresentaram atividade de fotoproteção UVB *in vitro* iguais a: derivado 1 (FPS $8,5 \pm 0,2$) e derivado 2 (FPS $12,2 \pm 0,9$). Tais valores foram superiores à formulação contendo benzofenona-3 (FPS $6,9 \pm 0,6$) na mesma concentração.

Palavras-chave: Vanilina; Fotoproteção; Protetor Solar; Radiação UVB.

* Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Campus Petrolina Centro, CEP 56304-917, Petrolina-PE, Brasil.

✉ arlan.gonsalves@univasf.edu.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20160138](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160138)

Síntese de derivados da Vanilina e Avaliação como Agentes Fotoprotetores frente à Radiação UVB

Carlos Alberto Leite Filho, Silvio Alan G. B. Reis, Larissa A. Rolim, Cleônia Roberta M. Araújo, Arlan de Assis Gonsalves*

Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Campus Petrolina Centro, CEP 56304-917, Petrolina-PE, Brasil.

* arlan.gonsalves@univasf.edu.br

Recebido em 14 de julho de 2016. Aceito para publicação em 5 de novembro de 2016

1. Introdução

2. Materiais e Métodos

2.1. Síntese dos derivados

2.2. Obtenção das formulações

2.3. Determinação do fator de proteção solar UVB *in vitro*

3. Resultados e Discussão

3.1. Síntese e caracterização dos derivados

3.2. Determinação do fator de proteção solar UVB *in vitro*

4. Conclusão

1. Introdução

As radiações UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm) emitidas pelo sol são fatores exógenos importantes do ponto de vista biológico, uma vez que a exposição a tais radiações podem causar estresse oxidativo nas células de nossa pele e, sob efeito cumulativo, terminar por gerar fotoenvelhecimento e câncer de pele, principalmente em áreas de nosso corpo que ficam mais expostas ao sol, tais como rosto, pescoço, cabeça e costas das mãos.^{1,2}

Segundo Gonzáles e Colaboradores (2008),³ fotoproteção é um elemento profilático e terapêutico frente aos efeitos

danosos da radiação UV. A prevenção diária frente à exposição solar em nossa pele é feita, na maioria das vezes, de maneira não intencional, com o uso de vestimentas, por exemplo. Contudo, o uso tópico de formulações fotoprotetoras é uma forma eficiente de complementar tal prevenção, sendo bastante incentivada atualmente.

Além das tradicionais formulações fotoprotetoras, é uma tendência atual a comercialização de outros tipos de cosméticos contendo filtros químicos para a proteção UVA e UVB, tais como hidratantes, cremes, loções, xampus, maquiagens, spray, batons, mousses e outras preparações de cabelo e pele.² Desta forma, o desenvolvimento de novos ativos

farmacotecnicamente compatíveis com as bases mais comuns presentes no mercado, para serem incorporados em formulações fotoprotetoras, sendo inclusive eficientes em seus propósitos, é de grande interesse da indústria farmacêutica, já que essa estratégia também é um tipo de pesquisa que pode permitir o lançamento futuro de produtos inovadores no mercado.

A vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído) é um aldeído fenólico presente naturalmente no extrato da semente de baunilha, uma orquídea cientificamente conhecida como *Vanilla planifolia*. Trata-se de um produto químico muito apreciado e de grande interesse comercial, já que é utilizado como

flavorizante em alimentos, bebidas e produtos farmacêuticos.⁴ Apesar de poder ter uma origem natural, a produção sintética de vanilina em escala industrial é a maior fonte comercial deste importante composto.⁵

A realização da pesquisa que originou o presente trabalho surgiu a partir da observação da estrutura química do OMC (metoxicinamato de octila), um filtro químico comercial empregado mundialmente em aproximadamente 90% dos produtos para uso como fotoprotetor (Figura 1).⁶ Este composto pertence à classe dos cinamatos, os quais apresentam um anel aromático contendo um éster α,β -insaturado como grupo substituinte.

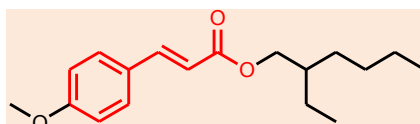


Figura 1. Estrutura química do OMC destacando o grupo cinamato

Os autores deste artigo visualizaram que poderiam obter derivados sintéticos a partir da vanilina, contendo estruturas absorvedoras de radiação UV semelhantes aos esqueletos orgânicos de filtros químicos

da classe dos cinamatos, através das reações orgânicas de condensação aldólica e esterificação de fenóis. A Figura 2 mostra os derivados **1** e **2** sintetizados.

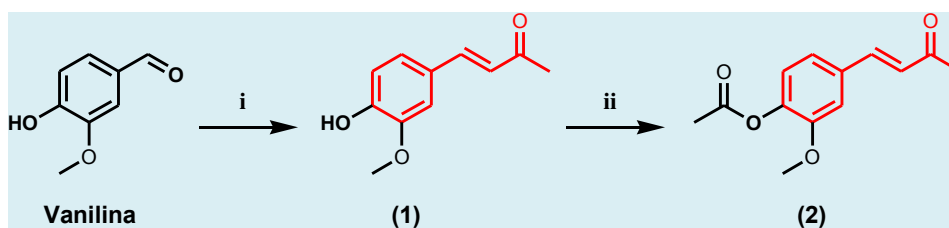


Figura 2. Esquema da síntese dos derivados **1** e **2** a partir da vanilina destacando o esqueleto orgânico semelhante ao grupo cinamato

Diante do exposto, este trabalho relata a síntese de duas moléculas derivadas da vanilina (derivados **1** e **2**) visando avaliar suas respectivas atividades como filtros químicos frente à radiação UVB através da determinação do FPS de formulações de protetor solar contendo tais ativos incorporados. Cabe salientar que uma busca realizada no banco de dados do Scifinder®, utilizando as próprias estruturas químicas dos

derivados **1** e **2**, não localizou trabalhos científicos relatando o estudo e/ou emprego de tais substâncias como possíveis filtros químicos, com o potencial de incrementar atividade fotoprotetora nas formulações cosméticas.

2. Materiais e Métodos

2.1. Síntese dos derivados

Neste trabalho foram sintetizados 2 (dois) compostos derivados da vanilina, denominados de derivado **1** (4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-buten-2-ona) e derivado **2** (4-[4-(acetiloxi)-3-metoxifenil]-3-buten-2-ona).

O derivado **1** foi preparado seguindo a metodologia de condensação aldólica, adaptada a partir do procedimento descrito por Murтинho e Colaboradores (2010) (Figura 3).⁷ Em um balão de reação foi misturado 0,5 g de vanilina (Vetec®), 25 mL de água

deionizada, 1,0 g de hidróxido de sódio (Dinâmica®) e 10 mL de acetona (Dinâmica®). A mistura foi fechada, agitada manualmente e deixada reagindo à temperatura ambiente por 24 h. Após esse período, a mistura reacional foi vertida sobre 100 mL de uma solução de HCl 0,5 mol/L e posto em geladeira por 24 h. O precipitado formado com aspecto de cristais foi filtrado, lavado com água deionizada e seco à temperatura ambiente. O derivado **1** foi caracterizado por ponto de fusão (PF), cromatografia em camada delgada (CCD), espectrofotometria no ultravioleta-visível (UV-Vis) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H-RMN) e carbono (¹³C-RMN), sem passar por purificação adicional.

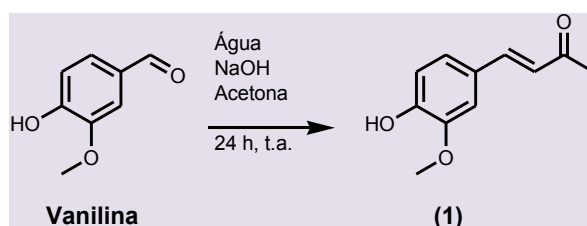


Figura 3. Esquema da síntese do derivado **1** a partir da vanilina empregando a reação de condensação aldólica

O derivado **2** foi preparado utilizando o derivado **1** como matéria-prima e de acordo com a metodologia de esterificação de fenóis descrita em Menegatti e Colaboradores (2001) (Figura 4).⁸ Em um balão de reação foi misturado 0,2 g de derivado **1**, 10 mL de acetato de etila (Dinâmica®), 0,8 mL de piridina (Vetec®) e 0,4 mL de anidrido acético (Vetec®). A mistura foi fechada, agitada manualmente e deixada reagindo à temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, a mistura reacional foi

vertida sobre 25 mL de uma solução aquosa levemente ácida de H₂SO₄. Em seguida, procedeu-se com uma extração líquido-líquido utilizando acetato de etila (2 x 10 mL). A fase orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄ anidro e posta para evaporar na temperatura ambiente. O produto amarelado foi purificado por recristalização com etanol comercial 46° GL até obter um sólido bege claro. Após secagem, o derivado **2** foi caracterizado usando as mesmas técnicas descritas na síntese do derivado **1**.

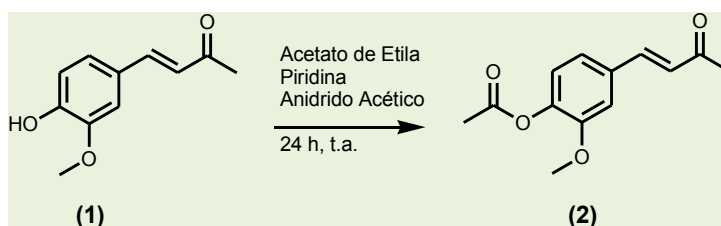


Figura 4. Síntese do derivado **2** a partir do derivado **1** empregando a reação de esterificação de fenóis

2.2. Obtenção das formulações

O procedimento de obtenção das formulações foram os mesmos para as substâncias que tiveram o FPS determinado (vanilina, derivado **1**, derivado **2** e benzofenona-3). Neste procedimento todas as formulações foram preparadas contendo o composto ativo na concentração de 5,0 % (m/m). Desta forma, a massa de 50 mg de cada substância foi levigada em 100 mg de propilenoglicol sob agitação manual. Em seguida, foi adicionado 850 mg de creme Polawax® (uma base comercial de protetor solar), sendo a formulação obtida homogeneizada sob agitação manual. Tais preparações foram denominadas de formulações FV, F1, F2 e FB. Também foi preparada uma formulação "de branco", contendo apenas 150 mg de propilenoglicol e 850 mg de creme base Polawax®. Cabe salientar que a formulação contendo a benzofenona-3 (BFZ-3) foi adotada neste estudo para fornecer um valor de FPS de um filtro químico comercial para fins comparativos.

2.3. Determinação do fator de proteção UVB *in vitro*

Foram preparadas soluções etanólicas a 95 % (v/v) das formulações (FV, F1, F2 e FB) contendo os compostos ativos na concentração inicial de $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L. Considerando que os ativos apresentam massas molares diferentes, a preparação da solução etanólica dos ativos com a concentração almejada para cada formulação teve seu procedimento rigorosamente adaptado do ponto de vista analítico.

As soluções etanólicas foram novamente diluídas com o mesmo solvente por um fator de 10 vezes antes das análises espectrofotométricas. Logo, a concentração final de ativo em todas as soluções etanólicas das formulações FV, F1, F2 e FB foi de $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L.

Leituras espectrofotométricas foram realizadas para as soluções diluídas ($1,0 \times 10^{-4}$ mol/L), nos comprimentos de onda de 290, 295, 300, 305, 310, 315 e 320 nm. As absorbâncias obtidas foram aplicadas ao método de Mansur para as respectivas conversões aos FPS utilizando a Equação 1.⁹

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

Onde, FC refere-se ao fator de correção (fator de diluição, que assume valor 10); EE(λ) refere-se ao efeito eritematogênico da radiação em comprimento de onda específico; I(λ) refere-se à intensidade da radiação solar em cada comprimento de onda específico; e Abs(λ) refere-se à leitura

espectrofotométrica da absorbância da amostra (formulação diluída) em cada comprimento de onda. Cabe salientar que os valores ponderais normalizados em função da ocorrência de eritemas na faixa UVB em cada comprimento de onda, valores resultantes do produto entre os parâmetros

EE(λ) e I(λ), seguem dispostos na Tabela 1.⁹

Tabela 1. Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade de radiação em cada comprimento de onda

λ (nm)	EE(λ) x I(λ)
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,0180

Fonte: Oliveira-Júnior (2015)⁹

3. Resultados e Discussão

3.1. Síntese e caracterização dos derivados

Os produtos de síntese (derivados **1** e **2**) foram caracterizados por ponto de fusão (PF),

cromatografia em camada delgada (CCD), espectrofotometria no ultravioleta-visível (UV-Vis) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H-RMN) e carbono (¹³C-RMN). A Figura 5 mostra o aspecto morfológico dos produtos de síntese obtidos. Os rendimentos reacionais para obtenção dos derivados **1** e **2** foram 85% e 60% respectivamente.



Figura 5. Aspecto morfológico da vanilina e dos derivados **1** e **2** sintetizados

A vanilina, a matéria prima deste trabalho, apresenta-se como um sólido branco, de aspecto cristalino e com cheiro agradável e bem intenso. Seu PF relatado pelo fabricante Sigma-Aldrich® está entre 81-83 °C. Já o derivado **1** apresentou-se como um pó amorfo amarelo de PF experimental entre

122-124 °C, valores concordantes com o relatado por Wang e Colaboradores (2011). Por fim, o derivado **2** mostrou-se como um pó amorfo bege claro, com PF entre 112-114 °C, valores próximos ao relatado por Elias e Colaboradores (1988) (Tabela 2).

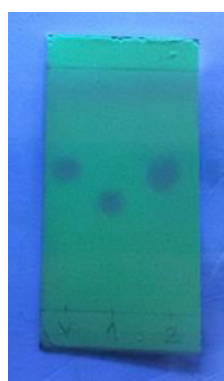
Tabela 2. Características da matéria-prima e dos derivados **1** e **2** sintetizados

Composto	Fórmula	MM	PF	CAS
Vanilina	C ₈ H ₈ O ₃	152,15 g/mol	81-83 °C ^a	121-33-5
Derivado 1	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	192,21 g/mol	123-125 °C ^b	1080-12-2
Derivado 2	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	234,25 g/mol	115-116 °C ^c	55882-90-1

Fonte: ^aSigma-Aldrich¹⁰; ^bWang e Colaboradores (2011)¹¹; ^cElias e Colaboradores (1988)¹²

A caracterização cromatográfica dos derivados **1** e **2** sintetizados mostrou manchas na CCD (Figura 6) com fatores de retenção (Rf) próximos porém, ligeiramente diferentes entre si e entre a matéria-prima de partida (vanilina). Os Rf's calculados da vanilina, derivado **1** e derivado **2**,

considerando a eluição em hexano/acetato de etila 1:1, foram 0,58, 0,45 e 0,55, respectivamente. Uma característica na revelação com iodo é que o derivado **2** cora menos que as demais substâncias existentes na placa.



(a)



(b)

Figura 6. CCD da vanilina e dos derivados **1** e **2** sintetizados usando a mistura de hexano/acetato de etila (1:1) como eluente e revelação em UV (a) iodo (b)

No espectro de UV-Vis da vanilina (Figura 7), a matéria prima do estudo, é possível ver a presença de duas bandas intensas, uma no comprimento de onda de 230 nm (banda K) e uma segunda referente à transição $n \rightarrow \pi^*$ em 310 nm, bandas correspondentes ao sistema de carbonila (C=O) do grupo aldeído em conjugação com o fenol.¹³ Tais bandas refletem uma melhor absorção desta substância na região do UVB.

O derivado **1** exibe duas bandas importantes no UV-Vis, a primeira em 225

nm, semelhante à banda K apresentada pela vanilina, e a segunda banda em 340 nm, sendo resultado de um deslocamento batocrômico da banda da vanilina em 310 nm, em função da transição $n \rightarrow \pi^*$ da cetona α, β -insaturada em conjugação com o fenol. Tal fato gerou um aumento da transição eletrônica em consequência da adição de substituintes que ampliam a conjugação na molécula em relação à vanilina, deslocando a absorção para a região do UVA.¹³

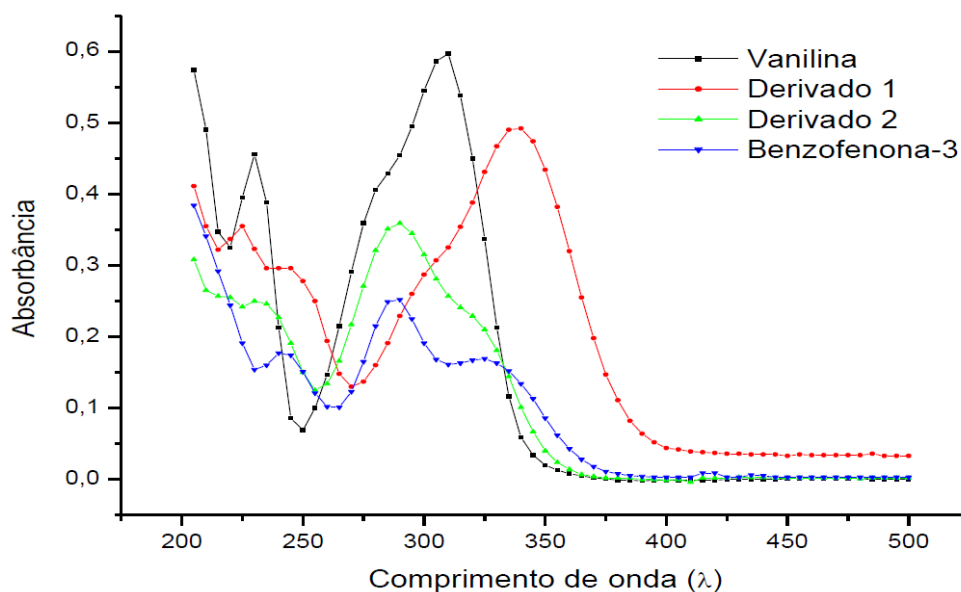


Figura 7. Espectro de varredura UV-Vis da vanilina, derivados **1** e **2** e benzofenona-3 em metanol na concentração de 5,0 mg/L

O espectro de UV-Vis do derivado **2**, assim como de sua matéria prima (derivado **1**), apresenta duas bandas relevantes em decorrência da presença da cetona α,β -insaturada. A primeira é a banda K, que exibe máximo de absorvância em comprimento de onda semelhante (230 nm) aos relatados na vanilina e no derivado **1**. E a segunda banda, com λ máximo em 291 nm, que decorre da presença do grupo acetoxi (OAc) ao invés da hidroxila (OH) presente no derivado **1**, o qual contribui menos no deslocamento batocrômico quando comparado à hidroxila fenólica, por se tratar de um grupo doador de elétrons moderado.

As benzofenonas são uma classe de compostos fotoprotetores da categoria de cetonas aromáticas. A benzofenona-3 apresenta característica lipofílica, sendo também denominada de oxibenzona ou 2-hidroxi-4-metoxi benzofenona.¹⁴ A partir da análise do espectro UV-VIS experimental pode-se observar que a benzofenona-3 apresenta duas bandas com máximo de absorção nos comprimentos de onda de 289 nm e 324 nm, valores concordantes aos

relatado na literatura que são 288 e 325 nm respectivamente.¹⁵

Analisando o espectro de RMN ^1H da Figura 8 é possível observar sinais referentes ao derivado **1** com deslocamentos químicos em δ 9,62 ppm (s, 1H, OH), δ 7,51 ppm (d, 1H, $J = 16,36$ Hz, H_4), δ 7,27 ppm (s, 1H, H_{10}), δ 7,11 ppm (d, $J = 8,23$ Hz, H_6), δ 6,78 ppm (d, $J = 8,23$ Hz, H_9), δ 6,65 ppm (d, 1H, $J = 16,36$ Hz, H_3), δ 3,80 ppm (s, 3H, H_{11}) e em δ 2,27 ppm (s, 3H, H_1). O sinal em δ 3,35 ppm refere-se ao sinal de água incorporada ao solvente (sinal não suprimido). Já o sinal em δ 2,50 ppm refere-se aos hidrogênios do solvente utilizado (DMSO- d_6).

Analisando o espectro de RMN ^{13}C da Figura 9 é possível observar 11 sinais de carbono com deslocamentos químicos em δ 198 ppm (C_2), δ 149 ppm (C_7), δ 148 ppm (C_8), δ 144 ppm (C_4), δ 126 ppm (C_5), δ 125 ppm (C_3), δ 123 ppm (C_{10}), δ 116 ppm (C_9), δ 112 ppm (C_6), δ 56 ppm (C_{11}) e δ 27 ppm (C_1). O pequeno sinal em δ 192 ppm refere-se a alguma impureza presente na amostra. Já o sinal em δ 40 ppm refere-se aos carbonos do solvente utilizado (DMSO- d_6).

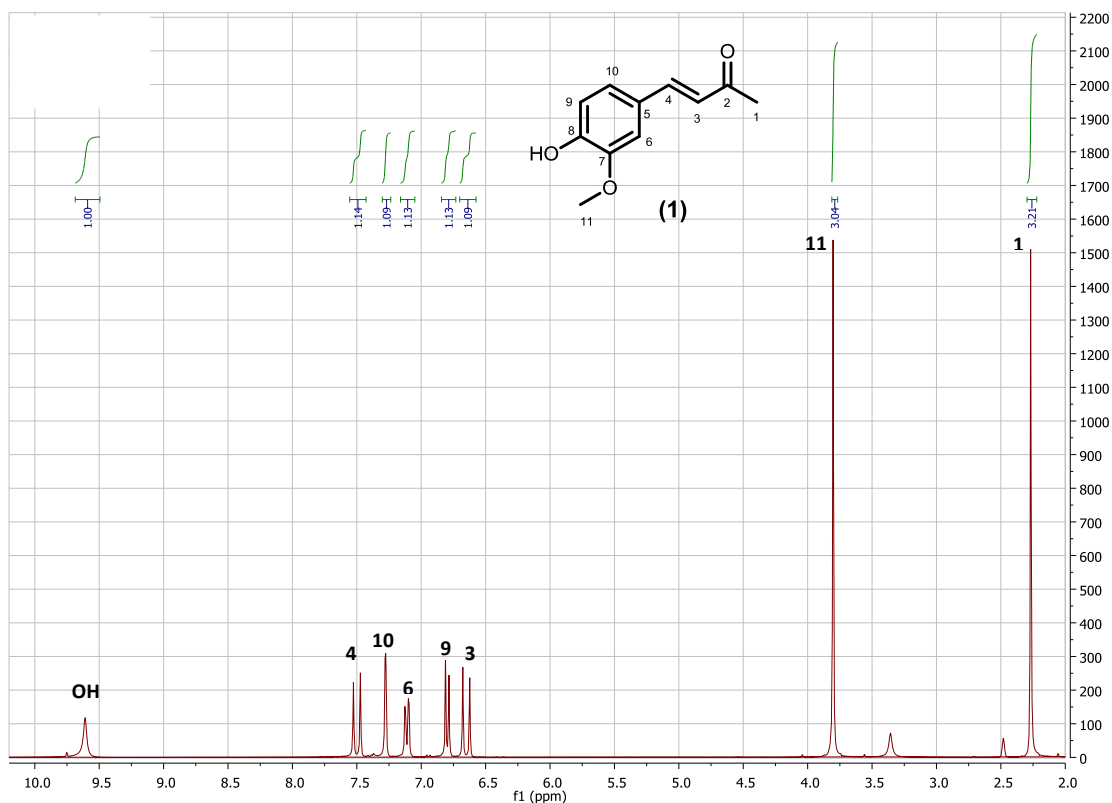


Figura 8. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do derivado 1 em DMSO-d₆

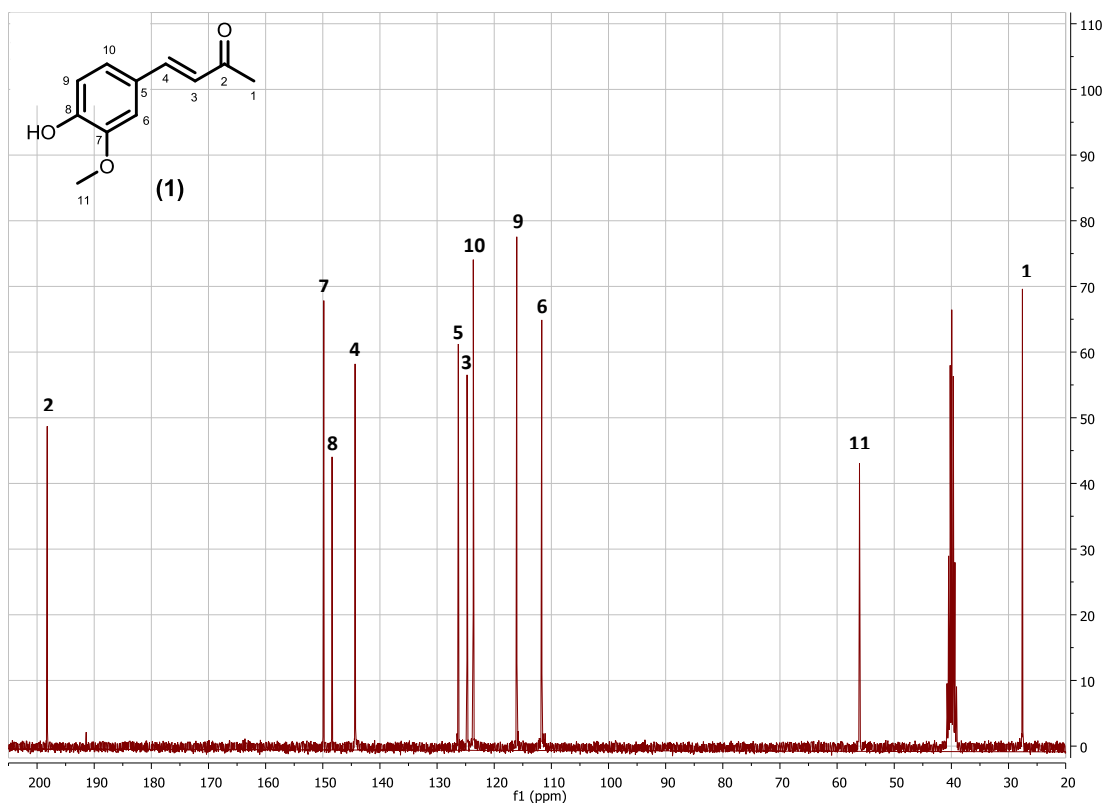


Figura 9. Espectro de RMN ¹³C (400 MHz) do derivado 1 em DMSO-d₆

Analisando o espectro de RMN ^{13}C da Figura 9 é possível observar 11 sinais de carbono com deslocamentos químicos em δ 198 ppm (C_2), δ 149 ppm (C_7), δ 148 ppm (C_8), δ 144 ppm (C_4), δ 126 ppm (C_5), δ 125 ppm (C_3), δ 123 ppm (C_{10}), δ 116 ppm (C_9), δ 112

ppm (C_6), δ 56 ppm (C_{11}) e δ 27 ppm (C_1). O pequeno sinal em δ 192 ppm refere-se a alguma impureza presente na amostra. Já o sinal em δ 40 ppm refere-se aos carbonos do solvente utilizado ($\text{DMSO-}d_6$).

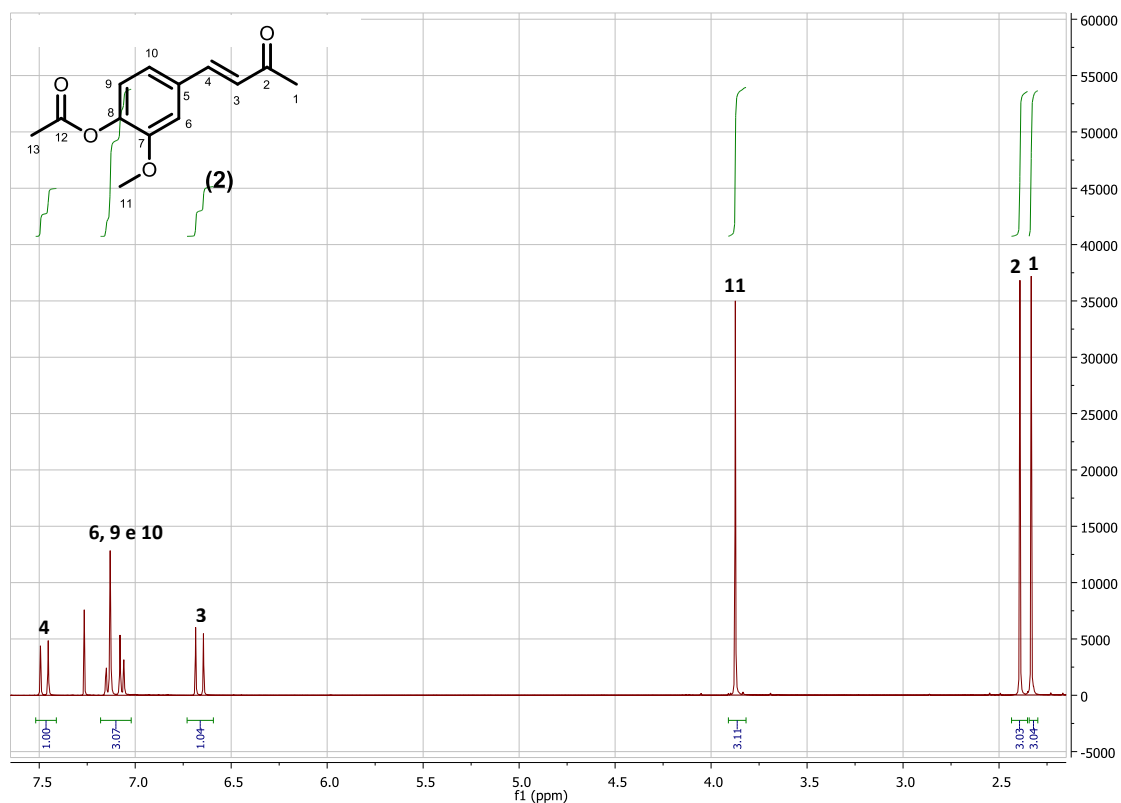


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do derivado 2 em CDCl_3

Analisando o espectro de RMN ^{13}C da Figura 11 é possível observar 13 sinais de carbono com deslocamentos químicos em δ 198 ppm (C_2), δ 168 ppm (C_{12}), δ 151 ppm (C_7), δ 143 ppm (C_4), δ 142 ppm (C_8), δ 133

ppm (C_5), δ 127 ppm (C_3), δ 123 ppm (C_9), δ 121 ppm (C_{10}), δ 111 ppm (C_6), δ 56 ppm (C_{11}), δ 27 ppm (C_1) e δ 21 ppm (C_{13}). O sinal em δ 77 ppm refere-se ao carbono do solvente utilizado (CDCl_3).

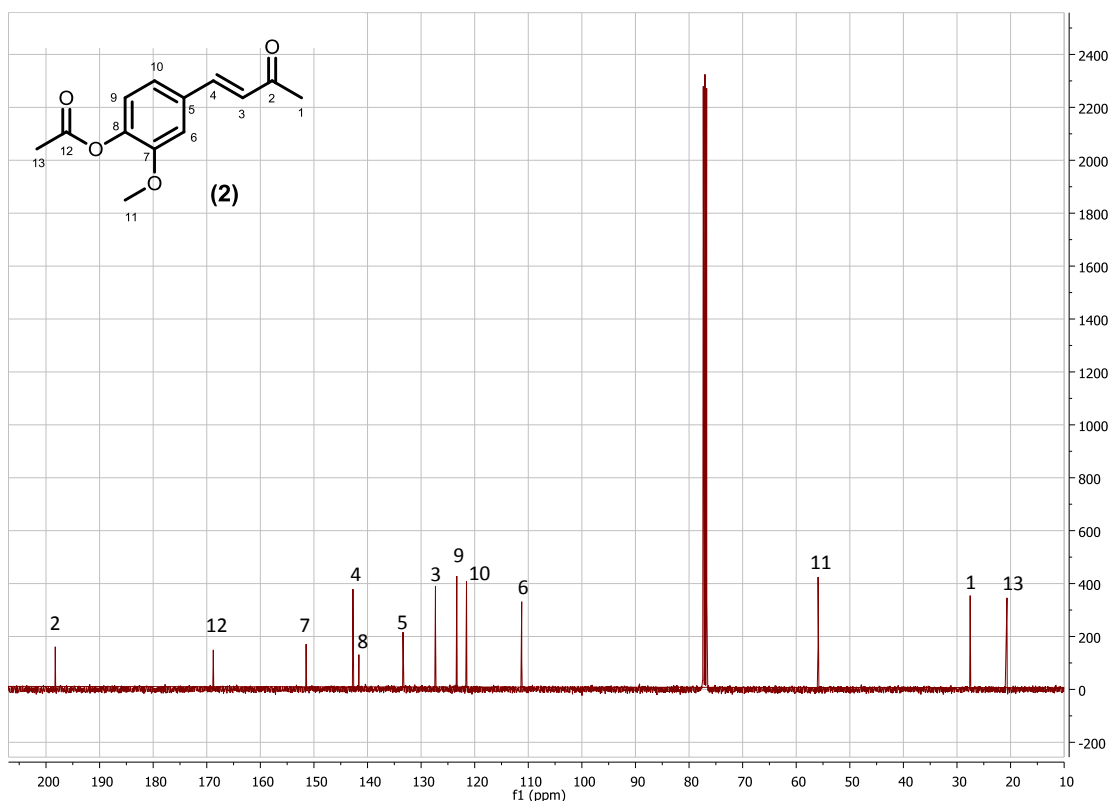


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz) do derivado 2 em CDCl_3

3.2. Determinação da atividade fotoprotetora UVB

Após a incorporação dos ativos cosméticos no creme base Polawax®, as

formulações exibiram colorações diferentes e próximas às apresentadas pelos respectivos filtros químicos que foram incorporados (Figura 12).



Figura 12. Formulações FV (a), F2 (b) e F1 (c) preparadas

As cores das formulações FV e F2 são branco e creme, respectivamente. As formulações apresentaram características organolépticas adequadas, bem como estabilidade físico-química durante a realização dos testes subsequentes. A

formulação F1 apresentou uma coloração amarelo claro, característica que pode ser aproveitada para o desenvolvimento de formulações comerciais de fotoprotetores infantis.

Os FPS das formulações foram determinados de acordo com a metodologia de Mansur *et al.* (1986), sendo esse um procedimento espectrofotométrico de determinação *in vitro* deste parâmetro. A avaliação do FPS de formulações de fotoprotetor aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme a RDC Nº 30 de 1º de Junho de 2012,¹⁶ envolve o aparecimento do eritema na pele, decorrente da exposição à radiação UVB e cuja intensidade é proporcional à dose recebida. Trata-se portanto, de um método *in vivo* de determinação. Segundo Velasco e Colaboradores (2011),¹⁷ a determinação do FPS *in vivo* utilizando voluntários humanos é imprescindível, contudo, deve apenas ser utilizado nas etapas finais do

desenvolvimento de um protetor solar, já que necessita de voluntários, profissionais especializados e apresenta um custo elevado de realização. Assim, o método *in vitro* de Mansur atuaria como um pré-teste, uma forma de identificar compostos orgânicos que possuem uma potencialidade na fotoproteção UV.

Foram preparadas quatro formulações, a primeira contendo a vanilina incorporada (FV), a segunda (F1) e a terceira (F2) contendo os derivados **1** e **2** sintetizados, e a quarta (FB) contendo a benzofenona-3 (BFZ-3), um filtro químico comercial utilizado como substância comparativa neste estudo. Os valores de FPS-UVB obtidos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de FPS-UVB das formulações preparadas

Formulação - Filtro Químico	FPS-UVB ± DP*
FV - Vanilina	9,3 ± 0,5
F1 - Derivado 1	8,5 ± 0,2
F2 - Derivado 2	12,2 ± 0,9
FB - Benzofenona-3	6,9 ± 0,6

*Valores referentes à formulação dissolvida em etanol contendo o filtro químico na concentração de $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L.

A partir dos dados observados na Tabela 3, pode-se afirmar que as formulações contendo vanilina, derivado **1** e derivado **2** apresentam valores diferentes da BFZ-3, apresentando inclusive valores de FPS superiores a este filtro químico comercial. Uma vez que as substâncias avaliadas possuem eficiência de fotoproteção frente à radiação UVB, as mesmas podem ser consideradas filtros químicos promissores.

Apesar da vanilina apresentar valor de FPS relevante, esta substância exibe desvantagens que inviabilizam sua aplicação como filtro químico em formulações para uso tópico. A primeira é o fato da vanilina possuir um forte cheiro de baunilha, o que pode ser considerado um ponto negativo, já que uma

das principais características dos cosméticos são os aspectos organolépticos apresentados pelos mesmos. A segunda desvantagem é o fato da molécula possuir em sua estrutura o grupo funcional aldeído, o qual é bastante reativo, principalmente com grupos aminos presentes nas proteínas de nossa pele, fato que pode causar alterações indesejadas nesse tecido.

O derivado **1** apresentou um valor de FPS superior em relação à BZF-3, mas inferior à molécula de partida (vanilina). A partir da análise do espectro de absorção (Figura 12), pode-se perceber que o candidato a filtro químico apresenta boa absorção da radiação UVB, fato comprovado pelo seu significativo FPS. O candidato analisado apresenta um

amplo espectro de absorção (300 a 370 nm), mas com absorção principalmente na região UVA com $\lambda_{\text{máx}}$ em 340 nm. Fatores que pressupõem que o mesmo deve apresentar principalmente elevada fotoproteção para essa região do espectro, que também é considerada prejudicial para a saúde. Na literatura existem diversos relatos de síntese de novos candidatos a filtros químicos que apresentam atividade semelhante à apresentada pelo derivado **1**, ou seja, com absorção principalmente na região UVA.

Nascimento e Colaboradores (2014)⁶ relataram a síntese de dois candidatos a filtros químicos obtidos pela transesterificação enzimática do ferulato de etila com o óleo da semente de soja. Neste procedimento foram obtidos monoacilgliceróis e diacilgliceróis, sendo que os mesmos apresentam uma estrutura química semelhante à apresentada pelo derivado **1**, e ambos mostraram ser ótimos absorvedores de radiação UVA (Figura 13).

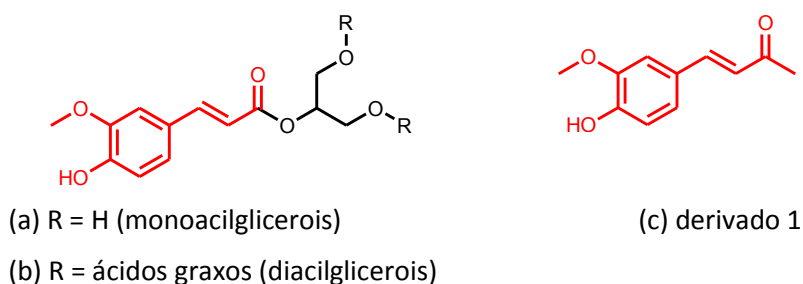


Figura 13. Filtros químicos absorvedores de radiação UVA. Legenda: (a) monoacilgliceróis, (b) diacilgliceróis e (c) derivado **1**. Fonte adaptada de: Nascimento e Colaboradores (2014)⁶

Por fim, a molécula que apresentou melhor atividade fotoprotetora nas condições experimentais do estudo foi o derivado **2**, pois seu valor de FPS foi maior em relação às demais moléculas analisadas, inclusive superior ao FPS da BFZ-3, que foi o parâmetro de comparação neste estudo. A molécula apresentou também um amplo espectro de absorção (260 a 340 nm), compreendida principalmente na região UVB, com $\lambda_{\text{máx}}$ em 290 nm, característica que pode ser visualizada na Figura 14.

A partir dos dados analisados pode-se afirmar que tanto o derivado **1** quanto o derivado **2** podem ser considerados candidatos a futuros filtros químicos para protetores solares. No entanto, estudos mais detalhados quanto a fotoproteção utilizando metodologias *in vivo* e as características de seus fotoprodutos de degradação são exigidas pelos órgãos fiscalizadores e devem ser realizadas, para que o FPS *in vivo* seja determinado. Deve-se também aplicar metodologias para avaliar a toxicidade dos derivados, comprovando se os mesmos são

seguros para uso tópico como ativos de protetores solares.^{16,18}

Somado a isso, já são relatadas na literatura reações alérgicas e dermatites de contato causadas pelo uso da benzofenona-3, um dos filtros químicos orgânicos mais utilizados no mercado.¹⁹ Tal fato serve de estímulo para a descoberta de novos filtros químicos que sejam eficazes e mais seguros do ponto de vista toxicológico. Assim, a busca por novos agentes fotoprotetores é um dos campos de pesquisa que mais crescem na área cosmética, fato comprovado pelo significativo número de publicações sobre o assunto e novas solicitações de patentes tanto para formulações inovadoras quanto para novos ativos que estão sendo sintetizados e avaliados como candidatos promissores a fotoprotetores.

Desse modo, tanto o derivado **1** quanto o derivado **2** podem ser considerados grandes promissores a filtros químicos para protetores solares, na qual o derivado **1** pode conferir, provavelmente, uma maior fotoproteção na região UVA, não avaliada

nestes trabalho porém suposta em razão da região do espectro UV-Vis ocupada por sua banda de absorção, e o derivado **2** um absorvedor eficiente de radiação UVB.

4. Conclusão

O presente trabalho mostrou a síntese e a avaliação da atividade fotoprotetora de dois compostos candidatos a tornarem-se novos filtros químicos de radiação UVB empregando-se metodologias reacionais clássicas e reprodutíveis, com bons rendimentos, e utilizando reagentes de baixo custo e fácil aquisição. Ambos os filtros químicos sintetizados apresentaram atividade química de fotoproteção UVB superiores ao da benzofenona-3, que é atualmente um dos filtros químicos utilizados em algumas formulações de protetores solares disponíveis no mercado. Em razão disto, o emprego de tais substâncias em protetores solares é promissor, e tal fato pode contribuir para o aumento do número de ativos disponíveis com comprovada atividade fotoprotetora.

Referências Bibliográficas

- ¹ Guaratini, T.; Callejon, D. R.; Pires, D. C.; Lopes, J. N. C.; Lima, L. M.; Neto, D. G.; Sustovich, C.; Lopes, N. P. Fotoprotetores derivados de produtos naturais: perspectivas de mercado e interações entre o setor produtivo e centros de pesquisa. *Química Nova* **2009**, *32*, 717. [CrossRef]
- ² Dutra, E. A.; Oliveira, D. A. G. C.; Kedor-Hackmann, E. R. M.; Santoro, M. I. R. M. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2004**, *40*, 381. [CrossRef]
- ³ Balogh, T. S.; Pedriali, C. A.; Baby, A. R.; Velasco, M. V. R.; Kaneko, T. M. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **2011**, *86*, 732. [CrossRef]
- ⁴ Kumar, R.; Sharma, P. K.; Mishra, P. S. Review on the Vanillin derivatives showing various Biological activities. *International Journal of PharmTech Research* **2012**, *4*, 266. [Link]
- ⁵ Dausch, A.; Pastore, G. Obtenção de vanilina: oportunidade biotecnológica. *Química Nova* **2005**, *28*, 642. [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 Murtinho, D. M. B.; Serra, M. E. S.; Pineiro, M. Síntese de fotoprotetores e sua imobilização em poli(metacrilato de metilo): um projeto integrado de química orgânica, química de polímeros e fotoquímica. *Química Nova* **2010**, *33*, 1805. [CrossRef]
- ⁸ Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. A importância da síntese de fármacos. *Química Nova na Escola* **2001**, *3*, 16. [Link]
- ⁹ Oliveira-Junior, R. G.; Souza, G. R.; Guimarães, A. L.; Oliveira, A. P.; Araújo, C. S.; Silva, J. C.; Pacheco, A. G. M.; Lima-Saraiva, S. R. G.; Rolim, L. A.; Neto, P. J. R.; Castro, R. N.; Almeida, J. R. G. S. Photoprotective, antibacterial activity and determination of phenolic compounds of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae) by high performance liquid chromatography-diode array detector (HPLC-DAD) analysis. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2015**, *9*, 576. [Link]
- ¹⁰ Sítio Brasileiro da Empresa Sigma-Aldrich. A Part of Merck. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/v1104?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 29 junho 2016.
- ¹¹ Wang, Y.; Huang, W.; Chen, S.; Chen, S. H.; Wang, S. Structure and tyrosinase inhibition of natural phenols derivatives. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* **2011**, *20*, 235. [CrossRef]
- ¹² Elias, G.; Rao, M. N. A. Synthesis and antiinflammatory activity of substituted (E)-4-phenyl-3-buten-2-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, *23*, 379. [CrossRef]

- ¹³ Silverstein, M. R.; Bassler, C. G.; Morrill, C. T. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, 3a. ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1979.
- ¹⁴ Nedorost, S. T. Facial erythema as a result of benzophenone allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2003**, *49*, 259. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Lorca, B. S. S. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2012. [[Link](#)]
- ¹⁶ Brasil, Ministério da Saúde, ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RDC 30, de 01/06/2012, MS: Brasília, 2012. [[Link](#)]
- ¹⁷ Velasco, M. V. R; Balogh, T. S; Pedriali, C. A; Sarruf, F. D; Pinto, C. A. S. O; Kaneko, T. M; Baby, A. R. Novas metodologias analíticas para avaliação da eficácia fotoprotetora (*in vitro*) - revisão. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* **2011**, *32*, 27. [[Link](#)]
- ¹⁸ Brasil, Ministério da Saúde, ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RDC 211, de 14/07/2005, Anexo III, MS: Brasília, 2015. [[Link](#)]
- ¹⁹ Cabral, L. D. D. S; Pereira, S. D. O; Partata, A. K; Filtros solares e fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil. *Revista Científica do ITPAC* **2011**, *4*, 90. [[Link](#)]