

Síntese e estudo da fotoestabilidade de derivados azalactônicos encapsulados em β -ciclodextrina.

M. F. da Rosa*, F. C. Savariz

GIPeFEA – Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Fotoquímica e Eletroanalítica Ambiental
Química / CECE / Unioeste – CEP 85903-000, Toledo (PR), Brasil.

*mauriciorosa@unioeste.br

RESUMO: Neste trabalho foram sintetizados 12 derivados azalactônicos pela metodologia clássica de Plöchl-Erlenmeyer. Destes, um foi avaliado quanto a fotoestabilidade em solução por meio de experimentos de fotodegradação utilizando agentes encapsulantes e diferentes solventes. Para a irradiação das amostras foi empregada uma lâmpada de mercúrio de 80W. Os resultados mostram que a fotodegradação do corante ocorre muito mais rapidamente em solventes polares e que o agente encapsulante é fundamental na sua fotoestabilidade.

Palavras-chave: azalactonas; fotodegradação; ciclodextrinas.

Introdução

As azalactonas são compostos heterocíclicos (Figura 1) conhecidos desde o século XIX e preparados pelo método clássico conhecido como síntese de Plöchl-Erlenmeyer, em homenagem aos seus descobridores [1a-b].

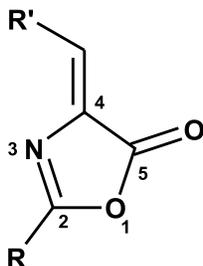


Figura 1 – Fórmula estrutural das azalactonas com o sistema de numeração.

O procedimento experimental mais comum de preparação de tais compostos é via reação entre um derivado N-derivado da glicina (ou qualquer outro aminoácido) e um aldeído, utilizando anidrido acético como solvente e acetato de sódio como catalisador (Figura 2).

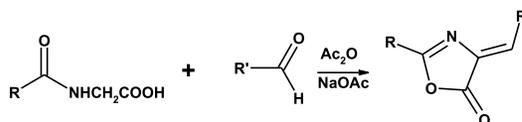


Figura 2 – Rota sintética das azalactonas

A aplicação de derivados azalactônicos é vasta, podendo ser utilizados como fluoróforos para o reconhecimento de proteínas e peptídeos [2], imobilizadores de enzimas [3], sensores fluorescentes de glicose [4], intermediários em síntese [5a-c], indicadores fluorescentes de pH em filmes poliméricos [6a] ou em matrizes sol-gel [6b], indicadores fluorescentes imobilizados em polímeros de íons Fe^{3+} [7], formação de complexos metálicos [8], complexos de transferência de carga [9a-b], geradores de segunda harmônico [10], entre outras.

Tendo em vista as propriedades emissivas destas moléculas, cogitou-se na utilização desta família de compostos como corantes para lasers. Corantes para lasers são moléculas orgânicas que, após serem eletronicamente excitadas, retornam ao estado fundamental emitindo radiação laser. A vantagem dos corantes sobre as outras fontes de

emissão inclui a possibilidade de modulação do comprimento de onda da irradiação laser sob uma larga faixa espectral, um alto coeficiente de amplificação da luz emitida pelo meio ativo e a possibilidade de obter radiação em multibandas [11]. A aplicação de lasers de corantes na ciência é vasta, principalmente na medicina [12a-b]. Um corante produz emissão estimulada de luz (laser) na faixa espectral de sua fluorescência, logo para que um corante emita é necessário que ele seja promovido ao seu estado excitado por outra fonte de excitação. Desta forma é conveniente que o corante utilizado possua razoável fotoestabilidade, pois caso contrário a emissão cessará em curto espaço de tempo (*photobleaching*). Uma das formas de se alterar a reatividade de alguns compostos é trabalhar com suportes sólidos ou estruturas supramoleculares que possuam nanocavidades. Dentre estas as ciclodextrinas são as que mais se destacam, tanto pela sua acessibilidade quanto à facilidade de manuseio.

Ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos que contêm 6 (α), 7 (β) ou 8 (γ) unidades de glicopirranose formando uma estrutura toroidal com ambas extremidades abertas e cujos diâmetros internos são 5,7 Å, 7,8 Å e 9,5 Å respectivamente [13] (Figura 3).

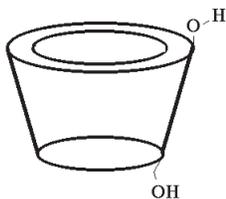


Figura 3 – Representação esquemática da estrutura da ciclodextrina

Esta característica estrutural permita a entrada de moléculas em seu interior através de uma interação hóspede-hospedeiro (*guest-host*) [13] e esta complexação, ou encapsulamento, apresenta uma variedade de aplicações industriais [14], principalmente nas áreas farmacêutica e de alimentos. Por exemplo, fármacos pouco solúveis em água podem ter sua solubilidade aumentada por este procedimento, uma vez que o interior da cavidade por ser hidrofóbica terá maior interação

com o fármaco, e seu exterior de características hidrofílicas interagirá com a água. Além disto, alguns trabalhos mostram que o emprego de agentes encapsulantes aumenta a fotoestabilidade de compostos em solução [15a-c]. entretanto poucos exemplos foram encontrados na literatura sobre o emprego de complexos de inclusão com β -CD como corantes para lasers [16a-c].

O objetivo deste trabalho é verificar a influência do solvente e de agentes encapsulantes na fotoestabilidade destes compostos, avaliando-se a potencial utilização dos mesmos como corantes para lasers.

Procedimento Experimental

Os pontos de fusão foram determinados empregando-se um aparelho de ponto de fusão Fisatom 430D. Os espectros de absorção foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Shimadzu UV-1601PC. Todos os solventes utilizados eram grau analítico e forma usados como recebidos. Como fonte de irradiação empregou-se uma lâmpada de mercúrio de 80W, conforme descrito em trabalho anterior [17]. Todas as amostras irradiadas tinham concentração de 5×10^{-4} mol. L⁻¹. Foi empregada a metodologia sintética descrita por Carter [18], baseada na síntese de Plöchl-Erlenmeyer apresentada a seguir:

1) Síntese do ácido hipúrico (AH) (*N*-benzoilglicina) [19]

Em um erlenmeyer de 100 mL foram solubilizados 5g de glicina (66,6 mmols) em 50 mL de NaOH 10%. Em seguida foi adicionado em pequenas porções com agitação vigorosa 10,8 g (9,0 mL – 76,8 mmols) de cloreto de benzoíla. A solução resultante foi vertida em um béquer de 250 mL, que já continha água e gelo, e foi adicionado gota a gota HCl concentrado até a indicação de pH = 2 em papel indicador universal. O sólido obtido foi lavado com água fria em abundância, fervido com CCl₄ para eliminação do ácido benzóico residual, filtrado e recristalizado em etanol:água (1:1). O rendimento da reação foi de 60% (PF: 186-189 °C – lit. 187 °C [19]).

2) Síntese da (4Z)-4-benzilideno-2-fenil-1,3-oxazol-5-(4H)-ona (AZA0)

Em um balão de 100 mL foram reunidos 1g de AH (5,6 mmols), 1g de acetato de sódio (17,2 mmols), 1 mL de benzaldeído (9,8 mmols) e 10 mL de anidrido acético (90,7 mmols). Esta mistura foi aquecida e agitada por 2 horas, mantendo-se a temperatura não superior a 80 °C neste período. Após o resfriamento da solução foram adicionados 20 mL de etanol e a mistura foi deixada sob refrigeração (*freezer*) por 12 horas. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água e etanol gelado. O produto obtido foi recristalizado em tolueno, obtendo-se cristais em forma de agulhas de coloração amarela pálida. O rendimento da reação foi de 35% (PF: 164-167 °C – lit. 165 °C [10]).

Este foi o procedimento geral empregado na síntese de todos os outros derivados azalactônicos.

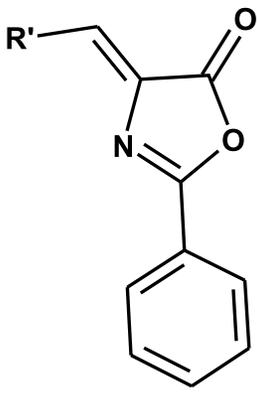
3) Preparação das amostras para irradiação sem β -CD

Prepara-se inicialmente 25 mL de uma solução-mãe de AZA2 em clorofórmio de

concentração 5×10^{-3} mol L⁻¹. Desta solução retiram-se alíquotas de 0,1 mL que são transferidas para balões volumétricos de 10 mL. Deixa-se o solvente evaporar e então completa-se o volume com o solvente adequado. A solução é submetida ao ultrassom por 15 minutos para completa solubilização do sólido e a eliminação do oxigênio da amostra.

4) Preparação das amostras para irradiação com β -CD

Prepara-se 25 mL de uma solução 5×10^{-3} mol L⁻¹ de β -CD (0,14185 g) em acetona ou clorofórmio. Desta solução retira-se uma alíquota de 1,0 mL e transfere-se para um balão volumétrico de 10 mL. Transfere-se para o mesmo balão uma alíquota de 0,1 mL de AZA2 em clorofórmio. Agita-se a solução resultante e deixa-se o solvente evaporar. Completa-se o volume com isopropanol e submete-se a solução ao ultrassom. Este procedimento foi feito somente com isopropanol devido a insolubilidade da β -CD em hexano.

	AZA	R'	PF (°C)	PF (°C) [lit.]
	0	fenil	164-7	165-6 [10]
1	4-hidroxifenil	175-9*	144 [20]	
2	4-(N,N-dimetilamino)fenil	210-2	214-5 [20]	
3	2-furil	168-70	173 [21]	
4	2-hidroxifenil	134-6*	-	
5	3,4-dimetoxifenil	149-50	151-2 [22]	
6	2-indolil	200-2*	-	
7	2-hidroxi-3,5-di- <i>t</i> -butilfenil	55-7	-	
8	4-nitrofenil	240-2	246-7 [10]	
9	4-fluorofenil	174-6	176-7 [10]	
10	4-metoxifenil	155-9	159-61 [10]	
11	3-hidroxi-4-metoxifenil	155-8	158 [23]	

* derivados acetilados

Tabela 1 – Derivados azalactônicos sintetizados.

Resultados e discussão

Até o momento foram sintetizados 13 derivados azalactônicos. Todos foram purificados por recristalizações sucessivas e caracterizados por ponto de fusão e espectros de infravermelho (Tabela 1).

Por apresentar o maior número de citações na literatura [4,6,7,24] o derivado identificado como **AZA2** [4Z)-4-[4-(*N,N*-dimetilamino)-benzilideno]-2-fenil-1,3-oxazol-5-(4*H*)-ona] foi escolhido para este estudo inicial. Para se determinar a fotoestabilidade deste composto em solução, e verificar a influência do solvente no processo fotodegradativo, este derivado foi irradiado em solução de hexano ou isopropanol, utilizando-se uma lâmpada de mercúrio de 80 W.

A fotodegradação da **AZA2** foi acompanhada pelos respectivos espectros de absorção em função do tempo de irradiação. Verifica-se que em solventes apolares (Figura 4) esta reação ocorre muito mais lentamente do que em solventes polares (Figura 5). Na Figura 5, observa-se ainda a presença de um ponto isosbético em torno de 270 nm.

Considerando-se uma cinética de pseudo-primeira ordem, o gráfico de $\ln(I_0/I)$ vs tempo deve apresentar uma dependência linear e o coeficiente angular da reta fornece a constante de velocidade aparente (k_{ap}) do processo. Para a amostra em hexano verifica-se um ótimo ajuste linear ($R^2 = 0,995$), cujo coeficiente angular fornece $k_{ap} = 8 \times 10^{-4} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (Figura 6A). A Figura 6B mostra o mesmo procedimento para a amostra em isopropanol e

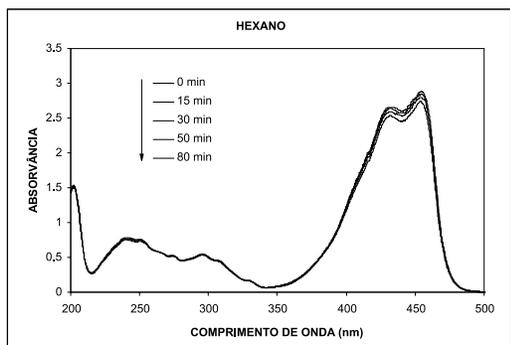


Figura 4 – Espectros de absorvância em função do tempo de irradiação da AZA2 em hexano ($5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

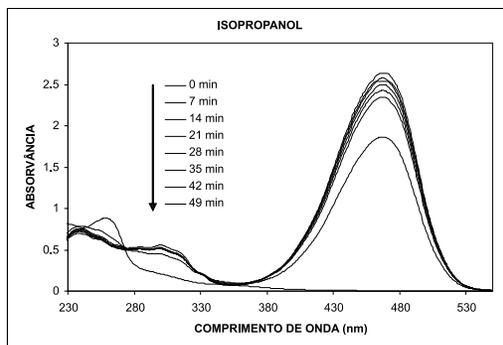


Figura 5 – Espectros de absorvância em função do tempo de irradiação da AZA2 em isopropanol ($5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

observa-se que, para os 35 minutos iniciais do experimento, a amostra apresenta razoável dependência linear, apesar do ajuste obtido não ter sido tão bom quanto o anterior ($R^2 = 0,9702$). O coeficiente angular da melhor reta para este intervalo é 3×10^{-3} , sendo este então considerado o valor de k_{ap} ($\text{L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$).

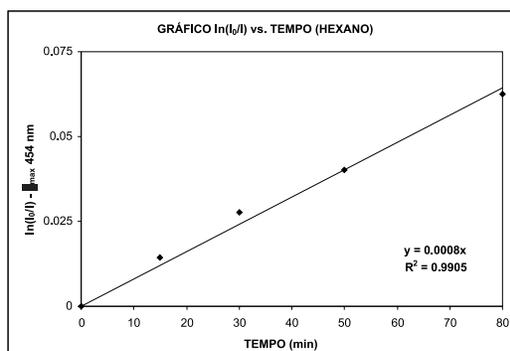


Figura 6A – Gráfico da absorvância normalizada $\ln(I_0/I)$ vs tempo para AZA2 em hexano.

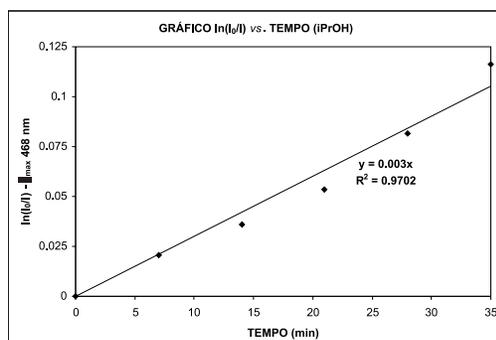


Figura 6B – Gráfico da absorvância normalizada $\ln(I_0/I)$ vs tempo para AZA2 em isopropanol.

Considerando-se agora que a fotodegradação da AZA2 em isopropanol ocorre segundo uma cinética de segunda ordem ($d[AZA2]/dt = -k[AZA2]^2$) e fazendo-se o gráfico $1/I$ vs tempo, verifica-se que o ajuste não é muito diferente do obtido para a cinética de primeira ordem (Figura 7A). Colocando-se no gráfico todos os pontos experimentais obtém-se um excelente ajuste da curva para um comportamento exponencial (Figura 7B), entretanto neste observa-se que o erro do valor pré-exponencial (A) é maior do que o valor do parâmetro empregado para o ajuste.

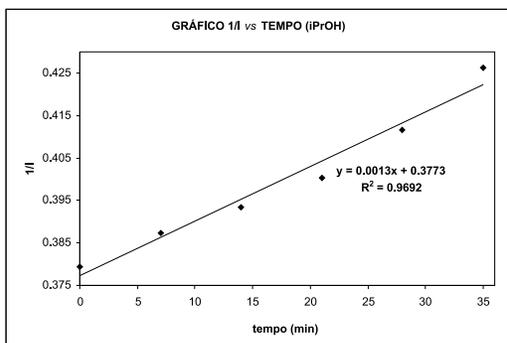


Figura 7A – Gráfico do recíproco da absorvância ($1/I$) vs tempo para AZA2 em isopropanol.

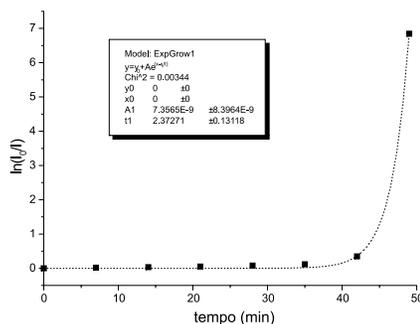


Figura 7B – Ajuste exponencial do gráfico da absorvância normalizada $\ln(I_0/I)$ vs tempo para AZA2 em isopropanol.

Desta forma fica evidente que a cinética de fotodegradação da AZA2 em isopropanol não segue uma cinética simples, cabendo maiores investigações sobre o processo.

Para se verificar a influência de agentes

encapsulantes sobre o comportamento fotoquímico do corante, repetiu-se o experimento anterior adicionando-se β -CD à solução. Na Figura 8 é apresentado o espectro de absorção em função do tempo de irradiação da AZA2 em isopropanol com emprego de β -CD. Observa-se claramente que a presença de β -CD aumenta consideravelmente o tempo de vida do corante submetido a irradiação. Pelo coeficiente angular do gráfico $\ln(I_0/I)$ vs tempo (Figura 9) para o experimento com β -CD determinou-se a constante de velocidade da reação como sendo $k = 4 \times 10^{-4} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$, ou seja, um valor dez vezes menor do que o calculado para o experimento sem β -CD.

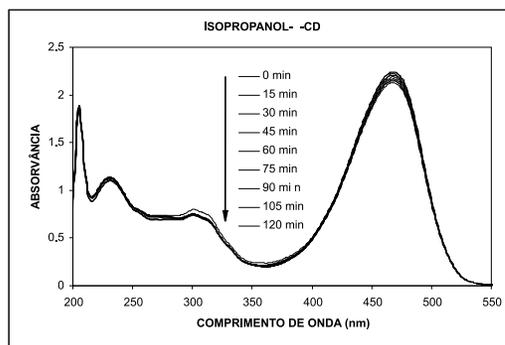


Figura 8 – Espectros de absorção da AZA2 em isopropanol com adição de β -CD.

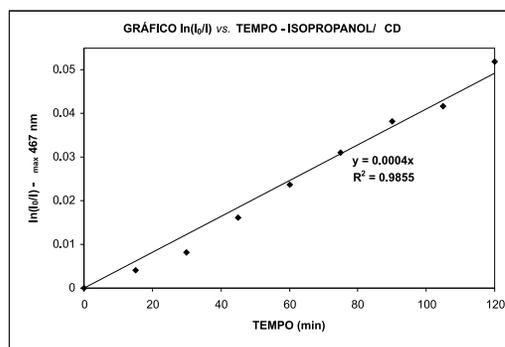


Figura 9 – Gráfico da absorvância normalizada $\ln(I_0/I)$ vs tempo para AZA2 em isopropanol com β -CD.

Em função dos resultados apresentados podemos concluir que o solvente afeta a velocidade de degradação do corante submetido à irradiação. Uma hipótese para a degradação mais rápida em isopropanol está relacionada a uma possível transferência de hidrogênio do solvente para o soluto no estado excitado [25]. Esta hipótese é favorecida quando verifica-se o comportamento fotoquímico na presença de agentes encapsulantes, pois neste caso observa-se maior estabilidade do corante frente a irradiação. Isto ocorre porque, uma vez encapsulado, o soluto tem pouco contato com o solvente, sendo, portanto, a transferência de hidrogênio minimizada. Claramente estes não são os únicos processos atuando no sistema, pois de outra forma não seria observado a fotodegradação do corante em solução com solvente apolar. Como a faixa espectral da lâmpada utilizada no experimento é larga, tendo também emissão na região do ultravioleta, radiações desta ordem são suficientemente energéticas para quebrar ligações e provocar a degradação do corante.

Conclusões

Dos doze derivados azalactônicos sintetizados um deles foi estudado quanto ao seu

comportamento fotoquímico frente a irradiação com uma lâmpada de mercúrio de 80W. Determinou-se que a constante de velocidade para o processo fotodegradativo em solvente apolar (hexano) era de $8 \times 10^{-4} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$, enquanto que em solvente polar prótico (isopropanol) esta era de $3 \times 10^{-3} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$, evidenciando a influencia do solvente no mecanismo de fotodegradação. A presença de agentes encapsulantes reduz esta constante de velocidade para $4 \times 10^{-4} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$, mostrando que tais agentes podem contribuir significativamente para ao maior tempo de vida destes compostos quando submetidos a irradiação contínua. Um estudo mais detalhado sobre os fotoprodutos formados está sendo realizado.

Agradecimentos

Ao Fundo Paraná convênio 04/01. A Leonice Bezerra e ao DQI/IQ/UFRJ pelos espectros de FT-IR.

Recebido em: 08/07/2005

Aceito em: 16/09/2005

M. F. da Rosa, F. C. Savariz. Synthesis and photostability studies of azlactone derivatives encapsulated in β -cyclodextrin.

ABSTRACT: In this work 12 azlactone derivatives were synthesized using the classical Plöchl-Erlenmeyer methodology. One of them was evaluated in respect of its photostability in solution using solvents with different polarities and with addition of encapsulating agents. The photodegradation experiments were done using a 80W mercury lamp as source of light. The results show faster dye degradation in polar media, but when encapsulating agents is present this photodegradation is lowered.

Key words: azlactones; photodegradation; cyclodextrin.

Referências

- [1] a) A. Plöchl, Ber. 16, (1883) 2815; b) E. Erlenmeyer, Ann. 275 (1893) 3.
- [2] G. Kóczán, G. Csík, A. Csámpai, E. Balog, S. Bosze, P. Sohár, F. Hudecz., Tetrah. 57 (2001) 4589.
- [3] S. M. Heilmann, G. J. Drtina, L. C. Haddad, J. K. Rasmussen, B. N. Gaddam, J. J. Liu, R. T. Fitzsimons, D. D. Fansler, J. R. Vyvyan, Y. N. Yang, T. J. Beauchamp, J. Mol. Cat. B 30(1) (2004) 33.
- [4] K. Ertekin, S. Cinar, T. Aydemir, S. Alp, Dyes & Pigm. 67 (2005) 133.

- [5] a) R. Huisgen H. Gotthardt, H. O. Bayer, Angew. Chem. Int. Engl. Ed. 3(2) (1964) 135; b) M. Hashimoto, M. Sugiura, S. Terashima., Tetrah. 59 (2003) 3063; c) H. Joshi, P. Upadhyay, D. Karia, A. J. Baxi, Eur. J. Med. Chem. 38(9) (2003) 837.
- [6] a) K. Ertekin, S. Alp, C. Karpire, B. Yenigül, E. Henden, S. Içli., J. Photochem. Photobiol. A 137 (2000) 155; b) K. Ertekin, C. Karapire, S. Alp, B. Yenigül, S. Içli, Dyes & Pigm. 56(2) (2003) 125.
- [7] G. Ozturk, S. Alp, K. Ertekin, Dyes & Pigm. (2005),

no prelo (artigo acessado no sítio www.sciencedirect.com em 25 de novembro de 2005).

- [8] I. S. Ahmed & E. H. El-Mossalamy, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* 70(2) (2003) 679.
- [9]a) E. H. El-Mossalamy, A. S. Amin, *Microchem. J.*, 52 (1995) 263; b) E. H. El-Mossalamy, A. S. Amin, A. A. Khalil, *Spectrochim. Acta A* 58 (2002) 67.
- [10] M. Kitazawa, R. Higuchi, M. Takahashi, T. Wada, H. Sasabe, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 14784.
- [11] B. M. Uzhinov & S. I. Druzhinin, *Rus. Chem. Rev.* 67(3) (1998) 123.
- [12]a) S. R. Tan & W. D. Tope, *J. Am. Acad. Dermat.* 51(4) (2004) 592; b) S. R. Tan, A. Bialostocki, J. R. Armstrong, *Brit. J. Plastic Surg.* 57(4) (2004) 303; J.-L. Michel, C. Grogard, G. Toubel, H. Cartier, T. Fusade, D. Perrin, *Med. Laser Appl.* 19(3) (2004) 136.
- [13] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743.
- [14] A. R. Hedges, *Chem. Rev.* 98 (1998) 2035.
- [15]a) R. Guether & M. V. Reddington, *Tetrah. Lett.* 38(35) (1997) 6167; b) J. Mielcarek & E. Daczowska *J. Pharm. Biomed. Anal.* 21(2) (1999) 393; c) M. A. Bayomi, K. A. Abanumay, A. A. Al-Angary, *Int. J. Pharm.* 243(1-2) (2002) 107; d) H. H. Tønnesen, M. Másson, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.* 244(1-2) (2002) 127; e) R. Pomponio, R. Gotti, J. Fiori, V. Cavrini, P. Mura, M. Cirri, F. Maestrelli, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 35(2) (2004) 267.
- [16]a) I. R. Politzer, K. T. Crago, T. Hampton, J. Joseph, J. H. Boyer, M. Shah, *Chem. Phys. Lett.* 159(2-3) (1989) 258; b) Y. Degani & I. W. Y. Haas, *Chem. Phys. Lett.* 104(5), (1984) 496; c) V. K. Indirapriyadarshini, P. Karunanithi, P. Ramamurthy, *Langmuir* 17(13) (2001) 4056.
- [17] R. A. Bariccatti, M. F. Rosa, J. D. S. Oliveira, *Eclat. Quim.* 29(2) (2004) 15.
- [18] H. E. Carter, *Org. React.* 3 (1946) 198.
- [19] A. I. Vogel, *Química Orgânica Qualitativa vol.2*, Ao Livro Técnico, Rio de Janeiro, 2ª edição, 1973. p.619.
- [20] S. Içli, H. Içil, S. Alp, H. Koc, A. McKillop, *Spectrosc. Lett.* 27 (1994) 1115.
- [21] B. M. Krasovitskii, A. V. Yudashkin, I. V. Lysova, L. S. Afanasiadi, A. E. Lipkin, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (Eng. Transl.) (12) (1979) 1303.
- [22] J. S. Buck & W. S. Ide, *Org. Synth.* 2 (1943) 55.
- [23] P. Kumar, H. D. Mishra, A. K. Mukerjee, *Synthesis* (1980) 836.
- [24] K. Ertekin; S. Alp; I. Yalcin, *Dyes & Pigm.*, 65(1) (2005) 33.
- [25] N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, 1ª edição. Mill Valley: University Science Books, 1991. pp. 362.