

Fotólise do ácido salicílico na presença de ciclo dextrina

Reinaldo Aparecido Bariccatti* e Rosemeire Aparecida Silva-Lucca

Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Campus de Toledo, Unioeste, 85903-000, Toledo, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. e-mail: bariccatti@unioeste.br

RESUMO. Neste trabalho, utilizou-se a espectroscopia de UV/VIS para estudar a fotodegradação por luz UV do ácido salicílico em cavidade de β -ciclo dextrina. Verificou-se uma redução na velocidade de fotodegradação do ácido salicílico de 34,5% em pH 7 e de 17,5% em pH 4 quando se adiciona a β -ciclo dextrina na solução. O valor obtido para a constante de dissociação do complexo ácido salicílico e β -ciclo dextrina foi de $4,3 \pm 0,5 \times 10^{-3}$ mol/L.

Palavras-chave: ácido salicílico, fotólise, ciclo dextrina.

ABSTRACT. Photolysis of the salicylic acid in the presence of β -cyclodextrin. In this work the UV/VIS spectroscopy was used to study the photo degradation by UV light of the salicylic acid in cavity of β -cyclodextrin. A reduction in the speed of degradation of the salicylic acid of 34.5% in pH 7 and of 17.5% in pH 4 was observed when β -cyclodextrin is added to the solution. The obtained value to the constant of dissociation of the salicylic acid complex and of the β -cyclodextrin was of $4.3 \pm 0.5 \times 10^{-3}$ mol/L.

Key words: salicylic acid, photolysis, cyclodextrin.

Introdução

Ciclos dextrinas (CD) são oligosacarídeos cíclicos que possuem uma cavidade interna capaz de complexar moléculas orgânicas e compostos organometálicos hidrofóbicos em solução aquosa. A físico-química de complexação pela CD tem sido intensivamente estudada (Bender e Komiyama, 1978). Sua forma de cone truncado com grupos hidroxila em ambas as bases do cone e com uma rede de açúcar lateral fornece um ambiente interno hidrofóbico que serve para hospedar moléculas cuja dimensão é semelhante a um anel de seis membros. O interior da cavidade constitui um meio isolado cuja forma e tamanho podem favorecer conformações moleculares menos favorecidas em solução aquosa, reduzir ou aumentar a velocidade de reação de uma substância química, controlar a liberação de uma molécula para o solvente, alterar a característica física de moléculas, etc.

A hidrofobicidade da cavidade pode afetar os fotoprocessos que são sensíveis à polaridade do solvente ou as propriedades dielétricas do meio, alterando o espectro de absorção, a fluorescência (Grabner *et al.*, 1996), o tempo de vida e o dicroísmo circular (Azevedo *et al.*, 2000). Essas características restringem a molécula hospedeira, quando hospedada na forma de monômero, a eventos intramoleculares, servindo como um “nanovaso” no qual se pode estudar foto-transformações específicas

(Pitchumani *et al.*, 1992; Netto-Ferreira e Lucas, 1997) daquela molécula sem a interferência do meio externo, servindo como modelo de enzima (D’Souza e Bender, 1987), mas principalmente em estudos fotoquímicos. Sua estrutura rígida permite o isolamento e estudo de apenas um conformero, facilitando a compreensão de eventos fotofísicos e fotoquímicos. Os complexos de CD com compostos farmacológicos de baixa solubilidade e baixa estabilidade são muito estudados em diferentes meios e com diferentes métodos (Luzzi e Palmieri, 1984 e Szejtli e Osa, 1996), com objetivo de melhorar as propriedades dessas substâncias, pois a CD faz parte de uma família de compostos de origem natural, não tóxicos, servindo como um carregador e ambiente protetor para o fármaco.

Em contra partida, o encapsulamento de substâncias altamente solúveis pela CD pode agir como um agente regulador da concentração do hóspede no meio celular, diminuindo os efeitos negativos no organismo (Szejtli, 1992; Rajewski e Stella, 1996). Desta forma, o estudo de encapsulamento de substâncias químicas nas cavidades da CD exibem um panorama interessante quanto a foto-física e foto-química do hóspede, podendo alterar acentuadamente o comportamento da molécula em meio aquoso.

Por outro lado, os numerosos efeitos terapêuticos dos salicilatos, bem como seus efeitos

negativos têm sido estudados ao longo do tempo. Eles têm sido utilizados como diuréticos (salicilato de lítio), antiséptico intestinal (salicilato de bismuto), anti-inflamatório, analgésico e antipirético (salicilato de sódio e salicilato de lisina). Assim, neste trabalho será estudado o encapsulamento do ácido salicílico (ACSA) em β ciclo dextrina e o efeito da irradiação por luz UV no complexo e na forma livre, procurando verificar o efeito da radiação na estabilidade e fotoquímica deste ácido.

Material e métodos

Na preparação das soluções foi utilizada água destilada. Os reagentes eram todos de grau analítico com exceção da β -CD que era grau farmacêutico. Para verificar o efeito da concentração da β -CD na banda de absorção UV do ACSA, preparou-se soluções estoques do ACSA e β -CD. Para isso, pesaram-se as substâncias ACSA e β -CD em balanças analíticas e com o auxílio de uma pisete cada substância foi transferida analiticamente para um respectivo balão volumétrico e seu volume foi completado com água destilada. Para cada solução adicionou-se uma massa pré-estabelecida das soluções estoque de ACSA e β -CD. Para as soluções foto-irradiada, preparou-se uma solução estoque de ACSA e pipetou-se 9 mL desta em dois balões volumétricos de 10 mL. Em um deles adicionou-se uma determinada massa de β -CD e 1ml de tampão (pH 7 ou pH 4), no outro foi adicionado apenas o tampão. As soluções ficaram em repouso, por 2 horas. Em seguida, foram obtidos os espectros de UV/VIS em um espectrofotômetro marca Shimadzu modelo UV-PC1601. A Figura 1 apresenta a concentração final de cada solução de β -CD e na legenda da Figura 1 se encontra a concentração do ACSA. As irradiações foram feitas com uma lâmpada de mercúrio (80 W) em cubetas de quartzo colocadas a 11 cm da fonte.

A constante de dissociação do complexo foi calculada segundo método semelhante a Benesi e Hildebrand (Benesi e Hildebrand, 1949), equação 1, sendo que "a" é a concentração de ciclo dextrina, "b" é a concentração do ACSA, ΔOD é a variação na intensidade de absorção, k_d é a constante de dissociação do complexo e $\Delta \epsilon$ é a diferença entre o coeficiente de extinção molar da espécie complexada e livre.

$$\frac{a \times b}{\Delta OD} = \frac{k_d}{\Delta \epsilon} + \frac{(a + b)}{\Delta \epsilon} \quad 1$$

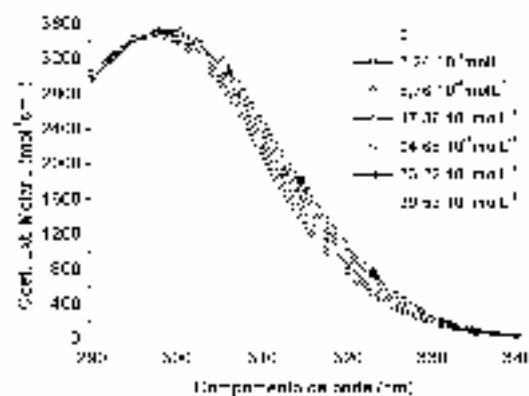


Figura 1. Espectros de absorção do ACSA ($3,91 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), com adição de β -CD. As concentrações da β -CD estão em evidências na figura.

Resultados e discussão

A Figura 1 mostra a influência da concentração de β -CD nos espectros de absorção nas soluções de ACSA, na ausência de irradiação. O espectro de absorção do ACSA possui uma banda com o comprimento de absorção máximo em torno de 300 nm, representada pela curva em preto na Figura 1. Nota-se que com a adição de β -CD há deslocamento do máximo de absorção do ACSA em direção para maiores comprimentos de onda, indicando que o ACSA está em um ambiente cuja polaridade é ligeiramente diferente daquela sem a β -CD. Esse pequeno deslocamento do máximo de absorção também foi observado no fenol e em seus derivados metilados (Monti *et al.*, 1993).

A condutividade em função da concentração de β -CD esta representada na Figura 2. Observa-se que a condutividade diminui com o aumento na concentração de β -CD. Essa redução na condutividade já foi observada por Aircart (Junquera *et al.*, 1998), confirmando a complexação entre as substâncias.

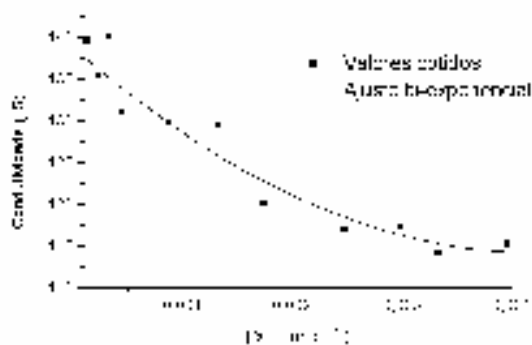


Figura 2. Valores da condutividade de soluções contendo o ácido salicílico ($3,91 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), com diferentes concentrações de β -CD.

A constante de dissociação foi calculada segundo método semelhante ao apresentado em Benesi e Hildebrand, sendo que as alterações na intensidade de absorção do ACSA a 315 nm (variação máxima) foram utilizadas no cálculo. A Figura 3 apresenta a variação de $[(a \cdot b) / \Delta DO]$ em função de $(a+b)$ para o complexo do ACSA e β -CD. O coeficiente linear e o coeficiente angular da reta obtida permite calcular o valor para K_d que é da ordem de $4,3 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. O valor obtido é da mesma ordem de grandeza daquele obtido para a α -fenoxiacetofenona ($5,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em Netto-Ferreira e Lucas, 1997), composto que possui uma parte de sua estrutura semelhante ao ácido salicílico, e difere do obtido para o salicilato de sódio por meio de técnicas de condutivimetria ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em Junquera et al., 1998). Os resultados mostrados na Figura 3 possuem tendência não linear e de redução nos valores que se encontram no eixo das abscissas, com o aumento da concentração de ciclo dextrina. Isso levaria a valores de K_d superiores ao obtido neste trabalho. Como o pH das soluções estavam com valores superiores a 5 e o pK_a do ACSA é 2,95 (Junqueira e Aircart, 1997) a constante de dissociação aqui encontrada é da espécie desprotonada ou do salicilato.

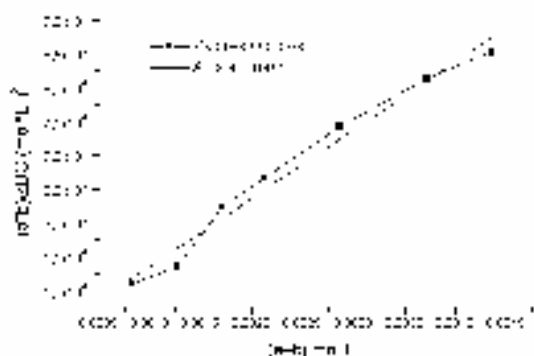


Figura 3. Gráfico de $(axb)/\Delta OD$ vs $a+b$ para o complexo do ACSA e β -CD.

Nos experimentos com a foto-irradiação verificou-se a influência da luz UV nas soluções de ACSA na ausência de β -CD em pH 7. A irradiação de soluções contendo apenas o ácido salicílico provocou as alterações espectrais mostradas na Figura 4. Nessa observamos pontos isobéticos próximos a 310 e 280 nm, comportamento também visualizado nas soluções contendo a β -CD, mas as alterações nas intensidades são diferentes, indicando que a β -CD não altera o foto-produto do ácido salicílico, mas a sua velocidade de decomposição.

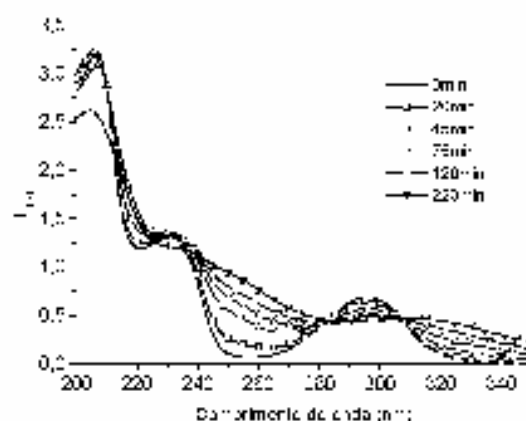


Figura 4. Espectros de absorção do ACSA em diferentes tempos de irradiação, em evidência no gráfico, $[ACSA]=1,4 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e pH 7.

A Figura 5 apresenta o comportamento da intensidade de absorção em 205 nm para as soluções com e sem β -CD em pH 7 (Figura A) e pH 4 (Figura B). As retas ajustadas aos valores obtidos para a foto-degradação possuem inclinações diferentes independente do pH. Para ambos os pHs a adição de ciclo dextrina reduz o decréscimo na intensidade de absorção em 205 nm (Tabela 1), possivelmente devido à estabilização do ACSA frente a fotólise, sendo a redução da velocidade de degradação de 34,5% em pH 7 e 17,5% em pH 4.

Tabela 1. Valores da inclinação da reta ajustada às intensidades de absorção em 205 nm para a fotólise do ACSA.

	pH 7 ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1} \cdot min^{-1}$)	pH 4 ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1} \cdot min^{-1}$)
Sem β -CD	0,0055	0,0080
Com β -CD	0,0036	0,0066

A Figura 6 apresenta o comportamento do coeficiente de absorção molar em 255 nm em função do tempo de irradiação em pH 7 e 4. Nesse comprimento de onda a absorção do ACSA é mínima (Figura 4), indicando que sua variação está associada ao foto-produto. Observa-se que em pH 7 e 4 a variação no coeficiente de absorção molar, inicialmente, é menor para as soluções contendo a β -CD. Essa observação está associada à estabilidade que o oligo-sacarídeo confere ao ACSA, reduzindo a formação do foto-produto. Entretanto, após um período de irradiação de 300 minutos para pH 7 e 200 minutos para pH 4, o coeficiente de absorção molar do foto-produto para as soluções contendo a CD são maiores que as soluções sem CD, indicando que o foto-produto também é estabilizado pela CD frente a fotólise.

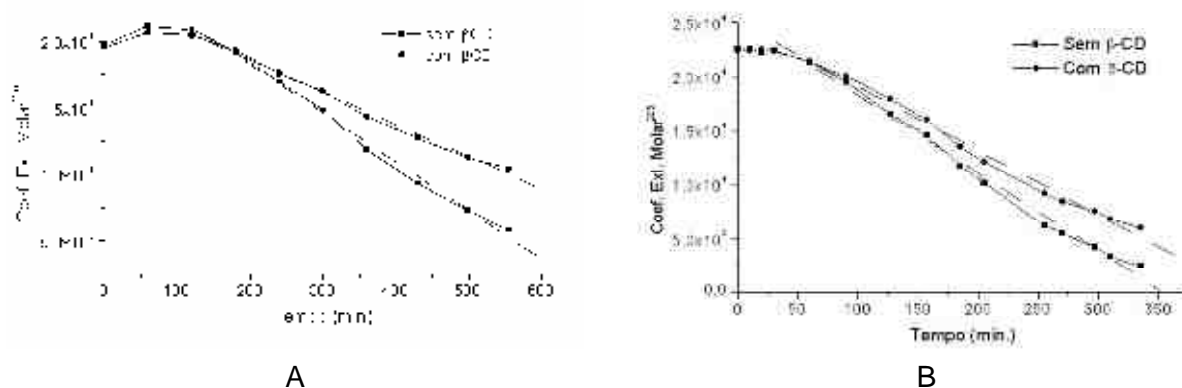


Figura 5. Coeficiente de absorção molar em 205 nm em função do tempo de irradiação em pH 7 (A) e pH 4 (B), na presença ([ACSA]= $1,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, ●) e ausência ([ACSA]= $1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, ■) de β-CD ([β-CD]= $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹).

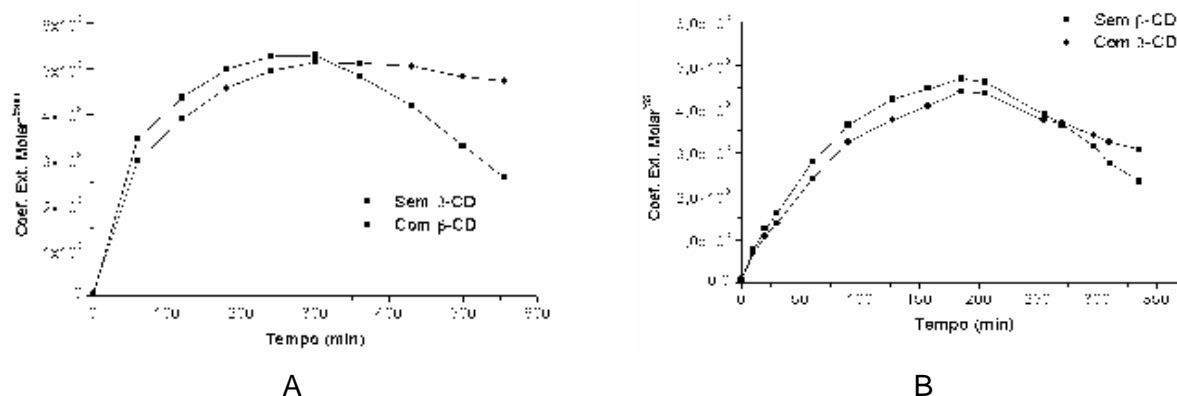


Figura 6. Coeficiente de absorção molar em 255 nm em função do tempo de irradiação em pH 7 (A) e pH 4 (B), na presença ([ACSA]= $1,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, ●) e ausência ([ACSA]= $1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, ■) de β-CD ([β-CD]= $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹).

Conclusão

Neste estudo verificou-se que o ácido salicílico complexa-se com a β-CD, fato observado pelo deslocamento do máximo da absorção e redução da condutividade, sua constante de dissociação obtida, na região em estudo é de $4,3 \times 10^{-3}$ molxL⁻¹. O complexo reduz a fotólise do ACSA de valores significativos. Após um período de irradiação (300min em pH 7 e 250min em pH 4) forma-se um foto-produto que é estabilizado pela molécula de ciclo dextrina.

Referências

- AZEVEDO, M.B.M. *et al.* Violacein/β-cyclodextrin inclusion complex formation studied by measurements of diffusion coefficient and circular dichroism. *J. Incl. Phen. Mol. Rec.*, v. 37, p. 67-74, 2000.
- BENDER, M.L.; KOMIYAMA, M. *Cyclodextrin Chemistry*. New York: Spring-Verlag, 1978.
- BENESI, H.A.; HILDEBRAND, J.H. A spectrophotometric investigation of the interaction of

iodine with aromatic hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.*, Washington, DC, v. 71, p. 2703-2707, 1949.

D'SOUZA, V.T.; BENDER, M.L. Miniature organic models for enzymes. *Acc. Chem. Res.*, v. 20, p. 146-152, 1987.

GRABNER, G. *et al.* Spectroscopic and photochemical study of inclusion complexes of dimethoxybenzenes with cyclodextrins. *J. Phys. Chem.*, v. 100, p. 20.068-20.075, 1996.

JUNQUERA, E.; AICART, E.; Effect of pH on the encapsulation of the salicylic acid/salicylate system by hydroxypropyl--cyclodextrin at 25°C. A fluorescence enhancement study in aqueous solutions. *J. Incl. Phenom.*, v. 29, p. 119-136, 1997.

JUNQUERA, E. *et al.* Binding of Sodium Salicylate by β-Cyclodextrin or 2,6-O-Methyl-β-cyclodextrin in Aqueous Solution. *J. Pharm. Sci.*, Washington, DC, v. 87, p. 86-90, 1998.

LUZZI, L.; PALMIERI, A.; *Biomedical Applications of Microencapsulation*. Boca Raton: CRC Press, 1984.

MONTI, S. *et al.* Photophysics and photochemistry of methylated phenols in β-cyclodextrin inclusion complexes. *J. Phys. Chem.*, v. 97, p. 13011, 1993.

NETTO-FERREIRA, J.C.; LUCAS, N.C.; Effect of cyclodextrin complexation on the photochemistry of alpha-phenoxyacetophenone. *J. Photochem. and Photobiol. A (Chemistry)*, Lausanne, v. 103, p. 137 - 141, 1997.

PITCHUMANI, P. *et al.* Modification of photochemical reactivity on formation of inclusion complexes. Photorearrangement of benzyl phenyl ethers and methyl phonyacetatos. *J. Photochem. Photobiol. Chem.*, Lausanne, v. 69, p. 201-208, 1992.

RAJEWSKI, R.A.; STELLA, V.J. Pharmaceutical application of cyclodextrins. In vivo drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, Washington, DC, v. 85, p. 1142-1169, 1996.

SZEJTLI, J. The properties and potential uses of cyclodextrin derivatives. *J. Incl. Phenom.*, v. 14, p. 25-36, 1992.

SZEJTLI, J.; OSA, T. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. v. 3, Cyclodextrins. Oxford: Pergamon Press, 1996.

Received on November 09, 2004.

Accepted on April 11, 2005.