



Aplicação de ácido aminoiminometassulfônico na guanidilação de quitosanas.

Lucas Gomes do Amaral¹ (IC), Roberta Signini¹ (PQ), Maísa Borges Costa^{1*} (PQ)

¹ Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo – Universidade Estadual de Goiás (CCET/UEG)

[*maisabc@gmail.com](mailto:maisabc@gmail.com)

Resumo: A solubilidade é um parâmetro bastante discutido na literatura, pois o mesmo influencia diretamente no comportamento de um composto frente a sistemas com solubilidade diferente, esta característica tem sido negativa para a liberação de novos fármacos, pois os mesmos necessitam ser solubilizados para que o princípio ativo do composto seja executado no organismo. A quitosana possui uma grande relevância em relação a aplicações, como na área da agricultura, indústria alimentícia, indústria farmacêutica, e até no tratamento de água, por essa característica e também por sua grande biodisponibilidade é importante elucidar rotas que aumentem a solubilidade da mesma. Neste trabalho a técnica utilizada para melhorar a solubilidade da quitosana foi a guanidilação, introduzindo o ácido aminoiminometassulfônico na estrutura da mesma com o intuito de alterar características visando o aumento da solubilidade. As caracterizações foram feitas por técnicas espectroscópicas (IV, RMN ¹H e ¹³C), pode-se visualizar que o produto final não foi favorecido pois não foi possível correlacionar os átomos de hidrogênio aromáticos, característicos do grupo benzoila e metoxifenila provenientes da tioureia de partida.

Palavras-chave: Solubilização. Fármacos. Biopolímero. Quitosana. Guanidinas.

Introdução

Vários compostos orgânicos que possuem potencial biológico/farmacológico apresentam uma característica negativa, a ausência de solubilidade ou baixa solubilidade em água, a biodisponibilidade destes fármacos também é baixa devido a este mesmo fator. Isto se torna um problema, pois o medicamento assim quando aplicado para fazer efeitos desejáveis, deve se dissolver para que assim seja absorvida pelo organismo, esta dissolução é um fator da área superficial das partículas e da solubilidade (KAYRAK et. al., 2003).

A solubilidade bem como outras interações tem tomado lugar de relevância em relação a pesquisas, tanto acadêmica quanto industrial (GOMES, et al., 2015). A

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

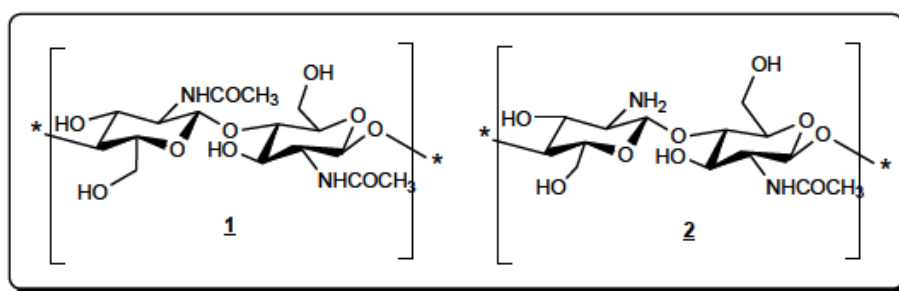
PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás

quitosana é um copolímero que é obtido por meio da *N*-desacetilação da quitina, que por sua vez está entre os biopolímeros mais abundantes, tendo a celulose como o mais abundante. A estrutura da quitosana (Figura – 1) é na forma de copolímero com unidades estruturais de 2-amino-2-desoxi-D-glicopirranose e 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopirranose, unidas por ligações glicosídicas do tipo β (1 $\rightarrow$ 4) (GONSALVES et. al, 2011).

Figura 1 – Representação da Estrutural da Quitina 1 da Quitosana 2



Este polímero tem uma área de atuação imensa, abrangendo áreas como: agricultura, sendo utilizada como adubo, e na mecânica defensiva do solo; tratamento de água, além de ser utilizada como floculante, na remoção de íons metálicos, bem como na redução de odores sendo um polímero ecológico; na indústria alimentícia é utilizada como fibras dietéticas, redutor de colesterol, conservante para molhos, fungicida e bactericida; na indústria de cosméticos a quitosana pode ser utilizada como: esfoliante, tratamento de acne, hidratante capilar e como creme dental (AZEVEDO, et. al, 2007).

Várias técnicas vêm sendo abordadas na tentativa de aumentar a capacidade de solubilização de moléculas, uma delas é incorporar uma matriz polimérica solúvel em pH neutro na formulação desta molécula (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000). Com esse raciocínio, podem-se incorporar à quitosana outros grupos funcionais com a intenção de transformar suas características de acordo com a aplicação desejada (VIEIRA; AIROLDI, 2012).

Reações de guanilação ou guanidilação em quitosanas foram empregadas para promover uma melhora no fator solubilidade (HU et al., 2007; CAI et al., 2013). A funcionalização de polímeros quitosânicos com grupos biguanidínicos, favoreceu o

aumento de sua solubilidade em meio aquoso, além influenciar no seu potencial bactericida (HU et al., 2007).

Material e Métodos

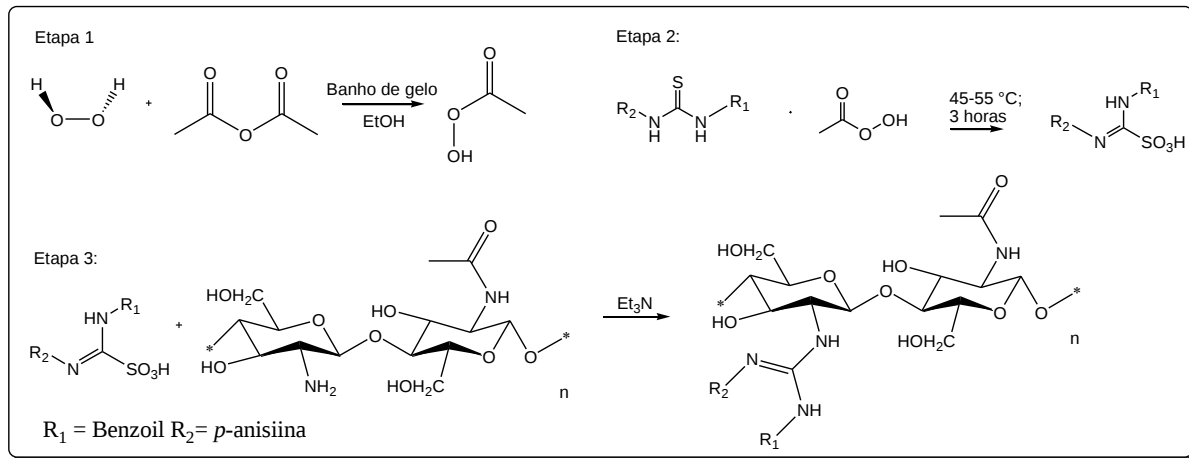
A parte experimental foi realizada no Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro SPECTRUM FRONTIER (PerkinElmer).

Os pontos de fusão foram determinados através do aparelho digital de ponto de fusão MQAPF – 301.

A guanidilação da quitosana será feita a partir da reação entre o ácido-amino-imino-metanossulfônico (AAIMS), tioureias e a quitosana (Esquema 1), com metodologia adaptada de Hu e colaboradores (2007). Os produtos obtidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN ^1H e ^{13}C).

Esquema 1 - Visão geral da metodologia de síntese de quitosanas guanidiladas



Etapa 1 – Preparo do perácido: Em um balão com junta esmerilhada e com capacidade para 100 mL adicionou-se 27 mL de anidrido acético P.A., sob agitação constante e banho de gelo. Em seguida, 9,5 mL de peróxido de hidrogênio 35% adicionar gota a gota, mantendo a temperatura sob controle. Deixar a mistura em banho de gelo e sob agitação por 30 minutos. Após esse período adicionar 10 mL de etanol absoluto. Manter agitação vigorosa por mais 30 minutos e após este período levar a mistura ao congelador por 16 horas para em sequência utiliza-lo na etapa 2.



Etapa 2 – Síntese do ácido aminoiminometassulfônico: Em um béquer com capacidade para 50 mL, pesou-se 1,56 g (5,6 mmol) de *N*-[(4-metoxifenil)-carbamotioil]-benzamida (tioureia), solubilizou-se a mesma com 8 mL de dimetilformamida (DMF). Adicionou-se a solução do perácido anteriormente preparada, lentamente, e pausadamente à solução de tioureia, com controle da temperatura para não ultrapassar 55°C sem indução de aquecimento. Após completa adição, montou-se um sistema de refluxo mantendo a reação entre 45-55°C por 3 horas. Após este período promoveu-se uma recristalização por 3 dias, filtrou-se o sólido a vácuo e secou-se, obtendo um sólido amarelado e 0,7884 g. Determinou-se o ponto de fusão, que é de 212 – 216 °C.

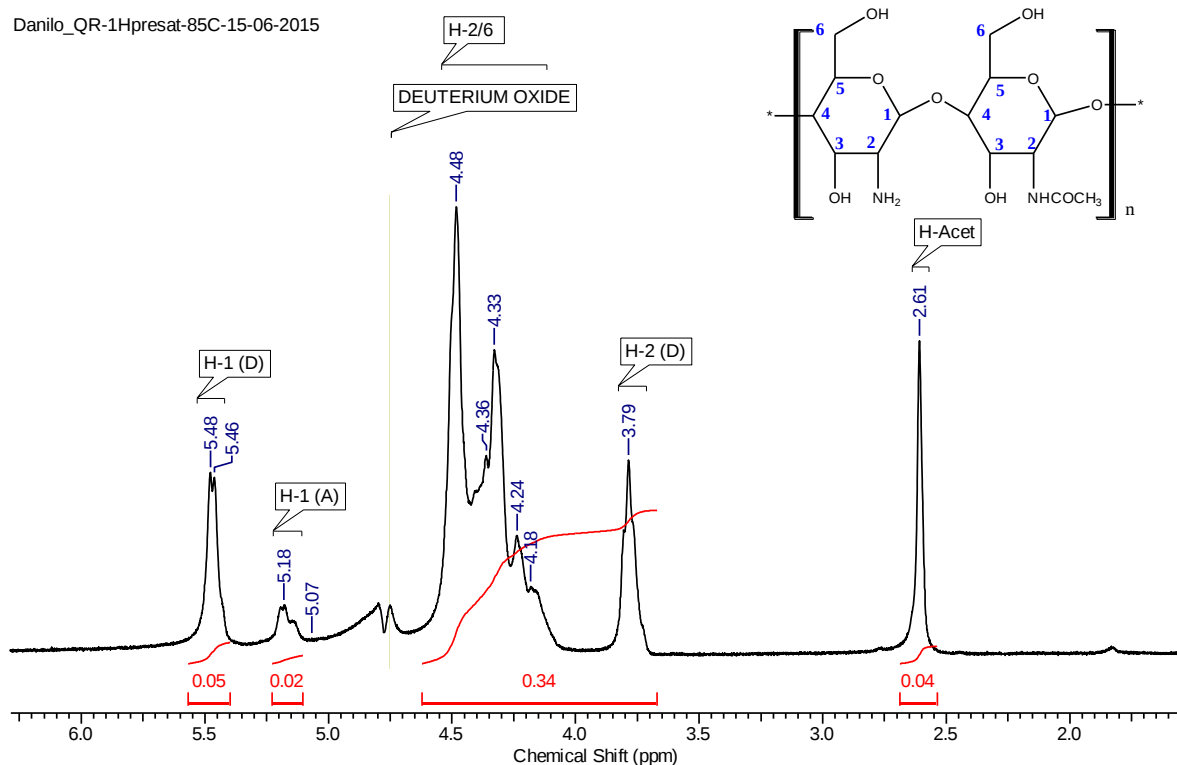
Etapa 3 – Guanidilação da quitosana: Em um erlenmeyer capacidade para 250 mL adicionou-se 40 mL de HCl 1%, mantendo agitação vigorosa. Em seguida adicionou-se 1,5 g de quitosana vagorosamente e pausadamente, em pequenas quantidades no centro do vórtex da solução de HCl 1% mantendo a agitação vigorosa até a solubilização, foi necessário adicionar mais 30 mL de HCl 1% para a completa solubilização. Após a diluição da Quitosana em meio ácido, realizou-se uma neutralização com a adição de 0,150 mL de trietilamina. Em seguida, adicionou-se 0,150 g (1,35mmol) do AAIMS a quitosana solubilizada. Ao fim da adição manteve-se a solução sob agitação por 3 horas. Após este período, a mistura reacional foi purificada por diálise, no qual o sistema de diálise será composto por um béquer de 5 L, com água destilada e agitação constante. Adicionou-se mistura reacional em uma membrana de diálise (membrana de celulose com 43 mm e 1.7in), que foi inserida no béquer com água destilada. Manteve-se a mistura neste sistema com agitação constante por 7 dias, e trocou-se a água destilada durante todos os dias no período da manhã e no fim da tarde. Por fim retirou-se a solução da membrana, e transferiu-se para um pote para congelamento. Sequencialmente, a amostra foi congelada e em sequência liofilizada e encaminhada para a caracterização.

Resultados e Discussão

A aplicação de técnicas espectroscópicas foi de suma importância para auxiliar na elucidação estrutural dos produtos e matéria-prima. A quitosana usada neste experimento foi caracterizada pela análise do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) da quitosana (Figura 2) que confirmou que a quitosana utilizada para as reações possui um GD de 71%, significando que da massa de quitosana 71% dela são correspondentes a quitosana (grupo amino), e 29% correspondem a glucosamida (grupo acetamida).

Figura 2 – Representação do Espectro de RMN ^1H da Quitosana (500 mHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{HCl}1\%$).

Daniilo_QR-1Hpresat-85C-15-06-2015



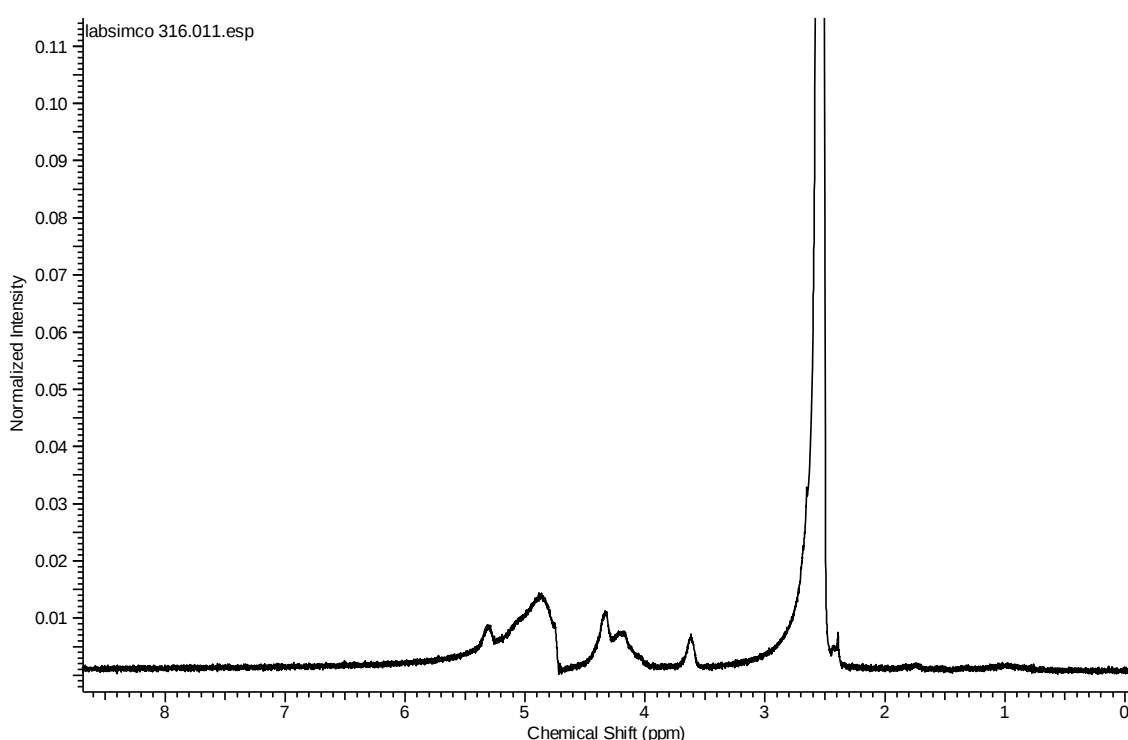
Legenda: A= unidade monomérica acetilada; D=unidade monomérica desacetilada.

Do mesmo modo aplicou-se a técnica de RMN de ^1H para elucidar a estrutura do produto derivado da guanidilação da quitosana (DQG 1).

A análise estrutural, por RMN ^1H , do produto da DQG1 (Figura 3) evidenciou que a reação de guanidilação foi desfavorecida, pois não foi possível correlacionar

os átomos de hidrogênio aromáticos, característicos do grupo benzoíla e metoxifenila provenientes da tioureia de partida, com deslocamento químico na faixa de 7,51-7,70 ppm. Os átomos de hidrogênio do carbono metilênico (CH_2) do anel polimérico ligado ao átomo de oxigênio do grupo acetal e ao grupo hidroxílico, bem como os átomos de hidrogênio do anel polimérico e do grupo NH e OCH_3 , não foram facilmente elucidados, o que confirmou a não obtenção da quitosana guanidilada.

Figura 3 – Representação do Espectro de RMN ^1H da suposta Quitosana guanidilada (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{HCl}1\%$).



A não formação do produto desejado abriu perspectivas para novos estudos, com variação de tempo e condições reacionais, ainda com a aplicação do AAIMS para a guanidilação de quitosanas.

Considerações Finais

O método de guanidilação segundo a literatura é eficiente para o aumento da solubilidade da quitosana quando se insere na estrutura deste polímero. Entretanto,



na rota sintética proposta e desenvolvida neste trabalho, reagentes e condições que foram utilizados não favoreceram a formação da quitosana guanidilada, por outro lado foi possível visualizar a importância de novos estudos e a busca por novos métodos que atendam a particularidade da rota sintética utilizada, para poder visualizar qual características devam ser mudadas ou mantidas para poder chegar ao produto desejado.

Agradecimentos

Agradecemos a CAPES pela bolsa fornecida, a Universidade Estadual de Goiás por todo o suporte fornecido e ao grupo de pesquisa Labsimco e ao programa de concessão de bolsas ao pesquisador (PROBIP/2016).

Referências

AZEVEDO, V. V. C., CHAVES, S. A., BEZERRA, D. C., LIA, M. V.; COSTA, F. M. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos** / ISSN 1809-8797 / v.2.3 pág., 27-34, 2007.

GONSALVES, A.; ARAÚJO, C.R.M.; SOARES, N.A.; GOULART, M.O.F. **Química Nova, Volume 34**, No. 7, 1215-1223, 2011.

GOMES, T. A.; COSTA, S. P. M.; MEDEIROS, G. C. R.; SILVA, M. A. M. L.; SILVA, K. E. R.; ALBUQUERQUE, M. M.; SILVA, M. A.; NETO, P. J. R. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, p. 239-249, 2015.

HU, Y.; DU, Y.; YANG, J.; KENNEDY, J. F.; WANG, X.; WANG, L. Synthesis, characterization and antibacterial activity of guanidinylated chitosan. **Carbohydrate polymers**, v. 67, p. 66-72, 2007.

KAYRAK, D.; AKMAN, U.; HORTACSU, O. Micronization of Ibuprofen by **Research Journal Supercritical Fluids**, v. 26, p. 17/31, 2003.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. **The Science and Practice of Pharmacy**. 20 th ed. Lippincott Williams & Williams; Oral solid dosage forms: 858-93, 2000.





V Congresso de Ensino,
Pesquisa e Extensão da UEG



VIEIRA, P. A.; AIROLDI, C.; Quitosana modificada quimicamente como agente na remoção de metais e corantes e liberação controlada de fármacos. **Tese de Doutorado**, UNICAMP, 2012.

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás