UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DE MATERIAIS

Renata Flávia Ferraz do Nascimento

# DESENVOLVIMENTO DE UM MATERIAL MESOPOROSO FOTOCRÔMICO DERIVADO MOLÉCULAS ESPIROPIRANO HIDROXI-FUNCIONAL

Recife
2022

Renata Flávia Ferraz do Nascimento

# DESENVOLVIMENTO DE UM MATERIAL MESOPOROSO FOTOCRÔMICO DERIVADO MOLÉCULAS ESPIROPIRANO HIDROXI-FUNCIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências de Materiais. Área de concentração: materiais não metálicos

Orientador: Prof. Dr. Severino Alves Júnior

Recife

2022

Catalogação na fonte
Bibliotecária Nataly Soares Leite Moro, CRB4-1722

N244d Nascimento, Renata Flávia Ferraz do
Desenvolvimento de um material mesoporoso fotocrômico derivado moléculas espiropirano hidroxi-funcional / Renata Flávia Ferraz do Nascimento. – 2022.
98 f.: il., fig., tab.

Orientador: Severino Alves Júnior.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Ciência de Materiais, Recife, 2022.
Inclui referências.

1. Materiais não metálicos. 2. Moléculas fotocromáticas. 3. MCM-48. 4. Materiais híbridos. I. Alves Júnior, Severino (orientador). II. Título.

620.19 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2022 - 81

**Renata Flávia Ferraz do Nascimento**

# DESENVOLVIMENTO DE UM MATERIAL MESOPOROSO FOTOCRÔMICO DERIVADO MOLÉCULAS ESPIROPIRANO HIDROXI-FUNCIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciência de Materiais. Área de concentração: materiais não metálicos.

Aprovada em: 01 de junho de 2022

## Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Severino Alves Júnior (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Prof. Dr. Eduardo Pádron Hernández (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Prof. Dr. Leonis Lourenço da Luz, (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Prof. Dr. Marcos Vinicius da Silva Paula, (Examinador externo)
Universidade Federal do Pará

_____

Prof. Dr. Rodrigo da Silva Viana (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

*Dedico este trabalho a minha família e amigos, em especial aos meus pais Edleuza e Francisco e ao meu amor Cláudio.*

## AGRADECIMENTOS

É com imensa alegria e satisfação que eu gostaria de expressar meu agradecimento às pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho.

A Deus, o maior educador diante dos homens, por ter me dado força, persistência e sabedoria.

O resultado deste trabalho de pesquisa é totalmente dedicado ao meu marido Cláudio pelo apoio incondicional oferecido em todos os aspectos. Muito obrigado pela sua presença em minha vida meu amor.

A Toda minha família que ajudou de diversas maneiras possíveis, em especial minha mãe Edleuza, pelo incentivo durante toda a vida ao estudo e a formação e pela herança de força e coragem, a minha irmã Fernanda que sempre esteve pronta a me ajudar.

As amigas Giselle e Eduarda, pelas risadas e apoio na cidade do Recife.

Ao Prof. Dr. Arturo Gamonal pelos ensinamentos da química orgânica.

Ao meu Prof. Orientador, Severino Alves Junior, pela oportunidade, apoio e ensinamentos.

Ao Pós-doc Cícero Inácio pela ajuda, incentivo e ensinamentos.

Aos colegas do BSRT que contribuíram com este trabalho através da realização de análises, discussão de resultados e colaborações. A todos, muito obrigada pelo prazer do convívio e amizade.

Ao professor Dr. Eduardo Falcão que sempre esteve disponível para me ouvir e aconselhar.

A todos meus professores do ensino fundamental, médio e graduação que me formaram e foram inspirações para minha vida. Em especial a Fátima Príncipe (Ensino fundamental) Ronaldo Brito (Ensino médio), Elaine Cristina, Suzana Pedroza e João Tenório.

A Eliete da central analítica do DQF pelo profissionalismo e ajuda nos RMN’s

Ao pessoal do departamento de física, em especial Winnie pela ajuda com as análises de UV-Vis.

Ao pessoal do Departamento de Engenharia Química, em especial a Ivo Diego pelas análises de Infravermelho.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela bolsa de doutorado.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade e formação;

A todos meus colegas e amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho: Ingredy Aianne, Karla Sthefany, Adriana Nery, José Augusto, Rosana Medeiros, Victor Fernandes, Ohanna Meneses, Aldebarã, Sthéfersson, Simone, Márcia Bellar e Laisa Barros.

Muito obrigada!

## RESUMO

No presente trabalho é documentada a síntese e a caracterização estrutural de moléculas do tipo espiropirano hidroxi-funcional, para utilização destas na formação de complexos com íons metálicos de diferentes elementos da tabela periódica, do bloco s (Ca) e bloco d (Fe, Ni), a fim de investigar a estabilidade do isômero merocianina e também o uso dessas moléculas no desenvolvimento de um material fotocrômicos suportados em sílica mesoporosa do tipo MCM-48. Nesta pesquisa, as moléculas de espiropirano foram sintetizadas a partir da reação de condensação dos precursores metilenoinolina e derivados de hidroxibenzaldeídos, a partir da adaptação de metodologias já existentes na literatura. As estruturas dos espiropiranos foram confirmadas através de técnicas espectrométricas de UV-Vis, Infravermelho e RMN de $^{1}H$. Com a técnica de Uv-Vis foi possível avaliar as diferenças nas absorções entre os isômeros espiropirano e merocianina das moléculas sintetizadas, como também investigar o fotocromismo. Já com as técnicas de espectroscopia de infravermelho e RMN de $^{1}H$ foi possível analisar as estruturas dos espiropiranos. Além das técnicas de caracterização mencionadas acima, o material mesoporoso fotocrômico foi caracterizado por análises termogravimétricas e imagens de microscopia eletrônica de varredura. Como resultado, o uso de espiropirano suportado em MCM-48 apresentou características ópticas semelhantes aos dos compostos puros demostrando que a metodologia adaptada foi adequada para o desenvolvimento desse tipo de material, pois permitiu a sua incorporação sem que ocorram alterações nas moléculas/estruturas. As hidroxilas presentes no espiropirano permitiram sua associação por ligações covalentes ao composto MCM-48 e a partir disso, foram observados que essa incorporação não alterou a morfologia da MCM-48, porém, aumentou sua estabilidade térmica e obteve-se um material que responde à ação do estímulo da luz, realizando assim fotocromismo positivo. O material mesoporoso também foi aplicado na entrega controlada do medicamento BNZ, obtendo como resultado a abertura e fechamento do espiropirano no MCM-48 através do estímulo do pH. No sistema em meio ácido, o BNZ:SpSi estava favoravelmente aberto, havendo maior retenção do fármaco nos tempos iniciais inferindo uma possível interação do SpSi com o fármaco. Enquanto que no pH 6,8, grande parte dos espiropirano estariam na forma da estrutura fechada, o que apresentou porcentagens de liberação muito próximas ao BNZ isolado



**Palavras-chave**: moléculas fotocromáticas; MCM-48; materiais híbridos.

## ABSTRACT

Herein, in this work, it is shown the synthesis and structural characterization of hydroxy-functional spiropyran-type molecules, for their complexation with cations from s-block (Ca) and d-block (Fe, Ni) of the periodic table. Through this complexation, the stability of the merocyanine isomer has been studied, and then these molecules have used in the development of a photochromic material supported on mesoporous silica of the MCM-48 type. In this research, the spiropyran molecules have been synthesized by condensation reaction of methyleneinoline precursors and hydroxybenzaldehyde derivatives, through the adaptation of methodologies already existing in the literature. The structures of spiropyrans has been confirmed using UV-Vis, Infrared and 1H NMR spectrometric techniques. Furthermore, by the use of the UV-Vis spectrometric technique, the evaluation of the differences in the absorptions between the spiropyran and merocyanine isomers of the synthesized molecules has been carried out, as well as has make possible to investigate the photochromism. With the techniques of infrared spectroscopy and 1H NMR, it is possible to analyze the structures of spiropyrans. In addition to the characterization techniques mentioned above, the photochromic mesoporous material has been characterized by thermogravimetric analysis and scanning electron microscopy images. As a result, the use of spiropyran supported on MCM-48 displays optical characteristics similar to the non-support spiropyran molecules. Remarkably, this study demonstrate that the adapted methodology use is an adequate approach for the development of this kind of material, which allows incorporation of the molecules without changes in their properties. The hydroxyls present in spiropyran molecules allow their association by covalent bonds to the compound MCM-48. The study of the morphology of MCM-48derivative has confirmed that there is no change on the size and morphology, and however, the thermal stability have been increased. In addition, the obtained material shows a response to the action of the light stimulus, thus realizing positive photochromism. The mesoporous material was also applied in the controlled delivery of the BNZ drug, resulting in the opening and closing of the spiropyran in the MCM-48 from the pH. In the system in acidic medium, the BNZ:SpSi was favorably open, with greater retention of the drug in the initial times, inferring a possible interaction between the SpSi and the drug. While at pH 6.8, most of the spiropyrans would be in the form of the closed structure, which presented release percentages very close to isolated BNZ.



**Keywords**: photochromic molecules; MCM-48; hybrid materials.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1 -** Representação de diferentes absorções no espectro UV-Vis de moléculas fotocromáticas..... 20

**Figura 2 -** Representação da estrutura do 2H-pirano, comum às duas metades da molécula final..... 21

**Figura 3 -** Representação da estrutura dos espiropiranos, mostrando que as duas metades da molécula são posicionados perpendicularmente uma ao lado da outra..... 22

**Figura 4 -** Transformação fotoinduzida da molécula espiropirano..... 22

**Figura 5 -** Mecanismo de isomerização foto- e termoquímica do espiropirano, as formas zwitteriônica (C) e quinoidal (D) coexistem representadas pelo sistema (E) e este equilíbrio depende da configuração eletrônica..... 24

**Figura 6 -** Diversas possibilidades de derivação de SP..... 25

**Figura 7 -** Coordenação de espiropiranos com íons metálicos..... 28

**Figura 8 -** (a) Espectros que ilustram a isomerização da forma MC-$Ca^{2+}$. (b) Isomerização da forma MC-$Zn^{2+}$..... 29

**Figura 9 -** Espectros de absorbância UV-vis da molécula espiropirano na presença de diferentes íons metálicos divalentes..... 30

**Figura 10 -** Esquema de reação geral para a síntese de espiropiranos..... 31

**Figura 11 -** Estrutura dos materiais mesoporosos da família..... 34

**Figura 12 -** Modelo representativo para estrutura cúbica do MCM-48 e destaque para os grupos silanóis em sua estrutura..... 35

**Figura 13 -** Espectros de refletância difusa UV-Vis: (x) – BPIS; (y) – 6-$NO_2$-BPIS; (z)- Moléculas estudadas..... 37

**Figura 14 -** A evolução escura dos espectros de refletância difusa UV-vis de Nanopartículas HNP-M (a) e HNP-MT (b) após irradiação UV a 350 nm durante 5 min..... 38

**Figura 15 -** Fotografias de MCM-41/MC (a e b) e PhMCM-41 (c e d) antes e após a irradiação de luz visível à temperatura ambiente por 2 min..... 39

**Figura 16 -** Esquema de sistema de liberação de fármaco com espiropirano..... 41

**Figura 17** - Reação de formação do 3',3'-dimetil-espiro-[cromeno-2,2'-indol] - 8-ol..... 44

**Figura 18 -** Resumo da metodologia aplicada na síntese de espiropiranos..... 45

**Figura 19 -** Reação de formação do 1',3',3'- Trimetil-espiro-[cromeno-2,2'-indol] -8ol..... 46

**Figura 20 -** Reação de formação do 1',3',3'- Trimetil-espiro-[cromeno-2,2'-indol] -6,7,8-triol..... 46

**Figura 21 -** Reação de formação do 1',3',3'-trimetil-espio-[cromeno-2,2'-indol] -7,8-diol..... 47

**Figura 22 -** Esquema da reação de funcionalização Sp-5 com isocianato..... 50

**Figura 23 -** Equação da reação espiropirano com MCM-48..... 51

**Figura 24 -** Fotografia do material mesoporoso SpSi..... 52

**Figura 25 -** Metodologia resumida na obtenção material mesoporoso fotocrômico..... 52

**Figura 26 -** Espectros de Infravermelho Sp-1 (cor cinza) e Sp-2 (cor vermelho)..... 59

**Figura 27 -** Espectros de Infravermelho Sp-4 (cor azul) e Sp-5 (cor verde)..... 61

**Figura 28 -** Espectros de Ultravioleta-Visível das moléculas sintetizadas..... 62

**Figura 29 -** Espectro de RMN de 1H da molécula Sp-2 em $CDCl_3$ ..... 63

**Figura 30 -** Espectro de RMN de 1H realizado para o composto Sp-4..... 64

**Figura 31 -** Espectro de RMN de $^1H$ da molécula Sp-5 em $CDCl_3$..... 65

**Figura 32 -** Espectro de absorbância Sp-1 em diclorometano..... 66

**Figura 33 -** Espectro de absorbância Sp-2 em diclorometano..... 67

**Figura 34 -** Espectro de absorbância Sp-4 em diclorometano..... 68

**Figura 35 -** Espectro de absorbância Sp-5 em diclorometano..... 69

**Figura 36 -** Espectros de absorção de complexos Sp-5 com íons de cálcio..... 71

**Figura 37 -** Espectros de absorção de complexos Sp-5 com íons de níquel..... 71

**Figura 38 -** Espectro de absorção de complexos Sp-5 com íons de Ferro..... 72

**Figura 39 -** Espectros FTIR do TESPIC (cor vermelho) SpCN (cor preta)..... 74

**Figura 40 -** Espectro de FTIR do material MCM-48..... 75

**Figura 41 -** Espectro de infravermelho do composto SpSi..... 76

**Figura 42 -** Microscopias do material mesoporoso SpSi..... 77

**Figura 43 -** Espectro de absorção SpSi em diferentes concentrações..... 78

**Figura 44 -** Espectro de absorção SpSi irradiados com luz visível em diferentes concentrações..... 79

**Figura 45 -** Espectro de absorção SpSi reversível..... 81

**Figura 46 -** Termograma para amostra Sp-5..... 82

**Figura 47 -** Termograma referente ao MCM-48 (preto) e ao SpSi (violeta)..... 83

**Figura 48 -** Espectro de infravermelho do BNZ..... 84

**Figura 49 -** Espectro de infravermelho do SpSi (cor preta) do sistema BNZ:SpSi (cor vermelha)..... 85

**Figura 50 -** Perfil de dissolução do BNZ puro e sistema BNZ:SpSi no pH 1,2..... 88

**Figura 51 -** Perfil de dissolução do BNZ puro e sistema BNZ:SpSi no pH 6,8..... 89

**SUMÁRIO**


| | | |
|---|---|---|
| **1** | **INTRODUÇÃO.....** | 15 |
| **1.1** | **Objetivos.....** | 17 |
| 1.1.1 | Objetivo geral..... | 17 |
| 1.1.2 | Objetivos específicos..... | 17 |
| **2** | **REFERENCIAL TEÓRICO.....** | 18 |
| **2.1** | **Fenômenos que envolvem mudança de cor.....** | 18 |
| **2.2** | **Fotocromismo.....** | 18 |
| **2.3** | **Espiropiranos.....** | 21 |
| **2.4** | **Isomerização de espiropiranos.....** | 22 |
| **2.5** | **Efeito dos Substituintes SP no Equilíbrio SP/MC em Solução.....** | 25 |
| **2.6** | **Espiropiranos e íons metálicos.....** | 26 |
| **2.7** | **Síntese dos espiropiranos.....** | 30 |
| **2.8** | **Materiais híbridos.....** | 31 |
| 2.8.1 | Materiais híbridos orgânico-inorgânico | 31 |
| 2.8.2 | Materiais mesoporoso de sílica | 33 |
| 2.8.3 | Métodos de funcionalização de materiais mesoporosos de sílica | 35 |
| 2.8.4 | Estudos de fotocromismo em materiais mesoporosos | 36 |
| **2.9** | **Estudos de materiais mesoporosos na entrega controlada de medicamentos .....** | 39 |
| **3** | **METODOLOGIA.....** | 42 |
| **3.1** | **Sínteses de espiropiranos hidroxilados.....** | 42 |
| 3.1.1 | Reagentes Utilizados..... | 42 |
| **3.2** | **Procedimentos Experimentais.....** | 43 |
| 3.2.1 | Síntese 3’,3’-dimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol]-8-ol − Sp-1..... | 43 |
| 3.2.2 | Síntese 1’,3’,3’- Trimetil- espiro -[cromeno-2,2’-indol] -8-ol -Sp-2..... | 45 |
| 3.2.3 | Síntese 1’,3’,3’- Trimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol]-6,7,8-triol – Sp- 4 ..... | 46 |
| 3.2.4 | Síntese do 1’,3’,3’-trimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol] -7,8-diol − Sp-5..... | 46 |
| **3.3** | **Estudo de fotocromismo.....** | 47 |
| **3.4** | **Ionocromismo de espiropiranos.....** | 47 |

**3.5 Nomenclatura das amostras..... 48**
**3.6 Desenvolvimento do material mesoporoso fotocrômico..... 49**
**3.7 Reagentes utilizados..... 49**
**3.8 Procedimento Experimental..... 50**
3.8.1 Funcionalização do espiropirano com Isocianato (TESPIC)..... 50
3.8.2 Incorporação do Sp-5 com MCM-48..... 51
3.8.3 Estudo de Fotocromismo SpSi..... 53
**3.9 Aplicação do material na entrega controlada de medicamentos..... 52**
3.9.1 Obtenção do Sistema BNZ:SpSi..... 52
3.9.2 Doseamento do Sistema BNZ:SpSi..... 52
3.9.3 Estudo de Dissolução *in vitro*..... 53
**3.10 Caracterizações..... 54**
3.10.1 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear..... 54
3.10.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)..... 54
*3.10.2.1 Caracterização do Sistema BNZ:SpSi por Espectroscopia de absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)..... 55*
3.10.3 Espectroscopia de Ultravioleta-Visível..... 55
3.10.4 Análise Termogravimétrica..... 55
3.10.5 Microscopia Eletrônica de Varredura..... 56
**4 RESULTADOS E DISCUSSÕES..... 57**
**4.1 Síntese e caracterização de espiropiranos..... 57**
**4.2 Estudos espectroscópicos de espiropiranos..... 57**
4.2.1 Resultados de Espectroscopia de Infravermelho..... 57
4.2.2 Resultados de Espectroscopia de Ultravioleta-Visível..... 61
4.2.3 Resultados de RMN de $^{1}H$..... 62
**4.3 Estudo de fotocromismo dos espiropiranos..... 66**
**4.4 Estudo de ionocromismo de espiropiranos..... 69**
**4.5 Resultados obtidos do material mesoporoso fotocrômico..... 73**
4.5.1 Caracterizações espectroscópicas..... 73
4.5.2 Resultados de imagens por MEV..... 76
4.5.3 Estudo de fotocromismo no material SpSi..... 77
4.5.4 Análises térmicas..... 81
**5 CONCLUSÃO..... 90**

**5.1 Sugestões para trabalhos futuros..... 91**

**REFERÊNCIAS..... 92**

# 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos materiais é a base para o avanço das tecnologias e fundamental para a evolução humana, sendo que as aplicações desses materiais dependem diretamente de suas propriedades (NIE et al., 2019). Uma dessas possíveis propriedades é o cromismo, definindo-se como o fenômeno, geralmente reversível, da mudança de cor induzida por estímulos externos (RU et al., 2021; SUN et al., 2012). O cromismo é classificado de acordo com o tipo de estímulo que causa tal mudança, quando os estímulos englobam a radiação eletromagnética, ele é chamado de fotocromismo (BAMFIELD e HUTCHINGS, 2010). As mudanças de cores induzidas pela foto irradiação permitem o seu uso em diversos tipos de dispositivos, como óculos sensíveis à luz (CRANO e GUGLIELMETTI, 1999), dispositivos de liberação de íons metálicos controlado por luz (MACHADO, ALEXIS e DE SOUZA, 2019; ZAKHAROVA et al.,2010), *switche*s moleculares (MOULIN et al., 2020), liberação controlada de medicamentos (CARDANO, DEL CANTO e GIORDANI et al., 2019; TAO et al., 2020) entre outros.

Compostos orgânicos fotocrômicos são moléculas de interesse considerável e estão desempenhando papéis cada vez mais importantes nas áreas científicas e interdisciplinares de pesquisa, variando da física, química e ciência dos materiais à biologia e nanotecnologia (NIE et al., 2019), tendo em vista o potencial que elas têm a oferecer para gerar novos materiais funcionais utilizando-se das alterações de suas geometrias, da polaridade e de propriedades físico-químicas em geral (IRIE, 2000). A incorporação de moléculas fotocrômicas em diversos materiais funcionais resultantes lhes confere interessantes propriedades como a fotorresistência, que é esperado para impulsionar o desenvolvimento de dispositivos inteligentes avançados com novas, múltiplas e versáteis funcionalidades (MOULIN et al., 2020)

Uma classe de moléculas orgânicas fotocromáticas conhecida como espiropirano tem tomado à frente na lista de compostos com propriedades estímulo-responsivas utilizados na construção de materiais funcionais (KLAJN, 2014). Sob a irradiação de luz ultravioleta, um anel fechado de espiropirano muda para uma forma aberta- merocianina, e sob irradiação de luz visível, o equilíbrio de isomerização se moverá para a direção reversa, como resultado os isômeros dos espiropiranos diferem consideravelmente em suas propriedades físicas e químicas ( SAMANTA et al, 2018; SHIRAISHI et al., 2014). O que torna os espiropiranos únicos entre as mais diversas moléculas fotocromáticas é a gama de estímulos capazes de induzir sua

isomerização reversível que inclui diferentes solventes, íons metálicos, ácidos e bases, temperatura, potencial redox e força mecânica (KORTEKAAS e BROWNE, 2019). Essa versatilidade o destaca para o desenvolvimento de novos materiais baseados em espiropirano.

A motivação para a consideração contínua do uso de espiropirano para potenciais aplicações práticas é a capacidade dessas moléculas serem incorporadas a diferentes materiais que vão desde polímeros, biomacromoléculas, nanopartículas inorgânicas (NPs) e superfícies sólidas (KLAJN, 2014), porém o uso de moléculas espiropiranos associados a materiais mesoporosos ainda tem sido limitada.

Uma classe de materiais mesoporosos que têm recebido amplo interesse por suas possíveis aplicações como suporte para novos materiais, é a sílica mesoporosa, devido à sua elevada área superficial, seu tamanho e poros uniformes (DA'NA, 2017). A superfície da sílica tem capacidade de realizar diversas interações e a natureza da superfície da sílica pode ser modificada por uma variedade de moléculas, levando a uma ampla faixa de aplicação (COSTA et al., 2020). A incorporação de moléculas espiropirano à compostos mesoporosos de sílica, apresenta uma versatilidade visto que a molécula orgânica poderá promover propriedades à sílica inerente do espiropirano, como por exemplo, o fotocromismo (ALLOUCHE et al., 2010).

Sendo assim, analisar as moléculas espiropirano pela perspectiva da construção material mesoporoso fotocrômico reversível, torna-se intrigante, partindo da premissa de que pode ser possível incorporar esta molécula em um composto mesoporoso de sílica.

Diante do exposto, esta tese está dividida em duas etapas. A primeira etapa compreende na síntese da molécula espiropirano, caracterização e investigação de suas propriedades fotocrômicas. Nessa etapa, uma rota de síntese para a obtenção de um espiropirano funcionalizado foi desenvolvida por meio de uma adaptação da literatura. Assim, a molécula de espiropirano foi intencionalmente sintetizada, diferentemente da molécula comercial, para acrescer grupos hidroxilas (OH) em suas extremidades e permitir que a molécula obtida fosse incorporada covalentemente à superfície do composto mesoporoso de sílica (MCM-48) durante a segunda etapa da pesquisa e, dessa forma, desenvolver um material mesoporoso fotocrômico.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo geral

Realizar a síntese, caracterização e estudo da isomerização de espiropiranos hidroxi-funcional, para o desenvolvimento de um material mesoporoso fotocrômico.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Sintetizar as moléculas espiropiranos;
- Caracterizar as moléculas por espectroscopia de absorção na região de infravermelho, ultravioleta-visível e por Ressonância Magnética Nuclear de Próton;
- Avaliar o fotocromismo das moléculas sintetizadas;
- Avaliar a propriedade de ionocromismo dos espiropiranos sintetizados;
- Realizar funcionalização de espiropirano
- Incorporar o espiropirano no composto mesoporoso de sílica;
- Avaliar o fotocromismo do sistema espiropirano/sílica;
- Caracterizar o sistema espiropirano/sílica por espectroscopia de absorção na região do infravermelho e na região do ultravioleta-visível, análise termogravimétrica e microscopia eletrônica de varredura.

# 2 REFERENCIAL TEÓRICO

## 2.1 Fenômenos que envolvem mudança de cor

Qualquer mudança na cor de um objeto, do branco para o preto, do transparente para o colorido ou de uma cor para outra, pode ser facilmente detectada pelo olho humano ou por instrumentos com um espectrofotômetro de UV-Vis (BAMFIELD e HUTCHINGS, 2010) Desta forma fornecer um sinal visual que pode ser convertido em informações úteis e imprescindíveis no cotidiano, tal como os sinais de trânsito ou nas lentes que escurecem sob a radiação do sol, protegendo o usuário através da absorção ou transmissão seletiva de luz pelo material restringindo a energia luminosa recebida pelo olho do observador. Quando um estímulo externo, tanto químico quanto físico, causa uma mudança de cor ou restrição na transmissão da luz, especialmente quando esta mudança for reversível, o potencial de aplicações se alarga significantemente. Por isso, pesquisas com compostos que apresentam mudança da cor quando submetidos a um estímulo externo, assim como o apresentado na presente Tese, têm encontrado um vasto terreno de aplicações nas mais diversas áreas (NAKATANI et al., 2016).

Estes fenômenos de mudanças de cor são classificados e nomeados depois que o estímulo causa a mudança. Desta forma tem-se, o fotocromismo que é a mudança de cor estimulada pela luz, o eletrocromismo é a mudança reversível da cor pela oxidação ou redução provocada por uma corrente ou potencial elétrico, o termocromismo que vem a ser a mudança de cor provocada pelo calor, o solvatocromismo causada por solventes, e o ionocromismo que é uma mudança reversível de cor pela adição de íons (BAMFIELD e HUTCHINGS, 2010; KLAJN, 2014).

## 2.2 Fotocromismo

Algumas moléculas quando irradiadas com luz ultravioleta alteram a sua cor de um modo reversível. Este fenômeno, designado por fotocromismo, foi descoberto no século XIX mas só viria a despertar o interesse alargado da comunidade científica no final do século XX quando se intensificou a sua aplicação prática (CRANO e GUGLIELMETTI, 1999).

Até a década de 1920, as pesquisas foram dedicadas ao estudo do fenômeno sob uma abordagem prática e descritiva para a compreensão de mecanismos. Portanto, todos os esforços foram focados na síntese de novas moléculas e na otimização das condições de irradiação e

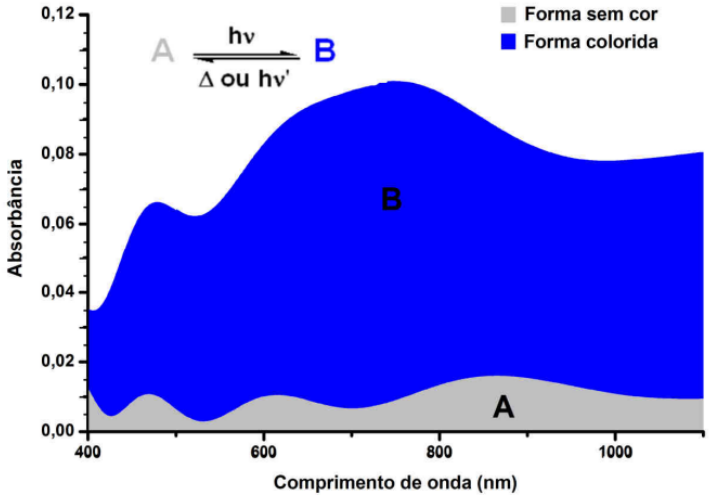
propriedades resistentes à fadiga (DÜRR E BOUAS-LAURENT, 2003). A partir de 1940, o interesse no fotocromismo de compostos orgânicos começou a ganhar profundidade. Dentre todos os estudos, o trabalho de Hirshberg (1950) com a síntese de biantronas e espiropiranos possibilitou grandes avanços no campo do fotocromismo, determinando a estrutura das formas colorida e incolor e no desenvolvimento do método de síntese (FISCHER E HIRSHBERG, 1952).

O fenômeno de fotocromismo pode simplesmente ser definido como uma mudança de cor reversível induzida pela luz, no entanto tem-se esse conceito para esse fenômeno:

> "Fotocromismo é uma transformação reversível de uma espécie química induzida em uma ou ambas as direções pela absorção de radiação eletromagnética entre duas formas, **A** e **B**, com diferentes espectros de absorção. A forma termodinamicamente estável **A** é transformada por irradiação na forma **B**"(BOUAS-LAURENT E DÜRR, 2001, p. 642).

O processo de reconversão da forma B para a forma termodinamicamente mais estável A, pode ser promovido tanto termicamente, conhecido como fotocromismo do tipo T, quanto fotoquimicamente conhecido como fotocromismo do tipo P, utilizando radiação de comprimento de onda diferente do incidido para induzir a primeira conversão (NAKATANI et al., 2016). Enquanto a maioria dos compostos fotocrômicos apresenta uma forma estável incolor (ou levemente amarelada) que ao ser irradiada adquire coloração (Fotocromismo positivo), alguns poucos compostos apresentam a forma A colorida e a forma B incolor (Fotocromismo negativo, ou inverso) (BARACHEVSKY, 2017; BERTELSON, 2002). A Figura 1 ilustra o fenômeno de fotocromismo positivo.

**Figura 1 -** Representação de diferentes absorções no espectro UV-Vis de moléculas fotocromáticas.




Fonte: Adaptado de Pardo, Zayat, Levy (2011).

A busca por novos materiais fotocrômicos advém do potencial destes para muitas aplicações tecnológicas. Dentre estas aplicações pode-se citar dispositivos eletro-ópticos, antifalsificação, nanomáquinas, dosímetros de radiação UV e entrega controlada de medicamentos (RU et al., 2021; HAN, ABUMELHA et al., 2021; HAN, HU e WANG, 2022 CHEN et al., 2014).

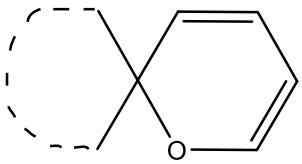
Se levarmos em consideração que o processo de fotocromismo em geral acarreta em mudanças em propriedades físicas do material, como índice de refração, solubilidade, viscosidade e energia de superfície, a gama de aplicações cresce ainda mais (KLAJN, 2014; YAMAGUCHI e OGAWA, 2019). Propriedades fotocrômicas podem ser observadas em compostos orgânicos, em compostos inorgânicos e até mesmo em sistemas biológicos (CRANO e GUGLIELMETTI, 1999), como é o caso da rodopsina, proteína fotocrômica envolvida no processo de percepção visual (NAKATANI et al., 2016). O número de moléculas orgânicas fotocrômicas conhecidas é bastante elevado e grande desenvolvimento tem sido realizado na área dos materiais fotocrômicos orgânicos. Dentre as principais classes de moléculas orgânicas fotocrômicas destacam-se os diariletenos, naftopiranos, espiroxazinas, azobenzenos e espiropiranos (PARDO, ZAYAT, LEVY, 2011). Entretanto, os espiropiranos são uma classe de moléculas que possuem propriedades interessantes e que serão discutidas a seguir.

## 2.3 Espiropiranos

Os espiropiranos formam uma classe importante de moléculas orgânicas fotocrômicas formadas por pelo menos dois ciclos interligados através de um átomo, normalmente um carbono quaternário (KLAJN, 2014). As propriedades fotocrômicas dos espiropiranos foram descobertas pela primeira vez por Hirshberg e Fischer em 1952 onde eles observaram que a irradiação de várias soluções de espiropiranos com luz UV causava uma mudança de cor nas soluções, sendo reversível por exposição das soluções a luz amarela.

O termo espiropirano, do inglês *Spiropyran*, refere-se a classe de compostos que apresenta o 2H-pirano com o carbono saturado (segundo carbono do anel) ligado a um segundo anel, geralmente heterocíclico, de uma maneira espiro, isto é, um átomo de carbono comum aos dois anéis. A parte pirano do espiropirano, geralmente refere-se ao 2H-1-benzopirano, também chamado de 2H-cromeno (Figura 2). Os compostos partem de diferentes anéis heterocíclicos com nomes “A” e “B“, conectados ao mesmo carbono, denominado espirocarbono ou genericamente espiroátomo, sendo numerados com “x” para o heterociclo “A” e “y” para o heterociclo “B” e, desta forma, são corretamente nomeados “espiro (A-x,y’-B)”, com os nomes em ordem alfabética e o segundo nome carrega os números apostrofados (CRANO e GUGLIELMETTI, 1999; CHIBISOV, K. e GÖRNER, 1997).

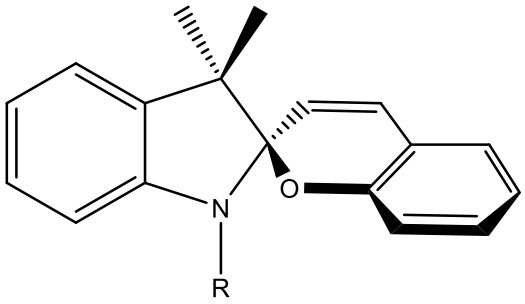
**Figura 2 -** Representação da estrutura do 2H-pirano, comum às duas metades da molécula final.




Fonte: Adaptado de Crano e Guglielmetti (1999).

Estruturalmente, os espiropiranos apresentam um 2H-pirano substituído ligado a um segundo sistema heterocíclico por um átomo de carbono $sp^3$ tetraédrico em comum. As duas partes heterocíclicas da molécula são mantidas ortogonais pelo átomo de carbono como observa-se na Figura 3.

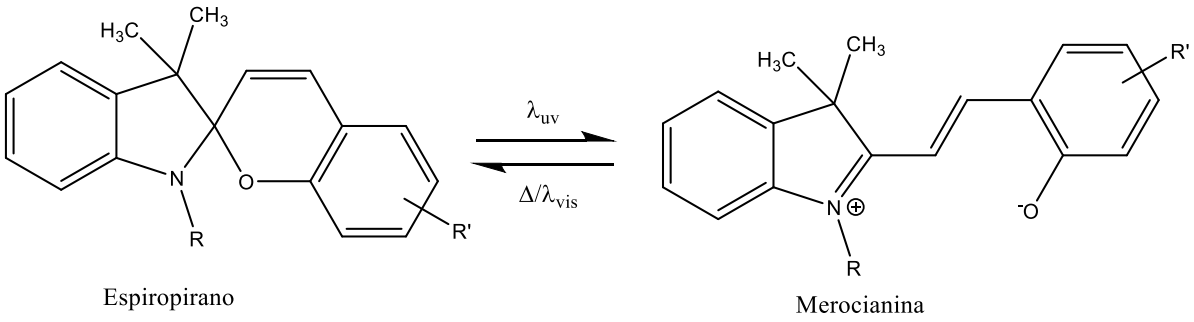
**Figura 3 -** Representação da estrutura dos espiropiranos, mostrando que as duas metades da molécula são posicionados perpendicularmente uma ao lado da outra.




Fonte: Autora (2022).

As moléculas de espiropiranos destacam-se pois apresentam isômeros que são físicos e quimicamente distintos (AAKERÖY et al., 2010; FLOREA et al., 2013). Com a ação da luz UV, a forma fechada, não planar e incolor de espiropirano muda para um isômero colorido, plano e aberto, chamado merocianina (Figura 4). Este último reverte termodinamicamente sob condições escuras, quando irradiado com luz visível ou termicamente (BROWN, 1971; LUKYANOV e LUKYANOVA, 2005). Nesta tese, o isômero de anel fechado será abreviado como “SP”; o isômero de anel aberto (ou merocianina) será abreviado como "MC".

**Figura 4 -** Transformação fotoinduzida da molécula espiropirano.




Espiropirano Merocianina

Fonte: Adaptada de Nordin et al. (2013).

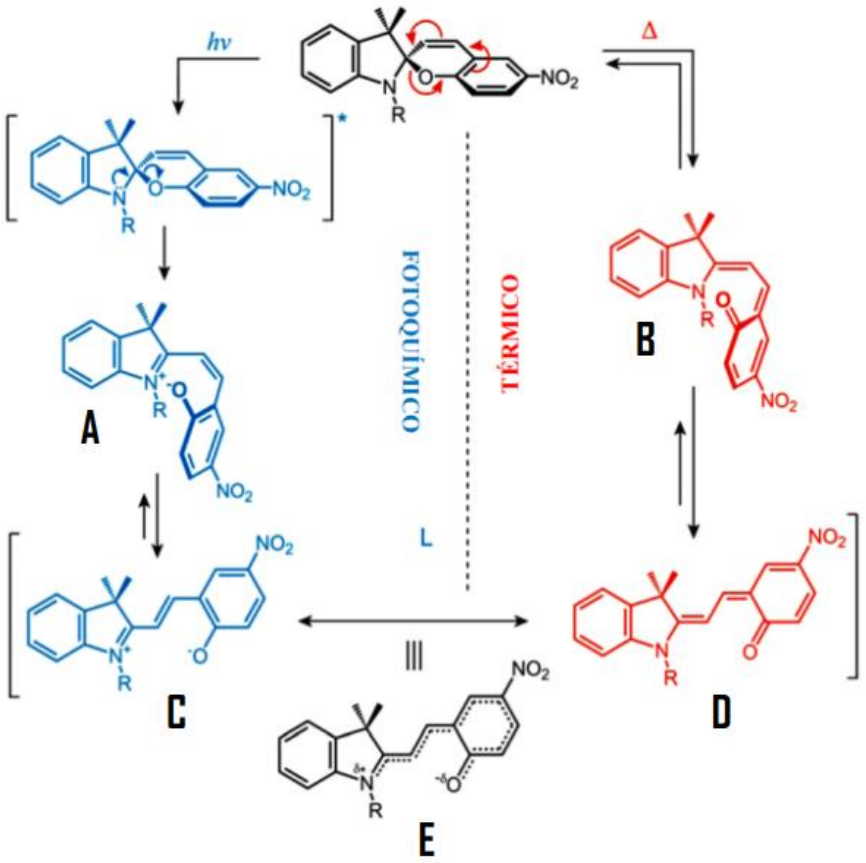
## 2.4 Isomerização de espiropiranos

Os dois isômeros dessa molécula apresentam propriedades químicas-físicas diferentes bem conhecidas, enquanto o isômero merocianina em solução mostra uma forte absorção na região visível com um máximo em torno de 650 nm, o espectro óptico do isômero de anel fechado mostra duas transições localizadas uma banda localizada em ∼250–296 nm que é atribuída à transição eletrônica π–π* na parte indolina da molécula, e outra banda de ∼323–351 nm corresponde à porção cromeno (IVASHENKO et al., 2013; SHENG et al., 2004).

A irradiação de SP dá origem ao isômero de anel aberto em um processo de primeira ordem cujo mecanismo foi amplamente investigado e descrito por (LUKYANOV E LUKYANOVA,2005). De acordo com Sanchez-Lozano et al., (2011) a transformação começa com a clivagem da ligação espiro C –O, resultando em MC-*cis* (Figura 5, compostos **A** e **B**) uma espécie transitória detectável usando espectroscopia de absorção após o pulso UV. A rotação em torno das ligações centrais C–C em MC-*cis* resulta em MC-*trans* (MIKIN, 2004).

Independentemente do estímulo, a reação de abertura do anel pode ser representada tanto como a quebra heterolítica da ligação espiro C-O, quanto como uma abertura do anel por uma reação eletrocíclica, uma reação pericíclica completamente estereoespecífica e ativada foto ou termicamente, originando as formas ressonantes zwitteriônica e quinoidal (Composto C e D, Figura 5) a forma MC é plana, possui uma maior conjugação π entre as metades indol e cromeno ou benzopirano e apresenta uma única banda de transição eletrônica deslocada para a região visível ($\lambda_{máx}$ = 550-600 nm) na maioria dos solventes (KLAJN, 2014; MERGEM, 2016). A localização exata desta banda está relacionada à contribuição relativa das suas formas ressonantes (ROSARIO et al., 2003).

**Figura 5 -** Mecanismo de isomerização foto- e termoquímica do espiropirano, as formas zwitteriônica (C) e quinoidal (D) coexistem representadas pelo sistema (E) e este equilíbrio depende da configuração eletrônica.




Fonte: Adaptada de Klajn (2014).

Entre as propriedades que diferenciam as duas formas isoméricas, destaca-se primeiramente que, a formação do isômero MC aumenta consideravelmente o momento do dipolo em comparação à forma fechada, SP (SCARMAGNANI, 2010). Medidas realizadas pelos autores MURUGAN, CHAKRABARTI e ÅGREN (2011), revelaram que os momentos dipolares da forma MC em solventes como o clorofórmio e a água são respectivamente, 14,4 e 23,8 D enquanto para a forma SP em água o momento dipolar é aproximadamente 10 D.

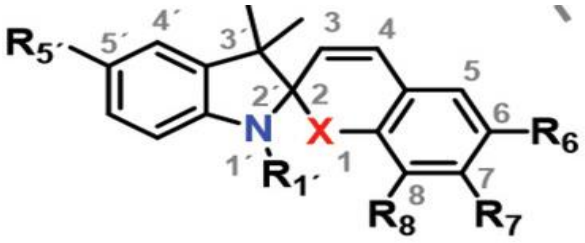
Outra diferença entre as duas formas isoméricas é que a MC tem caráter mais básico que o SP e sua protonação origina a $MCH^+$, com banda característica em 420 nm. Porém, a forma protonada da $MC^+$ possui um caráter muito ácido, pKa=2,25. Isto é atribuído a uma forte estabilização do ânion fenolato e a forma ressonante quinoidal (Figura 5, composto **D**) pela conjugação dos elétrons dentro da molécula, reduzindo a basicidade e favorecendo a forma

desprotonada da MC (KLAJN, 2014; XIA, XIE e ZOU, 2017), e além de outras diferenças interessantes, é importante destacar a maior afinidade de MC a outros compostos zwitteriônicos e íons metálicos. A afinidade elevada, geralmente é atribuída à presença do grupo fenolato na forma MC, capaz de se ligar a íons metálicos, possuindo então, propriedades de coordenação que não estão presentes no isômero SP (BYRNE; STITZEL; DIAMOND, 2006).

## 2.5 Efeito dos Substituintes SP no Equilíbrio SP/MC em Solução

Os substituintes são importantes para as propriedades dos SPs e seu comportamento de isomerização resultante em relação a vários isômeros de MC (SWANSBURG, BUNCEL E LEMIEUX., 2000; BALMOND et al., 2016). A Figura 6 mostra as possíveis derivações, indicadas por números na estrutura da molécula, que podem ocorrer em espiropiranos com a utilização de substituintes.

**Figura 6 -** Diversas possibilidades de derivação de SP.




Fonte: Adaptada de Sommer (2021).

A instalação de um grupo nitro (-$NO_2$) na posição 6 de espiropirano é vista na maioria dos casos em que os derivados de SP são usados em materiais funcionais. Em geral, o grupo nitro, desempenha um papel fundamental na estabilização do MC correspondente, seu tempo de meia-vida e, finalmente, o número de ciclos durante a isomerização foto-induzida. Estudos revelaram que os grupos de retirada de elétrons estabilizam enquanto os doadores de elétrons desestabilizam o fenolato presente na estrutura da merocianina. Se outros grupos funcionais são usados em vez de -$NO_2$, as estabilidades e equilíbrios relativos de todas as espécies mudam, levando a diferentes perfis de propriedades como, por exemplo, a um fotocromismo negativo (SOMMER, 2021; BALMOND et al, 2016; PUGACHEV et al., 2021).

Satoh et al. (2011) preparam cinco espirobenzopiranos polimerizáveis que são substituídos por um grupo metóxi (-O-$CH_3$) e grupo $NO_2$ nas posições 6 ou 8 (Figura 6) comparando com moléculas sem substituinte. Em resumo, a correlação entre as taxas de abertura do anel e o tipo de posição da substituição ocorreu da seguinte forma: a substituição de um doador de elétrons grupo metóxi e a substituição na posição 8 aumentou a taxa de abertura do anel, enquanto a substituição de um grupo retirador de elétrons como o grupo nitro diminuiu essa taxa, os efeitos da substituição foram justificados por mudanças na densidade eletrônica do átomo de oxigênio dos espirobenzopiranos.

Experimentalmente, alguns espiropiranos com grupos substituintes como hidroxila (OH) ou carboxila (COOH) (ZHANG, C., XIE e WU, 2019; NORDIN et al., 2013; NIKOLAEVA et al., 2009) já foram sintetizados, no entanto ainda é pouco limitada a síntese de espiropirano com o grupo OH livre, o que vem justificar o uso desse tipo de substituinte neste trabalho.

## 2.6 Espiropiranos e íons metálicos

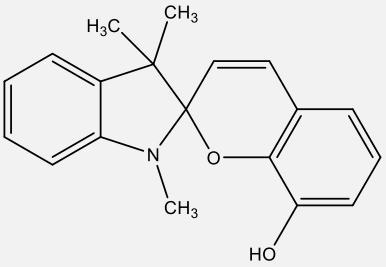
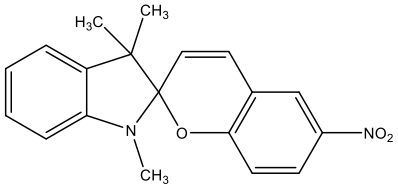
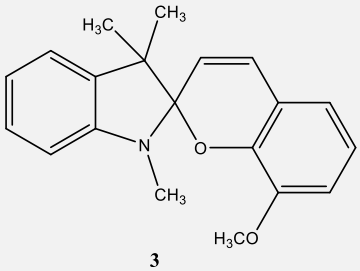
Muitas pesquisas tem sido realizadas para estudar potenciais aplicações das propriedades dos espiropiranos, neste contexto, um estudo sobre a coordenação dos metais na forma isomérica MC é de suma importância, tendo em vista a lacuna ainda presente na literatura atual, mesmo com possíveis aplicações sendo descritas.

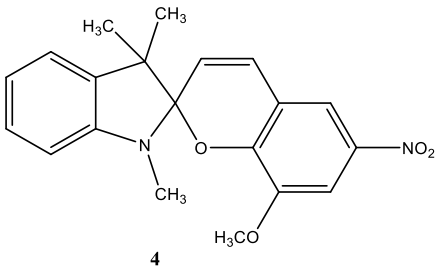
Na presença de íons metálicos, a maioria dos espiropiranos se transforma espontaneamente em formas abertas coloridas (KLAJN, 2014). As espécies MC formam complexos relativamente estáveis com cátions (MC–Metal) em comparação com as formas SP iniciais que normalmente não participam da formação de complexos (PARAMONOV, LOKSHI e FEDOROVA., 2011; SELVANATHAN et al., 2018). Como regra, os cátions alcalinos monovalentes não afetam o equilíbrio MC → SP, enquanto a adição de cátions di- ou trivalentes resulta na transformação SP → MC e um deslocamento para o vermelho da banda de absorção MC, bem como sua mudança de intensidade (ZAKHAROVA et al., 2010). A irradiação UV da solução contendo espiropiranos e íons metálicos geralmente leva a um aumento adicional da intensidade da cor devido ao acúmulo das formas abertas (MC), assim o relaxamento térmico de tais compostos na presença de íons metálicos é significativamente reduzido (PARAMONOV, LOKSHI e FEDOROVA., 2011). Para atingir o estado SP incolor

inicial, as amostras são irradiadas com luz visível que induz a transformação MC → SP (KLAJN, 2014).

Nesse contexto, a Tabela 1 contém moléculas as quais pesquisas relacionadas revelaram que os espiropiranos (**1 e 2)** formam complexos com íons metálicos no estado MC devido à coordenação dos cátions com o átomo de oxigênio fenolato (WOJTYK, KAZMAIERB E BUNCEL, 1998), porém a introdução de centros de coordenação adicionais como nos compostos (**3 e 4)** geralmente leva a uma maior estabilidade dos complexos MC-$M^{n+}$.

**Tabela 1** - Tipos de espiropiranos utilizados no estudo de complexos MC-Metal.

| ***Molécula*** | ***Referência*** |
|---|---|
|  **1** | (NORDIN et al., 2013) |
|  **2** | (FRIES, et al., 2010) |
|  **3** | (ROXBURGH, SAMMES, e ABDULLAH., 2008) |



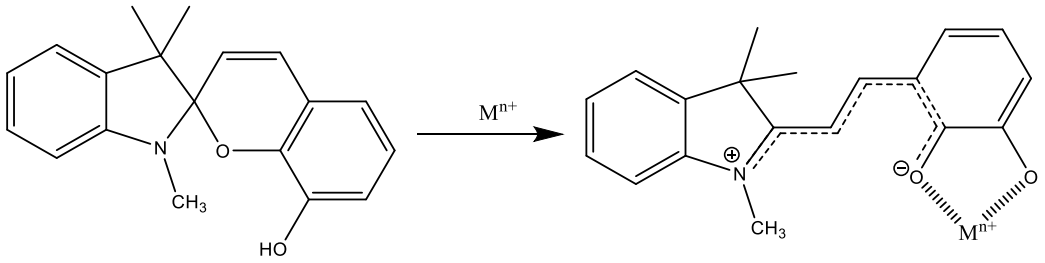

4

(FEUERSTEIN et al., 2019)

Fonte: Autora (2022).

A Figura 7 mostra uma das possíveis formas de coordenação para formação de complexos MC-Metal de acordo com Nordim et al., (2013).

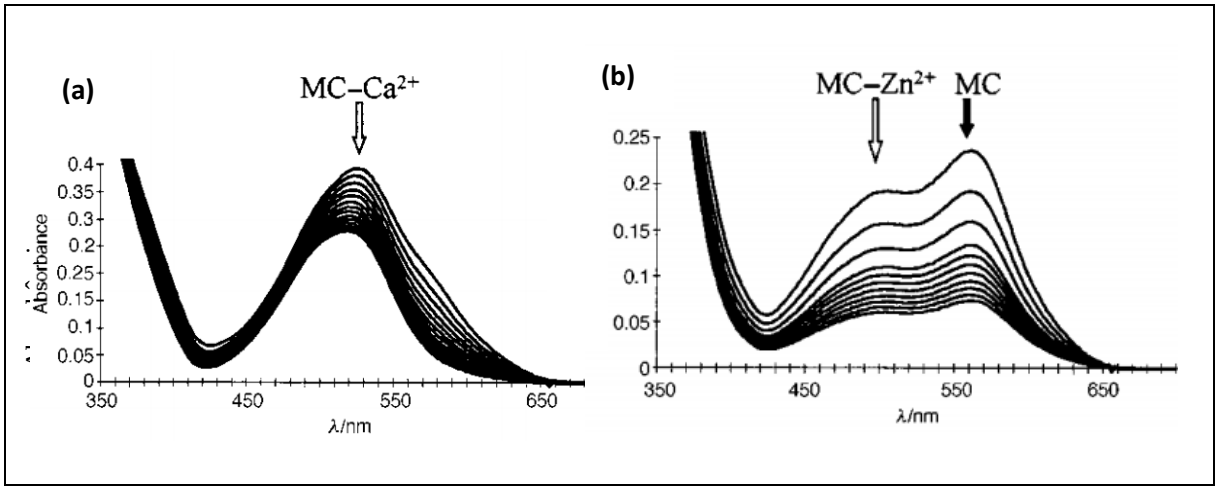
**Figura 7 -** Coordenação de espiropiranos com íons metálicos.




Fonte: Adaptada de Nordin et al. (2013).

Wojtyk, Kazmaierb e Buncel (1998), investigaram através de espectroscopia de UV-vis o efeito dos íons de cálcio e zinco em moléculas de espiropirano, em uma solução do espiropirano ($10^{-5}$ M) utilizando acetona como solvente. Como resultado, a adição de $CaCl_2$ teve efeito sobre a natureza dos espectros, porém observou-se apenas a formação da merocianina complexada (Figura 8a). No entanto, a adição de $ZnCl_2$ (Figura 8b) resultou o aparecimento de duas espécies distintas foto reversíveis, uma banda foi atribuída correspondente ao MC livre ($\lambda_{max}$ = 566 nm) e a outra para um complexo MC-$Zn^{2+}$ ($\lambda_{max}$ = 502 nm).

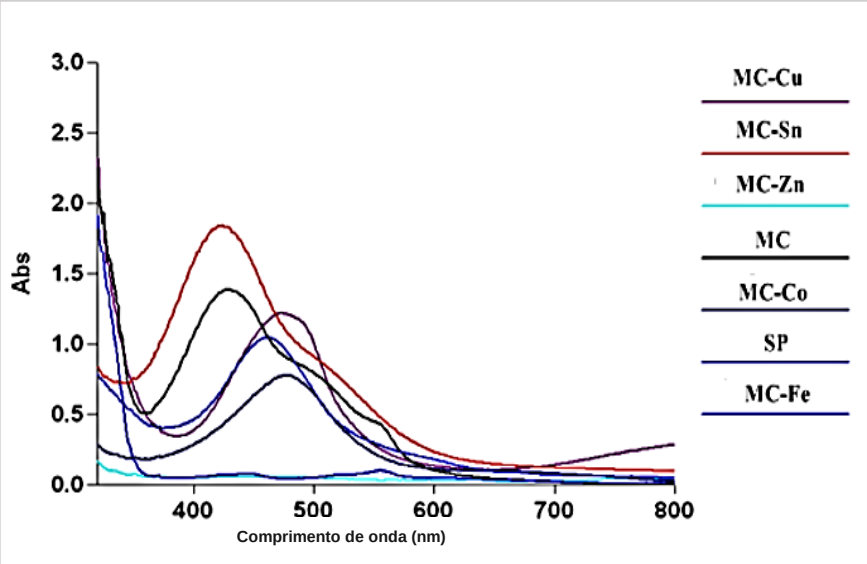
**Figura 8 -** (a) Espectros que ilustram a isomerização da forma MC-$Ca^{2+}$. (b) Isomerização da forma MC-$Zn^{2+}$.




Fonte: Adaptada de Wojtyk, Kazmaierb e Buncel (1998).

No trabalho realizado por Nardim et al. (2013) moléculas de espiropirano contendo grupo hidroxila em suas extremidades foram utilizadas para o estudo de formação complexos com diversos íons metálicos. Como resultado, a interação entre íons divalentes $Cu^{2+}$, $Fe^{2+}$, $Zn^{2+}$, $Co^{2+}$ e $Sn^{2+}$ mostraram fortes alterações espectrais e visuais em todos os cinco íons metálicos divalentes (Figura 9). Os complexos com íons de cobre (MC-Cu), cobalto (MC-Co) e ferro (MC-Fe) apresentaram absorção máxima a 490 nm, 470 nm e 480 nm respectivamente. Estas bandas de absorção foram deslocadas de forma hipocromática em relação à absorção de merocianina livre. Para o complexo com estanho (MC-Sn) e MC, as alterações ocorreram apenas em sua intensidade e não em sua absorção, o que foi sugerido a mesma energia cinética em ambos os compostos.

**Figura 9 -** Espectros de absorbância UV-vis da molécula espiropirano na presença de diferentes íons metálicos divalentes.



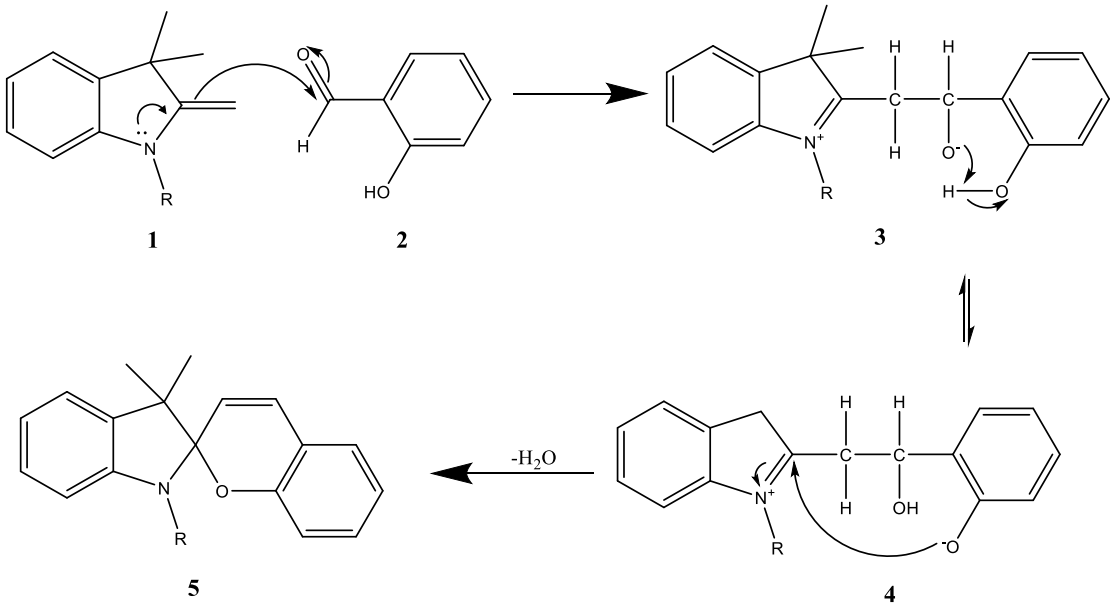

Fonte: Adaptada de Nordin et al. (2013).

A partir desses estudos é possível concluir que é interessante avaliar as moléculas do tipo espiropirano frente a novos estímulos como a presença de íons metálicos e assim, investigar se moléculas sintetizadas nessa tese poderão sofrer clivagem na ligação carbono-oxigênio do espiro e formar estruturas do tipo merocianina/metal

## 2.7 Síntese dos espiropiranos

Do ponto de vista sintético, os espiropiranos são relativamente simples de preparar, pois sua síntese pode ser realizada em duas etapas. O material de partida, o derivado de indolina, é alquilado no átomo de nitrogênio para obter o sal de indolenínio. A Figura 10, mostra o resumo da obtenção de espiropiranos a partir da segunda etapa de síntese. Analisando essa figura, mecanismo proposto ocorre quando a base de Fisher forma um carbânion através do efeito mesomérico (SCARMAGNANI, 2010). Assim, tem-se o sal quaternário que em condições básicas forma a base de metileno correspondente (**1**) em seguida há a adição nucleofílica do átomo de carbono metílico do composto (**1**) na carbonila do aldeído (**2**) e consequentemente existe a formação do intermediário tetraédrico (**3**). No composto (**4),** a adição intramolecular do fenolato sobre o carbono eletrofílico e a posteriormente uma desidratação levar à formação do espiropirano (**5**) (LUKYANOV E LUKYANOVA 2005).

**Figura 10 -** Esquema de reação geral para a síntese de espiropiranos.




Fonte: Adaptada de Lukyanov e Lukyanova (2005).

Diante do exposto é notável que essas moléculas apresentam propriedades interessante e o que mais desperta atenção está no sentido de poder serem aplicadas para o desenvolvimento de novos materiais, como por exemplo, aliar as propriedades de espiropirano com materiais inorgânicos.

## 2.8 Materiais híbridos

No contexto de desenvolvimento de novos materiais híbridos orgânico-inorgânico, esses são cada vez mais estudados por conta de se tratarem de materiais multifuncionais e versáteis que oferecem a possibilidade de ajustar suas propriedades, bem como da natureza química dos seus componentes garantindo maiores funcionalidades (WANG e LI, 2018; WU, L. et al., 2020). Sendo assim, a seguir será descrito alguns tópicos que envolvem o desenvolvimento desses tipos de materiais.

### 2.8.1 Materiais híbridos orgânico-inorgânico

A capacidade de combinar, em um único material, orgânicos e componentes inorgânicos em nível molecular ou nanométrico representa um grande passo na ciência dos materiais com implicações para o desenvolvimento de novos materiais multifuncionais (NARAYAN et al., 2018). Os híbridos orgânicos-inorgânicos têm as vantagens de ambos orgânicos (leve, flexibilidade, versatilidade, etc.) e inorgânicos (alta resistência térmica e mecânica), dando origem a materiais com propriedades diferenciadas das dos componentes que lhe originaram (ANANIKOV, 2019; EVDOKIMOVA et al., 2019). Esses materiais são combinações no qual temos materiais inorgânicos e materiais orgânicos estão ligados a nível molecular. Um exemplo encontrado na natureza é o nacre (revestimento de pérolas), que é sintetizado em meio aquoso por automontagem. O nacre vem da mistura de proteínas e polissacarídeos com aragonita ($CaCO_3$), dispersa na forma de lamelas. Essa configuração dos componentes confere a esses materiais híbridos propriedades superiores aos dos materiais isoladamente (DAGANI,1999).

Híbridos orgânico-inorgânicos são geralmente homogêneos, pois a mistura ocorre a nível molecular de seus componentes, geralmente em escala nanométrica e, embora tais materiais sejam macroscopicamente homogêneos, a natureza química dos blocos que os formaram é refletida pelas propriedades desses materiais formados (KAUSHIK et al., 2015; SANCHEZ et al., 2005).

Esses materiais que estão na interface dos reinos orgânicos e inorgânicos são altamente versáteis, oferecendo uma ampla gama de possibilidades para elaborar materiais sob medida em termos de processamento e propriedades químicas e físicas que vão desde reconhecimento e detecção de analitos (REA et al., 2020), catálise (SINGH et al., 2020), remediação ambiental (KAUSHIK et al., 2015) e aplicações biomédicas (MALEKI et al., 2017; NARAYAN et al.,2018)

Por apresentarem várias vantagens para projetar materiais para aplicações ópticas (química versátil e relativamente fácil, modelagem e padronização fáceis, materiais com boa integridade mecânica e excelente qualidade óptica), vários materiais híbridos orgânicos-inorgânicos à base de sílica e/ou siloxano vem sendo desenvolvidos (WANG e LI, 2018; CHEN et al., 2014) como, por exemplo, híbridos funcionais que exibem propriedades de emissão (lasers de corante de estado sólido, híbridos dopados de terras raras, dispositivos eletroluminescentes), propriedades de absorção fotocrômicas e entre outros (SANCHEZ et al., 2003).

Uma classe de materiais a base de sílica que se destaca são os materiais mesoporosos, pois oferecem muitas vantagens notáveis para diversas aplicações, suas propriedades incluem: grande volume de poros (até 2,5 $cm^3/g$), alta área superficial (> 1000 $m^2/g$), são funcionalizáveis, possuem estabilidade química e biológica, bem como apresentam boa biocompatibilidade (THI et al., 2017; TSUNEO et al.,1990; KRESGE et al., 1992).

No desenvolvimento de materiais híbridos baseados em fotocromismo dos espiropiranos, uma das questões cruciais é escolher um hospedeiro sólido que permita que as reações fotocrômicas ocorram na mesma velocidade e eficiência das encontradas em solução. Geralmente, a resposta rápida à exposição à luz não é mais alcançável quando os espiropiranos são adsorvidos em matrizes ou suportes sólidos (PARDO, ZAYAT e LEVY, 2011). Um suporte ideal deve ser inerte, não alterar o curso da reação fotocrômica e permitir as notáveis mudanças conformacionais induzidas durante a reação fotocrômica. Além disso, a incorporação da molécula fotocrômica não deve comprometer as propriedades mecânicas do material de suporte (EVDOKIMOVA et al., 2019; WALES et al., 2018).

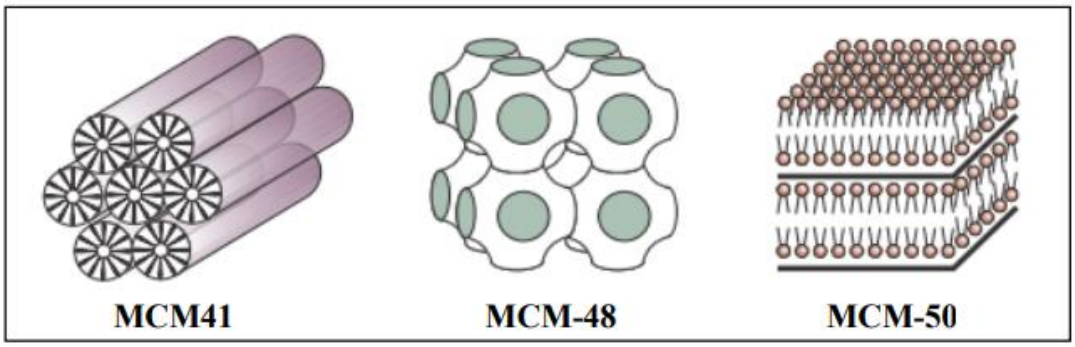
Diante disso, aliar as propriedades dos materiais mesoporosos de sílica com as propriedades dos espiropirano tornam-se promissor para o desenvolvimento de um material mesoporoso fotocrômico.

### 2.8.2 Materiais mesoporoso de sílica

As nanopartículas de sílica mesoporosa são estruturas sólidas de sílica ($SiO_2$) com estruturas porosas com centenas de canais mesoporosos vazios (PEDNEKAR et al., 2017). Eles são candidatos ideais para a construção de materiais multifuncionais que encapsulam uma variedade de materiais nanoestruturados funcionais. Os materiais mesoporosos são caracterizados por diâmetros de poros que variam de 2 a 50 nm (SOHMIYA, SAITO e OGAWA.,2015; ROUQUEROL et al., 1994).

Uma significante descoberta na pesquisa de materiais mesoporosos ocorreu quando cientistas da *Móbil Oil Company* divulgaram a família M41S de mesoporosos silicato/aluminossilicato onde um surfactante de cadeia longa foi usado como agente formador de poros durante a síntese sol-gel (BECK et al., 1992). Entre estes materiais, os mais conhecidos estão a MCM-41 (com estrutura hexagonal), MCM-48 (com estrutura cúbica) e MCM-50 (com estrutura lamelar) (HOFFMANN et al.,2006) como ilustrado na Figura 11.

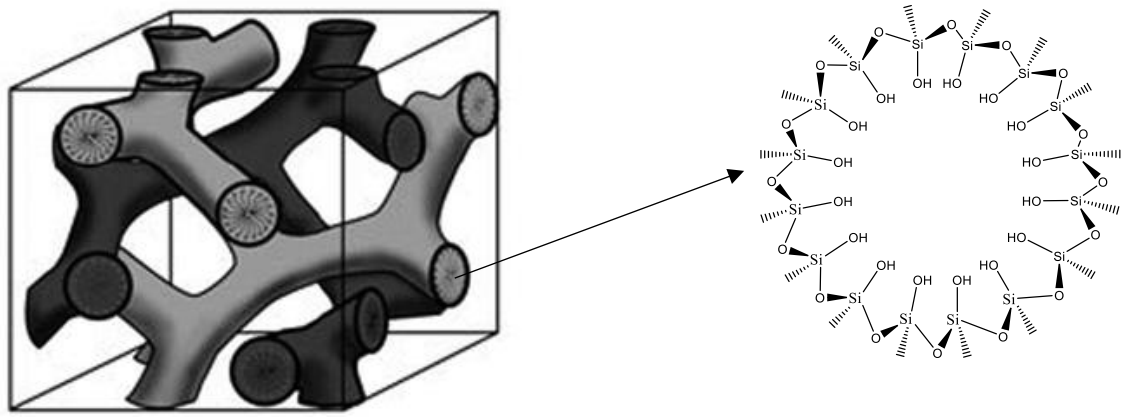
**Figura 11-** Estrutura dos materiais mesoporosos da família.




Fonte: Adaptado de Hoffmann et al. (2006).

O material MCM-48 é o segundo material mais estudado desta família, e apresenta uma cela unitária de simetria cúbica *Ia3d*, com um arranjo de canais tridimensionais, o qual consiste de duas redes contínuas interpenetrante de canais quirais (YATES et al., 2006). Estes pares enantioméricos de canais porosos são conhecidos por estarem separados por uma parede inorgânica que segue exatamente um giróide (superfície G) de superfície mínima periódica infinita (KIM et al., 2005), assim a entrada de duas moléculas em cada lado do giróide não se encontram. O sistema de poros da MCM-48 (Figura 12) pode ser representado também por um sistema de canais intergeminados que não se interseccionam. Esta rede de canais 3D única pode fornecer uma abertura altamente porosa com fácil e direto acesso para espécies hóspedes, assim facilitando inclusão ou difusão ao longo dos poros de canais sem o bloqueio destes. (SCHWANKE 2017, MAL, FUJIWARA e TANAKA, 2003).

**Figura 12-** Modelo representativo para estrutura cúbica do MCM-48 e destaque para os grupos silanóis em sua estrutura.



Fonte: Adaptada de Schwanke (2017).

Uma das vantagens destes materiais é a existência de duas superfícies diferentes, a superfície exterior das partículas e a superfície interna dos canais. A estrutura mesoporosa oferece um efeito de confinamento cujo microambiente permite um encapsulamento de moléculas orgânicas protegidas do ambiente exterior (FUNENGA, 2018).

### 2.8.3 Métodos de funcionalização de materiais mesoporosos de sílica

A sílica mesoporosa revela-se ter uma alta densidade de grupos silanol, conforme visto na Figura 12, que podem ser utilizados para obter superfícies com diferentes características através da ligação a diversos grupos funcionais (FUNENGA, 2018).

A funcionalização da sílica mesoporosa tem despertado particular interesse, principalmente devido aos potenciais aplicações desses materiais em diversas áreas como por exemplo em catálise (SINGH et al., 2020), liberação de fármacos (LI, ZHANG e FENG, 2019) e adsorção (COSTA et. al, 2020). De uma maneira geral, os grupos funcionais orgânicos podem ser imobilizados na superfície da sílica através de interações covalentes ou não covalentes, sendo que as ligações covalentes são na maioria dos casos as preferidas. Existem duas

abordagens gerais para a funcionalização da sílica mesoporosa: A co-condensação e modificação pós-síntese (YANG, GAI e LIN ,2012).

Na co-condensação também denominada síntese direta, um precursor condensável contendo o grupo funcional desejado é adicionado à mistura contendo os componentes para a formação da sílica mesoporosa. Na maioria dos casos, silanos do tipo $R–Si(OR')_3$ são usados como precursores. A distribuição dos grupos funcionais nos produtos finais é tipicamente homogênea, mas a adição de organoalcoxissilanos pode ter um efeito pronunciado no poro, estrutura e morfologia do material mesoporoso (HUH et al., 2003; DA'NA, 2017).

O método pós-síntese é o método mais comum para anexar covalentemente porções orgânicas à superfície da nanopartícula de sílica mesoporosa (WEN et al., 2017). Neste método, as hidroxilas presentes na superfície da sílica mesoporosa atuam como grupos de ancoragem para a funcionalização da superfície (DA'NA, 2017). Essas porções hidroxila podem ser de grupos silanol (-Si-OH) ou grupos geminal silanol ($-Si(OH)_2$) que por sua vez regula a densidade superficial da funcionalização. A funcionalização pós-sintética, por outro lado, adiciona uma etapa extra à preparação dos materiais, uma vez que a reação é realizada na superfície das sílicas previamente sintetizadas. No entanto, esse método não altera a morfologia dos poros do material (forma e tamanho), sendo muito mais versátil que o anterior, visto que há liberdade para síntese e ajuste das características da sílica independentemente do processo de funcionalização (BRÜHWILER, D. 2010). Estas, entre outras características, justificaram a escolha desse método nessa pesquisa.

### 2.8.4 Estudos de fotocromismo em materiais mesoporosos

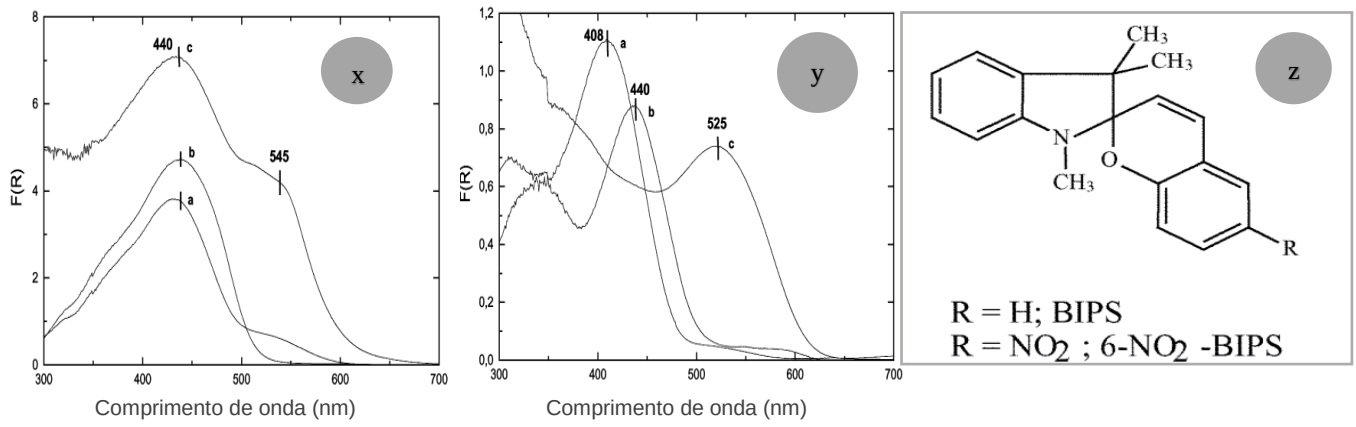
O desenvolvimento de materiais mesoporosos baseados na resposta à luz precisam de um suporte adequado para manter a capacidade de resposta rápida dos espiropiranos em solução, o que implica em um suporte inerte e, simultaneamente, deve reter a molécula fracamente para permitir a ela liberdade suficiente para sofrer mudanças conformacionais (ANANIKOV, 2019).

No trabalho realizado por Casades et al. (2002) a influência da composição química e sililação de materiais mesoporosos MCM-41 no comportamento fotocrômico do espiropirano BIPS e 6-$NO_2$BIPS (Figura 13z) foi estudada. Para o estudo, usaram três amostras: MCM-41,

um MCM-41 contendo 15% de alumínio (Al/MCM-41) e uma amostra modificada com trimetilsilil (MCM-41Sil) todos incorporados aos espiropiranos através do método pós-síntese. Os espectros Uv-Vis de refletância difusa estacionária registrados para BIPS e 6-$NO_2$-BIPS Para o BIPS (Figura 13x), MCM-41 e Al/MCM-41 mostraram bandas em 415-440 nm, enquanto que MCM-41Sil mostrou uma banda adicional em 545 nm, que foi comparativamente muito mais intensa, assim as bandas em 440 e 545 nm foram atribuídas à forma merocianina protonada e à forma merocianina, respectivamente. Para o estudo com 6-$NO_2$-BIPS (Figura 13y), as bandas em 408, 440 e 525 nm correspondem à forma de merocianina protonada adsorvida em MCM-41 e Al/MCM-41 e a merocianina em MCM-41Sil, respectivamente. Os resultados exemplificaram que a influência que modificações superficiais de grande área superficial podem determinar o comportamento fotoquímico de convidados fotocrômicos.

**Figura 13 -** Espectros de refletância difusa UV-Vis: (x) – BPIS; (y) – 6-$NO_2$-BPIS;

(z)- Moléculas estudadas.



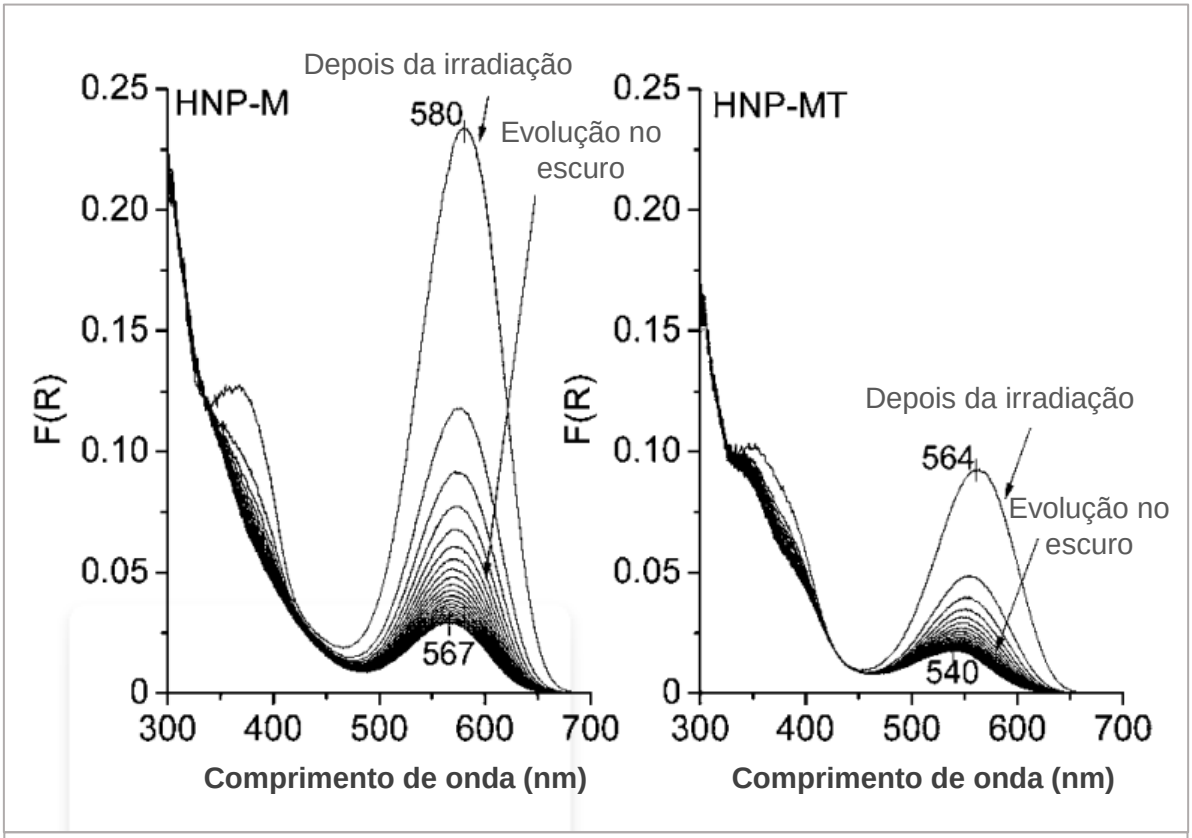

(**a**) MCM-41; (**b**) Al/MCM-41 e (**c**) MCM-41Sil.

Fonte: Adaptada de Casades et al. (2002).

No trabalho realizado por Allouche et al. (2010) nanopartículas híbridas fotocrômicas espiropirano-sílica com uma estrutura core-shell foram sintetizadas via um procedimento sol-gel de duas etapas usando tetraetoxissilano (TEOS) e metiltrietoxissilano (MTEOS) como precursores de sílica, o que produziu nanomateriais com uma resposta fotocrômica. Os materiais apresentam diferentes nanoestruturas e organizações químicas dependendo da relação TEOS/MTEOS usado para a síntese. Os experimentos ópticos revelaram uma sensibilidade muito alta do comportamento fotocrômico do espiropirano à natureza química dos materiais.

Como resultado, o fotocromismo direto foi associado aos materiais mais apolares (HNP-M e HNPMT). As amostras HNP-M e HNP-MT apresentaram branqueamento térmico (Figura 14) com desvio para o azul característico de uma mudança das populações de merocianina ao longo do tempo.

**Figura 14 -** A evolução escura dos espectros de refletância difusa UV-vis de Nanopartículas HNP-M (a) e HNP-MT (b) após irradiação UV a 350 nm durante 5 min.



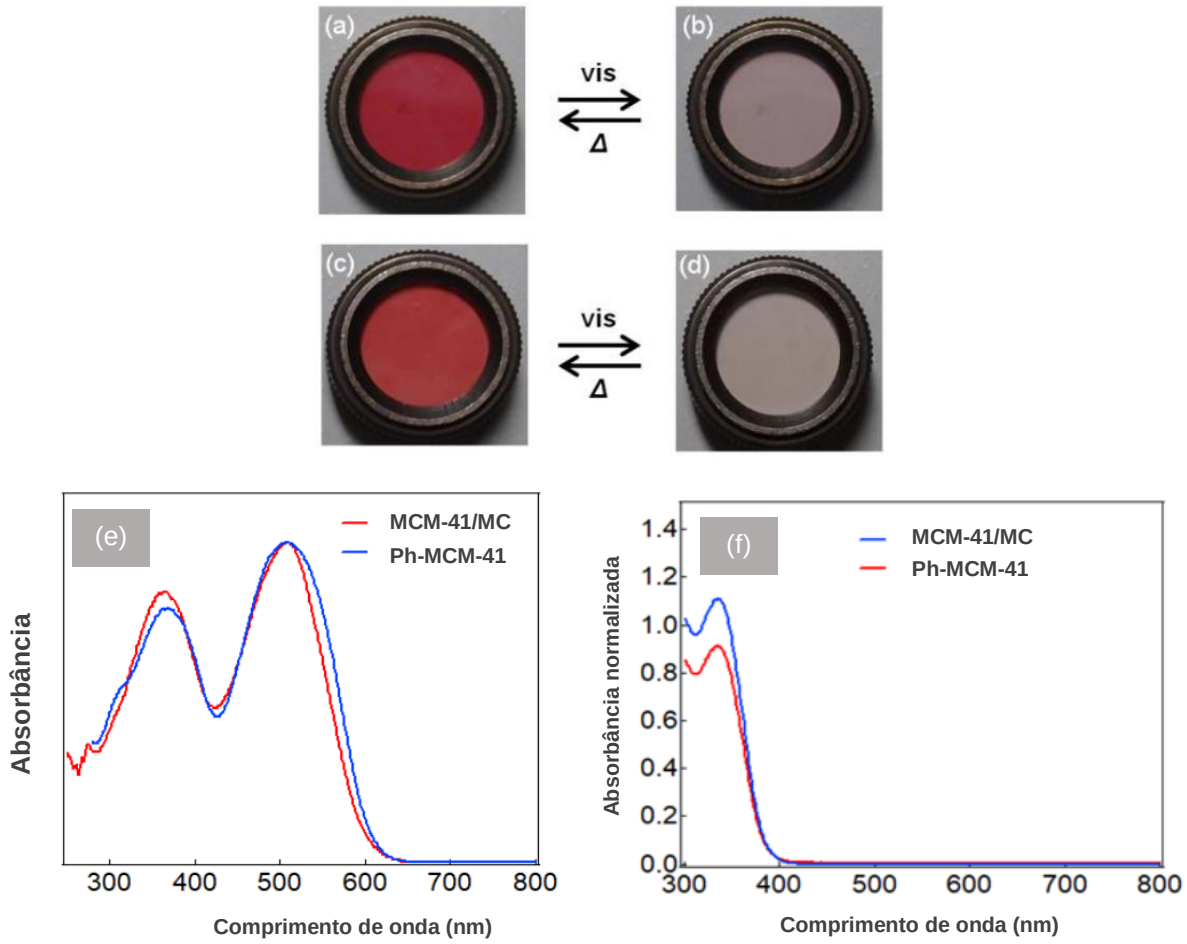

**HNP-M**: Nanapartícula hibrida com MTEOS; **HNP-MT**: Nanopartícula hibrida com TEOS e MTEOS

Fonte: Adaptada de Allouche et al. (2010).

Na pesquisa realizada por Yamaguchi e Ogawa (2019) a superfície do material MCM-41 foi funcionalizada com grupo fenil para obter sílica mesoporosa de domínio duplo: com mesoporo hidrofílico e superfície externa hidrofóbica. A merocianina (MC) foi adsorvida em MCM-41 com aquela funcionalizada com grupos fenil por adsorção fotoinduzida. As fotografias do MC adsorvidos MCM-41 (designado como MCM-41/MC) e o grupo fenil adsorvido por MC (designado como Ph-MCM-41) são mostrados nas Figuras 15a e 15c. MCM-

41/MC mostrou descoloração sob irradiação de luz à temperatura ambiente por 2 min, enquanto a cor vermelha permaneceu até certo ponto, como mostrado na Figura 15b. Por outro lado, a cor vermelha do Ph-MCM-41 desapareceu mais completamente pela irradiação como mostrado na Figura 15d. Em relação a absorbância dos materiais MCM-41/MC e Ph-MCM-41 apresentaram absorção em λ= 507 nm antes da irradiação logo depois da irradiação os materiais apresentaram absorção em λ=335 conforme mostra as Figuras 15e e 15f. Em relação as outras propriedades, o híbrido Ph-MCM-41 apresentou fotocromismo negativo com maior eficiência de descoloração e coloração térmica mais rápida que o híbrido de MCM-41/MC, sugerindo que o espiropirano fotogerado difundiu na superfície hidrofóbica do material.

**Figura 15 -** Fotografias de MCM-41/MC (a e b) e PhMCM-41 (c e d) antes e após a irradiação de luz visível à temperatura ambiente por 2 min.



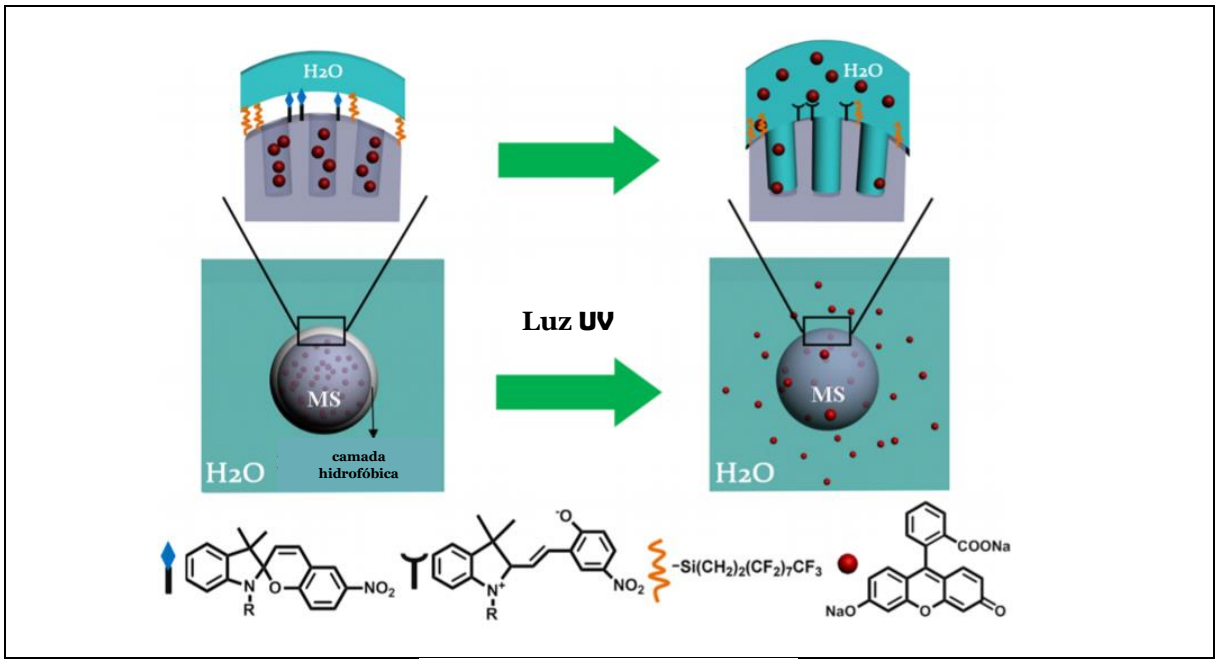

Fonte: Adaptada de Yamaguchi e Ogawa (2019).

## 2.9 Estudos de materiais mesoporosos na entrega controlada de medicamentos

Idealmente, um sistema de liberação de fármacos deve controlar o processo de carregamento e a taxa e o período de liberação do fármaco correspondente, bem como direcioná-lo especificamente para um tecido ou célula-alvo (SELJAK, KOCBEK, GAŠPERLIN, 2020), melhorando assim a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais tóxicos dos medicamentos. No que diz respeito aos materiais mesoporosos, seu possível comportamento sensível a estímulos é de particular interesse, uma vez que sua porosidade aberta torna relativamente fácil a introdução de drogas em seus poros. Por outro lado, também é muito fácil esses agentes terapêuticos escaparem pela mesma via por onde entraram. Isso reduziria muito sua eficiência e poderia aumentar certos efeitos colaterais devido à distribuição massiva de certas drogas por todo o corpo. Portanto, é necessário elaborar diferentes estratégias para fechar os poros para evitar a liberação prematura da carga (VALLET-REGÍ et al., 2022; FAGAN, BARTKOWSKI e GIORDANI, 2021). A utilização de espiropirano se torna uma ótima estratégia para nesse tipo de aplicação, visto que ele apresenta diversas propriedades frente a vários estímulos como discutidos anteriormente.

Nesse sentido, a capacidade de controlar a liberação da droga influenciando a molhabilidade da superfície do material mesoporoso de sílica por meio da isomerização de SP fotoinduzida foi investigada por Chen et al., em 2014. Em seu estudo, materiais mesoporosos de 300 nm de diâmetro foram tratados com 3-aminopropiltrietoxi-silano (APTES) e perfluorodeciltrietoxisilano (PFDTES). Os materiais mesoporosos modificados com amina e silano fluorado (MS-FNH $_2$) foram subsequentemente funcionalizados com SP terminado em ácido carboxílico, produzindo um material hidrofóbico final (MS-FSP). Usando fluoresceína dissódica (FD) como carga modelo, as propriedades de liberação responsiva à luz do MS-FSP foram investigadas. Verificou-se que a liberação rápida ocorreu quando a superfície foi funcionalizada apenas com SP (MS-SP). No entanto, ao aumentar a hidrofobicidade da superfície por meio de uma alta proporção de PFDTES:SP, observou-se uma liberação mínima de FD dos poros do MS-FSP sem radiação UV - criando assim uma camada superficial hidrofóbica que efetivamente impediu a liberação indesejada de FD. Na irradiação UV, a forma SP foi convertida para a forma MC, aumentando a hidrofilicidade da superfície MSN - neste caso, foi observada a liberação de FD. A Figura 16 mostra o esquema do sistema de liberação.

**Figura 16** - Esquema de sistema de liberação de fármaco com espiropirano.




Fonte: Adaptado Chen et al (2014).

Recentemente He e colaboradores (2020) desenvolveram uma nanoplataforma à base de sílica mesoporosa dissociável responsiva ao pH para terapia do câncer ajustando o umedecimento da superfície de sílica mesoporosa com moléculas de espiropirano. Eles observaram que em pH 7,4, as nanopartículas de sílica mesoporosa ultrapequenas modificadas com espiropirano e silano fluorado sintetizadas (SP-FS-USMSN) se automontam para formar nano*clusters* via interações hidrofóbicas, que podem efetivamente co-distribuir drogas anticancerígenas, cloridrato de doxorrubicina (Dox) e curcumina (Cur), com base nos mesoporos dentro de SP-FS-USMSN e nos vazios entre os empilhados SP-FS-USMSN. Em pH 4,5–5,5, a conversão conformacional do espiropirano de um estado “fechado” para um estado “aberto” causa o umedecimento da superfície do SP-FS-USMSN, levando à dissociação do cluster SP-FS-USMSN para liberação do fármaco e depuração renal.

Diante disso, pesquisas com MCM-48 funcionalizadas com espiropiranos ainda é bastante vago na literatura o que se tornou uma motivação para esta pesquisa trabalhar com esses tipos de materiais.

# 3 METODOLOGIA

Nesta seção será apresentado os métodos aplicados durante o desenvolvimento da pesquisa, a primeira parte da pesquisa compreende a síntese e caracterização das moléculas do tipo espiropirano e na segunda o desenvolvimento do material espiropirano/sílica bem como sua aplicação.

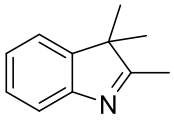
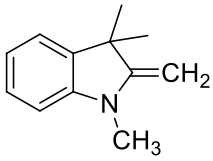
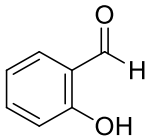
## 3.1 Sínteses de espiropiranos hidroxilados

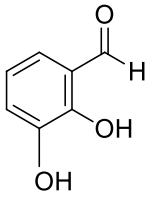
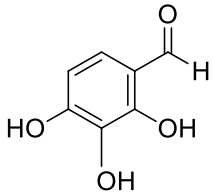
Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem purificação prévia. As reações conduzidas em atmosfera de nitrogênio foram indicadas e toda a vidraria foi seca em estufa aquecida antes do uso. A metodologia foi realizada de acordo com Nordin et al. (2013), porém com algumas modificações.

### 3.1.1 Reagentes Utilizados

De modo geral, os reagentes e solventes utilizados são mostrados no Quadro 1 e Quadro 2, respectivamente.

**Quadro 1** - Nomes e estruturas dos precursores utilizados nas sínteses de Espiropiranos-Merocianina.

| **Nome** | **Estrutura** | **Procedência** | **Pureza** |
|---|---|---|---|
| 2,3,3-Trimetilindol |  | Thermo Scientific | 98% |
| 1,3,3-Trimeti-2-metilindol |  | Tokyo Chemical Industry-TCI America | 96% |
| 2-Hidroxibenzaldeído |  | S. Aldrich | 99% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2,3-Dihidroxibenzaaldeído |  | S. Aldrich | 98% |
| 2,3,4-Trihidroxibenzaaldeído |  | S. Aldrich | 98% |

Fonte: Autora (2022).

**Quadro 2** - Solventes utilizados nas sínteses de moléculas espiropirano.

| **Nome** | **Fórmula Molecular** | **Polaridade** | **Marca** |
|---|---|---|---|
| Diclorometano | $CH_2Cl_2$ | Apolar | Quemis |
| Etanol | $CH_3CH_2OH$ | Polar | Dinâmica |
| Hexano | $C_6H_{14}$ | Apolar | Dinâmica |
| Acetato de etila | $C_4H_8O_2$ | Polar | Dinâmica |

Fonte: Autora (2022).

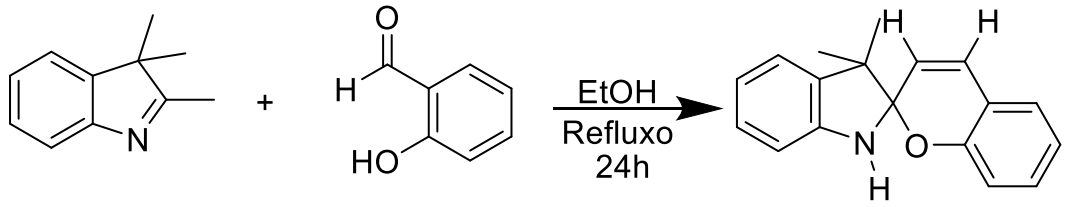
## 3.2 Procedimentos Experimentais

3.2.1 Síntese 3',3'-dimetil-espiro-[cromeno-2,2'-indol]-8-ol − **Sp-1**

320 μL (2 mmol) 3,3-dimetil-2-metilindol foram adicionados em um balão de duas bocas com 213 μL (2 mmol) de 2-hidroxibenzaldeído em 15 mL de etanol. Esta solução foi então colocada em banho de silicone sob refluxo a uma temperatura de 85 ˚C por 24 h em atmosfera de nitrogênio. A partir de 2 h de síntese, foram retiradas pequenas alíquotas para realizar Cromatografia de Camada Delgada-CCD com a finalidade de monitorar o progresso da reação. A CCD foi realizada utilizando placas de sílica gel 60 G/$UV_{254}$ com 0,2 mm de espessura adsorvida em suporte de alumínio (Macherey-Nagel®) com dimensões de 10 x 05 cm, com sistema de eluição utilizou-se uma mistura de hexano/acetato de etila em uma proporção de 7:3.

Após o tempo total da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, obtendo um liquido viscoso vinho. Em seguida, o espiropirano foi seco em estufa a vácuo a 60 °C durante 12 h e posteriormente o sólido foi recristalizado duas vezes a partir de 10 mL de hexano / acetato de etila (5:1) a 53 °C e seco novamente a 60 °C durante 12 h. Obteve-se 220 mg do produto com rendimento de 55 % de rendimento. A Figura 17 mostra a equação da reação da molécula Sp-1.

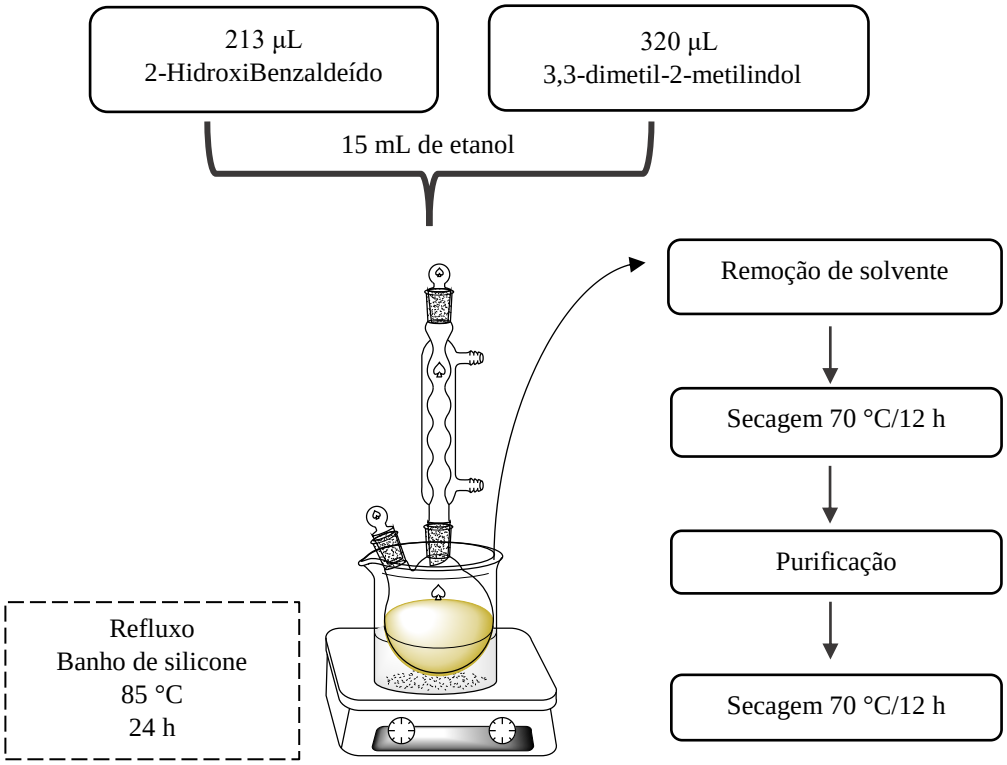
**Figura 17** - Reação de formação do 3',3'-dimetil-espiro-[cromeno-2,2'-indol] -8-ol




Fonte: Autora (2022).

A Figura 18 mostra o resumo da metodologia aplicada:

**Figura 18** - Resumo da metodologia aplicada na síntese de espiropiranos



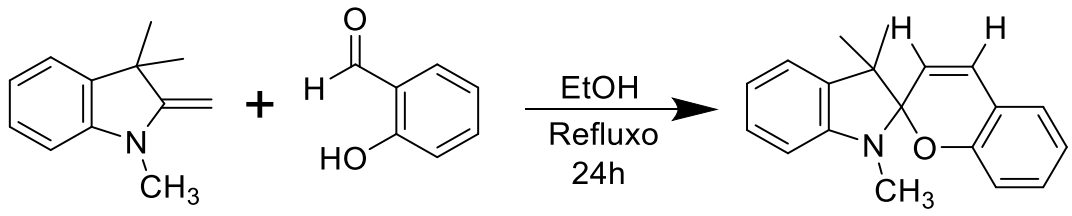

Fonte: Autora (2022).

### 3.2.2 Síntese 1',3',3'- Trimetil- espiro -[cromeno-2,2'-indol] -8-ol -**Sp-2**

220 µL (2 mmol) de 1,3,3-Trimeti-2-metilindol foram adicionados em um balão de duas bocas com 336 µL (2 mmol) de 2-hidroxibenzaldeído em 15 mL de etanol. Em seguida, foi realizado o mesmo procedimento da síntese do Sp-1. O pó obtido apresentou coloração amarela, com rendimento de 45%. A Figura 19 mostra a equação da reação da molécula Sp-2.

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.33 (s,1H), 1.21 (s, 1H), que é mais detalhadamente apresentado e discutido na Figura 29.

**Figura 19** - Reação de formação do 1’,3’,3’- Trimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol] -8-ol.



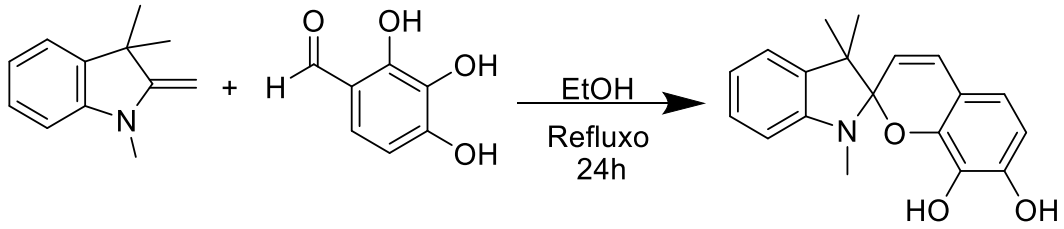

Fonte: Autora (2022).

3.2.3 Síntese 1’,3’,3’- Trimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol]-6,7,8-triol – **Sp-4**

213 μL (2 mmol) de 1,3,3-Trimeti-2-metilindol foram adicionados em um balão de duas bocas com 300 mg (2 mmol) de 2,3,4- trihidroxibenzaldeído em 15 mL de etanol. Em seguida, foi realizado o mesmo procedimento da síntese do Sp-1. O pó obtido apresentou coloração vinho e rendimento de 52%. A Figura 20 mostra a equação da reação da molécula Sp-4.

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 9.67 (s, 1H), 7.19 (dd, $J$ = 14.5, 6.4 Hz, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 6.85 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), que é mais detalhadamente apresentad8 e discutido na Figura 30.

**Figura 20** - Reação de formação do 1’,3’,3’- Trimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol] -6,7,8-triol.




Fonte: Autora (2022).

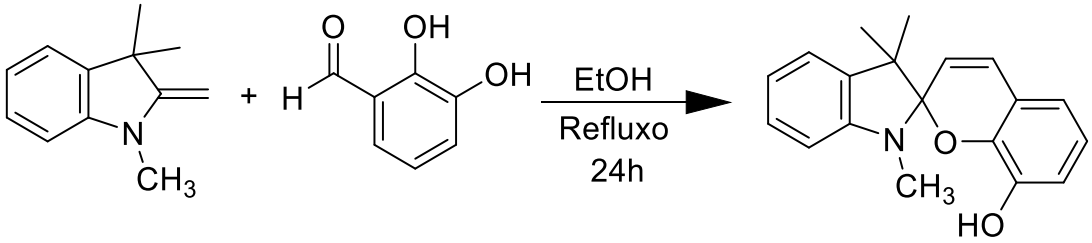
3.2.4 Síntese do 1’,3’,3’-trimetil-espiro-[cromeno-2,2’-indol] -7,8-diol − **Sp-5**

Foram adicionados em um balão de duas bocas 213 μL (2 mmol) de 1,3,3-Trimeti-2-metilindol com 280 mg (2 mmol) de 2,3-Dihidroxibenzaaldeído em 15 mL de etanol. Em seguida, foi realizado o mesmo procedimento da síntese do Sp-1. O pó obtido apresentou

coloração amarela e rendimento de 55%. A Figura 21 mostra a equação da reação da molécula Sp-5.

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (s, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.19 (s, 1H), que é mais detalhadamente apresentado e discutido na Figura 31.

**Figura 21** - Reação de formação do 1',3',3'-trimetil-espio-[cromeno-2,2'-indol] -7,8-diol.




Fonte: Autora (2022).

### 3.3 Estudo de fotocromismo

Para analisar o fotocromismo das moléculas sintetizadas 26,3 mg de Sp-1, 27,7 mg de Sp-2, 30 mg de Sp-4 e 29,3 mg de Sp-5 foram dissolvidos em 10 mL de diclorometano para formar uma solução $10^{-4}$ M, e irradiado com lâmpada Tubular UV 30W (365 nm) da marca *Philips* durante 20 minutos.

### 3.4 Ionocromismo de espiropiranos

Na ativação de espiropiranos com íons metálicos, soluções de cloreto de Cálcio (II), Fe (II) e Ni (II) foram preparadas em cinco diferentes concentrações $10^{-2}$ M,$10^{-3}$M,$10^{-4}$ M e $10^{-5}$M e dissolvidos em 50 mL etanol e armazenados à temperatura ambiente. Uma solução de Sp-5 foi preparada em etanol em um balão volumétrico de 50 mL com concentração fixa de $10^{-4}$M. Em seguida, em um frasco de vidro foram misturados 300 μL de cloretos metálicos em 6 mL de solução espiropirano e aguardado 20 minutos. Logo após, o espectro de absorção foi realizado para cada íon metálico.

### 3.5 Nomenclatura das amostras

Neste trabalho o que difere as moléculas sintetizadas um das outras é a mudança na utilização dos seus precursores. Os nomes das amostras e sua descrição podem ser observados pela Tabela 2.

**Tabela 2** − Nomenclatura das amostras.

| ***Nomenclatura*** | ***Descrição*** |
|---|---|
| **Sp-1** | Molécula espiropirano com 3,3-dimetil-2-metilindol |
| **Sp-2** | Molécula espiropirano com 1,3,3-Trimeti-2-metilindol |
| **Sp-4** | Molécula espiropirano com 2,3,4- trihidroxibenzaldeído |
| **Sp-5** | Molécula espiropirano com 2,3-Dihidroxibenzaaldeído |
| **MC-Ca** | Complexos de Sp-5 com cálcio |
| **MC-Fe** | Complexos de Sp-5 com ferro |
| **MC-Ni** | Complexos de Sp-5 com níquel |

Fonte: Autora (2022).

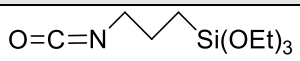
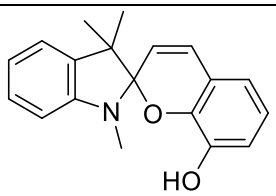
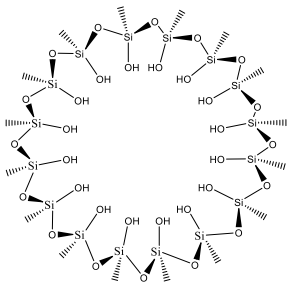
## 3.6 Desenvolvimento do material mesoporoso fotocrômico

Nesta subseção será apresentado o método de síntese aplicado na incorporação da molécula espiropirano na sílica mesoporosa MCM-48, através da metodologia adaptada de Fujiwara et al. (2008).

## 3.7 Reagentes utilizados

Os reagente e solventes utilizados estão apresentados no Quadro 3 e Quadro 4, respectivamente.

**Quadro 3** - Reagentes utilizados na síntese da incorporação de espiropirano em MCM-48.

| **Nome** | **Estrutura** | **Procedência** |
|---|---|---|
| 3-(trimetoxissilil)propil isocianato |  | S. Aldrich |
| Molécula Sp-5 |  | Autora |
| MCM-48 (*Mobil Crystaline Material* Nº 48) |  | Azevedo (2015) |

Fonte: Autora (2022).

**Quadro 4 -** Solventes utilizados nas sínteses do SpSi.

| Nome | Fórmula Química | Polaridade | Procedência |
|---|---|---|---|
| Etanol | $CH_3$-$CH_2$-OH | Polar | Dinâmica |
| Diclorometano | $CH_2Cl_2$ | Polar | Dinâmica |
| N, N-dimetilformamida | H-C(=O) $N(CH_3)_2$ | Polar | Dinâmica |
| Tolueno | $C_6H_5$-$CH_3$ | Apolar | Dinâmica |

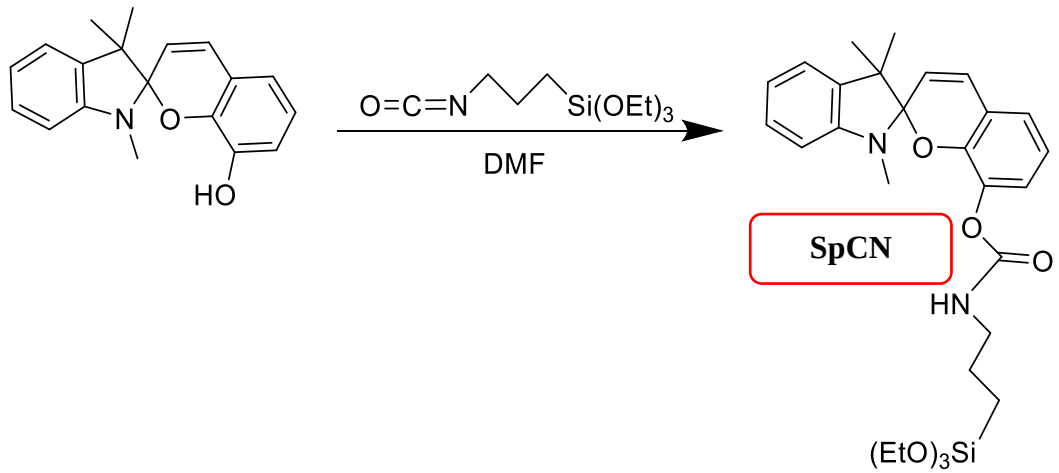
Fonte: Autora (2022).

## 3.8 Procedimento Experimental

### 3.8.1 Funcionalização do espiropirano com Isocianato (TESPIC)

A reação foi preparada utilizando 131,6 mg da molécula Sp-5 com 0,5 mmol de 3-(trimetoxissilil) propil isocianato (TESPIC) em 10 mL de N,N-dimetilformamida (DMF). A mistura foi colocada em um balão de duas bocas sob refluxo com agitação durante 24 h a 120°C. Em seguida, o material foi deixado resfriar a temperatura ambiente durante 24 h. A equação da reação é mostrada na Figura 22.

**Figura 22 -** Esquema da reação de funcionalização Sp-5 com isocianato.

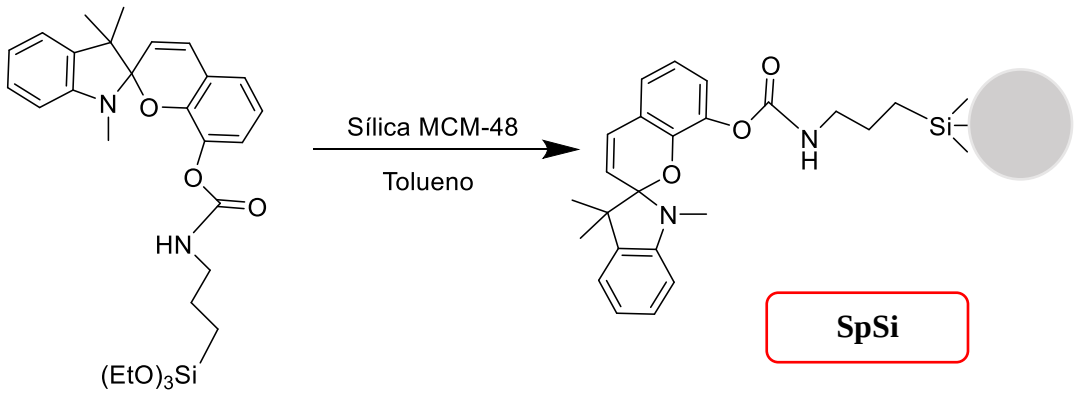



Fonte: Autora (2022)

### 3.8.2 Incorporação do Sp-5 com MCM-48

6 mL solução do **SpCN** foi adicionada à 4 mL tolueno com 100 mg de sílica. Esta mistura foi submetida a refluxo durante cerca de 18 h a 80 °C, e os voláteis foram removidos com rotaevaporador. O material apresentou cor vinho e foi aquecido a 80 °C durante 24 h, para formar a ligação covalente com a superfície de sílica. O sólido foi centrifugado três vezes com 20 mL de acetona e, finalmente seco a 70 ° C durante 6 h na estufa a vácuo. Com essa metodologia obteve-se 197 mg do material, no estado sólido de coloração violeta. A Figura 23 mostra a equação reacional para a preparação SpSi e a Figura 24 mostra a fotografia do material mesoporoso SpSi.

**Figura 23** - Equação da reação espiropirano com MCM-48.



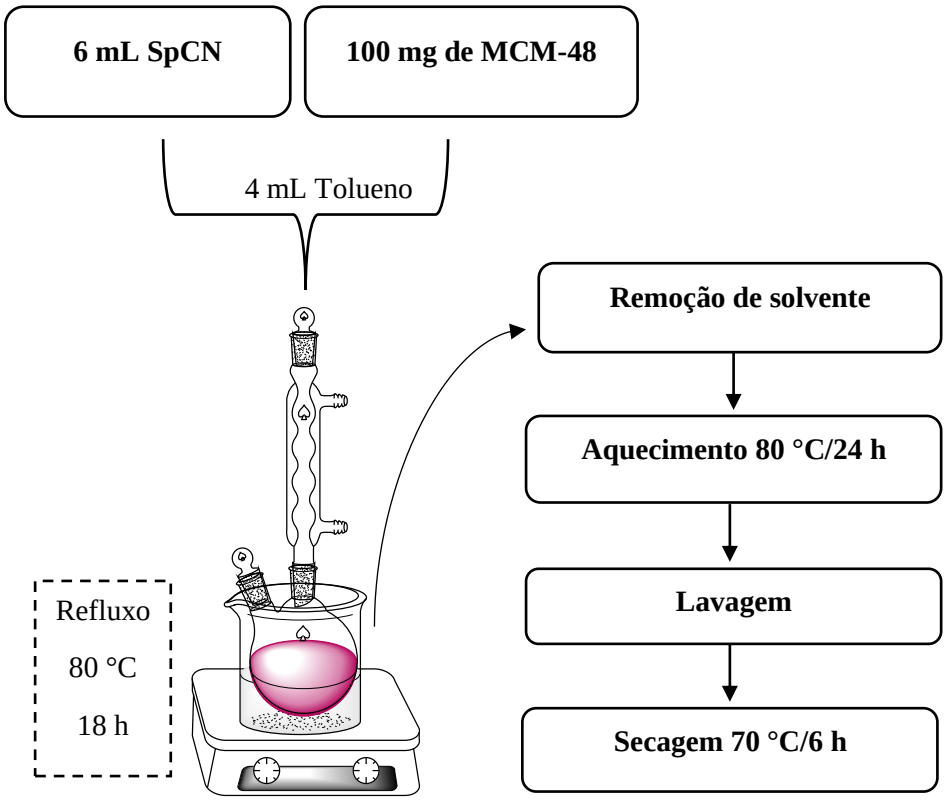

Fonte: Autora (2022).

**Figura 24** - Fotografia do material mesoporoso SpSi.

Fonte: Autora (2022).

De modo geral, a metodologia descrita anteriormente foi resumida de acordo com a Figura 25.

**Figura 25 -** Metodologia resumida na obtenção material mesoporoso fotocrômico.




Fonte: Autora (2022).

3.8.3 Estudo de Fotocromismo SpSi

5,25 mg do material SpSi foram dissolvidos em 10 mL de etanol, para formar uma solução de concentração $10^{-3}$ M. A partir dessa solução, foram realizadas duas diluições com mesmo solvente com a finalidade de se obter novas soluções com concentração de $10^{-4}$ e $10^{-5}$ M. Em seguida, as soluções foram irradiado com uma lâmpada de luz visível branca da marca *Philips*, modelo 9290011486, potência de 6,5 W durante 30 minutos e retirado o espectro de UV-Vis.

## 3.9 Aplicação do material na entrega controlada de medicamentos

3.9.1 Obtenção do Sistema BNZ:SpSi

Inicialmente foram pesados 150 mg de BZN (N-benzil-2-nitroimidazole-1-acetamida) e colocados em agitação no meio aquoso por 30 minutos em quantidade suficiente para favorecer a solubilização (solução A). Após foram adicionados 50 mg de SpSi e o material continuou em agitação por mais 1 hora. A suspensão obtida (suspenção A) foi então centrifugada por 5 minutos a 14000 rpm em temperatura ambiente e o material precipitado foi então ressuspendido em água ultrapura para lavagem e retirada do excesso de material e seco em estufa de recirculação de ar a 60º C por aproximadamente 1 horas.

3.9.2 Doseamento do Sistema BNZ:SpSi

O doseamento do sistema obtido foi realizado através de método indireto onde uma alíquota de 1 mL foi retirada da solução A, obtida de acordo com item: Obtenção do Sistema BNZ:SpSi. Esta então foi filtrada, diluída e a absorbância foi então coletada na região de 323 nm e comparada com uma curva analítica de BNZ previamente preparada nos intervalos de 12, 13,5, 15, 16,5 e 18 µg/mL. Durante o processo de obtenção do Sistema BNZ:SpSi, alíquotas de 1 mL foram retiradas nos tempos 60, 120 e 210 minutos da suspensão A para verificar se o fator tempo estaria correlacionado com a quantidade de fármaco associado ao SpSi. Essas alíquotas

foram filtradas, diluídas, absorbâncias coletadas em 323 nm e comparadas com a curva analítica. A partir disso o doseamento foi realizado através da diferença quantitativa de fármaco dissolvido no meio antes e após inserção do carreador, demonstrando o quanto de BNZ foi associado ao SpSi.

### 3.9.3 Estudo de Dissolução *in vitro*

O estudo de liberação foi realizado em triplicata com amostras do BNZ isolado e do sistema BNZ:SpSi. Utilizou-se equipamento dissolutor Varian® modelo VK 7010, aparato 2 (pás) na velocidade de 50 rpm, o meio de dissolução foi tampão fosfato (pH 6,8), tampão cloreto de sódio/ácido clorídrico (pH 1,2) a temperatura de 37 ±0,5°C. Durante o ensaio, alíquotas de 2 mL foram coletadas no intervalo de 3, 7, 10, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos, centrifugadas e o sobrenadante analisado em espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu® (Mini1240). As leituras de absorbância no comprimento de 323nm foram utilizadas para determinação da concentração de BNZ liberado.

## 3.10 Caracterizações

Os compostos foram caracterizados espectroscopia de Ressonância Magnética de Próton (RMN $^{1}H$), de Ultravioleta-Visível (Uv-Vis), de Infravermelho (FTIR), Análise Termogravimétrica (TGA) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

### 3.10.1. Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros das moléculas espiropiranos foram registrados no aparelho Varian Unity Plus, em frequência de 300 Hz para $^{1}H$ em clorofórmio deuterado. Os espectros de RMN foram referenciados pelos sinais do próton residual do solvente. As constantes de acoplamento (J) foram dadas em *Hertz* (Hz), os padrões de desdobramento foram designados como s (simpleto), d (dupleto), t (tripleto) ou dd (duplo dupleto).

### 3.10.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos espiropiranos foram obtidos através do método FT-IR com acessório de UATR (Acessório Universal de Amostragem com o braço de pressão). O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro com Transformada de Fourier da Perkin Elmer modelo *Spectrum* 400, na região entre 4000 e 400 $cm^{-1}$ com resolução espectral de 5 $cm^{-1}$. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Combustíveis (LAC) do Departamento de Engenharia Química da UFPE.

*3.10.2.1 Caracterização do Sistema BNZ:SpSi por Espectroscopia de absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)*

O fármaco, o SpSi e o sistema BNZ:SpSi foram analisadas utilizando espectrômetro IV PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de selênio. Os espectros de IV foram obtidos utilizando uma média de 16 varreduras e resolução de 4 $cm^{-1}$ em comprimento de onda na faixa de 400 a 4000 $cm^{-1}$.

3.10.3 Espectroscopia de Ultravioleta-Visível

Os espectros de Uv-Vis foram coletados pelo aparelho da marca Shimadzu modelo UV-2600, na região entre 200 a 800 nm. Os dados da absorbância em função dos comprimentos de onda foram obtidos por meio do *software* UvProbe. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Polímeros Não-Convencionais do Departamento de Física da UFPE.

3.10.4 Análise Termogravimétrica

As medidas de avaliação da estabilidade térmica foram determinadas via análise termogravimétrica em um analisador termogravimétrico da Shimadzu, modelo TGA 60/60H utilizando porta amostra de alumina, fluxo de 50 mL/min de $N_2$ com taxa de aquecimento de 10 °C/min até 800°C. As medidas foram realizadas no Laboratório de Terras Raras (BRTR-Giba) do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

### 3.10.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

As imagens de microscopia foram realizadas Laboratório de Terras Raras (BRTR-Lumi) do Departamento de Química Fundamental da UFPE, utilizando o microscópio tipo FEG da marca Tescan modelo Mira 3.

# 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

## 4.1 Síntese e caracterização de espiropiranos

Quatro diferentes derivados de espiropirano foram sintetizados, para que se obtivesse moléculas capazes de se incorporar à sílica mesoporosa e, assim, obter materiais com comportamento fotocrômico. Sendo assim, a seguir será demostrados os resultados obtidos para a realização desse trabalho.

## 4.2 Estudos espectroscópicos de espiropiranos

### 4.2.1 Resultados de Espectroscopia de Infravermelho

A espectroscopia de infravermelho foi empregada para confirmar a estrutura do espiropirano na forma fechada. O espectro de IV de 4000 $cm^{-1}$ a 650 $cm^{-1}$ para as amostras é apresentado nas Figuras 26 e 27. Nesta análise é destacada as principais bandas que caracterizam a molécula espiropirano sintetizada.

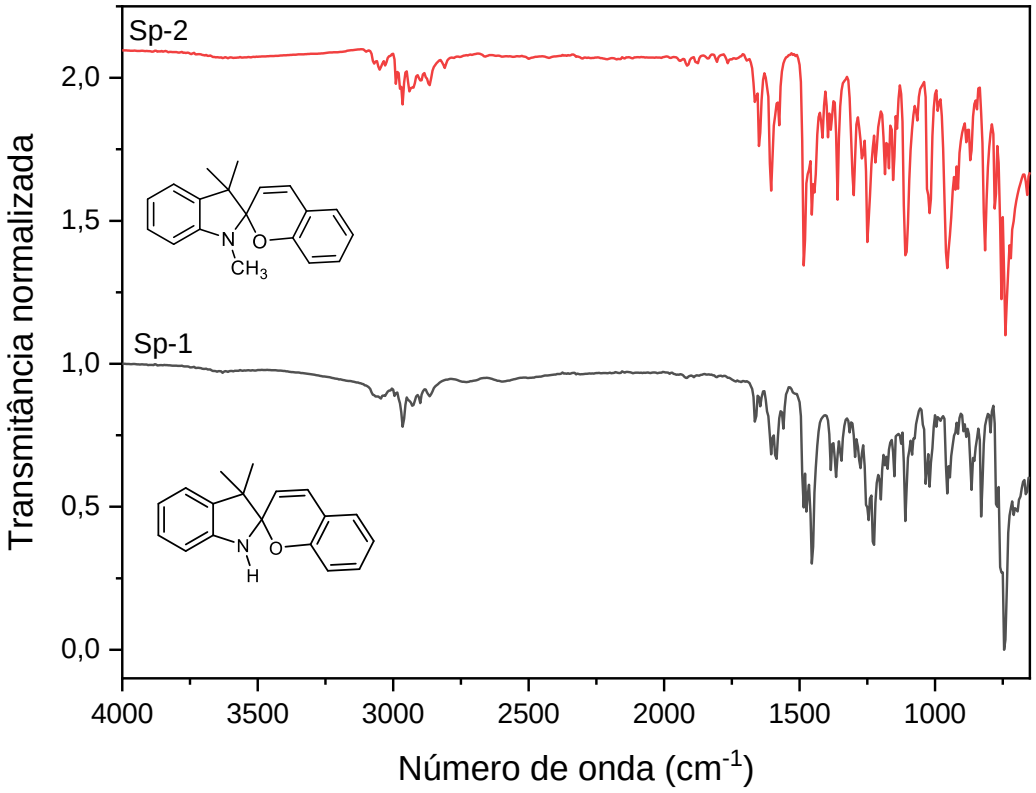
Na Figura 26 é apresentado os espectros de infravermelho das moléculas Sp-1(cor cinza) e Sp-2 (cor vermelho), observa-se o estiramento variando de 2965 a 2865 $cm^{-1}$ correspondente à vibração de estiramento assimétrico da ligação -$CH_3$, a vibração da ligação C-N foi atribuída aos picos encontrados na região do espectro em 1250-1259 $cm^{-1}$. Além disso, a vibração de alongamento C -O -C simétrica e assimétrica está em 1272 e 1028 $cm^{-1}$, enquanto a frequência de estiramento (C=)C − O foi observada em 955 $cm^{-1}$, essas vibrações são geralmente encontrados em compostos de indolinobenzoespiropirano (KEUM et al., 1999; ZOU et al., 2004). As bandas de estiramento referente as ligações C=C aromático encontra-se em 1450, 1500, 1580 e 1610 $cm^{-1}$ (MACUIL et al., 2006). A Tabela 3 mostra de forma sintetizada as principais vibrações discutidas anteriormente.

**Tabela 3 -** Bandas de vibração e absorção na região do infravermelho das moléculas Sp-1 e Sp-2.

| ***Posição da banda ($cm^{-1}$)*** | ***Ligação*** |
|---|---|
| 2965 - 2865 | C - H |
| 1610 -1450 | C=C aromático |
| 1250-1259 | C-N |
| 1272 | C-O-C simétrico |
| 1028 | C-O-C assimétrico |
| 955 | (C=)C–O |

Fonte: Autora (2022).

**Figura 26** - Espectros de Infravermelho Sp-1 (cor cinza) e Sp-2 (cor vermelho).




Fonte: Autora (2022).

Na Figura 27 é apresentado os espectros de infravermelho das moléculas Sp-4 (cor azul) e Sp-5 (cor verde). Analisando o espectro da cor azul, Sp-4, observa-se a vibração de estiramento C−H em 2970 $cm^{-1}$, um pico em 1735 $cm^{-1}$ atribuída a vibração C=O da molécula na sua forma aberta e para o anel aromático as vibrações foram atribuídas em 1455, 1485, 1515 e $cm^{-1}$. Todas as vibrações C-O não foram encontradas nos espectros, indicando que sua estrutura foi sintetizada na forma merocianina (ZOU et al., 2004). Em relação ao espectro da molécula Sp-5 (cor verde), este possui uma banda em 3305 $cm^{-1}$ associada ao estiramento O-H indicando que uma ligação intramolecular está presente no salicilaldeído (fenol substituído por ortocarbonila) (NIKOLAEVA et al., 2009). As bandas 2960 e 2870 $cm^{-1}$ correspondem à vibração de alongamento assimétrico e simétrico respectivamente da ligação C−H. Em 1360 $cm^{-1}$, há sinais de vibrações de estiramento da ligação C-N. Em 1190 $cm^{-1}$ aparecem sinais de grupos OH associado à C-O. Em 1240 $cm^{-1}$ a vibração foi atribuída ao estiramento assimétrico da ligação (C=)C-O, e em 1110 $cm^{-1}$ o sinal bem pronunciando do estiramento de -C−O−C. As

bandas de estiramento referente as ligações C=C aromático encontra-se em 1450, 1500, 1580 e 1610 $cm^{-1}$ (KEUM et al., 1999; ZOU et al., 2004).

As Tabelas 4 e 5 mostram de forma sintetizada as principais vibrações discutidas anteriormente para as moléculas Sp-4 e Sp-5.

**Tabela 4** - Bandas de vibração e absorção na região do infravermelho das moléculas Sp-4.

| ***Posição da banda ($cm^{-1}$)*** | ***Ligação*** |
|---|---|
| 2970 | C - H |
| 1735 | C=O |
| 1455-1515 | C=C aromático |

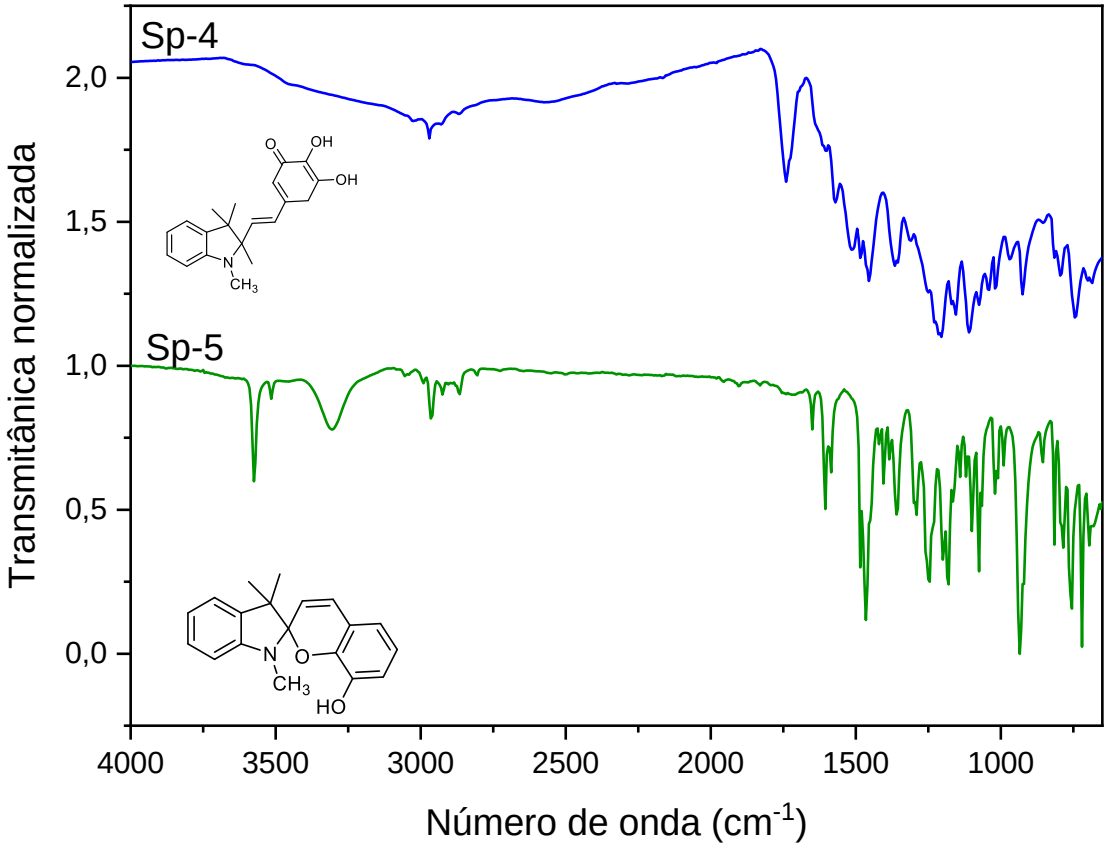
Fonte: Autora (2022).

**Tabela 5** - Bandas de vibração e absorção na região do infravermelho das moléculas Sp-5.

| ***Posição da banda ($cm^{-1}$)*** | ***Ligação*** |
|---|---|
| 3305 | O - H |
| 2960 e 2870 | C-H |
| 1140-1610 | C=C aromático |
| 1360 | C-N |
| 1240 | (C=)C–O |
| 1110 | C-O-C simétrico |

Fonte: Autora (2022).

**Figura 27** - Espectros de Infravermelho Sp-4 (cor azul) e Sp-5 (cor verde).




Fonte: Autora (2022).

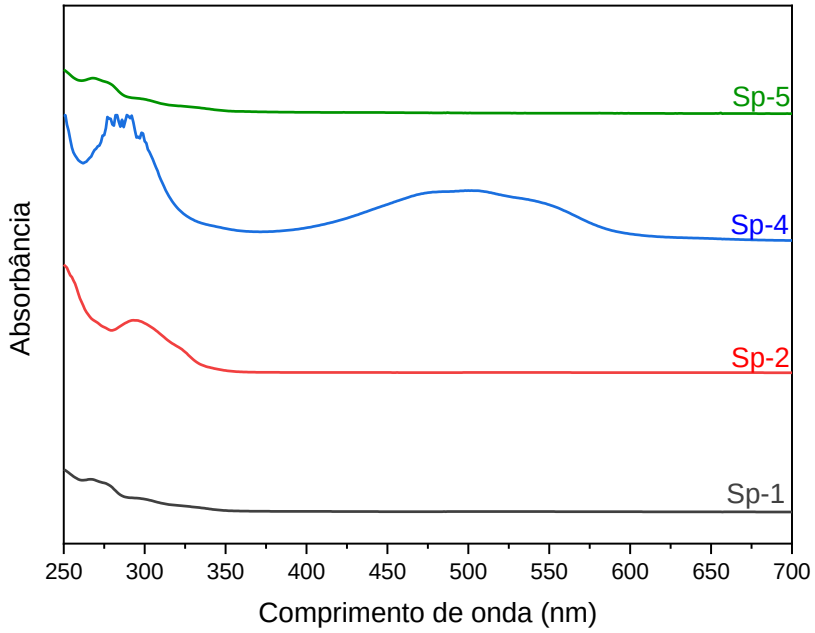
O resultado de infravermelho mostrou que todas as moléculas sintetizadas apresentaram bandas características de espiropiranos na sua forma fechada, com exceção da molécula Sp-4. Referente a amostra Sp-5, esse resultado se torna importante em relação aos outros visto que foi possível observar a formação da estrutura da molécula na forma fechada com a presença de hidroxila. Este grupo é importante pois fará a ligação com o isocianato para formar o material mesoporoso fotocrômico.

### 4.2.2 Resultados de Espectroscopia de Ultravioleta-Visível

As absorções de Uv-Vis das moléculas sintetizada são mostradas na Figura 28. Analisando a figura foi possível observar as absorções na região ultravioleta com $\lambda_{max}$ = 249-325 nm para Sp-1 (cor cinza), $\lambda_{max}$ = 297-320 nm para Sp-2 (cor vermelha) e $\lambda_{max}$= 266-329 nm

para Sp-5 (cor verde). Esse resultado era o esperado, já que o espectro óptico do isômero de anel fechado mostra duas transições localizadas (KLAJN, 2014). Para a molécula Sp-4 (cor azul) foi observado uma banda proeminente na região do espectro visível em torno de λ = 500 nm que é atribuído molécula na sua forma aberta, a merocianina (KLAJN, 2014; ZOU et al., 2004), o resultado da molécula Sp-4 corrobora com o resultado de infravermelho uma vez que o mesmo indicou a estrutura na forma aberta.

**Figura 28** - Espectros de Ultravioleta-Visível das moléculas sintetizadas.



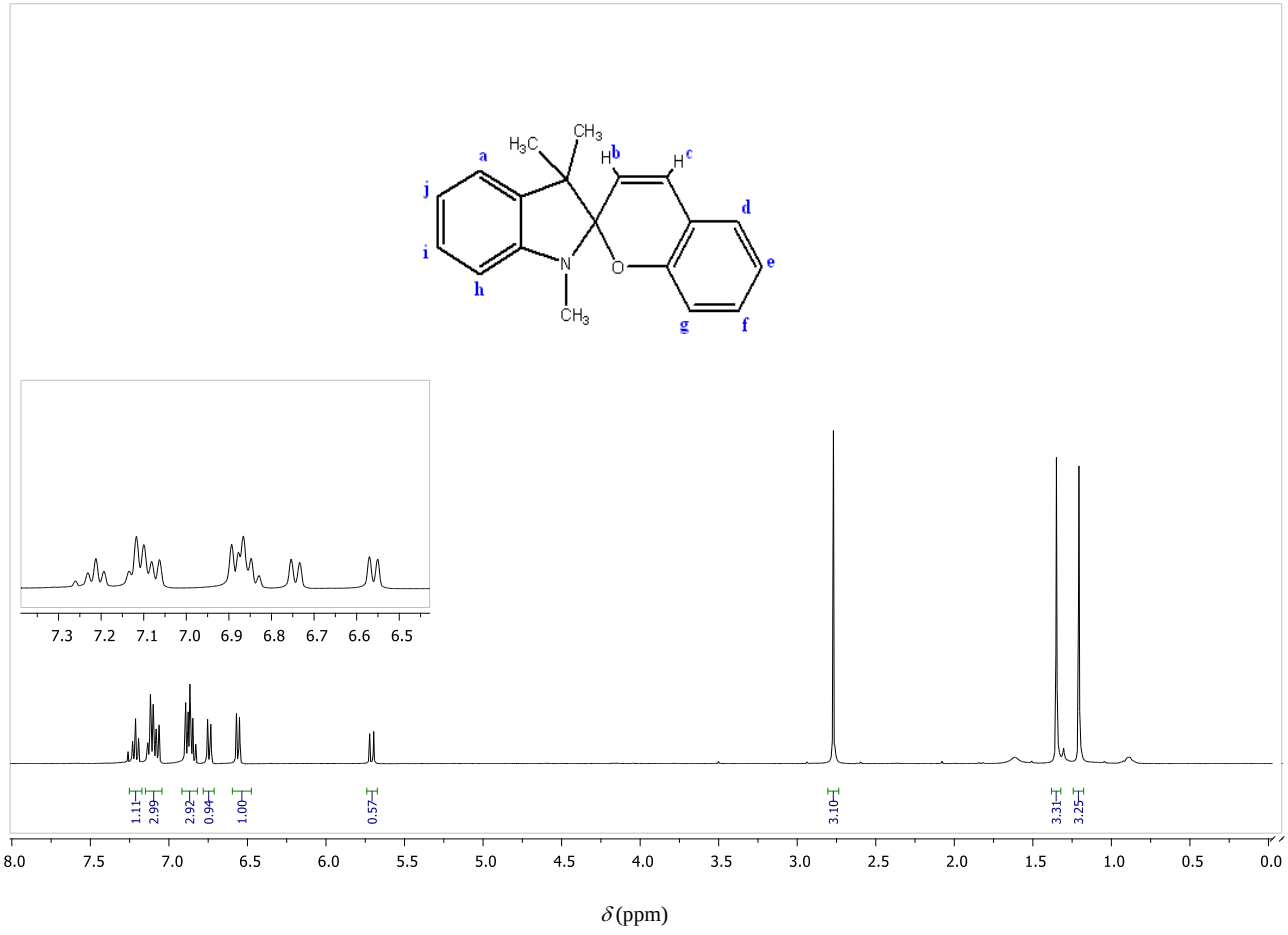

Fonte: Autora (2022).

### 4.2.3 Resultados de RMN de $^{1}H$

A Figura 28 apresenta o espectro de RMN de $^{1}H$ em $CDCl_3$ realizado para o composto Sp-2. Uma análise do espectro revela um tripleto em 7,21 ppm ($H^f$ e $H^e$), dupleto em 6,74 ppm ($H^d$) e 6,56 ppm ($H^g$) que referem-se aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático. Os multipletos entre 7,15-7 ppm são referentes aos hidrogênios $H^i$ e $H^j$ e os multipletos em 6,92 – 6,81 ppm dos hidrogênios $H^a$ a $H^h$ também são sinais de hidrogênio ligados aos carbonos aromáticos (PREIGH et al., 1996). Os prótons presentes ligados à C=C

aparecem em um dupleto em 5,71 ppm para $H^b$ e $H^c$, respectivamente, com grandes constantes de acoplamento J = 10,2 *Hz* indicando a configuração *cis* (NATALI et al., 2010). Esse valor da constante de acoplamento é mais um indicativo de que a conformação da molécula do espiropirano encontra-se na forma fechada. Em outra região do espectro, encontram-se os sinais que revelam a presença de hidrogênios pertencentes às metilas da estrutura, sendo 3 hidrogênios em δ 2,77 ppm, na região que sugere que esteja ligada ao carbono ligado ao nitrogênio. Referente os sinais dos dois grupos metílicos geminais, foi atribuído a 3H em 1,31 ppm e 3H em 1,19 ppm (NORDIN et al., 2013; PREIGH et al., 1996).

**Figura 29** - Espectro de RMN de 1H da molécula Sp-2 em $CDCl_3$.

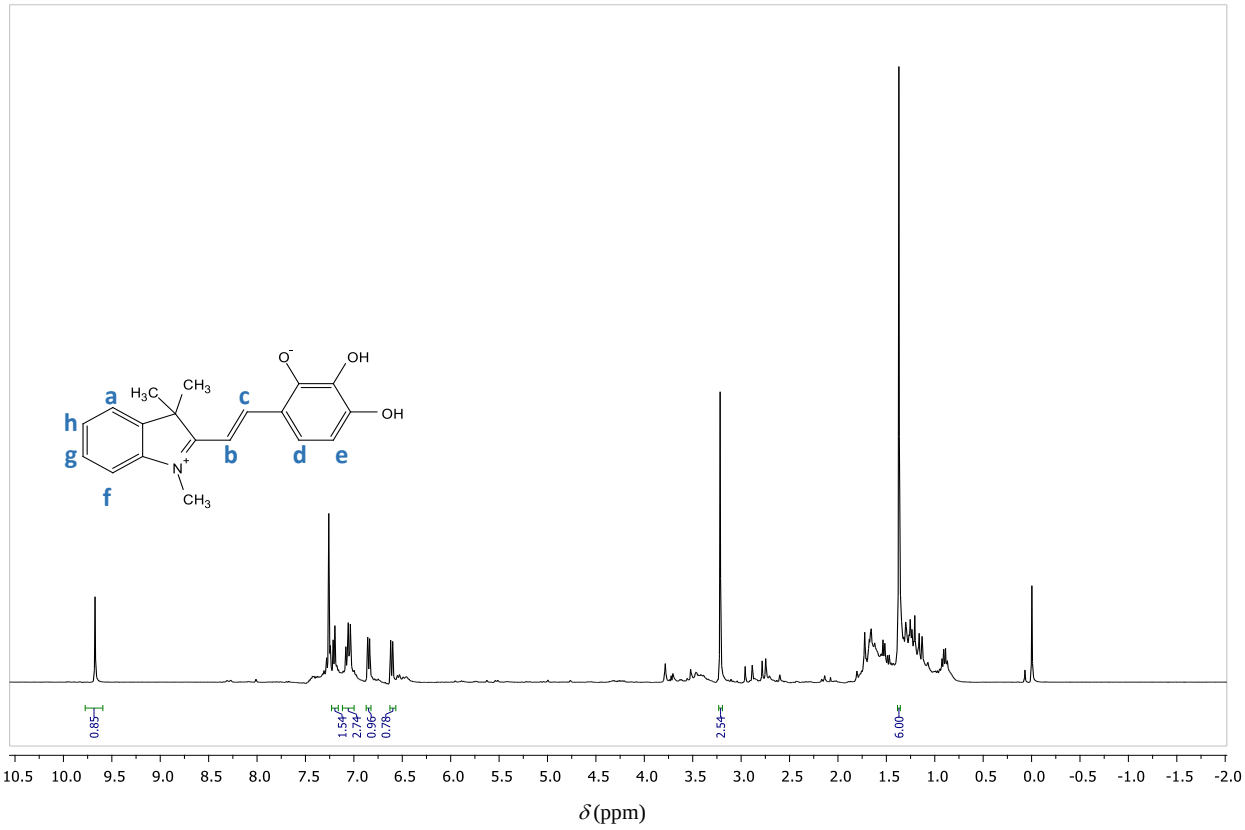



Fonte: Autora (2022).

A Figura 30 apresenta o espectro de RMN de $^1H$ realizado para o composto Sp-4, composto sintetizado na sua forma aberta. Uma análise do espectro revela que os hidrogênios

em um simpleto em 9,67 ppm, referem-se ao hidrogênio ligado a hidroxila. Este efeito é atribuído à clivagem da ligação C-O e observado principalmente nos picos de N-$CH_3$ que apareceram em 3,22 ppm. Além disso, a espécie Sp-4 (forma aberta) comparada a molécula Sp-2 coalesceu os sinais do grupo metílicos geminais em um único singleto a 1,37 ppm, que pode ser justificado simetria da merocianina quase planar. (NATALI et al., 2010). A região aromática contém dois grupos de picos claramente relacionados, conforme determinado por constantes de acoplamento. O primeiro grupo são os dois prótons em ponte, $H^b$ e $H^c$, presentes como um par de dupletos em 7,19 ppm, A constante de acoplamento para o dupleto é agora indicativa de uma configuração trans, com J = 14,5 Hz (PREIGH et al., 1996). O segundo grupo de picos é identificado como um sistema típico de benzenos substituídos, envolvendo o multipleto em 7,12-7,0 ppm, o dupleto em 6,85 e 6,61 ppm.

**Figura 30** - Espectro de RMN de $^1H$ realizado para o composto Sp-4.

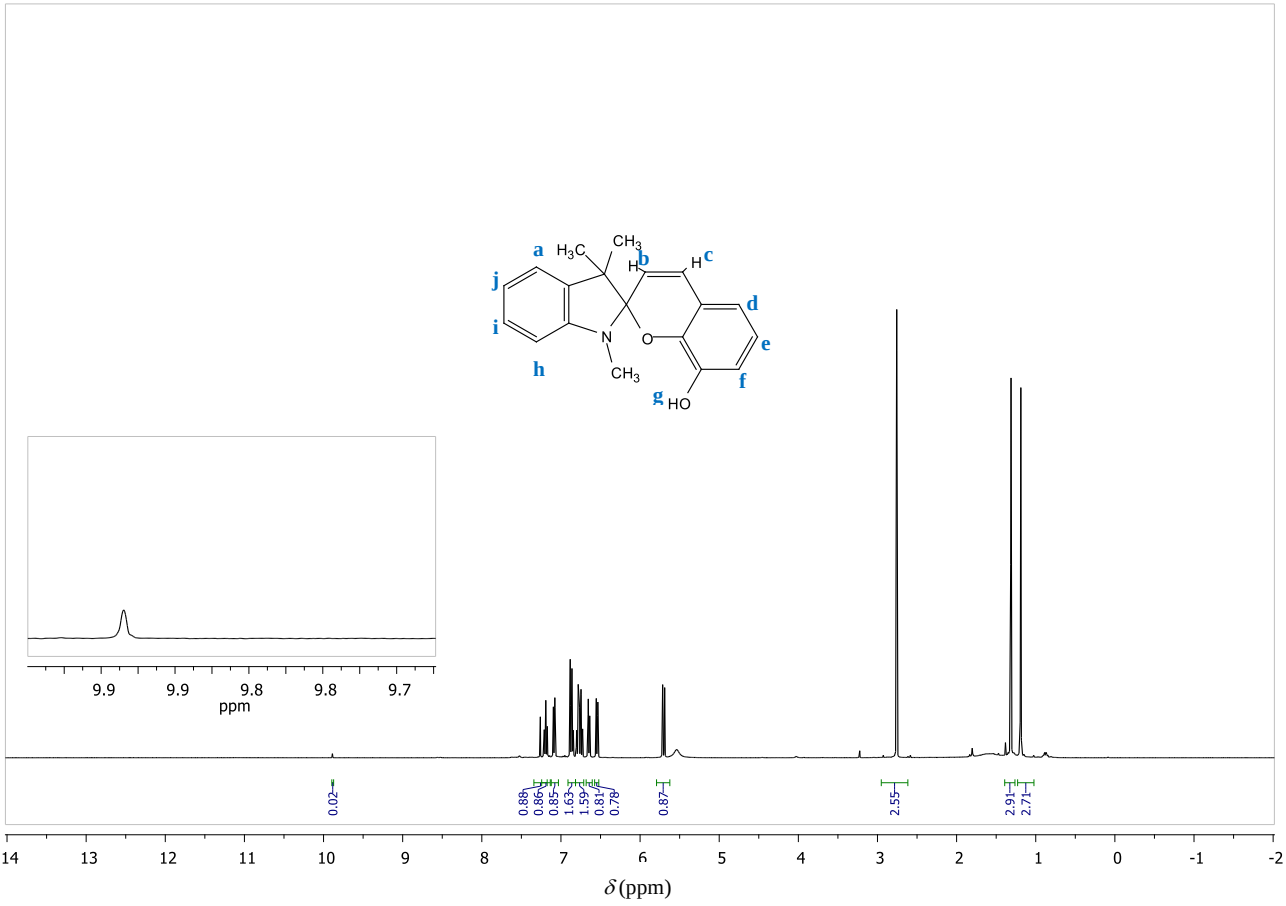



Fonte: Autora (2022).

A Figura 31 apresenta o espectro de RMN de $^1H$ em $CDCl_3$ realizado para o composto Sp-5. Uma análise do espectro revela um simpleto em δ 9,89 ppm referente ao hidrogênio ligado

a hidroxila ($H^g$), outro simpleto em 7,26 atribuído ao um hidrogênio do anel aromático ($H^f$). Em 7,20 -7,18 ppm o multipleto foi atribuído ao hidrogênio ($H^e$), em 7,09 ppm o dupleto foi atribuído ao hidrogênio ($H^d$), em 6,90- 6,87 ppm o multipleto foi atribuído ($H^a$), em 6,80 ppm o dupleto referente ao hidrogênio ($H^h$), o deslocamento químico referente aos dupleto em 6,63 e 6,54 ppm foram atribuídos aos hidrogênios ($H^i$ e $H^j$), todos os hidrogênios referidos são dos anéis aromáticos (PREIGH et al., 1996). Os prótons presentes ligados à C=C aparecem em 6,77 e 5,70 ppm para $H^b$ e $H^c$, respectivamente, com constante de acoplamento J = 10,3 *Hz* indica a configuração *cis* (NATALI et al 2010). Os outros sinais do espectro, apresentaram o mesmo valor para os prótons das ligações N-$CH_3$ e $(CH_3)_2$ que já foram discutidos anteriormente.

**Figura 31** - Espectro de RMN de $^1H$ da molécula Sp-5 em $CDCl_3$.




Fonte: Autora (2022).

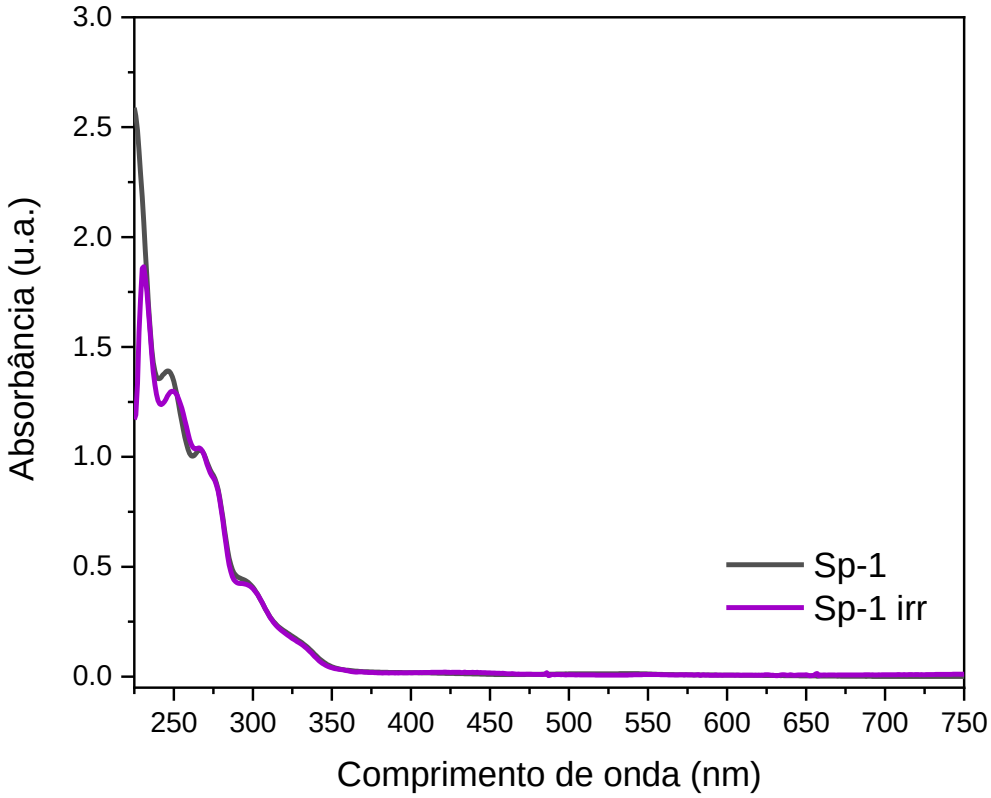
Dessa forma, os resultados apresentados das caracterizações espectroscópicas foram suficientes para elucidar as estruturas das moléculas Sp-2, Sp-4 e Sp-5.

### 4.3 Estudo de fotocromismo dos espiropiranos

Como já discutido, o fotocromismo desses compostos é baseado na interconversão entre a forma fechada e as formas planares abertas de merocianina. As figuras abaixo mostram os espectros de UV-Vis antes e depois que as amostram foram irradiadas com lâmpada UV.

Como resultado, a molécula Sp-1 (Figura 32, cor lilás) não apresentou praticamente nenhuma alteração espectral quando comparada com o espectro da cor cinza após a irradiação UV, e isso pode ser justificado pelo pouco tempo de exposição a luz (Nordim et al., 2013).

**Figura 32** - Espectro de absorbância Sp-1 em diclorometano.

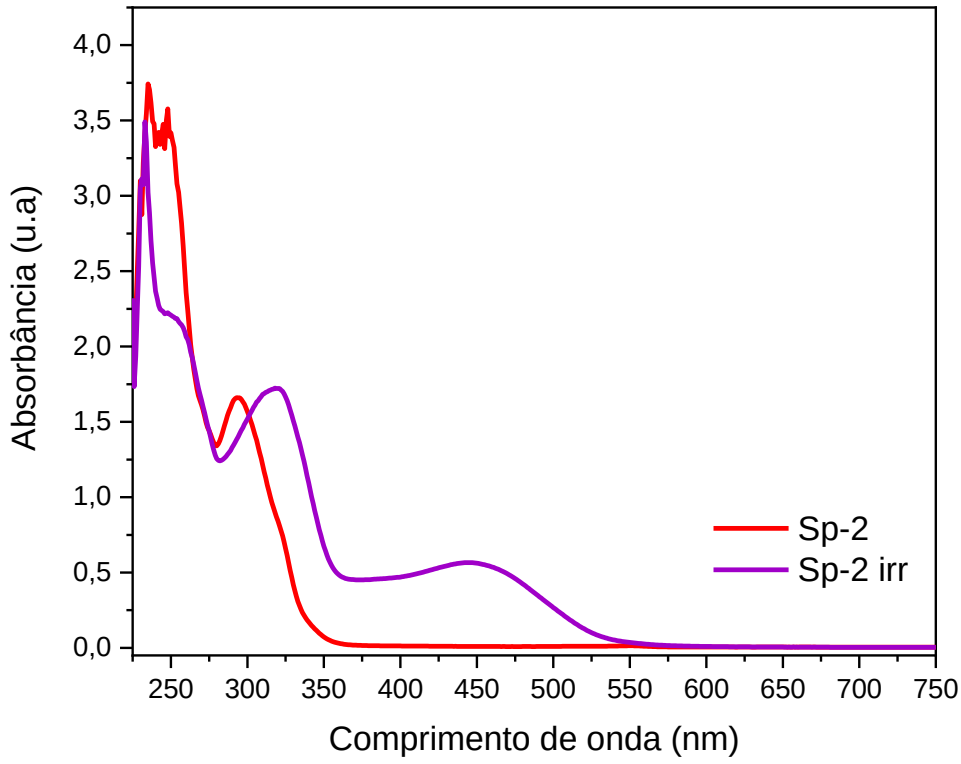



Fonte: Autora (2022).

Já a molécula Sp-2 antes da radiação (Figura 33, cor vermelha) a mesma apresentou absorção em λ = 296 e λ = 323 nm região do espectro que indica que a molécula está na forma

fechada, após a irradiação (Figura 33, cor lilás) apresentou fotocromismo com uma absorbância em λ = 450 nm, região característica da estrutura merocianina.

**Figura 33 -** Espectro de absorbância Sp-2 em diclorometano.

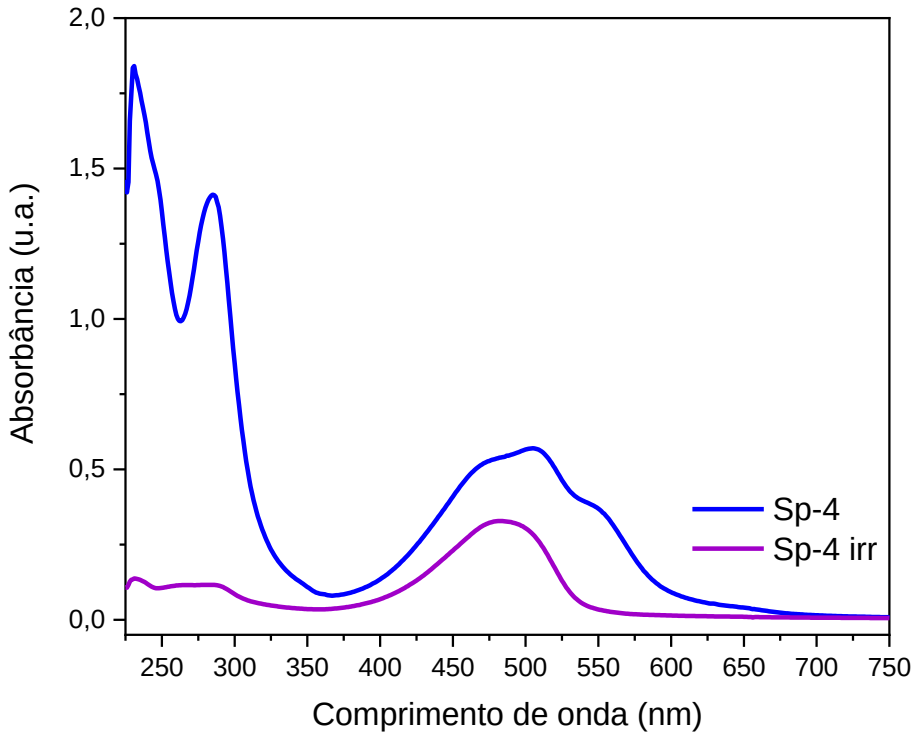



Fonte: Autora

Fonte: Autora (2022).

Em relação as moléculas Sp-4 e Sp-5, os resultados são mostrados nas figuras abaixo. A molécula Sp-4, na Figura 34 (cor azul), apresentou absorção em λ = 510 nm onde é a região do espectro referente a forma aberta, diante disso era esperado que Sp-4 não realizasse fotocromismo, no entanto, a exposição a luz ocorreu um deslocamento hipsocrômico (Figura 34, cor lilás) com λ = 486 nm, uma justificativa para esse fenômeno é que a estrutura molecular do isômero aberto sofreu uma agregação (KLAJN, 2014), impulsionados predominantemente pelas interações dipolo-dipolo juntamente com o empilhamento π–π, a agregação pode ter ocorrido de modo paralelo e pode ser facilmente identificados nos espectros de absorção, pois a agregação é manifestada pelo deslocamento hipsocrômico/azul (KLAJN, 2014; MCCOY et al., 2007; TOMIOKA e ITOH et al., 1991).

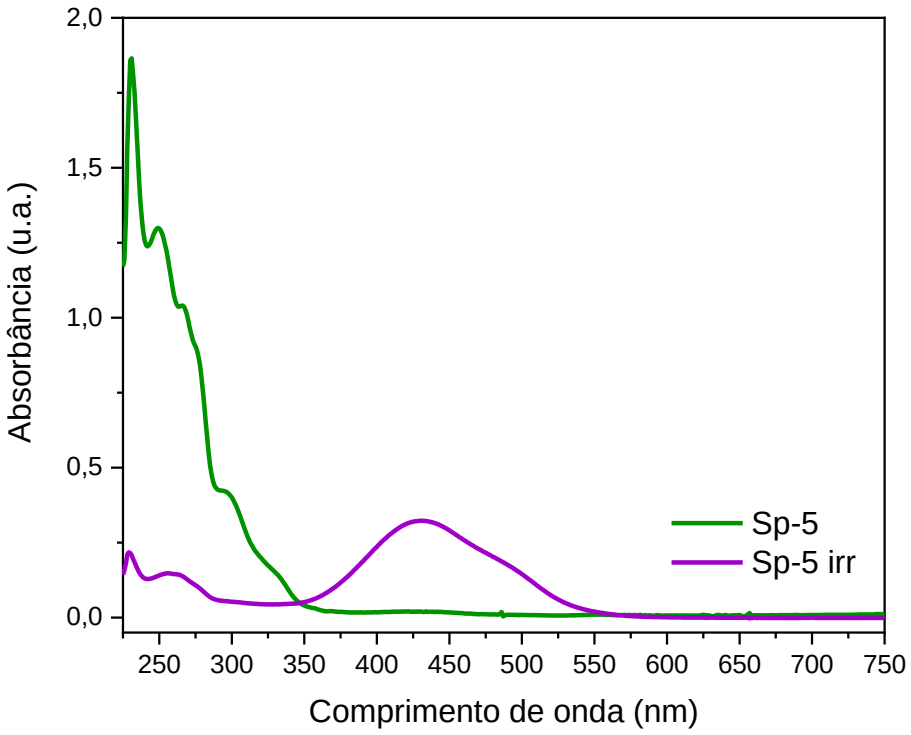
**Figura 34 -** Espectro de absorbância Sp-4 em diclorometano.




Fonte: Autora (2022).

A Figura 35 mostra o espectro da molécula Sp-5, pode observar no espectro da cor verde que há absorção na região característica da sua forma fechada com absorções em λ = 298 nm e λ = 330 nm. Por outro lado, a exposição à radiação no espectro (cor lilás) manifesta uma banda proeminente com absorção em λ = 433 nm, indicando, portanto, que a molécula sintetizada sofreu o fotocromismo.

**Figura 35 -** Espectro de absorbância Sp-5 em diclorometano.




Fonte: Autora (2022).

## 4.4 Estudo de ionocromismo de espiropiranos

Após o estudo de reação da abertura de anel da molécula espiropirano induzida por luz, foram realizados os testes com a adição de cátions bivalentes a solução contendo espiropirano a fim de verificar se a molécula sintetizada também estabilizava a forma merocianina com íons. Os espectros de absorção são mostrados nas figuras abaixo, e como observa-se de maneira geral, há absorção na região do visível que foi atribuída à formação de complexos merocianina-metal (MC-$M^{2+}$) (Nordin et al., 2013). A molécula utilizada para formação dos complexos foi a Sp-5 devido aos seus resultados de fotocromismo e por possuir grupo de hidroxilas livres.

De maneira geral, nas Figuras 36, 37 e 38 observou-se variações na intensidade de absorção entre os diferentes íons em relação a molécula na sua forma aberta ( espectro de cor verde), essas variações são explicadas devido a dependência da natureza dos íons metálicos utilizados (NIKOLAEVA et al., 2009), por exemplo, notou-se que em algumas amostras não foram observadas absorções relevantes na região visível do espectro, como no caso dos complexos de formados por cálcio e níquel nas concentrações $10^{-3}$, $10^{-4}$ e $10^{-5}$ M (Figuras 36 e

37 respectivamente) e nas concentrações mais baixas $10^{-4}$ e $10^{-5}$ M das amostras dos complexos de ferro (Figuras 38), a justificativa para o ocorrido pode ser o pouco tempo de reação de complexação já que são amostras mais diluídas (NIKOLAEVA et al., 2009; NATALI et al., 2010). É verificado que apenas em concentrações mais altas $10^{-2}$ e $10^{-3}$ M para os complexos cálcio, ferro e zinco, como mostrado nas Figuras 36, 37 e 38, houve alterações nos espectros indicando a formação do complexo MC-Metal.

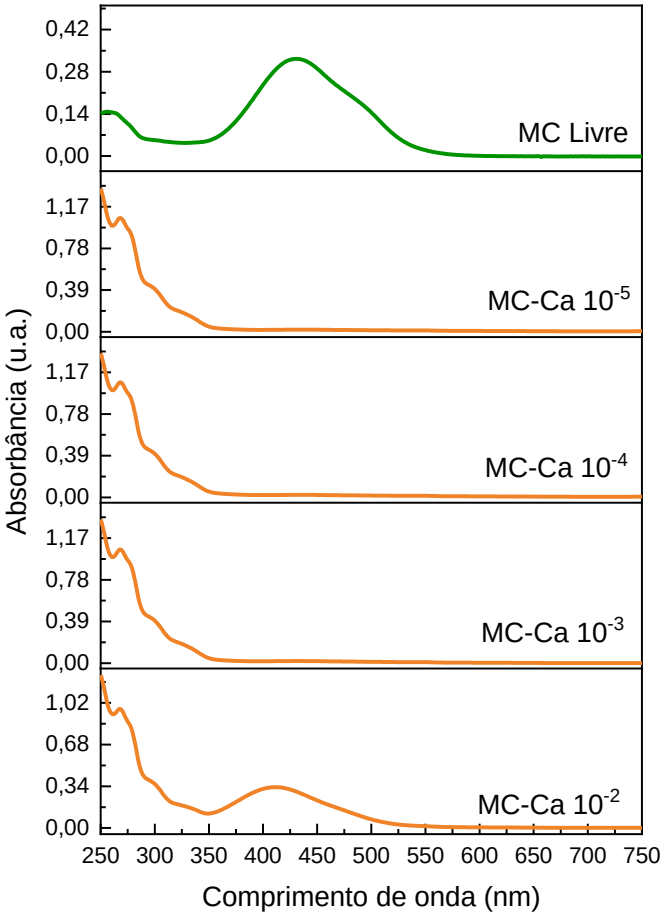
As absorções máximas nas concentrações $10^{-2}$ M nos complexos de cálcio (MC-Ca) e níquel (MC-Ni) ambas foram de $\lambda$ = 412 nm, o que sugere a mesma energia cinética em ambos os compostos (NORDIN et al., 2013). Dentre os íons testados, o íon de ferro foi o que se destacou na complexação com a merocianina, ocasionando um efeito batocrômico na absorção em relação à absorção de merocianina livre ($\lambda$ = 430 nm). A Tabela 6 apresenta de forma resumida as absorções máximas de cada complexo.

**Tabela 6** - Absorções máximas de complexos Sp-5.

| ***Concentração*** / ***Amostras*** | ***MC-Ca*** ***($\lambda_{máx}$)*** | ***MC-Fe*** ***($\lambda_{máx}$)*** | ***MC-Ni*** ***($\lambda_{máx}$)*** |
|---|---|---|---|
| $10^{-2}$ M | 412 nm | 460 nm | 412 nm |
| $10^{-3}$ M | - | 469 nm | - |
| $10^{-4}$ M | - | - | - |
| $10^{-5}$ M | - | - | - |

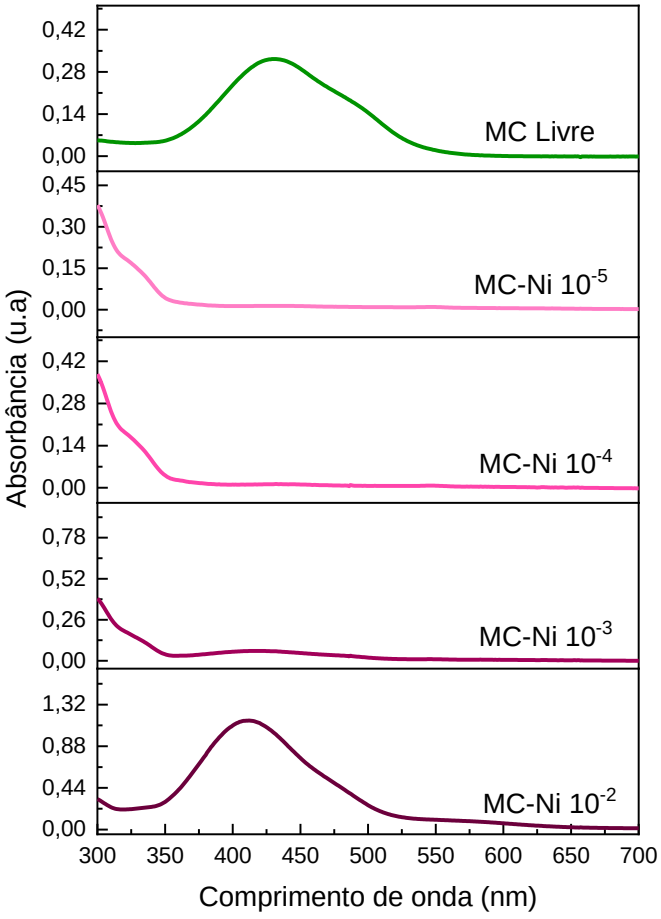
Fonte: Autora (2022).

**Figura 36** - Espectros de absorção de complexos Sp-5 com íons de cálcio



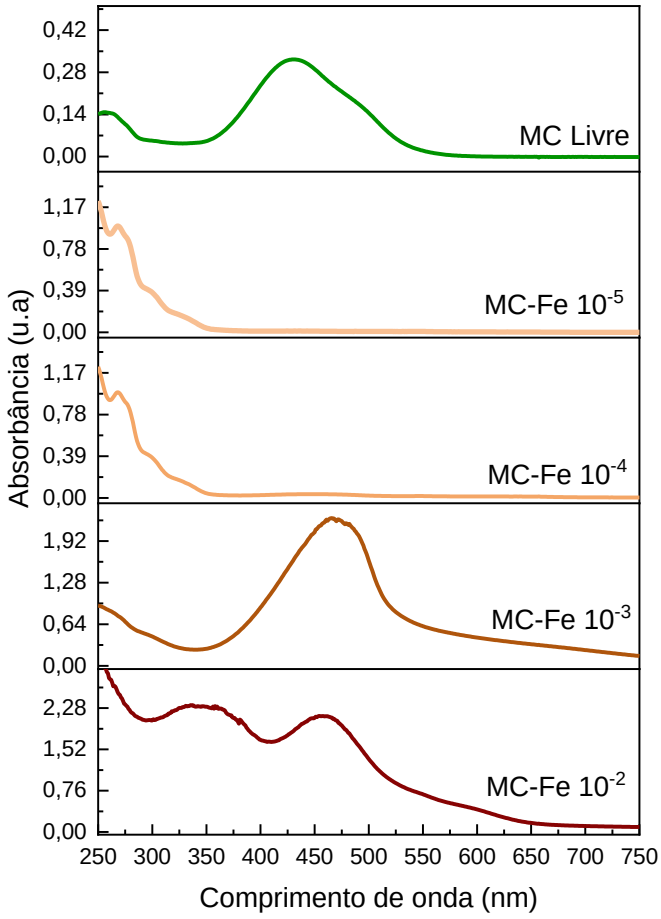

Fonte: Autora (2022).

**Figura 37** - Espectros de absorção de complexos Sp-5 com íons de níquel




Fonte: Autora (2022).

**Figura 38** - Espectro de absorção de complexos Sp-5 com íons de Ferro.




Fonte: Autora (2022).

A adição de metais divalentes na solução contendo Sp-5 alterou o espectro de absorção em relação ao espectro da merocianina livre, o que significou que um complexo MC-metal foi formado. Entre metais de transição, os íons $Ca^{2+}$, $Fe^{2+}$ e $Ni^{2+}$ apresentaram maior afinidade em maiores concentrações com a molécula Sp-5. Sendo assim, este comportamento pode ter aplicações interessantes como, por exemplo, na detecção de íons em solução (SCARMAGNANI, 2010).

## 4.5 Resultados obtidos do material mesoporoso fotocrômico

Nesta seção é apresentado os resultados da funcionalização de espiropirano (Sp-5) na estrutura de sílica mesoporosa, MCM-48, através do agente de acoplamento 3-(trimetoxisilil)propil isocianato.

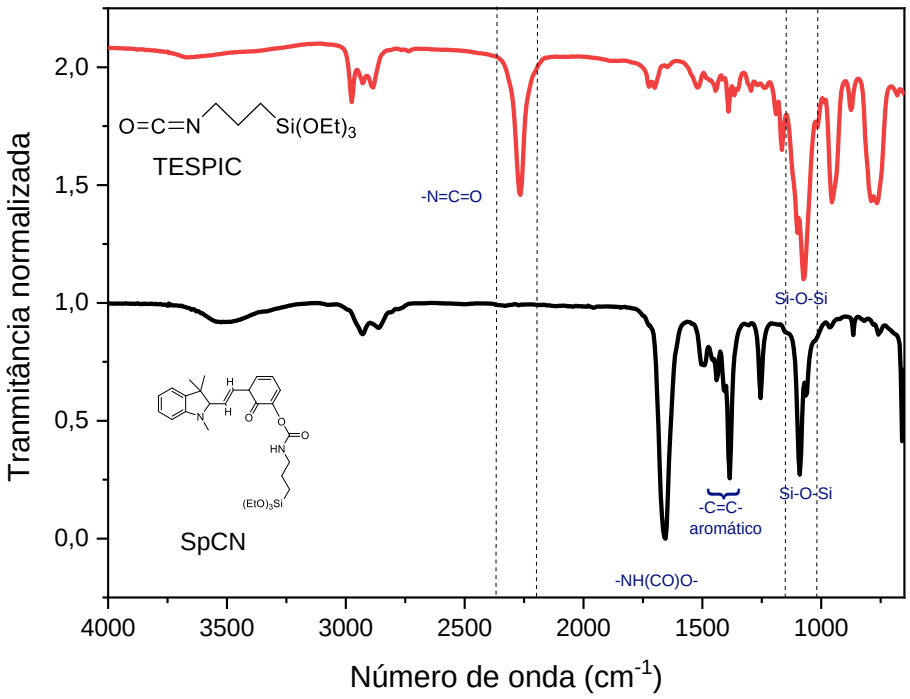
### 4.5.1 Caracterizações espectroscópicas

A primeira parte do desenvolvimento do material mesoporoso fotocrômico consistiu na funcionalização do espiropirano com o agente de acoplamento TESPIC.

Segundo Andrasik (2004), o espectro de infravermelho do 3-(trimetoxisilil)propil isocianato possui uma banda característica em 2270 $cm^{-1}$, de intensidade forte, que corresponde ao grupo isocianato (−N=C=O). Essa banda é de extrema importância pois a averiguação do desaparecimento e/ou presença dessa banda nos compostos sintetizados permite uma monitorização do caminho reacional (KINASHI et al, 2011; LIU et al., 2016).

Na Figura 39 é mostrado os espectros de infravermelho do agente de acoplamento (cor vermelha) e do espiropirano funcionalizado (cor preta). No espectro do TESPIC é possível observar a banda em 2265 $cm^{-1}$ que é referente ao grupo isocianato e também estão presentes bandas correspondentes às vibrações de alongamento assimétrico e simétrico da ligação Si–O–Si, presentes no intervalo de 1100 $cm^{-1}$ a 1075 $cm^{-1}$, respectivamente. No espectro referente ao SpCN (cor preta) é possível observar a inexistência da banda em 2265 $cm^{-1}$, nota-se o surgimento da banda referente a ligação da função éster de carbamato (-NH(CO)O-) em 1661 $cm^{-1}$ que sugere que o TESPIC foi incorporado ao espiropirano (FUKJIWARA et al., 2008). Além disso, algumas regiões no espectro características do espiropirano, por exemplo, a presença de bandas na região entre 1405 e 1495 $cm^{-1}$ atribuídas C=C do anel aromático, estão presentes. Também foram observados picos referentes a ligação Si-O-Si em 1095 $cm^{-1}$ e uma banda larga em 3500 $cm^{-1}$ que foi atribuída a ligação dos grupos silanóis (Si-OH) pertencentes ao agente de acoplamento (LIU et al., 2016; SOUZA et al., 2005).

**Figura 39** - Espectros FTIR do TESPIC (cor vermelho) SpCN (cor preta).

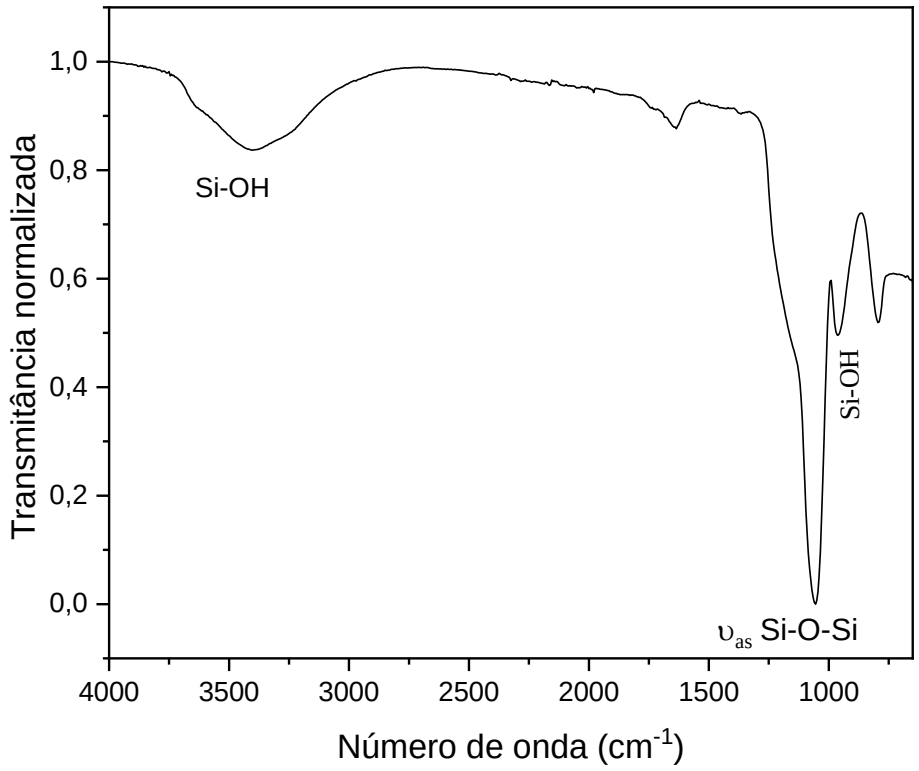



Fonte: Autora (2022).

A próxima etapa foi a incorporação do espiropirano SpCN ao MCM-48, assim esse material será tratado como material mesoporoso **SpSi**. Na Figura 40 é mostrado o espectro de infravermelho do material MCM-48 com a finalidade de comparar com o espectro de IV do material SpSi.

Analisando a Figura 40 observa-se a presença da banda em 3456 $cm^{-1}$ referente aos estiramentos da ligação O-H dos grupos silanóis, em 1644 $cm^{-1}$, essa banda foi atribuída às vibrações angulares das moléculas de água adsorvida na superfície do material (YIN et al., 2011). O espectro do material apresentou uma banda vibracional em 1075 $cm^{-1}$ referente às vibrações dos estiramentos assimétricos da ligação Si–O–Si do tetraedro $SiO_4$ presentes na estrutura mesoporosa (SOUZA et al., 2005).

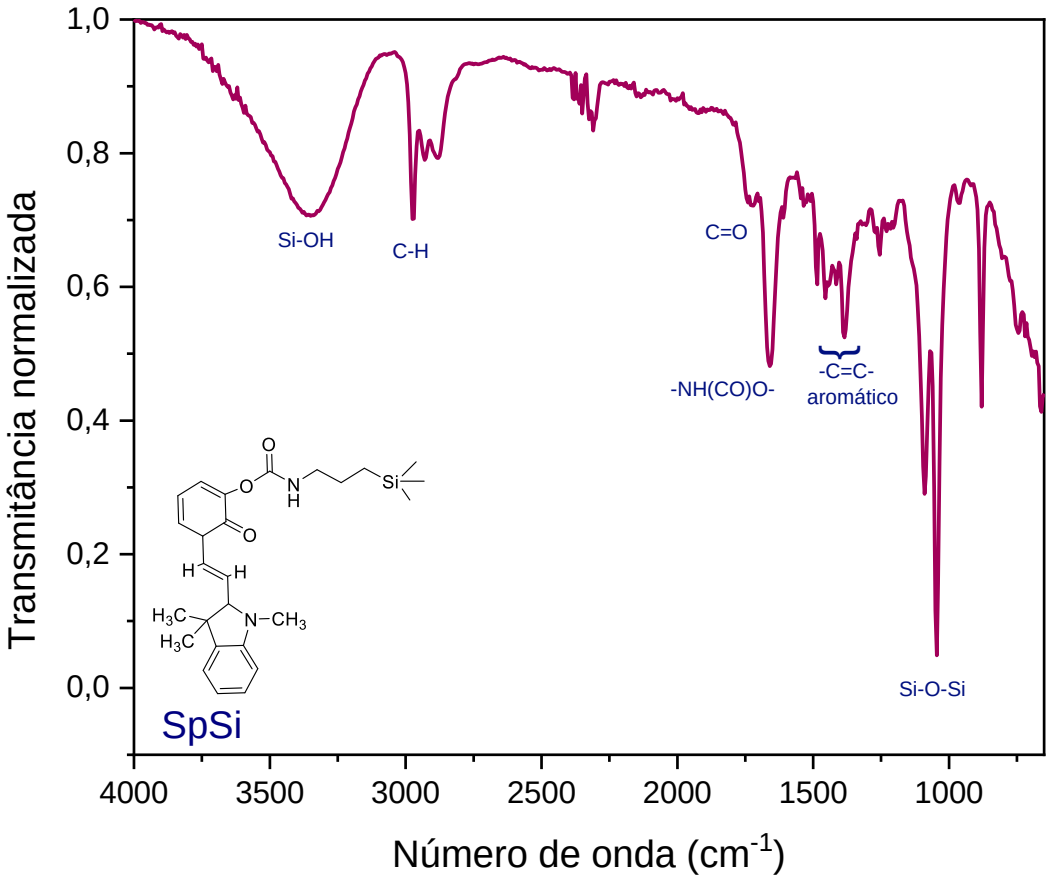
**Figura 40** - Espectro de FTIR do material MCM-48.




Fonte: Autora (2022).

Espectro de infravermelho do composto SpSi é mostrado na Figura 41, analisando a imagem o espectro exibiu tanto as vibrações dos grupos característicos do MCM-48, como também alguns grupos do espiropirano. Observa-se a presença da banda larga em 3400 $cm^{-1}$ referente aos estiramentos característico da ligação O-H dos grupos silanóis (Si-OH) pertencentes a estrutura do MCM-48. Na região entre 2918 e 2847 $cm^{-1}$, a vibração é atribuída à presença de grupos metilas do espiropirano. Uma das principais informações que o espectro mostra é a vibração da banda referente a ligação da função éster de carbamato (-NH(CO)O) em 1631 $cm^{-1}$ atribuída ao agente de acoplamento, demostrando que o mesmo ainda está ligado ao espiropirano (JOSELEVICH e WILLIAMS, 2008). Em 1725 $cm^{-1}$ é observada um pequeno pico que foi atribuído a ligação C=O da estrutura do espiropirano na sua forma aberta, como também vibrações entre 1580 e 1463 $cm^{-1}$, são referentes as vibrações das ligações C=C do anel aromático derivado do espiropirano. Os picos em 1090 $cm^{-1}$ e 1045 $cm^{-1}$ correspondem às vibrações de estiramento assimétrico e simétrico da ligação Si-O-Si.

**Figura 41 -** Espectro de infravermelho do composto SpSi.




Fonte: Autora (2022).

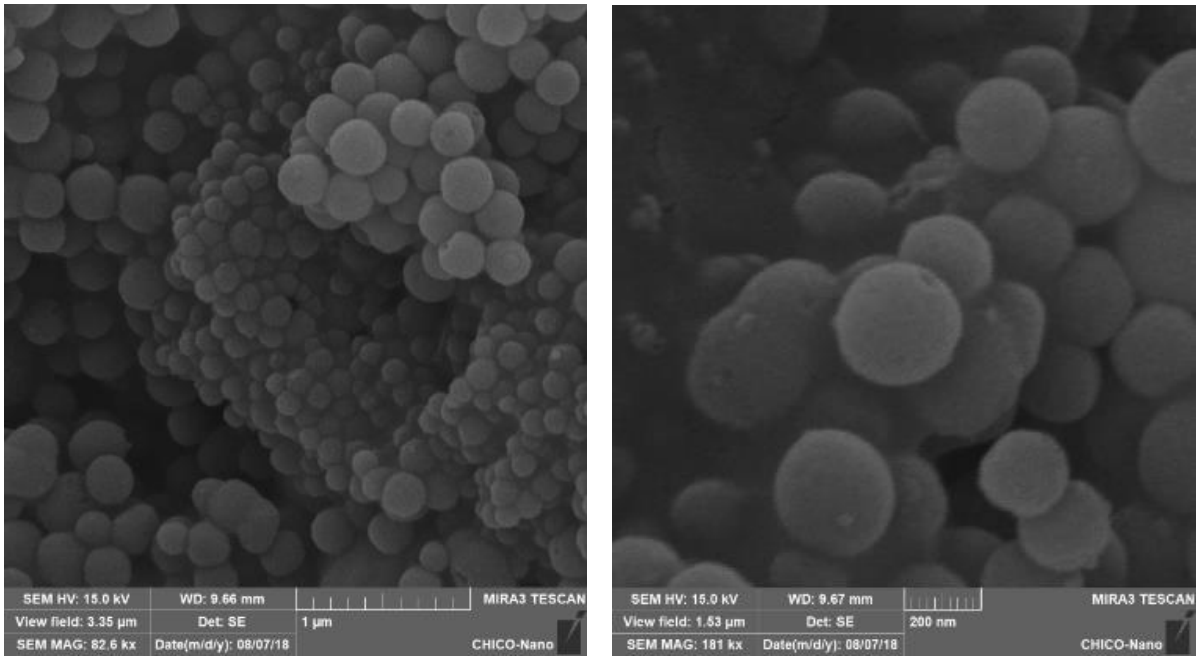
A comparação dos espectros no desenvolvimento do material mesoporoso com espiropirano demonstrou que o material SpSi apresentou as vibrações dos grupos funcionais referente ao espiropirano, do agente de acoplamento e ainda da sílica mesoporosa, indicando, portanto, que o espiropirano está incorporado ao material na sua forma aberta. Além do resultado de infravermelho, outro indício de que esteja na forma aberta é a sua coloração, uma vez que o material apresentou a cor violeta como mostrado na Figura 24 (seção metodologia).

### 4.5.2 Resultados de imagens por MEV

A morfologia do material foi avaliada através de imagens de microscopia eletrônica de varredura do material SpSi. A partir da Figura 42 verificou-se uma morfologia esférica com

partículas de tamanhos relativamente homogêneos, pela micrografia também é possível avaliar que o tamanho varia de centenas de nanômetros a 1 μm em diâmetro e não surgiu evidências do espiropirano na forma cristalina no material.

**Figura 42 -** Microscopias do material mesoporoso SpSi**.**




Fonte: Autora (2022).

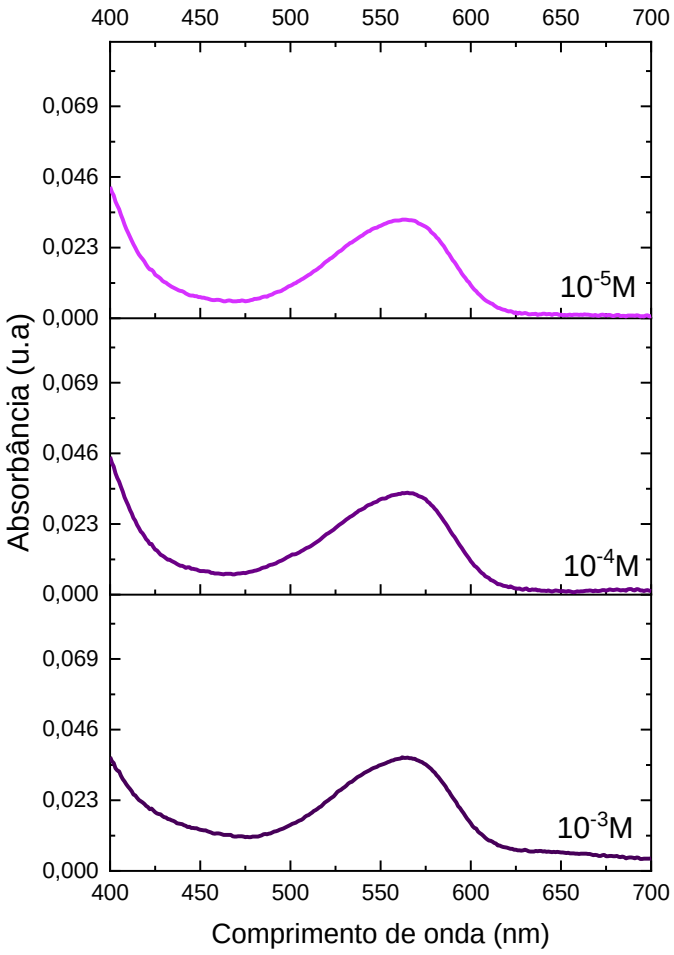
Todos esses resultados revelaram que o material mesoporoso fotocrômico foi desenvolvido através da metodologia aplicada. Os resultados de MEV se mostram interessante pois o tamanho do material o torna promissor para aplicações como a entrega controlada de medicamentos ativada por Luz.

### 4.5.3 Estudo de fotocromismo no material SpSi

As Figuras 43 e 44 mostram o resultado do estudo de fotocromismo do material SpSi realizado através da técnica de UV-Vis.

Analisando a Figura 43, observou-se que para todas as concentrações a intensidade de absorção foram na região do visível, isso indica que o material se encontra na forma aberta, com $\lambda_{máx}$ = 570 nm atribuída ao isômero merocianina (XIA, XIE e ZOU, 2017). Nesse sentido, esse resultado já era esperado, pois no trabalho publicado por Kinashi et al. (2011), a forma merocianina é estabilizada em matriz de sílica através de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os óxidos do ânion gerados pela clivagem das ligações C-O da forma aberta MC e o Si-OH pertencente da sílica MCM-48.

**Figura 43 -** Espectro de absorção SpSi em diferentes concentrações**.**

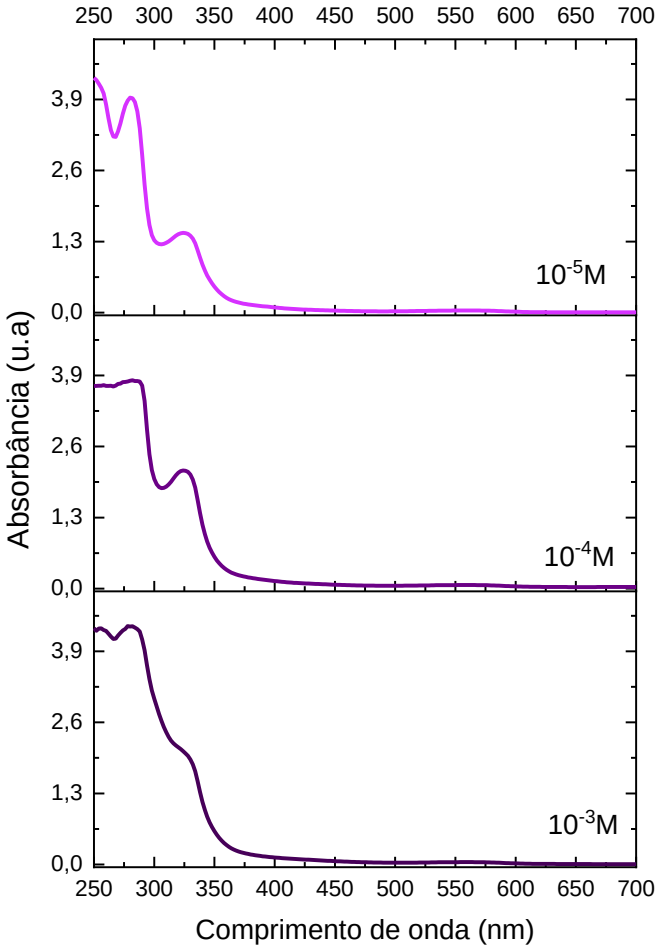



Fonte: Autora (2022).

Para verificar a reversibilidade do material entre as formas aberta e fechada o espectro de absorção depois da irradiação foi retirado. Na Figura 44 mostra o espectro do SpSi irradiado

com luz visível em diferentes concentrações, onde pode ser observado bandas de absorção da forma fechada SP em torno de λ = 286 e 328 nm na concentração $10^{-5}$ M, λ = 282 e λ = 328 nm para concentração $10^{-4}$ M e λ = 284 e 330 nm para a concentração $10^{-3}$M. Estas bandas de absorção são características de transições π-π * de anéis indol e cromeno, respectivamente (KLAJN, 2014). Também foi notado no espectro o aumento da intensidade de absorção pode ser justificado devido a uma melhor eficiência de absorção quando a conversão é induzida (MACUIL, R. et al., 2009).

**Figura 44 -** Espectro de absorção SpSi irradiados com luz visível em diferentes concentrações.




Fonte: Autora (2022).

A reversibilidade do material foi comprovada novamente pela técnica de Uv-Vis. A Figura 45 mostra os espectros de absorção do material SpSi em diferentes concentrações logo

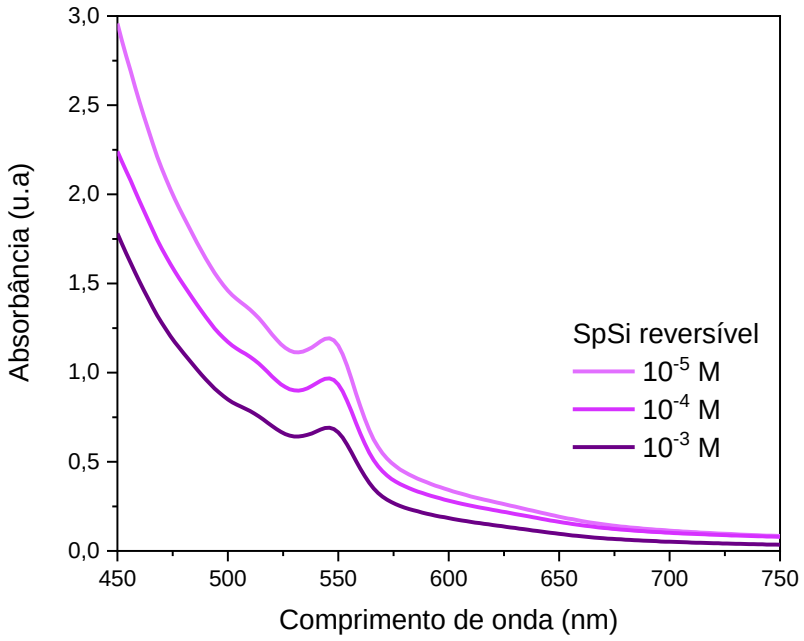
após a irradiação do material com lâmpada UV (λ= 365 nm). É verificado que o material apresenta absorção na região do visível variando seu $\lambda_{máx}$ = 548 ± 2 nm em todas as concentrações. É importante destacar que quando comparado ao espectro inicial do material sem irradiação (Figura 43), a reversibilidade alterou a absorbância de forma significativa ocasionando o efeito hipercrômico. A resposta óptica do material pode ser definida como a soma das contribuições de cada resposta fotocrômica ligada a uma população de corantes colocada em interações específicas com o MCM-48 (ALLOUCHE et al., 2010). Seguindo esta explicação, o efeito hipercrômico observado para SpSi irradiado com luz UV é justificado devido a uma modificação de uma maior conjugação de merocianina nas diferentes concentrações e consequentemente, pode ser considerado a um aumento no grau de heterogeneidade do material (ABDOLLAHI et al., 2020). A Tabela 7 mostra a diferença das absorbâncias nas diferentes concentrações estudadas a fim de comparação.

**Tabela 7** – Absorbância do material SpSi em diferentes concentrações na reversibilidade.

| ***Concentração (mol/L)*** | ***Absorbância Inicial (u.a.)*** | ***Absorbância na reversibilidade (u.a.)*** |
|---|---|---|
| **$10^{-3}$** | 0,036 | 0,69 |
| **$10^{-4}$** | 0,033 | 0,96 |
| **$10^{-5}$** | 0,032 | 1,18 |

Fonte: Autora (2022).

**Figura 45** - Espectro de absorção SpSi reversível.




Fonte: Autora (2022).

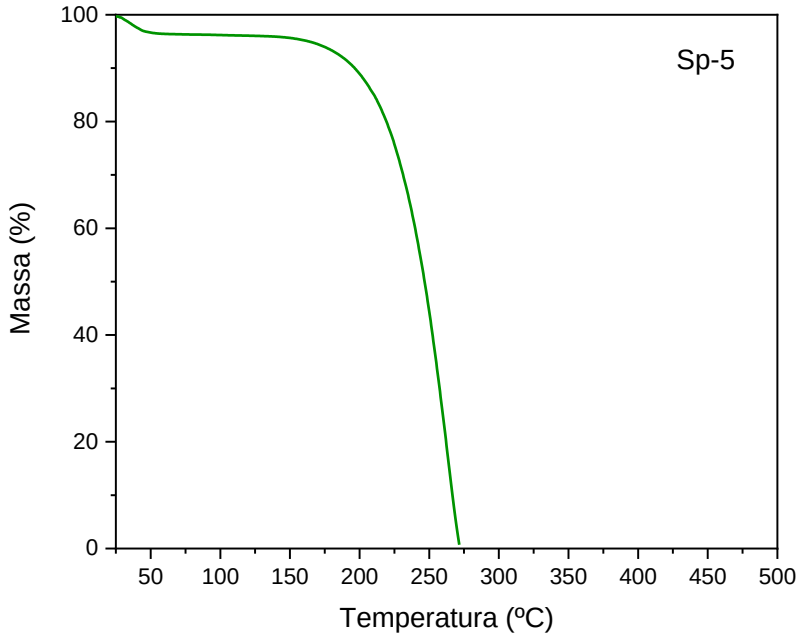
Esses resultados comprovam que o SpSi como composto mesoporoso fotocrômico apresentou fotocromismo via isomerização SP ↔ MC reversível mediante absorção de irradiação UV (365 nm) e luz visível.

### 4.5.4 Análises térmicas

As características térmicas das sílicas funcionalizadas com espiropirano foram investigadas via análise termogravimétrica, que fornece informações sobre as temperaturas de degradação do material e, indiretamente sobre o nível de composto orgânico no componente inorgânico (BURNS et al., 2008).

A Figura 46 mostra o termograma para amostra Sp-5, e analisando a figura o diagrama revelou que a perda de massa da molécula ocorreu em uma etapa, após 180 ºC.

**Figura 46 -** Termograma para amostra Sp-5.



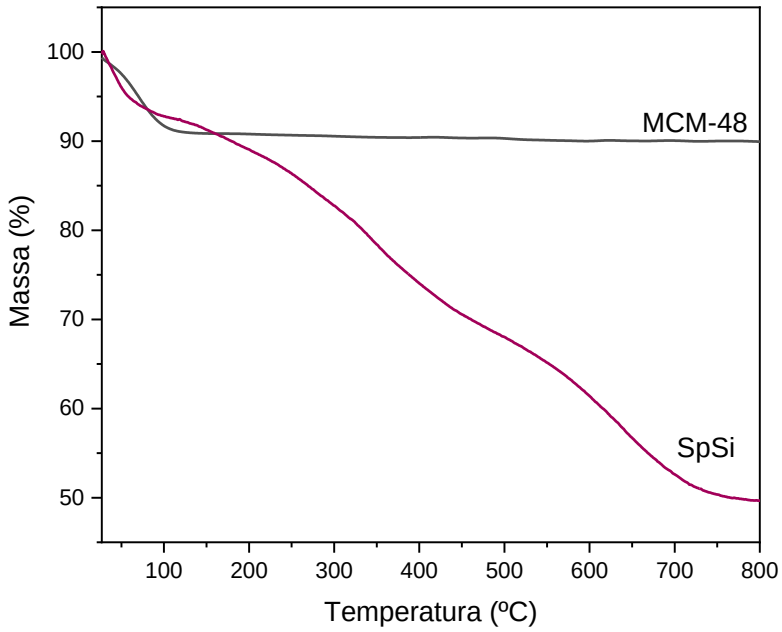

Fonte: Autora (2022).

A decomposição térmica de materiais inorgânicos-orgânicos compreende dois regimes gerais: evolução de água absorvida e espécies gasosas abaixo de 150 °C (região I) e evolução de orgânicos de 150 °C a 600 °C (região II) (KINASHI et al., 2011).

A Figura 47 evidencia os eventos térmicos tanto da sílica mesoporosa (cor preta) quanto do material SpSi (cor violeta). No comportamento do MCM-48, surgiu um evento térmico entre 28-91 °C que foram atribuídos a perda moléculas de água presente na estrutura. Com o aumento da temperatura a alta estabilidade é evidenciada no restante do seu perfil e foi atribuída ao óxido de silício ($SiO_2$). Em relação ao material SpSi, verificou-se três regiões de perda de massa a primeira abaixo de 100 ºC, a segunda 100 ºC – 400 ºC e a terceira região em torno de 400 ºC – 700 ºC. Em relação a primeira região, a pequena perda de massa, cerca de 7,5 %, foi atribuída a perda de umidade. A segunda região houve uma perda de massa de aproximadamente 18,5 % que pode ser atribuída ao espiropirano incorporado à estrutura. Além disso, a terceira região também apresentou uma perda de massa significativa cerca de 24 % que também foi atribuída a parte orgânica presente na estrutura da MCM-48, ou seja, esta diferença pode ser interpretada que o espiropirano incorporado a MCM-48 tem duas diferentes espécies podendo ser atribuída as diversas formas que a estrutura Merocianina possui (BURNS et al., 2008; MELÉNDEZ-

ORTIZ et al., 2018). Ainda é possível observar também que cerca de 50 % da massa do composto inorgânico ainda permanece.

**Figura 47 -** Termograma referente ao MCM-48 (preto) e ao SpSi (violeta).




Fonte: Autora (2022).

Com esses resultados, pode-se inferir que a estabilidade da sílica mesoporosa MCM-48 foi alterada como consequência da incorporação do espiropirano a estrutura da sílica mesoporosa.

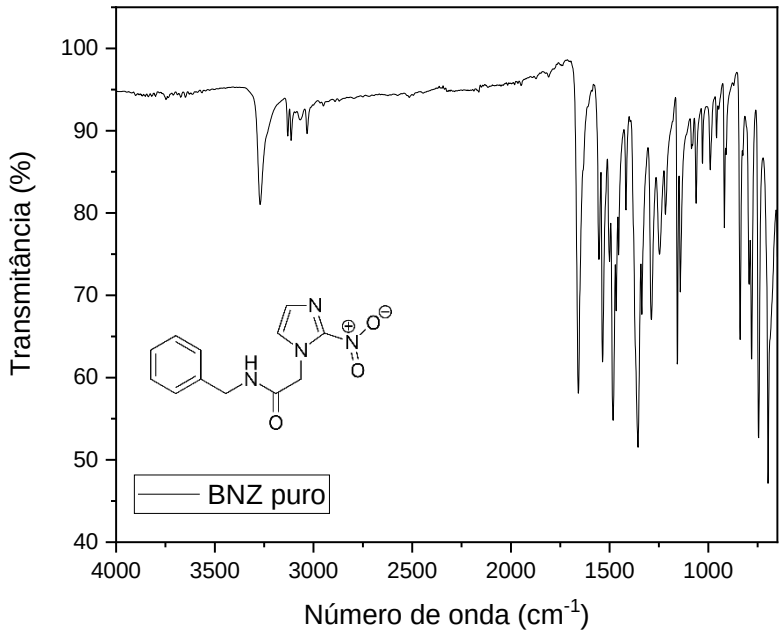
## 4.6 Aplicação do material

### 4.6.1 Resultados de Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier

A espectroscopia de infravermelho examina diferenças na influência da forma de estado sólido no nível molecular decorrente de alterações nas interações intramoleculares e intermoleculares. No espectro do BNZ (Figura 48) foram identificadas ao todo 30 bandas, onde

as principais foram evidenciadas e comparadas aos espectros de acordo com a literatura. Em 3270 $cm^{-1}$ é possível verificar banda característica decorrente da vibração de estiramento N-H, oriunda das amidas, em 1658 $cm^{-1}$ é possível verificar uma banda intensa derivada do estiramento da carbonila e a deformação de N-H (banda amida II) em 1553 $cm^{-1}$, característico de amida secundária. Em 1288 verifica-se uma banda característica de média intensidade, atribuída ao estiramento C-N e na região entre 3000 – 3300 $cm^{-1}$ é evidenciado bandas que surgem das vibrações de estiramento simétrico e assimétrico de metileno do grupo benzila e do estiramento dos C-H aromático. Uma região importante para análise em estudos de carreamento do fármaco está entre 2000 - 1667 $cm^{-1}$, útil na determinação do número e posição de substituintes em anéis aromáticos, porém o espectro apresenta ruim visualização nas quatro bandas de pequena intensidade que caracterizariam o benzeno monossubstituído da molécula. Todas as principais bandas estão em conformidade com dados encontrados na literatura (FERRAZ, 2017).

**Figura 48** - Espectro de infravermelho do BNZ.

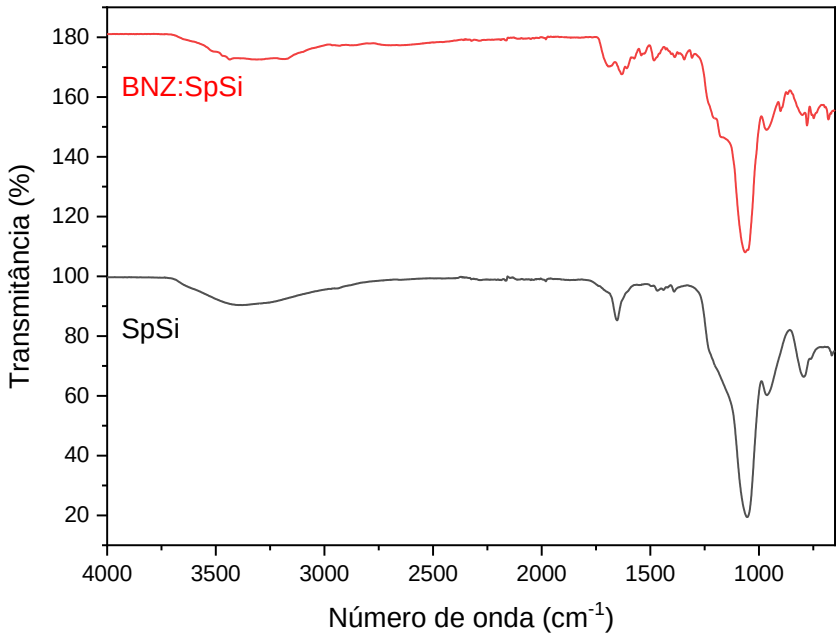



Fonte: Autora (2022).

Em relação ao espectro do Sistema BNZ:SpSi (Figura 49) é possível visualizar de forma mais clara as bandas características do SpSi que demonstram maior intensidade. Na região entre 1850 - 1200 $cm^{-1}$ e na região abaixo de 950 $cm^{-1}$ é possível verificar um conjunto de bandas

proveniente dos grupamentos do BNZ, correspondendo a sobreposição das bandas dos materiais isolados. Adicionalmente também foi observada redução da intensidade das bandas de absorção referentes a grupamentos importantes do fármaco, o que pode indicar algum tipo de interação que deve ser melhor evidenciada através de estudos complementares (CHEN et al., 2014; FERRAZ, 2017).

**Figura 49** - Espectro de infravermelho do SpSi (cor preta) e do sistema BNZ:SpSi (cor vermelha).




Fonte: Autora (2022).

### 4.6.2 Doseamento do Sistema BNZ:SpSi

No presente estudo a quantificação do BNZ foi realizada por leituras espectrofotométricas na região do UV visível, devido a sua conveniência, baixo custo e acurácia. Com base nas diferenças de concentrações obtidas no meio antes e após inserção do carreador pôde-se dosear o percentual do fármaco contido no Sistema BNZ:SpSi. Após inserção do SpSi no meio reacional ao qual o fármaco está inserido, o parâmetro tempo de agitação foi verificado. É possível observar (Tabela 8) que nos tempos analisados não há diferenças relevantes nas concentrações do BNZ no meio, demonstrando que no menor tempo observado

(60 min) a concentração de fármaco que estaria associado ao carreador já estaria estável e sem necessidade de mais tempo de agitação que favorecesse a interação.

**Tabela 8** - Concentração de BNZ dissolvido no meio reacional de acordo com o tempo de agitação.

| ***Tempo (min)*** | ***Concentração calculada (µg.mL$^{-1}$)*** |
|---|---|
| **60** | 22,21 |
| **120** | 21,40 |
| **210** | 22,35 |

Fonte: Autora (2022).

A partir disso, o tempo de 60 min foi considerado como o ideal para calcular o doseamento.

Tomando por base as concentrações teóricas do insumo farmacêutico ativo a partir do que foi inserido no ato da obtenção do sistema, é possível verificar (Tabela 9) que a quantidade de BNZ inserido em excesso produziu uma solução saturada de 45,86 µg.mL$^{-1}$ , com significativa diferença em relação a concentração teórica devido a sua baixa solubilidade.

Após adição do SpSi a concentração do BNZ no meio reacional diminuiu em aproximadamente metade, indicando uma possível associação ao carreador, confirmando os dados demonstrados pelo espetro de FTIR do sistema BNZ:SpSi.

**Tabela 9** - Concentrações teóricas do insumo farmacêutico ativo.

| | ***Concentração calculada (µg.mL$^{-1}$) (antes SpSi)*** | ***Concentração calculada (µg.mL$^{-1}$) Após SpSi*** | ***% de BZN no Sistema*** |
|---|---|---|---|
| BNZ | 45,86 | 22,21 | 3,51 |

Fonte: Autora (2022).

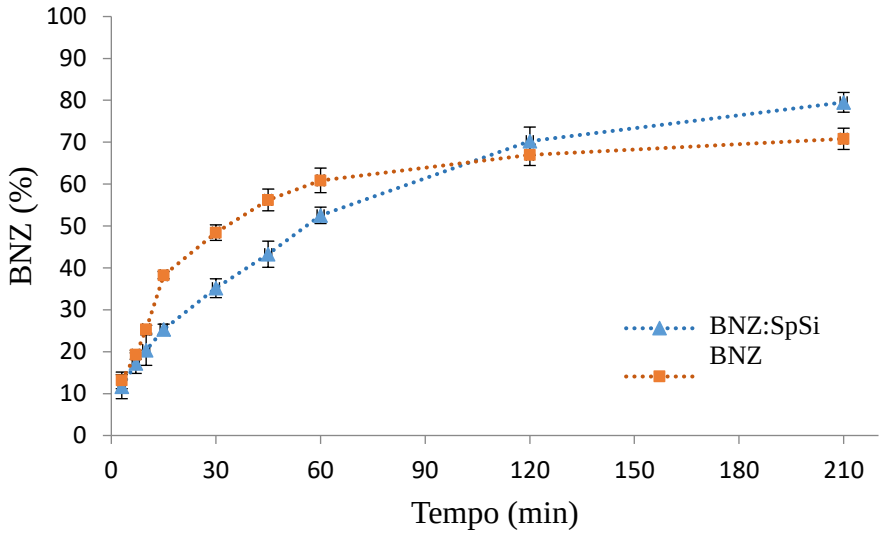
### 4.6.3 Estudo de liberação in vitro

Os locais normais dos diferentes tecidos do corpo humano têm valores de pH diferentes. Para alcançar uma modulação da liberação um fármaco e assim ter uma utilização aprimorada do medicamento, essa diferença de pH pode ser aplicada no design do veículo.

A Figura 50 exibe a comparação dos perfis de dissolução do BNZ puro e do mesmo no sistema obtido a partir da associação ao SpSi. No pH 1,2 é possível observar que o BNZ puro nos primeiros 30 min do ensaio apresenta aproximadamente cerca de 50% do material dissolvido, fenômeno conhecido como efeito burst, e em seguida a liberação ocorreu de forma mais lenta (FERRAZ, 2017). O sistema BNZ:SpSi seguiu uma liberação mais lenta e gradual quando comparado ao fármaco isolado, ao ser avaliado no mesmo tempo (30 min) é possível verificar uma liberação de cerca de 35% e após a mesma uma dissolução lenta e ascendente, demonstrando que o SPMCM conseguiu modular a liberação do BNZ.

Apesar de em meio ácido o SpSi estar favoravelmente aberto, essa maior retenção do fármaco nos tempos iniciais pode corroborar com as informações do FTIR e inferir uma possível interação ou isto pode ter ocorrido simplesmente pelo fato do fármaco agora estar na presença de um carreador, não estando tão disponível como o fármaco livre. Outra hipótese por essa liberação lenta e gradativa pode estar relacionada também com o tamanho dos canais mesoporosos, visto que Horcajada e colaboradores (2004) investigou o efeito de diferentes tamanhos de poros na taxa de liberação do ibuprofeno e observaram que a taxa de liberação do fármaco dos canais mesoporosos diminui com a diminuição do tamanho do poro. No tempo de 120 min verifica-se que o sistema ultrapassou na quantidade de fármaco liberado, atingindo aproximadamente 80%.

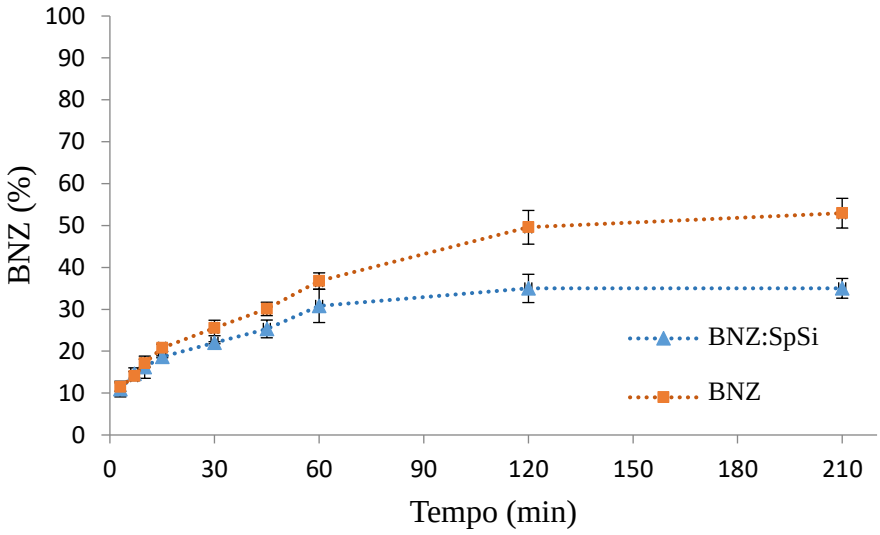
**Figura 50** - Perfil de dissolução do BNZ puro e sistema BNZ:SpSi no pH 1,2.




Fonte: Autora (2022).

Em relação ao pH 6,8 (Figura 51) verificou-se que nos primeiros 60 minutos do estudo o sistema apresentou porcentagens de liberação muito próximas ao BNZ isolado e após a liberação seguiu com percentagens mais estáveis. Assim, pode-se sugerir que nos tempos iniciais a liberação do fármaco associado ao SpSi é semelhante ao BNZ puro devido por parte do material estar presente na superfície externa do carreador, o que o torna mais livre para ser dissolvido no meio de forma mais rápida. Após os 60 minutos a liberação foi estabilizada em torno de 35%, seguindo assim até o término do ensaio. Esse resultado demonstra que a quantidade adjacente do BNZ estaria aprisionado dentro do canal mesoporoso das nanopartículas de sílica e, no pH estudado, grande parte das nanovávulas estariam fechadas, retendo assim o fármaco. Esses resultados corroboram com estudos encontrados na literatura, onde demonstram que essas partículas carreadoras têm uma boa resposta de pH para controlar o desempenho da liberação de fármacos (CHEN et al., 2010; ZHAO et al., 2017).

**Figura 51** - Perfil de dissolução do BNZ puro e sistema BNZ:SpSi no pH 6,8.




Fonte: Autora (2022).

## 5 CONCLUSÃO

As moléculas do tipo espiropirano hidroxi-funcional foram sintetizadas com sucesso, conforme comprovado pelas análises de RMN de $^{1}H$ e FTIR e foram capazes de sofrer clivagem da ligação carbono-oxigênio formando a estrutura colorida merocianina sendo evidenciado por UV-Vis, porém apenas duas moléculas apresentaram o comportamento desejado. A interação entre as moléculas espiropirano com os íons divalentes $Ca^{2+}$, $Fe^{2+}$ e $Ni^{2+}$ também mostrou alterações espectrais interessantes, pois em soluções mais concentradas foi possível estabilizar a estrutura do espiropirano na sua forma aberta, a merocianina. Assim, além da luz a presença de estímulos como os íons metálicos, também pode atuar como um fator importante na clivagem da ligação heterolítica e abertura do anel dos espiropirano sintetizados. Dessa forma, esse comportamento pode ter aplicações interessantes, como por exemplo, no desenvolvimento de um sensor para detecção de íons em solução.

A incorporação do espiropirano em uma matriz de sílica mesoporosa (MCM-48) foi realizada e caracterizado por FTIR, UV-Vis, TGA e MEV. Através das caracterizações foi possível identificar que através da metodologia descrita, a incorporação da molécula Sp-5 a estrutura da MCM-48 foi realizada de modo eficiente e simples. Os resultados de infravermelho e de UV-Vis mostraram que a forma merocianina foi a forma estabilizada na sílica mesoporosa e reações de fotocromismo reversível também foram evidenciados, sendo observado efeito hipercrômico na reversibilidade. Pelas análises térmicas notou-se que a incorporação do espiropirano a MCM-48 alterou a estabilidade térmica do material em relação ao MCM-48 puro, o que torna o material interessante para aplicações opticoeletrônicas, além disso, o tamanho da partícula avaliado pela microscopia eletrônica de varredura mostra que o material mesoporoso fotocrômico torna-se promissor em aplicações como na controlada de medicamentos. Já que os resultaram indicaram que a adição do SpSi a concentração do BNZ no meio reacional diminuiu em aproximadamente metade, indicando uma possível associação ao carreador, confirmando os dados demonstrados pelo espetro de FTIR do sistema BNZ:SpSi.

No sistema em meio ácido, o BNZ:SpSi está favoravelmente aberto, houve maior retenção do fármaco nos tempos iniciais corroboraram com as informações do FTIR e infere uma possível interação do SpSi com o fármaco. No pH 6,8, grande parte dos espiropirano estariam na forma da estrutura fechada, onde apresentou porcentagens de liberação muito próximas ao BNZ isolado.

## 5.1 Sugestões para trabalhos futuros

Diante dos resultados obtidos de um material mesoporoso fotocrômico e partindo da premissa que o material pode ser destinado a entrega de controlada de medicamentos, tem-se como perspectivas do presente trabalho:

- Realizar análises de cromismo frente a outros estímulos como solvente e temperatura;
- Caracterizar através de técnicas adicionais o sistema BNZ: SpSi, para avaliar de que forma o fármaco está conjugado ao material
- Avaliar a cinética de liberação de fármaco do sistema BNZ: SpSi frente aos estímulos de radiação UV e infravermelho;
- Avaliar a farmacocinética *in vivo* do sistema BNZ:SpSi

# REFERÊNCIAS


ABDOLLAHI, Amin et al. Photoswitchable fluorescent polymer nanoparticles as high-security anticounterfeiting materials for authentication and optical patterning. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 8, n. 16, p. 5476-5493, 2020.

ABUMELHA, Hana M. et al. Development of mechanically reliable and transparent photochromic film using solution blowing spinning technology for anti-counterfeiting applications. ACS omega, v. 6, n. 41, p. 27315-27324, 2021.

ALLOUCHE, J. et al. Hybrid spiropyran–silica nanoparticles with a core-shell structure: sol–gel synthesis and photochromic properties. **J. Mater. Chem.**, v. 20, pág. 9370-9378, 2010.

ANANIKOV, Valentine P. Organic–inorganic hybrid nanomaterials. **Nanomaterials**, v. 9, n. 9, p. 1197, 2019.

ANDRASIK, S. J. **New organic/inorganic hybrid sol-gel nanocomposite materials for Raman gain in fiber optics**, Degree of Master of Science, Department of Chemistry, University of Florida, Florida, pág.103, 2004.

AZEVEDO, Leandro Araújo de. **De biomateriais a supramoléculas teranósticas: a inovação terapêutica destinada a proteger, transportar e entregar moléculas bioativas de forma planejada**. 2015. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado em Ciências de Materiais, Ufpe, Recife, 2015

BALMOND, Edward I. et al. Comparative evaluation of substituent effect on the photochromic properties of spiropyrans and spirooxazines. The Journal of Organic Chemistry, v. 81, n. 19, p. 8744-8758, 2016.

BAMFIELD, P.; HUTCHINGS, M. G. Chromic Phenomena - Technological Applications of Colour Chemistry. 1. ed. Royal Society of Chemistry: RSC Publishing. 2010, 562 p.

BARACHEVSKY, V.A. Negative photochromism in organic systems. **Review Journal of Chemistry**, v 7, nº 3, pág 334–371, julho de 2017.

BECK, J.S. et al. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. **J. Am. Chem. Soc**. v .114, nº 27, pág. 10834-10843, 1992.

BERTELSON, R. Spiropyrans. Organic photochromic and thermochromic compounds. **Topics in Applied Chemistry**. nº **5**. pág 11–83, 2002.

BOUAS-LAURENT, H. e DÜRR, H. r. **Pure Appl. Chem**., v. 73, nº. 4, pág. 639–665, 2001.

BROWN, G. H., ed.; Techniques of Chemistry, Vol III, Photochromism; John Wiley & Sons-Interscience: New York, 1971.

BRÜHWILER, Dominik. Postsynthetic functionalization of mesoporous silica. **Nanoscale**, v. 2, n. 6, p. 887-892, 2010.

CARDANO, Francesca; DEL CANTO, Elisa; GIORDANI, Silvia. Spiropyrans for light-controlled drug delivery. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 41, p. 15537-15544, 2019.

CASADES, Isabel et al. Modified mesoporous MCM-41 as hosts for photochromic spirobenzopyrans. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 1, n. 3, p. 219-223, 2002.

CHEN, et. al. Synthesis of a novel magnetic drug delivery system composed of doxorubicin-conjugated Fe3 O4 nanoparticle cores and a PEG-functionalized porous silica shell. Chem Commun, v. 46, p. 83-35, 2010.

CHEN, L. et al. A light-responsive release platform by controlling the wetting behavior of hydrophobic surface. **ACS Nano**. v.8, pág. 744-51, 2014.

CHIBISOV, K. e GÖRNER, H., Photoprocesses in Spiropyran-Derived Merocyanines. **J. Phys. Chem. A**. v. 101, nº24 , pág 4305-4312, 1997.

COSTA, Jose Arnaldo S. et al. Recent progresses in the adsorption of organic, inorganic, and gas compounds by MCM-41-based mesoporous materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 291, p. 109698, 2020.

CRANO, J. C.; GUGLIELMETTI, R. J., **Organic photochromic and thermochromic compounds**; 1ª ed.; Kluwer Academic/Plenum: New York. 1999, 369 pág.

DAGANI, Ron. Putting the'NANO'into Composites. **Chemical & Engineering News**, v. 77, n. 23, p. 25-35, 1999.

DA'NA, E. Adsorption of heavy metals on functionalized-mesoporous silica: A review. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 247, p. 145-157, 2017.

EVDOKIMOVA, O. L. et al. Highly reversible photochromism in composite $WO_3$/nanocellulose films. **Cellulose**, v. 26, n. 17, p. 9095-9105, 2019.

FAGAN, Andrew; BARTKOWSKI, Michał; GIORDANI, Silvia. Spiropyran-based drug delivery systems. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 720087, 2021.

FERRAZ, Leslie Raphael de Moura. Desenvolvimento e avaliação da liberação in vitro de drug delivery system pH-dependente à base de benznidazol e ZIF-8 visando a obtenção de uma terapia alternativa para a doença de Chagas. 2017. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas-UFPE, Recife, 2017.

FEUERSTEIN, Thomas J. et al. Investigating the photochemistry of spiropyran metal complexes with online LED-NMR. **Inorganic Chemistry**, v. 58, n. 22, p. 15479-15486, 2019.

FISCHER, E. E HIRSHBERG, Y. Formation of coloured forms of spirans by low-temperature irradiation. **J. Chem. Soc.,** v. 11, p. 4522–4524, 1952.

FLOREA, et al.Spiropyran Polymeric Microcapillary Coatings for Photodetection of Solvent Polarity. **Langmuir**, v 29, nº 8, pág. 2790-279, 2013.

FRIES, Kristen H. et al. Spectroscopic analysis of metal ion binding in spiropyran containing copolymer thin films. **Analytical chemistry**, v. 82, n. 8, p. 3306-3314, 2010.

FUJIWARA M., et al. Photoinduced Acceleration of the Effluent Rate of Developing Solvents in Azobenzene-Tethered Silica Gel. **ACS Nano**.v. 2, nº 8, pág 1671-81, agosto de 2008.

FUNENGA, Ana Filipa Assude. **Materiais micro e mesoporosos na entrega de fármacos**. 2018. Tese de Doutorado

GÖRNER, H. e. CHIBISOV, A. K. Complexes of spiropyran-derived merocyanines with metal ions Thermally activated and light-induced processes. **J. Chem. Soc., Faraday Trans.**, v. **94**, pág. 2557-2564, 1998.

HAN, S.; HU, J.; WANG, G. Recent advances in crystalline hybrid photochromic materials driven by electron transfer. Coordination Chemistry Reviews, v. 452, p. 214304, 2022.

HE, Yongju et al. A pH-responsive dissociable mesoporous silica-based nanoplatform enabling efficient dual-drug co-delivery and rapid clearance for cancer therapy. **Biomaterials Science**, v. 8, n. 12, p. 3418-3429, 2020.

HIRSHBERG, Y. Photochromy in the bianthrone series. **Comptes Rendus de l´Académie des Sciences**, v. 231, p. 903-904, 1950.

HOFFMANN, Frank et al. Silica-based mesoporous organic–inorganic hybrid materials. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 20, p. 3216-3251, 2006.

HORCAJADA, P.; RÁMILA, A.; PÉREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGÍ, M. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. Microporous and Mesoporous Materials, v. 68, p. 105-109, 2004.

HUH, S. et al. Tuning of particle morphology and pore properties in mesoporous silicas with multiple organic functional groups. **Chemical Communications**, n. 18, p. 2364-2365, 2003.

IRIE, M. Photochromism: Memories and Switches. **Chem. Rev**. v.100, nº5, pág. 1683-1684, 2000.

JOSELEVICH, M; WILLIAMS, J. Synthesis and characterization of diazonium functionalized nanoparticles for deposition on metal surfaces. **Langmuir**, v. 24, n. 20, p. 11711-11717, 2008.

KAUSHIK, Ajeet et al. Organic–inorganic hybrid nanocomposite-based gas sensors for environmental monitoring. **Chemical reviews**, v. 115, n. 11, p. 4571-4606, 2015.

KEUM, Sam-Rok et al. Symmetric and unsymmetric indolinobenzospiropyran dimers: synthesis and characterization. **Dyes and pigments**, v. 41, n. 1-2, p. 41-47, 1999.

KIM, S. et al. Adsorption using aminefunctionalized mesoporous silica prepared via anionic surfactant-mediated synthesis. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, p. 6287-6293, 2005.

KINASHI, K. et al.The mechanism for negative photochromism of spiropyran in sílica. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 25, nº 6, pág. 462-466, 2011.

KLAJN, R. Spiropyran-based dynamic materials. **Chemical Society Reviews**, v. 43, p. 148-184, 2014.

KRESGE, C.T. et al. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. **nature**, v. 359, n. 6397, p. 710-712, 1992.

LI, Z; ZHANG, Y.; FENG, N. Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 16, n. 3, p. 219-237, 2019.

LIU, Hui et al. Preparation and characterization of dual-responsive spiropyran-based random copolymer brushes via surface-initiated atom transfer radical polymerization. **Designed Monomers and Polymers**, v. 19, n. 2, p. 193-204, 2016.

LUKYANOV, B. S. e LUKYANOVA, M. B. Spiropyrans: synthesis, properties, and application. (review). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 41, nº. 3, pág. 281-311, 2005.

MACHADO, Raphael CL; ALEXIS, Frank; DE SOUSA, Frederico B. Nanostructured and photochromic material for environmental detection of metal ions. Molecules, v. 24, n. 23, p. 4243, 2019.

MACUIL, R. Delgado et al. Structural Analysis of Spiropyran Polymers using ATR Spectroscopy. In: **Journal of Physics: Conference Series**. IOP Publishing, 2006. p. 030.

MACUIL, R. et al. Spectroscopy analysis of spiropyran-merocyanine molecular transformation. **In: Journal of Physics: Conference Series. IOP Publishing**, 2009. p. 012038.

MAL, N. K., FUJIWARA, M. e TANAKA, Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. **Nature**, v.421, nº 6921, pág. 350–353.2003.

MALEKI, Aziz et al. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 262, p. 329-347, 2017.

MCCOY, Colin P. et al. Synthesis and characterisation of polymerisable photochromic spiropyrans: towards photomechanical biomaterials. **Tetrahedron letters**, v. 48, n. 4, p. 657-661, 2007.

MELÉNDEZ-ORTIZ, H. Iván et al. Polyacrylamide-coated MCM-48 mesoporous silica spheres: synthesis, characterization and drug delivery study. **Journal of Porous Materials**, v. 25, n. 3, p. 649-656, 2018.

MERGEN, I. Z. **Foto e termocromismo do spiropyran em poliuretano**. 2016.Tese de Doutorado−Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Florianópolis.

MINKIN, V.I. Photo-, Thermo-, Solvato-, and Electrochromic Spiroheterocyclic Compounds. **Chem. Rev**., v.104, pág. 2751−2776, 2004.

MOULIN, Emilie et al. From Molecular Machines to Stimuli-Responsive Materials. **Advanced Materials**, v. 32, n. 20, p. 1906036, 2020.

MURUGAN, N.; CHAKRABARTI, S.; ÅGREN, H. Solvent dependence of structure, charge distribution, and absorption spectrum in the photochromic merocyanine− spiropyran pair. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 115, n. 14, p. 4025-4032, 2011.

NAKATANI, Keitaro et al. Introduction: organic photochromic molecules. Photochromic Materials: Preparation, Properties and Applications, p. 1-45, 2016.

NARAYAN, Reema et al. Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 118, 2018.

NATALI, M., et al. The role of metal ions and counterions in the switching behavior of a carboxylic acid functionalized spiropyran. **Dalton Trans**, v 39, pág. 8269 – 8277, 2010.

NIE, Hui et al. Multiaddressable photochromic architectures: from molecules to materials. **Advanced Optical Materials**, v. 7, n. 16, p. 1900224, 2019.

NIKOLAEVA, O. G., et al (2009). Synthesis of Novel Iono- and Photochromic Spiropyrans Derived from 6, 7-Dihydroxy-8-Formyl-4-Methyl-2H-Chromene-2-One. **International Journal**, v 2009, Article ID 238615, pág. 1-6, 2009.

NORDIN, R. et al. Preparation and activation of spiropyran-merocyanine system. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 17, nº 3, pág. 422- 429, 2013.

PARAMONOV, Sergey V.; LOKSHIN, Vladimir; FEDOROVA, Olga A. Spiropyran, chromene or spirooxazine ligands: insights into mutual relations between complexing and photochromic properties. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 12, n. 3, p. 209-236, 2011.

PARDO, Rosario; ZAYAT, Marcos; LEVY, David. Photochromic organic–inorganic hybrid materials. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 2, p. 672-687, 2011.

PREIGH, Michael J. et al. Anodic oxidation mechanism of a spiropyran. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v. 92, n. 20, p. 3991-3996, 1996.

PUGACHEV, Artem D. et al. Synthesis, structure and photochromic properties of indoline spiropyrans with electron-withdrawing substituents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1229, p. 129615, 2021.

REA, Ilaria et al. Hybrid Organic/Inorganic Nanomaterials for Biochemical Sensing. In: **AISEM Annual Conference on Sensors and Microsystems**. Springer, Cham, 2020. p. 93-99.

ROSARIO, R. et al. Solvatochromic study of the microenvironment of surface-bound spiropyrans. **Langmuir**, v. 19, p. 8801–8806, 2003.

ROXBURGH, Craig J.; SAMMES, Peter G.; ABDULLAH, Ayse. Photoreversible $Zn^{2+}$ Ion Transportation Across an Interface Using Ion-Chelating Substituted Photochromic 3, 3′-Indolospirobenzopyrans: Steric and Electronic Controlling Effects. V. 31, p. 4951-4960, 2008.

RU, Yifan et al. Recent progress of photochromic materials towards photocontrollable devices. **Materials Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 21, p. 7737-7758, 2021.

SAMANTA, Dipak et al. Reversible chromism of spiropyran in the cavity of a flexible coordination cage. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 641, 2018.

SANCHEZ, Clément et al. Applications of hybrid organic–inorganic nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35-36, p. 3559-3592, 2005.

SANCHEZ-LOZANO, Marta et al. Ultra-fast ring opening/closing and deactivation channels for a model spiropyran-merocyanine system. **The Journal of Physical Chemistry A** , v. 115, n. 33, pág. 9128-9138, 2011.

SATOH, Taku et al. Isomerization of spirobenzopyrans bearing electron-donating and electron-withdrawing groups in acidic aqueous solutions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 13, n. 16, p. 7322-7329, 2011.

SCARMAGNANI, S**. Development of New Adaptive Materials Based On Spiropyran Molecular Photoswitches**. Doctoral thesis .Dublin City University, 2010.

SCHWANKE A.J., Microporous and Mesoporous Materials from Natural and Inexpensive Sources. In: Martínez L., Kharissova O., Kharisov B. Handbook of Ecomaterials. **Springer**, Cham. 2017.

SELJAK, Katarina Bolko; KOCBEK, Petra; GAŠPERLIN, Mirjana. Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: An overview of drug loading techniques. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 59, p. 101906, 2020.

SELVANATHAN, Pramila et al. trans to cis photo-isomerization in merocyanine dysprosium and yttrium complexes. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 12, p. 4139-4148, 2018.

SHIRAISHI, Y. et al. Spiropyran-Modified Gold Nanoparticles: Reversible Size Control of Aggregates by UV and Visible Light Irradiations. **ACS Appl. Mater. Interfaces**. v 6, nº 10, pág. 7554-7562. 2014.

SINGH, Baljeet et al. Functional mesoporous silica nanomaterials for catalysis and environmental applications. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 93, n. 12, p. 1459-1496, 2020.

SOHMIYA, M., SAITO, K., e OGAWA, M. Host-guest chemistry of mesoporous silicas: precise design of location, density and orientation of molecular guests in mesopores. **Sci Technol Adv Mater**. v.16, nº 5, 17pág., setembro de 2015.

SOMMER, Michael. Substituent Effects Control Spiropyran–Merocyanine Equilibria and Mechanochromic Utility. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 42, n. 1, p. 2000597, 2021.

SOUZA, M. J. B. et al. Thermal analysis applied to template removal from siliceous MCM-48 nanoporous material. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,** v. 79, p. 493-497, 2005.

SUN, Li et al. Stimulus-responsive shape memory materials: a review. **Materials & Design**, v. 33, p. 577-640, 2012.

SWANSBURG, Susan; BUNCEL, Erwin; LEMIEUX, Robert P. Thermal racemization of substituted indolinobenzospiropyrans: Evidence of competing polar and nonpolar mechanisms. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 28, p. 6594-6600, 2000.

TAO, Yu et al. Light: a magical tool for controlled drug delivery. **Advanced functional materials**, v. 30, n. 49, p. 2005029, 2020.

THI, Thu Thao Nguyen et al. Hierarchical self-assembly of heparin-PEG end-capped porous silica as a redox sensitive nanocarrier for doxorubicin delivery. **Materials Science and Engineering: C**, v. 70, p. 947-954, 2017.

TOMIOKA, H.; ITOH, T.. Photochromism of spiropyrans in organized molecular assemblies. Formation of J-and H-aggregates of photomerocyanines in bilayers–clay matrices. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 7, p. 532-533, 1991.

TSUNEO, Yanagisawa et al. The preparation of alkyltriinethylaininonium–kaneinite complexes and their conversion to microporous materials. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 4, p. 988-992, 1990.

VALLET-REGÍ, María et al. Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: where are we after two decades?. **Chemical Society Reviews**, 2022.

WALES, Dominic J. et al. 3D-printable photochromic molecular materials for reversible information storage. **Advanced Materials**, v. 30, n. 26, p. 1800159, 2018.

WEN, Jia et al. Diverse gatekeepers for mesoporous silica nanoparticle based drug delivery systems. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 19, p. 6024-6045, 2017.

WOJTYK, J.T., BUNCEL, E., e KAZMAIER, P.M. Effects of metal ion complexation on the spiropyran–merocyanine interconversion: development of a thermally stable photo-switch. **Chemical Communications**, pág.1703-1704, 1998.

WU, Liang et al. Solid-state photochromism and acidochromism multifunctional materials constructed by tetraphenylethene and spiropyran. **Journal of Materials Science**, v. 55, n. 27, p. 12826-12835, 2020.

XIA, H., XIE K. e ZOU, G. Advances in Spiropyrans/Spirooxazines and Applications Based on Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) with Fluorescent Material. **Molecules**, v 22, nº 2236, pág. 1-16, 2017.

YAMAGUCHI, Tetsuo; OGAWA, Makoto. Hydrophilic internal pore and hydrophobic particle surface of organically modified mesoporous silica particle to host photochromic molecules. **Chemistry Letters**, v. 48, n. 2, p. 170-172, 2019.

YANG, Piaoping; GAI, Shili; LIN, Jun. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 9, p. 3679-3698, 2012.

YATES, Timothy JV et al. Three-dimensional real-space crystallography of MCM-48 mesoporous silica revealed by scanning transmission electron tomography. **Chemical Physics Letters**, v. 418, n. 4-6, p. 540-543, 2006.

YIN, P. et al. Synthesis of functionalized silica gel with poly (diethylenetriamine bis (methylene phosphonic acid)) and its adsorption properties of transition metal ions. **Materials Chemistry and Physics**, New York, v. 129, p. 168-175, 2011.

ZAKHAROVA, Marianna I. et al. Quantitative investigations of cation complexation of photochromic 8-benzothiazole-substituted benzopyran: towards metal-ion sensors. Photochemical & Photobiological Sciences, v. 9, n. 2, p. 199-207, 2010.

ZHANG, Lei et al. One-Pot Synthesis of Spiropyrans. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n. 10, p. 1866-1869, 2019.

ZOU, W. X. et al. Structures of Two Spiropyrans in the Open and Closed Form. **Structural Chemistry**, v.15, nº 4, agosto de 2004.