

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA**

**PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE  
DERIVADOS DE QUITOSANA**

**Antonia Fádía Valentim de Amorim**

**Tese apresentada à Coordenação de Pós-  
Graduação em Química Orgânica como requisito  
parcial para obtenção do Título de Doutor em  
Química.**

**Fortaleza-Ceará**  
**Dezembro de 2002**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA**

Tese orientada pelo Prof. Dr. Afrânio Aragão Craveiro, do  
Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da  
Universidade Federal do Ceará.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

Esta Tese foi aprovada como parte dos requisitos necessários a obtenção do Grau de Doutor em Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

Antônia Fádía Valetim Amorim

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 20/12/2002

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Afrânio Aragão Craveiro (orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Maria Iracema Lacerda Machado  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho  
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

“Os ideais que iluminaram meu caminho, e que inúmeras vezes me deram novo alento para enfrentar com ânimo a vida, têm sido a generosidade, a beleza e a verdade”

Albert Einstein

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Afrânio Aragão Craveiro, pela orientação e amizade.

A Prof. Dra. Maria Iracema Lacerda Machado pela revisão desse trabalho.

Aos Professores Edilberto Rocha Silveira, Marcos Carlos de Mattos, Yvone Memória B. Poliquen, Telma Leda..G. de Lemos e aos demais professores deste Departamento pelos conhecimentos transmitidos.

Aos amigos do PADETEC pela agradável convivência e em especial as amigas Técia Vieira Carvalho e Maria Sueli Alecrim.

Aos bolsistas Walquer Cavalcante Maia Junior e Adrianly das Graças Nascimento Amorim pela prestimosa ajuda nesse trabalho.

Ao Reitor da Universidade Estadual do Ceará Prof. Dr. Manasses Claudino Fonteles.

Ao Departamento de Física e Química da Universidade Estadual do Ceará em especial aos Profs. Francisco Fábio Castelo Branco, Paulo Auber Rouquayrol e Nadja Maria Sales de Vasconcelos pelo apoio e amizade.

Aos Colegas da Pós-Graduação pela agradável convivência.

Às amigas Maria Rose Jane Albuquerque e Sonia Maria Costa Oliveira, por incontáveis colaborações, estímulo e amizade no decorrer desse trabalho.

Ao colega Daniel Esdras de A Uchoa pela realização dos espectros de RMN.

Ao CNPq , pela concessão de bolsas e recursos financeiros.

**SUMÁRIO**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>XV</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>XVIII</b>
<b>RESUMO</b>	<b>XXVII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XXIX</b>

**1 INTRODUÇÃO**

1.1-Histórico	2
1.2-Propriedades da quitina e quitosana	5
1.3-Aplicações	7

**2 OBJETIVOS**

2.1-Objetivo geral	9
2.2-Objetivos específicos	10

**3 REAÇÕES DA QUITOSANA**

3.1-Reações de N-acilação envolvendo ácidos carboxílicos	12
3.2-Reações de N-acilação envolvendo cloretos de ácidos	15
3.3-Reações de N-acilação envolvendo anidridos de acila	16
3.4-Reações de N-acilação da quitosana em condições heterogêneas	17
3.5-Reações de N-acilação da quitosana em condições homogêneas	20
3.6-Reações de quitosana com grupos alquil e aril.	25
3.7-Obtenção de derivados de quitosana através da alquilação redutiva	27



<b>4</b>	<b>GRAU DE DESACETILAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA</b>	
	4.1-Grau de desacetilação	33
	4.2-Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ no estado sólido	35
<b>5</b>	<b>QUITOSANA E SUA HABILIDADE QUELANTE</b>	
	5.1-Equilíbrio de adsorção	39
<b>6</b>	<b>QUITOSANA E SEUS DERIVADOS COMO VEÍCULOS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA</b>	
	6.1-Considerações	45
	6.2-Considerações sobre viabilidade econômica	47
	6.3-Derivados de quitosana como liberadores de fármacos	48
<b>7</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	
	7.1-Solventes e reagentes empregados	53
	7.2-Métodos físicos	54
	7.3-Espectroscopia na região do Infravermelho	54
	7.4-Espectroscopia de Ressonância magnética Nuclear de Hidrogênio $^1\text{H}$ e de Carbono $^{13}\text{C}$	54
	7.5-Espectrometria de Massa	55
	7.6-Determinação das concentrações dos metais	55
	7.7-Preparação das microesferas	55
	7.8-Síntese do ácido 11-bromo-undecanóico	56
	7.9-Preparação da N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana	57
	7.10-Preparação do N-etil-quitosana	57
	7.11-Preparação do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	58



7.12-Preparação do N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosan	58
7.13-Preparação do N-undecenil-quitosana	58
7.14-Preparações das soluções padrões dos metais	59
7.15-Aplicação dos derivados de quitosana como adsorventes para íons metálicos em bateladas.	59
7.16-Estudo do efeito do pH na adsorção dos íons metálicos utilizando como adsorventes N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana (QTS-CT) e N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (QTS-CTN)	59
7.17-Estudo da cinética de adsorção em batelada para N-3,7-dimetil-2,6-octadieno quitosana (QTS-CT) e N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (QTS-CTN) em 24 horas	60
7.18-Cinética de adsorção em batelada para N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana (QTS-CT) para os íons metálicos Cu(II), Ni(II) e Pb(II) em um período de 3 horas	60
7.19-Estudo de determinação da capacidade de adsorção em batelada para N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana e N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana para íons metálicos Cu(II), Ni(II) e Pb(II)	62
7.20-Estudo de adsorção dos íons metálicos Cu(II), Ni(II) e Pb(II) para quitosana em batelada	61
7.21-Capacidade de adsorção em colunas utilizando como adsorvente o N-undecenil-quitosana	61
7.22-Preparação das microesferas de quitosana/ácido nonanedióico (ácido azeláico)	62
7.23-Complexação das microesferas secas de quitosana/ácido nonanedióico (QTS-AZ) com Fe (II)	63
7.24-Estudo de liberação do ferro adsorvido nas microesferas de QTS-AZ-Fe (II)	63
7.25-Microencapsulação do paracetamol com N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana pela técnica spray drying	64
7.26-Estudos de liberação do paracetamol	64
7.27-Microencapsulação da L-dopa com N-3,7-dimetil- 6-octaeno-	

quitosana pela técnica spray drying	65
7.28-Estudos de liberação da L-dopa	65

## 8 RESULTADO E DISCUSSÃO

8.1-Estudo do grau de desacetilação de quitina e quitosanas comerciais	67
8.1.1-Quitosanas com diferentes graus de desacetilação	70
8.1.2-Resultado baseado nos dados de CP/MAS $^{13}\text{C}$ de RMN para quitina	72
8.1.3-Resultado baseado nos dados de CP/MAS $^{13}\text{C}$ de RMN para quitosana fornecida pela empresa POLYMAR com diferentes graus de desacetilação	70
8.2-Obtenção dos derivados de quitosana	72
8.2.1-Undecilenato de metila	94
8.2.2-Obtenção do ácido undecilênico	103
8.2.3-Obtenção do ácido 11-bromo-undecanóico	110
8.2.4-Obtenção da N-acil-11-bromo-undecanal- quitosana	113
8.2.5-Obtenção da quitosana modificada com o ácido nonanedióico (ácido azeláico)	118
8.2.6-Obtenção da N-etil-quitosana	124
8.2.7-Obtenção do N- undecenil-quitosana	128
8.2.8-Obtenção de derivados de quitosana modificados com aldeídos obtidos de óleos essenciais	133
8.2.8.1-Obtenção do derivado N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana	134
8.2.8.2-Obtenção da quitosana N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	139
8.3-Aplicação de derivados de quitosana na remoção de metais	143
8.3.1-Efeito do pH na adsorção Pb(II), Cu(II) e Ni(II) na superfície da N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosanal à temperatura $30,0 \pm 0,5$ °C e concentração constante dos íons metálicos	146
8.3.2-Cinética de adsorção	150
8.3.3-Isotermas de adsorção em sistema de batelada	152

8.3.4-Capacidade de Adsorção	156
8.3.5-Análise das isothermas	160
8.4-Resultado do estudo de liberação controlada de paracetamol microencapsulado com N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	173
8.4.1-Microscopia eletrônica de varredura	177
8.4.2-Liberação do paracetamol	179
8.4.3-Recuperação do paracetamol	184
8.5-Microencapsulação da L-dopa com N-3,7-dimetil- 6-octaeno- quitosana	186
8.5.1-Liberação da L-dopa	191
8.6-Aplicação da quitosana modificada com ácido nonanedióico na complexação de ferro (II) para utilização no tratamento de hiperfosfatemia	199
<b>8 CONCLUSÃO</b>	
8.1-Conclusão	204
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	
9.1-Referências Bibliográficas	207

**LISTA DE ABREVIATURAS**

BB – Broad Band  
Cu-QTS-CT – Cobre quitosana citral  
Cu-QTS-CTN – Cobre quitosana citronelal  
CP/MAS – Cross polarization magic angle spinning  
D.I. – Diâmetro interno  
d – Dubleto  
dd – Duplo dubleto  
dl – Dubleto largo  
DCC – Diciclohexilcarbodiimida  
DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer  
DMF – Dimetilformamida  
DMSO – Dimetilsulfóxido  
DP – Doença de Parkinson  
DS – Grau de substituição  
DTA – Determinação termogravimétrica  
EDTA – Etileno diamino tetracético  
Et<sub>2</sub>O – Éter etílico  
GA – Grau de acetilação  
GD – Grau de desacetilação  
GP – Grau de polimerização  
IV – Infravermelho  
NCA – N-carboxianidrido  
Ni – QTS -CT – Níquel quitosana citral  
Ni – QTS - CTN – Níquel quitosana citronelal  
MMC – Mitomicina C  
MeOH – Metanol  
m - Multiplete  
NMP – N-metil-2-pirrolidona  
ppm – Partes por milhão



PADETEC – Parque de Desenvolvimento Tecnológico

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

Pb-QTS-CT – Chumbo quitosana citral

Pb-QTS-CTN – Chumbo quitosana citronelal

ppb – Partes por bilhão

q - Quarteto

QTS-AZ – Microesferas de quitosana modificadas com o ácido azelaico

QTS-AZ-Fe(II) – Microesferas de quitosana modificadas com o ácido azelaico impregnadas com ferro II

QTS-CT – N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana

QTS-CTN – N-3,7-dimetil-6-octeno-quitosana

QT-ET – N-Etil-quitosana

QTS-UND – N-undecenil-quitosana

QTS-UND-11-Br – N-ácil-11-bromo-undecanal-quitosana

RMN  $^1\text{H}$  – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN  $^{13}\text{C}$  – Ressonância magnética nuclear de carbono

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Valores de DS (grau de substituição) e rendimento para N-acilquitosanas sob condições homogêneas	21
<b>Tabela 2</b>	Valores de solubilidades de N-succinilquitosana e hidroxietil N-succinilquitosana	22
<b>Tabela 3</b>	Derivados de N-(carboxialquil) quitosanas	31
<b>Tabela 4</b>	Condições experimentais do espectrômetro de absorção atômica	55
<b>Tabela 5</b>	Dados espectrométricos de RMN $^{13}\text{C}$ no estado sólido da quitosana - BP TRADING e quitosana PRIMEX	67
<b>Tabela 6</b>	Dados de integração para Quitosana BP TRADING	68
<b>Tabela 7</b>	Dados de integração – quitosana PRIMEX	68
<b>Tabela 8</b>	Dados de RMN CP/MAS $^{13}\text{C}$ para quitina (100% acetilada) e quitosana (100% desacetilada)	69
<b>Tabela 9</b>	Dados de RMN CP/MAS $^{13}\text{C}$ para amostras de quitosanas com variação do grau de desacetilação	70
<b>Tabela 10</b>	Dados de integração para GD = 98 % desacetilada Quitina (100% acetilada)	71
<b>Tabela 11</b>	Dados de integração para quitosana 1	72
<b>Tabela 12</b>	Dados de integração para quitosana 2	72
<b>Tabela 13</b>	Dados de integração para quitosana 3	73
<b>Tabela 14</b>	Dados de integração para quitosana 4	73
<b>Tabela 15</b>	Dados de integração para quitosana 5	74
<b>Tabela 16</b>	Dados de integração para quitosana 6	74
<b>Tabela 17</b>	Dados de integração para quitosana 7	75
<b>Tabela 18</b>	Dados espectrométricos de RMN de $^{13}\text{C}$ do ácido 11-bromo-undecanóico e do N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana	114
<b>Tabela 19</b>	Dados espectrométricos de RMN de $^{13}\text{C}$ no estado sólido do ácido azelaico e da QTS-AZ	119
<b>Tabela 20</b>	Dados espectrométricos de RMN CP/MAS $^{13}\text{C}$ no estado sólido da N-etil-quitosana	125



<b>Tabela 21</b>	Dados espectrométricos de RMN CP/MAS $^{13}\text{C}$ no estado sólido do N-undecenal- quitosana	130
<b>Tabela 22</b>	Dados espectrométricos de RMN $^{13}\text{C}$ no estado sólido da N-3,7-dimetil-6,7-octadieno-quitosana	136
<b>Tabela 23</b>	Dados espectrométricos de RMN $^{13}\text{C}$ no estado sólido do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	141
<b>Tabela 24</b>	Valores médios em termos percentuais de adsorção dos íons metais pela quitosana e seus derivados	147
<b>Tabela 25</b>	mmoles de metal adsorvido / g. de QTS-CT	152
<b>Tabela 26</b>	Adsorção de Cu(II) pela N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana a $30,0 \pm$ °C e pH 5,0	158
<b>Tabela 27</b>	Adsorção de Ni(II) pela N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana a $30,0 \pm$ °C e pH 5,0	158
<b>Tabela 28</b>	Adsorção de Pb(II) pela N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana a $30,0 \pm$ °C e pH 5,0	159
<b>Tabela 29</b>	Adsorção de Cu(II) N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana a $30,0 \pm$ °C e pH 5,0	159
<b>Tabela 30</b>	Adsorção de Ni(II) pela N-3,7-dimetil-2,3-octadieno-quitosana a $30,0 \pm$ °C e pH 5,0	160
<b>Tabela 31</b>	Adsorção de Pb(II) pela N-3,7-dimetil-2,3-octadieno-quitosana a $30,0 \pm$ °C e pH 5,0	160
<b>Tabela 32</b>	Transformação linear da isoterma de Langmuir	161
<b>Tabela 33</b>	Parâmetros experimentais da isoterma de Langmuir para Cu, Ni e Pb com QTS-CT	169
<b>Tabela 34</b>	Parâmetros experimentais da isoterma de Langmuir para Cu, Ni e Pb com QTS-CTN	169
<b>Tabela 35</b>	Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Cu (II) em QTS-CT	170
<b>Tabela 36</b>	Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Cu (II)	

	em QTS-CTN	171
<b>Tabela 37</b>	Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Ni (II) em QTS-CT	171
<b>Tabela 38</b>	Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Ni (II) em QTS-CTN	172
<b>Tabela 39</b>	Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Pb (II) em QTS-CT	172
<b>Tabela 40</b>	Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Pb (II) em QTS-CTN	173

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estrutura parcial da quitina	2
<b>Figura 2</b>	Estrutura parcial da celulose	2
<b>Figura 3</b>	<i>Estrutura parcial da quitosana</i>	3
<b>Figura 4</b>	Ciclo da quitina	4
<b>Figura 5</b>	Estrutura parcial da quitosana reticulada com glutaraldeído	6
<b>Figura 6</b>	Cross linking do succinil quitosana mediante uso de carbodiimidas solúvel em água	14
<b>Figura 7</b>	Equação da reação de acetilação da quitosana em presença de cloreto de acila	15
<b>Figura 8</b>	Equação da reação de acetilação da quitosana em presença de anidrido acético	16
<b>Figura 9</b>	Reação de preparação de N-alquil quitosana	19
<b>Figura 10</b>	Ciclização dos N-(arilimido)-quitosana a 170 °C a pressão de 0,1 ambar	19
<b>Figura 11</b>	Síntese de quitosana-polipeptídeo	24
<b>Figura 12</b>	Tratamento do copolímero com Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1M a 70 °C	24
<b>Figura 13</b>	Produtos obtidos a partir da N-alquilação redutiva da quitosanas	29
<b>Figura 14</b>	Estrutura N-(carboxialquil)-quitosana obtidos a partir da N-alquilação redutiva da quitosana com aldeídos ou cetoácidos	30
<b>Figura 15</b>	Preparação do N-lauril-carboximetil-quitosana	49
<b>Figura 16</b>	Conjugação do succinil-quitosana com a mitomicina C (MMC)	50
<b>Figura 17</b>	Conjugação do 6-O-carboxi-metil-quitosana	51
<b>Figura 18</b>	<i>Cymbopogon citratus</i>	53
<b>Figura 19</b>	<i>Eucalyptus citriodora</i>	53
<b>Figura 20</b>	Equipamento Spray Dry	56

<b>Figura 21a</b>	Esquema do sistema de preparação das microesferas de quitosana	62
<b>Figura 21b</b>	Sistema para neutralização das microesferas de quitosana	63
<b>Figura 22</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana BP TRADING	77
<b>Figura 23</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana PRIMEX	78
<b>Figura 24</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitina 100% acetilada	79
<b>Figura 25</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 100% desacetilada	80
<b>Figura 26</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 1	81
<b>Figura 27</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 2	82
<b>Figura 28</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 3	83
<b>Figura 29</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 4	84
<b>Figura 30</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 5	85
<b>Figura 31</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana 6	86
<b>Figura 32</b>	Gráfico do grau de desacetilação	87
<b>Figura 33</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana 2	88
<b>Figura 34</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana 3	89
<b>Figura 35</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana 4	90
<b>Figura 36</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana 5	91
<b>Figura 37</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana 6	92
<b>Figura 38</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho de uma amostra de quitosana	93
<b>Figura 39</b>	Mecanismo de preparação de amidas a partir da ativação	



	de carboxila com a dicitclohexilcarbodiimida	95
<b>Figura 40</b>	Mecanismo de formação do undecilenato de metila	96
<b>Figura 41</b>	Espectro de massas do undecilenato de metila	98
<b>Figura 42</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do undecilenato de metila	99
<b>Figura 43</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio do undecilenato de metila	100
<b>Figura 44</b>	Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (BB) do undecilenato de metila	100
<b>Figura 45</b>	Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono DEPT 135° do undecilenato de metila	102
<b>Figura 46</b>	Obtenção do ácido undecilênico a partir do undecilenato de metila	103
<b>Figura 47</b>	Espectro de massas do ácido undecilênico	105
<b>Figura 48</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do ácido undecilênico	106
<b>Figura 49</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio do ácido undecilênico	107
<b>Figura 50</b>	Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (BB) do ácido undecilênico	108
<b>Figura 51</b>	Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono DEPT 135° do ácido undecilênico	109
<b>Figura 52</b>	Obtenção do ácido 11-bromo undecanóico a partir do ácido undecilênico	110
<b>Figura 53</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 do ácido 11-bromo undecanóico	111
<b>Figura 54</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do ácido 11-bromo undecanóico	112

<b>Figura 55</b>	Esquema reacional de preparação da N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana	113
<b>Figura 56</b>	Principais deslocamentos químicos de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana	115
<b>Figura 57</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana	116
<b>Figura 58</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana	117
<b>Figura 59</b>	Esquema reacional de obtenção da quitosana modificada com o ácido nonanedióico	118
<b>Figura 60</b>	Principais deslocamentos químicos de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana modificada com o ácido nonanedióico	120
<b>Figura 61</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da quitosana modificada com o ácido nonanedióico	121
<b>Figura 62</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana modificada com o ácido nonanedióico	122
<b>Figura 63</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ do ácido nonanedióico	123
<b>Figura 64</b>	Esquema reacional de obtenção da N-etil-quitosana	124
<b>Figura 65</b>	Principais deslocamentos químicos de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-etil-quitosana	125
<b>Figura 66</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-etil-quitosana	126
<b>Figura 67</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da N-etil-quitosana	127
<b>Figura 68</b>	Esquema reacional de obtenção da N-undecenil-quitosana	128



<b>Figura 69</b>	Principais deslocamentos químicos de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-undecenil-quitosana	131
<b>Figura 70</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-undecenil-quitosana	132
<b>Figura 71</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da N-undecenil-quitosana	133
<b>Figura 72</b>	Esquema reacional de obtenção da N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	135
<b>Figura 73</b>	Principais deslocamentos químicos de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	137
<b>Figura 74</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS do N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	138
<b>Figura 75</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	139
<b>Figura 76</b>	Esquema reacional de obtenção da N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	140
<b>Figura 77</b>	Principais deslocamentos químicos de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS da N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	142
<b>Figura 78</b>	Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ CP/MAS do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	143
<b>Figura 79</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	144
<b>Figura 80</b>	Protonação da quitosana em meio ácido	148
<b>Figura 81</b>	Efeito do pH na adsorção dos íons $\text{Cu(II)}$ , $\text{Ni(II)}$ e $\text{Pb(II)}$ , com a concentração constante na superfície da N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	149
<b>Figura 82</b>	Comparação dos resultados de adsorção da quitosana com o N-3,7-dimetil-2,6-octadienal-quitosana a pH =	

	6,00 à temperatura $30,0 \pm 0,5$ °C	149
<b>Figura 83</b>	Comparação dos resultados de adsorção da quitosana com N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana a pH = 6,00 à temperatura $30,0 \pm 0,5$ °C	150
<b>Figura 84</b>	Comparação dos resultados de adsorção do N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana com a do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana a pH = 6,00	151
<b>Figura 85</b>	Cinética de adsorção dos íons metálicos por 50 mg de QTS-CT a $30,0 \pm 0,5$ °C, concentração dos íons metálicos e pH constantes	153
<b>Figura 86</b>	Isoterma de adsorção de Cu (II) com QTS-CT	154
<b>Figura 87</b>	Isoterma de adsorção de Cu (II) com QTS-CTN	155
<b>Figura 88</b>	Isoterma de adsorção de Ni (II) com QTS-CT	155
<b>Figura 89</b>	Isoterma de adsorção de Ni (II) com QTS-CTN	156
<b>Figura 90</b>	Isoterma de adsorção de Pb (II) com QTS-CTN	156
<b>Figura 91</b>	Isoterma de adsorção de Pb (II) com QTS-CT	157
<b>Figura 92</b>	Gráfico de $1/Q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CT (linear duplamente recíproca)	162
<b>Figura 93</b>	Gráfico de $C/q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CT (linear recíproca)	163
<b>Figura 94</b>	Gráfico de $C/q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CTN (linear recíproca)	163
<b>Figura 95</b>	Gráfico de $1/Q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CTN (linear duplamente recíproca)	164
<b>Figura 96</b>	Gráfico de $C/q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CT (linear recíproca)	164
<b>Figura 97</b>	Gráfico de $1/Q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CT (linear duplamente recíproca)	165
<b>Figura 98</b>	Gráfico de $1/Q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CTN (linear duplamente recíproca)	165

<b>Figura 99</b>	Gráfico de $C/q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CTN (linear recíproca)	166
<b>Figura 100</b>	Gráfico de $1/Q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CT (linear duplamente recíproca)	166
<b>Figura 101</b>	Gráfico de $C/q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CT (linear recíproca)	167
<b>Figura 102</b>	Gráfico de $C/q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CTN (linear recíproca)	167
<b>Figura 103</b>	Gráfico de $1/Q \times 1/C$ a $30,0 \pm 0,5$ °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CTN (linear duplamente recíproca)	168
<b>Figura 104</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do paracetamol	176
<b>Figura 105</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	176
<b>Figura 106</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho do paracetamol microencapsulado com o N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	177
<b>Figura 107</b>	Micrografia da QTS-CTN (grânulos poligonais)	178
<b>Figura 108</b>	Micrografia das microcápsulas de QTS-CTN (forma mais compactada)	179
<b>Figura 109</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 30 min.	180
<b>Figura 110</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 60 min.	181
<b>Figura 111</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 90 min.	181
<b>Figura 112</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 120 min.	



	min.	182
<b>Figura 113</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 6,8 em 2 h.	182
<b>Figura 114</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 6,8 em 4 h.	183
<b>Figura 115</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 6,8 em 6h.	183
<b>Figura 116</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 9,8 em 6 h.	184
<b>Figura 117</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 9,8 em 12 h.	184
<b>Figura 118</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante após extração e recuperação do paracetamol	185
<b>Figura 119</b>	Gráfico do estudo de liberação do paracetamol em 12 horas	186
<b>Figura 120</b>	Estrutura da L-dopa	188
<b>Figura 121</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da L-dopa	189
<b>Figura 122</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da L-dopa microencapsulada com o N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana	190
<b>Figura 123</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho da L-dopa microencapsuada com a quitosana	191
<b>Figura 124</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 30 min. pH 1,2	192
<b>Figura 125</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 60 min. pH 1,2	193
<b>Figura 126</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 90 min. pH 1,2	193
<b>Figura 127</b>	Espectro infravermelho QTS-CTN-L-dopa 120 min. pH 1,2	194

<b>Figura 128</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 24 h pH 1,2	194
<b>Figura 129</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 30 min. pH 7,0	195
<b>Figura 130</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 60 min. pH 7,0	195
<b>Figura 131</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 90 min. pH 7,0	196
<b>Figura 132</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 120 min. pH 7,0	196
<b>Figura 133</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 30 min. pH 9,8	197
<b>Figura 134</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 60 min. pH 9,8	197
<b>Figura 135</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 90 min. pH 9,8	198
<b>Figura 136</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 120 min. pH 9,8	198
<b>Figura 137</b>	Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 24 h pH 9,8	199
<b>Figura 138</b>	Microesferas de quitosana-ácido azeláico	201
<b>Figura 139</b>	Microesferas de quitosana-ácido azeláico-Fe	201
<b>Figura 140</b>	Gráfico da quantidade de ferro liberada em um período de 120 minutos	202



## RESUMO

A quitosana é um polímero que contém mais de 5000 unidades de glicosamina, sendo obtida comercialmente por desacetilação alcalina da quitina (um polímero da N-acetil-glicosamina) extraída de exoesqueletos de molusco. A quitosana é de baixo custo, possui características não tóxicas e tem grupos funcionais amino potencialmente reativos.

Este biopolímero apresenta diversas aplicações em muitos campos diferentes como: fungicida na agricultura, como agente flocculante em tratamento de águas residuais, como aditivo de comida na indústria de alimentos, como hidratante em cosméticos e, mais recentemente, como agente farmacêutico em medicina.

Nesse trabalho relata-se a preparação, caracterização e aplicação de derivados de quitosana.

Inicialmente fez-se o estudo do grau de desacetilação da quitosana comercial pelo método de Ressonância Magnética Nuclear comprovando-se que o grau de desacetilação de quitosana pode ser evidenciado pela área de integração dos espectros de carbono  $^{13}\text{C}$  CP/MAS obtidos. Considerando-se a quitosana completamente acetilada, a integração para um carbono do anel cetálico é equivalente a um carbono do grupo acetamida.

Os derivados foram preparados por reação de condensação da quitosana com ácidos carboxílicos usando-se carbodiimidas como agente acilante, e reações da quitosana com aldeídos obtidos de óleos essenciais através da formação da base de Schiff e redução com  $\text{NaBH}_4$ . Os derivados assim obtidos tiveram excelentes rendimentos e foram caracterizados por RMN  $^{13}\text{C}$  CP/MAS e espectroscopia de IV.

Os derivados foram testados quanto à capacidade de adsorção de íons metálicos tais como  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$  e  $\text{Pb(II)}$ . A concentração de metal adsorvido foi determinada por espectrofotometria de absorção atômica em chama.

Dois derivados, quitosana-N-3,7-dimetil-2,6-octadieno e quitosana-N-3,7-dimetil-6-octaeno foram selecionados para o estudo das isotermas de adsorção empregando o método de regressão não linear para ajustar os dados obtidos. O modelo proposto para o estudo foi o de Langmuir.

O derivado quitosana-N-3,7-dimetil-6-octaeno foi testado como veículo para liberação controlada de paracetamol e L-Dopa que foram microencapsulados pela técnica "Spray Drying" e, então submetidos a um estudo de liberação "in vitro" simulando as



condições do trato gastrointestinal. Os resultados foram analisados por espectroscopia no infravermelho e permitiram observar que o paracetamol foi liberado a pH 1,2 em um período de duas horas. Entretanto, para os estudos realizados com a L-Dopa microencapsulada o espectro no Infravermelho mostra que não tivemos uma liberação eficiente da L-Dopa devido à oxidação da mesma sob essas condições.

O derivado obtido por reação de condensação das microcápsulas de quitosana com o ácido nonanedióico (QTS-AZ) foi testado quanto a sua capacidade quelante para ferro. O estudo efetuou-se através da impregnação das microesferas de QTS-AZ com o ferro(II), e em seguida testou-se a liberação do mesmo em meio ácido determinando sua concentração por absorção atômica. Os resultados mostraram que apenas 16% do ferro(II) foi liberado.

Estes resultados mostram um grande potencial de aplicações para os novos derivados de quitosana preparados neste trabalho.

## ABSTRACT

Chitosan is a polycationic polymer containing more than 5000 glucosamine units and is obtained commercially by alkaline deacetylation of chitin (a N-acetyl-glucosamine polymer) from shellfish exo-skeletons. Chitosan is inexpensive, non-toxic and possesses potentially reactive amino functional groups. It has been shown of potential use in many different fields: as an antifungal compound in agriculture, as a flocculating agent in wastewater treatment, as a food additive in food industry, as a hydrating agent in cosmetics, and more recently, as a pharmaceutical agent in medicine.

In this work is reported the preparation, characterization and applications of several chitosan derivatives. These derivatives were prepared, after the deacetylation degree of the starting chitosan was determined by  $^{13}\text{C}$  NMR.

The derivatives were obtained by chitosan condensation with carboxylic acids using carbodiimides as acylating and chitosan reaction with aldehydes, obtained from essential oils, produced the respective Schiff bases which were reduced with  $\text{NaBH}_4$  to give the alkyl derivatives. All these compounds were obtained in high yields and were characterized by spectroscopy specially NMR CP/MAS  $^{13}\text{C}$  and IR.

These chitosan derivatives were tested to check their capacity in adsorbing metallic ions such as  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$ , and  $\text{Pb(II)}$  being the residual solutions of those metals analyzed by atomic absorption spectrophotometry.

Two derivatives, N-3,7-dimethyl-2,6-octadien-chitosan and N-3,7-dimethyl-6-octaen-chitosan were selected for the adsorption isothermal using non linear regression to adjust the absorption data. The proposed model used in this studies was the Langmuir model.

N-3,7-dimethyl-6-octaen-chitosan was also tested as vehicle for controlled drug liberation. Paracetamol and L-Dopa were microencapsulated with chitosan, by spray dry technique, and then submitted to the study of liberation "in vitro" using simulation of the gastrointestinal tract. The liberated drug was analysed by IR spectroscopy and shown that Paracetamol was liberated in good yield at pH 1,2 in two hours period. However L-Dopa did not show good results in the liberation due to oxidation of this substance under the conditions of the experiment.

Another derivative was obtained by the reaction of chitosan with azelaic acid (nonanedienoic acid) and it was tested as chelating agent for iron. The study occurred through the impregnation of the beads of QTS-AZ with the iron(II), and soon after the liberation of the iron was tested in certain acid middle your concentration for atomic absorption. The results obtained were excellent because only 16% of iron(II) was liberated.

These results shown a great potential for the new chitosan derivatives prepared in this work. They shown potential in several applications such capacity of adsorbing metallic ions, in drug liberation and in chelating metals such iron (II).

## 1 - INTRODUÇÃO



## 1.1 - HISTÓRICO

A quitina (fig. 1, pág. 2) quimicamente denominada  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxi-D-glicose, é um biopolímero encontrado em invertebrados marinhos, insetos, fungos e leveduras. Em geral aparece associada às proteínas, formando glicoproteínas, sendo uma espécie de reservatório de carboidrato e nitrogênio. Além disso, a quitina serve como material estrutural e protetor, sendo que as carapaças de crustáceos, tais como lagostas, caranguejos e camarões, contêm em torno de 15-20% de quitina, 25-40% de proteínas e 40-55% de carbonato de cálcio [1,2].

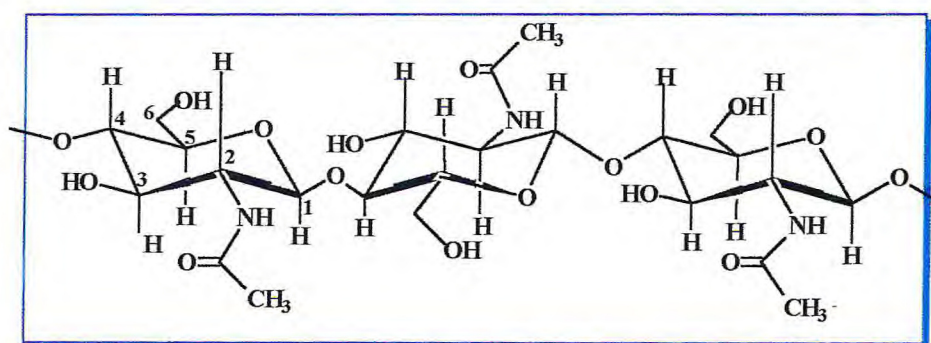


Figura 1: estrutura parcial da quitina

A fórmula estrutural da quitina (fig. 1, pág. 2) é muito similar à da celulose (fig 2, pág. 2), diferenciando-se apenas pelo substituinte do carbono 2. Na quitina o carbono dois (C-2) apresenta um grupo N-acetil (-NHCOCH<sub>3</sub>), enquanto na celulose existe o grupo hidroxila (OH). A quitina natural possui em torno de 10% de grupos aminos (NH<sub>2</sub>) livres [1,2].

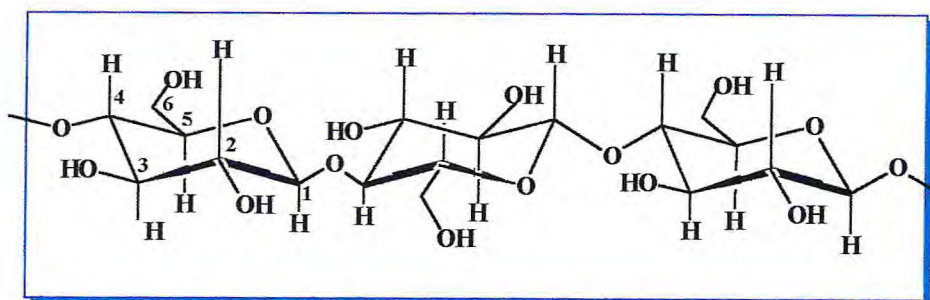
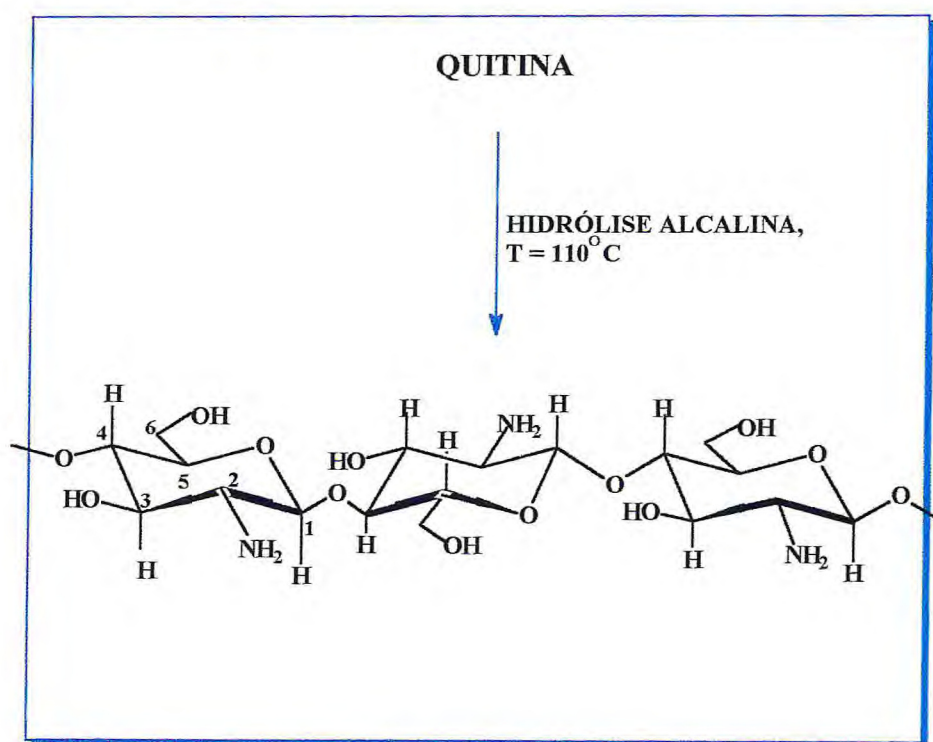


Figura 2 : estrutura parcial da celulose

A quitosana (fig. 3, pág. 3) é um derivado obtido por desacetilação da quitina (fig. 1, pág. 2). Durante a desacetilação parte das ligações N-acetil são rompidas com formação de unidades de D-glicosamina que contêm o grupo amina livre. Quando se obtém um grau de desacetilação acima de 70% o polímero já pode ser considerado quitosana. As características desse polímero dependem fundamentalmente do grau de desacetilação e do tamanho da cadeia do polímero [3].



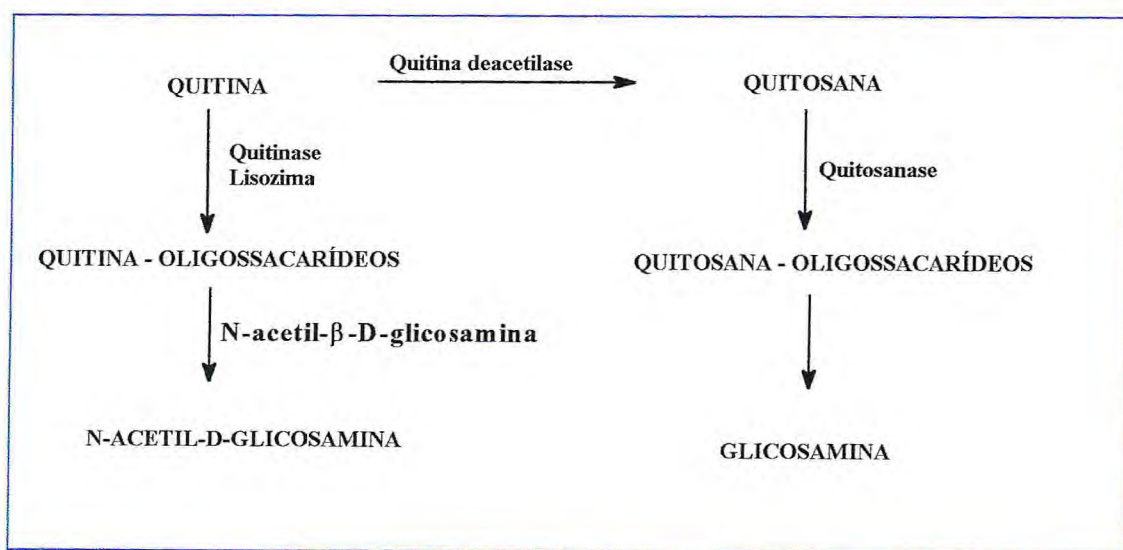
**Figura 3 : estrutura parcial da quitosana**

A quitina e a quitosana são biologicamente sintetizadas em um total de aproximadamente 1 bilhão de toneladas anualmente, sendo biodegradadas sem acúmulo excessivo na natureza, através do ciclo da quitina [3], (fig. 4, pág. 4).

A produção de quitina e quitosana atualmente [4] é obtida a partir de carapaças de caranguejos e camarões descartados pela indústria de enlatados em Oregon, Washington, Virginia e Japão. Vários países possuem recursos extensos de crustáceos não explorados,

como por exemplo, Noruega, México e Chile. Essa produção de quitosana a partir de carapaças de crustáceos é economicamente possível, especialmente se isto inclui a recuperação de carotenóides [4].

Quitina e quitosana são produzidas agora comercialmente na Índia, Japão, Polônia, Noruega e Austrália[4]. O preço mundial da quitosana (em pequenas quantidades) é US\$7,5/10 g (lista de preço da Sigma e Aldrich).



**Figura 4 – Ciclo da quitina**



## 1.2 – PROPRIEDADES DA QUITINA E DA QUITOSANA

Muitos polissacarídeos naturais como por exemplo celulose, dextrana, pectina, ácido algínico, agar, agarose e carrageninas, são de natureza ácida ou básica, enquanto que quitina e quitosana são polissacarídeos altamente básicos. São propriedades exclusivas as formações de polioxisais, habilidade para formar filmes, quelante para metais e características estruturais óptica [4].

Semelhante à celulose, a quitina funciona naturalmente como um polissacarídeo estrutural, mas difere da celulose nas suas propriedades. A quitina é altamente hidrofóbica e insolúvel em muitos solventes orgânicos. É solúvel em hexafluoroisopropanol, hexafluoroacetona, álcoois clorados em conjugação com soluções aquosas de ácidos minerais e dimetilacetamida contendo 5% de cloreto de lítio. A hidrólise da quitina com ácidos concentrados sob condições drásticas produz D-glicosamina relativamente pura [4].

A quitosana é insolúvel em água, mas se dissolve em ácidos orgânicos, tais como ácido acético e fórmico e ácidos minerais, produzindo uma solução viscosa. Os grupamentos amínicos da quitosana são completamente protonados em  $\text{pH} \sim 3$ , ocasionando sua dissolução.

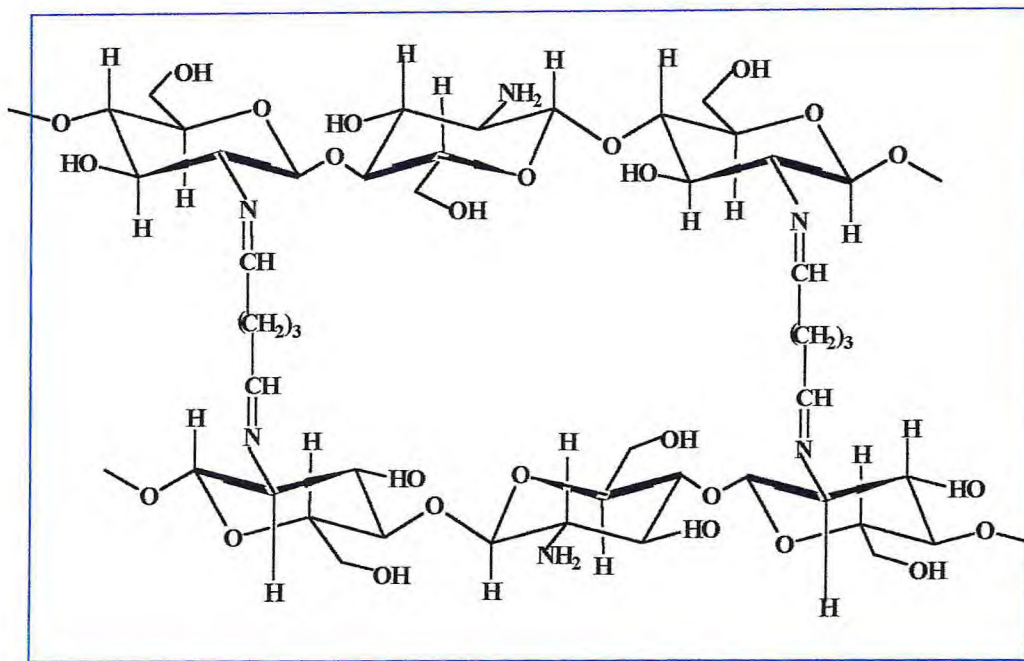
Têm sido reportado recentemente, que a habilidade de formação de gel da quitosana em N-óxido de N-metilmorfolina é aplicado nas formulações de liberação controlada de drogas [4].

A presença do grupamento amino na cadeia polimérica da quitosana é o ponto de partida para inúmeras modificações químicas. Os grupos hidroxilas C-6 (primário) e C-3 (secundário) também podem ser utilizados na preparação de derivados. A quitosana, portanto, sofre reações típicas das aminas, das quais a N-acilação e a reação de Schiff são as mais importantes [4].

A quitosana pode também reagir com um reagente que contenha dois ou mais grupos funcionais reativos, ou seja, as moléculas podem ser estabilizadas por ligações intermoleculares ou ligações cruzadas (cross-linked). O glutaraldeído pode ser usado para inibir a solubilização através da formação da base de Schiff com os grupos aminas livres da quitosana produzindo uma quitosana reticulada [5] (fig. 5, pág. 6).



N-acilação com anidridos ou haletos de acila introduzem grupos amidas no nitrogênio da quitosana. Anidrido acético fornece a quitina completamente acetilada [4].



**Figura 5 –Estrutura da Quitosana reticulada com glutaraldeído**

A temperatura ambiente a quitosana forma aldíminas e cetíminas com aldeídos e cetonas, respectivamente. A reação com cetoácidos, seguida de adição de borohidreto de sódio produz glucans transportadores protéicos e grupos aminos não protéicos. A N-carboximetil quitosana é obtida a partir do ácido glioxílico [4].

Reação da quitosana e aldeído produzem N-alquil quitosanas após hidrogenação. A presença de um ou mais substituintes volumosos enfraquecem as ligações de hidrogênio da quitosana; conseqüentemente N-alquil quitosana intumescem em água a despeito da hidrofobicidade da cadeia alquil formando um, filme indicando uma propriedade da quitosana [4].

A qualidade e propriedades da quitosana tais como: pureza, viscosidade, grau de desacetilação, peso molecular, e estrutura do polímero variam dependendo dos fatores empregados na manufatura (hidrólise), que influenciam de forma decisiva as características do produto final [3].

O grau de desacetilação é uma das mais importantes propriedades químicas da quitosana sendo que esta propriedade determina a quantidade de grupos aminas “livres” no polissacarídeo. Os principais métodos para determinação do grau de desacetilação baseiam-se em espectroscopia na região do infravermelho e ultravioleta, na cromatografia gás-líquido, e por titulação potenciométrica [6].

O peso molecular da quitina natural é normalmente acima de um milhão, em quanto o da quitosana comercializada varia entre 100.000 a 1.200.000 daltons. Sua determinação pode ser feita por cromatografia, dispersão de luz ou por viscosimetria, que é o método mais simples e rápido.

A quitina e a quitosana são recomendadas como materiais convenientemente funcionais, por causa ainda de suas excelentes propriedades tais como: biocompatibilidade, biodegradabilidade, propriedades não tóxicas e propriedades adsorventes.

### **1.3 – APLICAÇÕES**

Uma ampla variedade de aplicações médicas para quitina e seus derivados têm sido reportadas inúmeras vezes nas últimas três décadas [6-8]. A quitosana pode ser usada para inibir fibroplasia em cura de ferida e para crescimento de tecido promovendo diferenciação em cultura de tecido [7-9].

A baixa solubilidade da quitina é o fator limitante na sua utilização. Apesar dessa limitação, várias aplicações da quitina e quitinas modificadas têm sido reportadas. Na indústria tem aplicação em produtos de alto valor agregado tais como: cosméticos, agentes de liberação de fármacos no organismo, aditivos alimentares, membranas semipermeáveis, farmacêuticas. Na biotecnologia a quitosana tem um grande potencial podendo ser usada na forma de flocos, gel ou membrana na imobilização de células em meios de cultura [4].

Dentre as diversas aplicações da quitosana, podemos citar a sua utilização na clarificação de sucos, através da remoção de corantes, e o seu uso em cosmético de uma forma geral na preparação de cremes, loções etc.

Na agricultura a quitosana pode ser usada como protetora de sementes, devido suas propriedades fungicida e bactericida, além de reter umidade e nutrientes. A quitosana

potencializa a germinação de sementes, além de ser um agente de encapsulamento para liberação lenta de nutrientes e adubos [3].

Atualmente, as aplicações da quitosana centralizam-se no tratamento de águas residuais e recentemente foi comprovada sua eficiência na confecção de biomateriais, como membranas renais, pele artificial, lentes de contato e outros produtos [4].

A remoção de metais pesados por quelação tem recebido atenção especial [4].

## **2.1 – OBJETIVO GERAL**

Obter derivados de quitosana a partir de substâncias abundantes em nossa região, tornando atraente a possibilidade de se usar matéria-prima regional na obtenção de novos compostos que possam ter uma aplicação industrial.

## **2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar do GD da quitosana por RMN
- Obter N-acil-quitosanas a partir de ácidos graxos derivados do óleo de mamona
- Obter N-alquil-quitosanas a partir de aldeídos obtidos de óleos essenciais
- Aplicar os derivados obtidos na remoção de metais, na microencapsulação de fármacos e na complexação do ferro para tratamento de hiperfosfatemia



### 3.1 – REAÇÕES DE N-ACILAÇÃO UTILIZANDO-SE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

A N-acilação pode ser realizada por vários caminhos, se bem que nem todos são aplicados praticamente na preparação de N-acil derivados.

La Roche et al [10] descreveram um procedimento simples para a N-acilação da quitosana. A reação ocorre por aquecimento a 90<sup>0</sup>C de uma solução de ácido fórmico e quitosana com adição gradual de piridina. Aiba et al [11] seguiu esse procedimento para N-acetilação da quitosana, usando 20% ácido acético. No entanto a reação tornou-se muito lenta, aproximadamente apenas 50% da acetilação ocorreu após 300 h a 80<sup>0</sup>C.

A N-acilação mediante reação envolvendo carbodiimidas têm sido reportadas. Yaku e Yamashita [12] acetilaram a quitosana com ácido acético e dicitclohexilcarbodiimida (DCC) usando DMF em meio aquoso como solvente. Entretanto a reação de acetilação não se completou quando se usou mais que 40% de água. Kurita et al [13] fizeram a reação em condições homogêneas usando uma quitosana solúvel em água e na seqüência colocaram um excesso de ácido acético, DCC e DMF em meio aquoso. Novamente a extensão de N-acetilação alcançada era dependente da quantidade de água do meio reacional; com 55 ou 60 de água os produtos permaneceram em solução na mistura reacional e após isolamento foram solúveis em HCl diluído, indicando que a N-acetilação foi incompleta. O espectro no infravermelho não mostrou evidências que a O-acetilação tenha ocorrido.

Yamaguch et al [14] usaram carbodiimida, solúvel em água, para induzir a formação de ligações cruzadas (cross-linked) através de uma solução de quitosana parcialmente N-acilada com anidrido succínico e a hidroxietil quitosana através da reação entre o grupo carboxílico da N-succinil quitosana e o grupo amina da cadeia hidroxietil quitosana (fig. 6, pág. 14).

Robert e Taylor [15] utilizaram carbodiimidas para acoplar quitosana a microesferas (beads) pré-reticulados de resina de ácido polimetacrílico com carboximetil sephadex. Foram investigadas três técnicas: acoplamento direto por tratamento dos “beads” com carbodiimida 1-ciclohexil-3-[2-(N-metilmorfolina)-etil]carbodiimida solúvel água, seguida da adição de uma solução de quitosana; acoplamento por formação de éster por tratamento dos “beads” com 1-hidroxibenzotriazol e a carbodiimida; e acoplamento usando-se 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Foram usadas em cada uma das técnicas quitosana ( $GA=0,14$ ) em ácido acético 0,1 M e quitosana ( $GA=0,58$ ) em água destilada. Os resultados mostraram que a quitosana foi acoplada mais eficientemente sob condições neutras e que a quantidade de ligações para os beads aumentaram com aumento da concentração de NaCl adicionado, concluindo-se que o efeito do ácido é aumentar tanto as dimensões da cadeia como a repulsão intercadeia por protonação dos grupos aminas, aumentando assim a extensão de blindagem de sítios adjacentes por cadeias já fixadas à superfície.

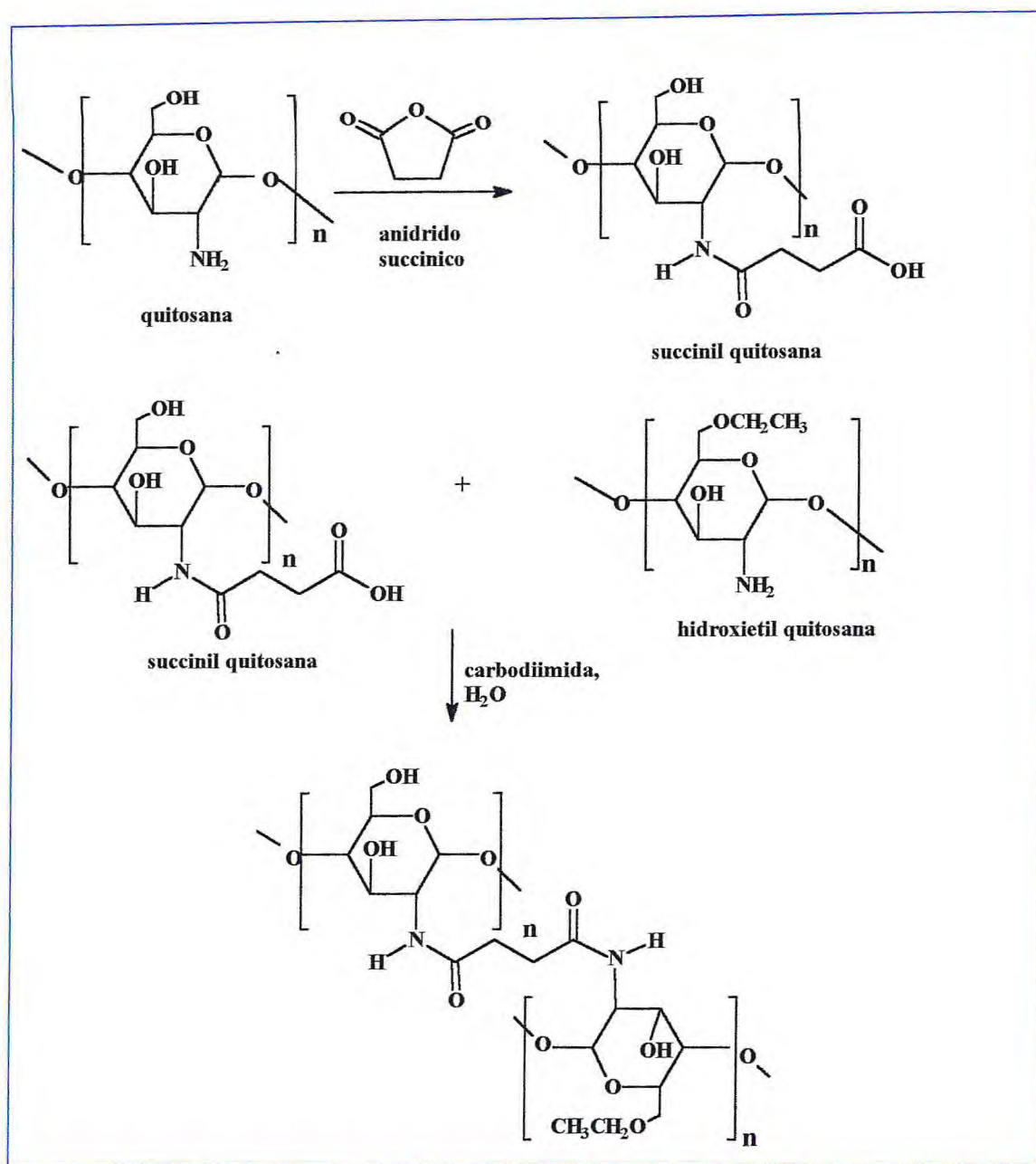


Figura 6 – Cross linking do succinil quitosana mediante uso de carbodimida solúvel em água



### 3.2 – REAÇÕES DE N-ACILAÇÃO UTILIZANDO-SE CLORETOS DE ÁCIDOS

Cloretos de ácidos são extremamente reativos, e devido a essa característica tiveram pouca aplicação na N-acilação seletiva da quitosana (fig. 7, pág. 15). Kurita et al [13] tentaram a N-acetilação utilizando quitosana (GA=0,50) solúvel em água por técnica de reação interfacial mas só uma quantidade muito limitada de N-acetilação foi obtida. Isto foi atribuído ao arranjo estérico das moléculas de quitosana à interface líquida que limita o acesso dos grupos aminas as moléculas do cloreto de acetila. Posteriormente foi reportado [16] que o cloreto de acetila foi usado para N-acetilação de uma quitosana preparada por adição de uma solução de quitosana a uma solução aquosa de ácido acético-metanol com um grande excesso de piridina, e o cloreto de acetila foi acrescentado à mistura sob agitação. A eficiência da reação era muito baixa, com uma razão molar de 307:1 de  $\text{H}_3\text{CCOCl}:\text{NH}_2$ , a quitosana (GA=0,12) inicial foi convertida a quitosana (GA=0,34). A eficiência foi melhorada através da troca do solvente adicionando-se cloreto de acetila em THF. Sob essas condições a razão molar foi de 25:1, fornecendo quitina (GA=0,84). Em ambos os casos a reação de acetilação, embora feita a 0 °C, não era específica para o grupo amina e a presença de uma banda fraca a  $1730\text{ cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho indicou que também ocorreu esterificação dos grupos hidroxilas. Os grupos ésteres foram hidrolisados através de tratamento com uma solução metanólica de KOH 1,0 M a temperatura ambiente por 4 h [16].

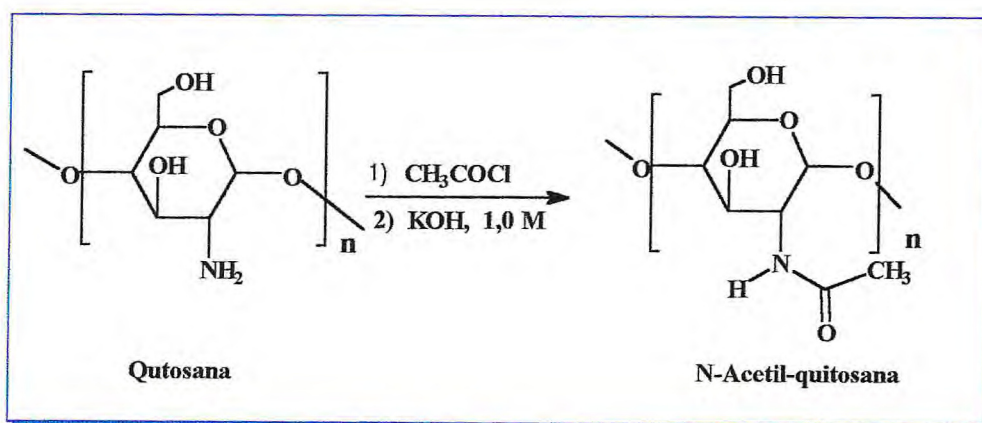


Figura 7 – Equação da reação de acetilação da quitosana em presença de cloreto de acila



### 3.3 – REAÇÕES DE N-ACILAÇÃO UTILIZANDO-SE ANIDRIDOS DE ACILA

O reagente mais comum para N-acilação da quitosana é, sem dúvida, os anidridos de acila e estes foram usados sob condições heterogêneas e homogêneas, principalmente condições homogêneas [17].

O efeito do solvente na facilidade de N-acetilação de filmes de quitosana (GA=0,22) foi estudado em presença de vários solventes e apenas o metanol e a formamida apresentaram N-acetilação apreciáveis.

A N-acetilação foi realizada com uma série de misturas binárias de solventes (fig. 8, pág. 16). Os resultados sugerem que embora haja um aumento considerável na taxa de N-acetilação o fator determinante é a presença de metanol ou seja na mistura binária que continha metanol a acetilação ocorria com maior eficiência.

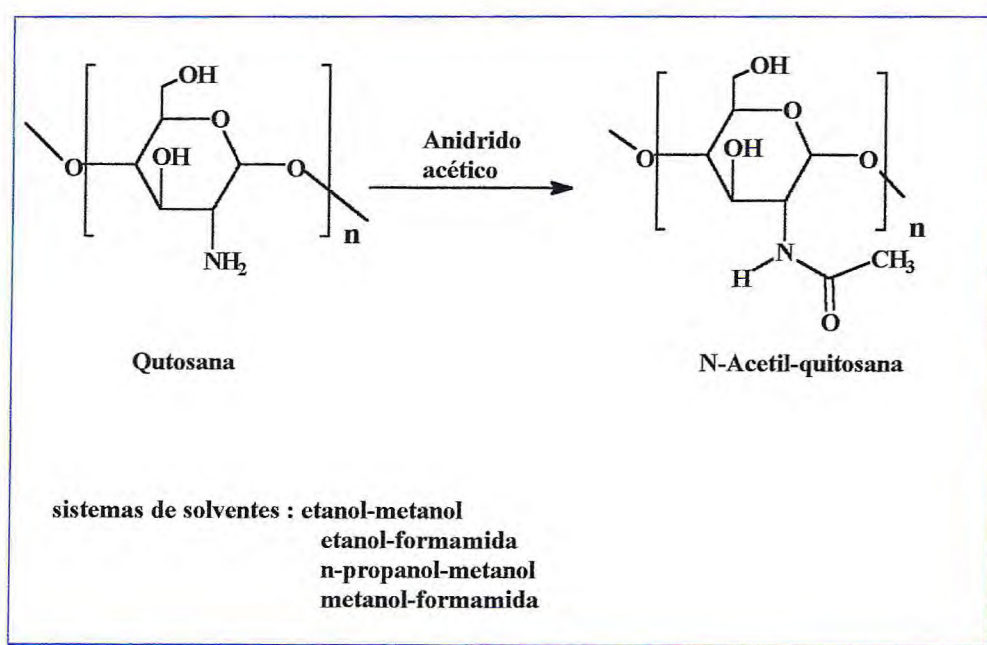


Figura 8 – Equação da reação de acetilação da quitosana em presença de anidrido acético

Filmes de quitosana foram preparados 24 h antes da adição de anidrido acético, e cinco minutos após a adição, o grau de acetilação foi medido, onde se observou que as reações que têm a mesma solubilidade têm o mesmo grau de acetilação, e aqueles que tiveram uma maior solubilidade permitiram acetilação completa após cinco minutos. Isto mostra que o grau de expansão da quitosana, e conseqüentemente a acessibilidade dos grupos aminos dependem principalmente da solubilidade fornecendo, tempo necessário para que as moléculas dos solventes penetrem e expandam a cadeia da molécula de quitosana [17].

O metanol parece ser o único entre os solventes estudados que requer somente tempo muito curto para sua difusão em quitosana, de forma que a N-acetilação pode acontecer rapidamente sem a necessidade de um prévio tratamento de expansão das moléculas de quitosana.

N-acetilação da quitosana (GA=0,22) foi estudada em metanol com diferentes tipos de anidridos tais como: anidrido acético, propiônico, hexanoico, benzóico [17]. O resultado para anidrido butírico um exemplo típico de anidridos de acila alifático, mostrou que o período de indução decresce com um aumento na temperatura e decresce com o tamanho da molécula de anidrido, típico de uma reação de difusão controlada, e pode ser completamente eliminada por um pré-tratamento com metanol.

As energias de ativação para o anidrido acético, propiônico e butírico diminuíram de 95-90 KJ mol<sup>-1</sup> à medida que aumentaram os seus tamanhos moleculares. Para o anidrido hexanoico a redução foi de 75 KJ mol<sup>-1</sup>.

### **3.4 – REAÇÕES DE N-ACILAÇÃO DA QUITOSANA EM CONDIÇÕES HETEROGÊNEAS**

A N-acilação da quitosana em condições heterogêneas foi estudada extensivamente pelo grupo de Kurita [13]. Na primeira publicação deles para esta técnica, a quitosana (GA=0,5) foi precipitada por adição de um grande volume de piridina. Ao precipitado, na forma de um gel, adicionou-se anidrido acético (60 cm<sup>3</sup> de anidrido acético para 0,3 g de quitosana, excesso baseado na concentração de grupos amina) a mistura foi agitada durante



3 minutos a temperatura ambiente. Os grupos O-acetil do material sólido foram hidrolisados obtendo-se quitina (GA=1.0) como o produto final.

Em uma publicação posterior [17] uma quitosana (GA=0,12) em uma solução de ácido acético aquoso-metanol foi adicionada a piridina. Muito pouca quantidade de anidrido acético foi usada, assim não é surpreendente que a N-acetilação completa não tenha sido alcançada. A relação molar mais alta usada foi de 31:1 dando uma quitosana (GA=0,62) depois de um tempo de 5 h de reação. Apesar da N-acetilação ter sido incompleta aconteceu também alguma O-acetilação.

Em uma outra publicação [17] uma quitosana (GA=0,5) solúvel em água foi preparada por N-acetilação de quitosana (GA=0,1). A quitosana (GA=0,1) foi tratada com um excesso de anidrido acético por um tempo reacional de 5 h. Uma melhor eficiência reacional foi atingida quando se adicionou a solução de quitosana piridina contendo anidrido acético, preferencialmente adicionava-se o anidrido acético a mistura quitosana-piridina. O uso dessa técnica evidenciou que a quitosana (GA=0,5) pode ser produzida com um excesso de 6 a 7 moles de anidrido.

Anteriormente o grupo [17] já havia relatado o uso desta técnica para preparar derivados de quitosana através de reação com anidridos de ácidos carboxílicos aromáticos em piridina. A piridina era usada no meio reacional com o anidrido ftálico em uma mistura 1:1 de piridina e dimetilacetamida para o anidrido de ácidos carboxílicos aromáticos. Em cada caso era usado um excesso de anidrido, fornecendo alguns produtos derivados da quitosana com os grupos hidroxilas esterificados (fig. 9, pág. 19). Aquecendo-se esses derivados a 170 °C por três h a pressão de 0,1 ambar novos derivados (fig. 10, pág. 19) foram obtidos.

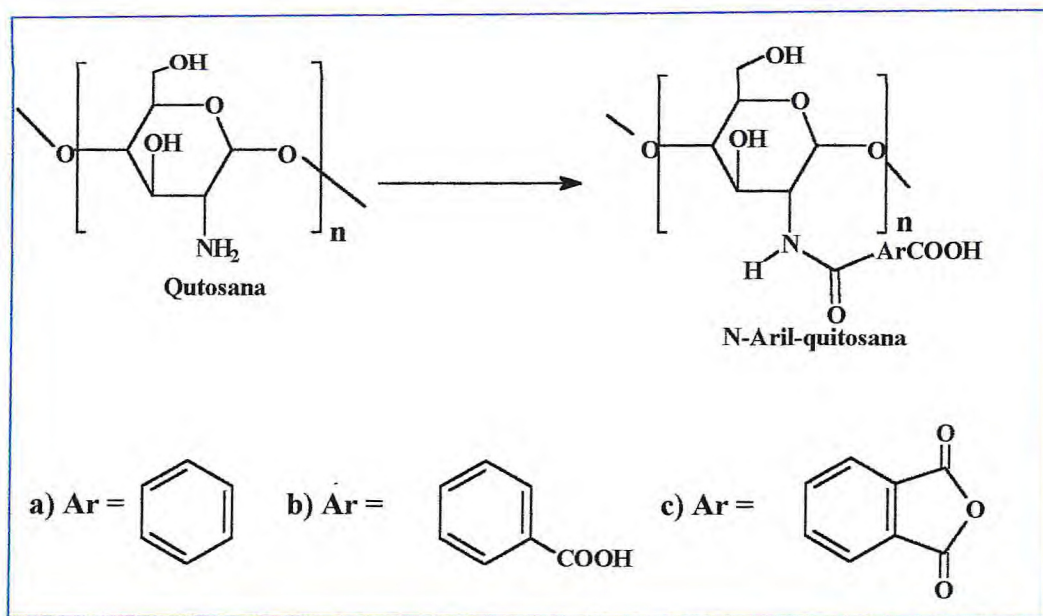


Figura 9 - Reação de preparação de N-(aril) quitosana

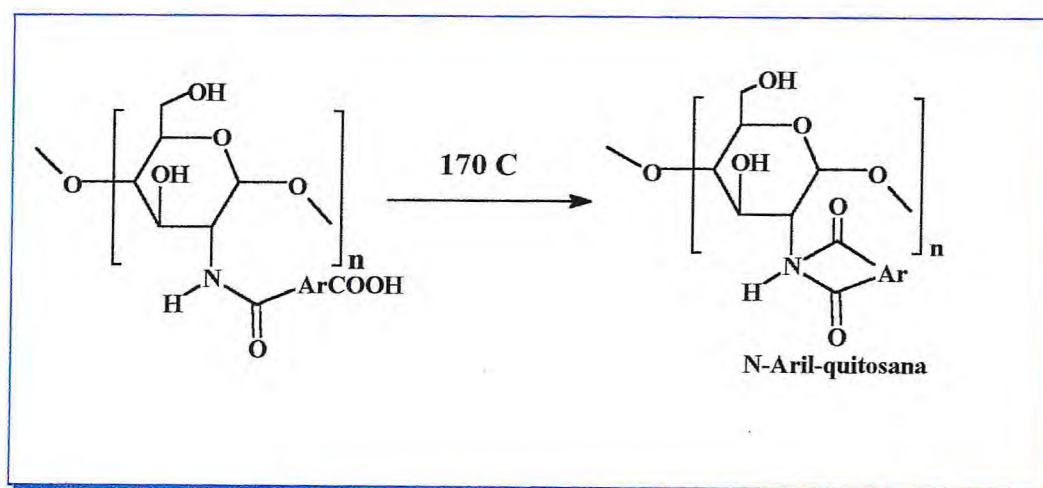


Figura 10 - Ciclização dos N-(arilimido) quitosana a 170 °C a pressão de 0,1 ambar



### 3.5 – REAÇÕES DE N-ACILAÇÃO DA QUITOSANA EM CONDIÇÕES HOMOGÊNEAS

Combinando a N-acetilação seletiva de oligômeros de quitosana em metanol aquoso [18], e a facilidade de N-acilação e O-acetilação da quitosana em ácido acético aquoso [19] levou Hirano et al a investigarem a acilação da quitosana em uma mistura de ácido acético/metanol [20].

Dois sistemas de solventes foram testados, sendo o primeiro uma mistura de ácido acético, água e metanol na proporção de 1:9:40. O segundo sistema de solventes testado foi uma solução a 10% de um ácido carboxílico apropriado, e neste caso, uma relação muito maior de moles de anidrido de acila foi requerida, 20-40:1. Considerando-se concentração de grupos aminas, fez-se a adição de diferentes anidridos de ácidos carboxílicos testando-se os dois sistemas de solventes referidos acima com uma relação molar de 2-3:1. Para o primeiro sistema de solventes (ácido acético, água e metanol na proporção de 1:9:40) obtiveram-se produtos N-acilados seletivamente com 83% a 100% dos grupos amina acetilados. Os produtos mostraram uma banda de amida I forte (banda de absorção de carbonila de amida) e uma banda de amida II em  $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$  e  $1540\text{ cm}^{-1}$  (deformação de N-H) mas nenhuma absorção em  $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ , demonstrando a ausência de grupos O-acila de éster. Para o segundo sistema de solvente, (tabela 1 pág. 21) os produtos mostraram uma absorção em  $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O) e  $\sim 1240\text{ cm}^{-1}$  (C-O), indicando a presença de grupos ésteres. O grupo éster pode ser removido por um tratamento por toda à noite a temperatura ambiente em 0,5 M de KOH etanólico. Todos os N-acil-quitosanas após a secagem eram gelatinosos e higroscópicos, insolúveis em água fria ou fervente, 50% de ácido fórmico, 10% ácido acético, ácido acético, formamida, DMSO, 50% resorcinol aquoso, ácidos inorgânicos e álcalis. Porém o N-acetil, N-propionil e N-butilquitosanas foram solúveis em ácido fórmico.

**Tabela 1 – Valores de DS (grau de substituição) e rendimento para N-acilquitosanas sob condições homogêneas**

Ac. acético aquoso-metano 1 10%		
Grupo N-acila	DS	(%) produto
Acetil	1.0	92
Propionil	1.0	92
Butiril	1.0	92
Hexanoil	1.0	96
Octanoil	0.83	92
Decanoil	1.0	93
Dodecanoil	0.92	88
Tetradecanoil	0.87	77
Hexadecanoil	0.82	87
Octadecanoil	0.83	80
Benzoil	0.82	90

Em uma segunda publicação Hirano et al. [21] prepararam uma mistura de derivados de quitosana em duas etapas utilizando ácido acético aquoso e metanol. Na primeira etapa adicionou 0,25-0,75 moles equivalentes de ácido acético para cada mol de amina e a reação foi conduzida a temperatura ambiente por toda noite, após esse período a quitosana parcialmente N-acilada foi isolada e purificada.

O grupo de Hirano usou esta técnica, ou modificações dela, para produzir uma gama de N-acil-quitosanas, N-formil, N-cloroacetil, N-glicil, N-(2-metilpropionil) e N-pentanoil-quitosana para estudar o efeito da variação do grupo N-acil sobre a suscetibilidade para biodegradação por quitinase. Estudaram também a distribuição de grupos de N-acetil em quitosanas parcialmente N-acetiladas. Os resultados indicaram que os grupos são distribuídos uniformemente ao longo da cadeia.

A literatura [14] reporta também a reação entre o anidrido succínico e a quitosana ou quitosana glicol-(hidroxi etil quitosana) mostrando alguns detalhes. Em todos os casos a



N-succinilação foi incompleta, até mesmo com uma relação molar de 14:6:1 apenas 79% dos grupos de amina foram acilados e não havia nenhuma evidência de qualquer O-acilação.

**Tabela 2 –Valores de solubilidades de N-succinilquitosana e hidroxietil N-succinilquitosana**

Substrato	Grau de substituição	Solubilidade em água	Solubilidade em 0,5 M de $\text{CH}_3\text{COOH}$	Solubilidade em 0,5 M de NaOH
N-Succinil quitosanas	0,12	insolúvel	solúvel	insolúvel
	0,17	Parcialmente solúvel	solúvel	insolúvel
	0,29	Parcialmente solúvel	solúvel	Parcialmente solúvel
	0,35	solúvel	solúvel	solúvel
	0,63	solúvel	Parcialmente solúvel	solúvel
	0,80	solúvel	insolúvel	solúvel
Hidroxietil N-succinilquitosana	0,10	Solúvel	Solúvel	Solúvel
	0,22	Solúvel	Solúvel	Solúvel
	0,53	Solúvel	Solúvel	Solúvel
	0,65	Solúvel	Solúvel	Solúvel
	0,77	Solúvel	Solúvel	Solúvel

\* Resultado médio calculado a partir da saponificação, grupos aminas livres foram determinados por análise elementar.

Nos trabalhos de Hirano e do seu grupo as reações de N-acilação seguiram o curso de N-acilação parcial. Um estudo breve deste aspecto foi feito por Aiba [11] que seguiu o

grau de N-acetilação a 23 °C utilizando uma mistura de ácido acético, água e metanol na proporção de 1:50:20 que contém 0,56 equivalentes molar de anidrido acético. Isto demonstrou que a reação é bastante rápida, pois reação se completou em um período de 3 h. A literatura registrou uma técnica de N-acetilação parcial de quitosana em ácido acético aquoso - metanol para preparar quitosana solúvel em água [17].

Em outros trabalhos mostrou-se o ácido aldônico e lactonas de D-glicose, D-maltose e D-cellobiose reagindo com cloridrato de quitosana a 70 °C usando-se etilenoglicol contendo trietilamina no meio reacional. Surpreendentemente, esses derivados foram considerados nos trabalhos de Yalpani et al [22] insolúveis em água.

Uma nova forma de N-acilação foi publicada [17], em que a formação de quitosana-polipeptídeo é realizada através da reação de quitosana com o N-carboxianidrido (NCA) derivado do respectivo aminoácido. A solução aquosa de quitosana (GA=0,05) foi tratada com  $\gamma$ -metil-L-glutamato de sódio em acetato de etila e o polímero resultante foi lavado com DMF aquoso e acetona, (fig. 11, pág. 24). O tratamento do copolímero com uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M a 70 °C por 1 h não causou a hidrólise de outros grupos N-acetil na cadeia da quitosana e nem na ligação peptídica, apenas hidrolisou a função éster terminal. O copolímero resultante (fig. 12, pág. 24) foi purificado e isolado por diálise.

O grau de polimerização (GP) dos peptídeos foi calculado pelo ganho de peso das cadeias laterais e por espectroscopia de infravermelho, o resultado levando a supor-se que todos os grupamentos aminas sofreram reação.



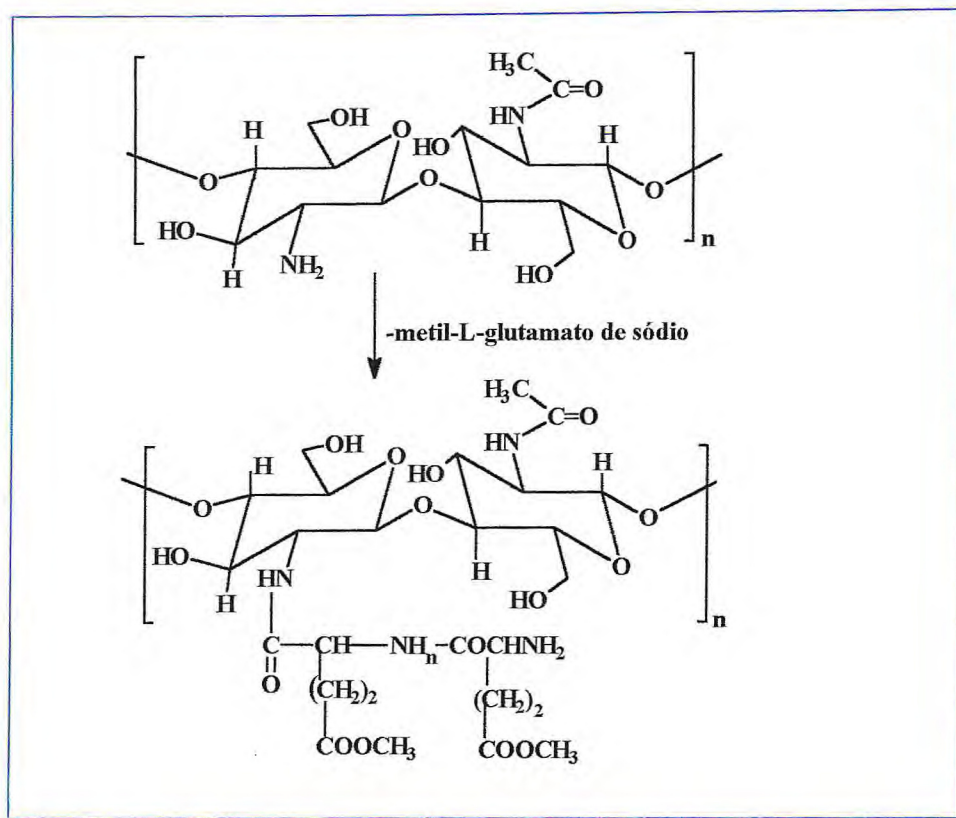


Figura 11 - Síntese de quitosana-poliipeptídeo

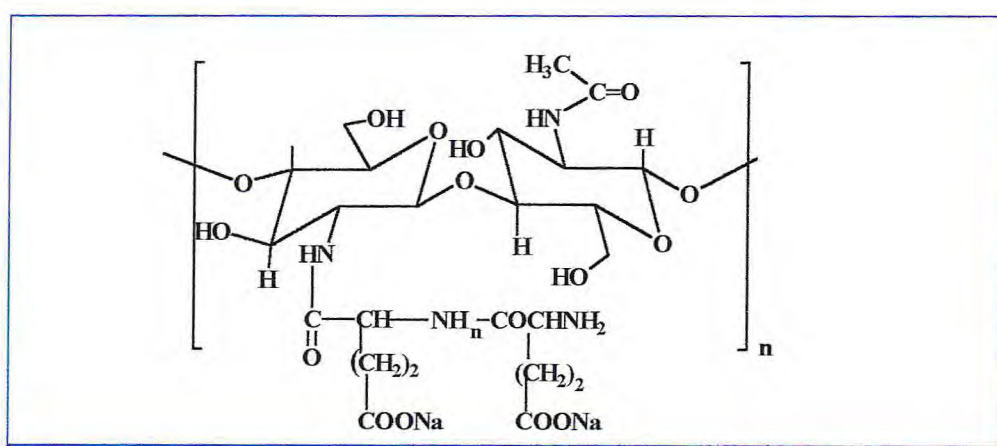


Figura 12 – Tratamento do copolímero com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1M a  $70^\circ\text{C}$

### 3.6 – REAÇÕES DA QUITOSANA COM GRUPOS ALQUIL E ARIL

Existem vários métodos para N-alquilação da quitosana. O mais utilizado é a reação entre a quitosana e haletos de alkila. Nud'ga et al [17] investigaram o primeiro método da reação da quitosana com iodeto de metila ou etila em presença de várias amins terciárias: piridina, dimetilpiridina, trimetilamina e trietilamina, estabelecendo que a base usada tem que ter um pKa mais alto que o da quitosana o qual é aproximadamente 6,4 e a trietilamina foi a base que apresentou melhor resultado. Definiram também que a adição gradual da base, em lugar da adição rápida de toda a mistura reacional, seria mais propícia. Foram obtidos derivados nos quais 26 a 78% dos grupos amins foram transformados em um sal de amônio quaternário e concluíram que a basicidade aumenta com o aumento do grau de alquilação. Aproximadamente o valor de pKa para o derivado N,N,N-trimetilquitosana foi de 7,0 e de 7,4 para o seu análogo N,N,N-trietil.

Domard et al [23] subsequenteiramente estudaram a reação da quitosana usando N-metil-2-pirrolidona (NMP) como a base da reação e quitosana (GA=0,05) como substrato. Porém ao contrário de Nud'ga et al [17] eles não obtiveram mais que uma extensão muito limitada de grupos amins quaternários na presença de trietilamina, até mesmo reagindo por 72 h a uma temperatura de 36 °C. Ao invés da mistura reacional apresentar coloração amarelo-laranja, imediatamente após a adição de trietilamina, ocorre a formação de precipitado o qual foi identificado através da espectroscopia de RMN como sendo o iodeto de trietil-metil-amônio, evidenciando que a trietilamina é quaternizada também rapidamente para ser usada com quitosana. Domard et al [23] usaram então uma base inorgânica (NaOH 1,4M) para neutralizar o ácido produzido durante quaternização. Adicionalmente, NaI foi acrescentado à mistura reacional para abrigar a carga electrostática no polímero enquanto ocorre a quaternização. O grau máximo de quaternização foi alcançado quando se realizou tratamento sucessivo com 3 h de duração cada, no qual o polímero era isolado por precipitação entre cada etapa do tratamento. Aumentando-se o tempo de reação por 10 h não ocorreu nenhum aumento na extensão da reação, mas uma diminuição na viscosidade do produto. A etapa de precipitação final do produto foi

precedida pela passagem do produto por uma resina de troca aniônica para converter o polieletrólito sal de cloreto em sal de iodeto que se mostrou mais estável.

Apenas um derivado N-aril foi preparado, o N-2,4-dinitrofenil quitosana, formado pela reação entre quitosana e 2,4-dinitrofluorbenzeno. Porém mesmo sob condições homogêneas só aproximadamente 50% dos grupos aminas da amostra de quitosana (GA=0,16) tinha reagido após 72 h a temperatura ambiente. Isto foi atribuído ao impedimento estérico, uma visão apoiada pelo fato que a porcentagem de grupos aminas que reagem com 2,4-dinitrofluorbenzeno diminui com aumento na extensão de desacetilação do substrato [23], desde então quando a concentração dos grupos amina é muito pequena, um impedimento estérico entre sítios da reação é muito menos provável. A velocidade da reação também foi estudada e a 23<sup>0</sup> C e alcançou o equilíbrio com um tempo de 3 h.



### 3.7 – OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE QUITOSANA ATRAVÉS DA ALQUILAÇÃO REDUTIVA

Um dos métodos mais versáteis para a preparação de derivados N-alquil quitosana é a alquilação redutiva, uma técnica proposta por Borch et al [24] e subsequentemente aplicada a quitosana por Hall e Yalpani [25]. Embora Borch et al [24], tenham descrito o processo como aminação redutiva [24] o nome alternativo de alquilação redutiva [22] é mais apropriado quando o substrato é quitosana. O processo envolve a reação entre aminas primárias, secundárias e grupos carbonílicos, com redução simultânea das iminas produzidas como intermediários. A redução é feita usando-se cianoborohidreto de sódio ou borohidreto de sódio. O método depende do fato de que a redução de aldeídos e cetonas é desprezível a pH 6-7, e que a redução e formação de iminas substituídas como  $-C=NHR$  ou  $-C=NR_2$  é rápido a este pH. Na prática a reação pode ser finalizada numa variação de pH 4-10.

A aplicação para a N-alquilação redutiva da quitosana é simples, envolve a adição de um excesso do composto carbonílico e o agente redutor a uma solução aquosa de quitosana em ácido acético e metanol a temperatura ambiente, com agitação por até 24 h. A versatilidade da reação foi demonstrada por Yalpani [22] onde a natureza dos grupos R e R' foi amplamente variada. Muitos desses exemplos  $RR'C=O$  eram açúcares redutores, mono-, di- ou oligosacarídeos, cetose como frutose, mas o uso de aldeídos alifáticos ou aromáticos e cetonas também foi descrito. A incorporação de outros grupos funcionais, através de combinações de grupos carbonílicos que contêm amina ou ácidos carboxílicos também foram examinados.

As reações entre açúcares redutores e quitosana ( $GA=0,15$ ) foram realizadas por um procedimento simultâneo, formando géis macios muito rígidos ao término das reações. A extensão da reação dos grupos aminas, o GS (grau de substituição), foi normalmente alto e variou de 0,54, para maltotriose, 0,97 para galactose e para e N-acetil-D-glucosamina. Em comparação a tentativa de preparação de alguns derivados análogos da base Schiff que usam o mesmo sistema de reação, com exceção da adição de  $NaCNBH_3$ .

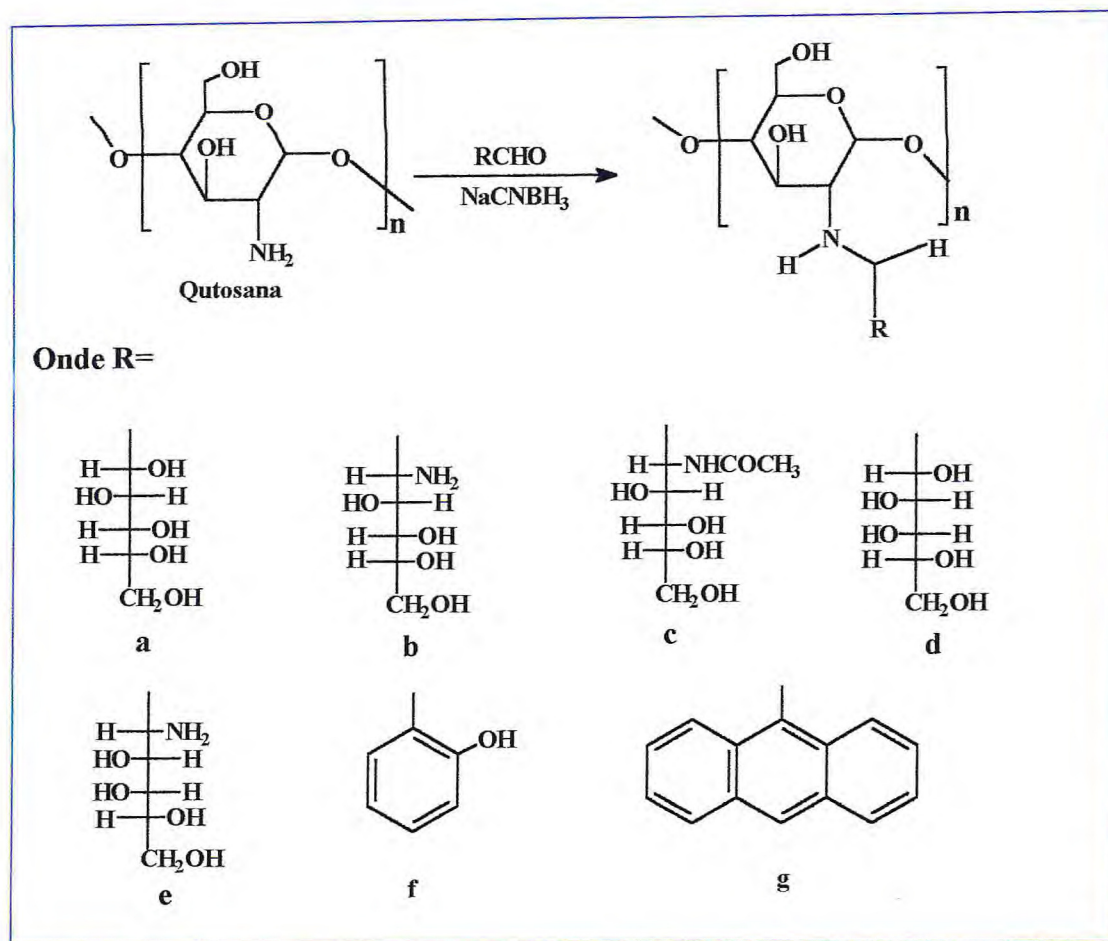
Modificação de grupos aminas livres em uma amostra de quitina ( $GA=0,90$ ) por alquilação redutiva com lactose foi feita em uma outra solução de quitina ( $GA=0,90$ ) usando-se hexafluor-2-propanol ou uma amostra que tenha sido ativada por conversão para



quitina alcalina com subsequente tratamento com uma solução de lactose e  $\text{NaCNBH}_3$  em 5% de ácido acético. O valor do GS (grau de substituição) foi de aproximadamente 0,1, obtido por ambos procedimentos.

Todos os derivados ramificados de quitosana eram solúveis em meio neutro ou ligeiramente ácido (pH 5-6) [17]. A solubilidade sob condições neutras alcançava a um GS de 0,14 quando a lactose era o composto carbonílico usado (fig. 13, pág. 29) um número de produtos, a partir da glicose, N-acetil-glicosamina, D-glucosamina e maltotriose formaram géis em solução aquosa. Os derivados celobiose e melobiose foram solúveis em 50% de metanol aquoso. Soluções de derivados de lactose foram compatíveis com um número de espécies aniônicas, incluindo sulfato, cromato e fosfatos os quais precipitam a quitosana por si só na solução, e derivados da celobiose formam géis brancos rígidos quando misturados com soluções de alginato de sódio.

Um grande número de outros compostos carbonílicos foi subsequenteemente usado nesta técnica incluindo: aldeído salicílico, o qual dá o derivado tendo aumentado a capacidade de ligação com íons metálicos [26], e o 9-antaraldeído, o qual dá um produto fosforescente. A preparação de quitosanas ramificadas tendo o oligossacarídeo N-acetil-glicosamina (quitina oligossacarídeo) na cadeia lateral tem sido estudada. Constatou-se que a reação foi muito mais eficiente quando a quitina oligossacarídeo foi preparada pela despolimerização parcial de quitosana com ácido nítrico seguida pela acetilação, de forma que a ligação aldeído terminal é a unidade 2,5-anidro-D-manose em lugar de 4-O-substituindo N-acetil-D-glucosamina.



**Figura 13 – Produtos obtidos a partir da N-alquilação redutiva da quitosana.**

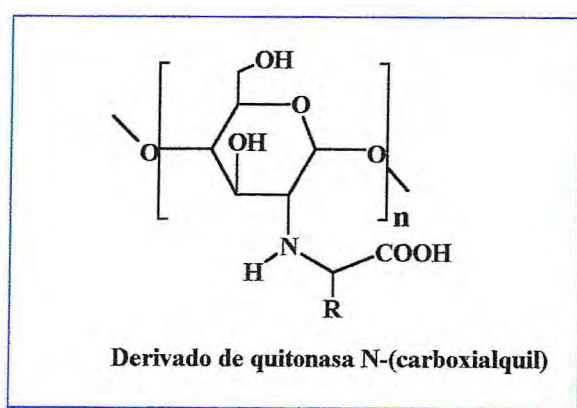
A formação de membranas a partir de N-alquilquitosanas preparadas pela alquilação redutiva tem sido reportada. Essas membranas absorveram mais água do que membranas de quitosana e isto foi atribuído a redução de ligações de hidrogênio intercadeia pelo substituinte N-alkil [27].

Como esta reação também trabalha com aminas secundárias o produto inicial pode sofrer uma segunda reação e render uma amina terciária, contanto que compostos carbonílicos estejam presentes. Muzzarelli e Tanfani [28] usaram esse fato para preparar N,N-dimetil-quitosana em adição a N-metil-quitosana pela alquilação redutiva com formaldeído. A proporção molar de H-CHO para  $\text{NH}_2$  usada foi de 36:1, comparada com a proporção molar de 2:1 para síntese de mono-N-metil derivados e a redução foi concluída



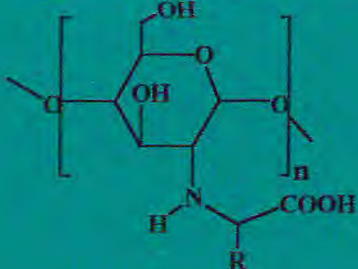
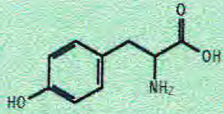
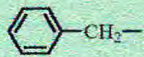
com  $\text{NaBH}_4$  preferencialmente a  $\text{NaCNBH}_3$ , tendo sido rejeitado por Yalpani [29] que observou que em condições ácidas requeridas para remover o excesso do reagente esse causaria degradação das cadeias poliméricas. A N,N-dimetil-quitosana foi quaternizada pela reação com  $\text{CH}_3\text{I}$ -acetonitrila, a reação foi realizada a  $35^\circ\text{C}$  por 30 minutos e o produto continha,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ , 40%;  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{I}^-$  35%;  $-\text{NHCH}_3$  e  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  25%. Resultado obtido pela análise elementar. Isso representa conversão de 60% de aminas originalmente presentes para grupos quaternários, mas apesar disto o produto não era solúvel em água. Isto provavelmente é devido a longos blocos residuais de N-acetil-glicosamina anidra presente na quitosana de partida ( $\text{GA}=0,42$ ), comparando com resultados de Domard et al. [23] que obteve produtos solúveis em água em níveis de quaternização  $\geq 25\%$  com quitosana ( $\text{GA}=0,05$ ) como material de partida.

O uso da alquilação redutiva para preparar N-(carboxialquil)-quitosana pela reação com aldeídos ácidos e ceto ácidos tem sido extensivamente reportado por Muzzarelli et al. [28], visando inicialmente o estudo de suas propriedades de ligação metálica. Uma lista de alguns desses derivados estão apresentados na tabela 3 (pág. 31). O procedimento geral é dissolver a quitosana em uma solução aquosa do aldeído ou cetoácido e, depois deixar o tempo necessário para formação da base de Schiff, e finalizando com a etapa de redução utilizando  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{NaCNBH}_3$ .



**Figura 14 – Estrutura do N-(carboxialquil)-quitosana obtidos a partir da N-alquilação redutiva da quitosana com aldeídos ou cetoácidos**

Tabela 3 - Derivados de N-(carboxialquil) quitosanas

		
Reagente	R	Produto
Ácido glioxílico	H-	Glicina glucan
Ácido pirúvico	CH <sub>3</sub> -	Alanina glucan
Ácido β-hidroxipirúvico	HOCH <sub>2</sub> -	Serina glucan
Ácido β-hidroxi-fenilpirúvico		Tirosina glucan
Ácido β-fenilpirúvico		Fenilalanina glucan
Ácido 2-cetoglutárico	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Glutamato glucan
Ácido 2-cetometilbutírico	CH <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Metionina glucan
Ácido 2-ceto-4-metilpentanóico	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	Leucina glucan
Ácido oxálico	HOOC-CH <sub>2</sub> -	Aspartato glucan



#### 4.1 - GRAU DE DESACETILAÇÃO

Uma das mais importantes propriedades da quitosana é o grau de desacetilação (GD), o qual, determina se o biopolímero é quitina ou quitosana [30].

As propriedades físicas e químicas da quitina e de seus derivados (quitosana) são muito diferentes.

A quitosana é a única com caráter de poliamina. Torna-se um polímero solúvel em água em pH ácido, ficando positivamente carregada e facilmente modificada quimicamente. A quitosana comercial possui, geralmente, grau de desacetilação (GD) entre 70 a 95%, com massa molar na faixa de  $10^4$ - $10^6$  g.mol<sup>-1</sup>. Muitas das propriedades deste polímero dependem diretamente desses dois parâmetros, podendo essa propriedade determinar como esse biopolímero pode ser aplicado [3]. Desta forma faz-se necessário à determinação dos mesmos.

A preparação da quitosana consiste no aquecimento da quitina com hidróxido de sódio com concentração de 40-50%. Esta reação de hidrólise pode remover alguns ou todos os grupos acetila da quitina ocorrendo à formação de unidades de glicosaminas e pequenas porcentagens de resíduos de N-acetil-glicosamina.

Foram desenvolvidos muitos métodos para avaliar o conteúdo de grupos aminos livres da quitosana. Broussignac [31] desenvolveu o método potenciométrico em que o polímero é dissolvido em um excesso de HCl 0,3 M e diluído em uma grande quantidade de água destilada para que ocorra uma boa dispersão do precipitado formado após a titulação com NaOH. A curva de titulação apresenta dois pontos de inflexão, e a diferença entre os volumes corresponde à quantidade de NaOH necessária para protonar os grupos aminos.

Hayes e Davies [32] titularam soluções de cloridratos de quitosana solúveis em água com NaOH, usando fenolftaleína como indicador ou titulação potenciométrica para determinar o ponto final. Os resultados foram idênticos para os dois métodos. A vantagem desses dois métodos é que os grupamentos aminos são protonados diretamente, sem necessidade de neutralizar inicialmente o excesso do ácido.

Moore e Roberts [33] reagiram os grupos aminos livres do polímero com salicilaldeído na proporção de 3:1, ou seja, 3 moles de aldeído por mol de NH<sub>2</sub>. O GD foi determinado analisando-se a quantidade de salicilaldeído consumido na reação.

R13840733

Domszy e Roberts [34] propuseram a técnica de espectroscopia no infravermelho para a determinação do grau de N-acetilação da quitosana. O método aplica o uso da banda de amida I em  $1655\text{ cm}^{-1}$  como referência do conteúdo do grupo N-acetila e a banda em  $3450\text{ cm}^{-1}$  referentes a hidroxilas como uma banda de padrão interno. Verificou-se então que uma quitosana totalmente N-acetilada (quitina) apresentava uma razão entre as bandas  $A_{1655}/A_{3450}$  iguais a 1,33. Supõe-se então que o valor dessa razão é zero para a quitosana completamente desacetilada, e que a relação entre os conteúdos de grupos N-acetila e a absorvância da banda amida I era linear, sendo a porcentagem de grupos aminas acetilados dado pela seguinte equação:

$$\% \text{NH}_2 = [(1 - A_{1655}/A_{3450}) \times (1/1,33)] \times 100$$

Uma das possíveis objeções do uso da banda em  $3450\text{ cm}^{-1}$  é que pode ocorrer um erro na intensidade dessa banda, devido ao efeito de água adsorvida. Amostras de quitosana dessecadas durante 18 horas a  $105^\circ\text{C}$  e estocadas em dessecador contendo sílica gel foram comparadas com amostras secas ao ar e apresentavam os mesmos resultados. Observando-se então que o conteúdo de água adsorvida causa um aumento na absorção da banda em  $3450$  e simultaneamente altera a banda em  $1655\text{ cm}^{-1}$ , portanto esse efeito é anulado.

Hiral, Odani e Nakajima [35] determinaram o GD da quitosana por espectroscopia  $^1\text{H}$  RMN, a amostra de quitosana é dissolvida em uma solução  $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{D}_2\text{O}$  e submetida à análise de RMN. O GD da quitosana foi determinado pela fórmula abaixo:

$$\text{GD} = [1 - (1/3I_{\text{CH}_3}/1/6I_{\text{H}_2-\text{H}_6})] \times 100,$$

Onde  $I_{\text{CH}_3}$  é a intensidade da integração de  $\text{CH}_3$  e  $I_{\text{H}_2-\text{H}_6}$  é a soma das intensidades de integrações de  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ .

O teste da ninidrina [35] é um outro método o qual estima a quantidade de quitosana por detecção direta de grupos  $-\text{NH}_2$  em unidades repetidas de glicosídeos da quitosana pela fórmula a seguir :

$$\text{GD} = \theta / [(W - 161 \theta)/240 + \theta] \times 100,$$



Onde  $\theta$  é a quantidade determinada de Glc/161 e W a massa da amostra.

## 4.2 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE $^{13}\text{C}$ -RMN NO ESTADO SÓLIDO DE POLISSACARÍDEOS

A espectroscopia de RMN é uma técnica de extrema importância para a caracterização de substâncias químicas. A maioria dos estudos de RMN são realizados com as substâncias em solução. Com o surgimento da espectroscopia de alta resolução, muitas informações químicas puderam ser conhecidas a partir dessa técnica.

Com o desenvolvimento instrumental tem sido possível análise para amostras sólidas (cristalinas e amorfas) e géis.

Está poderosa ferramenta é de suma importância para caracterização de diversas espécies químicas no estado sólido.

Muitas das vantagens da espectroscopia de RMN  $^{13}\text{C}$  para estudos de macromoléculas, em geral, são aplicadas para polissacarídeos. A grande vantagem dessa técnica em relação a RMN  $^1\text{H}$  é a grande faixa de deslocamento químico (até 200 ppm) para o núcleo de  $^{13}\text{C}$ , e esta característica favorece a resolução da maioria dos sinais do espectro.

Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentam os seguintes deslocamentos químicos para polissacarídeos : carbono anomérico (C-1) na região entre 100 – 110 ppm e está bem separado de outros sinais. Quando comparado com o carbono C-1 de monossacarídeos relacionados, o carbono anomérico está fortemente deslocado (geralmente de 7 – 10 ppm) em função da formação da ligação glicosídica terminal, isto é, pela mudança da ligação O-H para O-C. Também são muitos distintos os sinais devido ao carbono primário do álcool (C-6, na região de 60 – 65 ppm). A ressonância do grupo carboxílico (C=O) aparece na região de 175 ppm e é fortemente dependente do pH. Os dois sinais próximos de 80 ppm estão relacionados ao carbono C-4. Os carbonos secundários têm deslocamento normalmente em torno de 75 ppm e seus sinais são os mais difíceis de correlacionar. O grupo  $\text{CH}_3$  apresenta um sinal em torno de 20 ppm. Portanto, em face da dificuldade de



Dentre as diversas aplicações da quitosana, a sua habilidade quelante é de especial interesse na purificação de água e efluentes industriais. Sua alta capacidade de adsorção de íons de metais pesados pode ser atribuída a sua hidrofilicidade e à grande quantidade de grupamentos amínicos da cadeia polimérica [30].

Masri et al. [36] compararam a quitosana a diversos materiais, observando sua alta capacidade de ligação, maior que 1mmol de metal/g, para a maioria dos metais (exceto Cr). A quitosana mostrou também maior capacidade de adsorção do que o poliaminoestireno, constituinte de resinas comerciais de preços elevados, exceto para o Hg.

As mais importantes técnicas de remoção de íons metálicos tóxicos incluem filtração, precipitação química, troca iônica, adsorção, eletrodeposição e sistemas de membranas. Uma outra técnica que vem sendo amplamente usada é a troca iônica por quelação. Em contraste com a técnica por troca iônica, a troca iônica por quelação apresenta a vantagem de remover íons específicos, como os íons de metais pesados, quando na presença de grandes quantidades de outros íons, como os íons de metais alcalinos. Essa característica é importante uma vez que, na presença de grandes quantidades de íons monovalentes como sódio e potássio a troca iônica é praticamente ineficiente. Alguns dos melhores materiais utilizados em troca iônica por quelação são biopolímeros como celulose, alginatos, carragenas, ligninas e proteínas, os quais são capazes de reduzir a concentração de metais de transição a partes por bilhão(ppb) [37].

A quitosana, em particular, além de sua capacidade adsorvente para metais pesados, possui diferentes grupos funcionais, como hidroxilas e aminas, que podem reagir com outros grupos químicos, aumentando sua capacidade de adsorção [38]. Existem diversas aplicações sobre a síntese desses derivados e suas propriedades quelantes [39-43].

O derivado N-(carboximetil)-quitosana foi preparado, tendo suas propriedades quelantes estudadas para o Co, Cu, Zn, Hg, Pb, Cd, Ni, e U [44]. A quelação dos íons metálicos mostrou-se dependente do pH, com um máximo de adsorção para Co, Cu, Zn, Hg e Pb na faixa de 6-7; para Ni e Cd, em 7,5 e U, em 5,5. No intervalo de 0,3 a 0,5 ppm do derivado houve completa remoção de Co, Ni, Cu, Cd, Pb e U em soluções 0,2mM; Cu, Hg, Pb e U também podem ser removidos, mesmo quando em maiores concentrações (0,3-0,5 mM).

A reação da quitosana com clorometil contendo grupos aminos e mercapto resultou em resinas, que mostraram boa capacidade de adsorção para Au(III), Pd(III), Pt(IV), Hg(II), Cu(II) e Zn(II) [45]. Estudos de adsorção também foram realizados com quitosanas crown éter, observando-se uma alta seletividade para Cu(II), na presença de Pb(II) e Cd(II), e para Ag(I) e Pd(II), na presença de Pb(II) e Cr(III) [46, 47].

Um dos objetivos deste trabalho é portanto estudar o poder de adsorção dos derivados aqui preparados frente a alguns íons de metais pesados.

## 5.1 - EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO

O conhecimento do equilíbrio de adsorção é a primeira etapa na investigação do uso de um adsorvente em um determinado processo de separação. A isoterma de adsorção é uma expressão matemática utilizada para descrever a capacidade de adsorção, facilitar a avaliação do processo numa determinada aplicação e utilizada também para seleção tanto do adsorvente mais adequado como das quantidades requeridas. Além disso, as isotermas são fundamentais na construção de modelos para análise e descrição dos sistemas de adsorção, permitindo uma melhor avaliação teórica e interpretações termodinâmicas.

O processo de adsorção pode ser expresso por vários parâmetros, destacando-se:

- a)  $n_2^s$ , representando o teor de soluto adsorvido por unidade de massa do adsorvente.
- b)  $C_e$ , representando a concentração do soluto na solução quando se estabelece o equilíbrio de adsorção.
- c)  $\alpha$ , representando o teor de soluto adsorvido por unidade da superfície do solvente.
- d)  $\theta$ , representa a fração da superfície ocupada.

A adsorção pode ser caracterizada quando se estabelece o equilíbrio de adsorção pelos seguintes fatos:



\*dependência do teor de soluto adsorvido por unidade de massa do adsorvente com a temperatura;

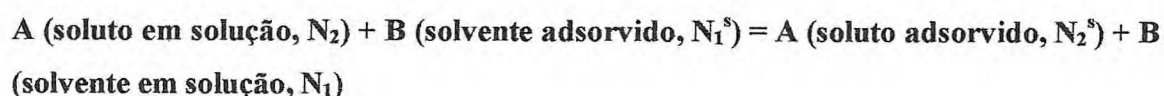
\*dependência da concentração do soluto na solução quando se estabelece o equilíbrio de adsorção com a temperatura;

\* e a dependência do teor de soluto adsorvido por unidade de massa do adsorvente com a concentração do soluto na solução quando se estabelece o equilíbrio de adsorção.

As análises das isotermas fornecem importantes dados. A parte inicial da isoterma quase reta indica que, nessa região, a adsorção é praticamente proporcional às concentrações de equilíbrio, podendo-se concluir que existem superfícies do adsorvente que ainda permanecem livres. A parte um pouco horizontal da isoterma corresponde aos valores mais elevados de concentração. Neste caso, a superfície do adsorvente se encontra completamente saturada. Se uma monocamada se formar na superfície do adsorvente, a quantidade de substância adsorvida não dependerá mais da concentração da solução. A parte central da isoterma é correspondente aos diferentes graus de adsorção na superfície do adsorvente [48].

A adsorção na interface sólido-solução é, em geral, similar a aquela que ocorre na interface sólido-gás. Entretanto, no primeiro caso o fenômeno é mais complexo devido à presença do terceiro componente, ou seja, do meio (solvente) cujas moléculas podem também ser adsorvidas na superfície da matriz adsorvente. Assim sendo, elas competem com as moléculas do soluto.

Em solução o processo de adsorção pode ser representado pelo equilíbrio [48] :



A constante de equilíbrio para este processo é:

$$K = N_2^s a_1 / N_1^s a_2 \text{ (equação 1)}$$

Onde,



$a_1$  e  $a_2$  são as atividades do solvente e soluto na solução,  
 $N_1^s$  e  $N_2^s$  são as concentrações na superfície em termos de frações molares. Em solução diluída,  $a_1$  é constante sendo,

$$b = K/a_1 \text{ (equação 2)}$$

Tem-se ainda que  $N_1^s + N_2^s = 1$ ; desta forma a equação (1) pode ser escrita :

$$N_2^s = b a_2 / 1 + b a_2 \text{ (equação 3)}$$

Como,

$$n_2^s = N_2^s \cdot n^s \text{ onde,}$$

$n^s$  expressam o número de moles de sítios de adsorção por grama de material adsorvente;  
 $n_2^s$  expressa o número de moles de soluto adsorvido por grama de adsorvente. Passando a equação (3) a ser escrita :

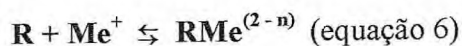
$$n_2^s = n^s \cdot b \cdot a_2 / 1 + b a_2 \text{ (equação 4)}$$

Quando a solução é considerada diluída, a atividade  $a_2$  pode ser substituída pela concentração  $C_e$  e portanto a equação (4) torna-se :

$$n_2^s = n^s \cdot b \cdot C_e / 1 + b C_e \text{ (equação 5)}$$

Assim sendo a equação (5) é conhecida como a equação de Langmuir.

De acordo com este modelo de isoterma apresenta-se aqui um modelo de isotermas similar que permite acompanhar o processo de adsorção do íon metálico da solução para a superfície da quitosana e seus derivados [48]. Considerando o seguinte equilíbrio de adsorção:



A constante de equilíbrio da reação acima pode ser definida em meio aquoso para um dado pH, e interpretando em termos da equação de Langmuir temos:

$$\mathbf{K}^s = [\mathbf{RMe}] / [\mathbf{R}] \cdot [\mathbf{Me}^{+2}] \text{ (equação 7)}$$

Podendo então a equação (7) ser colocada na forma da equação de Langmuir:

$$[\mathbf{RMe}] = \mathbf{Cm} \cdot \mathbf{K}^s \cdot [\mathbf{Me}^{+2}] / 1 + \mathbf{K}^s \cdot [\mathbf{Me}^{+2}] \text{ (equação 8)}$$

Onde,  $[\mathbf{RMe}]$  é igual a  $n_2^s$ , e corresponde à quantidade de íons metálicos adsorvidos na superfície do adsorvente e  $\mathbf{Cm}$  é igual a  $n^s$ , que é a capacidade máxima de adsorção.

Os parâmetros da equação de Langmuir são normalmente estimados transformando a equação (8) na sua forma linear, onde poderá ser linearizada de diversas formas, sendo que cada forma fornecerá diferente estimativa dos parâmetros, dependendo de que forma linear foi ajustada. Isto ocorre porque cada transformação altera a distribuição de erros original, para melhor ou para pior. A melhor transformação não é necessariamente aquela que fornece o melhor coeficiente de correlação, e sim a distribuição de erros verdadeiros. Essa transformação pode variar, de uma série de dados para outra.

As duas formas mais comuns de regressão linear empregados no processo de adsorção são regressão linear recíproca e a duplamente recíproca.

Transformando-se a equação (8) para a forma linear recíproca, temos:

$$[\mathbf{Me}^{+2}] / [\mathbf{RMe}] = 1 / \mathbf{K}^s \cdot \mathbf{Cm} + [\mathbf{Me}^{+2}] / \mathbf{Cm} \text{ (equação 9)}$$

Construindo o gráfico de  $[\mathbf{Me}^{+2}] / [\mathbf{RMe}]$  versus  $[\mathbf{Me}^{+2}]$  obtém-se uma reta com coeficiente angular  $1/\mathbf{Cm}$  e interseção  $1/\mathbf{K}^s \cdot \mathbf{Cm}$ . Os parâmetros  $\mathbf{K}^s$  e  $\mathbf{Cm}$  podem ser avaliados e então relacionados com as intensidades de adsorção e com a capacidade máxima dos adsorventes.

Transformando a equação (9) para a forma linear duplamente recíproca, temos:

$$1/[RMe] = 1/C_m + (1/K^s C_m) \cdot (1/[Me^{+2}]) \text{ (equação 10)}$$

Fazendo-se o gráfico de  $1/[RMe]$  versus  $1/[Me^{+2}]$  obtém-se uma reta com coeficiente angular  $1/K^s C_m$  e intercepto  $1/C_m$ .

O modelo de isothermas de Langmuir foi proposto há muito tempo. Diversos outros modelos de isothermas de adsorção foram desenvolvidos, dentre os quais podemos citar: Langmuir (L), Freundlich (F), Redlich-Peterson (RP), Langmuir-Freundlich (LF), Dubinin-Radushkevich (DR) e Toth (T) [48]. Qualquer um desses modelos pode ajustar os dados experimentais, entretanto nenhum modelo é de aplicação universal [48].

Neste trabalho serão utilizados alguns desses modelos de isothermas para interpretar os resultados de adsorção. As estimativas dos parâmetros de adsorção serão feitos pelo método de regressão linear. A escolha do modelo de isoterma, bem como o ajuste dos dados para determinação dos parâmetros, ocorrerá em função da equação que melhor reproduzir os dados experimentais.



## 6.1 – CONSIDERAÇÕES

Para reduzir a toxicidade das drogas ou aperfeiçoar suas atividades terapêuticas, é necessário modificar suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Um método o qual tem mostrado bastante eficiência é a utilização apropriada de macromoléculas para controlar o comportamento da droga em várias formas de dosagens.

Muitas drogas antitumor exibem efeitos marcantes, mas, freqüentemente produzem efeitos colaterais drásticos. Portanto, a aproximação mediada pelo carreador de agentes antitumor tem sido usada para aumentar sua atividade quimioterapêutica e/ou para reduzir efeitos colaterais. Os carreadores podem mudar a retenção das drogas no corpo ou pode liberá-las no local designado. Estes carreadores são utilizados na forma de microesferas (microcápsulas) ou conjugados macromoleculares.

As microesferas são definidas como micromatrizes nas quais a droga é uniformemente dispersada e os conjugados são obtidos pela associação da droga a um polímero envolvendo a formação de ligações covalentes tais como uma ligação peptídica. Os polímeros usados como carreadores de drogas, devem ser não tóxicos biocompatíveis e biodegradáveis.

O biopolímero quitosana possui atividades anti-ácida e anti-ulcerativa que previnem ou amenizam a irritação estomacal provocada por drogas [49, 50]. Além disso, formulações com quitosana parecem flutuar e intumescer em meio ácido. Essas propriedades fazem da quitosana um material interessante para formulações de sistemas de liberação controlada.

Recentemente, a preparação e as propriedades das microesferas de quitosana têm sido extensivamente estudadas em virtude de sua aplicação potencial em formulações para liberação controlada de drogas. Ohya e Takei [51] prepararam microesferas de quitosana com 5-Fluoroacil (5-FU) e seus amino derivados, revestindo-as com polissacarídeos, como a carboximetilquitina, e com lipídeos, como a palmitoil fosfatidil colina, fazendo os respectivos estudos de liberação. Esses estudos foram realizados em solução salina a 37°C e os resultados indicaram que a velocidade de liberação do 5-FU decresceu na ordem: 5-FU (livre) > 5-FU-quitosana-polissacarídeo > 5-FU-quitosana-lipídeo, indicando que as microesferas revestidas foram eficientes como barreiras para a liberação do 5-FU.

Microesferas de quitosana contendo outros agentes anti-câncer, como o oxantrazol [52], mitoxantrona [53] e metotrexato [54] também foram obtidas. Os diversos parâmetros envolvidos na preparação das microesferas de quitosana-oxantrazol foram avaliados, como, por exemplo, a percentagem da droga encapsulada e a densidade de reticulação, otimizando-se, por procedimentos estatísticos, os fatores de formulação das microesferas.

A atividade anti-tumoral das microesferas de quitosana-mitoxantrona e quitosana-metotrexato foi avaliada contra o carcinoma de Erlich em ratos. O efeito inibitório do crescimento do tumor por injeções intraperitoniais do sistema quitosana-mitoxantrona foi estudado, monitorando-se o tempo de sobrevida e a mudança do peso corporal dos animais por um período de 60 dias. Enquanto o tempo de sobrevida dos animais que receberam 1 mg e 2 mg de mitoxantrona livre intraperitonalmente foi de 2,1 e 4,6 dias, respectivamente; já os animais que receberam 2 mg de mitoxantrona via microesferas apresentaram uma sobrevida de 50 dias. Para o sistema quitosana-metotrexato, os parâmetros cinéticos de liberação foram influenciados por variáveis de preparação das microesferas, como concentração da quitosana e quantidade de reticulante utilizada. A atividade anti-tumoral das microesferas quitosana-metotrexato foi melhor do que a da droga livre administrada oralmente, mantendo-se os níveis plasmáticos por um período maior de tempo. Os dados demonstram, portanto, o potencial das microesferas de quitosana-mitoxantrona e quitosana-metotrexato como sistemas de liberação controlada, minimizando a toxicidade da droga e maximizando a eficácia terapêutica.

Yuji et al [55], em seus estudos sobre as aplicações farmacêuticas da quitina e da quitosana, relataram a preparação de microesferas de quitosana e gelatina, reticuladas com glutaraldeído, para liberação controlada de cimetidina. Os estudos de liberação foram realizados em solução de ácido clorídrico, pH 1,0, e solução-tampão fosfato de potássio, pH 7,8, observando-se um comportamento de liberação dependente do pH. Além disso, a taxa de liberação pode ser controlada pela composição da rede polimérica e pelo grau de desacetilação da quitosana.

Gohel et al [56] prepararam microesferas de quitosana contendo diclofenaco de sódio estudando-se a sua estabilidade. As microesferas apresentaram-se estáveis por 30 dias a 45°C e os dados de dissolução de amostras armazenadas e recentemente preparadas não mostraram significativas diferenças.



A quitosana foi utilizada em muitos outros estudos sobre sistemas de liberação controlada, envolvendo substâncias ativas como furosemida [57], progesterona [58], insulina [59], fenobarbitona [60], oxitetraciclina [61], clorfeniramina [62], metoclopramida [63], ampicilina [64], aciclovir [65], entre outras. Para todos esses sistemas, obteve-se um perfil de liberação controlada.

Microesferas com diâmetros da ordem de nanômetros, são chamadas de nanopartículas. As nanopartículas têm uma aplicação potencial importante como carreadores de moléculas terapêuticas. Os carreadores hidrofílicos-hidrofóbicos recentemente desenvolvidos requerem o uso de solventes orgânicos para sua preparação e têm limitada capacidade de carregamento de proteínas [56, 66, 67]. Calvo et al [67] relataram uma técnica de preparação de nanopartículas, baseada em um processo de gelificação iônica, que envolve a mistura de duas fases aquosas em temperatura ambiente. Uma fase contém o polissacarídeo quitosana e um copolímero de óxido de etileno e tripolifosfato de sódio. A proteína modelo utilizada foi a albumina bovina, mostrando-se que essas nanopartículas têm grande capacidade de carregamento da proteína (eficiência de até 80 %) e pode fornecer um sistema de liberação contínua da proteína por até uma semana.

## **6.2 - CONSIDERAÇÕES SOBRE VIABILIDADE ECONÔMICA**

As novas tecnologias de sistemas de liberação controlada de drogas têm se apresentado como ferramenta essencial para muitas companhias farmacêuticas e de biotecnologia, uma vez que acrescenta à performance e à aceitabilidade da droga, tanto eficácia quanto segurança. Em virtude disso, estima-se que 15% dos recursos da indústria farmacêutica para P&D serão investidos em projetos envolvendo sistemas de liberação controlada de drogas. Essas tecnologias são estratégicas para a expansão de mercados/indicações, gerando a expectativa de que contribuam significativamente para as vendas globais da indústria farmacêutica. Isso pode ser ilustrado pelo fato de que produtos que incorporam um sistema de liberação de drogas são responsáveis por, aproximadamente, 13% do mercado farmacêutico mundial, correspondendo a valores da ordem de US\$ 11,5 bilhões/ano.



### 6.3 – DERIVADOS DE QUITOSANA COMO LIBERADORES DE DROGAS

O taxol [68] tem promissora atividade contra câncer em muitos tumores sólidos, e foi aprovado pelo FDA em 1992. Como o taxol tem baixa solubilidade na água, sua formulação para uso clínico é contornada pelo uso de uma formulação contendo uma mistura 50:50 de um cromóforo (óleo de rícino polietoxilado) e etanol, na qual é diluída com solução salina ou dextrose antes da administração.

No entanto uma série de reações adversa tem sido associadas ao uso desta formulação clínica, além de sua incompatibilidade com alguns “sets” de infusão, pela extração de ftalatos do PVC. Uma maneira de contornar este problema é o desenvolvimento de uma solução aquosa de taxol pela preparação de micelas obtidas de polímeros.

A quitosana, em geral não forma micelas. Recentemente tem sido reportado que derivados de quitosana possuindo grupos hidrofílicos e grupos hidrofóbicos podem formar micelas e solubilizar compostos hidrofóbicos.

A figura 15 (pág. 49) mostra a síntese de um derivado de quitosana com ambos grupos hidrofóbicos e grupos hidrofílicos para a solubilização do taxol.

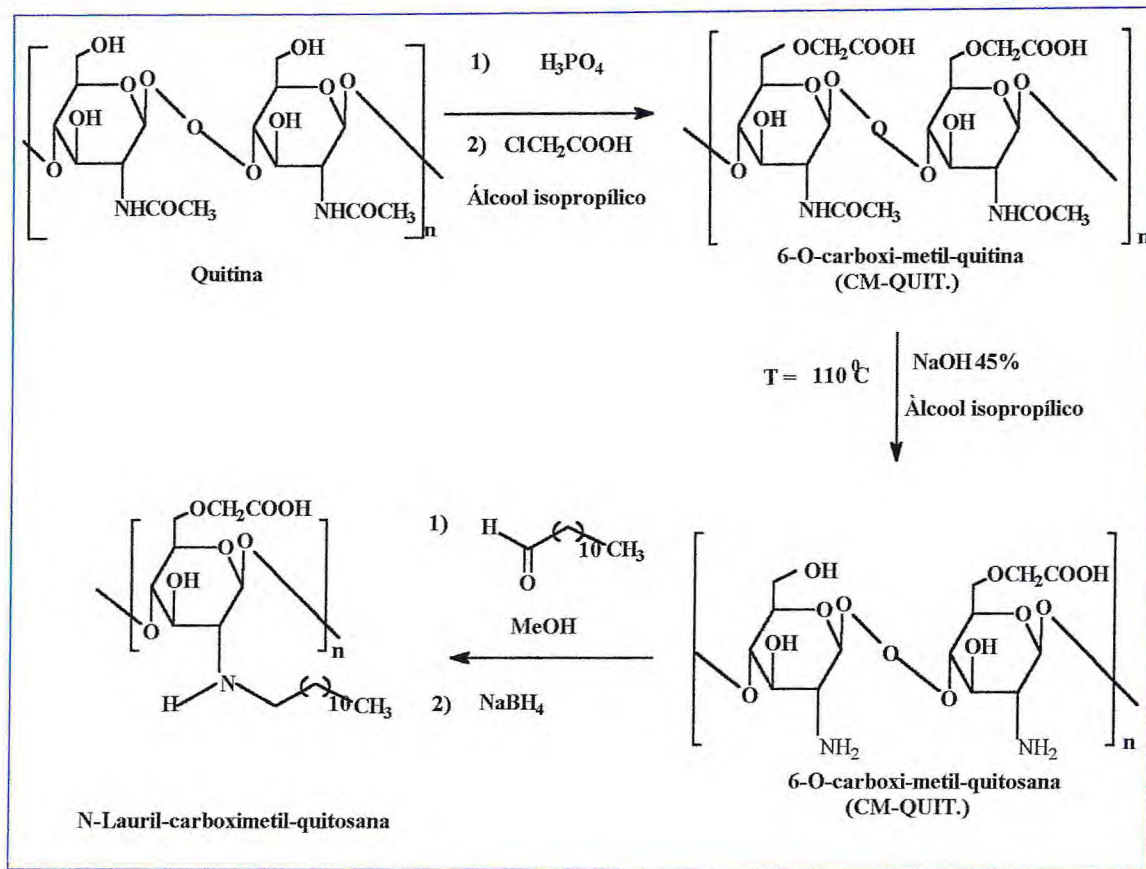
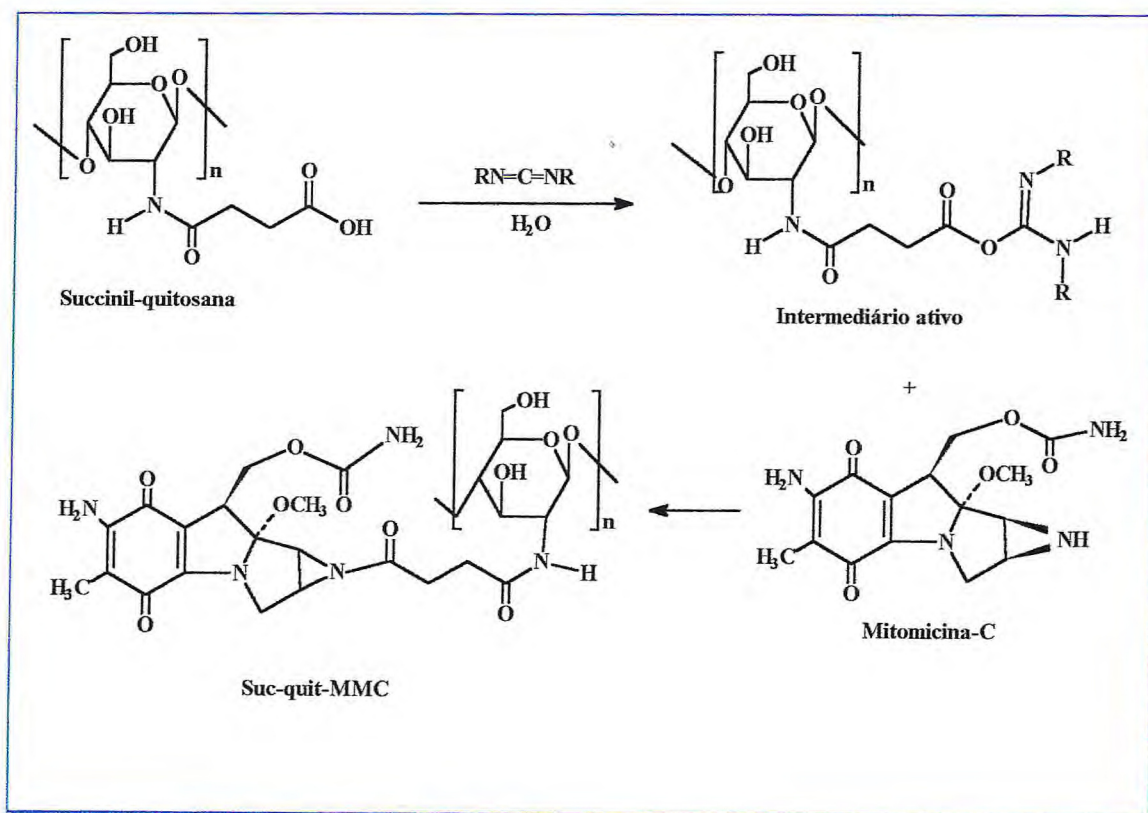


Figura 15 – Preparação do N-lauril-carboximetil-quitosana

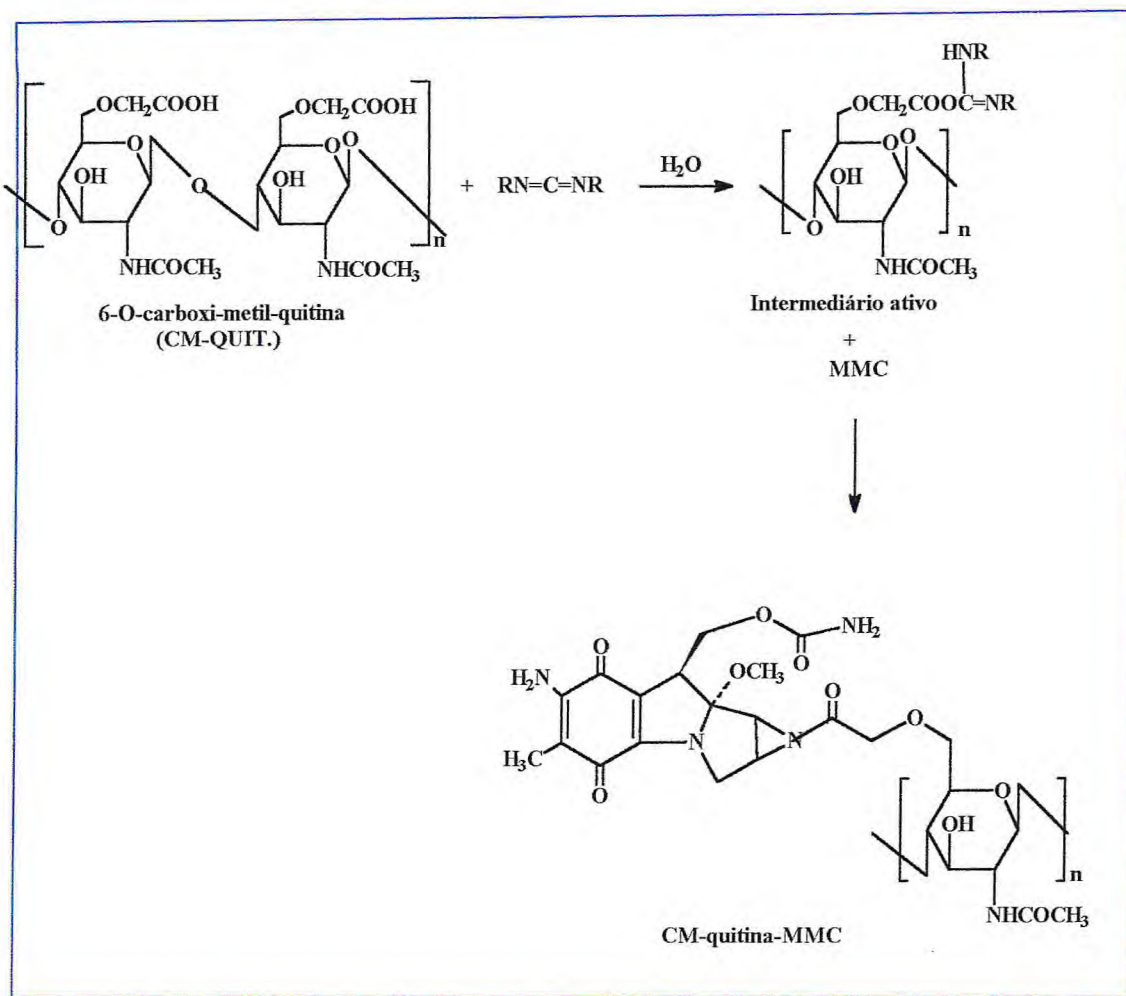
O succinil-quitosana (fig. 16, pág. 50) e 6-O-carboximetil-quitina (fig. 17, pág. 51) ambos solúveis em água são derivados da quitosana e da quitina respectivamente. Estes polímeros são de baixa toxicidade devido as suas estruturas, e eles são usados como macromoléculas para a conjugação com drogas devido à presença de grupos carboxilas reativos.

A mitomicina-C (MMC) é amplamente usado na quimioterapia do câncer, mas apresenta efeitos colaterais severos como a depressão da medula óssea sendo prejudicial no trato gastrointestinal. Estas desvantagens podem ser superadas aplicando-se uma concentração citotóxica no local do tumor, obtendo-se prolongada duração da atividade. A conjugação da droga mitomicina-C com o succinil-quitosana e o CM-quitina é colocada como uma possibilidade para sobrepujar essas desvantagens.



**Figura 16 – Conjugação do succinil-quitosana com a mitomicina C (MMC)**





**Figura 17 – Conjugação do 6-O-carboxi-metil-quitosana**

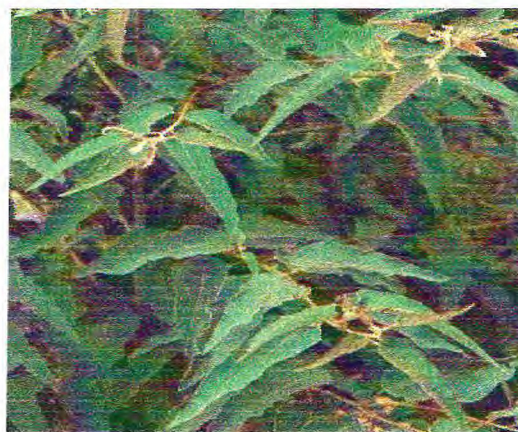
Salienta-se ainda, que a quitosana e seus derivados apresentam algumas vantagens importantes com relação às atividades farmacológicas, atuando como antiácido, antiúlcera, protegendo a mucosa gástrica e inibindo a adesão das bactérias nas células epiteliais, bucais e vaginais.

## 7.1 - SOLVENTES E REAGENTES EMPREGADOS

Todos os solventes e reagentes utilizados neste trabalho, são de grau analítico. Todas as soluções padrões de referência de cobre, chumbo, níquel (1000 mg/L) foram obtidos da CARLO ERBA. A água utilizada para todos os procedimentos foi deionizada em equipamento MILLI-Q. Os aldeídos citral e citronelal foram obtidos a partir da extração dos óleos essenciais de Lemongrass (fig. 18, pág. 53) e Eucaliptus citriodora (fig. 19, pág. 53) respectivamente e determinados por Espectometria de Massa. O aldeído undecilênico 95% foi fornecido pela ALDRICH. O ácido azelaico foi fornecido pela ACROS ORGANICS.



**Figura 18 – Cymbopogon citratus**



**Figura 19 - Eucaliptus citriodora**

As amostras de quitina e quitosana com diferentes graus de desacetilação foram fornecidas pelas Empresas POLYMAR, PRIMEX e BP TRADING. As amostras tiveram o seu grau de acetilação e desacetilação determinados por espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  no estado sólido e infravermelho. O procedimento foi repetido em média seis vezes para cada lote de amostra adquirida e os valores médios obtidos foram analisados e concordantes entre si.



## 7.2 - MÉTODOS FÍSICOS

Os espectros apresentados neste trabalho foram obtidos em aparelhos pertencentes ao Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará e equipamentos pertencentes ao PADETEC.

## 7.3 - ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro Perkim – Elmer, modelo ww FT – IR Spectrum, utilizando-se para substâncias sólidas e líquidas pastilhas de KBr e filmes, respectivamente.

## 7.4 - ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO (RMN $^1\text{H}$ ) E DE CARBONO – 13 (RMN $^{13}\text{C}$ )

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  unidimensionais e bidimensionais foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo Avance DPX-300 e modelo Avance DRX-500, operando na frequência do hidrogênio a 300 MHz e 500 MHz, e na frequência do carbono a 75 MHz e 125 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) referenciados no caso dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , pelos picos dos hidrogênios pertencentes às moléculas residuais não deuteradas dos solventes utilizados: clorofórmio ( $\delta$  7,24), metanol ( $\delta$  3,30) e dimetilsulfóxido ( $\delta$  2,49). Já para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , a referência utilizada foi clorofórmio ( $\delta$  77,24), metanol ( $\delta$  49,0) e dimetilsulfóxido ( $\delta$  29,8).

As multiplicidades das bandas em RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: s (singleto) sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), dl (dubleto largo), t (triplete), q (quarteto) e m (multiplete).

O padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN  $^{13}\text{C}$  foi determinado através da técnica de DEPT (Distortionless Enhancement by polarization Transfer), com ângulo de rotação de  $135^\circ$  (CH e  $\text{CH}_3$  com amplitudes em oposição aos  $\text{CH}_2$ ) e foi descrito segundo a convenção: C (carbono não hidrogenado), CH (carbono metínico),  $\text{CH}_2$  (carbono



metilênico) e  $\text{CH}_3$  (carbono metílico). Os carbonos não hidrogenados foram caracterizados através da subtração dos sinais espectrais observados nos espectros de BB (Broad Band) e DEPT 135°.

## 7.5 - ESPECTROMETRIA DE MASSA

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro de massa Hewlett – Packard, modelo HP-5971 A, acoplado a cromatógrafo a gás líquido modelo HP-5890 A, série II (CGL/EM), provido de coluna capilar de metil fenil silicone com 25,0 cm de comprimento 0,20 mm de diâmetro interno e 0,30 mm de diâmetro externo, utilizando um gradiente de temperatura de 4° C/min de 50 a 180°C e 20° C /min de 180° a 280° C.

## 7.6 - DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DOS METAIS

As concentrações das soluções dos íons metálicos foram determinadas empregando-se um espectrômetro de absorção atômica Perkin Elmer (modelo AAnalyst 100/300) nas condições experimentais apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4 - Condições experimentais do espectrômetro de absorção atômica**

Elemento	Vazão dos gases acetileno/ar (mL/min)	Comprimento de onda (nm)	Corrente (mA)	Linearidade mg/L
Cobre	1:5	324,8	15	0,3 – 5,0
Níquel	1:5	232,0	4,0	1,0-30,0
Chumbo	1:4	217,0	10	1,0-20,0

### 7.7 - PREPARAÇÃO DAS MICROESFERAS

As microesferas foram preparadas utilizando-se um aparelho de spray-dryer modelo DL – 41- Yamato Scientific Co., LTD.



**Figura 20 – Equipamento Spray Dryer**

A secagem por atomização [84] (spray drying) é a técnica mais comumente empregada para a obtenção de microcápsulas, sendo as variáveis do processo: temperatura do ar de entrada e de saída, fluxo do ar ou do fluido de arraste, distribuição de temperatura e umidade, tempo de residência e geometria da câmara. A rápida evaporação mantém a temperatura das gotículas relativamente baixa, podendo-se assim aplicar altas temperaturas no ar de secagem sem afetar o produto final.



### 7.8 - SÍNTESE DO ÁCIDO 11-BROMO-UNDECANÓICO

A reação consiste em se passar vapores de HBr gerados a partir da reação do KBr com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  na presença de uma lâmpada de Hg. O ácido bromídrico adiciona-se a dupla ligação do ácido undecilênico anti-markonikov. A reação leva de 5 a 6 minutos após esse período a lâmpada é desligada e a mistura reacional tratada com tiosulfato de sódio e o produto extraído com  $\text{CHCl}_3$ , seco com sulfato de sódio e concentrado em rotoevaporador. O produto final apresentou-se com sólido branco e foi caracterizado por RMN e IV.

### 7.9 - PREPARAÇÃO DA N-ACIL-11-BROMO-UNDECANAL-QUITOSANA

Em um balão de 250 mL foram adicionados 1,0 g de ácido 11-bromo-undecanóico e solubilizados em 50 mL de metanol, em seguida adicionou-se 1,5 g de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida após 1 hora adicionou-se 1,0 g de quitosana solubilizada em uma solução aquosa de HCl 0,1 M. A mistura reacional foi então agitada por um período de 24 horas. Ao final deste período o precipitado branco foi filtrado, lavado com água, metanol, clorofórmio e cetona, seco à temperatura ambiente e caracterizado por espectrometria RMN e IV.

### 7.10 -PREPARAÇÃO DO N-ETIL-QUITOSANA

A reação consiste na solubilização de 1,0 g de quitosana em 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 50 mL de metanol seguida da adição de 1,0 g de etanal. A mistura reacional é deixada sob agitação por 4 horas para formação da base de Schiff. Após este período fez-se a redução da imina adicionando-se lentamente, 1,2 g de borohidreto de sódio dissolvido na menor quantidade de água. Deixa-se então em agitação por um período de 24 horas. Após esse tempo, observa-se a formação de um precipitado que é filtrado, lavado com metanol e analisado por espectrometria de RMN e IV. Esse procedimento experimental



também foi realizado utilizando-se ácido acético e o produto obtido apresentou-se com as mesmas características.

#### **7.11 – PREPARAÇÃO DO N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA (CITRONELAL)**

A reação consiste na solubilização de 1,0 g de quitosana em 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 50 mL de metanol seguida da adição de 1,5g de citronelal. A mistura reacional é deixada sob agitação por 4 horas para formação da base de Schiff. Após este período fez-se a redução da imina adicionando-se lentamente, 1,2 g de borohidreto de sódio dissolvido na menor quantidade de água. Deixa-se então em agitação por um período de 24 horas. Após esse tempo observa-se a formação de um precipitado que é filtrado, lavado com metanol e analisado por espectometria de RMN e IV.

#### **7.12 - PREPARAÇÃO DO N-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENO-QUITOSANA (CITRAL)**

A reação consiste na solubilização de 1,0 g de quitosana em 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 50 mL de metanol seguida da adição de 1,5 g de citral. A mistura reacional é deixada sob agitação por 4 horas para formação da base de Schiff. Após este período, fez-se a redução da imina formada adicionando-se lentamente, 1,2 g de borohidreto de sódio dissolvido na menor quantidade de água. Em seguida deixa-se em agitação por um período de 24 horas. Observa-se a formação de um precipitado que é filtrado, lavado com metanol e caracterizado por RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido e IV.

#### **7.13 - PREPARAÇÃO DO N-UNDECENIL-QUITOSANA**

A quitosana é adicionada em um balão de 250 mL juntamente com 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A mistura reacional é deixada sob agitação por 30 min em seguida adiciona-se o aldeído undecilênico e deixa-se em agitação por 4 horas. O borohidreto de sódio é dissolvido em um pequeno volume de água e adicionado à mistura reacional, que é

finalmente mantida sob agitação por um período de 24 horas. Após este período o material foi filtrado e lavado com hexano, metanol e éter, sendo então caracterizado por espectrometria RMN e IV.

#### **7.14 - PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES PADRÕES DOS METAIS**

Uma massa correspondente a 100 mg do metal em cada um dos sais  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  foi pesada e solubilizada em água deionizada e o pH ajustado em torno de 4 a 6 através da adição de uma solução tampão preparada adicionando-se gotas de ácido nítrico 0,1 mol/L em 100 mL de uma solução de acetato de sódio 0,1 mol/L até o pH desejado.

#### **7.15 - APLICAÇÃO DOS DERIVADOS DE QUITOSANA COMO ADSORVENTES PARA ÍONS METÁLICOS EM BATELADAS**

Os experimentos de adsorção dos íons  $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Ni}(\text{II})$  e  $\text{Pb}(\text{II})$  foram realizados à temperatura de  $30,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , em frascos contendo 100 mg de quitosanas modificadas onde adicionou-se soluções contendo 5,0 mg/L de cada metal. A solução de cada metal permaneceu em contato com os adsorventes por um período de 6 horas. A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente por titulação complexiométrica com EDTA das soluções sobrenadantes.

#### **7.16 - ESTUDO DO EFEITO DO pH NA ADSORÇÃO DOS ÍONS METÁLICOS UTILIZANDO COMO ADSORVENTES N-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENO-QUITOSANA (QTS-CT) E N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA (QTS-CTN)**

Os experimentos de adsorção dos íons  $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Ni}(\text{II})$  e  $\text{Pb}(\text{II})$  foram realizados à temperatura de  $30,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , em frascos contendo 100 mg de QTS-CT e QTS-CTN onde adicionou-se soluções contendo 5,0 mg/L de cada metal com o pH variando em uma faixa de 4-6 para cada metal. A solução de cada metal permaneceu em contato com o adsorvente



por um período de 6 horas. A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente por titulação complexiométrica com EDTA das soluções sobrenadantes.

#### **7.17 - ESTUDO DA CINÉTICA DE ADSORÇÃO EM BATELADA PARA QUITOSANA N-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENO-QUITOSANA E N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA EM 24 HORAS**

A cinética de adsorção dos íons Cu(II), Ni(II) e Pb(II) foram realizadas à temperatura de  $30,0 \pm 0,5$  °C, em frascos contendo 100 mg de cada adsorvente onde adicionou-se soluções contendo 5,0 mg/L de cada metal em pH ~ 6 para cada metal. A solução de cada metal permaneceu em contato com a superfície do adsorvente por um período de 24 horas. Em seguida retiraram-se alíquotas no período de 1 h, 2 h, 3 h, 4 h 5 h e 24 horas. A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente por titulação absorção atômica. Onde podemos observar que com um tempo de aproximadamente 60 minutos os derivados de QTS-CT e QTS-CTN atingiram sua capacidade máxima.

#### **7.18 - CINÉTICA DE ADSORÇÃO EM BATELADA PARA N-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENO-QUITOSANA (QTS-CT) PARA OS ÍONS METÁLICOS Cu(II), Ni(II) E Pb(II) EM UM PERÍODO DE 3 HORAS**

Os experimentos de adsorção dos íons Cu(II), Ni(II) e Pb(II) foram realizados à temperatura de  $30,0 \pm 0,5$  °C, em frascos contendo 50 mg de QTS-CT, onde adicionou-se 25 mL de uma solução 1106 ppm para cada metal a pH ~ 6. A solução de cada metal permaneceu em contato com o adsorvente por um período de 3 horas. Retiraram-se alíquotas de 15 em 15 minutos até 60 minutos e depois de 60 a 60 minutos até 180 minutos. A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente espectrômetro de absorção atômica.



#### **7.19 - ESTUDO DE DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE DE ADSORÇÃO EM BATELADA PARA N-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENO-QUITOSANA E N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA PARA ÍONS METÁLICOS Cu(II), Ni(II) E Pb(II) (ISOTERMAS)**

A capacidade de adsorção dos materiais QTS-CT e QTS-CTN foi determinada pelo sistema de bateladas como segue: alíquotas contendo 5 mg de cada um dos metais Cu(II), Ni(II) e Pb(II) em pH ~ 6 foram adicionados a frascos de vidros contendo uma faixa de 0,05-0,1 mg dos adsorventes e mantidas sob agitação constante em temperatura de  $30,0 \pm 0,5$  °C, durante 24 horas. Após esse período a solução sobrenadante foi separada, filtrada e a sua concentração determinada por espectrometria de absorção atômica em chama

#### **7.20 - ESTUDO DE ADSORÇÃO DOS ÍONS METÁLICOS Cu(II), Ni(II) E Pb(II) PARA QUITOSANA EM BATELADA**

Os experimentos de adsorção dos íons Cu(II), Ni(II) e Pb(II) foram realizados à temperatura de  $30,0 \pm 0,5$  °C, em frascos contendo 100 mg de quitosana, onde adicionou-se soluções contendo 5,0 mg/L de cada metal com o pH variando de 4 a 6. A solução do sal do metal em um pH correspondente permaneceu em contato com o quitosana por um período de 3 horas. A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente por espectrometria de absorção atômica em chama.

#### **7.21 - CAPACIDADE DE ADSORÇÃO EM COLUNAS UTILIZANDO COMO ADSORVENTE O N-UNDECENIL-QUITOSANA**

Colunas de vidro (buretas de 10 mL com 0,8 mm D.I) foram recheadas com  $\pm 0,300$  g do material adsorvente em fases intercaladas com algodão. Em seguida, foram percolados volumes de 15 e 20mL de solução padrão (1000mg/L) de cada íon metálico em pH ~ 6. A capacidade de adsorção foi calculada pela análise da concentração do íon metálico no eluato por titulação complexiométrica com EDTA.

## 7.22 - PREPARAÇÃO DAS MICROESFERAS DE QUITOSANA/ÁCIDO NONANEDIÓICO (ÁCIDO AZELÁICO)

25 g de Quitosana (85,4% desacetilada) foram dissolvidos em 500 mL de uma solução de ácido acético 5%. A solução foi gotejada com o auxílio de uma bomba peristáltica sobre uma solução de NaOH 8% e metanol 25% (figura 21a). As microesferas foram deixadas 24 h imersas nessa solução para completar a total precipitação. Posteriormente, foram lavadas com água destilada até pH neutro e em seguida com água deionizada. As microesferas foram congeladas para, em seguida, passarem por um processo de liofilização.

Após o processo de liofilização as microesferas, ou beads, de quitosana (2,0 g) foram adicionadas em um frasco contendo 1,0 g de ácido azeláico em 50 mL de metanol e 1,5 g de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida solubilizada em água deionizada. A mistura reacional foi então agitada por um período de 48 horas. Ao final deste período, os beads foram filtrados e lavados com H<sub>2</sub>O milli-Q, seco à temperatura ambiente por um período de uma semana para então ser caracterizado por espectrometria RMN e IV.

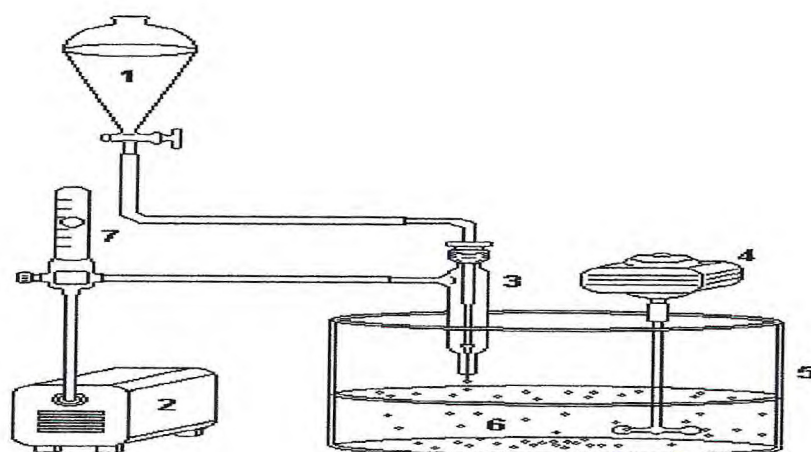
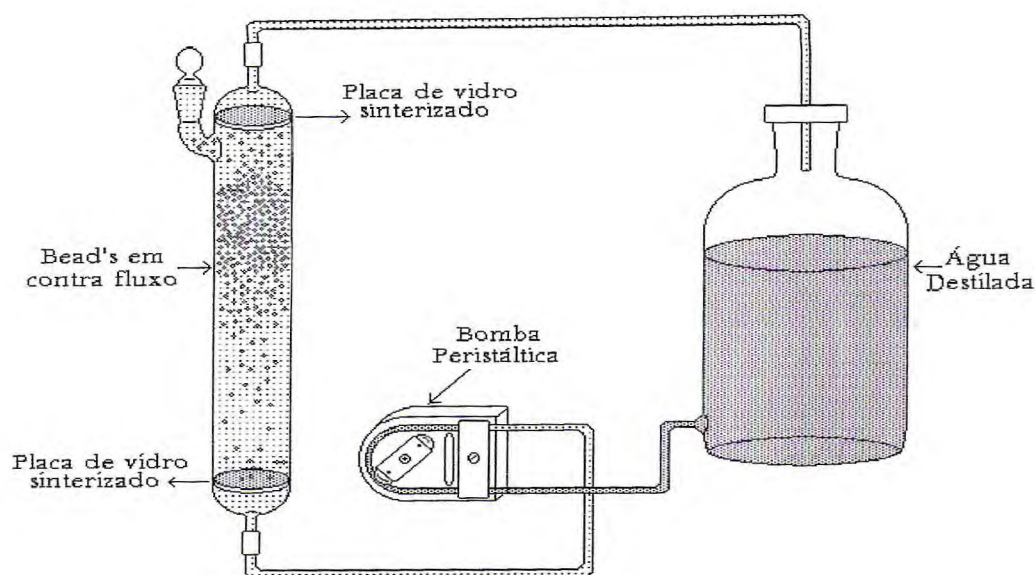


Figura 21a - Esquema do sistema de preparação das microesferas de quitosana. Funil com solução de quitosana; 2- Bomba de ar comprimido; 3- Gotejador; 4- Motor com hélice de vidro; 5- Cuba de vidro; 6- Solução coagulante; 7- Rotâmetro. Figura retirada da Referência 85.





**Figura 21b - Sistema para neutralização das microesferas de quitosana por lavagem com água destilada em fluxo ascendente.**

### **7.23 - COMPLEXAÇÃO DAS MICROESFERAS SECAS DE QUITOSANA/ÁCIDO NONANEDIÓICO (QTS-AZ) COM Fe (II)**

Em um frasco de 50 mL contendo 0,5 g de microesferas quitosana-ácido azelaico adicionou-se 5,0 mL de uma solução 1000 ppm em ferro. As microesferas permaneceram em contato com esta solução sob agitação por um período de 48 horas a temperatura ambiente. Após esse período foram filtradas, lavadas com H<sub>2</sub>O milli-Q e a solução sobrenadante foi analisada por espectrometria absorção atômica, onde 77,3% de ferro foram adsorvidos em 0,5 g de quitosana/ácido azelaico.

### **7.24 - ESTUDO DE LIBERAÇÃO DO FERRO ADSORVIDO NAS MICROESFERAS DE QTS-AZ-Fe (II)**

As microesferas de QTS-AZ-Fe (II) 3,865 mg foram colocados em um erlenmeyer contendo 15 mL de solução tampão HCl / KCl pH = 1,5 a 37 °C sob agitação. Aliquotas de



1 mL foram retiradas e diluídas para 25 mL em um intervalo de tempo de 30 em 30 minutos até 120 minutos e uma outra alíquota em 24 horas e a quantidade de ferro foi analisada por espectrometria de absorção atômica.

#### **7.25 - MICROENCAPSULAÇÃO DO PARACETAMOL COM N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA PELA TÉCNICA SPRAY DRYING**

A N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (1,0 g) foi solubilizada em 100 mL de ácido acético 1%, em seguida adicionou-se 0,5004 g de paracetamol dissolvido em 80 mL água. Esta mistura foi colocada no spray dryer ajustando-se as condições de temperatura de injeção do ar 250°C, temperatura de saída do ar 85 a 90°C, velocidade de fluxo 20 mL/min. As microesferas resultantes foram analisadas por espectroscopia no infravermelho.

#### **7.26 - ESTUDOS DE LIBERAÇÃO DO PARACETAMOL**

Após a obtenção do paracetamol microencapsulado com o N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana fez-se o estudo de liberação do paracetamol simulando as condições do trato gastrointestinal.

As microcapsulas obtidas pela técnica de spray drying (0,2 g) foram colocadas em um recipiente contendo 30 mL de solução tampão com pH 1,2 e colocadas sob agitação à temperatura de 37 °C. Transcorrido 30 min retirou-se uma alíquota de 5 mL e repetiu-se esse procedimento a cada 30 min até 120 min. Elevou-se o pH até a 6,8 adicionando-se solução tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , onde se retiraram alíquotas de 5 mL no intervalo de 2 em 2 horas até 6 horas. Prosseguindo, adicionou-se uma solução tampão  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$  para obter-se o pH 9,8. Retirou-se novamente alíquotas de 5 mL de 6 em 6 horas até 12 horas. As alíquotas retiradas foram submetidas à extração com solvente acetato de etila e o paracetamol extraído foi analisado por espectroscopia no infravermelho.

### **7.27 - MICROENCAPSULAÇÃO DA L-DOPA COM N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA PELA TÉCNICA SPRAY DRYING**

A N-3,7-dimetil-6-octaeno- quitosana (1,0 g) foi solubilizada em 100 mL de ácido acético 1%, em seguida adicionou-se 0,25 g de L-Dopa dissolvido em 80 mL água. Esta mistura foi colocada no spray dryer ajustando-se as condições de temperatura de injeção do ar 250°C, temperatura de saída do ar 90°C e velocidade de fluxo 20 mL/min. As microesferas resultantes foram analisadas por espectroscopia de IV.

### **7.28 - ESTUDOS DE LIBERAÇÃO DA L-DOPA**

Após a obtenção da L-Dopa microencapsulada com o N-3,7-dimetil-6-octaeno- quitosana fez-se o estudo de liberação da L-Dopa simulando as condições do trato gastrointestinal. As microcápsulas obtidas pela técnica de spray drying (0,04 g) foram colocadas em um recipiente contendo 30 mL de solução tampão com pH 1,2 e deixadas sob agitação à temperatura de 37 °C. Transcorrido 30 min retirou-se uma alíquota de 5 mL e repetiu-se esse procedimento a cada 30 min, até 120 min. Para pH 6,8 adicionou-se 30 mL de solução tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , em ( 0,04 g) dessas microcápsulas, onde se retiraram alíquotas de 5 mL no intervalo de 2 em 2 horas até 6 horas. Já para pH 9,8 adicionou-se 30 mL de solução tampão  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$  em (0,04 g) dessas microcápsulas. Retiraram-se novamente alíquotas de 5 mL de 6 em 6 horas até 12 horas. Nos pH 1,2 e 6,8, adicionou-se NaOH 8% para precipitar a quitosana e somente depois as alíquotas foram filtradas, concentradas e analisadas por espectroscopia no infravermelho.



### 8.1 – ESTUDO DO GRAU DE DESACETILAÇÃO DE QUITINA E QUITOSANAS COMERCIAIS

Esses polissacarídeos insolúveis em solventes orgânicos, tiveram o grau de desacetilação obtido registrando-se espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  no estado sólido da quitina e quitosanas comerciais e analisando-se também seus espectros de absorção na região do IV.

Os parâmetros utilizados na aquisição dos espectros de RMN CP/MAS de  $^{13}\text{C}$  permitem uma análise quantitativa dos sinais referentes à quitina e quitosanas nos respectivos espectros e desse modo foram feitos os cálculos baseados nas áreas de integração para a região referente aos carbonos do anel cetálico e da região de integração referente ao carbono metínico do grupo acetamida [86].

O grau de desacetilação da quitosana é essencial quando estudamos a relação entre as estruturas e propriedades especialmente para o possível uso industrial.

A Tabela 5 (pág. 67) mostra os deslocamentos químicos de CP/MAS RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido para uma amostra de quitosana comercial adquirida da BP TRADING (fig. 22, pág. 77) e quitosana comercial adquirida da PRIMEX (fig. 23 pág. 78) onde se observa a ausência dos sinais referentes aos carbonos do grupo acetamida.

**Tabela 5: Dados espectrométricos de RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido da quitosana - BP TRADING e quitosana PRIMEX.**

	<b>Quitosana – BP TRADING</b>	<b>Quitosana – PRIMEX</b>
	valores de $\delta$ (ppm) observados	valores de $\delta$ (ppm) observados
C-1	104,81	103,66
C-2	57,15	56,12
C-3,5	75,21	74,08
C-4	81,11	81,18
C-6	60,83	60,83



Os parâmetros utilizados na aquisição dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  permitem uma análise quantitativa dos sinais referentes à quitina e a quitosana.

**Tabela 6: Dados de integração para Quitosana BP TRADING**

	<b>Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico</b>	<b>Região de integração referente ao carbono metílico do grupo acetamida</b>
	5,201	0,112
	25,528	-
	30,729	0,112
Total	$A = 30,729 \div 6 = 5,15$	$A = 0,112$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA = 0,02

GD = 98 % desacetilada

**Tabela 7 – Dados de integração – quitosana PRIMEX**

	<b>Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico</b>	<b>Região de integração referente ao carbono metílico do grupo acetamida</b>
	1,000	-
	3,1969	-
	1,69	-
	5,8864	-
Total	$A = 5,8864 \div 6 = 0,98$	-

GD = 98 % desacetilada

A tabela 8 (pág. 69) mostra os deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido para uma amostra de quitina 100% acetilada (fig. 24, pág. 79) e quitosana 100% desacetilada (fig. 25, pág. 80) fornecida pela empresa POLYMAR.

**Tabela 8 – Dados de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  para quitina (100% acetilada) e quitosana (100% desacetilada)**

<b>CARBONOS</b>	<b>VALORES DE <math>\delta</math> (ppm) OBSERVADOS PARA QUITINA 100 % ACETILADA</b>	<b>VALORES DE <math>\delta</math> (ppm) OBSERVADOS PARA QUITOSANA 100% DESACETILADA</b>
C-1	102,59	103,49
C-2	54,01	55,65
C-3,5	73,69	74,37-79,97
C-4	81,83	84,30
C-6	59,61	59,47
CH <sub>3</sub>	21,60	-
C=O	172,68	-

Analisando-se os valores dos sinais para a quitina 100% acetilada e a quitosana 100% desacetilada (tabela 8, pág. 69) observa-se a ausência de valores para os sinais referentes aos carbonos do grupo metila e do grupamento acetamida na coluna indicativa da quitosana, o que evidência a completa remoção do grupamento acetila.

### 8.1.1 - QUITOSANAS COM DIFERENTES GRAUS DE DESACETILAÇÃO

As amostras de quitina e quitosana com diferentes graus de desacetilação foram fornecidas pela Empresa Polymar. As amostras tiveram o seu grau de acetilação e desacetilação determinados por espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  no estado sólido.

O procedimento foi repetido em média seis vezes para cada lote de amostra adquirida e os valores médios obtidos foram analisados e concordantes entre si.

Observando-se os valores de RMN de  $^{13}\text{C}$  contidos na tabela 9 (pág. 70) constatamos que não ocorre diferença nos valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos carbonos das quitosanas com relação ao grau de desacetilação. Para a quitosana com GD 95% podemos observar a ausência do valor do  $\delta$  referente ao carbono do grupo metila, mesmo ainda aparecendo um valor de  $\delta$  referente a carbonila.

**Tabela 9 – Dados de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  para amostras de quitosanas com variação do grau de desacetilação**

	$\delta$ (ppm) para amostra de quitosana 1	$\delta$ (ppm) para amostra de quitosana 2	$\delta$ (ppm) para amostra de quitosana 3	$\delta$ (ppm) para amostra de quitosana 4	$\delta$ (ppm) para amostra de quitosana 5	$\delta$ (ppm) para amostra de quitosana 6
C-1	103,38	103,36	103,43	103,51	103,55	103,50
C-2	55,62	55,73	55,75	55,77	55,86	55,63
C-3,5	74,22	74,33	74,26	74,29	74,36	74,23
C-4	81,24	79,99	80,00	80,05	80,09	84,27
C-6	59,66	59,42	59,59	59,49	59,63	59,47
CH <sub>3</sub>	21,64	21,82	21,71	21,90	21,70	-
C=O	172,80	172,46	172,62	172,70	172,33	172,63



### 8.1.2 - RESULTADO BASEADO NOS DADOS DE CP/MAS $^{13}\text{C}$ DE RMN PARA QUITINA

Pelletier et al [87] determinaram o grau de desacetilação da quitosana por RMN no estado sólido. Onde o  $^{13}\text{C}$  RMN foi usado para estudo de desacetilação dos produtos de quitina e quitosana. O percentual de desacetilação, como no nosso caso foi calculado comparando-se a área do grupamento acetamida e dos carbonos do anel cetálico

**CÁLCULOS:**  $\%GD = [ACH_3 / (AC_2-C_6) \times 100]$

Onde  $ACH_3$  é a intensidade da integração de  $\text{CH}_3$  e  $AC_2-C_6$  é a soma das intensidades de integrações de  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  e  $C_6$ .

Efetuuou-se três integrações para cada um dos espectros obtidos observando-se que as regiões de integração referentes aos carbonos do anel cetálico correspondem à proporção 1:3:2 em ambos os espectros obtidos. Considerando-se a quitina completamente acetilada, a integração para um carbono do anel cetálico é equivalente a um carbono do grupo acetamida que podem ser observados e na tabela 10 e confirmados pela figura 24 (pág. 79).

**Tabela 10: Dados de integração para Quitina (100% acetilada)**

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente ao carbono metílico do grupo acetamida
	1,7284	1,0059
	3,1571	
	1,000	
	5,88	
Total	$A = 5,88 \div 6 = 0,98$	$A = 1,0059$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA = 100 %

### 7.1.3 - RESULTADO BASEADO NOS DADOS DE CP/MAS $^{13}\text{C}$ DE RMN PARA QUITOSANA FORNECIDA PELA EMPRESA POLYMAR COM DIFERENTES GRAUS DE DESACETILAÇÃO

Tabela 11 – Dados de integração para quitosana 1

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	2,8218	0,2474
	1,4437	0,3796
	1,000	-
	5,2655	0,627
Total	$A = 5,2655 \div 6 = 0,877$	$A = 0,627 \div 2 = 0,3136$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA = 0,36

GD = 64 % desacetilada

Tabela 12 – Dados de integração para quitosana 2

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	2,9444	0,2537
	1,5461	0,3245
	1,000	-
	5,4905	0,5782
Total	$A = 5,4905 \div 6 = 0,91$	$A = 0,5782 \div 2 = 0,23$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA =0,25

GD = 75 % desacetilada

**Tabela 13 – Dados de integração para quitosana 3**

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	2,8661	0,1588
	1,4503	0,2885
	1,000	-
	5,3116	0,4473
Total	$A = 5,3116 \div 6 = 0,89$	$A = 0,4473 \div 2 = 0,22$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA =0,24

GD = 76 % desacetilada

**Tabela 14 – Dados de integração para quitosana 4**

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	2,9792	0,1094
	1,5535	0,2562
	1,000	-
	5,530	0,3656
Total	$A = 5,530 \div 6 = 0,96$	$A = 0,3656 \div 2 = 0,18$



Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA =0,19

GD =81 % desacetilada

**Tabela 15– Dados de integração para quitosana 5**

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	2,9154	0,0863
	1,4602	0,1376
	1,000	-
	5,3756	0,2239
Total	$A = 5,3756 \div 6 = 0,89$	$A = 0,2239 \div 2 = 0,11$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA =0,12

GD =88 % desacetilada

**Tabela 16– Dados de integração para quitosana 6**

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	2,9149	0,0387
	1,5213	0,0692
	1,000	-
	5,4362	0,1079
Total	$A = 5,4362 \div 6 = 0,91$	$A = 0,1079 \div 2 = 0,05$

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA =0,05

GD =94,5 % desacetilada

**Tabela 17– Dados de integração para quitosana 7**

	Região da integração referente aos carbonos do anel cetálico	Região de integração referente aos carbonos metílicos do grupo acetamida
	3,1403	0,0
	1,6783	-
	4,8186	0,0
Total	$A = 4,8186 \div 6 = 0,698$	-

Grau de acetilação (GA) =  $A \text{ CH}_3\text{COCH}_3 / A \text{ Carbonos do anel cetálico}$

A= Área total de integração

GA = Zero

GD% = 100 % desacetilada

Após obtenção dos dados obtidos do RMN CP/MAS, submeteu-se a essas amostras a análise por espectroscopia no infravermelho.

O espectro de absorção no infravermelho da quitina, mostrado apresenta bandas de absorção características de amidas, nas regiões de  $1662 \text{ cm}^{-1}$  - estiramento C=O conhecida como banda de amida I;  $1561 \text{ cm}^{-1}$  deformação N-H banda de amida II e  $1315 \text{ cm}^{-1}$  atribuída à deformação CO-NH e ao grupo  $\text{CH}_2$ , que acontecem à mesma frequência. A banda aguda a  $1377 \text{ cm}^{-1}$  é atribuída a deformação simétrica do  $\text{CH}_3$ . A banda em  $3261 \text{ cm}^{-1}$  é atribuída à vibração do estiramento N-H, e a observada em  $3436 \text{ cm}^{-1}$  ao estiramento hidroxila.

A técnica de espectroscopia no infravermelho [88] é útil para comprovar a hidrólise dos grupamentos acetila da estrutura quitina, através da redução da banda de estiramento

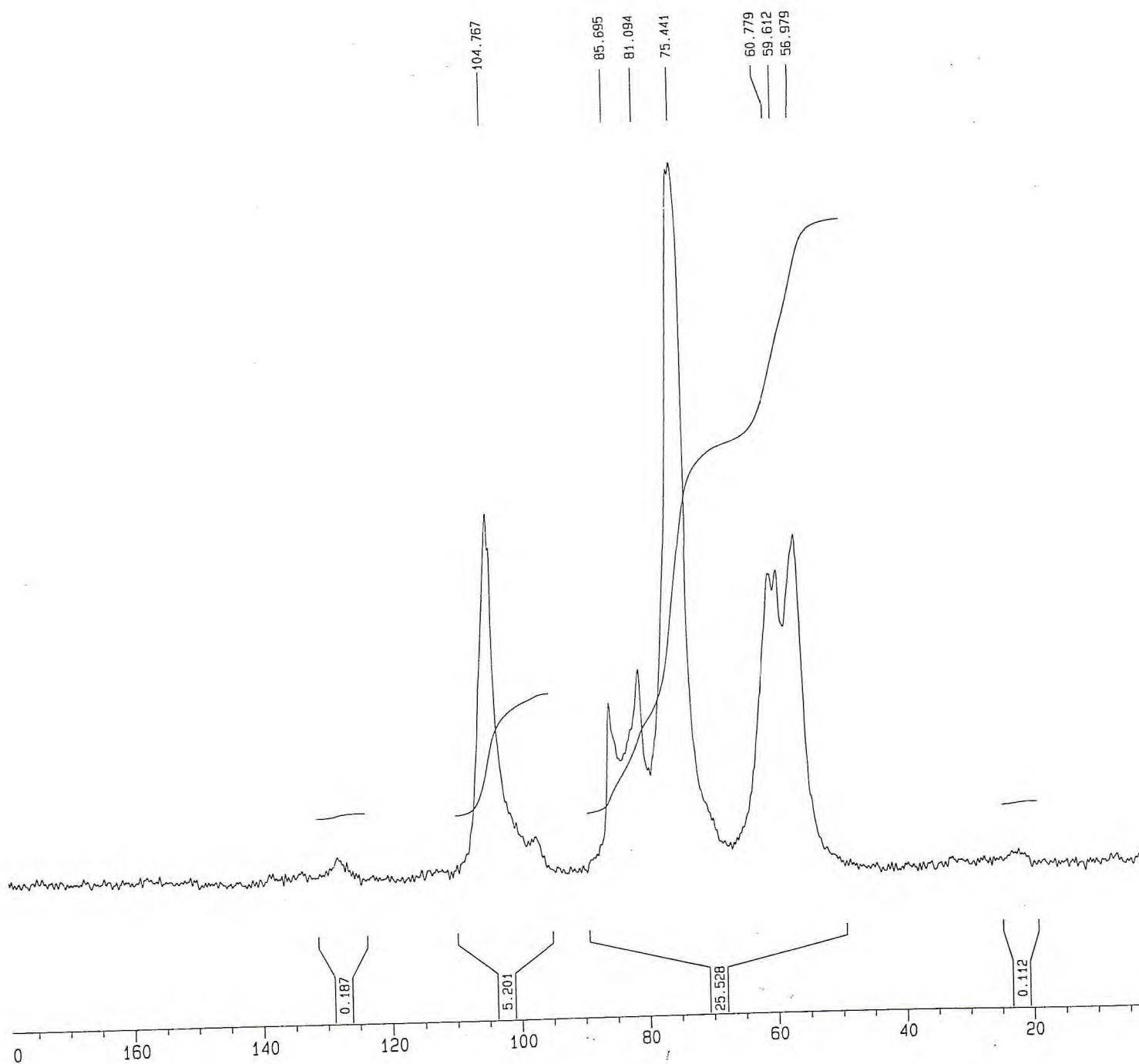


Figura 22 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS da quitosana BP TRADING



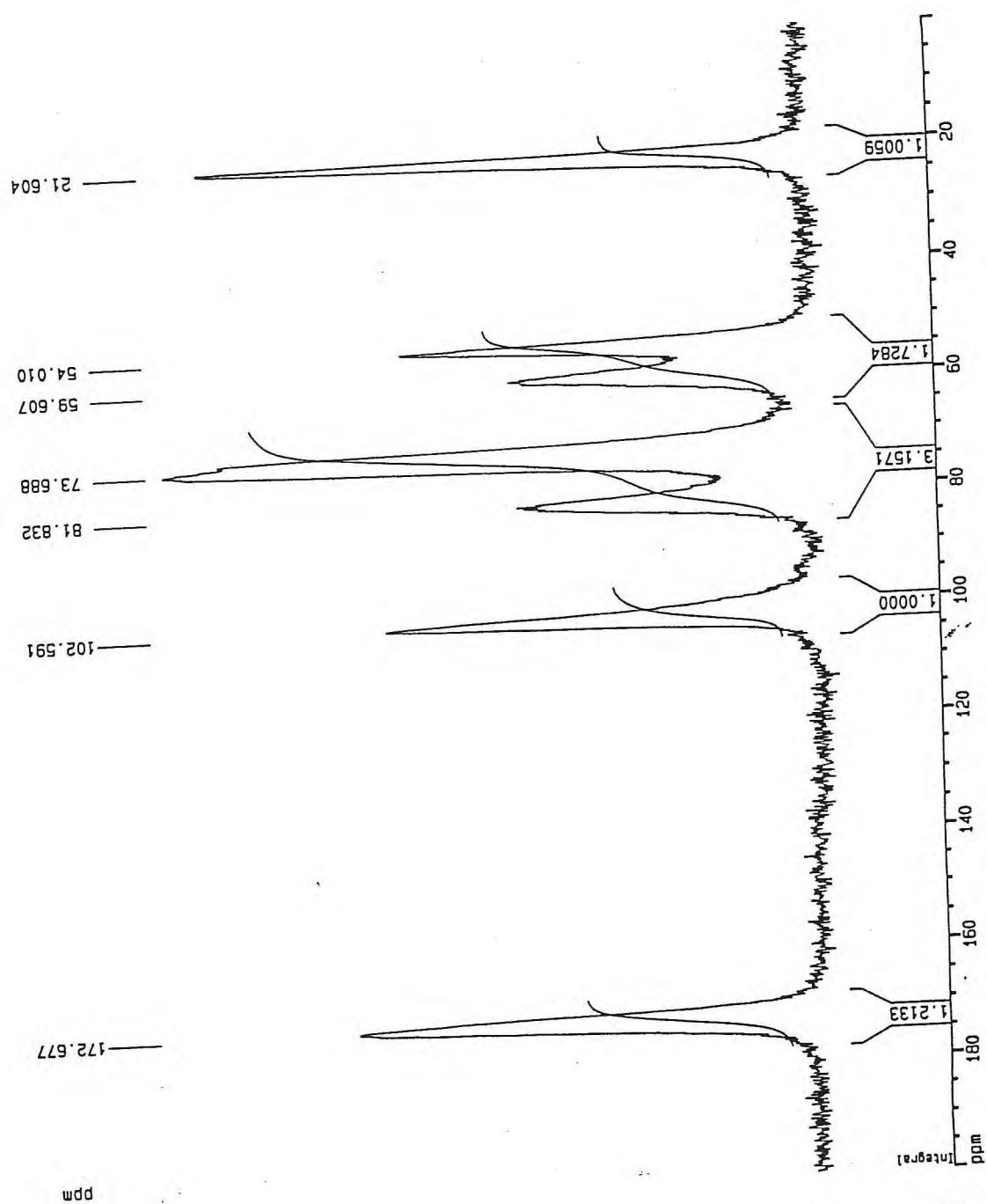


Figura 24 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitina 100% acetilada

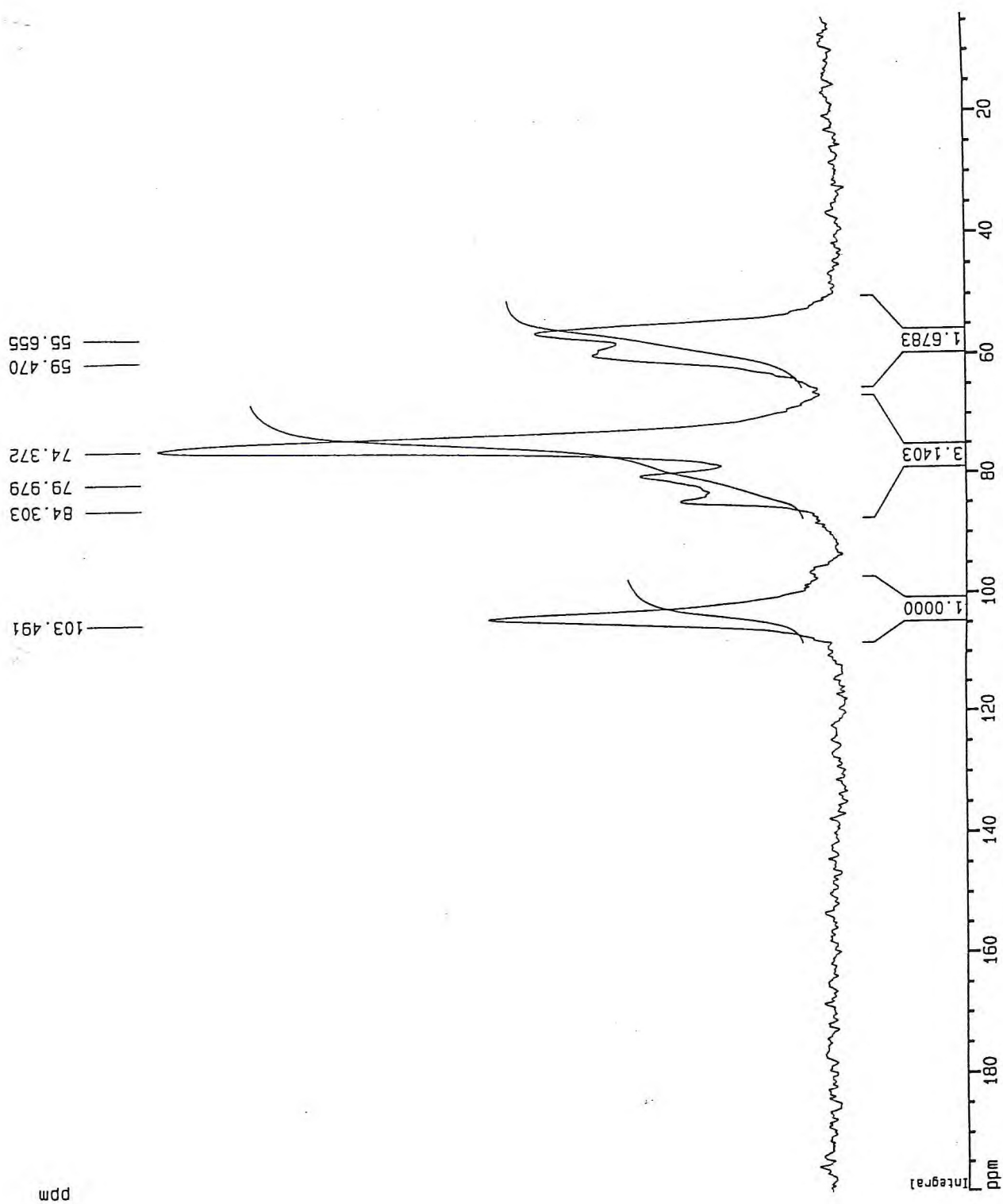


Figura 25 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 100% desacetilada

Figura 26 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 1

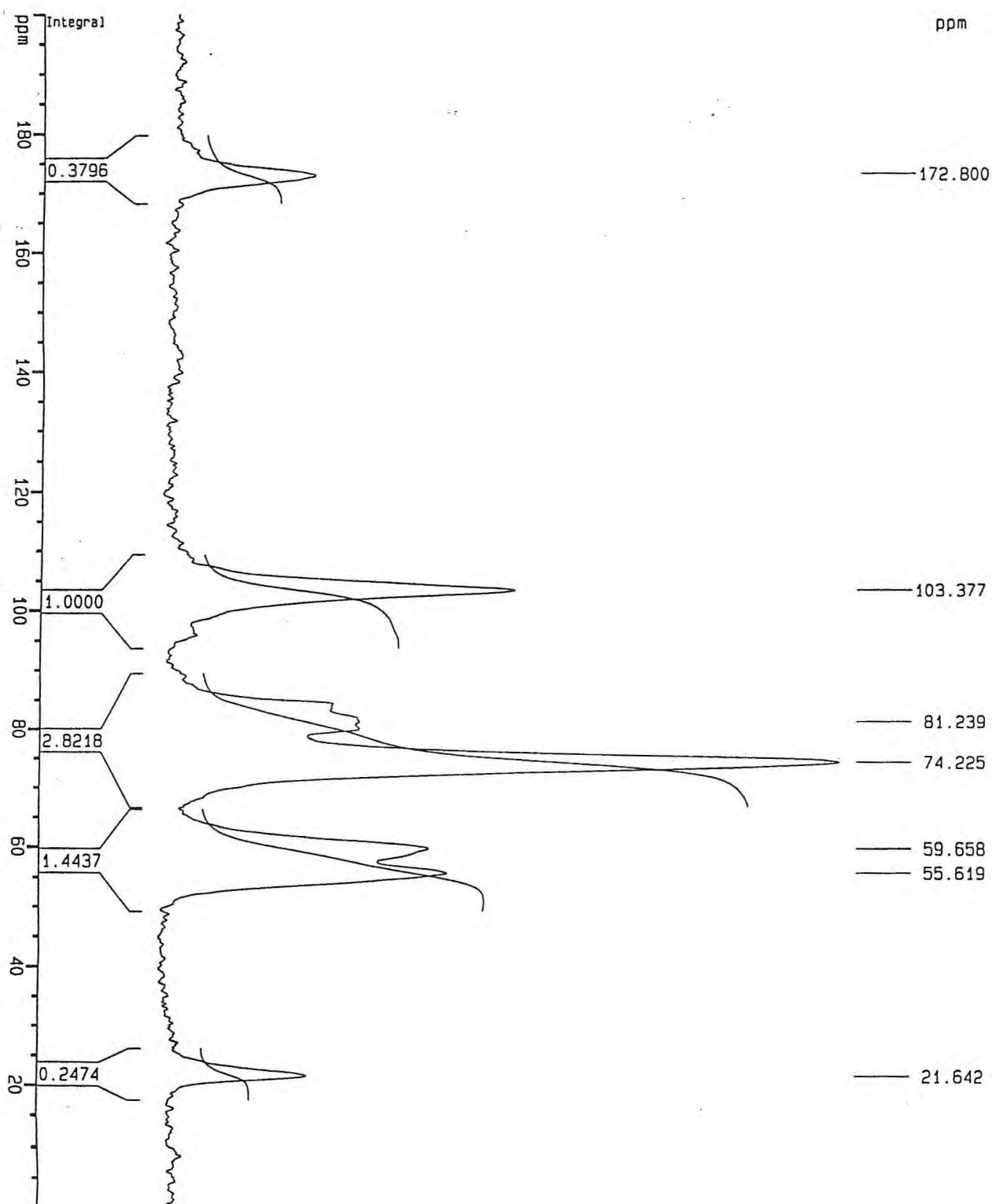




Figura 27 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 2

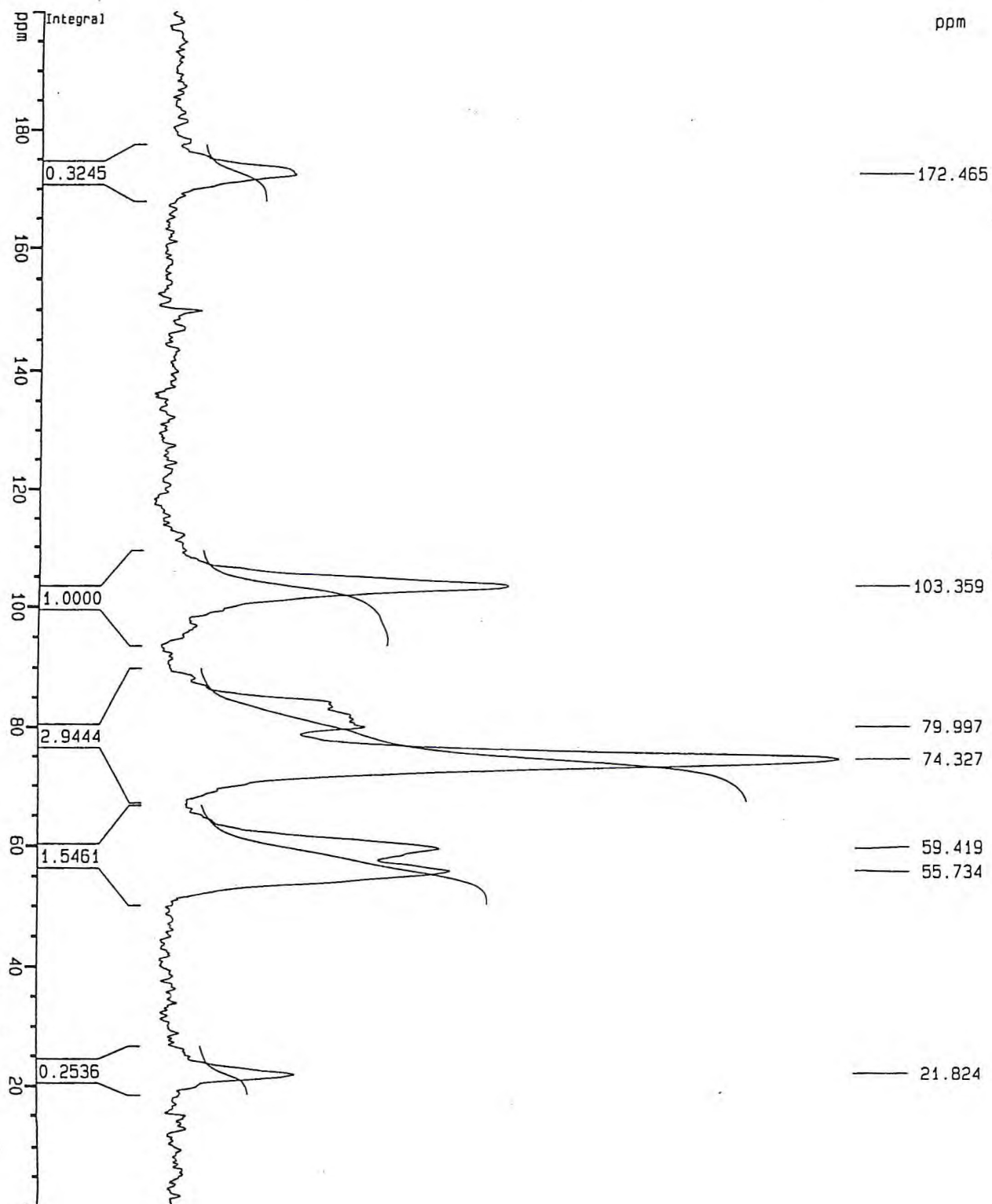


Figura 28- Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 3

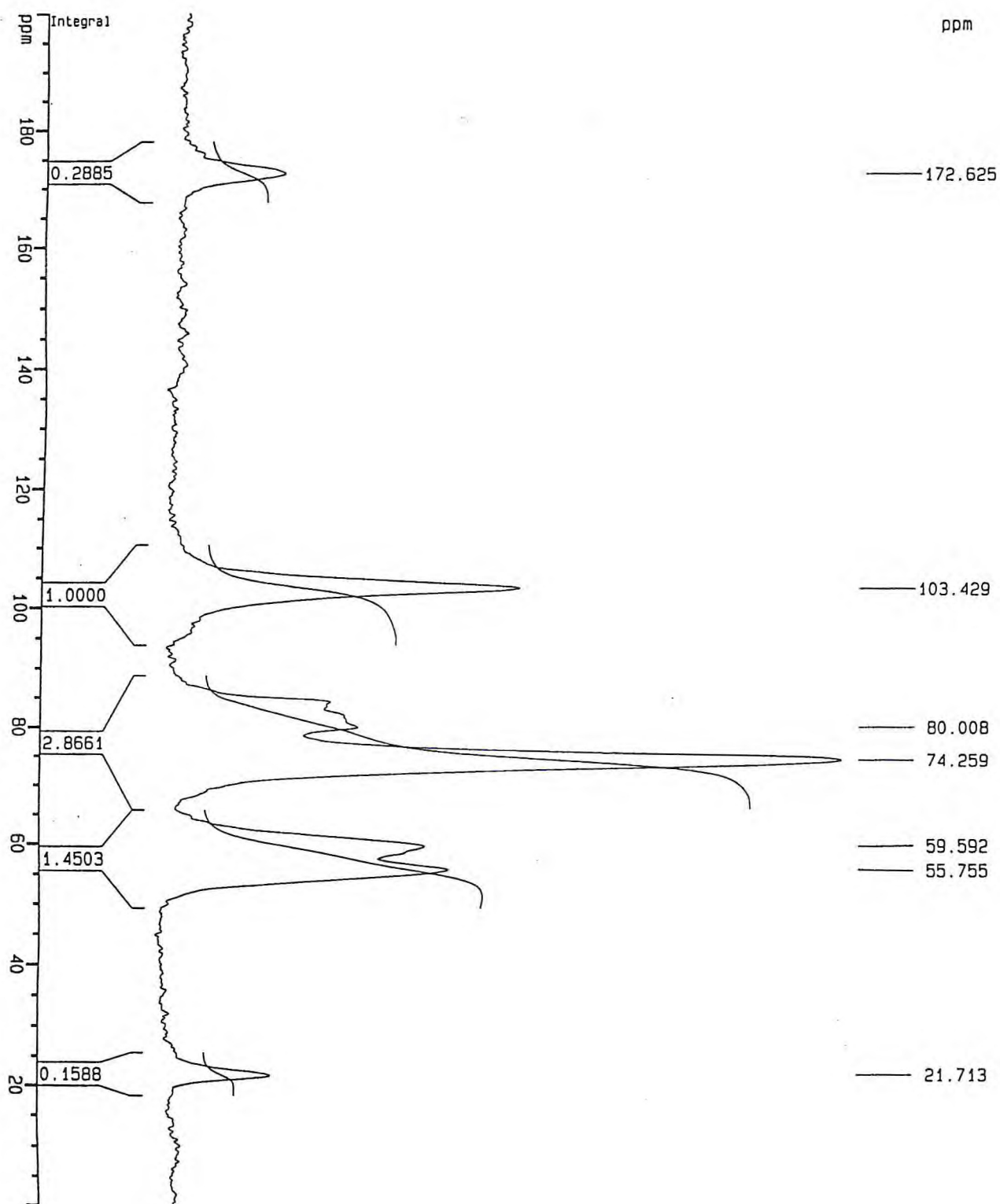


Figura 29 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 4

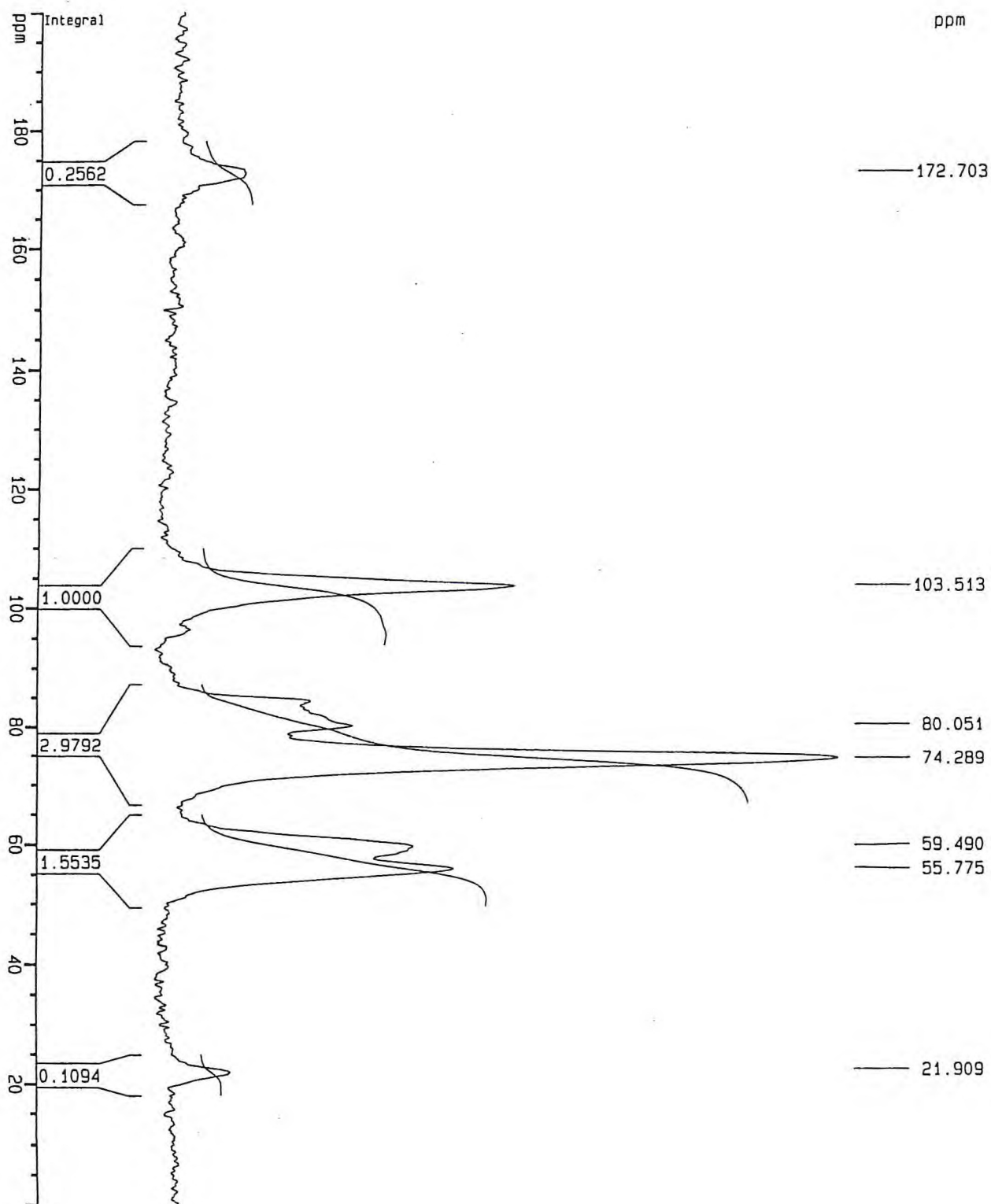
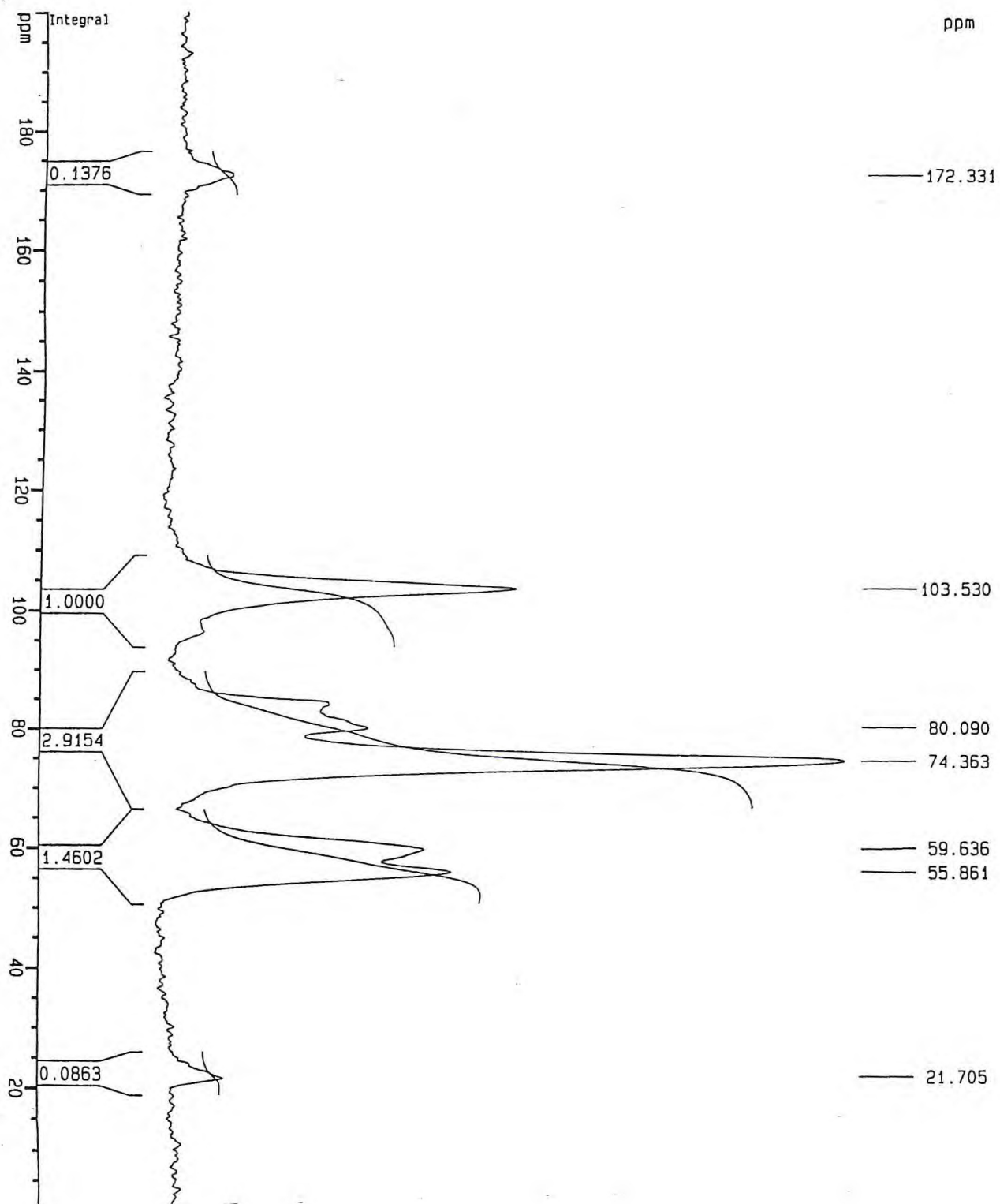




Figura 30 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 5



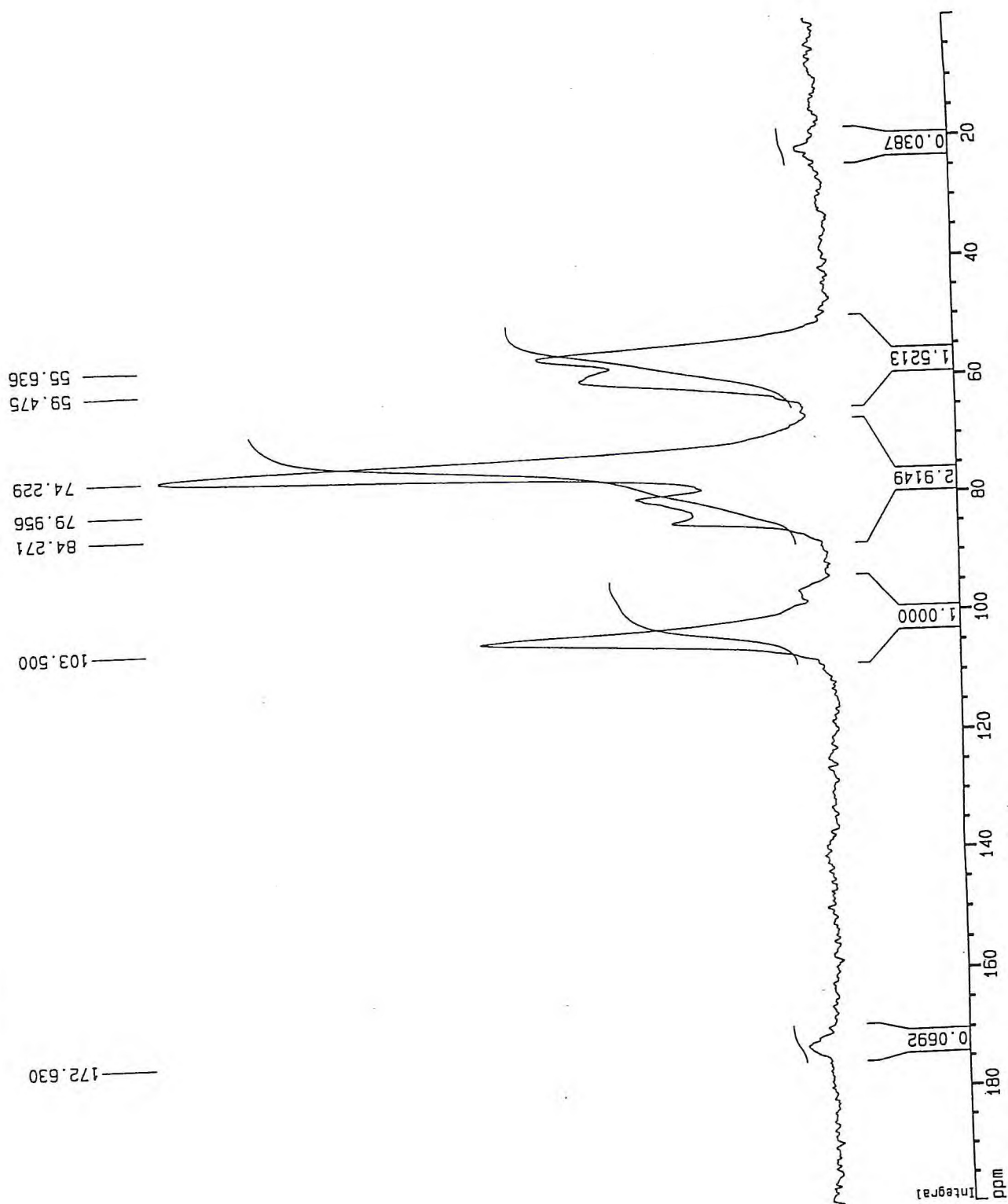
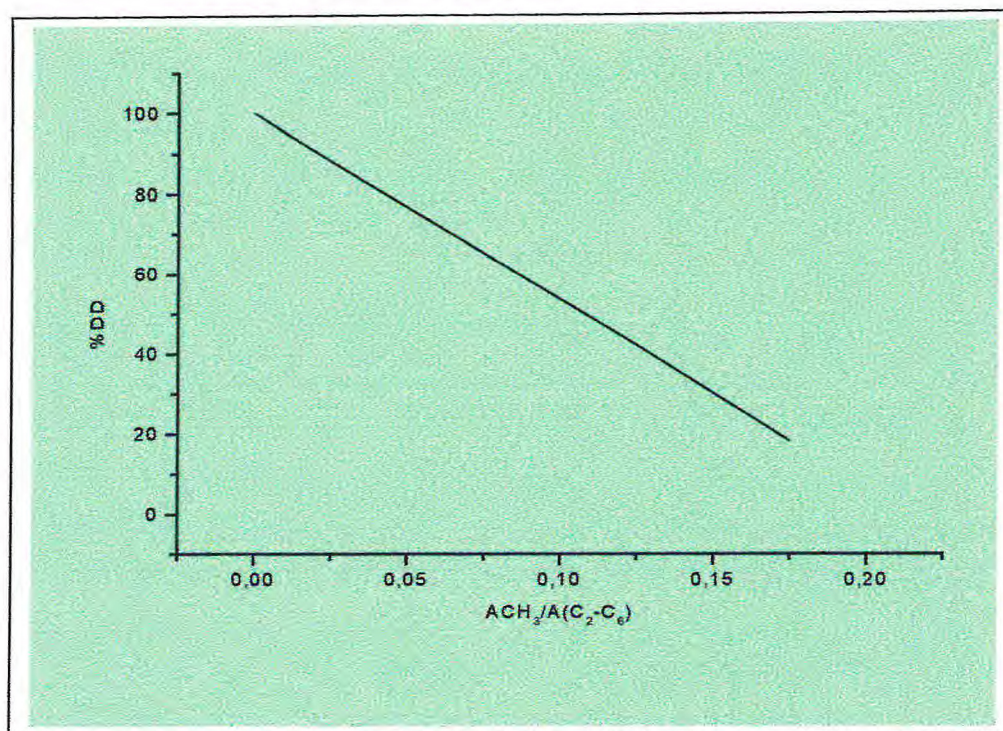


Figura 31 - Espectro de RMN CP/MAS  $^{13}\text{C}$  da quitosana 6



**Figura 32 – Gráfico do grau de desacetilação**



## 8.2 – OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DE QUITOSANA

Reações do grupo amina da quitosana com ácidos carboxílicos e com grupos carbonilas foram reportados nesse trabalho, desta forma optou-se fazer a síntese de alguns N-acil quitosanas a partir de ácidos graxos obtidos do óleo fixo de mamona abundante em nossa região e a síntese de N-alquil derivados usando-se aldeídos (citrinal e citronelal) obtidos de óleos essenciais também obtidos na nossa região, tornando atraente a possibilidade de se usar matéria prima regional na obtenção de novas substâncias que possam ter uma aplicação.

As sínteses clássicas de N-acil-quitosanas relatadas nesse trabalho mostram que as mesmas são preparadas pela condensação do grupo amina da quitosana com um ácido carboxílico ou um anidrido de ácido. Quando a reação ocorre mediante o acoplamento do grupo amina da quitosana com um ácido carboxílico é necessário o uso de um agente acilante reativo, destacando-se aqui o uso de carbodiimidas as quais vêm sendo largamente aplicadas [89]. Estes ativantes funcionam como agente desidratante moderado, ácidos carboxílicos em O-aciluréias bastantes reativas. Esta reação se deve ao fato de que a quebra da ligação acil-oxigênio converte a dupla ligação carbono-nitrogênio da isouréia em um grupo carbonila mais estável. As O-acil uréias na presença de álcool ou amina, por exemplo, reagem para formar um éster ou uma amida respectivamente (fig. 39, pág. 95). A grande vantagem sintética no uso de carbodiimidas é a possibilidade de se trabalhar em soluções apróticas, não ácidas e não básicas. No entanto, a grande desvantagem é a possibilidade de formação de sub-produtos indesejáveis que na sua grande maioria dificulta o isolamento e purificação do produto principal, devido ao fato de que os mesmos algumas vezes apresentam propriedades bastante semelhantes. Por exemplo, produtos do rearranjo das O-acil-uréias são geralmente observados, juntamente com a presença de anidridos simétricos obtidos pela reação de uma segunda molécula de um ácido carboxílico com o complexo ativado. No caso de obtenção de complexos quirais, geralmente se observa a presença de racemização. Com o objetivo de facilitar o isolamento e purificação das amidas resultantes, fizemos o uso do clorohidrato 1-(-3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida pois esta substância apresenta a vantagem de gerar sub-produto solúvel em água facilitando o isolamento da amida desejada.

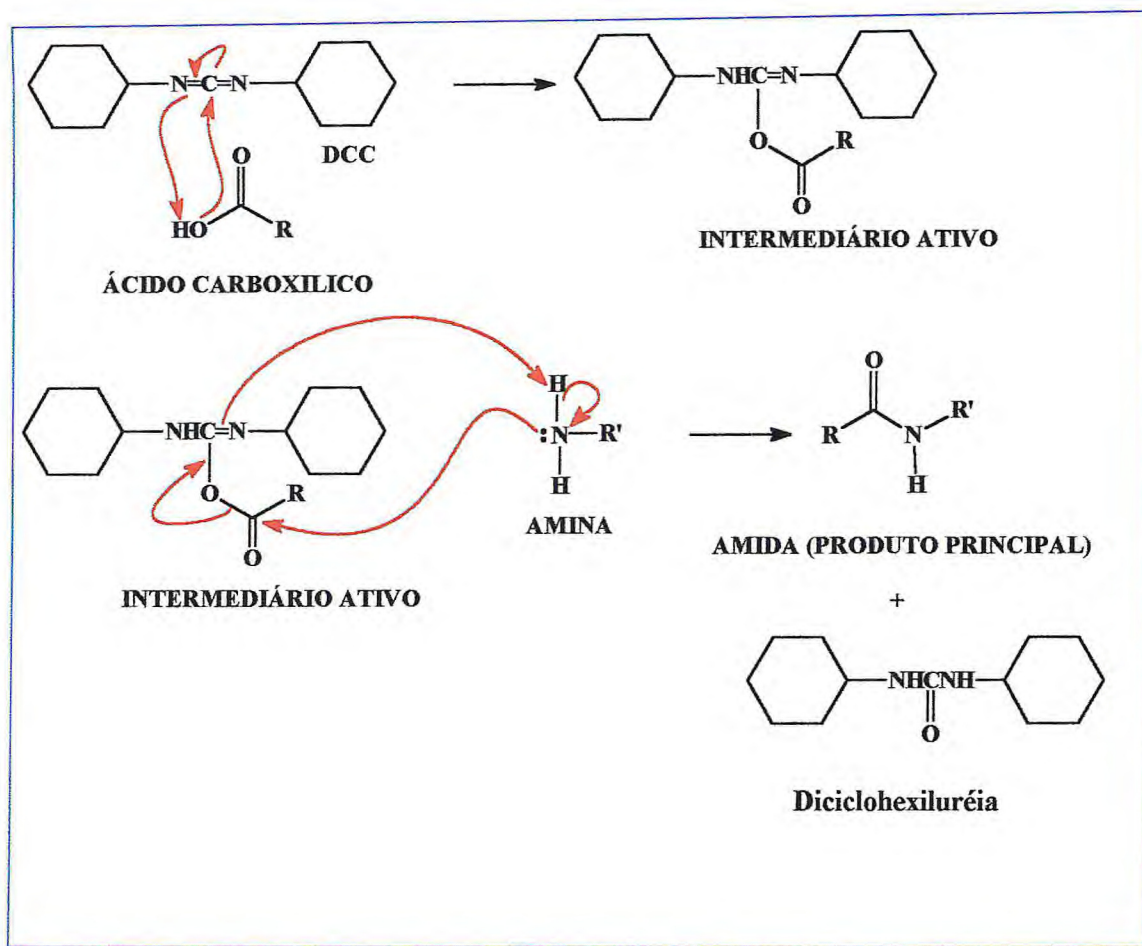
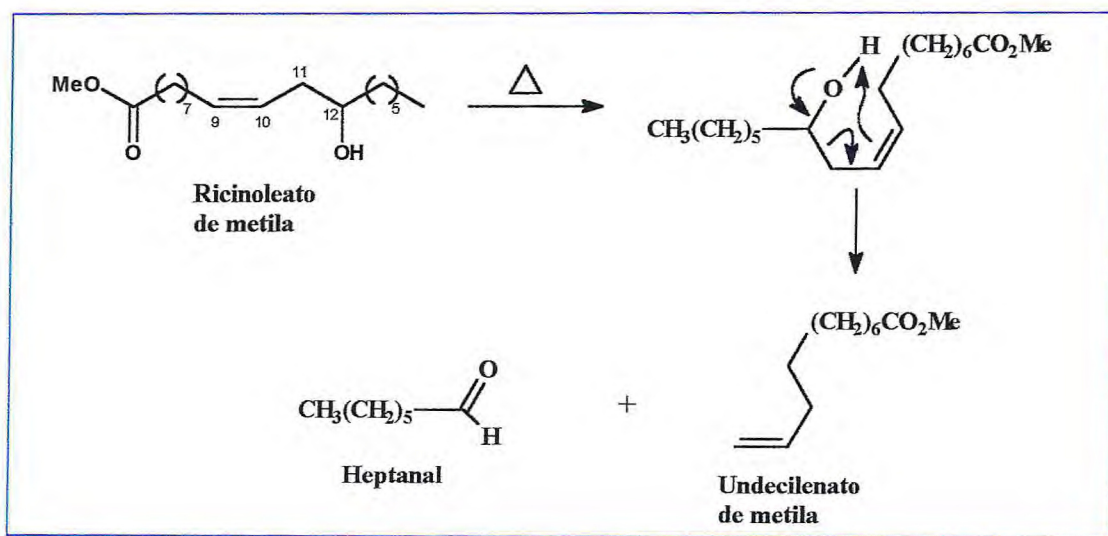


Figura 39 - Mecanismo de preparação de amidas a partir da ativação de carboxila com a diciclohexilcarbodiimida.

### 8.2.1 - UNDECILENATO DE METILA

O óleo de mamona ou óleo de rícino conhecido principalmente por seu uso industrial e purgativo caseiro, é obtido dos grãos da mamona, *Ricinus communis*, da família das Euphorbiaceas, que ocorre principalmente em países tropicais e subtropicais [90]. Este óleo é essencialmente um triglicerídeo, onde o ácido ricinoléico, oléico, linoléico, palmítico e esteárico são os principais constituintes encontrando-se em teores de 86%, 7%, 3%, 2% e 2% respectivamente.

O undecilenato de metila é obtido pelo método clássico de pirólise do ricinoleato de metila por um rearranjo tipo 1,5 como é mostrado na figura 40.



**Figura 40: Mecanismo de formação do undecilenato de metila.**

A análise do espectro de massas do undecilenato de metila (fig. 41, pág. 98) apresentou o pico do íon molecular  $\text{M}^{+}$  em 198 unidades de massa estando este dado de acordo com a fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ . O mesmo espectro apresentou ainda um fragmento de massa com razão massa/carga ( $m/z$ ) 167, correspondente a perda de 31 unidades de massa característica de fragmentação de ésteres metílicos.

No seu espectro de absorção na região do infravermelho (fig. 42, pág. 99) observou-se a presença de uma banda intensa em  $1741\text{ cm}^{-1}$



correspondente ao estiramento de carbonila de ésteres, assim como uma banda em  $2920\text{ cm}^{-1}$  proveniente de estiramento C-H. Também foi possível observar uma banda de menor intensidade em  $1641\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação dupla em olefinas.

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (fig. 43, pág. 100) foi observado um multipeto centrado em  $\delta\ 5,44$  correspondente ao próton olefínico H-10 e um multipeto em  $\delta\ 4,96$  correspondente aos prótons olefínicos H-11. Neste espectro foi possível ainda observar um singlete em  $\delta\ 3,58$  confirmando a presença de um grupo metoxila, um triplete centrado em  $\delta\ 2,23$  correspondente aos prótons H-2 e um sinal em  $\delta\ 1,93$  correspondente aos prótons H-9. O sinal referente aos carbonos metilênicos também foi observado em  $\delta\ 1,50$  e  $\delta\ 1,22$ .

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (fig. 44, pág. 100) totalmente desacoplado (BB), deste éster apresentou as esperadas 12 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$  sugerida pela espectrometria de massas. Neste espectro também foi possível observar um sinal em  $\delta\ 51,2$ , evidenciando a presença da metoxila, além de dois sinais em  $\delta\ 114,0$  e  $\delta\ 138,92$  correspondente aos carbonos olefínicos C-11 e C-10 respectivamente. Observou-se também um sinal em  $\delta\ 174,1$  referente a carbonila de ésteres.

Utilizando-se a técnica DEPT  $135^\circ$  (fig. 45, pág. 102) observou-se dois sinais de amplitudes positivas, um em  $\delta\ 51,2$  e outro em  $\delta\ 130,9$  correspondente aos carbonos da metoxila e ao C-H olefínico, respectivamente. Também foram observados nove sinais de amplitudes negativas em  $\delta\ 138,9$ ;  $\delta\ 33,9$ ;  $\delta\ 33,7$ ;  $\delta\ 29,1$ ;  $\delta\ 29,1$ ;  $\delta\ 29,0$ ;  $\delta\ 28,9$ ;  $\delta\ 28,7$ ;  $\delta\ 24,8$  correspondente aos carbonos C-11, C-2, C-9, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8.

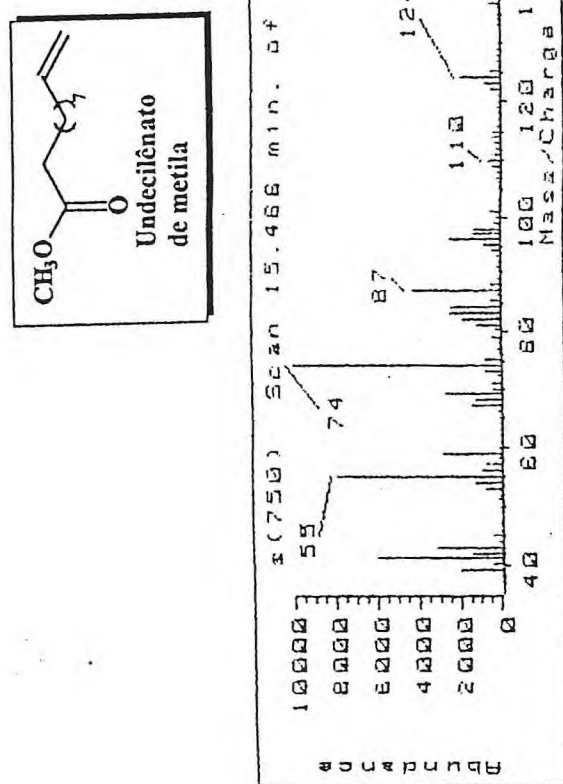


Figura 41 – Espectro de massas do undecilênato de metila

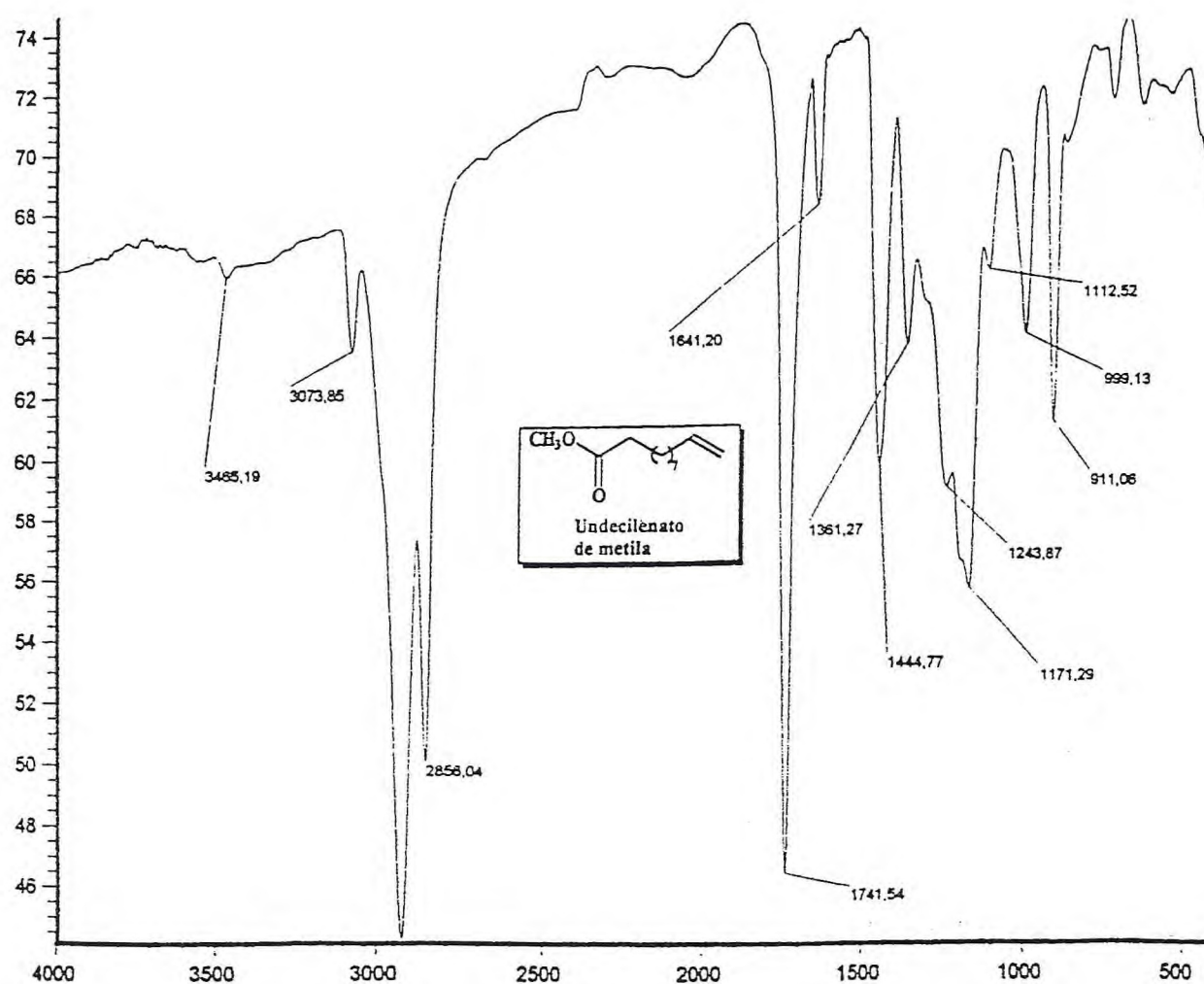


Figura 42 – Espectro de absorção na região do Infravermelho do undecilenato de metila





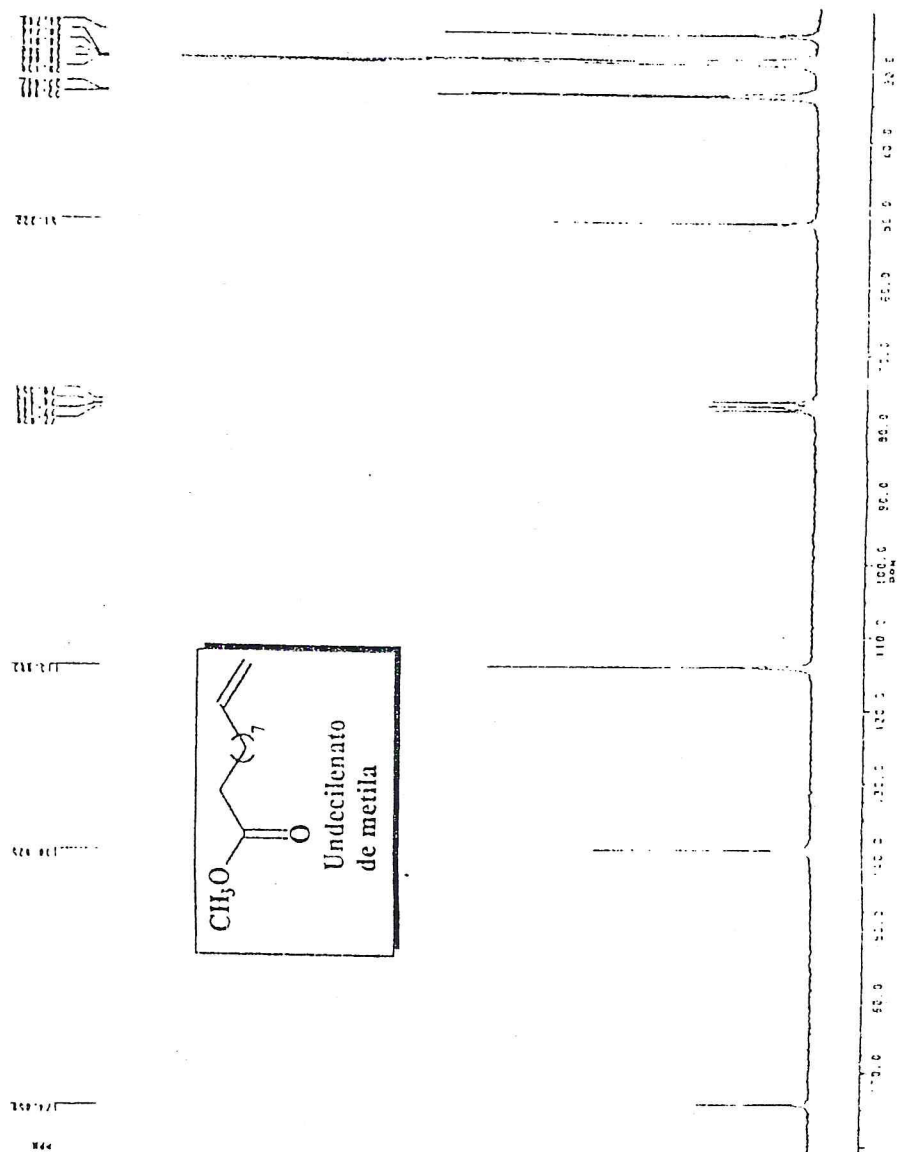


Figura 44 - Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (BB) do undecilenato de metila

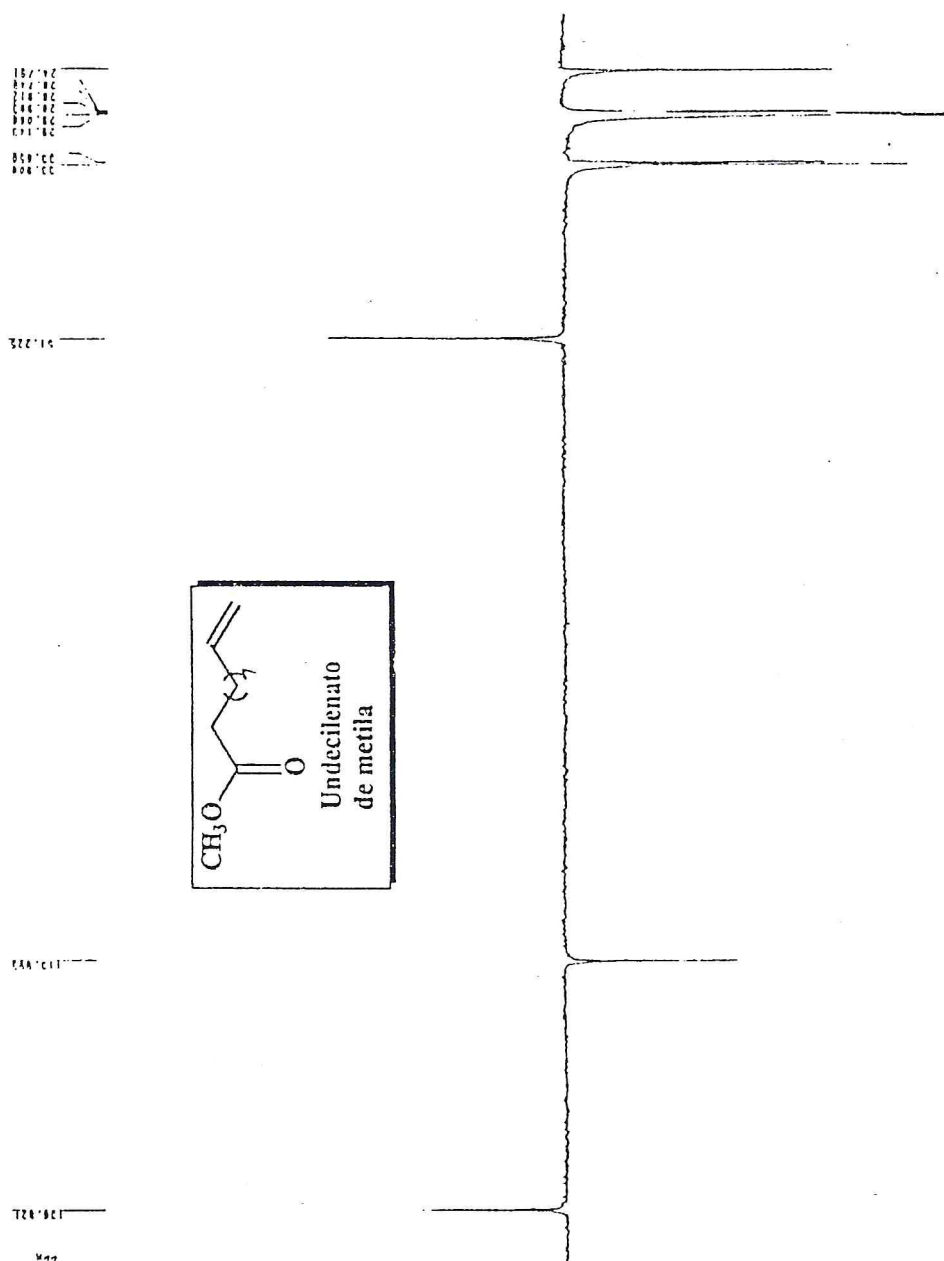
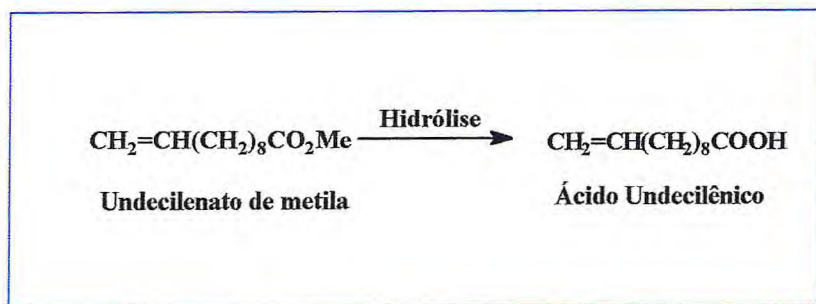


Figura 45 - Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono DEPT 135° do undecilenato de metila



### 8.2.2 - OBTENÇÃO DO ÁCIDO UNDECILÊNICO



**Figura 46: Obtenção do ácido undecilênico a partir do undecilenato de metila**

A hidrólise do undecilenato de metila foi feita com NaOH/MeOH à temperatura ambiente com um rendimento em torno de 85%. O ácido undecilênico assim obtido apresentou-se como um óleo límpido amarelado.

O espectro de massas do ácido undecilênico (fig. 47, pág. 105) apresentou o pico do íon molecular  $M^{+}$  com razão massa/carga 184 u.m.a estando este dado de acordo com a fórmula molecular  $C_{11}H_{20}O_2$ . Também se verificou um fragmento de massa com razão massa/carga (  $m/z$  ) 166 u.m.a correspondente a perda de 18 unidades de massa característica de compostos hidroxilados.

No espectro de absorção na região do infravermelho do mesmo ácido (fig. 48, pág. 106) observou-se a presença de uma banda larga e intensa entre  $3073\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de hidroxilas de ácidos carboxílicos, assim como uma banda intensa em  $1710\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de carbonila de ácido carboxílicos.

No seu espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (fig. 49, pág. 107), observou-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios da metoxila, assim como a presença de um multiplete centrado em  $\delta\ 5,72$  correspondente ao próton olefínico H-10. Além destas observou-se um multiplete em  $\delta\ 4,90$  referente aos prótons olefínicos H-11 e um sinal em  $\delta\ 10,73$  correspondente ao próton da hidroxila, assim como outras absorções.

No espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 totalmente desacoplado (BB) deste ácido (fig. 50, pág. 108) foi possível observar 11 linhas espectrais. Estando este dado de acordo com a fórmula molecular  $C_{11}H_{20}O_2$ . (PM = 184) proposta pela espectrometria de massas. O mesmo espectro apresentou ainda uma absorção em  $\delta$  180,5 correspondente a carbonila de ácidos.

Utilizando-se a técnica DEPT 135° (fig. 51, pág. 109), para determinação da multiplicidade observou-se 8 linhas espectrais de amplitudes positivas em  $\delta$  114,0;  $\delta$  34,1;  $\delta$  33,7;  $\delta$  29,2;  $\delta$  29,1;  $\delta$  29,0;  $\delta$  28,8;  $\delta$  24,6; correspondente aos carbonos C-11 (olefínico) e aos carbonos metilênicos C-2, C-9, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 respectivamente. Foi observada ainda uma linha de amplitude negativa em 139,0 correspondente ao carbono olefínico C-10, bem como a ausência da absorção em  $\delta$  51,2 do carbono do grupo metoxila do undecilenato de metila mostrando que a hidrólise foi completa.

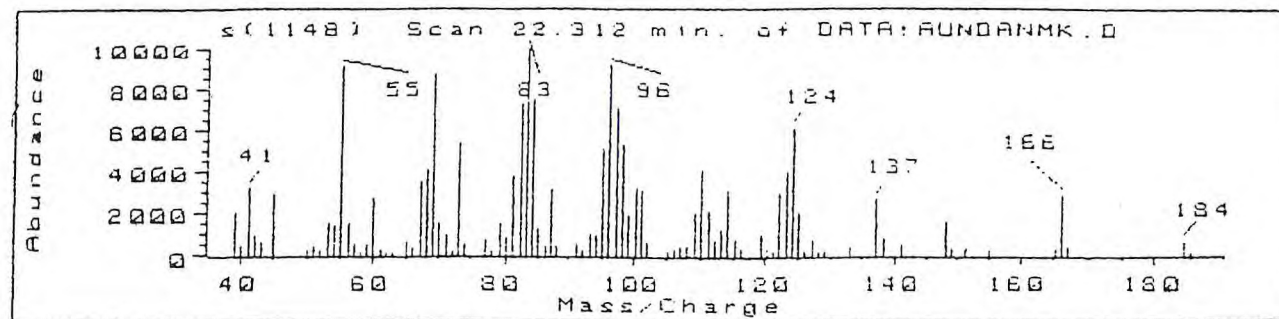


Figura 47 - Espectro de massas do ácido undecilênico



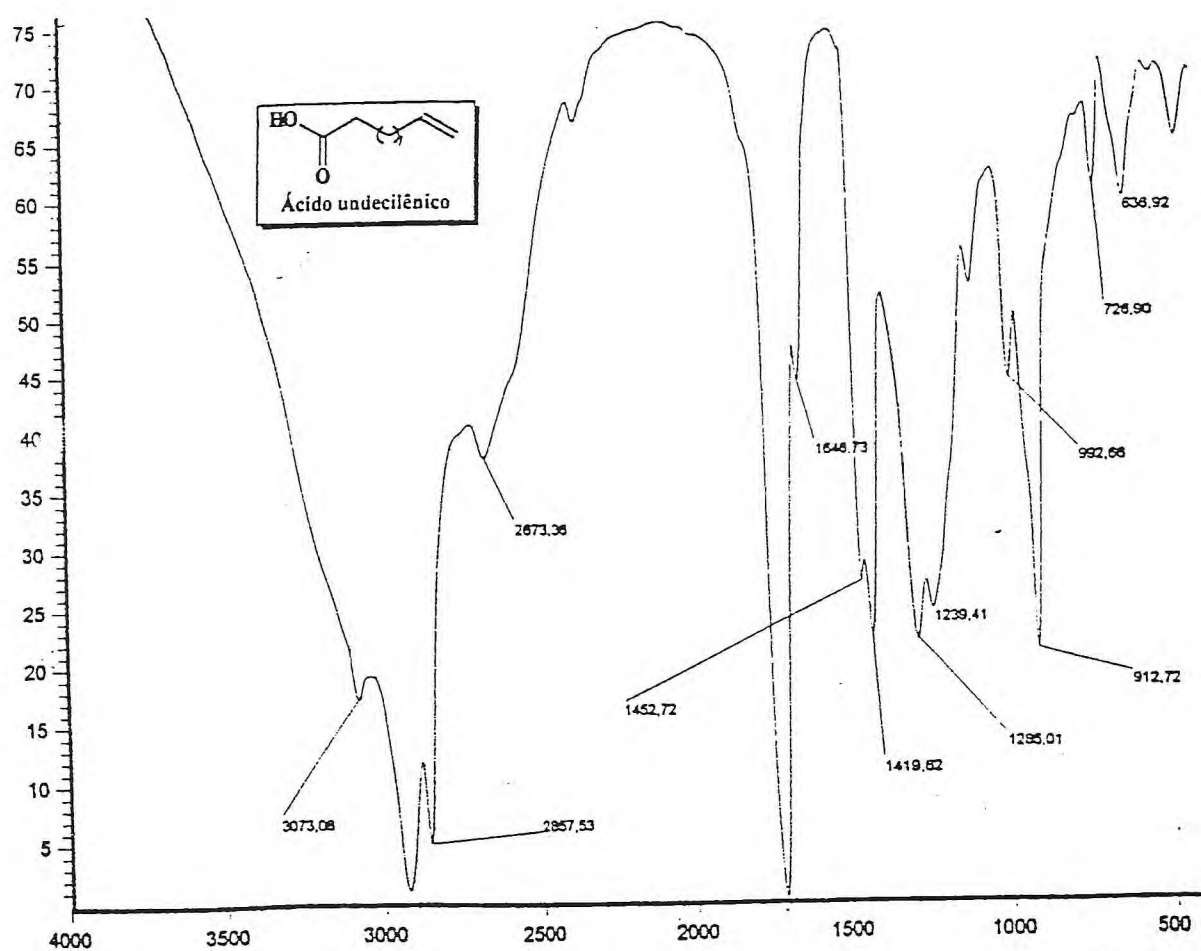


Figura 48 – Espectro de absorção na região do Infravermelho do ácido undecilênico

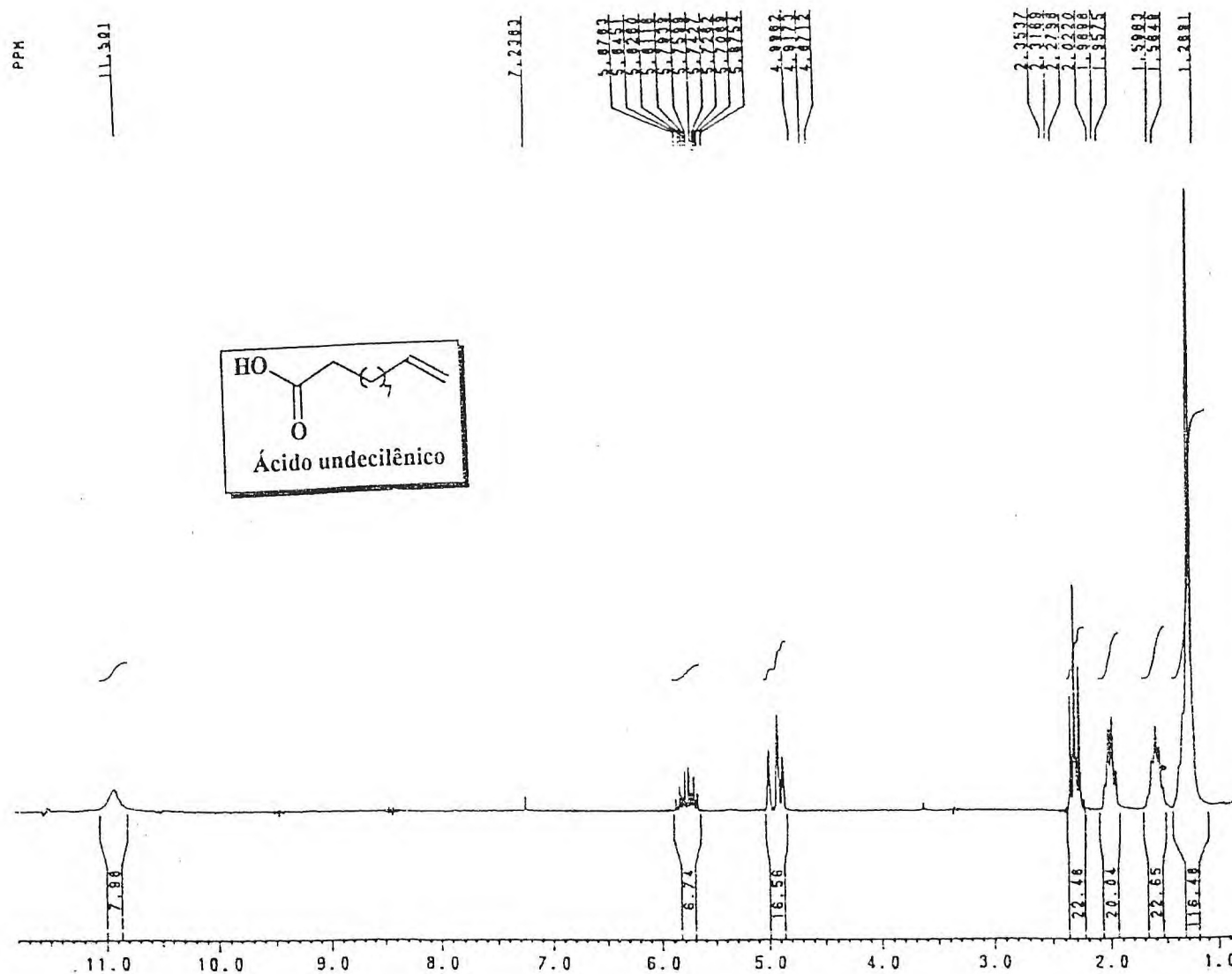


Figura 49 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio do ácido undecilênico

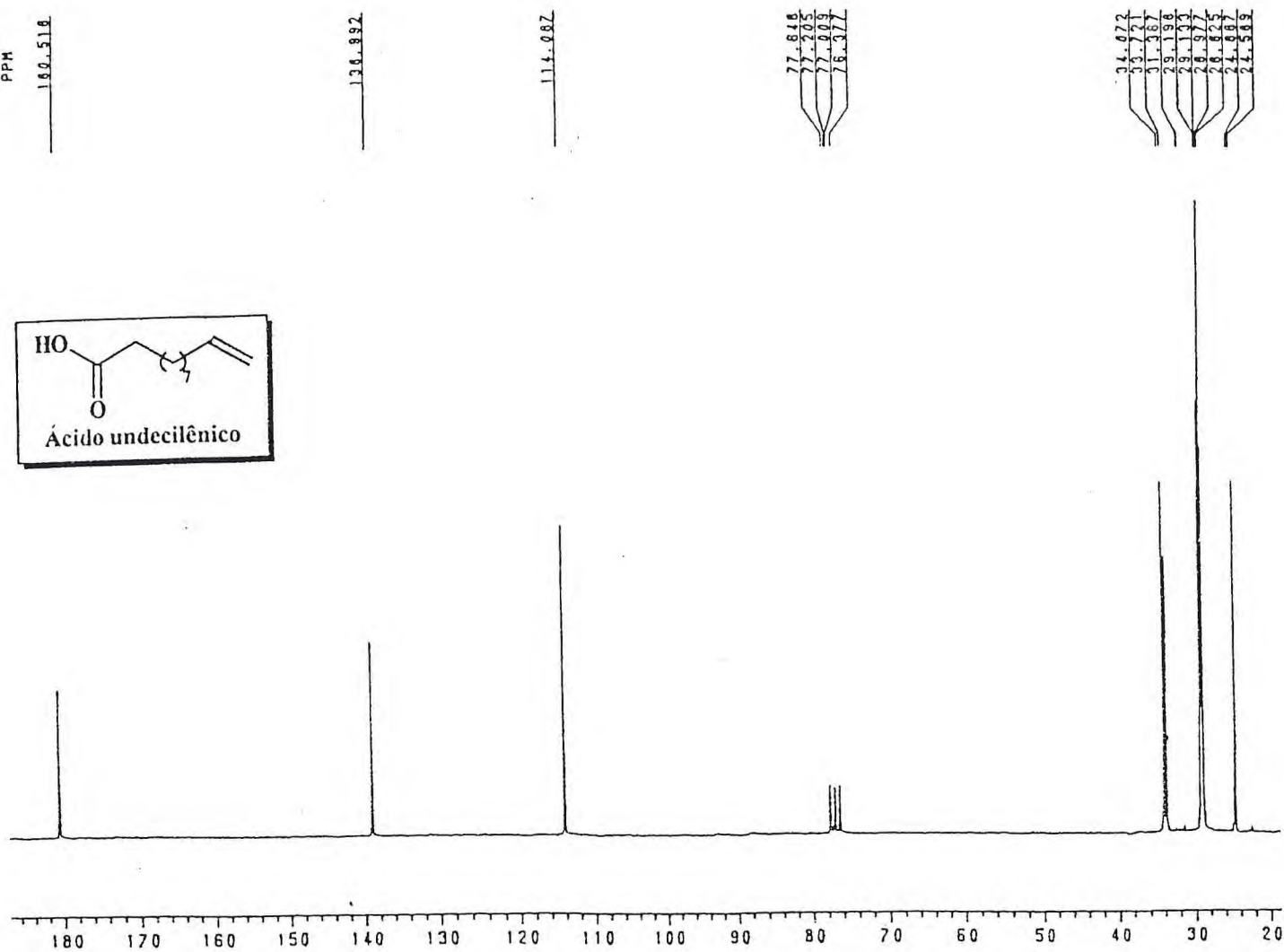
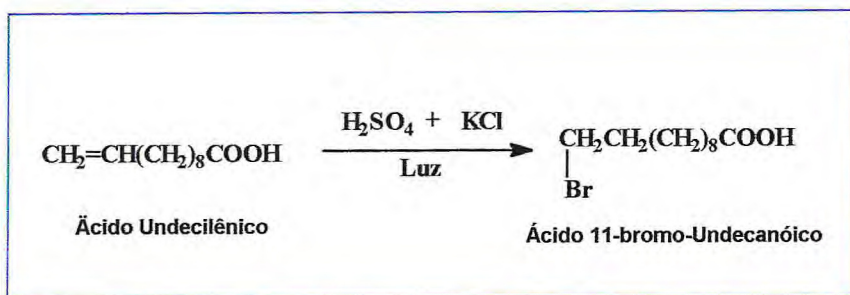


Figura 50 - Espectro de Ressonância Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (BB) do ácido undecilênico



### 8.2.3 - OBTENÇÃO DO ÁCIDO 11-BROMO -UNDECANÓICO



**Figura 52 : Obtenção do ácido 11-bromo undecanóico a partir do ácido undecilênico**

A obtenção do ácido 11-bromo-undecanóico foi feita com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e  $\text{KBr}$  na presença de luz à  $0^\circ \text{C}$  com um rendimento em torno de 95%. O ácido 11-bromo-undecanóico assim obtido apresentou-se como um sólido límpido branco.

No espectro de absorção na região do infravermelho do mesmo ácido (fig. 53, pág.111) observou-se a presença de uma banda larga e intensa entre  $3073 \text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de hidroxilas de ácidos carboxílicos, assim como uma banda intensa em  $1693 \text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de carbonila de ácido carboxílicos.

No espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 totalmente desacoplado (BB) deste ácido (fig. 54, pág 112) foi possível observar 11 linhas espectrais. Estando este dado de acordo com a fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Br}$ . O mesmo espectro apresentou ainda uma absorção em  $\delta 180,53$  correspondente a carbonila de ácidos e um sinal em  $\delta 34,04$  correspondente ao C-11 carbono ligado ao bromo. Observou-se ainda o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos olefinicos, o que indica que a reação de adição de bromo em presença de luz ocorreu com sucesso.

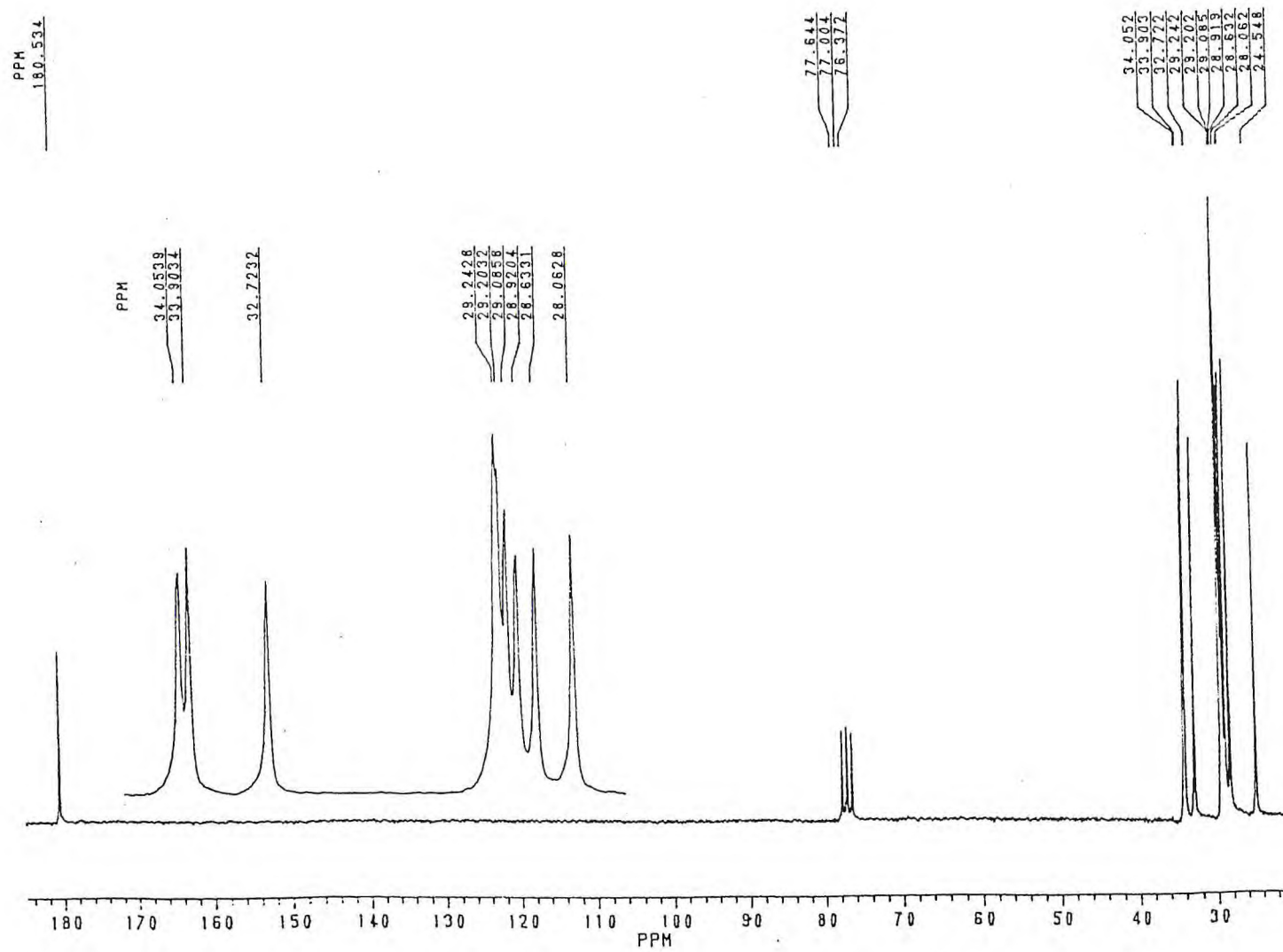


Figura 53 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 do ácido 11-bromo undecanóico

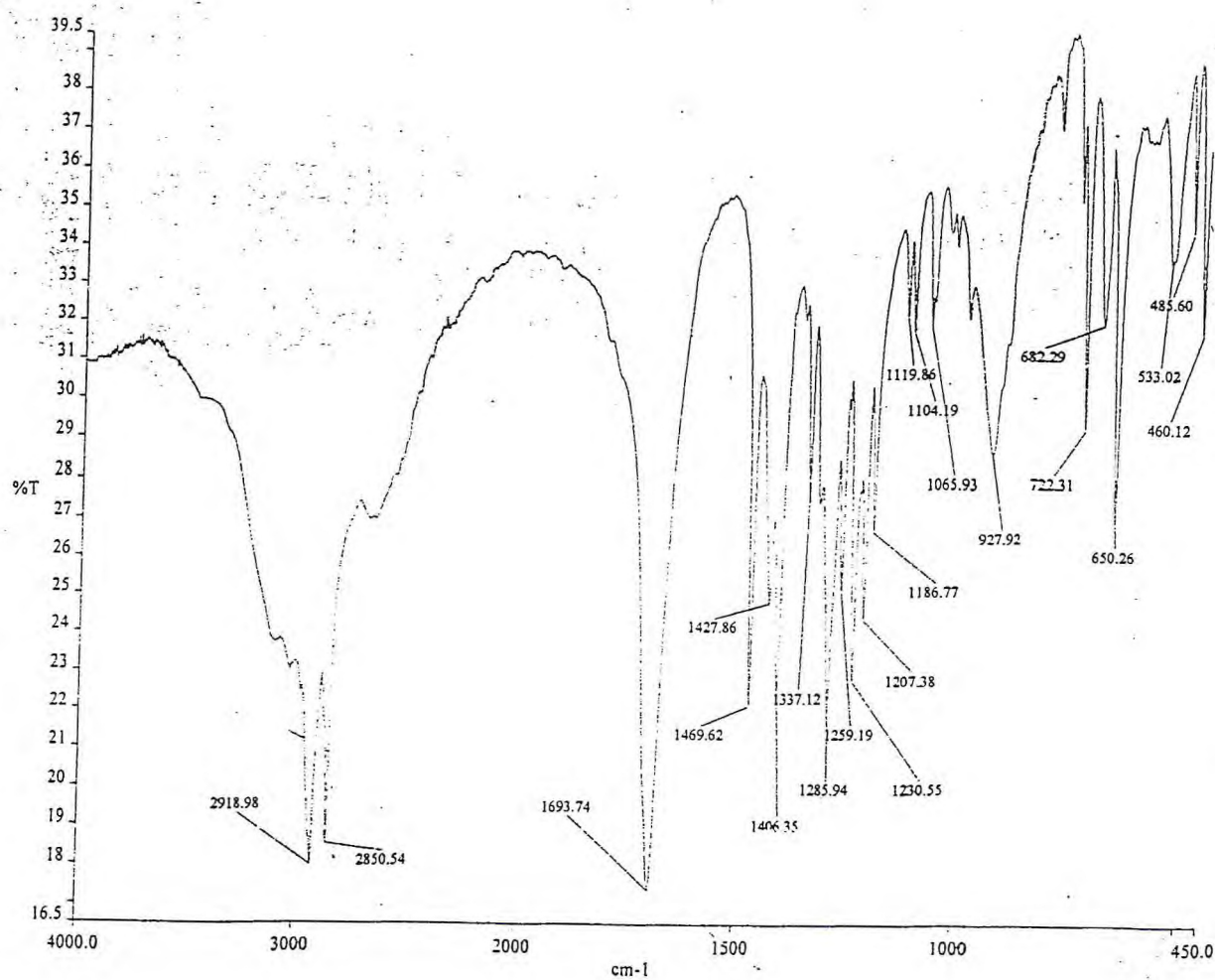
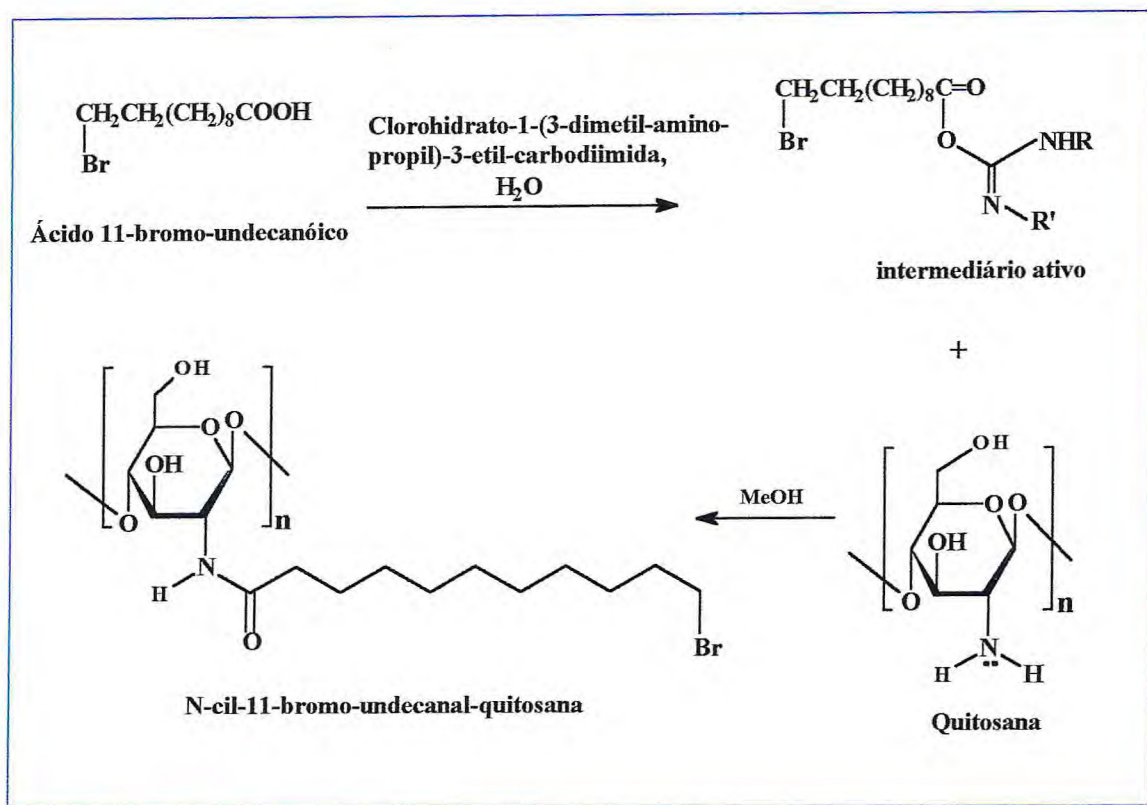


Figura 54 – Espectro de absorção na região do Infravermelho do ácido 11-bromo undecanóico



### 8.2.4 - OBTENÇÃO DA N-ACIL-11-BROMO-UNDECANAL-QUITOSANA



**Figura 55:** Esquema reacional de preparação da N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana

Neste trabalho apresentamos um novo derivado de quitosana (figura 55) obtido pela reação da quitosana com o ácido 11-bromo-undecanóico sob condições homogêneas, usando-se carbodiimida com agente acilante [89]. Nesta etapa do trabalho tivemos a intenção de reticular a quitosana através da reação da mesma com o grupo carbonila do intermediário ativo e deslocamento do bromo (substituição nucleofílica) também presente no intermediário ativo, entretanto a reação ocorreu apenas na carbonila não ocorrendo uma alquilação da amina, este fato deve ter ocorrido devido o pH do meio reacional.

O produto final mostrou-se assim insolúvel em diversos sistemas de solventes testados tais como: metanol, etanol, DMSO, éter etílico, acetona, devido a isso foi



caracterizado por RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido, os dados dos deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  estão ilustrados na tabela 18 e comparados com os deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  do ácido 11-bromo-undecanóico.

**Tabela 18: Dados espectrométricos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS do ácido 11-bromo-undecanóico e do N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana**

Ácido 11-bromo-undecanóico		N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana
	valores de $\delta$ (ppm) observados	valores de $\delta$ (ppm) observados
C-1	-	99,18
C-2	-	51,92
C-3,4,5	-	70,21-77,76
C-6	-	55,32
C=O	180,53	171,67
C-2'	33,90	51,92
C-3'	29,24	24,72-28,21
C-4'	29,20	"
C-5'	29,05	"
C-6'	28,92	"
C-7'	28,63	"
C-8'	29,20	"
C-9'	29,24	"
C-10'	32,73	"
C-11'	34,05	31,29

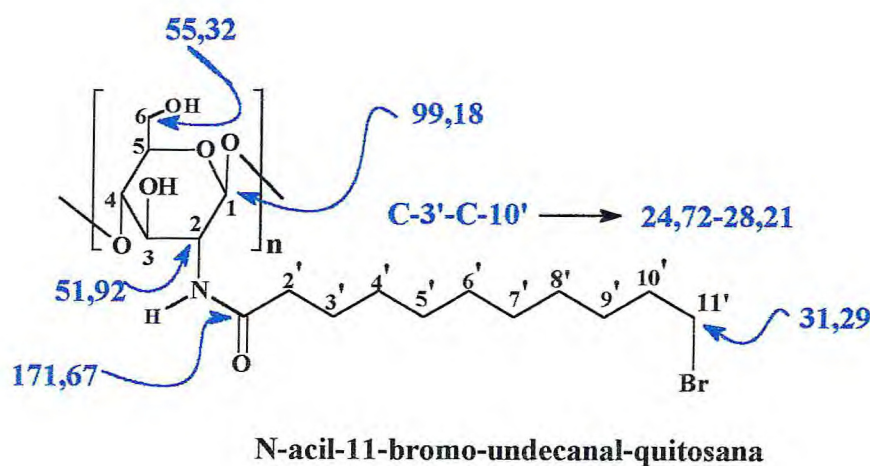
Os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  CP/MAS (fig. 57, pág. 116) mostrados na tabela 18 demonstra que os carbonos C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', apresentaram sinais largos indefinidos tornando uma difícil correlação com os deslocamentos. A presença



do sinal em  $\delta$  171,67 corresponde a carbonila da amida formada. Podemos observar ainda o sinal em  $\delta$  99,18 que se relaciona com o carbono anomérico do anel cetálico, os sinais em  $\delta$  51,92 e  $\delta$  55,32 correspondem aos carbonos C-2 e C-6 respectivamente. Os sinais em  $\delta$  70,21-77,26 são atribuídos aos carbonos C-3, C-4 e C-5 também do anel cetálico

O espectro na região do infravermelho (fig. 58, pág. 117) apresentou uma absorção em  $2927\text{ cm}^{-1}$  referente a estiramento de C-H, observou-se ainda uma banda em  $1639\text{ cm}^{-1}$  característica de estiramento de carbonílas de amidas, bem como uma banda em  $1553\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação de N-H. A banda em  $1421\text{ cm}^{-1}$  corresponde a carbono ligado a halogênio.

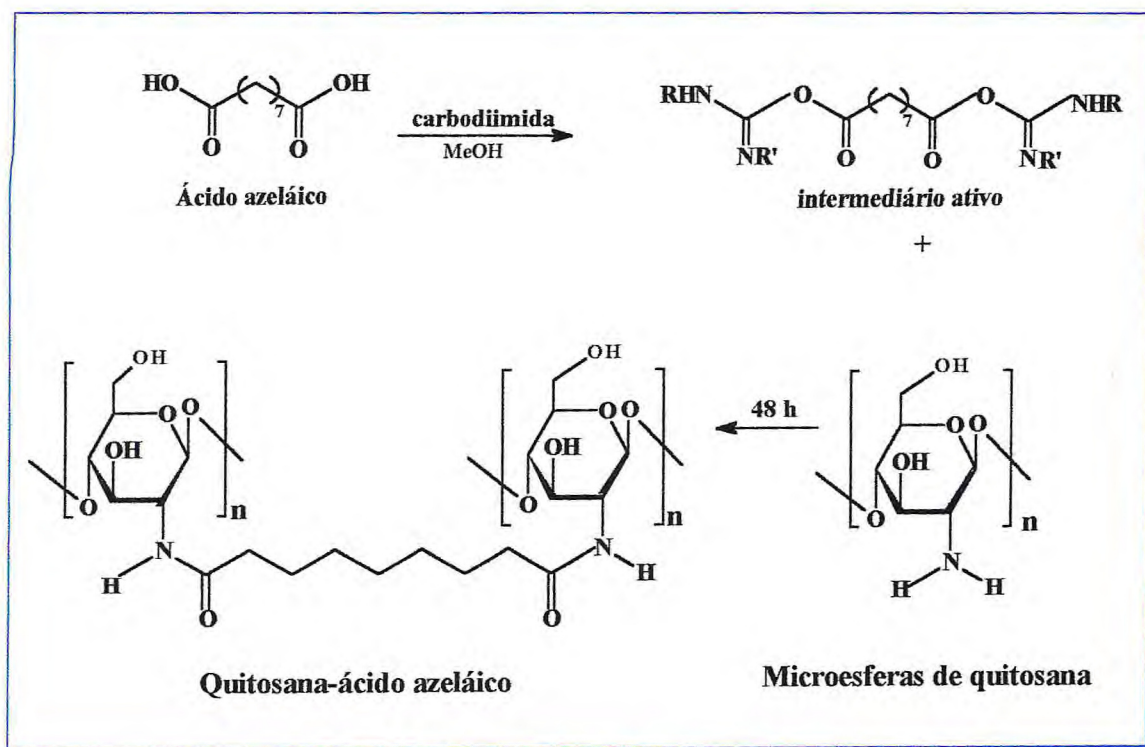
A figura 56 a seguir ilustra os principais deslocamentos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS para o N-acil-11-bromo-undecanal-quitosana.



**Figura 56: Principais deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS para o N-acil-11-bromo-undecanal- quitosana**



### 8.2.5 – OBTENÇÃO DA QUITOSANA MODIFICADA COM O ÁCIDO NONANEDIÓICO (ÁCIDO AZELÁICO)



**Figura 59: Esquema reacional de obtenção da quitosana modificada com o ácido nonanedióico**

Neste trabalho apresentamos um novo derivado de quitosana (figura 59) obtido pela reação da quitosana com o ácido nonanedióico ou ácido azelaico como também é denominado, usando-se carbodiimida com agente acilante. O ácido nonanedióico que recebe também a denominação de ácido azelaico é um ácido dicarboxílico de nove átomos de carbonos que se obtém pela reação de oxidação do ácido oléico (derivado do óleo de mamona) com ácido nítrico e que vem despertando crescente interesse pelas suas propriedades biológicas e aplicações terapêuticas [91]. O objetivo nesta etapa do trabalho é tornar o polímero insolúvel em meio ácido, com maior resistência mecânica, estabilidade química e que este polímero pudesse ser recuperado.



A reação foi realizada usando-se uma relação molar de 2:1 de quitosana para ácido azeláico e carbodiimida solúvel em água em excesso. O produto final mostrou-se insolúvel em diversos sistemas de solventes testados tais como: metanol, etanol, DMSO, éter etílico, acetona, devido a isso foi caracterizado por RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido (fig. 61, pág. 121) os dados dos deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  estão ilustrados na tabela 19 e comparados com os deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  do ácido azeláico.

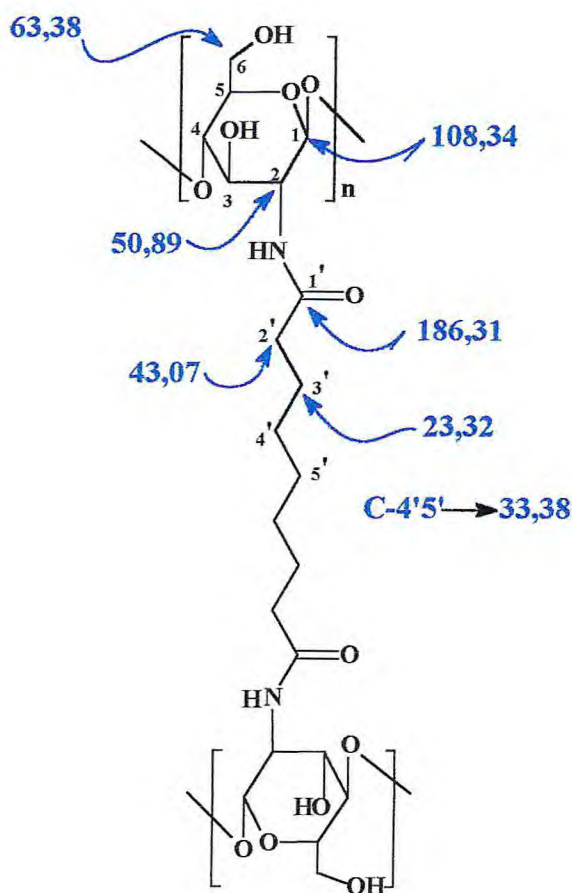
**Tabela 19: Dados espectrométricos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS do ácido azeláico e da QTS-AZ**

Ácido azeláico		QTS-AZ	
	valores de $\delta$ (ppm) observados		valores de $\delta$ (ppm) observados
C-1	-		108,34
C-2	-		50,89
C-3	-		82,42
C-4	-		82,42
C-5	-		82,42
C-6	-		63,38
C=O	177,78		186,31
C-2'	34,84		43,07
C-3'	25,92		23,32
C-4'	29,99		33,38
C-5'	29,99		33,38

Diante de tais resultados podemos constatar que a reação entre a quitosana e o ácido azeláico ocorreu apresentando bons resultados, e que possivelmente houve acoplamento nas duas carbonílas, o qual se justifica pela presença de uma única carbonila com um deslocamento químico em  $\delta$  186,31 bastante deslocado para uma carbonila de amida isto deve-se a tensão do polímero após sua reticulação com o ácido azeláico. O sinal em  $\delta$  108,34 correspondente ao carbono anomérico, um sinal largo em  $\delta$  82,42 provavelmente

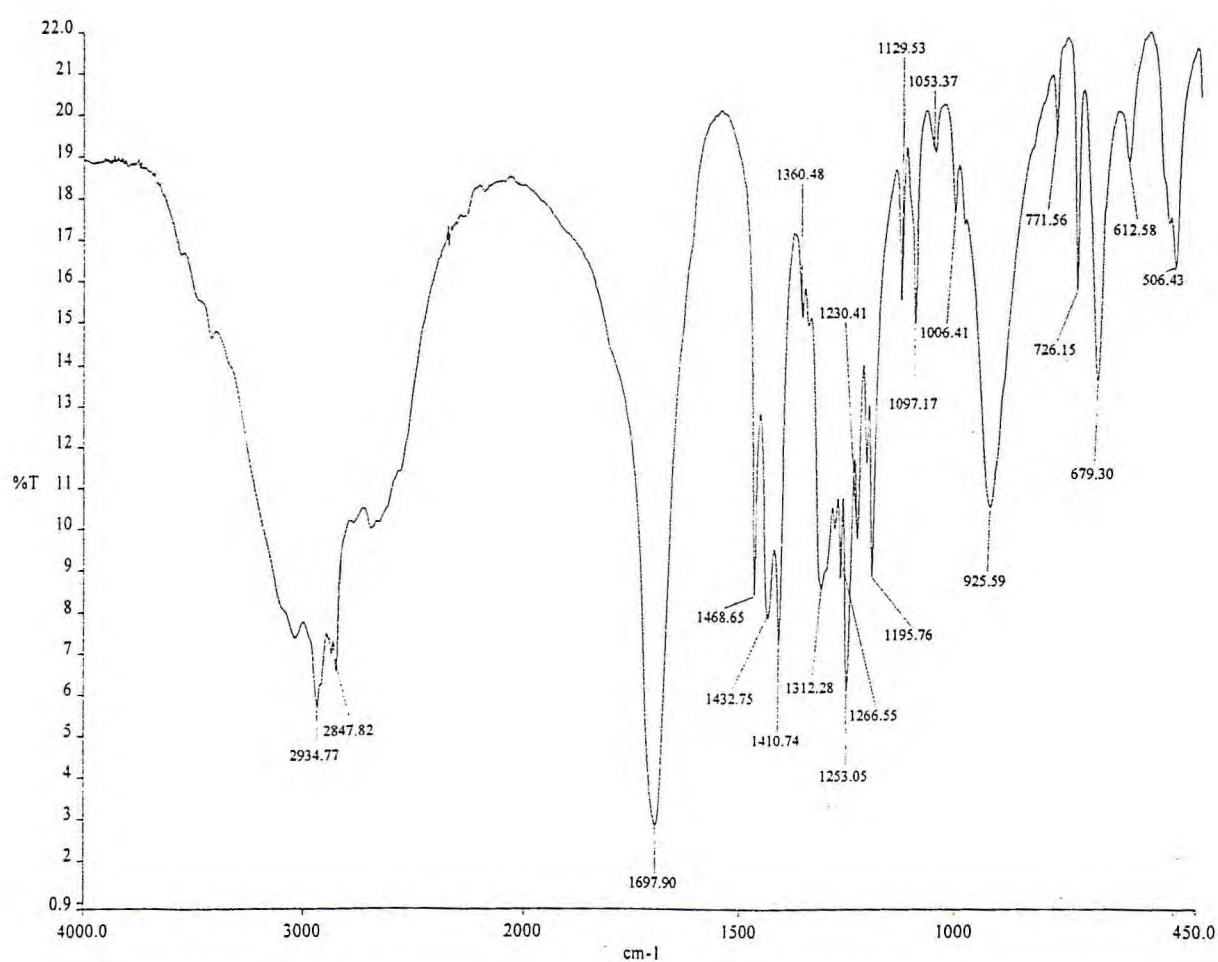
está relacionado aos carbonos C-3, C-4 e C-5 do anel cetálico onde podemos afirmar que se encontram em campo mais baixo do que no anel cetálico da quitosana. O sinal em  $\delta$  43,07 atribuímos ao carbono C-2 da cadeia lateral.

O espectro de absorção na região do infravermelho (fig. 62, pág. 122) apresenta uma banda intensa em  $1697\text{ cm}^{-1}$  referente a carbonila da amida, essa absorção um pouco mais elevada pode ser atribuída a não formação de ligações de hidrogênio devido o acoplamento ocorrido entre os grupos amins e o ácido carboxílico. A banda em  $2934\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao estiramento de C-H, da cadeia alquil. A banda em  $1312\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída a deformação -CO-NH.



**Figura 60: Principais deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS para o quitosana modificada com o ácido nonanedioico**





**Figura 62 – Espectro de absorção na região do Infravermelho da quitosana modificada com o ácido nonanedióico**

### 8.2.6 – OBTENÇÃO DA N-ETIL-QUITOSANA

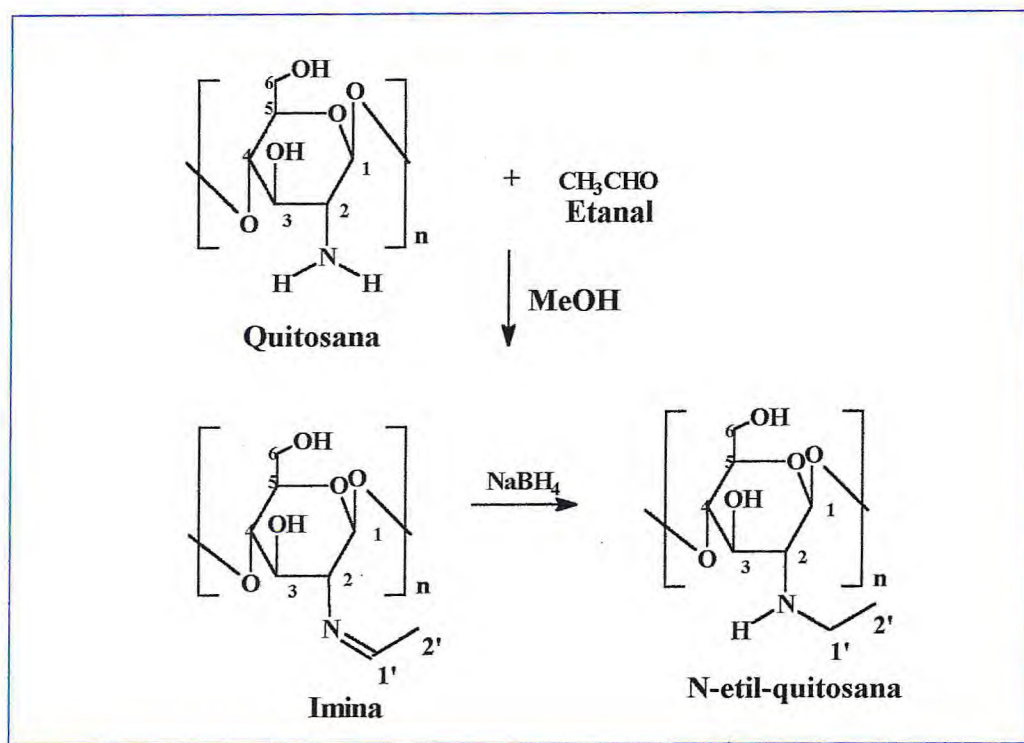


Figura 64: Esquema reacional de obtenção da N-etil-quitosana

Para obtenção dos derivados N-alquil, optou-se inicialmente pela tentativa de alquilação redutiva utilizando-se um aldeído de cadeia pequena e de fácil disponibilidade no laboratório o etanal. A reação ocorreu em meio homogêneo pela dissolução da quitosana em ácido clorídrico 0,1 M seguida da adição do etanal. Após a formação de um precipitado adicionou-se um agente redutor para obtenção da amina. O sólido branco obtido foi caracterizado por RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS pois o derivado mostrava-se insolúvel em solventes orgânicos usuais do laboratório.

Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS (fig. 66, pág. 126) estão descritos na tabela 20 mostram que o produto foi obtido com sucesso.

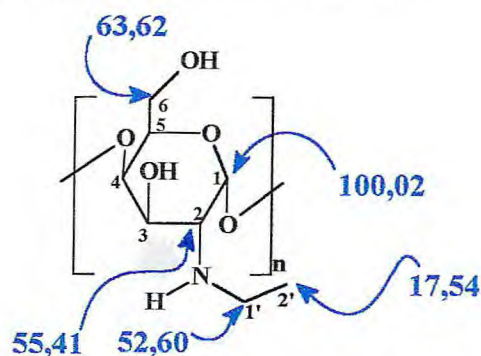
**Tabela 20: Dados espectrométricos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS no estado sólido da N-etil-quitosana**

N-etil-quitosan	
valores de $\delta$ (ppm) observados	
C-1	100,02
C-2	55,41
C-3,4,5	77,7370,26
C-6	63,62
C-1'	52,60
C-2'	17,54

Os sinais em  $\delta$  55,41 e  $\delta$  52,60 são referentes aos carbonos C-2 e C-1' ligados ao Nitrogênio no anel cetálico e da cadeia alquil respectivamente. O sinal em  $\delta$  17,54 refere-se ao grupo metila da cadeia lateral comprovando que o derivado foi obtido.

O espectro de absorção na região do infravermelho (fig. 67, pág. 127) mostrou uma banda de intensidade média em  $1639\text{ cm}^{-1}$  correspondente a deformação angular de N-H, podemos observar ainda uma banda em  $3503\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H e uma banda em  $1420\text{ cm}^{-1}$  correspondente a deformação de C-O-H.

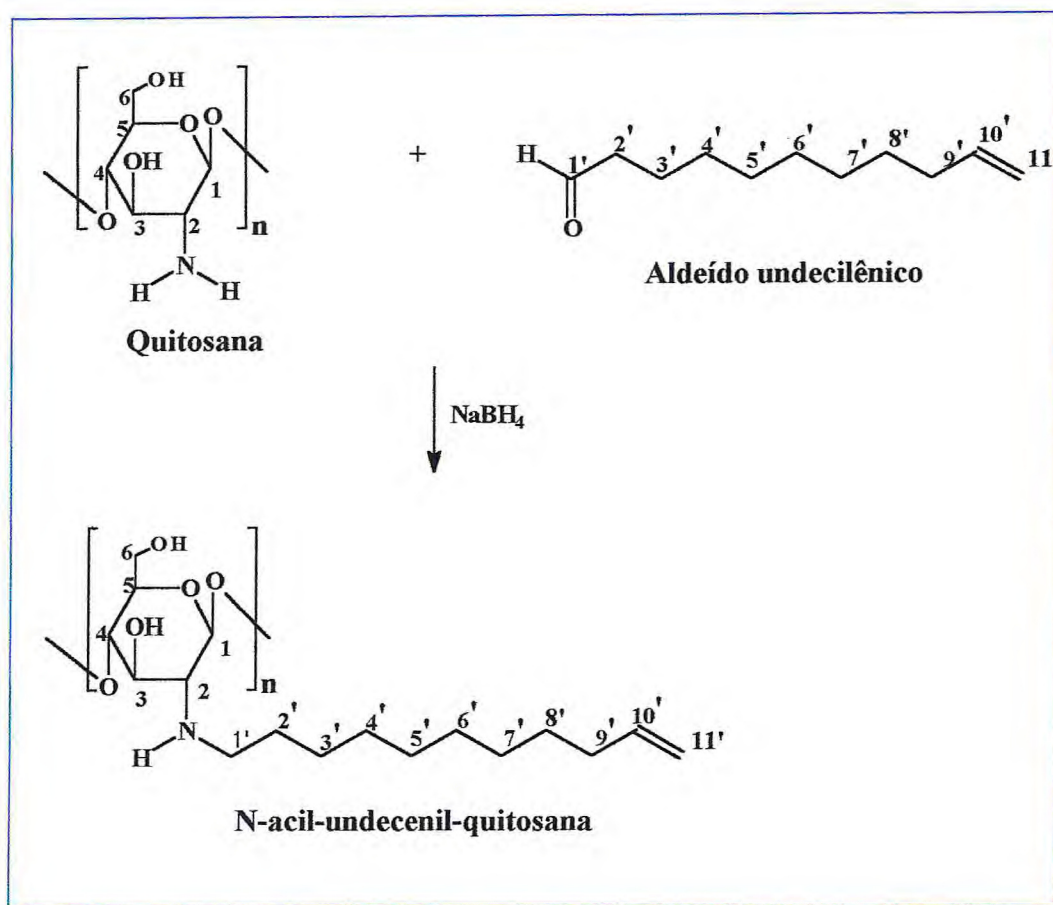
A literatura reporta a alquilação redutiva solubilizando a quitosana em ácido acético aquoso e adição de metanol para ocorrer uma maior dispersão da quitosana. Nesta reação a substituição do ácido acético pelo ácido clorídrico aquoso forneceu boa solubilização da quitosana obtendo-se o derivado com 90% de rendimento.



**Figura 65: Principais deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  CP/MAS para o N-etil-quitosana**



### 8.2.7 - OBTENÇÃO DO N-UNDECENIL-QUITOSANA



**Figura 68: Esquema reacional de obtenção do N-undecenil- quitosana**

Após a obtenção do derivado N-etil-quitosana optamos para fazer os derivados alquilados com cadeia lateral com um maior número de carbonos. O aldeído undecilênico nos pareceu uma boa poção para preparação destes derivados.

O N-undecenil-quitosana (figura 65) foi obtido pela reação da quitosana solúvel em ácido clorídrico 0,1 M com o aldeído undecilênico. A redução da imina formada foi realizada pela adição de  $\text{NaBH}_4$ . O produto final apresentou-se como um sólido branco insolúvel em vários sistemas de solventes testados tais como DMSO, MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

etc. Devido a essa difícil solubilidade foi caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS e por Infravermelho.

Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS (fig. 70, pág. 132) estão descritos na tabela 21 onde podemos observar os sinais referentes aos carbonos do anel cetálico e da cadeia alquil ligada a quitosana onde evidenciamos os seguintes sinais  $\delta$  102,96 relacionado ao carbono anomérico C-1, os sinais em  $\delta$  137,36 e  $\delta$  113,09 corresponde aos carbonos olefínicos C-10' e C-11' da cadeia undecilênica respectivamente. Observou-se nesse mesmo espectro um sinal largo em  $\delta$  58,28 referente aos carbonos C-2 e C-6 não diferindo no deslocamento. Os carbonos C-3, C-4 e C-5 com deslocamento entre  $\delta$  80,69-73,35 não diferem também no deslocamento.

O sinal em  $\delta$  169,85 refere-se a carbonila do grupo acetamido da quitosana não desacetilada totalmente.

No espectro de absorção na região do infravermelho (fig. 71, pág. 133) observou-se a presença de uma banda larga intensa entre  $3200\text{ cm}^{-1}$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de hidroxilas, uma banda em  $1641\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de carbonilas de amidas. Observou-se ainda uma banda em  $1561\text{ cm}^{-1}$  justificando a presença do grupamento vinila, bem como uma banda em  $1152\text{ cm}^{-1}$  para o estiramento C-O. A absorção em  $1402\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento  $-\text{C}=\text{C}$ .



**Tabela 21: Dados espectrométricos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS no estado sólido do N-undecenil-quitosana**

Ácido undecilênico		N- undecenil-quitosana	
	valores de $\delta$ (ppm) observados		valores de $\delta$ (ppm) observados
C-1	-		102,96
C-2,6	-		58,28
C-3,4,5	-		80,69-73,35
C=O	180,50		169,85
C-2'	34,10		58,28
C-3'	29,20		28,45-32,78
C-4'	29,10		"
C-5'	29,00		"
C-6'	28,80		"
C-7'	24,60		"
C-8'	29,00		"
C-9'	33,70		32,78
C-10'	139,00		137,36
C-11'	114,00		113,09



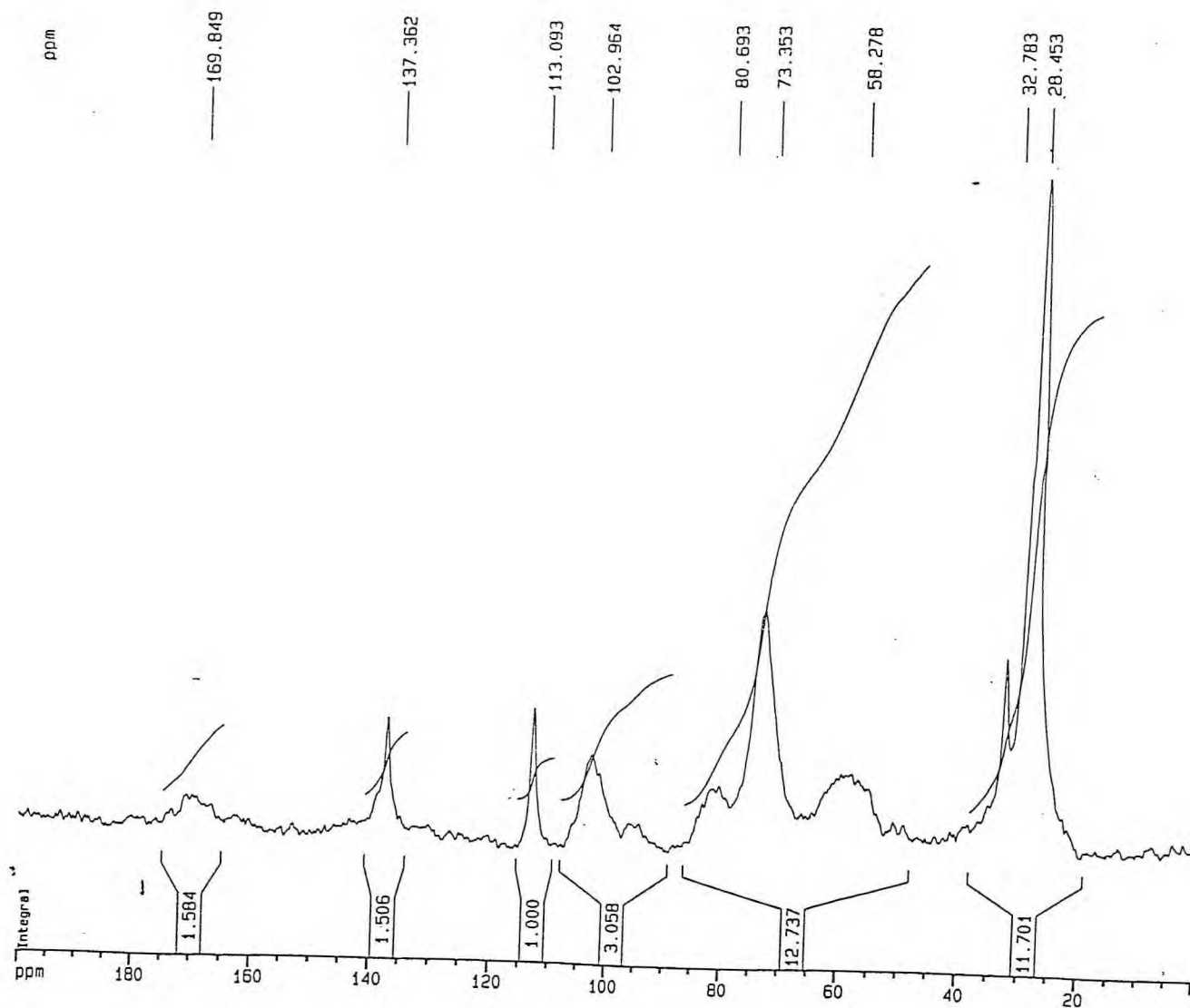


Figura 70 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS da N-undecenil-quitosana.

### 8.2.8 – OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE QUITOSANA MODIFICADOS COM ALDEÍDOS OBTIDOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS

Os óleos essenciais [92] constituem os elementos voláteis contidos em vários órgãos das plantas e assim são denominados devido à composição lipofílica que apresentam, quimicamente diferentes da composição glicerídica dos verdadeiros óleos e gorduras. Estão associados a várias funções necessárias à sobrevivência do vegetal em seu ecossistema, exercendo papel fundamental na defesa contra microrganismo e predadores, e também na atração de insetos e outros agentes fecundadores. Na prática medicinal popular, os óleos essenciais possuem uma larga tradição de uso.

Quimicamente, em sua maioria, são constituídos de substâncias terpênicas e eventualmente de fenilpropanóides, acrescidos de moléculas menores, como álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas de cadeias curtas. O perfil terpênico apresenta normalmente substâncias constituídas de moléculas de dez e de quinze átomos de carbonos (monoterpenos e sesquiterpenos), mas dependendo do modo de extração e da composição da planta, terpenos menos voláteis podem aparecer na composição do óleo essencial, assim como podem se perder os elementos mais leves.

De acordo com a família a que pertencem, as diversas espécies de plantas acumulam esses elementos voláteis em órgãos anatômicos específicos. Do ponto de vista de exploração da biodiversidade vegetal, quando esse órgão representa uma substância renovável (ex: resina, folha, flor, fruto e semente), é possível extrair-se a essência sem eliminar a planta. Isso a torna uma fonte ecologicamente útil. No entanto a grande parte dos óleos essenciais mundialmente comercializados são atualmente oriundos de cultivos racionalizados e, sempre possível, estabilizados genética e climaticamente, o que garante a reprodutibilidade do perfil químico do produto [92].

Neste âmbito, esse estudo relata a preparação de dois derivados de quitosana a partir da reação da quitosana com o 3,7-dimetil-2-6-octadienal (cital) e 3,7-dimetil-6-octaenal (citronelal) através da formação da base de Schiff seguidos de alquilação redutiva.

### 8.2.8.1 – OBTENÇÃO DO DERIVADO N-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENO-QUITOSANA

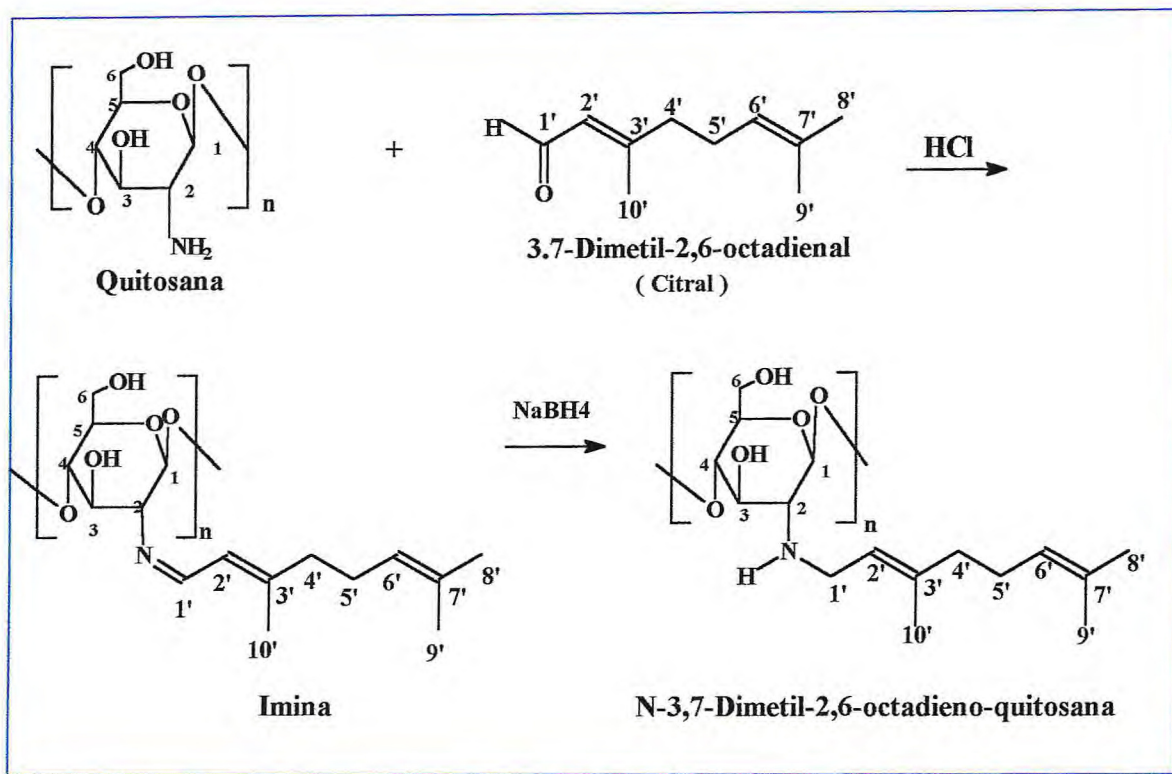


Figura 72: Esquema reacional de obtenção do N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana

A N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana (figura 72) foi preparada pela reação da quitosana solubilizada em ácido clorídrico 0,1 M com o citral. A imina resultante foi reduzida com NaBH<sub>4</sub>. A reação foi realizada usando-se relação molar de 1:1,5 de quitosana / citronelal. O produto final mostrou-se insolúvel em diversos sistemas de solventes testados tais como: metanol, etanol, DMSO, éter etílico, acetona, devido a isso foi caracterizado por RMN <sup>13</sup>C no estado sólido (fig. 74, pág. 137) e infravermelho (fig. 75, pág. 138), os dados dos deslocamentos de <sup>13</sup>C estão ilustrados na tabela 22.

Os deslocamentos químicos referentes aos carbonos C-3,4,5 em  $\delta$  70,51 não diferem no deslocamento químico mais que dois ppm. O sinal largo em  $\delta$  55,43 relaciona-se aos carbonos C-2, C-6. A presença dos carbonos olefinicos é evidenciada pelos sinais em  $\delta$  126,72,  $\delta$  160,70 e  $\delta$  119,66 que estão correlacionados aos carbonos C-2', C-3', C-6' e C-

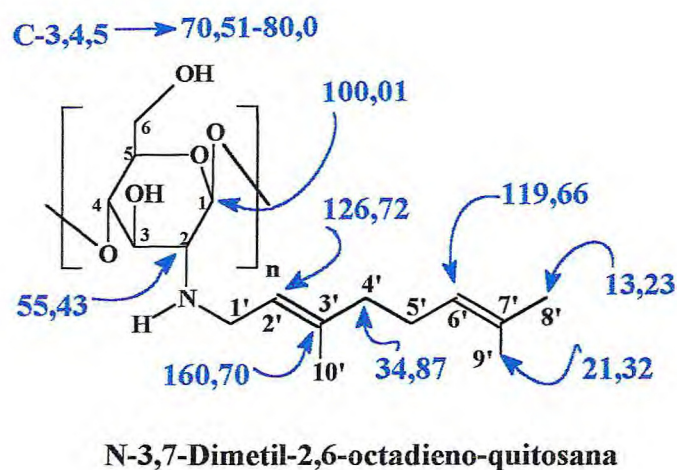


7'. Podemos ainda observar a presença dos sinais em  $\delta$  21,32 e  $\delta$  13,23 referentes aos grupos metilas da cadeia alquil.

**Tabela 22: Dados espectrométricos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS no estado sólido do N-3,7-dimetil-6,7-octadieno-quitosana**

	N-3,7-dimetil-6,7-octadieno-quitosana	Quitosana – PRIMEX	3,7-dimetil-6,7-octadieno*
	valores de $\delta$ (ppm) observados	valores de $\delta$ (ppm) observados	valores de $\delta$ (ppm) observados
C-1	100,01	103,66	-
C-2	55,43	56,12	-
C-3,4,5	70,51	74,08-81,18	-
C-6	55,43	60,83	-
C=O	-	-	189,7
C-1'	55,43	-	-
C-2'	126,72	-	128,7
C-3'	160,70	-	162,1
C-4'	34,87	-	32,5
C-5'	-	-	27,2
C-6'	119,66	-	123,1
C-7'	-	-	132,9
C-8'	13,23	-	17,4
C-9'	21,32	-	25,3
C-10'	21,32	-	24,4

\*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, - Silverstein, R. M. and Webster, F. X, sexta edição 2000

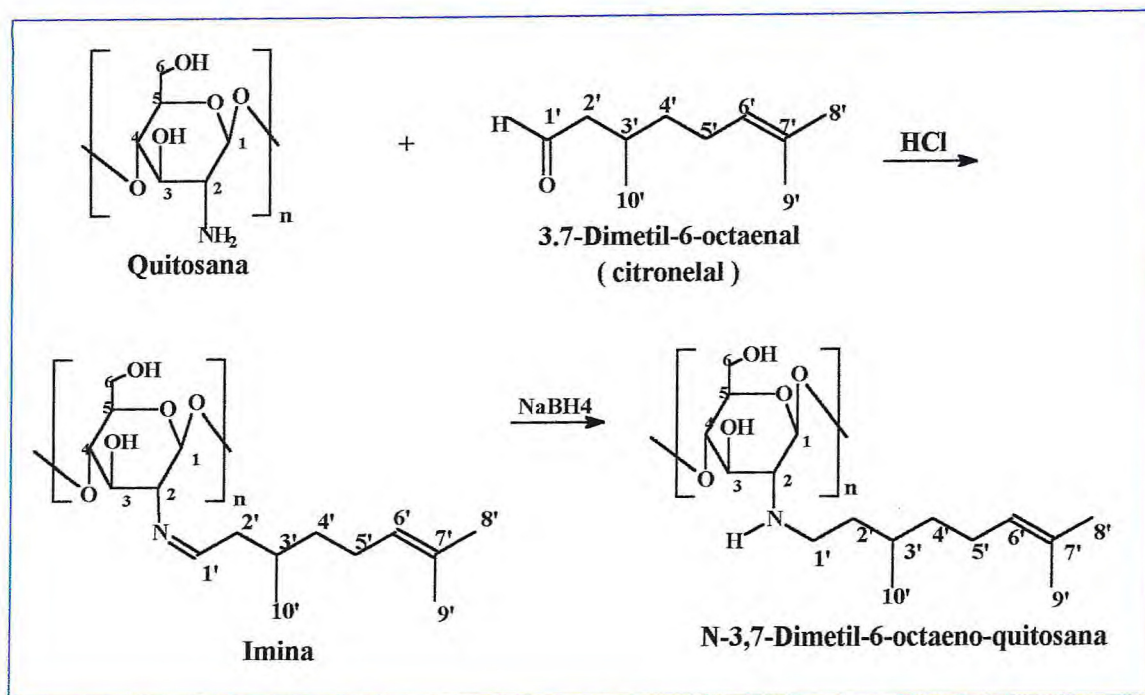


**Figura 73: Principais deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS para o N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana**

O espectro de absorção na região do infravermelho mostrou duas absorções : uma em  $1400\text{ cm}^{-1}$  e outra fraca em  $1613\text{ cm}^{-1}$  correspondente aos carbonos olefinicos, apresentou também bandas em  $2949-2852\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramento de C-H. A absorção em  $1645\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento de carbonila amídica.



### 8.2.8.2 – REAÇÃO DE OBTENÇÃO DO N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA



**Figura 76: Esquema reacional de obtenção da N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana**

A N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (figura 76) foi preparada por reação da quitosana solubilizada em ácido clorídrico 0,1 M com o citronelal. A imina obtida foi reduzida com NaBH<sub>4</sub>. A reação foi realizada usando-se relação molar de 1:1,5 de quitosana / citronelal ou seja um excesso do composto carbonílico. O produto final mostrou-se insolúvel em diversos sistemas de solventes testados tais como: metanol, etanol, DMSO, éter etílico, acetona. Devido a isso foi caracterizado por RMN <sup>13</sup>C no estado sólido (fig. 78, pág. 141), e infravermelho (fig. 79, pág. 142). Os dados dos deslocamentos de <sup>13</sup>C estão ilustrados na tabela 23, onde podemos observar os seguintes sinais  $\delta$  99,75 referente ao carbono anomérico,  $\delta$  55,35 referente ao carbono C-2, dois picos largos em  $\delta$  70,37 e  $\delta$  77,44 relacionados aos carbonos C-3,4,5. O sinal em  $\delta$  52,21 refere-se ao carbono C-2' da cadeia alquílica e o sinal em 122,10 relacionou-se aos carbonos olefínicos da cadeia lateral.



**Tabela 23: Dados espectrométricos de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS no estado sólido do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana**

	N-3,7-dimetil-6-octaeno- Quitosana	3,7-dimetil-6-octaeno	Quitosana – PRIMEX
	valores de $\delta$ (ppm)		valores de $\delta$ (ppm)
	observados		observados
C-1	100,17		103,66
C-2	55,08		56,12
C-3,4,5	70,27-77,40		74,08-81,18
C-6	55,08		60,83
C=O		202,60	-
C-1'	55,08	-	-
C-2'	-	50,76	-
C-3'	-	27,50	-
C-4'	34,69	36,72	-
C-5'	-	25,18	-
C-6'	119,76	123,66	-
C-7'	126,54	131,39	-
C-8'	12,48	17,40	-
C-9'	-	25,46	-
C-10'	20,71	19,67	-

O espectro de absorção na região do infravermelho mostrou uma absorção em  $1617\text{ cm}^{-1}$  correspondente aos carbonos olefinicos, apresentou também bandas em  $2920\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de C-H. A absorção em  $1639\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento de carbonila amídica.



### 8.3 – APLICAÇÃO DE DERIVADOS DE QUITOSANA NA REMOÇÃO DE METAIS

A crescente importância em escala mundial, dos temas relacionados ao meio ambiente, tem-se traduzido na preocupação de cientistas e pesquisadores na busca de processos que possam minimizar a degradação ambiental.

A contaminação crescente de efluentes industriais por metais pesados e os acidentes marítimos decorridos de derramamento de petróleo representam um problema ambiental crescente.

Metais pesados não são biodegradáveis e tendem se acumular em organismos vivos causando doenças.

A presença do íon Cu(II) em águas é um problema, pois o mesmo é usado extensivamente em indústrias elétricas, de fungicidas, de polpa de papel e alimentícia [93]. Quando este elemento é ingerido, se associa à albumina para depois se depositar sobre os tecidos do fígado e cérebro ocasionando a doença de Wilson. Existe uma única enzima contendo Ni, a urease. Ela pode ser encontrada em vegetais, legumes e em pequenas quantidades no organismo e se desconhece suas funções biológicas e toxicológicas [94]. O Pb é um contaminante ambiental proveniente de resíduos da combustão da gasolina contendo aditivos alquilados ou dos alimentos e bebidas [94]. Cerca de 90% do acúmulo deste metal encontra-se nos ossos sendo excretado na urina e nas fezes [94]. A ingestão do mesmo inibe a ação de enzimas como acetilcolina esterase, fosfatase ácida, fosfatase alcalina, ATPase, anidrase carbônica, glutamato desidrogenase e, principalmente, a ferrochelataase provocando um dos primeiros sintomas de envenenamento por chumbo, a anemia [94]. A presença deste metal no corpo humano acarreta, também, a disfunção dos rins conduzindo-os à síntese de Falconi ocasionando perda de aminoácidos, fosfato e açúcares na urina [94].

Processos para tratamento de metais de águas residuais incluem precipitação química, filtração por membrana, troca iônica, adsorção em carbono e coprecipitação/adsorção [37].

Materiais naturais que estejam disponíveis em grandes quantidades ou certos produtos que sejam refugos de indústrias ou de agricultura, podem ter um potencial adsorvente e serem bem mais baratos.

A quitosana, em particular, além de sua capacidade adsorvente para metais pesados, possui diferentes grupos funcionais, como hidroxilas e aminas, que podem reagir com outros grupamentos químicos, aumentando sua eficiência e capacidade de adsorção [37]. Existem diversas publicações sobre a síntese desses derivados e suas propriedades quelantes [37, 40, 41, 42, 23]. Estas derivações tornaram alguns insolúveis em meio ácido conferiram aumento da porosidade, resistência mecânica, estabilidade química e também biocompatibilidade. Entretanto algumas destas modificações poderão diminuir a sua capacidade de complexar com metais já que os grupos amino da quitosana são os sítios de maior eficiência na quelação de íons metais de transição. Alguns grupos hidroxilas desde que não estejam protonados podem complexar também com os íons metálicos [95,96].

Um fator importante na remoção de metais é o pH das soluções. Soluções em pH muito baixo podem ocasionar a protonação dos grupos amino bloqueando a complexação com metais.

Neste trabalho os derivados foram testados na remoção de íons metais tais como Cu(II), Ni(II) e Pb(II) apresentando boa capacidade de adsorção. Os experimentos de adsorção dos íons Cu(II), Ni(II) e Pb(II) foram realizados colocando-se as soluções contendo cada metal em contato com os adsorventes. A solução de cada metal permaneceu em contato com os adsorventes por um período de 6 horas a pH 5. A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente por titulação complexiométrica com EDTA das soluções sobrenadantes e os resultados encontram-se ilustrados na tabela 24.

Diante do exposto selecionou a N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana e a N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana para o estudo do equilíbrio de adsorção devido serem os derivados que dispúnhamos em maior quantidade.



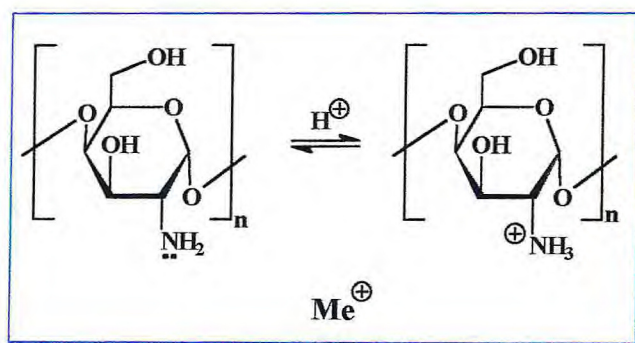
**Tabela 24 – Valores médios em termos percentuais de adsorção dos íons metálicos pela quitosana e seus derivados a pH 5,00**

<b>METAL</b>	<b>QTS-ET</b>	<b>QTS-UND</b>	<b>QTS-CT</b>	<b>QTS-CTN</b>	<b>QTS-AZ</b>	<b>QTS-UND-11-Br</b>	<b>QTS</b>
<b>Cu (II)</b>	<b>94%</b>	<b>96%</b>	<b>85%</b>	<b>96%</b>	<b>63%</b>	<b>98%</b>	<b>88%</b>
<b>Ni (II)</b>	<b>67%</b>	<b>94%</b>	<b>91%</b>	<b>98%</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>55%</b>
<b>Pb (II)</b>	<b>49%</b>	<b>76%</b>	<b>82</b>	<b>56%</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>64%</b>

\* Experimento não realizado

### 8.3.1 – EFEITO DO pH NA ADSORÇÃO DE Pb(II), Cu(II) E Ni(II) NA SUPERFÍCIE DA N-3,7-DIMETIL-2-6-OCTADIENO-QUITOSANA À TEMPERATURA $30,0 \pm 0,5$ °C E CONCENTRAÇÃO CONSTANTE DOS ÍONS METÁLICOS

Foram efetuados inicialmente estudos sobre a influência do pH na adsorção dos íons metálicos na superfície da N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana (fig. 72, pág. 134). A adsorção aumenta à medida que aumenta o pH da solução. Em  $\text{pH} < 2$  ocorre protonação dos grupos aminas da quitosana, o que ocasionará uma repulsão entre o íon metálico e a quitosana protonada diminuindo a capacidade de adsorção. A quantidade máxima de soluto adsorvido ocorre em uma faixa de pH de 6 – 7 onde os grupos aminas encontram-se livres. As reações na figura 80 abaixo evidenciam este método.



**Figura 80 : Protonação da quitosana em meio ácido**

O gráfico 1( figura 81) mostra o efeito do pH na adsorção dos íons metálicos Cu(II), Ni(II) e Pb(II) com concentração constante na superfície da N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana. Esses íons foram melhor adsorvidos em  $\text{pH} = 6,00$ . O Cu(II) foi o metal que apresentou melhor resultado em  $\text{pH} = 4,00$  e o Ni(II) em  $\text{pH} = 6,00$ .

Comparando-se os valores de adsorção desses íons metálicos na superfície da quitosana citral com a superfície da quitosana gráfico 2 (figura 82), podemos observar que o Cu(II) e Pb(II) foram melhor adsorvidos na quitosana e o Ni(II) na quitosana citral.

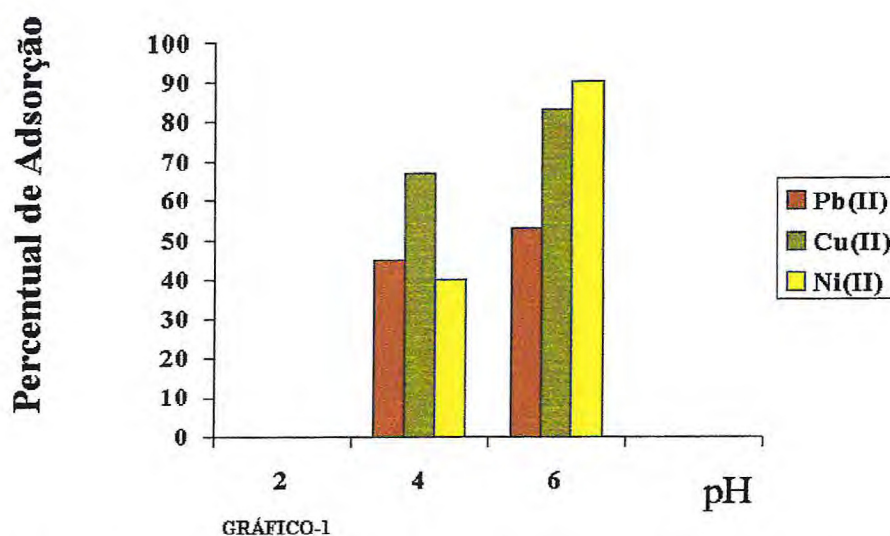


Figura 81 : Efeito do pH na adsorção dos íons metálicos Cu(II), Ni(II) e Pb(II) com concentração constante na superfície da N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana

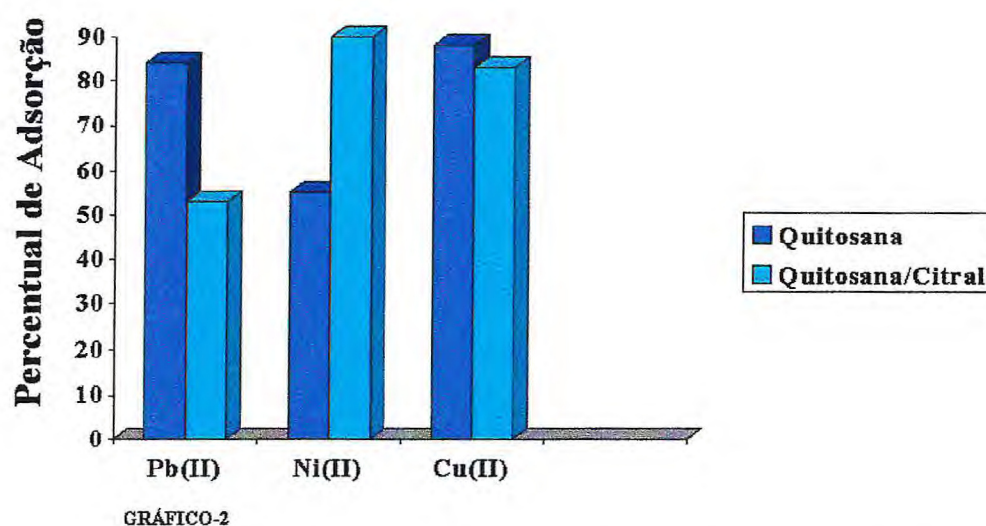
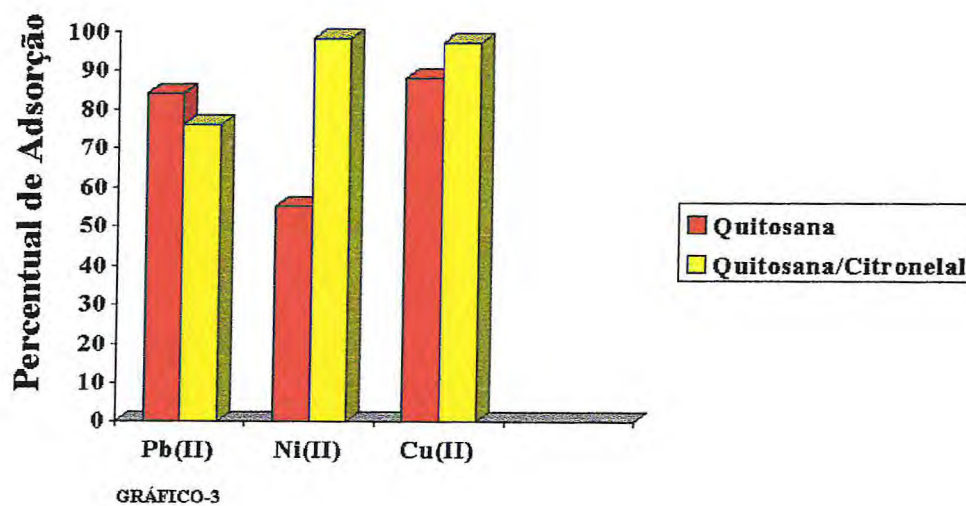


Figura 82 : Comparação dos resultados de adsorção da quitosana com a N-3,7-dimetil-2-6-octadieno-quitosana a pH = 6,00 à temperatura  $30,0 \pm 0,5$  °C



Comparando-se a quitosana citronelal com a quitosana gráfico 3 (figura 83), Ni(II) e Cu(II) apresentaram um percentual de adsorção maior na N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana enquanto Pb(II) apresentou-se melhor adsorvido na quitosana.



**Figura 83 : Comparação dos resultados de adsorção da quitosana com N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (QTS- CTN) A pH = 6,00 e Temperatura  $30,0 \pm 0,5$  °C**

A comparação entre os dois derivados gráfico 4 (figura 84), evidência uma melhor adsorção dos metais pela N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana.

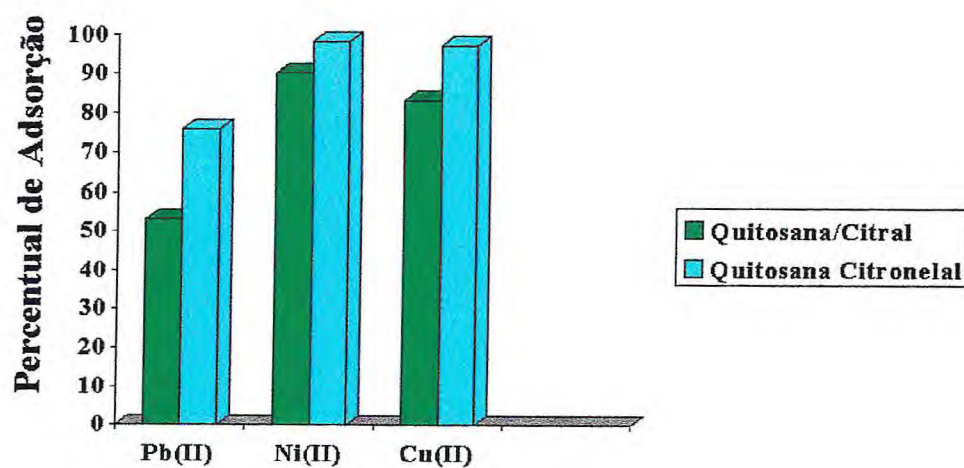


GRÁFICO-4

**Figura 84 : Comparação dos resultados de adsorção da quitosana citral com a quitosana citronelal a pH = 6,00 e temperatura  $30,0 \pm 0,5$  °C**

### 8.3.2 – CINÉTICA DE ADSORÇÃO

A cinética de adsorção é um importante parâmetro para avaliar a qualidade de um bom adsorvente.

Quitina, quitosana e derivados são considerados materiais porosos. Durante o processo de adsorção dos íons em solução pelos poros do adsorvente, existem essencialmente três estágios consecutivos envolvidos: transporte do adsorbato até a superfície externa do adsorvente, difusão do adsorbato nos poros dos adsorventes e adsorção do soluto na superfície interna do adsorvente. A etapa lenta da velocidade no processo de adsorção é que governa todo o processo. Em geral o último estágio é relativamente rápido quando comparado com os outros dois, porém a resistência externa (primeiro estágio) pode ser pequena se a agitação da solução for suficientemente alta. Portanto a etapa determinante da velocidade de adsorção é controlada pela difusão do soluto nos poros do adsorvente. Esse mecanismo foi postulado como etapa limite de velocidade na adsorção de outros solutos.

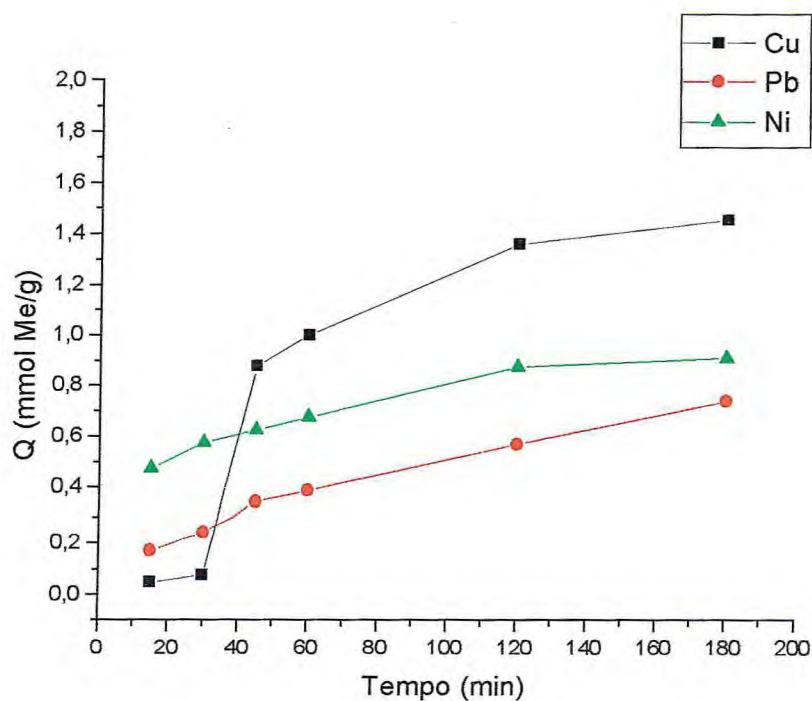
A tabela a seguir (tabela 25) mostra a variação da quantidade adsorvida de cada íon metálico em função do tempo pela quitosana com N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana (QTS-CT). A capacidade de adsorção foi obtida determinando-se a massa do cátion retida na superfície do adsorvente por absorção atômica.

**Tabela 25 – mmoles de metal adsorvido / g. de QTS-CT**

<b>Tempo(min.)</b>	<b>mg Ni(II) / g QTS-CT</b>	<b>mg Pb(II) / g QTS-CT</b>	<b>mg Cu(II) / g QTS-CT</b>
<b>15</b>	<b>0,47491</b>	<b>0,16931</b>	<b>0,0471</b>
<b>30</b>	<b>0,5749</b>	<b>0,2408</b>	<b>0,0754</b>
<b>45</b>	<b>0,6249</b>	<b>0,3456</b>	<b>0,8772</b>
<b>60</b>	<b>0,6749</b>	<b>0,3887</b>	<b>0,9983</b>
<b>120</b>	<b>0,8749</b>	<b>0,5698</b>	<b>1,3586</b>
<b>180</b>	<b>0,9100</b>	<b>0,7406</b>	<b>1,4529</b>



Os resultados foram plotados em um gráfico (fig. 85) onde se observou um equilíbrio mais lento para o cobre. Níquel e chumbo adquiriram um equilíbrio de adsorção em um tempo de 60 minutos.



**Figura 85 : Cinética de adsorção dos íons metálicos por 50 mg QTS-CT a  $30,0 \pm 0,5$  °C, concentração dos íons metálicos e pH constantes.**

\*Variação da quantidade adsorvida de cada íon metálico em função do tempo até atingir o equilíbrio.

### 8.3.3 – ISOTERMAS DE ADSORÇÃO EM SISTEMA DE BATELADAS

A partir das determinações dos íons metálicos nas soluções dos sobrenadantes nos processos de adsorção, é possível o cálculo das concentrações  $[Me^{2+}]$  dos íons nos equilíbrios e o número de mmoles de metal adsorvido por grama de adsorvente.

A capacidade de adsorção (Q) dos íons metálicos nos adsorventes estudados foi determinada empregando-se a equação:

$$Q_e = \frac{(C_o - C_e)V}{m}$$

Onde  $C_o$  e  $C_e$  são as concentrações (mmol/L) da solução inicial e de equilíbrio do íon metálico, V é o volume da solução (mL) do metal e m a massa do adsorvente em gramas.

A capacidade máxima de adsorção dos materiais para os íons metálicos Cu(II), Ni(II) e Pb(II) foram determinadas pelas isotermas de equilíbrio de adsorção empregando-se o modelo de Langmuir, onde relaciona a concentração do íon metálico na superfície do adsorvente à sua concentração na solução sobrenadante (condição de equilíbrio)

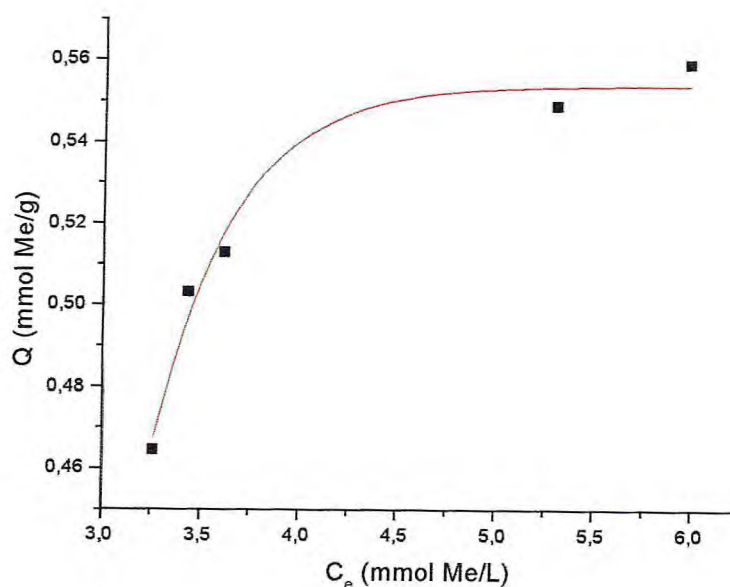
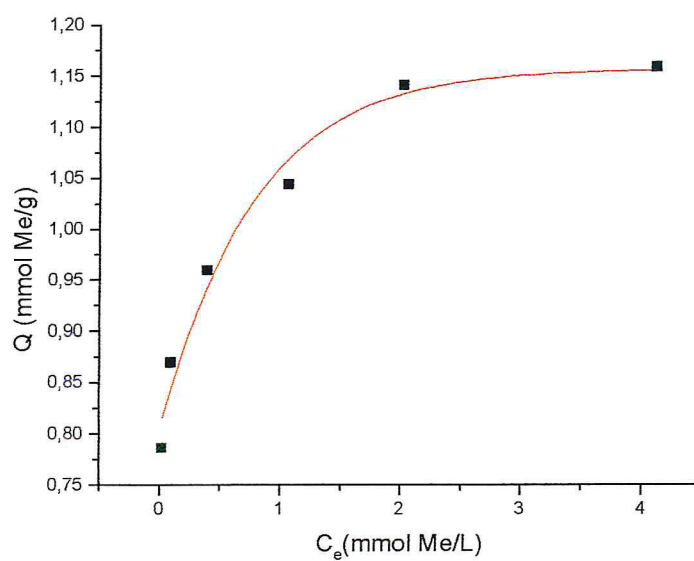
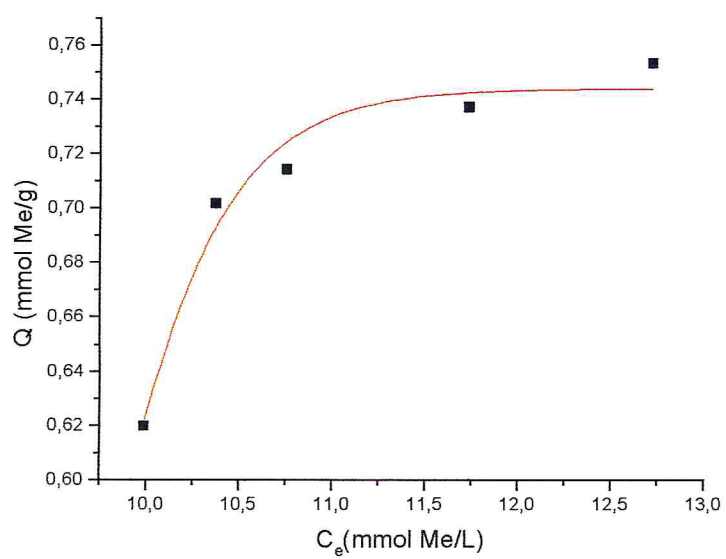


Figura 86 : Isoterma de adsorção de Cu (II) com QTS-CT

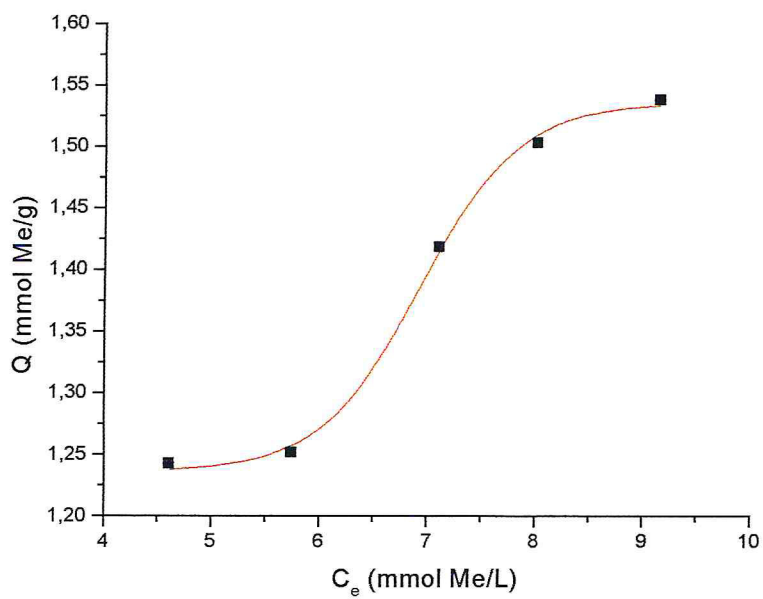


**Figura 87 : Isoterma de adsorção de Cu (II) com QTS-CTN**

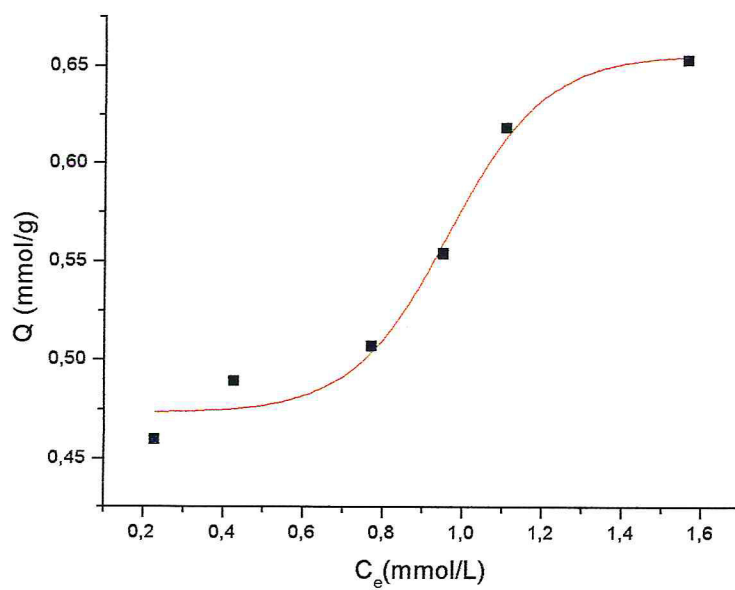


**Figura 88 : Isoterma de adsorção de Ni (II) com QTS-CT**

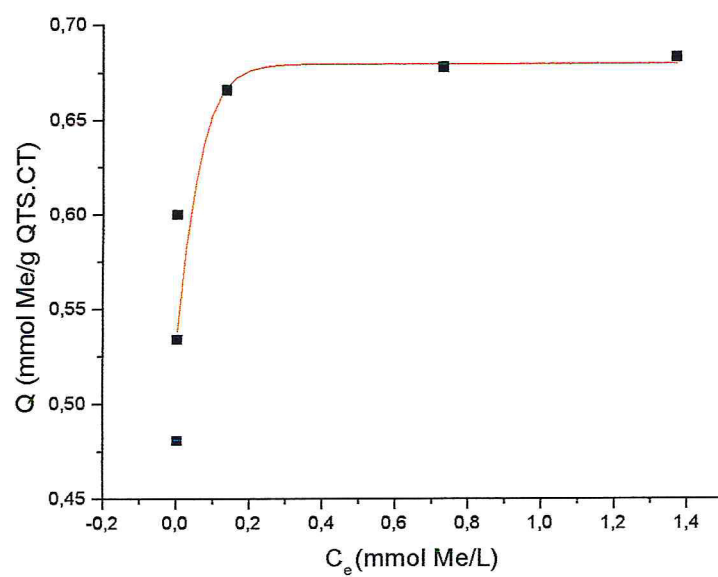




**Figura 89 : Isoterma de adsorção de Ni (II) com QTS-CTN**



**Figura 90 : Isoterma de adsorção de Pb (II) com QTS-CTN**



**Figura 91 : Isoterma de adsorção de Pb (II) com QTS-CT**

### 8.3.4 - CAPACIDADE DE ADSORÇÃO

As tabelas a seguir ilustram os dados experimentais de adsorção dos íons metálicos variando-se a massa do adsorvente até atingir a saturação na superfície dos mesmos.

**Tabela 26 - Adsorção de Cu(II) pela N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana a  $30,0 \pm 0,5$  °C e pH 5,0**

m(g) de N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	Mmol [Me <sup>2+</sup> ]/g de QTS-CT	C <sub>e</sub> (mmol Me <sup>2+</sup> / L)
0,10	0,464384	3,26566
0,09	0,503014	3,43563
0,08	0,512706	3,61819
0,07	0,548419	5,29981
0,06	0,558673	5,97655
0,05	0,590953	6,58640

**Tabela 27 - Adsorção de Ni(II) pela N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana a  $30,0 \pm 0,5$  °C e pH 5,0**

m(g) de N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	Mmol [Me <sup>2+</sup> ]/g de QTS-CT	C <sub>e</sub> (mmol Me <sup>2+</sup> / L)
0,10	0,619591	9,99007
0,09	0,701424	10,37283
0,08	0,713858	10,75559
0,07	0,736730	11,73376
0,06	0,752715	12,72117
0,05	0,780756	13,92250



**Tabela 28 - Adsorção de Pb(II) pela N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana a  $30,0 \pm 0,5$  °C e pH 5,0**

Mmoles de N-3,7-dimetil-2,6-octadieno-quitosana	Mmol $[Me^{2+}]$ /g de QTS-CT	$C_e$ (mmol $Me^{2+}$ / L)
0,10	0,48029	0,00391
0,09	0,53347	0,00429
0,08	0,59972	0,00466
0,07	0,66582	0,13906
0,06	0,67765	0,73344
0,05	0,68262	1,37241

**Tabela 29 - Adsorção de Cu(II) N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana a  $30,0 \pm 0,5$  °C e pH 5,0**

Mmoles de N-3,7-dimetil-2,3-octaeno-quitosana	Mmol $[Me^{2+}]$ /g de QTS-CTN	$C_e$ (mmol $Me^{2+}$ / L)
0,10	0,78580	0,02192
0,09	0,86902	0,09565
0,08	0,95904	0,39345
0,07	1,04345	1,06720
0,06	1,14068	2,02706
0,05	1,15868	4,12801

**Tabela 30 - Adsorção de Ni(II) pela N-3,7-dimetil-2,3-octaeno-quitosana a  $30,0 \pm 0,5$  °C e pH 5,0**

<b>Mmoles de N-3,7-dimetil-2,3-octaeno-quitosana</b>	<b>Mmol [Me<sup>2+</sup>]/g de QTS-CTN</b>	<b>C<sub>e</sub> (mmol Me<sup>2+</sup> / L)</b>
0,10	1,24226	4,61023
0,09	1,25134	5,74575
0,08	1,26894	7,10838
0,07	1,41778	8,01680
0,06	1,50267	8,69812
0,05	1,66695	9,15233

**Tabela 31 - Adsorção de Pb(II) pela N-3,7-dimetil-2,3-octaeno-quitosana a  $30,0 \pm 0,5$  °C e pH 5,0**

<b>Mmoles de N-3,7-dimetil-2,3-octaeno-quitosana</b>	<b>Mmol [Me<sup>2+</sup>]/g de QTS-CTN</b>	<b>C<sub>e</sub> (mmol Me<sup>2+</sup> / L)</b>
0,10	0,45972	0,22928
0,09	0,48876	0,42760
0,08	0,50685	0,77163
0,07	0,55353	0,95173
0,06	0,61786	1,10695
0,05	0,65243	1,56430

Os dados experimentais de adsorção foram ajustados conforme equações de Langmuir propostas anteriormente.

Os resultados evidenciam o aumento da concentração do metal por grama de adsorvente (QTS-CT e QTS-CTN) à medida que se diminui a massa dos mesmos até atingir uma condição de equilíbrio. O níquel foi o metal que se apresentou mais bem adsorvido pelos dois adsorventes. O cobre foi mais bem adsorvido pela QTS-CTN e chumbo pela QTS-CT.



### 8.3.5 - ANÁLISE DAS ISOTERMAS PARA DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE MÁXIMA DE ADSORÇÃO

O modelo de isoterma de Langmuir é o mais utilizado, devido a sua habilidade de ajustar os dados experimentais e sua facilidade na determinação dos parâmetros de adsorção, isto é, sua equação pode ser transformada na forma linear e assim seus parâmetros de adsorção são facilmente estimados graficamente. Entretanto, esta forma simplificada não considera que em uma análise dos dados muitas vezes se revelem desvios sistemáticos da isoterma ajustada. Para a maioria das isotermas com três ou mais parâmetros ajustáveis, não são possíveis estimar estes por regressão linear, e assim é necessário o uso da regressão não linear.

#### Equação de Langmuir

$$Q = K.C.M / (1 + K.C)$$

A transformação da equação de Langmuir na sua forma linear ignora a distribuição de erros na estimativa dos parâmetros da isoterma. Isso talvez não seja muito crítico quando os dados de adsorção estão limitados a uma faixa pequena de densidade de adsorção, entretanto se tornam significativos se esta faixa aumenta.

Como vimos antes, a isoterma de Langmuir pode ser linearizada de diversas formas diferentes (tabela 32), que resultará em valores diferentes dos parâmetros, dependendo de que forma ela foi linearizada.

A melhor transformação nem sempre é aquela que fornece o mais alto coeficiente de correlação, mas preferencialmente aquela que fornece uma distribuição normal dos erros com uma variação constante. As duas formas mais comuns de linearização utilizadas nos processos de adsorção foram estudadas.

**Tabela 32 – Transformação linear da isoterma de Langmuir**

Transformação	
$1/q = 1/M + (1/KM) (1/C)$	Linear duplamente recíproca
$C/q = 1/KM + (1/M) C$	Linear recíproca

Onde:



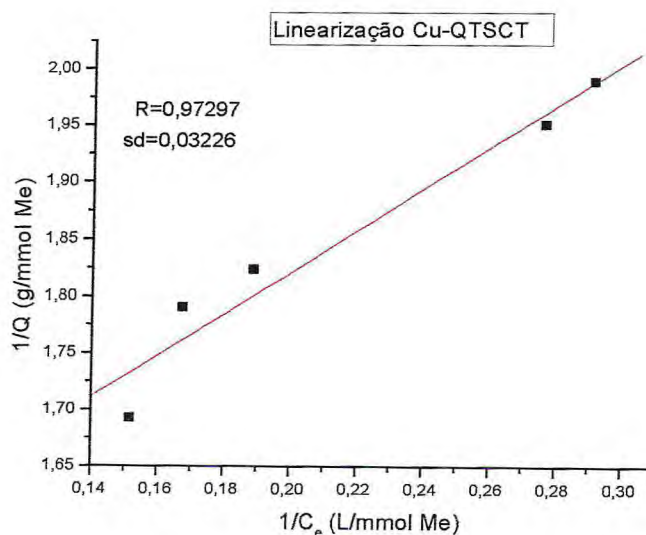
**K** = Constante de possibilidade de formação do complexo  
entre o metal e o adsorvente

**M** = Capacidade máxima de adsorção do adsorvente pelo metal, obtida através das linearizações

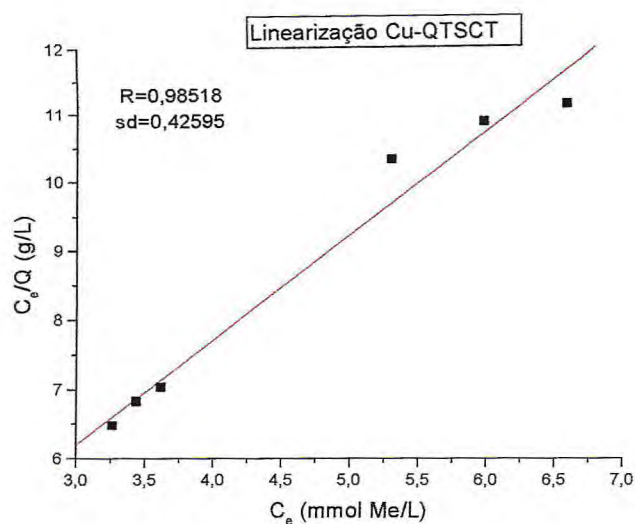
**C** = Concentração no equilíbrio do íon metálico em solução

**q** = Quantidade de metal adsorvida pelo adsorvente em cada estágio do processo

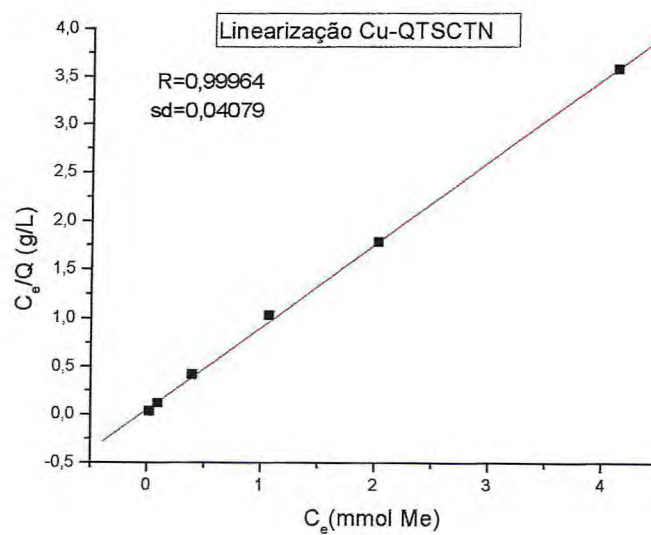
As figuras a seguir ilustram as duas principais formas de linearizações da isoterma de Langmuir, onde se observou que tanto o coeficiente de correlação linear como o desvio padrão da curva muda conforme a linearização escolhida e isto provoca diferenças nos valores dos parâmetros de adsorção.



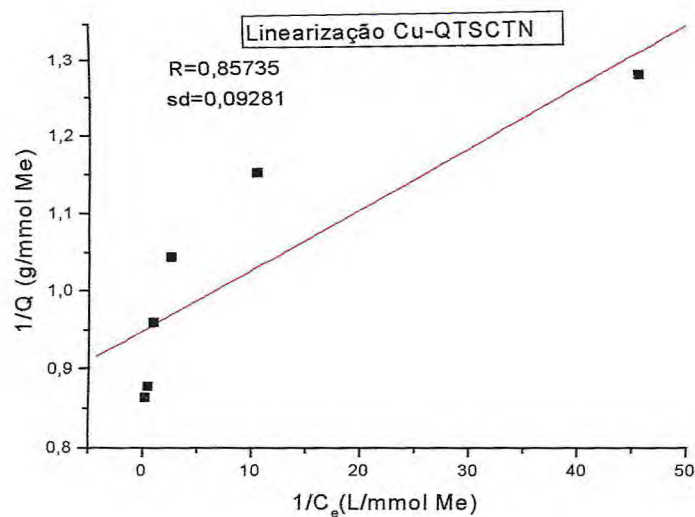
**Figura 92 : Gráfico de  $1/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CT (linear duplamente recíproca)**



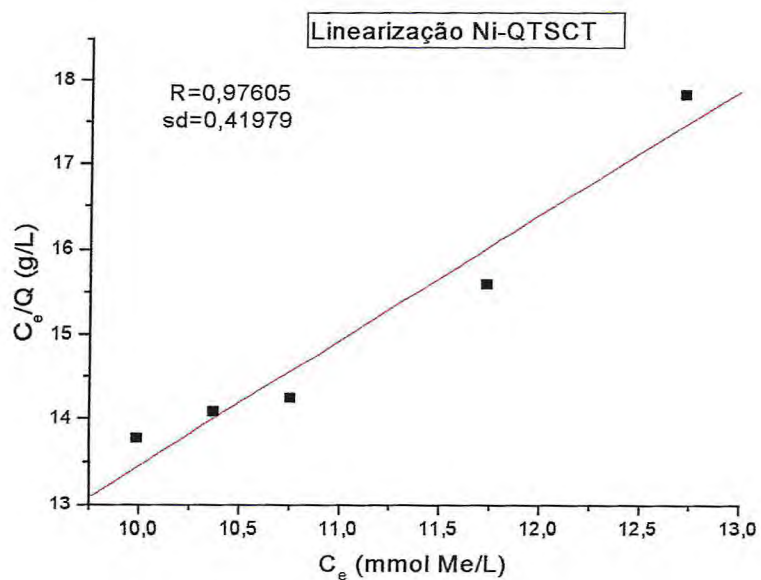
**Figura 93 : Gráfico de  $C/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CT (linear recíproca)**



**Figura 94 : Gráfico de  $C/q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CTN (linear recíproca)**

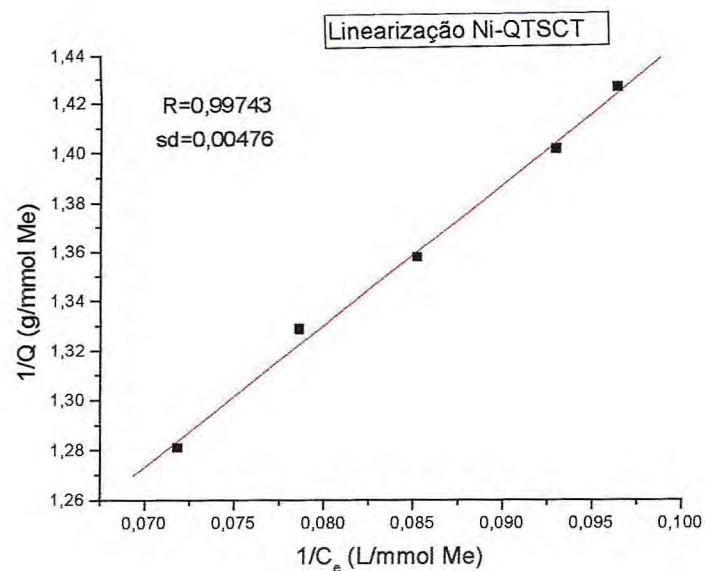


**Figura 95 : Gráfico de  $1/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Cu(II)-QTS-CTN (linear duplamente recíproca)**

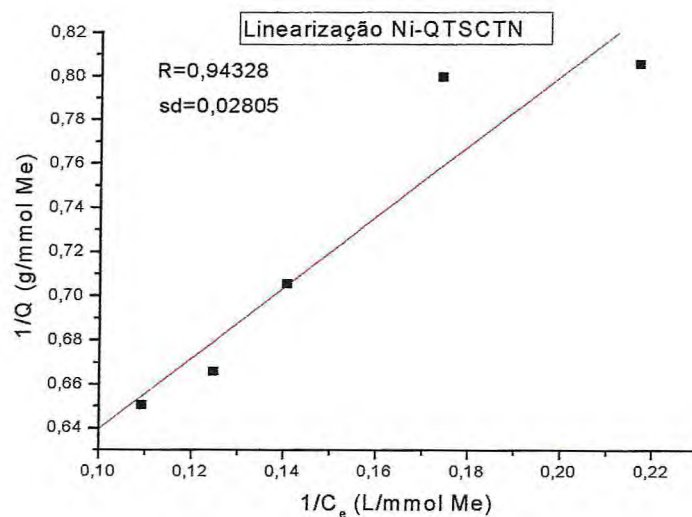


**Figura 96 : Gráfico de  $C/q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CT (linear recíproca)**

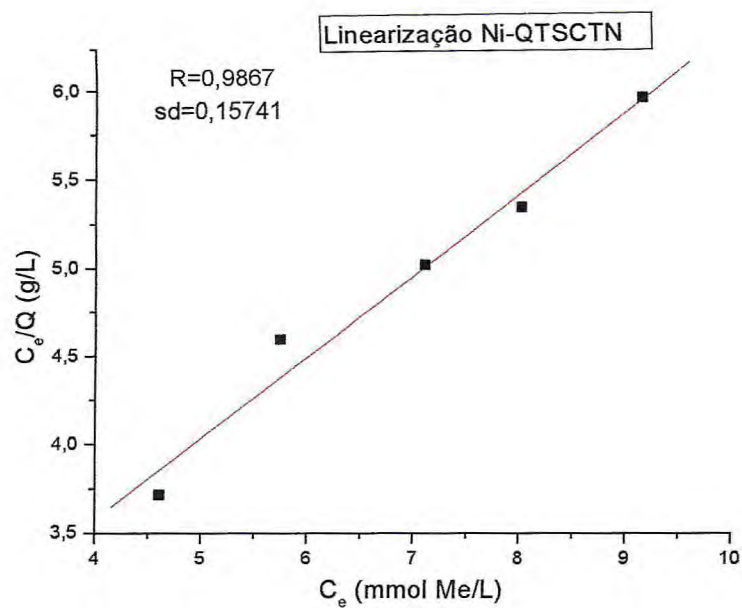




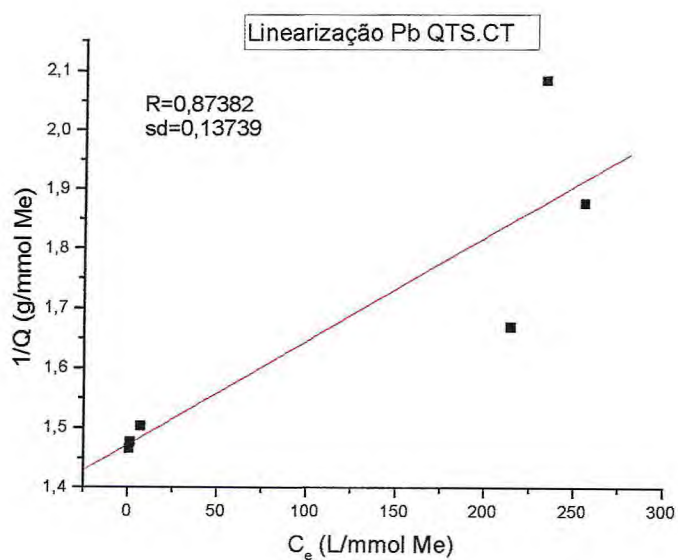
**Figura 97 : Gráfico de  $1/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CT (linear duplamente recíproca)**



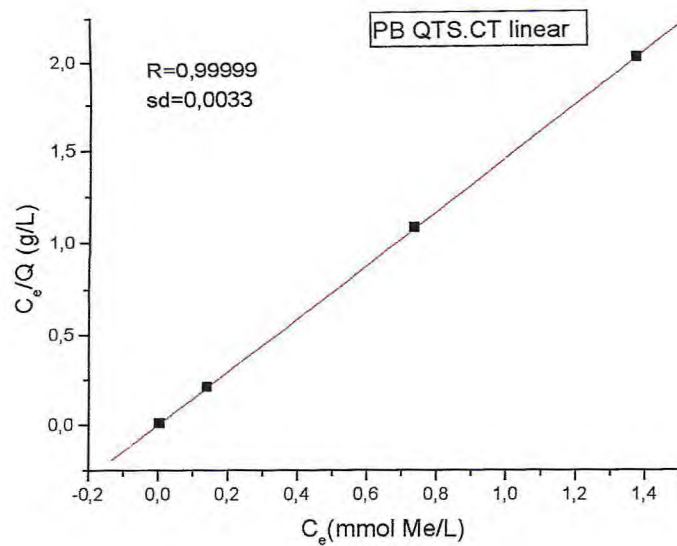
**Figura 98: Gráfico de  $1/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CTN (linear duplamente recíproca)**



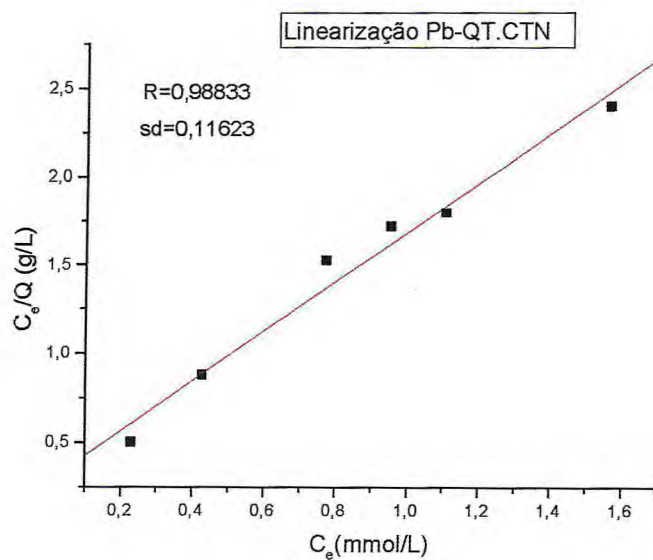
**Figura 99: Gráfico de  $C/q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Ni(II)-QTS-CTN (linear recíproca)**



**Figura 100: Gráfico de  $1/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CT (linear duplamente recíproca)**

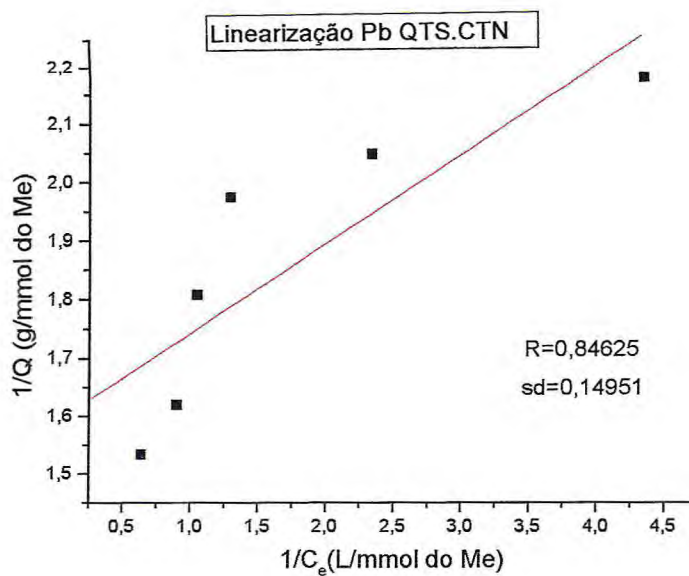


**Figura 101: Gráfico de  $C/q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CT (linear recíproca)**



**Figura 102: Gráfico de  $C/q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CTN (linear recíproca)**





**Figura 103: Gráfico de  $1/Q \times 1/C$  a  $30,0 \pm 0,5$  °C a pH 5,00 para Pb(II)-QTS-CTN (linear duplamente recíproca)**

Pela transformação linear da isoterma de Langmuir observa-se que tanto o coeficiente de correlação como o desvio padrão da curva muda conforme a linearização, isto provoca diferença nos valores dos parâmetros de adsorção

As tabelas a seguir mostram os parâmetros experimentais da isoterma de Langmuir nos adsorventes testados

**Tabela 33 - Parâmetros experimentais da isoterma de Langmuir para Cu, Ni e Pb com QTS-CT**

Linear recíproca			Linear duplamente recíproca	
Me	Q <sub>máx</sub> (mmol.g <sup>-1</sup> )	R	Q <sub>máx</sub> (mmol.g <sup>-1</sup> )	R
Cu	0,6583	0,9852	0,6874	0,9729
Ni	0,6791	0,9760	1,1416	0,9974
Pb	0,6827	0,9999	0,4877	0,8602

**Tabela 34 - Parâmetros experimentais da isoterma de Langmuir para Cu, Ni e Pb com QTS-CTN**

Linear recíproca			Linear duplamente recíproca	
Me	Q <sub>máx</sub> (mmol.g <sup>-1</sup> )	R	Q <sub>máx</sub> (mmol.g <sup>-1</sup> )	R
Cu	1,1706	0,9996	1,0532	0,8574
Ni	2,1773	0,9867	2,0870	0,9433
Pb	0,7128	0,9883	0,6287	0,8462

A partir dos dados obtidos nas equações linearizadas é possível uma comparação dos dados experimentais e teóricos. Os ajustes desses resultados experimentais obtidos para as capacidades de adsorção dos íons metálicos pelos adsorventes usando os modelos de Langmuir estão apresentados nas tabelas a seguir.

**Tabela 35 – Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Cu (II) em QTS-CT**

<b>Experimental</b>	<b>Linear recíproca</b>	<b>Linear duplamente recíproca</b>
<b>0,46438</b>	<b>0,49389</b>	<b>0,496032</b>
<b>0,50301</b>	<b>0,50007</b>	<b>0,50295</b>
<b>0,51271</b>	<b>0,50621</b>	<b>0,50986</b>
<b>0,54842</b>	<b>0,54625</b>	<b>0,55536</b>
<b>0,55867</b>	<b>0,55698</b>	<b>0,56770</b>



**Tabela 36 – Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Cu (II) em QTS-CTN**

<b>Experimental</b>	<b>Linear recíproca</b>	<b>Linear duplamente recíproca</b>
0,78580	0,31564	0,76743
0,86902	0,72225	0,97039
0,95904	1,01708	1,03180
1,04345	1,10887	1,04521
1,14068	1,13725	1,04898
1,15868	1,15396	1,05113

**Tabela 37 – Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Ni (II) em QTS-CT**

<b>Experimental</b>	<b>Linear recíproca</b>	<b>Linear duplamente recíproca</b>
0,61959	0,74302	0,69237
0,70147	0,74045	0,70257
0,71386	0,73807	0,71232
0,73673	0,73277	0,73537
0,75272	0,72830	0,75627



**Tabela 38 – Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Ni (II) em QTS-CTN**

<b>Experimental</b>	<b>Linear recíproca</b>	<b>Linear duplamente recíproca</b>
1,24226	1.196000691	1.208514214
1.25134	1.312656623	1.318172357
1.41778	1.420488787	1.418334326
1.50267	1.478522386	1.471769198
1.53796	1.536819755	1.52764443

**Tabela 39 – Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Pb (II) em QTS-CT**

<b>Experimental</b>	<b>Linear recíproca</b>	<b>Linear duplamente recíproca</b>
0.48029	0.442453126	0.169594074
0.53347	0.456689461	0.18166908
0.59972	0.469018518	0.192889091
0.66582	0.672452245	0.626453869
0.67765	0.68074896	0.668687226
0.68262	0.681665076	0.673634035

**Tabela 40 – Comparação dos resultados experimentais e teóricos para o íon Pb (II) em QTS-CTN**

<b>Experimental</b>	<b>Linear recíproca</b>	<b>Linear duplamente recíproca</b>
0.45972	0.376668223	0.443701676
0.48876	0.482118619	0.513829008
0.50685	0.56342283	0.559401953
0.55353	0.586692927	0.571320117
0.61786	0.601621307	0.578727668
0.65243	0.63037513	0.537626721

De acordo com os resultados das análises de regressão linear obtido pelo modelo de Langmuir, observa-se que os coeficientes de correlação obtidos nesse trabalho variam de 0,84 a 0,99 indicando que esse modelo descreve bem o mecanismo adsorção dos experimentos de equilíbrio das isothermas de adsorção de Cu(II), Ni(II) e Pb(II) nos adsorventes QTS-CT e QTS-CTN, indicando, neste caso, a homogeneidade nas superfícies desses materiais.

As interações dos íons Cu(II) com os grupos aminas e hidroxilas da quitosana podem formar complexos intra e intermolecular 2:1 (unidade monomérica:metal) e também complexos com estequiometria 1:1 (unidade monomérica:metal). Este comportamento pode ser entendido para os outros íons metálicos e quitosanas modificadas estudadas.



#### **8.4 – RESULTADO DO ESTUDO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE PARACETAMOL MICROENCAPSULADO COM N-3,7-DIMETIL-6-OCTAENO-QUITOSANA**

As drogas são encapsuladas, especialmente, para mascarar o seu sabor e/ou odor, estabiliza-las química ou fisicamente, melhorar a tolerância gastrointestinal e fornecer um sistema de liberação controlada após a administração. O principal objetivo de um sistema de liberação controlada de drogas é atingir uma administração terapêutica efetiva por um maior período de tempo.

Das várias rotas possíveis de introdução de um medicamento de liberação controlada no organismo, a administração oral é uma das mais simples e mais seguras, uma vez que não há requisitos de esterilidade e o risco de prejuízo no sítio de administração é menor. Entretanto, uma formulação oral para liberação controlada está sujeita a freqüentes mudanças de meio durante o trânsito ao longo do trato gastrointestinal, à medida que passa de um meio fortemente ácido no estômago a um meio fortemente alcalino na porção final do intestino delgado. Além disso, as diversas superfícies de absorção ao longo do trato gastrointestinal introduzem considerável variabilidade na performance dos sistemas de liberação controlada.

As microesferas de N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana com paracetamol foram preparadas por “spray drying”. O paracetamol foi utilizado como fármaco modelo devido à sua curta meia-vida e disponibilidade.

O processo “spray drying” consiste na conversão de uma solução aquosa do material a ser microencapsulado em sólido pulverizado.

A secagem por atomização (spray drying) é a técnica mais comumente empregada para a obtenção de microcápsulas, sendo as variáveis do processo : temperatura do ar de entrada e de saída, fluxo do ar ou do fluido de arraste, distribuição de temperatura e umidade, tempo de residência e geometria da câmara. A rápida evaporação mantém a temperatura das gotículas relativamente baixa, podendo-se assim aplicar altas temperaturas no ar de secagem sem afetar o produto final. As principais vantagens do processo incluem: as propriedades e a qualidade do produto que são mais eficientemente controladas; possibilidade de utilizar produtos sensíveis ao calor; produtos biológicos e

farmacêuticos podem ser secos a pressão atmosférica e baixas temperaturas; possibilidade de grandes produções em operação contínua com equipamento simples; produzir partículas relativamente uniformes e esféricas; boa eficiência e baixo custo do processo.

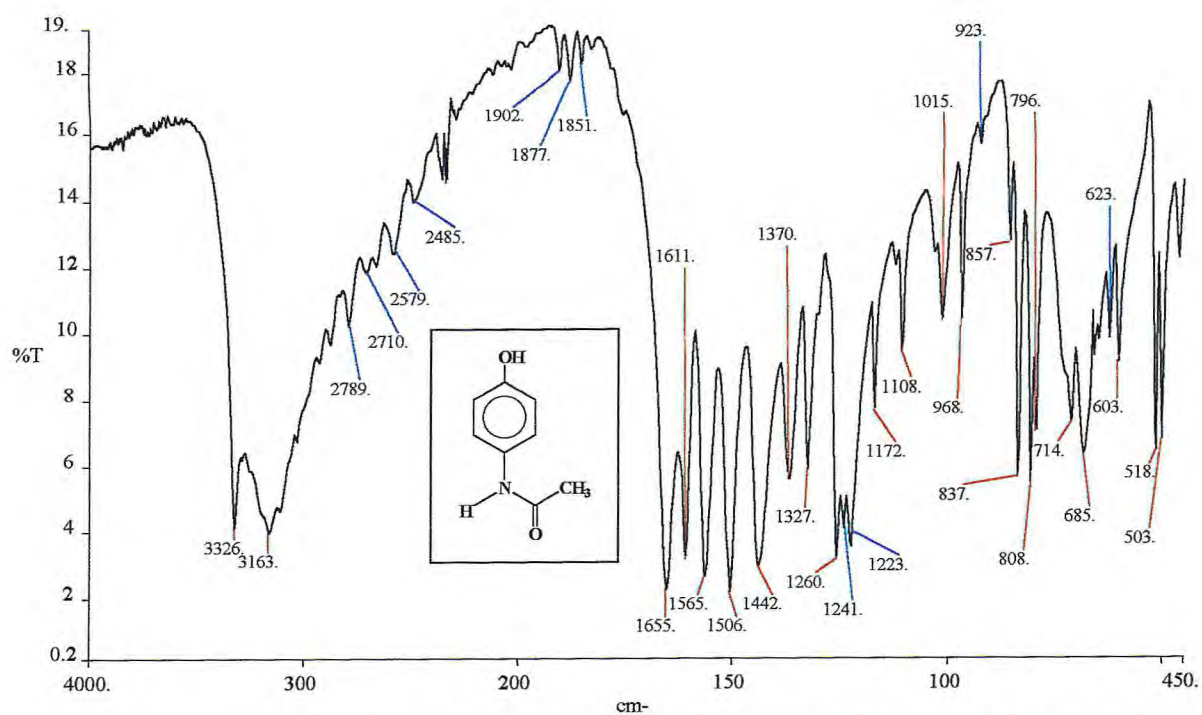
O objetivo nesta etapa do trabalho foi desenvolver microesferas a partir da quitosana modificada com 3,6-dimetil-6-octaenal como matriz para liberação controlada de fármacos. A inserção da cadeia alquil no polímero poderá diminuir a solubilidade em meio aquoso e conseqüentemente liberar o fármaco de forma gradativa em um maior período de tempo.

O paracetamol [97,98] e suas associações são vendidos sem prescrição médica. Por sua eficácia comprovada como analgésico e antitérmico e pela baixa incidência de efeitos colaterais, tornou-se a droga de escolha em crianças e adultos que têm queixas gastrointestinais. No Brasil com alta incidência de casos de dengue tornou-se um dos antitérmicos mais utilizados. Hoje, é uma das drogas mais vendidas em todo o mundo e diversos casos de intoxicação com o desenvolvimento de hepatite, inclusive na forma fulminante, têm sido descritos, portanto estes resultados sugerem que o sistema de liberação controlado poderá ser útil para a administração oral do paracetamol.

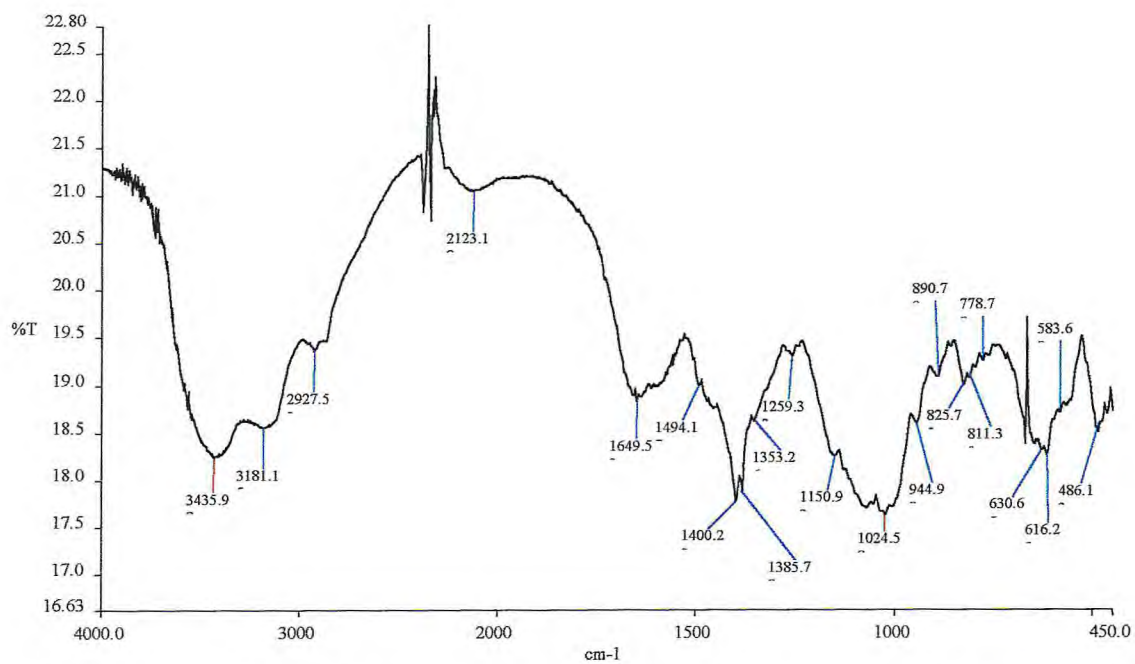
Após a microencapsulação do paracetamol com o N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana, o mesmo foi analisado por infravermelho. Os gráficos a seguir mostram os espectros na região infravermelho do paracetamol (fig. 104, pág. 175), da quitosana-3,7-dimetil-6-octaeno, (fig. 105, pág. 175) e da microcápsula paracetamol- quitosana-3,7-dimetil-6-octaeno (fig. 106, pág. 176).

Comparando-se os três espectros de infravermelho podemos observar que no espectro da microcápsula paracetamol-N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana podemos observar a ausência das seguintes absorções  $2579\text{ cm}^{-1}$ ,  $2485\text{ cm}^{-1}$ ,  $1902\text{ cm}^{-1}$ ,  $1877\text{ cm}^{-1}$ ,  $1851\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao paracetamol que estariam recobertas pelo derivado, observa-se também as absorções em  $1655\text{ cm}^{-1}$  referente a carbonila do grupo amida presente no paracetamol. A absorção em  $1610\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuídos tanto aos carbonos aromático da droga como aos carbonos olefinicos presentes no derivado. A banda em  $1566\text{ cm}^{-1}$  deve ser atribuída ao estiramento de N-H comum ao derivado.



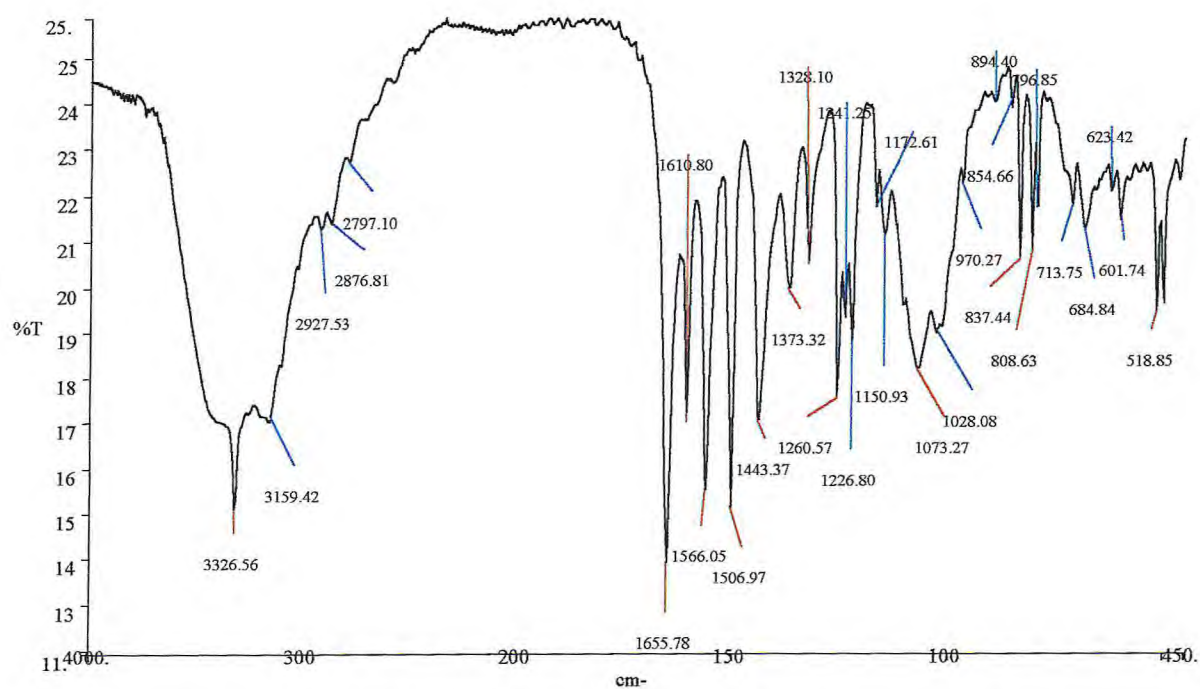


**Figura 104 : Espectro de absorção na região do Infravermelho do paracetamol**



**Figura 105 : Espectro de absorção na região do Infravermelho do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana**

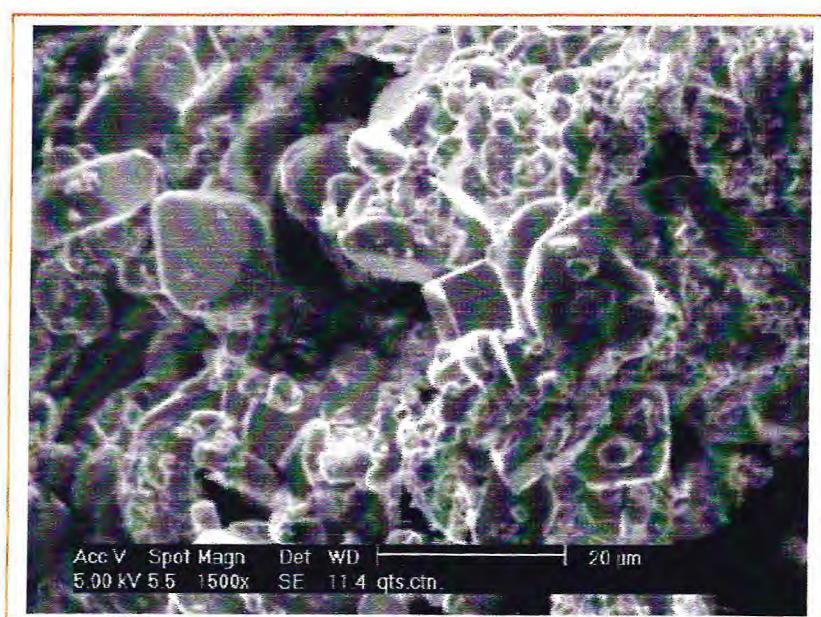




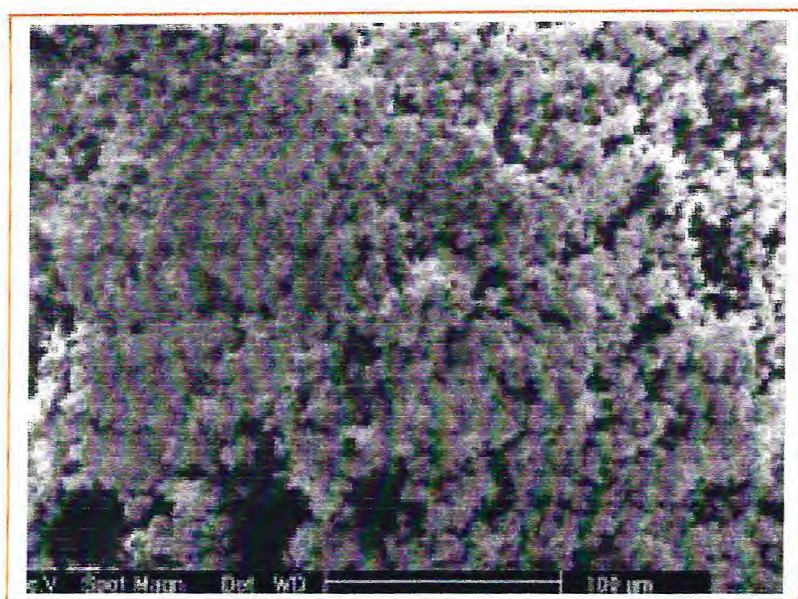
**Figura 106 : Espectro de absorção na região do Infravermelho do paracetamol microencapsulado com a N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana**

#### 8.4.1 – MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

As micrografias de microscopia eletrônica de varredura da QTS-CTN e QTS-CTN-paracetamol são ilustrados a seguir, nestas figura são observadas morfologias diferentes para a QTS-CTN e QTS-CTN-paracetamol, onde podemos observar que para a QTS-CTN-paracetamol uma forma mais compactada para as microcápsulas enquanto que para a QTS-CTN uma forma de grânulos poligonais.



**Figura 107 - Micrografia da QTS-CTN (grânulos poligonais)**



**Figura 108 - Micrografia das microcápsulas de QTS-CTN-paracetamol (forma mais compactada)**

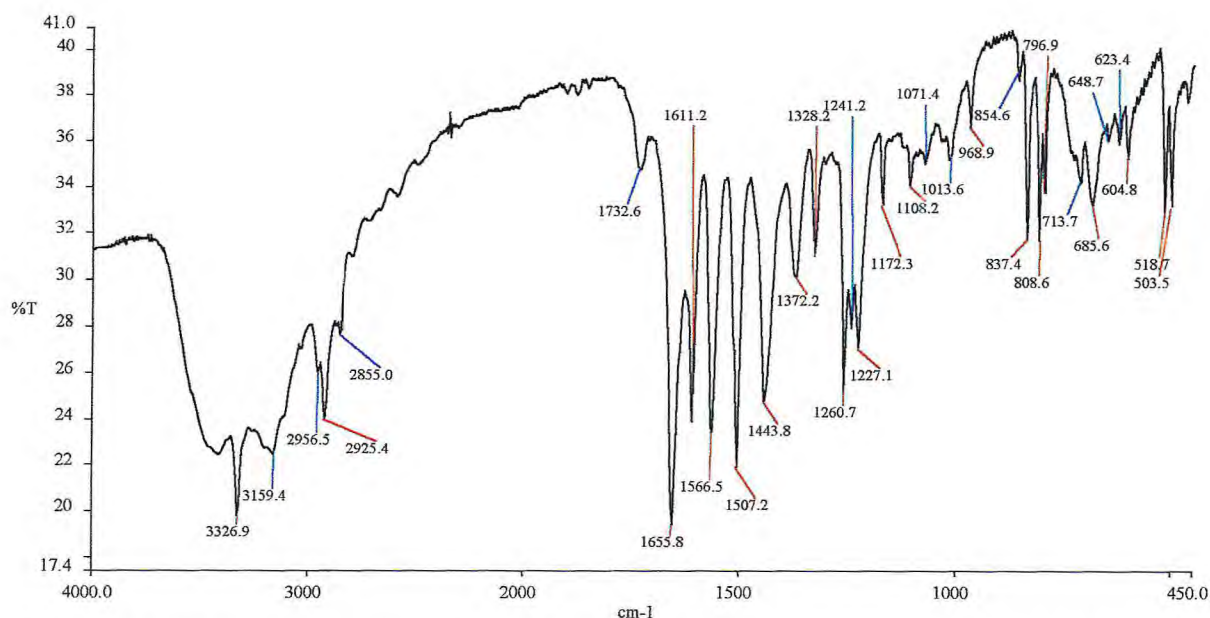


#### 8.4.2 - ESTUDO DE LIBERAÇÃO DO PARACETAMOL

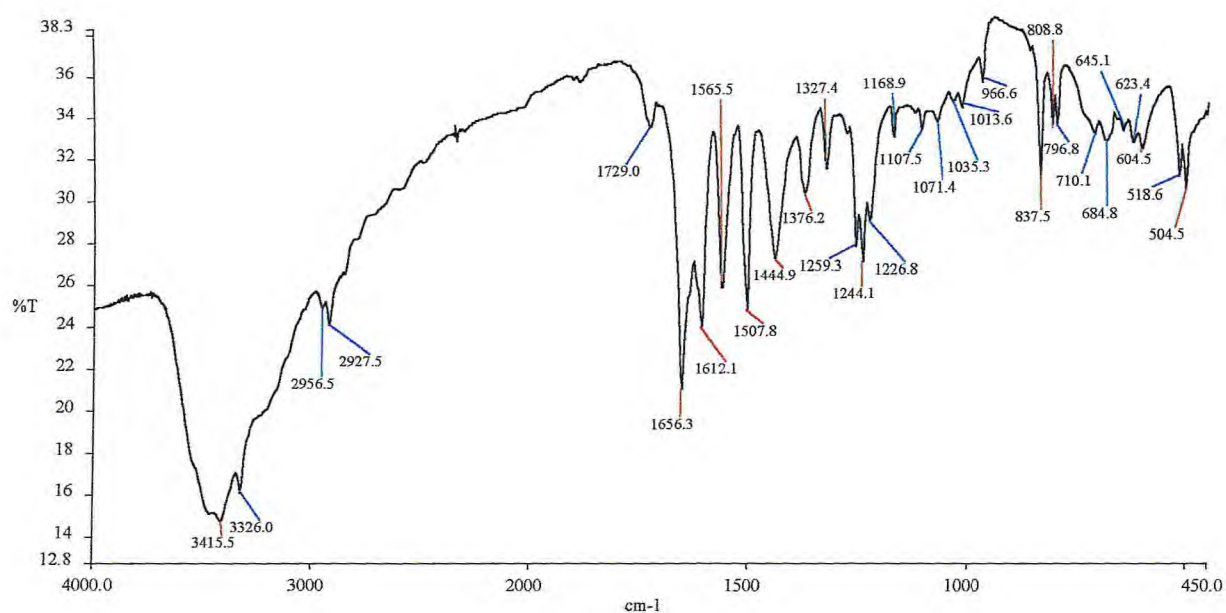
A liberação do conteúdo das microcápsulas pode ocorrer através da ruptura mecânica, da ação da temperatura, em função do pH, pela solubilidade no meio, através da biodegradação e também por difusão.

O estudo de liberação do paracetamol neste caso foi realizado “in vitro” simulando as condições do trato gastrointestinal modificando-se o pH.

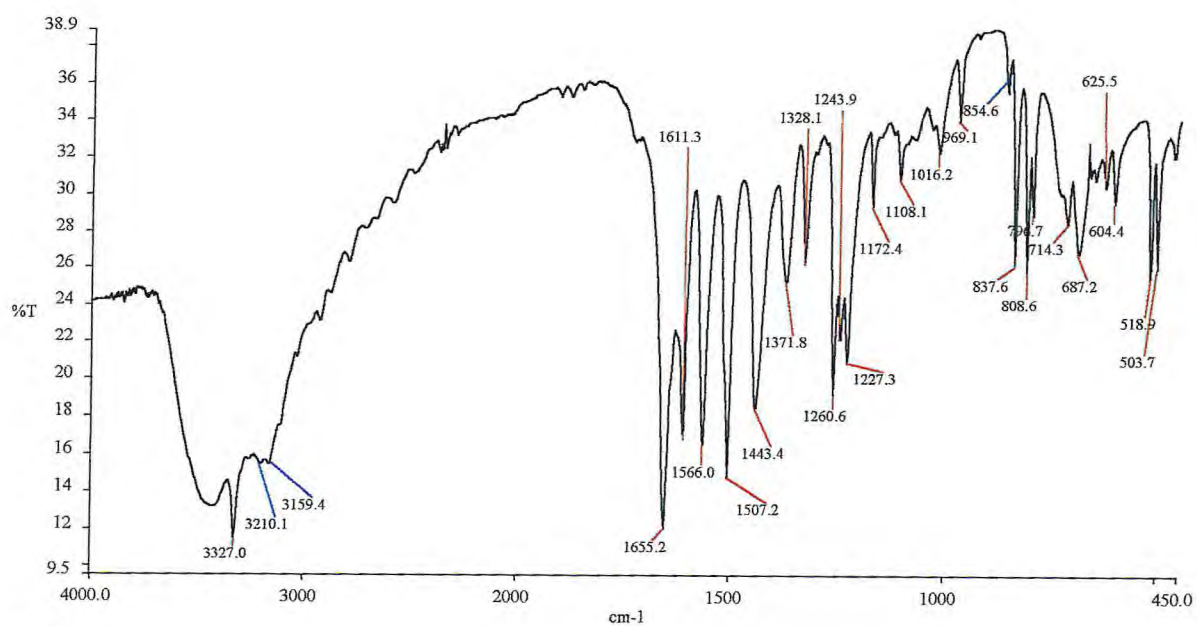
Os espectros de infravermelho a pH 1,2; 6,8 e 9,8 podem ser observados nas figuras a seguir onde podemos constatar que a pH 1,2 após 30 minutos de agitação começa a ocorrer uma liberação de paracetamol (fig. 112, pág. 181), comparando os demais espectros observamos que essa liberação é gradativa tendo sido totalmente liberada após 120 minutos (fig. 112, pág. 181). Analisando os demais espectros a pH 6,8 (figs. 113, 114 e 115, págs. 181 e 182) e pH 9,8 (figs. 116 e 117, pág. 183) podemos observar a ausência das absorções referentes ao paracetamol e apenas algumas absorções referentes ao derivado são mostradas.



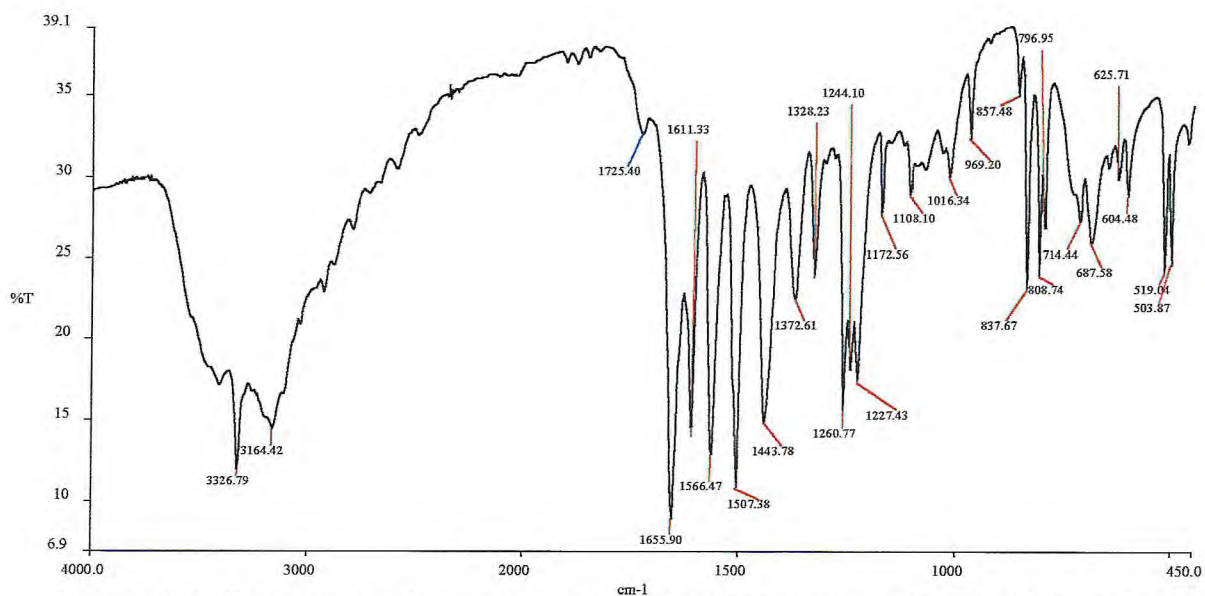
**Figura 109: Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 30 min.**



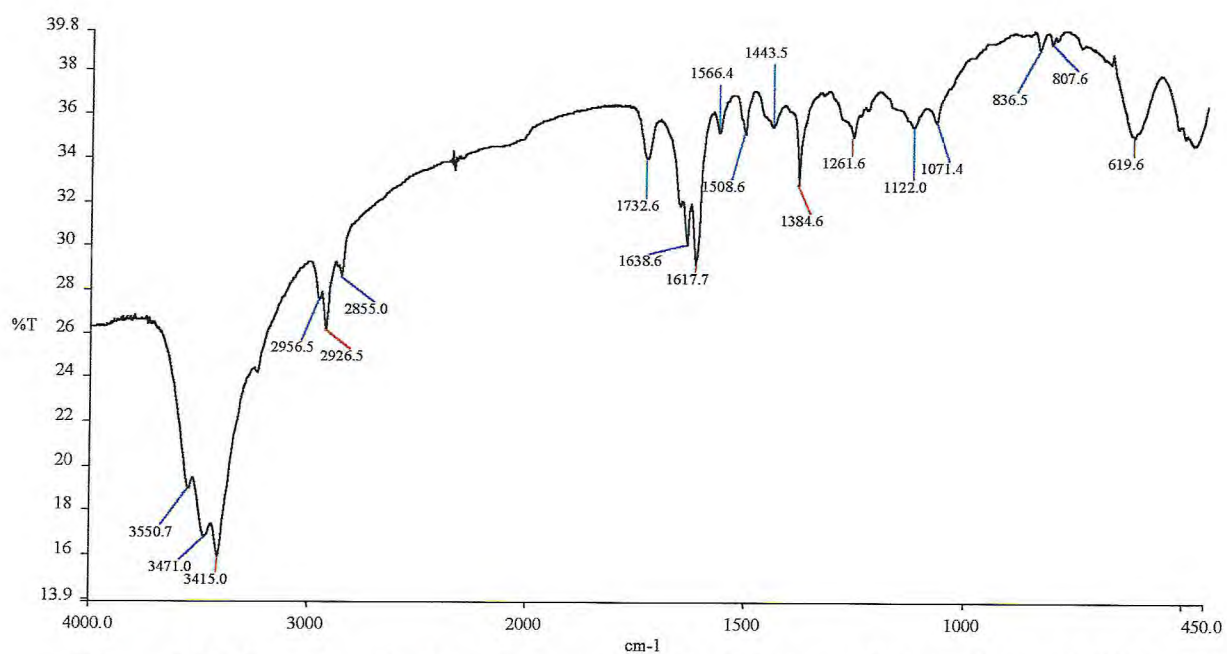
**Figura 110: Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 60 min.**



**Figura 111 : Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 90 min.**

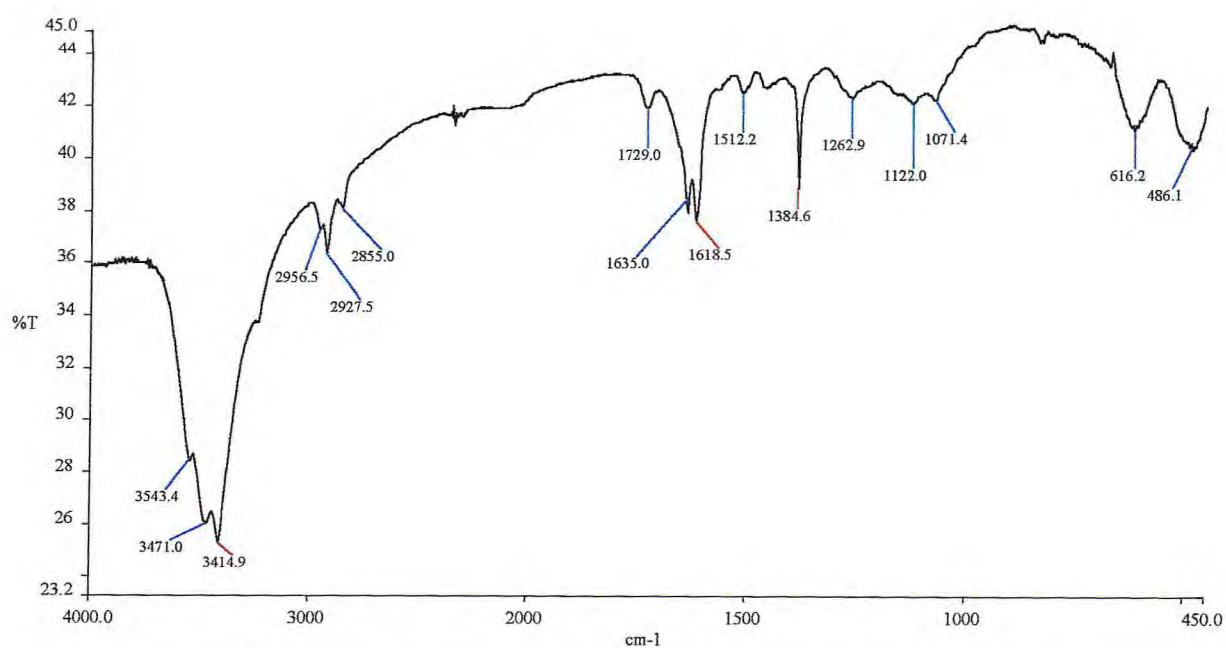


**Figura 112: Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 1,2 em 120 min.**

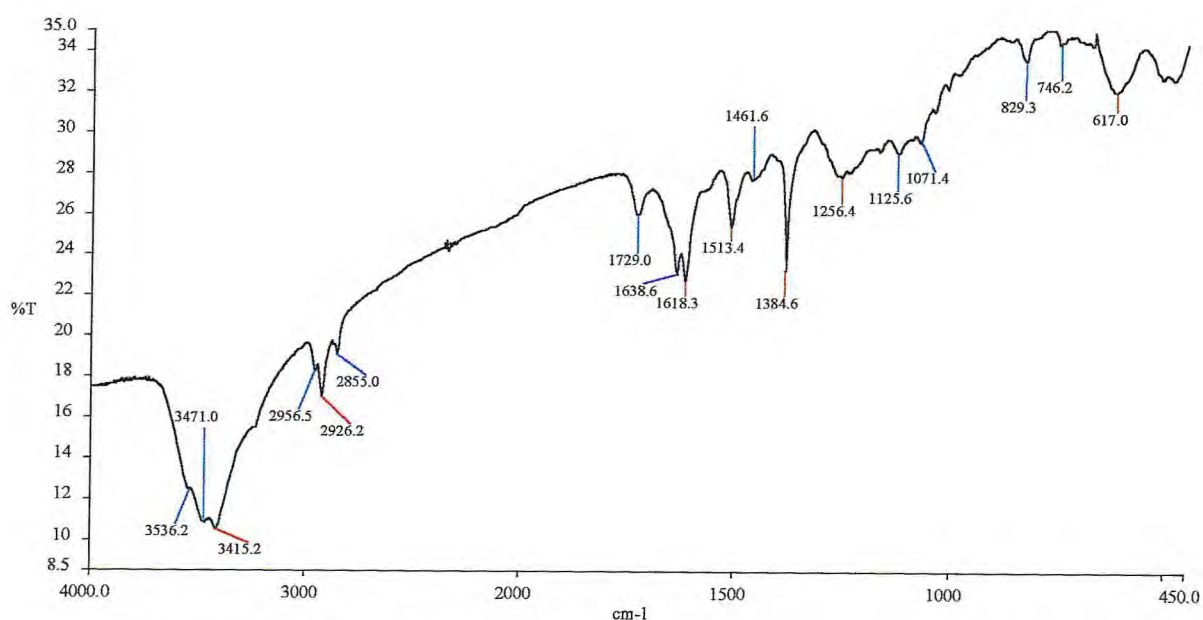


**Figura 113: Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 6,8 em 2 h.**

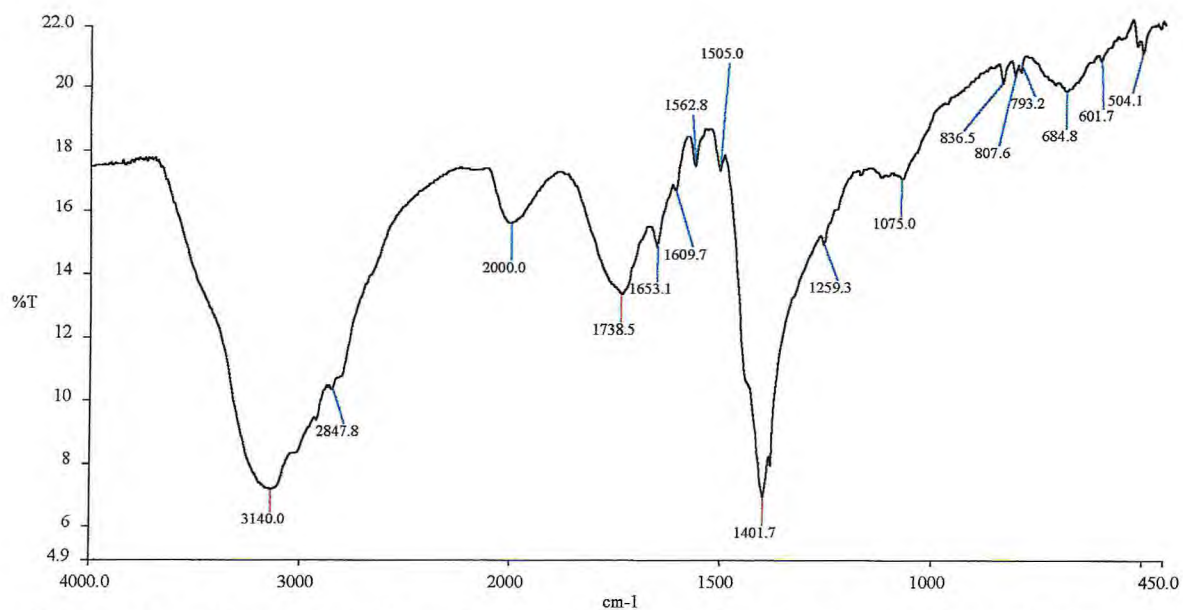




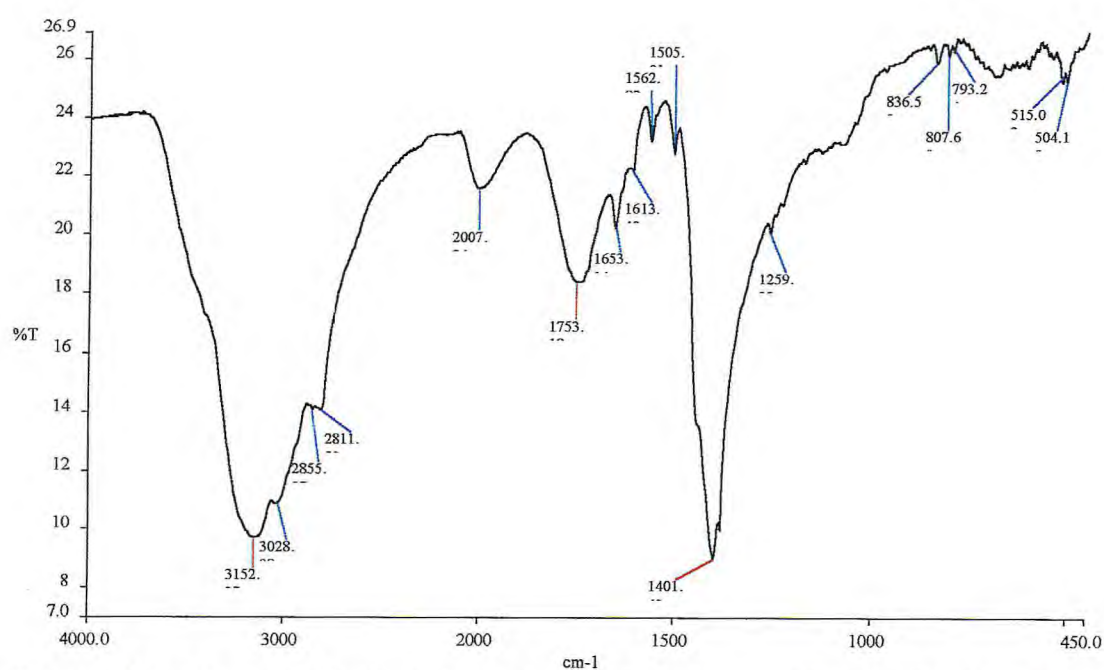
**Figura 114 : Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 6,8 em 4 h.**



**Figura 115 : Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 6,8 em 6h.**



**Figura 116 : Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 9,8 em 6 h.**



**Figura 117 : Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante da liberação do paracetamol a pH 9,8 em 12 h.**

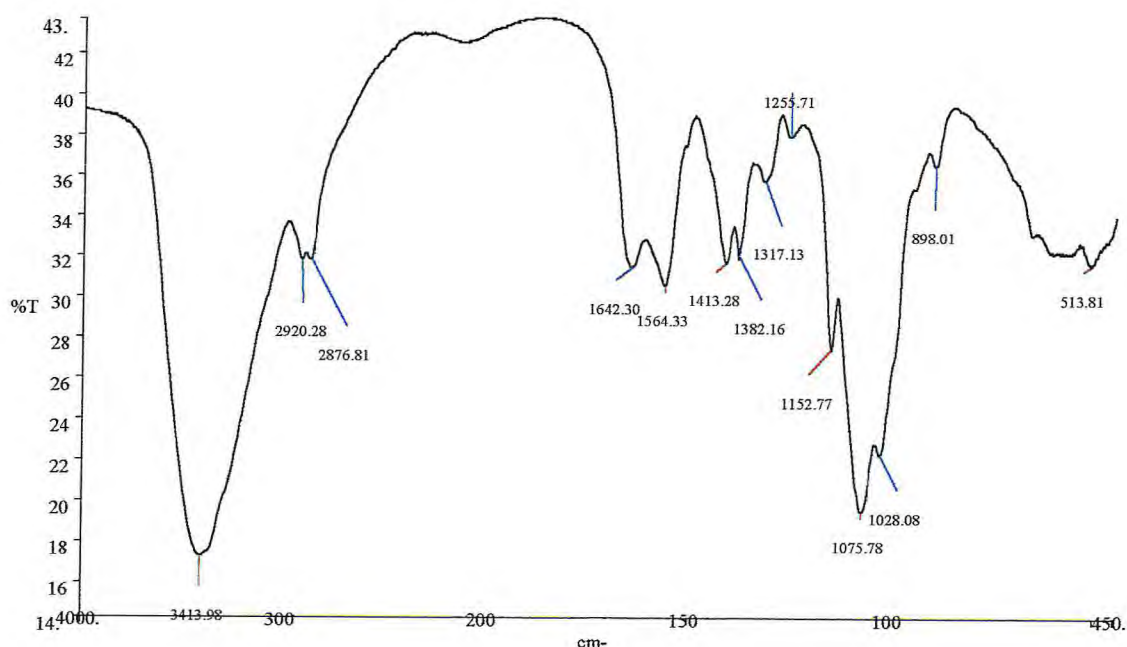
### 8.4.3 - RECUPERAÇÃO DO PARACETAMOL

Após a extração das alíquotas com acetato de etila fez-se a evaporação do solvente obtendo-se 98% do paracetamol liberado em pH 1,2.

O infravermelho da solução resultante após a extração do paracetamol apresentou a seguinte feição (fig. 118, pág. 184).

Observando-se então a ausência das absorções referentes ao paracetamol, o que torna evidente que todo paracetamol foi liberado a pH 1,2.

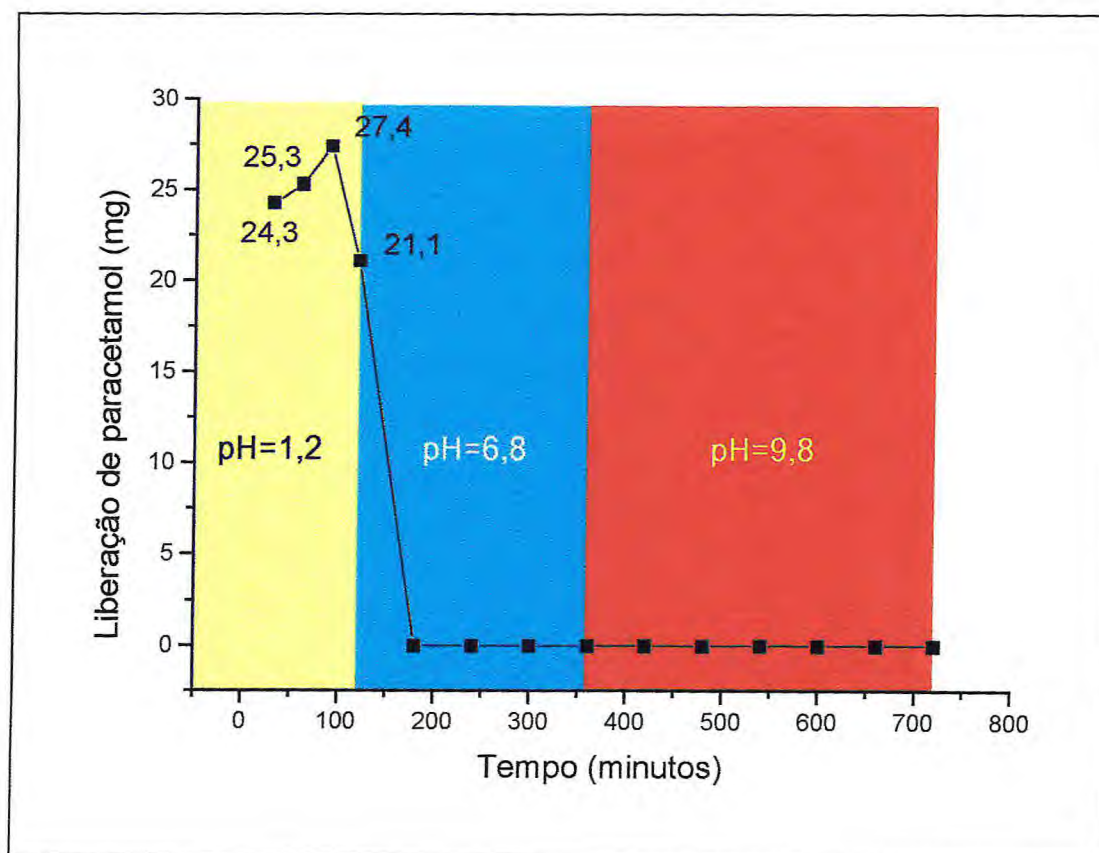
As microcapsulas de N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana apresentaram-se sensíveis a pH 1,2. Os espectros de infravermelho confirmam que todo fármaco é liberado neste pH em um período de duas horas, devido a protonação dos grupos aminos do polímero o que ocasiona sua dissolução.



**Figura 118 : Espectro de absorção na região do Infravermelho resultante após extração e recuperação do paracetamol**



O gráfico a seguir (figura 119) mostra o estudo de liberação em um tempo de 12 horas.



**Figura 119 – Gráfico do estudo de liberação do paracetamol em 12 horas**

## 8.5 - MICROENCAPSULAÇÃO DA L-DOPA COM N-3,7-DIMETIL- 6-OCTAENO QUITOSANA

A doença de Parkinson (DP) [99] é uma moléstia degenerativa do sistema nervoso que afeta cerca de 1% dos indivíduos acima dos 60 anos. As principais manifestações da DP são: tremor, rigidez e lentidão de movimentos. Em aproximadamente 80% dos casos a doença inicia-se por tremor, afetando uma das mãos. Sabe-se que a DP é devida a uma perda de neurônios em uma região do cérebro chamada substância negra. Esses neurônios produzem um neurotransmissor (mensageiro químico) denominado dopamina, que é essencial para que os movimentos sejam normais. A causa dessa perda neuronal ainda é desconhecida, mas fatores de ordem genética e ambiental parecem estar envolvidos. O tratamento da DP consiste basicamente na reposição de dopamina.

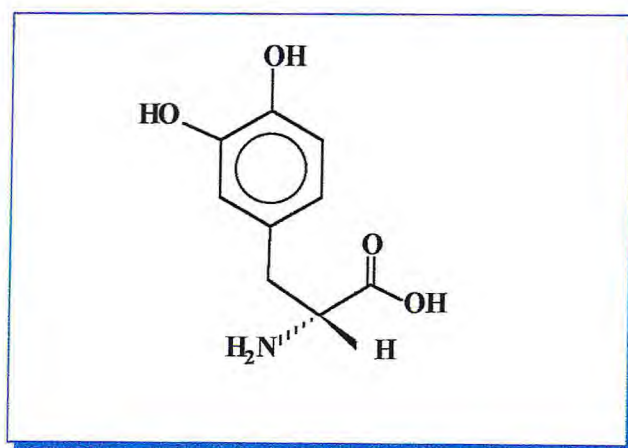
A administração da dopamina, em si, é inefetiva, uma vez que essa substância não se distribui no tecido cerebral a partir da corrente sanguínea. Um precursor metabólico da dopamina, a levodopa ou L-Dopa penetra no tecido cerebral, onde é convertido a dopamina, é, portanto o medicamento mais utilizado para o tratamento da DP. Um aminoácido aromático levemente solúvel em água, e um precursor metabólico da síntese da dopamina [21]. No entanto, praticamente todos os pacientes tratados com L-Dopa experimentam sérios efeitos colaterais como náuseas, inapetência, disfunções cardíacas e alterações psicológicas. Levodopa ou L-Dopa é um composto levemente solúvel em água, designado quimicamente como ácido (-)-L- $\alpha$ -amino-beta-(3,4-dihidroxibenzeno)propanóico. A L-Dopa apresenta uma curta meia-vida, de 60 a 90 minutos, o que significa que deve ser administrada em 3 a 4 doses de manutenção de 100-200 mg/dia [99]. Dessa maneira, o desenvolvimento de formas farmacêuticas com liberação controlada agrega benefícios ao produto, em termos de comodidade posológica.

Neste trabalho a L-dopa foi microencapsulada por spray dryer ajustando-se as condições de temperatura de injeção, temperatura de saída e velocidade de fluxo. As microesferas resultantes foram analisadas por infravermelho. Os gráficos a seguir mostram os espectros na região infravermelho da L-dopa (fig. 121, pág. 188) e da microcápsula L-dopa- N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (fig. 122, pág. 189). Testou-se também nas

mesmas condições a microencapsulação da L-dopa com a quitosana e o produto obtido foi analisado por infravermelho (fig. 123, pág. 190).

Comparando-se os três espectros de infravermelho podemos observar que no espectro da L-dopa-N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana as bandas referentes a L-dopa desaparecem como que se estivessem totalmente recobertas pelo N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana neste mesmo espectro também podemos observar que ele apresenta uma feição diferente do espectro do N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana (fig. 79, pág. 142).

Observando-se o infravermelho da L-dopa microencapsulada com quitosana verificamos que todas as bandas referentes a L-dopa, estão evidentes no espectro o que provavelmente significa que a L-dopa não tenha sido totalmente recoberta ou seja encapsulada com a quitosana.



**Figura 120 – Estrutura da L-dopa**



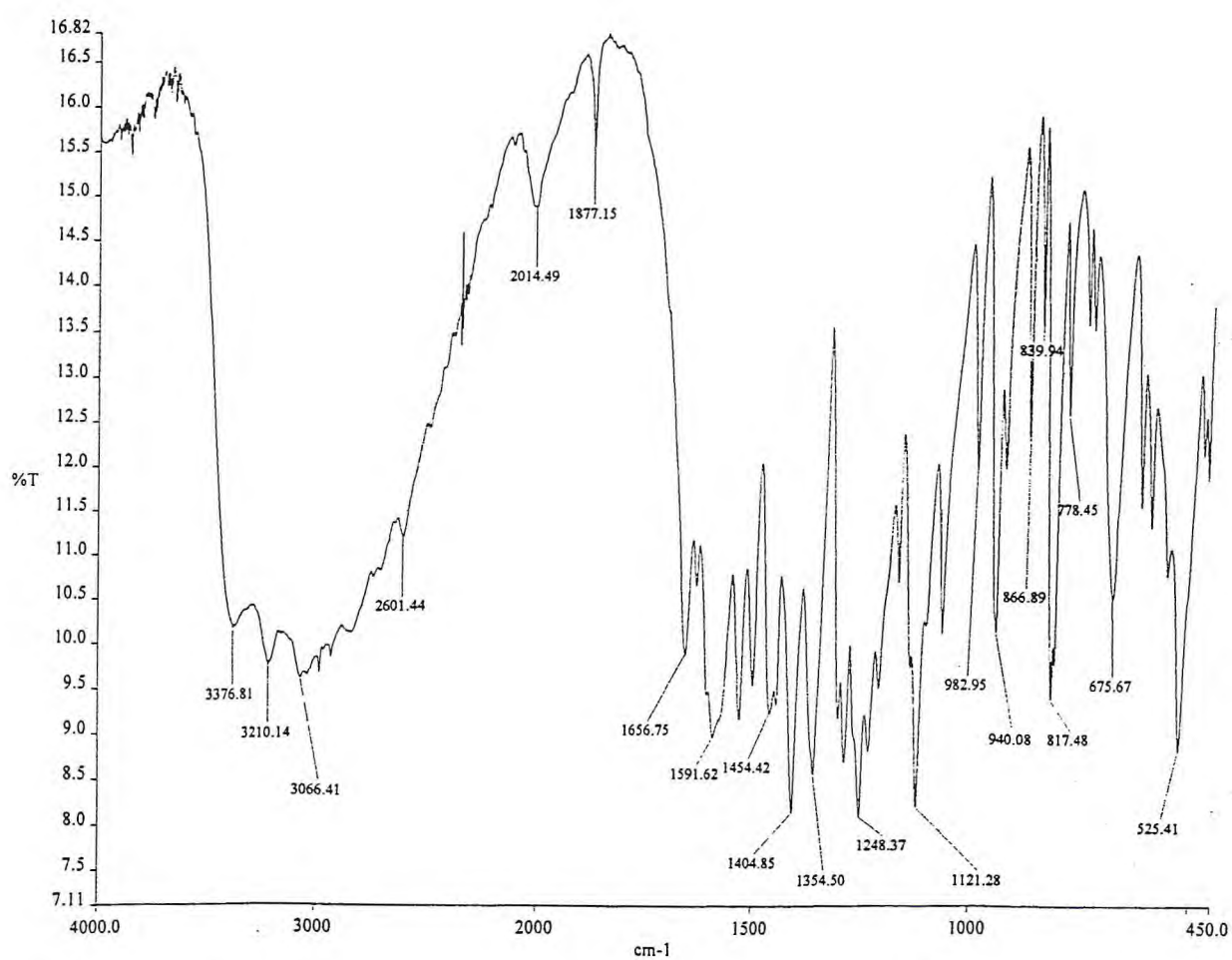
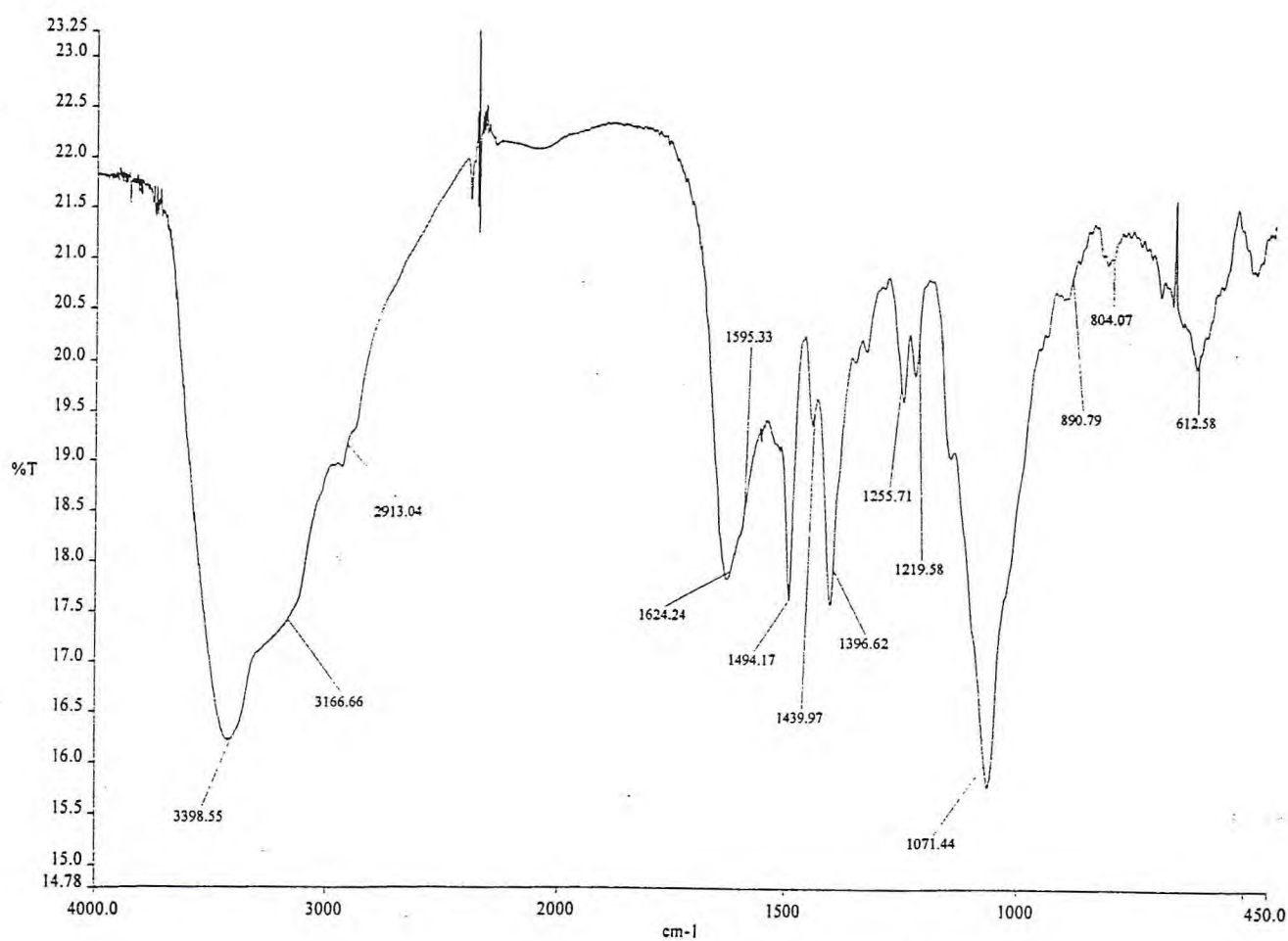
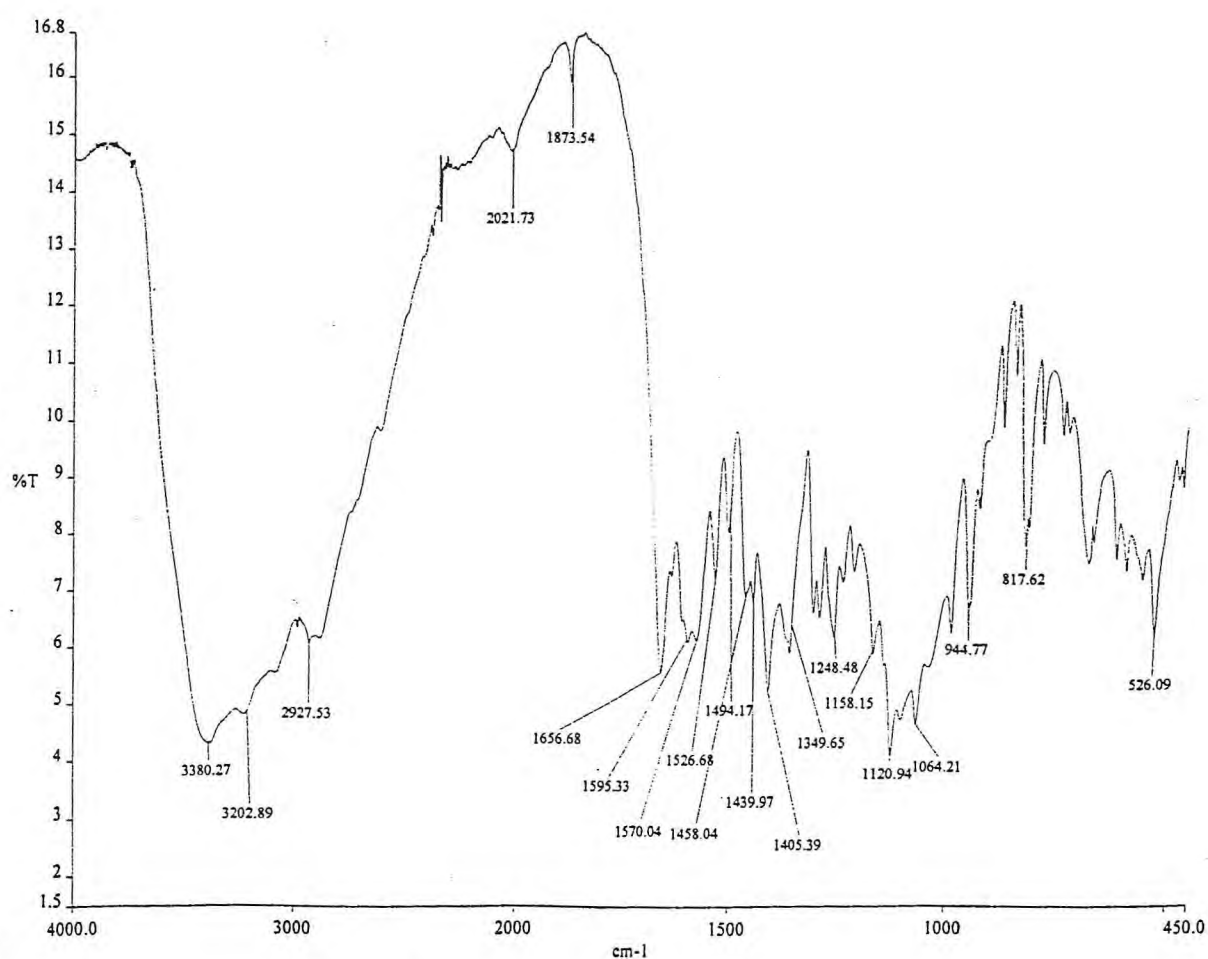


Figura 121- Espectro de absorção na região do Infravermelho da L-dopa



**Figura 122 - Espectro de absorção na região do Infravermelho da L-dopa microencapsulada com o N-3,7-dimetil-6-octaeno-quitosana**

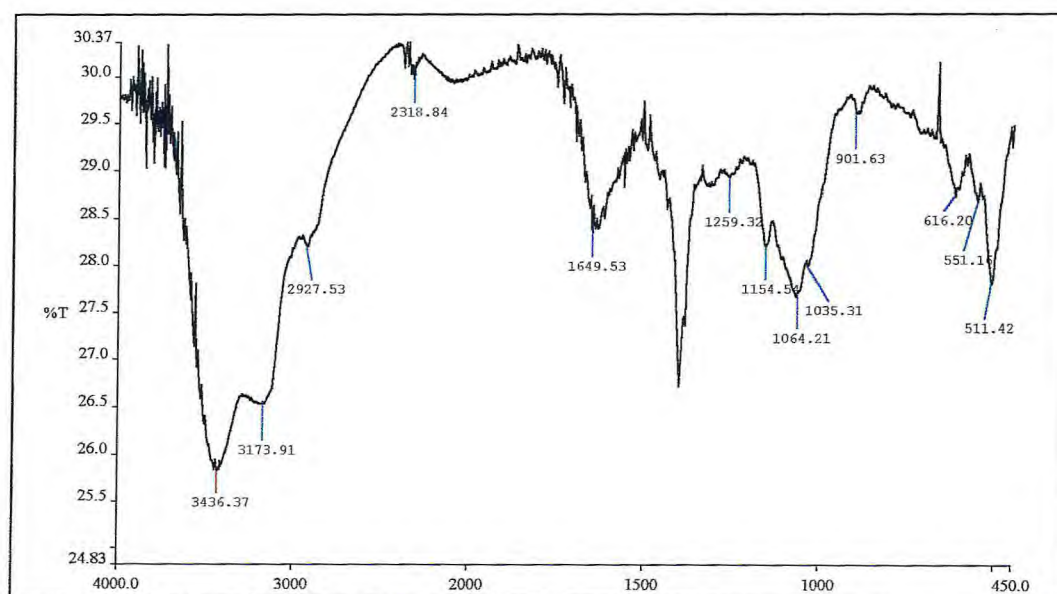


**Figura 123 - Espectro de absorção na região do Infravermelho da L-dopa microencapsulada com a quitosana**

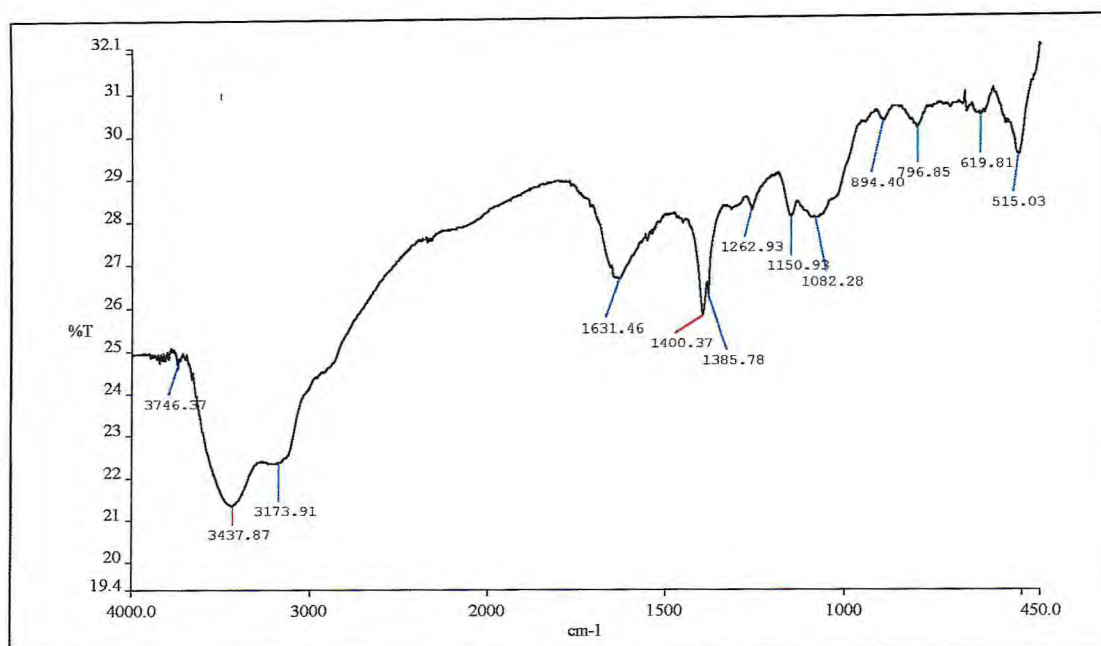


### 8.5.1 - ESTUDO DE LIBERAÇÃO DA L-DOPA

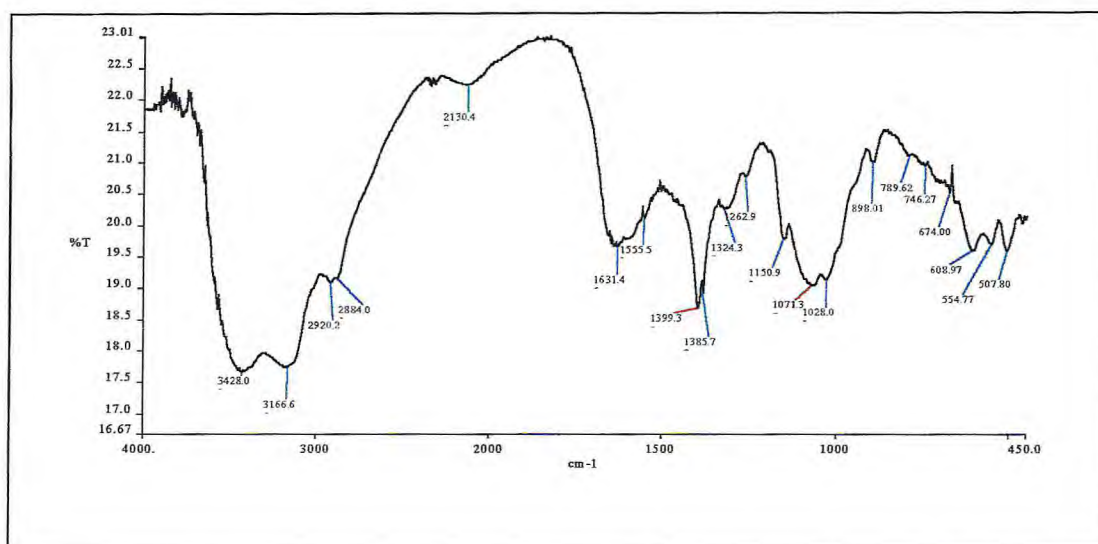
O estudo de liberação da L-dopa neste caso foi realizado “in vitro” simulando as condições do trato gastrointestinal variando-se o pH. Durante o processo de liberação da L-dopa observou-se que ocorria um escurecimento da solução o que nos leva a acreditar que ocorria uma oxidação da L-dopa logo após a sua liberação. Os espectros de infravermelho dessas amostras são ilustrados a seguir:



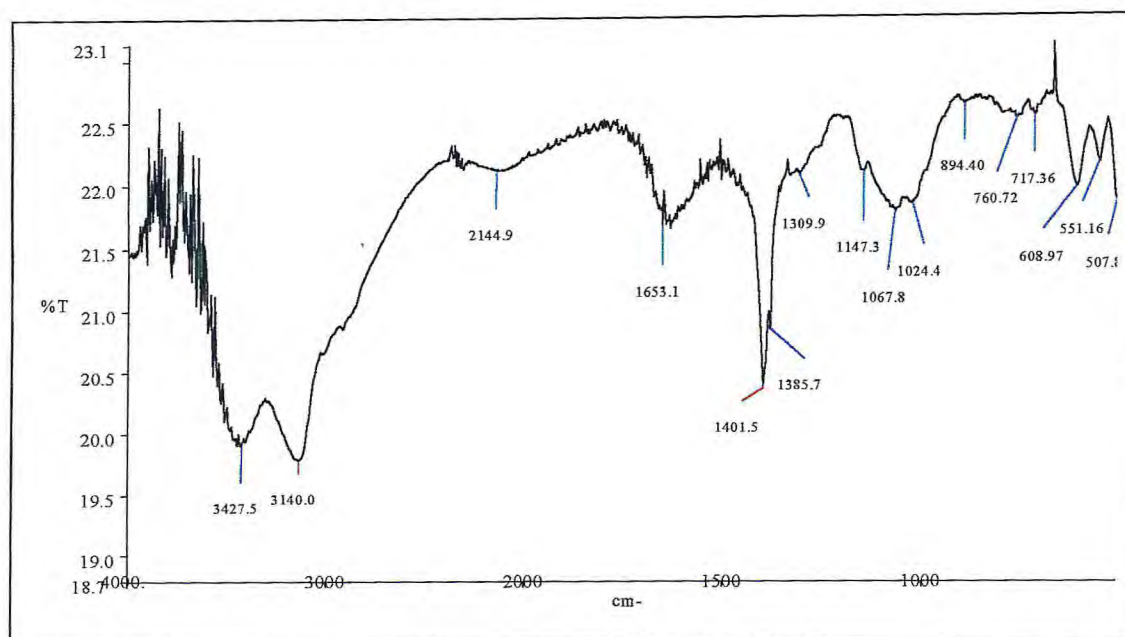
**Figura 124 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 30 min, pH 1,2**



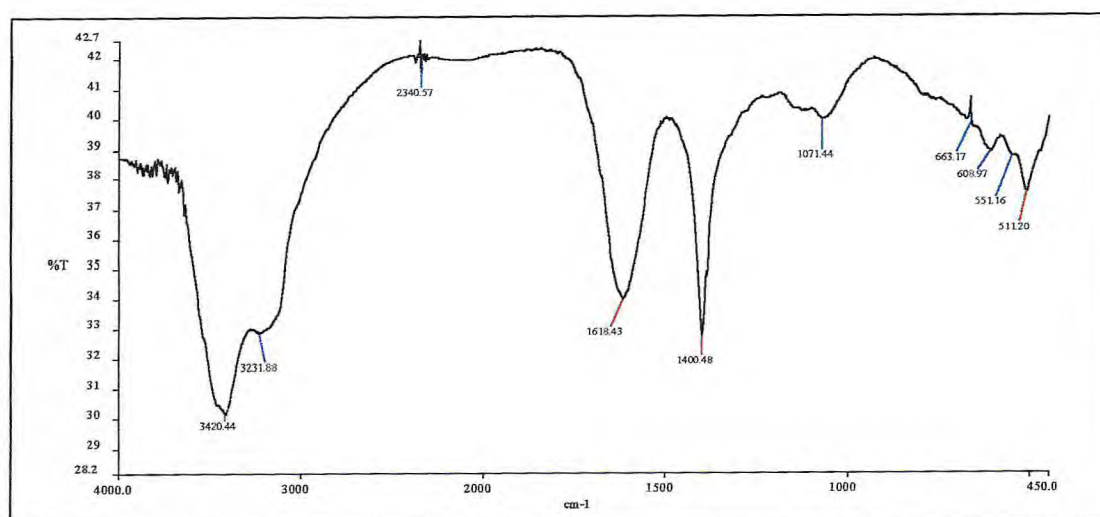
**Figura 125– Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 60 min. pH 1,2**



**Figura 126 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 90 min. pH 1,2**

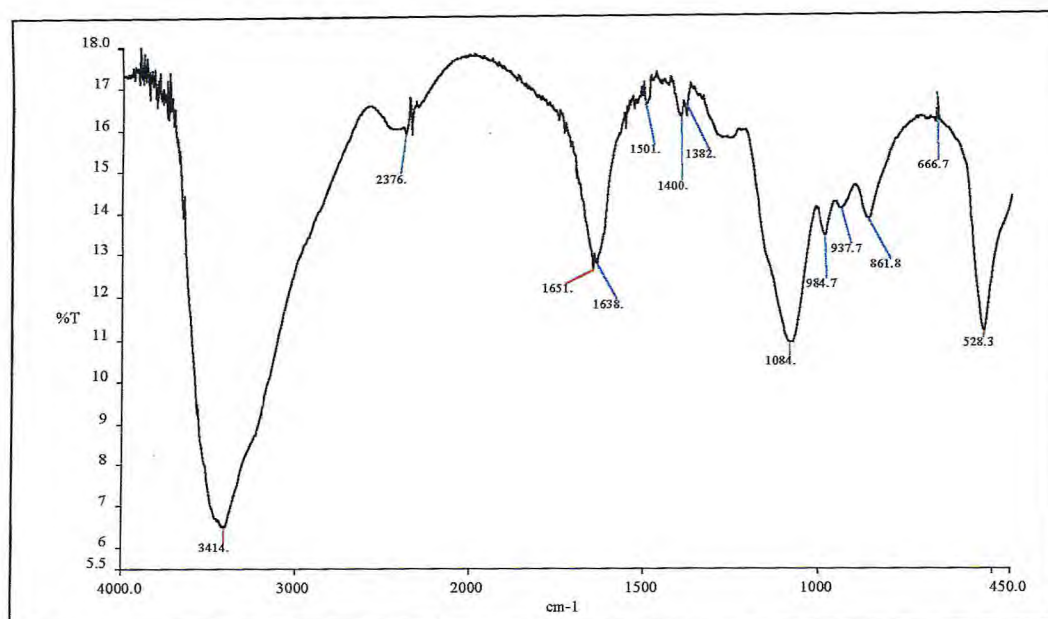


**Figura 127 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 120 min. pH 1,2**

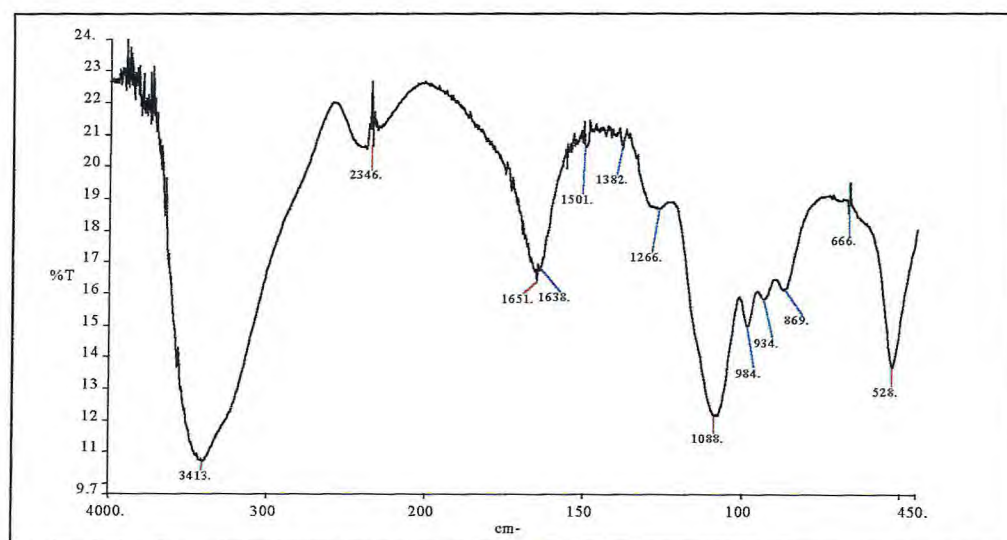


**Figura 128 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 24 h pH 1,2**

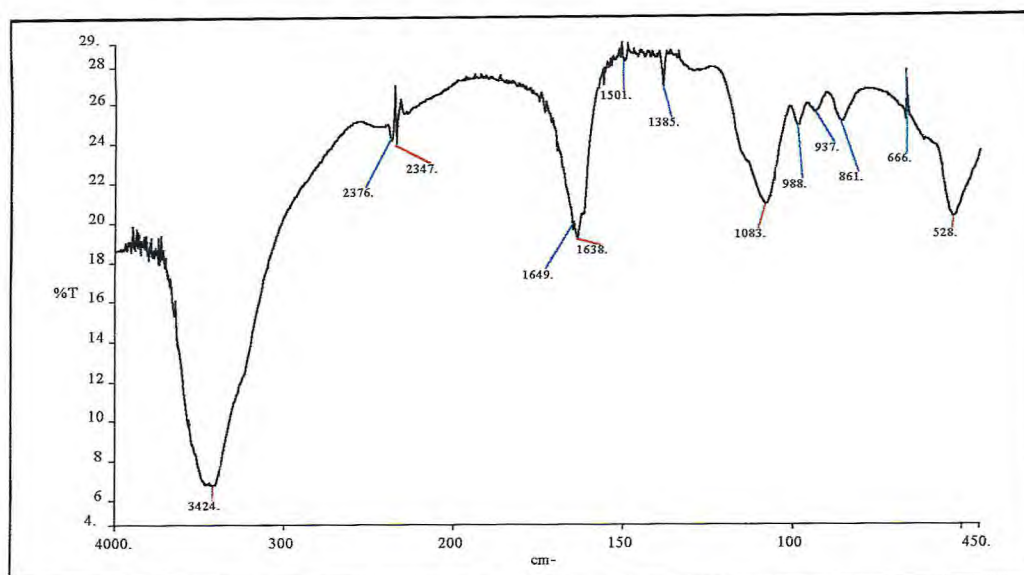




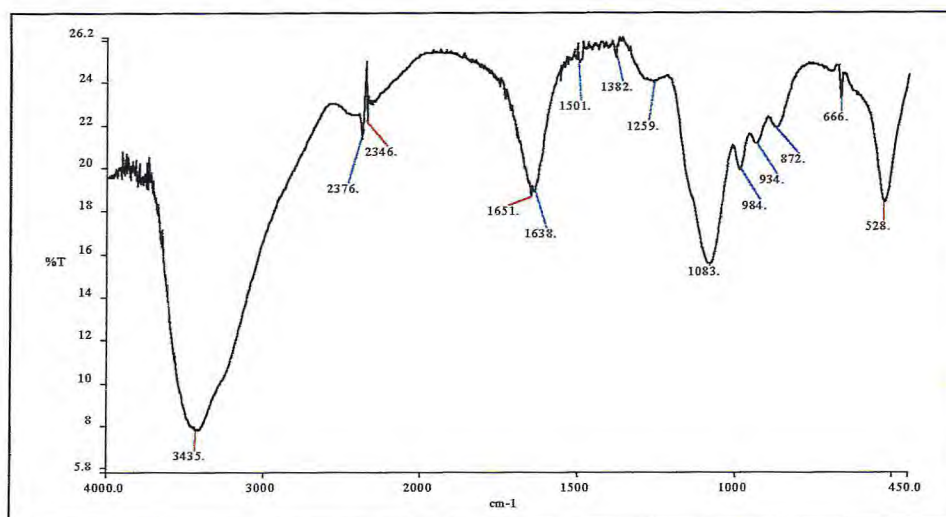
**Figura 129 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 30 min. pH 7,0**



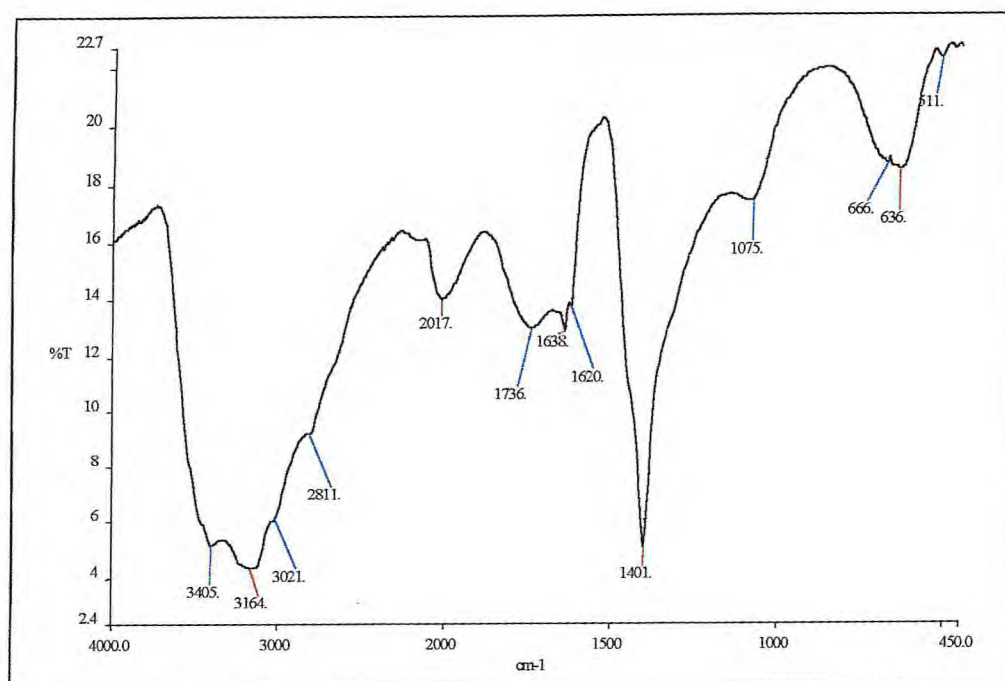
**Figura 130 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 60 min. pH 7,0**



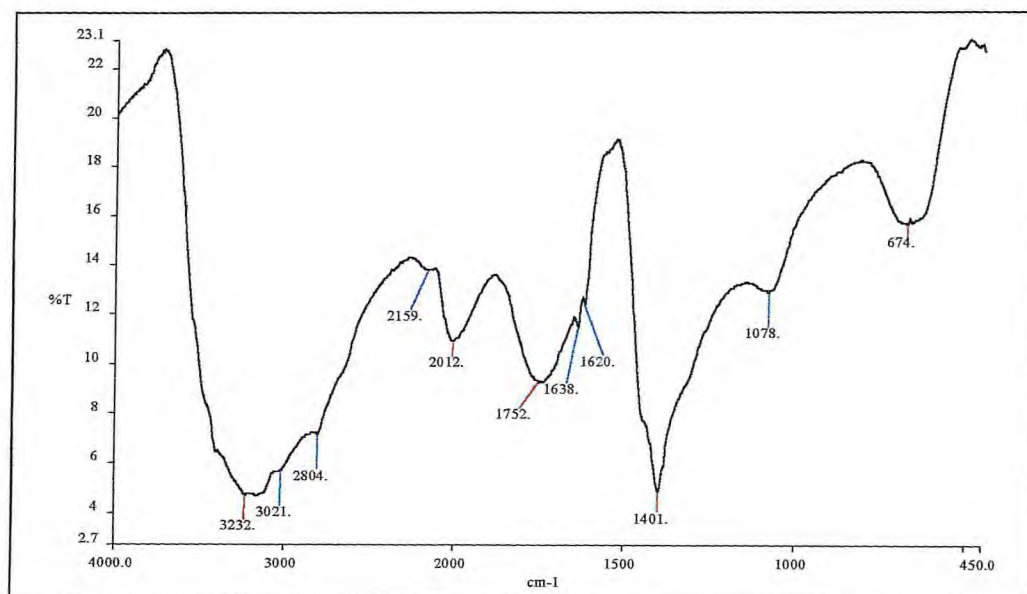
**Figura 131 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 90 min. pH 7,0**



**Figura 132 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 120 min. pH 7,0**

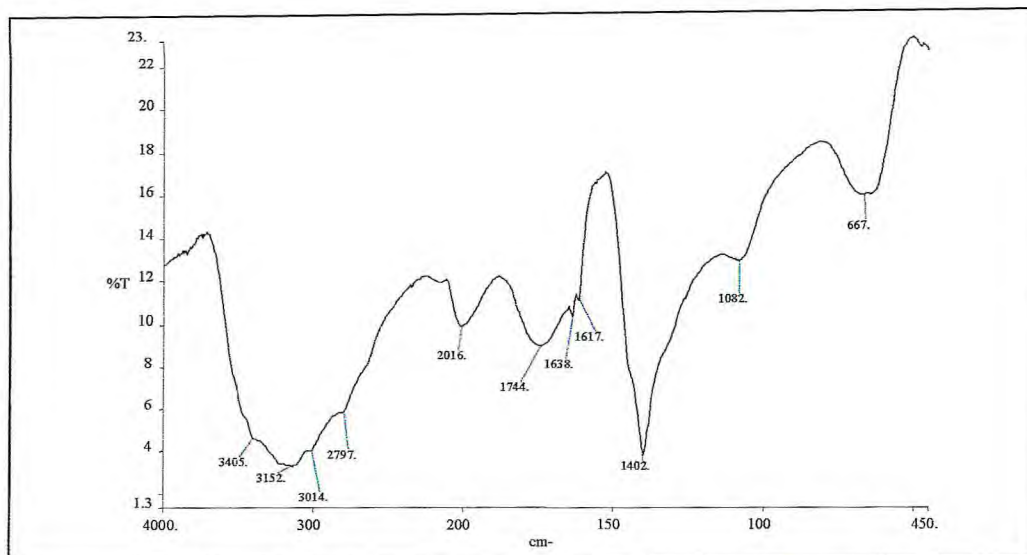


**Figura 133 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 30 min. pH 9,8**

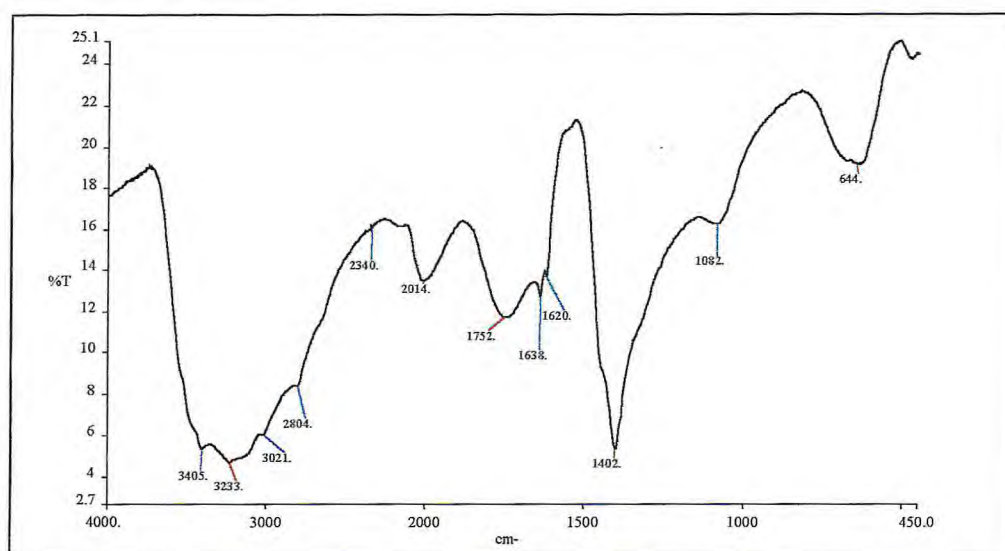


**Figura 134 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 60 min. pH 9,8**





**Figura 135 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 90 min. pH 9,8**



**Figura 136 – Espectro de absorção na região do Infravermelho QTS-CTN-L-dopa 120 min. pH 9,8**

## **8.6 - APLICAÇÃO DA QUITOSANA MODIFICADA COM ÁCIDO NONANEDIÓICO NA COMPLEXAÇÃO DE FERRO (II) PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE HIPERFOSFATEMIA**

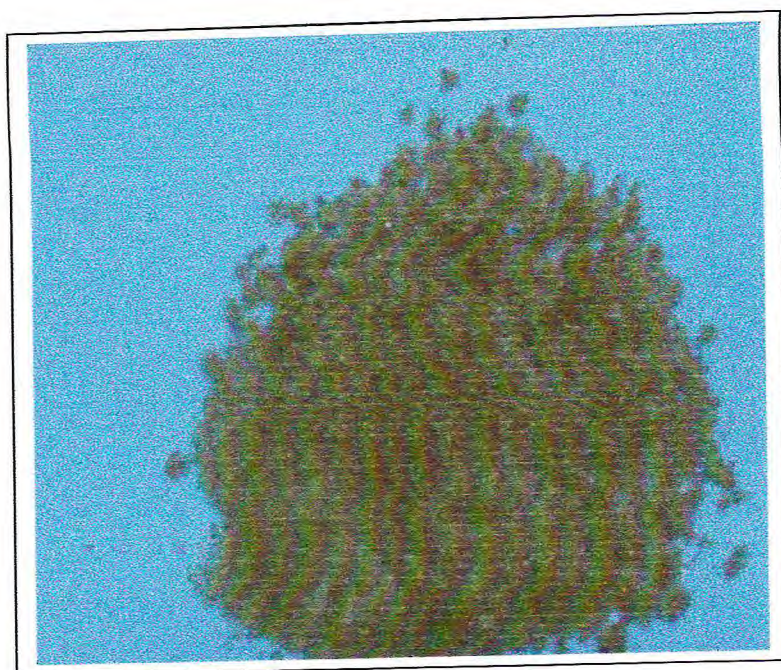
O fósforo e o cálcio são dois minerais que, juntos ajudam a manter os ossos saudáveis. No paciente renal como os rins não funcionam adequadamente, o equilíbrio entre esses dois minerais é prejudicado. Assim, a eliminação de fósforo pela urina diminui acumulando-se no sangue. Além disso, o excesso de fósforo impede que o cálcio seja absorvido pelos ossos. Essa situação de desequilíbrio pode levar a várias consequências indesejáveis, como a hiperfosfatemia, a osteodistrofia renal, e a calcificação de tecidos moles, como vasos sanguíneos, coração e pulmões devido ao acúmulo de cálcio nesses locais. Assim sendo o controle de fósforo no sangue é o primeiro passo para prevenir todos esses efeitos [100].

Vários estudos sugerem que combinações férricas se ligam ao fosfato baixando o nível de fosfato sérico quando tomados via oral ou intravenosa. A literatura reporta [101] que absorção de fósforo foi inibida pela alta concentração de ferro em citrato de ferro (II) e citrato de ferro (III), respectivamente, devido a complexação com fósforo no intestino.

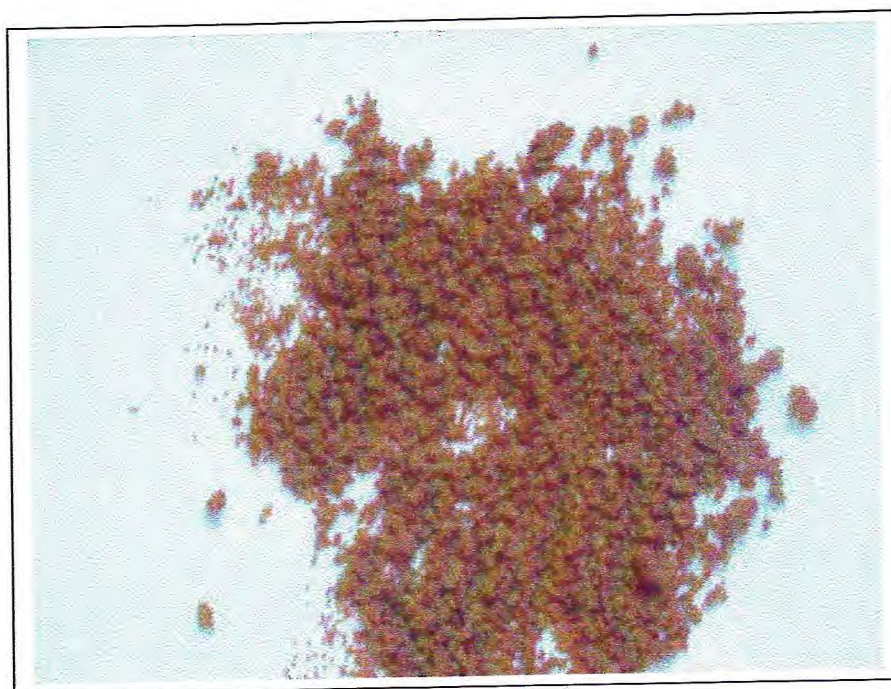
A quitosana complexionada com o ferro II tem capacidade para remover o fosfato muito maior que o hidróxido de alumínio [102]. Neste trabalho propomos a aplicação de microesferas do derivado QTS-AZ na complexação do ferro.

A complexação das microesferas de QTS-AZ com Fe(II) foi confirmada inicialmente pela coloração das microesferas que após o tempo reacional apresentavam uma cor amarelo escura característica do ferro. A quantidade de ferro adsorvido nas microesferas foi calculada por diferença da quantidade de ferro existente na solução usada para complexar com as microesferas, esse dado foi obtido analisando-se a solução sobrenadante por espectroscopia de absorção atômica, onde podemos constatar que as microesferas complexionaram com 77,3% de Fe (II).





**Figura 138 – Microesferas de quitosana-ácido azelaico**



**Figura 138 – Microesferas de quitosana-ácido azelaico- Fe**



Estudos [102-106] demonstraram que o complexo quitosana-Fe (II) tem uma perda considerável do ferro no pH do estômago (estudo “in vitro”) e que a diminuição da quantidade de ferro no polímero teve como consequência uma diminuição na capacidade de adsorção do fosfato. Após a obtenção do composto QTS-AZ-Fe (II) fez-se um estudo de liberação do ferro simulando o pH estomacal (1,5), a quantidade de ferro liberada foi determinada por absorção atômica.

Baseados nessa literatura fez-se um estudo cinético para monitorar a quantidade de ferro liberado em pH 1,5 em um período de 24 horas a partir da QTS-AZ-Fe (II). Dessa forma colocou-se as microesferas de QTS-AZ-Fe (II) imersas em uma solução tampão HCl/KCl pH 1,5 a 37 °C sob agitação simulando o pH estomacal e a cada intervalo de 30 min uma alíquota da solução era retirada e analisada por absorção atômica, até 120 min. Após 24 horas uma nova alíquota foi retirada e analisada. Os resultados estão ilustrados no gráfico a seguir (fig. 140, pág. 201). Até 120 min observou-se que havia sido liberado em média 4,0% de ferro.

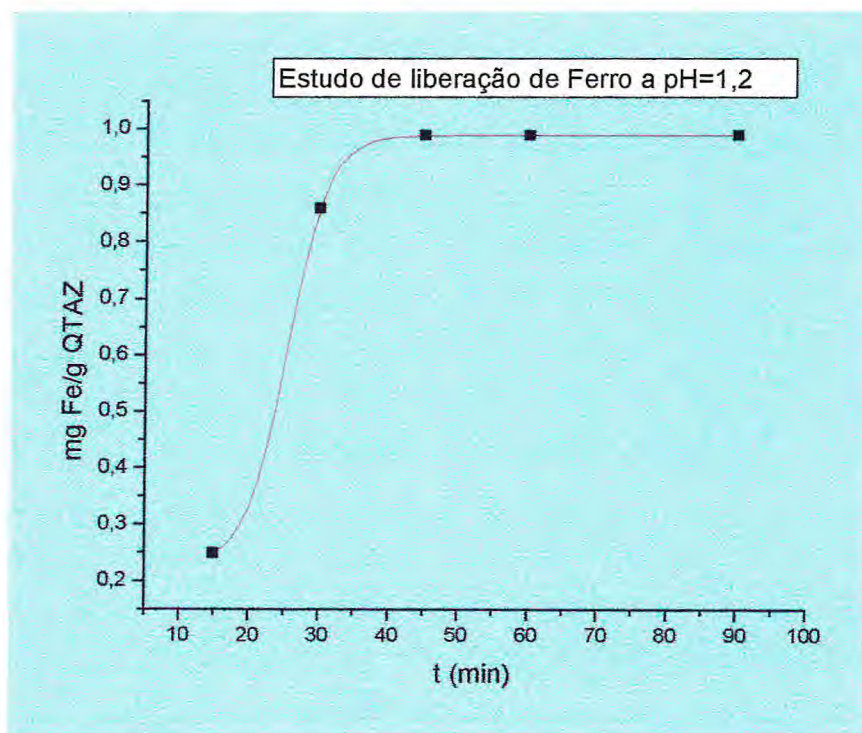


Figura 140: Gráfico da quantidade de ferro liberada em um período de 120 minutos

Depois de retirada da última alíquota com 24 horas 16,0 % tinham sido liberados. A baixa quantidade de ferro liberado após 24 horas nos leva a seguinte justificativa; mesmo sem a presença de um agente reticulante como o glutaraldeído (comumente usado para a formação da base de Schiff tornando a quitosana insolúvel) o derivado QTS-AZ-Fe (II) mostrou-se um excelente complexante de ferro o que o faz mais vantajoso levando-se em conta que o glutaraldeído é uma substância extremamente tóxica, atribuímos esse poder complexante da QTS-AZ-FE (II) a presença dos dois grupos carbonilas acoplados aos átomos de nitrogênios das moléculas de quitosana formando um complexo muito estável e por isso é muito difícil de ser liberado mesmo em meio ácido.

A espectroscopia de absorção atômica indicou que esse derivado se complexa com ferro com excelente percentual de adsorção.



## 9.1 - CONCLUSÃO

Foram realizados espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS e Infravermelho para a determinação do GD das quitosanas comerciais adquiridas. A principal conveniência da utilização do infravermelho é a facilidade de obtenção da análise, que pode ser feita sob a forma de filme ou de pastilha de KBr. Entretanto, a absorção atribuída à deformação N-H pode ser afetada pela presença de água o que dificultaria a resolução das bandas de amida I e II interferindo na determinação da absorbância em  $1655\text{ cm}^{-1}$ . Essas incertezas não ocorrem na determinação do GD por RMN.

A partir de óleos essenciais produzidos no Brasil tais como o óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* e o óleo essencial de *Lemongrass*, assim como a partir do óleo fixo de mamona (*Rícinus communis*) foram preparados novos derivados de quitosana.

Nas reações de preparação dos N-acil-quitosanas utilizou-se carbodiimida solúvel em água como agente de acoplamento. As principais vantagens sintéticas via esse procedimento foram o fácil manuseio dos reagentes e a facilidade de purificação dos produtos. A dificuldade encontrada foi o fato desses derivados serem insolúveis em diversos sistemas de solventes orgânicos o que nos levou a caracteriza-los por RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS e Infravermelho.

Para os N-alquil-quitosanas também não ocorreu nenhuma dificuldade do ponto de vista reacional. Esses derivados também se apresentaram insolúveis em solventes orgânicos e por conseguinte foram caracterizados por RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS e infravermelho.

Adicionalmente, os altos rendimentos obtidos tanto para os N-acil-quitosanas como para os N-alquil-quitosanas tornam esses procedimentos viáveis.

Os derivados obtidos foram utilizados como adsorventes na remoção de metais tais como Cu(II), Ni(II) e Pb(II), na microencapsulação de drogas para liberação controlada e na complexação do ferro.

No estudo de adsorção os derivados testados se mostraram sensíveis a complexação com os metais, dentre os quais dois derivados QTS-CT e QTS-CTN foram selecionados para o estudo do equilíbrio de adsorção utilizando-se o modelo de Langmuir. O método do ajuste não linear é o mais adequado para os ajustes de dados experimentais de adsorção, pois proporciona distribuição normal dos erros.



O níquel foi o metal que se apresentou mais bem adsorvido pelos dois adsorventes. O cobre foi mais bem adsorvido pela QTS-CTN e chumbo pela QTS-CT. O conhecimento do equilíbrio de adsorção, capacidade de adsorção, e a seletividade dos metais, oferecem a possibilidade do uso destes polímeros como adsorventes de íons nos processos de remoção para purificação de águas.

A QTS-CTN mostrou-se eficiente no processo de microencapsulação dos fármacos pela técnica spray drying. Para o paracetamol os estudos de liberação foram satisfatórios, para a L-dopa não conseguimos a liberação sem que houvesse uma oxidação da mesma.

As microesferas de quitosana foram preparadas pela técnica da emulsão o que nos forneceu uma microesfera com um diâmetro de 2 mm. A condensação dessas microesferas com o ácido azelaico em condições heterogêneas apresentou rendimento de 76%. O derivado QTS-AZ mostrou-se um excelente seqüestrante do metal ferro o que pode ser atribuído à estabilidade do complexo formado. Estes resultados sugerem que esse novo composto derivado da quitosana poderá ser uma alternativa para adsorção de fosfato semelhante aos agentes quelantes já citados na literatura.

### 10.1 - Referências bibliográficas

- 1-Muzzarelli, R. A. **Chitin**, Pergamon Press Ltd. - Oxford, England, 1978.
- 2-Mathur, N. K. e Narang, C. K., **Journal of Chemical Education**, 67, n 11, 939-943, 1990.
- 3-Craveiro, A. A , Craveiro, A. C. Queiroz, D. C., - **Quitosana – A Fibra do Futuro**, ed. PADETEC (UFC), Fortaleza-CE 1999.
- 4-Kumar, R. M. N.V, **Reactive & Functional Polymers** 46, 1-27, 2000.
- 5-Ngah, W. S. W., Endud, C. S. e Mayanar, R., **Reactive & Functional Poymers**. 50, 181-190, 2000
- 6-Domard, A. e Rinaudo, M., **Int. J. Biol. Macromol.**, 5, 49-52, 1983.
- 7-Whistler, R. L. - **Polysaccharide chemistry**, Academic Press, New York, p 395, 1983.
- 8-Yalpani, M., Johnson, P. e Robinson, L. E., - **Chitin, chitosan, sources, chemistry, biochemistry, physical properties and applications**, Elsevier, Amsterdam, 1992.
- 9-Pariser, E. e Lombad R., **A guide to research literature**, Wiley, New York, 1980.
- 10- Hoffmann-La Roche, F. Co., UK Patent 777, 204 1957.
- 11-Aiba, S., **Int. J. Biol. Macromol.**,8, 173 1986.
- 12-Yaku, T. Yamashita, I., Japan Patent 7, 319, 213 (through Chem. Abs., 80 1973 (72291v)).
- 13-Kurita, K., Sannan T. e Iwakura, **Makromol. Chem.**, 178, 2595 1977.
- 14-Yamaguch, R., Arai, Y. Hirano, S. **Carbohydr. Res.** 88 172 1981.
- 15-Roberts, G. F. A. Taylor, K. E., **Makromol. Chem. Rapid. Commun.**, 10, 339, 1989.
- 16-Kurita, K., Chikaoka, S., Kamiya, M. e Koyama, Y., **Bull Chem. Soc. Japan**, 51 927 1988.
- 17-George, A. F. R., **Chitin chemistry**, 137 ,THE MACMILLAN PRESS LTD, 1992.
- 18-Barker, S. A., Foster, A. B.,Stacey, M. e Webber, J. M., **J. Chem. Soc.** 2218, 1958
- 19-Hirano, S., Kondo, S. e Ohe, Y., **Polymer**, 16, 622 1975.
- 20-Hirano, S., Ohe, Y. e Ono, H., **Carbohydr. Res.**, 47, 315 1976.
- 21-Hirano, S., Miura,O. Y. e Yamaguch, R., **Agric. Biol. Chem.**, 41, 1755 1977.
- 22-Yalpane, M. e Hall, L. D., **Macromolecules**, 17, 272, 1984.
- 23-Domard, A., Rinaudo, M. e Terrassin, C., **Int. J. Biol. Macromol.**, 7, 45 1985.

- 24-Borch, R. F., Bernstein, M. D. e Durst, H. D., **J. Amer. Chem. Soc.**, 93 2897 1971.
- 25-Hall, L. D. e Yalpani, M., **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, 1153, 1980.
- 26-Hall, L. D. e Yalpani, M., **Carbohydr.**, 83, C5, 1980.
- 27-Muzzaralli, R. A. A., Tanfani, F., Emanuelli e Mariotti, S., **J. Membrane Sci.**, 16, 295, 1983.
- 28-Muzzaralli, R. A. A. e Tanfani, F., **Carbohydr. Polym.**, 5, 297 1985.
- 29-Yalpani, M., **Tetrahedron**, 41, 2957, 1985.
- 30-Kurita, K. Kaiama, Y., Taniguchi, A. **J. Appl. Pollymer Sci.**, 31, 1169-1176, 1986.
- 31-Brossignac, J. **Ind. Gen. Chim.**, 99, 9, 1241-1247, 1970.
- 32-Hayes, E. R. e Davies, D. H. **Mit Sea Grant Report** 78, 7, 406, 1978.
- 33-Moore, G. K. e Roberts, G. A. F., **Int. J. Biol. Macromol.**, 2, 115-116, 1980.
- 34-Domszy, J. G. e Roberts, G. A. F. **Makromol. Chem.**, 186, 1671-1677, 1985.
- 35-Tan, C. S., Khor, E., Tan, T. K. e Wong, S. M. **Talanta** 45, 713-719, 1998.
- 36-Masri, M. S., Reuter, F. W. e Friedman, M., **J. Appl. Pollymer Sci.**, 18, 675-681, 1974.
- 37-Deans, J. R. e Dixon, B. G. **Walter Reas**, 26(4), 469-472, 1992.
- 38-Gibal, E., Milot, C., Roussy, Muzzarelli, R.A.A. e Peter, M. G., **Chitin Handbook** eds. European Chitin Society, Italy 1997.
- 39-Baba, Y. e Hirakava, H. **Chem. Lett.**, 10, 1905-1908, 1992.
- 40-Kawamura, Y., Mitsuhashi, M., Tanibe, H. e Yoshida, H. **Ind. Eng. Chem. Res.** 32(2), 386-391, 1993.
- 41-Saucedo, I., Guibal, E., Roulp, C. e Lecroirec, P. **Environmental Technology**, 13(12), 1101-1115, 1992.
- 42-Gibal, E., Saucedo, I., Janssocharrier, M., Delanghe, B. e Lecroirec, P. **Walter Sci. Technol.** 30(9), 183-190 1994.
- 43-Lasco, C. L., Pesic, B. M. e Oliver, J., **J. Appl. Plymer Sci.**, 48, 1565-1570, 1993.
- 44-Muzzarelli, R. A. A, Tanfani, F., Emanuelli, M., e Marioti, S. N. **Carbohydrate Research**, 59. 199-214 1982.
- 45-Ni, C. e Xu, Y. **J. Appl. Polymer Sci** 59, 499-504 1996.
- 46-Yang, Z. K., Wang, Y. T. e Tang, Y. R.. **J. Appl. Polymer Sci.**, 75(10), 1255-1260, 2000.
- 47-Peng, C. H., Wang, Y. T. e Tang, Y. R. **Appl. Polymer Sci.**, 70(3), 501, 1998.



- 48-Fávere, V. T. Universidade Federal de Santa Catarina, **Tese de Doutorado**, 1994.
- 49-Muzzarelli, R. A. A. e Peter, M. G. eds **European Chitin Society**, 383-397, 1997.
- 50-Kristl, J., Smid-Korbar, J. Struc, E., Schara, M. e Rupprecht, H., **Elsevier Science Publishers**, 13, 1993.
- 51- Ohya, Y. e Takei T., **Chem. Ind. (Jpn)**, 46, 798, 1993.
- 52- Hassan, E. E., Parish, e R. C. Gallo. **J.M. Pharm. Res.**, 9,390,1992
- 53-Jameela, S.R., Latha, P.G., Subramoniam, A. e Jayakrishnan, A. **J. Pharm. Pharmacol.**, 48(7), 685,1996.
- 54-Singh, U.V.; **J. Microencapsul**, 15(5), 581,1998.
- 55-Yuji, Y. J., Xu, M.X., Chen, X. e Yao, K. D. **Chinese Sci. Bull.**, 41, 1266, 1996.
- 56-Gohel, M.C., Sheth, M. N., Patel, M. M., Jani, G. K. e Patel, H. **Indian J. Pharm. Sci.**, 56, 210, 1994.
- 57-Akbuga, J. e Durmaz, G. **Int. J. Pharm.**, 111,217,1994.
- 58-Jameela, S.R., Kumary, T.V., Lal, A. V. e Jayakrishnan, A. **J. Controlled Release**, 52,17,1998.
- 59-Bugamelli, F.; Raggi, M. A., Orient, I. e Zecchi, V., **Arch. Pharm. (Weinheim)**, 331, 133,1998.
- 60-Al-Helw, A. A., Al-Angary, A. A., Mahrous, G. M. Al- e Dardady, M. M. **J. Microencapsul.**, 15, 373,1998.
- 61-Mi, F. L., Wong, T. B. e Shyu, S. S., **J. Microencapsul.**, 14, 577, 1997.
- 61-Huang, R.G., Schwartz, J.B. Ofner, C.M., **Pharm. Dev. Technol**, 4, 107, 1999.
- 62Ganza-González, A., Anguiano-Igea, S., Otero-Espinar, F.J. e Méndez, J. B. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 48, 149, 1999.
- 63 Giunchedi, P., Genta, I., Conti, B., Muzzarelli, R.A. e Conte, U. **Biomaterials**, 19,157, 1998.
- 64-Genta, I., Conti, B., Perugini, P., Pavanetto, F., Spadadr. A. Puglisi, G. **J. Pharm. Pharmacol**, 49, 737, 1997.
- 65-Gref, R.; Minamitake, Y., Peracchia, M.T., Trubetskoy, V., Torchilin, V. e Langer, R. **Science**, 18, 1600,1994.
- 66-Amiji, M. & Park, K., **Polymers of Biological Significance** edited by SW Shalaby, Y. Ikada, R. Langer e J. Williams, ( ACS Symposium Series 540, Washington, DC) 1994.

- 67-Calvo, P., Remunam-Lopez, C., Vila-Jato, J.L. e Alonso, M. J. **J. Appl. Poly. Sci.**, 63, 125, 1997.
- 68-Akio, M., Ishibe, A., Nakano, M., Yamahira, T., Ital, S., Jinno, S. e Kawahar H., **Pharmaceutical Research**, 15, n 12, 1844, 1998.
- 69- Yoshiota, H. et al., **Biosci. Biotech, Biochem.**, 59, 1901-1904, 1998.
- 70-Kataoka, K. et al., **J. Control. Rel.**, 24, 119-132, 1993.
- 71-Akiyoshi, et. al., **Macromolecules**, 26, 3062-3068, 1993.
- 72-Akbuga, J. Durmaz, G., **J. Miroencapsulation**, 13, 2, 161-168, 1996.
- 73-Li, Y. P., -Machida, Y., Sannan, T. e Nagai, T., **Pharma Science**, 1(6), 363-368, 1991.
- 74-F. Pavanetto, P. Perugini i, B. Bonti, T. Modena e I. Genta, **J. Microencapsul.**, 13(6), 679-88(1996).
- 75-Denkbas EB, Seyyal M, Piskin E., **Jounal of Membrane Science**, 172 (1-2) 33-38 2000.
- 76-Song, Y., Onishi, H. e Nagai, T., **Chem. Pharm. Bull**, 40(10):2822-2825, 1992
- 77-Song, Y., Onishi, H. e Nagai, T., **Biol. Pharm. Bull**, 16(1): 48-54 1993.
- 78-Song, Y., Onishi, H., Machida, Y. e Nagai, T., **S. T. P. Pharma Sciences**, 5(2):162-170 1995.
- 79-Polk, A., Amsden, B. Yao De, K., Peng, T. e Goosen, M. F. A., **Pharm. Sciences**, 83, n 2, 178-185, 1994.
- 80-Bodmeier, R. e Paeratakul, O., **J. Pharm. Science**, 78, 11, 964-967, 1989.
- 81-Ramdas, M., Dileep, K. J, Anitha, Y. Paul, W e Sharma, C. P., **J. Biomater Appl**. 13 (4) 290-296, 1999.
- 82-Kamiyama, K., Onishi, H. e Machida, Y., **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 22 (2), 179-186, 1999.
- 83-Uchegbu, I. F. et. al., **J. of Pharmacy and Pharmacology**, 50, 453-458, 1998.
- 84-Santos, B. A., Ferreira, V. P. e Grosso, C. R. F., 16, 26-30, 2000.
- 85- Lima, M. B. Universidade Federal do Ceará. PATEDEC. **Monografia**. 2001.
- 86-Raymond, L. Morin, F. G. e Marchessault, H., **Carbohydrate Research** 246, 331-336, 1993.
- 87-Pelletier, A. et al, **Biotechnology and Bioengineering**, 36, 310-315, 1990.
- 88- Canella, K. M. C. e Garcia, R. B., **Química Nova**, 24, 1, 13-17, 2001.



- 89-Amorim, A. F. V., **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Ceará 1997.
- 90-Othmer. Kirk, Castor oil, **Enc. Eng. of Chemical Technology**, thirt edition, 5, 1983.
- 91-Breathnach, A. S., **Medical/hypotheses**, 52 (3), 221-223, 1999.
- 92-Siani, A. C., Sampaio, A. L. F., Sousa, M. C., Henrique e Ramos, M. F. S., **BIO Tecnologia Ciência e Desenvolvimento**, 16, 38-43, 2000.
- 93-Ngah, W. S. W., Endud, C. S. e Mayamar, R., **Reactive & Functional Polymers**, 50, 181-190, 2002.
- 94-Toma, H. E, **Química Bioinorgânica**, Secretaria dos Estados Americanos, São Paulo, SP, Brasil, 1984.
- 95-Schmuhl, R. e Krieg, H. M., **Water Research Commission**. 27, 1-7, 2001.
- 96-Tang, Y., Chen, B. e Shengjun Mo, C., **Talanta**, 43, 761-765, 1996.
- 97-Dantas, T. N.C., Dantas Neto, A. A., Moura, M. C. P. A., Barros, E. L. e Telêmaco, E. P., **Langmuir**, 17, 4256-4260, 2001.
- 98-www.infomed.org
- 99-Wichmann, T. e DeLong, M.R. **Advances in Neurology**, 60, 53, 1993.
- 100-www.saederenal.com.br
- 101-Spengler, K., Follman, H., Boss, K. S., Seidel, D. e maywald, F., **Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, 32, 733-739, 1994.
- 102-Jing, S. e Yamaguchi, T., **Chem. Soc. Jpn.**, 56, 1855-1870, 1992.
- 103- Jing, S., Li, L., Ji, D., Takiguchi, Y. e Yamaguchi, T., **J. Pharm. Pharmacol.**, 49, 721-723. 1997.
- 104-Kuroda, S., Komori, M., Nagamatsu, K., Ninomiya, R., Maejima, K., Hasagawa, K., Samejima, M., Kuroda, M., Fujimori, H., Kasai, M. e Saruta, T., **Jpn. J. Nephrol.** 37 (8), 468-473, 1995.
- 105-Yamaguchi, T., Baxter, J.G., Maebashi, N. e Asano, T., **Ren. Fail.** 21, 453-468, 1999.
- 106-Aiedeh, K. e Taha, M. O., **Eur J. of Pharm. Science**, 13, 159-168, 2001.