

## SÍNTESE DE TIAZINANONAS DERIVADAS DA 2-PICOLILAMINA, POTENCIAIS AGENTES ANTIOXIDANTES.

LIANE FRANCONI MIMBARCAS<sup>1</sup>; JOSÉ COAN CAMPOS JUNIOR<sup>2</sup>; GEONIR MACHADO SIQUEIRA<sup>3</sup>; WILSON CUNICO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – liane\_mimbarcas@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – coanjunior@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – siqueiragm@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

As substâncias heterocíclicas são de grande interesse para a química orgânica, devido a sua vasta aplicação no campo medicinal em virtude de seus potenciais biológicos. Devido a isso, os estudos em busca da síntese de substâncias com núcleos heterocíclicos têm crescido exponencialmente. Dentre os compostos heterocíclicos destacam-se as tiazolidinonas **A** e tiazinanonas **B**, substâncias as quais apresentam em sua estrutura um anel de cinco e seis membros, respectivamente, contendo um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 1). São encontradas na literatura diversas aplicações destes heterocíclis nos campos da medicina e da agricultura, por exemplo, como antiretroviral, anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, anticonvulsivante, antituberculose, inseticida entre outras (JAIN, 2012).

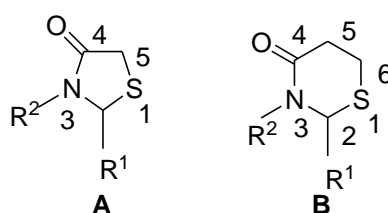


Figura 1. Estrutura geral de tiazolidinonas e tiazinanonas.

Dentre as atividades biológicas citadas anteriormente, a atividade antioxidante vem sendo amplamente estudada, devido a sua relação com o estresse oxidativo, o qual é provocado pela formação de excesso de radicais livres. Esses por sua vez, apresentam um orbital atômico com um elétron desemparelhado fazendo-os espécies muito instáveis, com uma enorme capacidade de combinar-se inespecificamente com diversas moléculas integrantes da estrutura celular (HALLIWELL, 2007).

Recentemente, estudos apontam que as doenças associadas à progressão de processos patológicos (como artrite, reumatoide, diabetes, câncer, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, bem como doenças metabólicas) estão relacionadas à formação de espécies reativas (BARSCHAK, 2008).

Dessa forma estudos e pesquisas biológicas voltadas para oxidantes e radicais livres têm obtido resultados relevantes no que se refere às novas abordagens terapêuticas no tratamento dessas doenças (GACCHE, 2008).

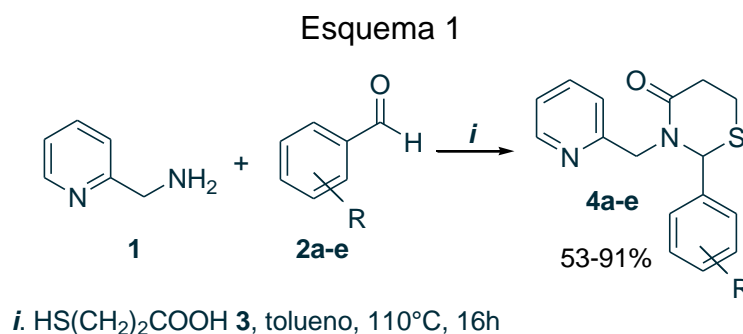
Por isso, o presente trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar os heterociclos tiazinanonas derivados da 2-picolilamina através da metodologia convencional (refluxo) para posterior avaliação das suas atividades antioxidantes.

## 2. METODOLOGIA

A metodologia sintética empregada para obtenção das substâncias **4a-o** envolve uma reação entre: a amina 2-picolilamina **1**, diversos benzaldeídos **2a-o** e o ácido mercaptopropiônico **3**, em refluxo de tolueno e utilização de um aparelho de *Dean-Stark* com o objetivo de eliminar a água formada durante a reação (Esquema 1).

De acordo com o *Know-how* do grupo de pesquisa, a reação de obtenção dos heterociclos tiazinanonas é possível através de uma reação *one-pot*, que é um procedimento simples, pois a adição de todos os reagentes ocorre ao mesmo tempo e a formação do produto se dá em uma única etapa.

Logo, em um balão reacional foram adicionados 1 mmol de 2-picolilamina **1**, 1 mmol de benzaldeído substituído **2a-o** e 3 mmol de ácido mercaptopropiônico **3** em 35 mL de tolueno. A reação foi acompanhada de hora em hora por cromatografia de camada fina (CCF), e após 16 horas de reação foi verificado o consumo dos reagentes de partida e a formação do produto.



Após o tempo de reação, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio levando a formação de uma fase orgânica e outra aquosa. A fase a orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e levada ao evaporador rotativo para eliminação dos solventes e obtenção dos produtos brutos. Após esses produtos foram purificados através de lavagem a quente com eluente de hexano/acetato de etila 9:1, respectivamente.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tiazinanonas **4a-o** sintetizadas apresentaram rendimentos de moderados a bons (40-92%), conforme a Tabela 1. Também foi constatada a pureza dos produtos obtidos, por meio de análise de CG (Cromatografia Gasosa), pois o cromatograma apresentou apenas um sinal em tempo de retenção característico dessas moléculas.

Tabela 1: Rendimentos e pontos de fusão das tiazinanonas **4a-o**.

Moléculas	R	Rendimento (%) *	P.F (°C)
<b>4a</b>	2-NO <sub>2</sub>	53	Óleo
<b>4b</b>	3-NO <sub>2</sub>	84	Óleo
<b>4c</b>	4-NO <sub>2</sub>	91	Óleo
<b>4d</b>	2-F	79	91-94
<b>4e</b>	3-F	75	70-73
<b>4f</b>	4-F	79	Óleo
<b>4g</b>	2-Cl	75	Óleo
<b>4h</b>	3-Cl	84	Óleo
<b>4i</b>	4-Cl	81	Óleo
<b>4j</b>	2-OCH <sub>3</sub>	90	Óleo
<b>4k</b>	3-OCH <sub>3</sub>	81	96-98
<b>4l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	92	Óleo
<b>4m</b>	2-OH	40	Óleo
<b>4n</b>	3-OH	46	Óleo
<b>4o</b>	4-CH <sub>3</sub>	70	Óleo

\*Rendimento do produto purificado.

Todos os compostos **4a-o**, após a purificação tiveram sua formação confirmada por estudos de Espectrometria de Massas, onde todos os espectros mostram os respectivos íons moleculares de cada molécula. Ainda, as tiazinanonas **4a-o** também foram submetidas a estudos de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono 13, em que também apresentaram espectros com sinais coerentes à formação dos heterociclos.

#### 4. CONCLUSÕES

Os estudos desenvolvidos e as reações realizadas através da metodologia convencional permitiram a obtenção de quinze tiazinanonas **4a-o** em rendimentos de moderados a bons (40-92%) e alta pureza. As tiazinanonas **4a-o** sintetizadas estão em fase de estudo de atividade antioxidante.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARSCHAK, A. G.; SITTA, A.; DEON, M.; BARDEN, A. T.; DUTRA FILHO, C.S.; WAJNER, M.; VARGAS, C.R. Oxidative stress induced in female carriers of X- linked adrenoleukodystrophy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 266, p. 79-83, 2008.

GACCHE, R.; KHSIRSAGAR, M.; KAMBLE, S.; BANDGAR, B.; DHOLE, N.; SHISODE, K.; CHAUDHARI, A. Antioxidant and Anti- inflammatory Related Activities of Selected Syntethic Chalcones: Structure- Activity Relationship Using Computational Tools. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 56, p. 897- 901, 2008.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. **Free Radicals in Biology and Medicine**. New York: Oxford University Press, 2007.

JAIN, A.K.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; KASHAW, S.K.; AGRAWAL, R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 3378-3395, 2012.