

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE POR CAPTURA DO RADICAL DPPH DE DERIVADOS DE 3-(PIRIMIDIN-2-IL)-TIAZOLIDINONAS

JOSÉ COAN CAMPOS JÚNIOR¹; MARISANI BIERHALS²; ADRIANA MACHADO DAS NEVES³; DANIELA PIRES GOUVÊA⁴; GEONIR MACHADO SIQUEIRA⁵

¹Universidade Federal de Pelotas– coanjunior@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – marisani.bp@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas– adrianamdasneves@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas– daniela__gouvea@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – siqueiragm@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Há uma grande variedade de atividades farmacológicas exibidas pelas tiazolidin-4-onas e pirimidinas. Derivados de pirimidina constituem uma importante classe de agentes terapêuticos em química medicinal incluindo antimicrobiana, anticâncer, anti-inflamatórios, anti-HCV, anti-HIV, antioxidante e vários outros (BUKHARI *et al.*, 2013). Os compostos contendo anel tiazolidinona são conhecidos por suas propriedades biológicas, por exemplo, atividade anticonvulsivante, hipnótico, antituberculosa, anticâncer e uma atividade antiviral (JAIN *et al.*, 2012).

Vários métodos para a síntese de 4-tiazolidinonas substituídas estão disponíveis na literatura. Essencialmente, a reação de três componentes, envolvendo uma amina primária, um composto carbonílico e o ácido mercaptoacético. A abordagem mais comum utilizada na síntese é a destilação azeotrópica com *Dean-Stark* para a remoção azeotrópica da água. Além disso, outros protocolos foram desenvolvidos utilizando agentes de desidratação como Na₂SO₄, peneiras moleculares, DCC e HBTU, com a finalidade de melhorar o rendimento do produto desejado (PRASAD e NATH, 2012).

Estudos indicam que os radicais livres e as espécies reativas de oxigênio estão envolvidos na patogenicidade de várias enfermidades, incluindo várias doenças crônicas e relacionadas com a idade (VALKO *et al.*, 2007). Deste modo, os antioxidantes foram recentemente identificados como alvos terapêuticos para combater diferentes doenças, tais como a inflamação, a carcinogênese e aterogênese (WOJCIK, BURZYNSKA-PEDZIWIATR e WOZNIAK, 2010). Além disso, algumas tiazolidinonas têm demonstrado atividade antioxidante (BUVANA *et al.*, 2013), abrindo caminho para ensaios com outros compostos contendo este heterociclo.

Por conseguinte, a proposta deste trabalho é preparar tiazolidin-4-onas que contenham uma porção pirimidínica e explorar a vantagem terapêutica desta combinação. Além disso, explorar o potencial de aplicação de peneira molecular como desidratante para a síntese de 3-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolidina-4-onas.

2. METODOLOGIA

2.1 PROCEDIMENTO GERAL VIA DESTILAÇÃO AZEOTRÓPICA

Uma solução de 2-aminopiridina **1** (1 mmol), BF₃:MeOH 50% (10 gotas), arilaldeídos **2a-k** (1 mmol) e ácido mercaptoacético **3** (3 mmol) em tolueno (30 mL) foi levada ao refluxo conectado num *Dean-Stark* por 16 h ao todo. Durante as reações foram realizadas corridas em cromatografia fina verificando o término das mesmas. Logo após a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3 x 20mL), seca com sulfato de sódio anidro (NaSO₄) e o solvente removido em evaporador rotativo .

2.2 PROCEDIMENTO GERAL VIA PENEIRA MOLECULAR

Da forma semelhante ao procedimento anterior, foi preparada uma solução de 2-aminopiridina **1** (1 mmol), BF₃:MeOH 50% (10 gotas), arilaldeídos **2a-k** (1 mmol) e ácido mercaptoacético **3** (3 mmol) e 1 g de peneira molecular 4 Å (previamente ativada em forno a 250-300°C por 4 h) em tolueno (30 mL). A mistura foi aquecida a 80°C por 16 h, conforme demonstrado por cromatografia fina. A solução foi filtrada e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), seco com NaSO₄ anidro e o solvente removido em evaporador rotativo.

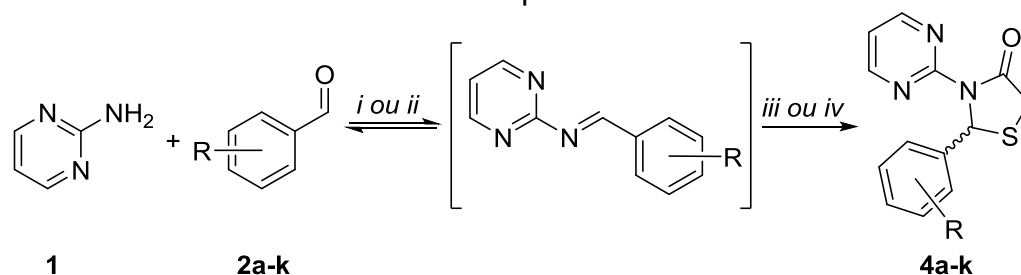
2.3 ENSAIO DE AÇÃO ANTIOXIDANTE VIA CAPTURA DO RADICAL DPPH

A capacidade de captura do radical DPPH dos compostos **4a-k** foram medidos através de metodologia modificada de BRAND-WILLIAMS, CUVELIER e BERSSET, (1995). Uma solução etanólica de 2 mL de DPPH (60 µM) foi adicionada em 2 mL de uma solução etanólica de **4a-k** (200 µg/mL) numa cubeta de 1 cm de caminho ótico. Soluções de padrões Trolox e Eugenol foram tratadas da mesma forma. A diminuição da absorbância a 515 nm foi determinada de 0-10 min. A atividade antiradical foi definida como a quantidade de antioxidante necessária para diminuir para 50% a concentração inicial de DPPH (EC₅₀).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese das substâncias **4a-k** (Esquema 1) foi realizada pelos dois métodos mencionados acima, sendo por destilação azeotrópica a obtenção de rendimentos em torno de 45-98% e a síntese via peneira molecular variando em torno de 30-56%, conforme apresentado na Tabela 1. Em ambos os casos foram obtidos produtos com pureza acima de 95%, verificada por cromatografia gasosa. Também, os compostos inéditos **4c**, **4e-g** e **4i** foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, além disso, todos os compostos foram confirmados por espectroscopia de massas, através de um CG-EM.

Esquema 1.



i: tolueno, BF₃:MeOH, refluxo com Dean-Stark, 3 h.

ii: tolueno, BF₃:MeOH, peneira molecular, 80°C, 3 h.

iii: HSCH₂COOH **3**, refluxo em *Dean-Stark*, 16 h.

iv: HSCH₂COOH **3**, peneira molecular, 80°C, 16 h.

Com objetivo de se evitar o uso de solventes com alta toxidez e buscar melhores rendimentos variou-se o solvente como: etanol, isopropanol e tetrahidrofurano além da temperatura reacional, contudo o tolueno permaneceu como o solvente ideal nessa síntese, pois apresentou melhores resultados em termos de rendimento, enquanto os demais observou-se traços dos produtos. Em relação a temperatura, foram realizados testes desde a utilização de temperatura ambiente (~20°C) até ao refluxo da solução (~110°C), com isso verificou-se que a partir de 80°C os rendimentos não variaram entre essa temperatura e a de refluxo.

Tabela 1. Rendimentos e atividade antioxidante frente ao DPPH dos compostos **4a-k**.

Substância	R	Rendimentos (%) ^a		DPPH· (EC ₅₀ -µg/mL) ^b
		Peneira Molecular	Destilação Azeotrópica	
4a	4-CH ₃	35	53	296
4b	2-Cl	54	77	22,44
4c	3-F	30	45	23,18
4d	4-F	49	73	49,94
4e	3-OMe	37	60	16,13
4f	2-NO ₂	56	98	40,81
4g	3-NO ₂	52	76	56,65
4h	2,4-Cl	46	73	1241
4i	2,3-OMe	52	82	638
4j	3,4-OMe	38	63	451
4k	2-Cl, 6-F	33	51	1223
Trolox				2,1
Eugenol				53

^a Rendimento do produto isolado.

^b EC₅₀ – Do inglês *Efficient Concentration* – concentração de antioxidante necessária para diminuir em 50% a concentração inicial de DPPH·.

Empregando a metodologia de captura do DPPH nas tiazolidinonas **4a-k**, os compostos **4b**, **4c**, **4d**, **4f**, **4g** e **4h** apresentaram moderada a boa eficiência antioxidante em relação ao padrão Eugenol. A tiazolidinona **4e** foi a que apresentou melhor resultado de EC₅₀, sendo mais efetivo que o padrão Eugenol.

Uma tentativa para explicar o efeito antioxidante das tiazolidinonas **4a-k** pode ser elucidado encontrando-se um hidrogênio na estrutura capaz de ser facilmente removido e para isso SAUNDANE *et al.*, (2012) sugerem que o hidrogênio localizado

na posição 2 do heterociclo tiazolidinona seria capaz de doar para o radical DPPH, com isso o novo radical formado poderia ser estabilizado por efeito de ressonância.

4. CONCLUSÕES

Dessa forma concluiu-se que o procedimento para sintetizar as 2-(aril)-3-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolidinona utilizando peneira molecular forneceu os produtos desejados com desprendimento de energia mais baixo (80°C) do que com a utilização de destilação azeotrópica. Esse procedimento apresenta vantagens como simplicidade operacional, rendimentos moderados e baixos custos. Além disso, o composto **4e** apresentou considerável atividade antioxidante determinando o ponto de partida para novos estudos em relação a esses compostos para aperfeiçoar a atividade dos mesmos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.

BUKHARI, M. et al. Synthesis and biological studies of a novel series of 4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-6-arylpyrimidin-2-amines. **Medicinal Chemistry Research**, p. 1-7, 2013.

BUVANA, C. et al. Synthesis, characterization and study of antifungal and antioxidant activities of some thiazolidinone derivatives. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 1, p. 171-176, 2013.

JAIN, A. K. et al. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3378-3395, 2012.

PRASAD, D.; NATH, M. Three-component domino reaction in PPG: An easy access to 4-thiazolidinone derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 49, n. 3, p. 628-633, 2012.

SAUNDANE, A. et al. Synthesis, antioxidant and antimicrobial evaluation of thiazolidinone, azetidinone encompassing indolylthienopyrimidines. **Journal of Chemical Sciences**, v. 124, n. 2, p. 469-481, 2012.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

WOJCIK, M.; BURZYNSKA-PEDZIWIATR, I.; WOZNIAK, L. A. A review of natural and synthetic antioxidants important for health and longevity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 28, p. 3262-3288, 2010.