

Avaliação da atividade antioxidante de compostos sintéticos inéditos derivados de quinolina *in vitro*

**RODOLFO DA SILVA MAZZARINI BALDINOTTI¹; ROBERTA KRÜGER²;
MAIARA T. SARAIVA³; DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE^{5*}; ETHEL
ANTUNES WILHELM^{6*}**

¹Universidade Federal de Pelotas – rodolfotga@hotmail.com; ²Universidade Federal de Pelotas – Robertinhakruger@hotmail.com. ³Universidade Federal de Pelotas – maiara.torchelsen@gmail.com ⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpeledu.br ⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br ⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A produção excessiva de espécies reativas pela respiração celular e outras atividades metabólicas pode causar danos a todas as estruturas celulares, incluindo DNA, lipídios e proteínas de membranas biológicas. Diversos estudos apontam o estresse oxidativo como a principal causa de doenças crônicas e degenerativas, como o câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, epilepsia, doença de Alzheimer, entre outras (JOHNSON, 2004; GALLI et al., 2005). A síntese de novos compostos que podem tratar e/ou prevenir diferentes patologias associadas à produção excessiva de espécies reativas é relevante e, para alcançar isso, a inserção de diferentes substituintes em uma estrutura química com propriedades farmacológicas descritas é uma prática comum de síntese.

Neste contexto, destacam-se os compostos quinolínicos. As quinolinas são moléculas formadas por dois anéis aromáticos com um nitrogênio em sua estrutura. A estrutura molecular das quinolinas é encontrada em compostos e produtos de origem natural, como relatado nas estruturas das Chimaninas e Cuspareinas (FOURNET et al. 1993), isoladas de árvores do gênero *Galipea*, que possuem efeito anti-leshimaniase (SCHLAGER et al. 1950). Além disso, diversos estudos têm demonstrado importantes ações farmacológicas de compostos derivados de quinolina, incluindo as propriedades antimaláricas, anti-inflamatória, antitumoral, hipoglicemiante, anticarcinogênica, anti-hipertensivas, anti-asmática, anti-histamínicas, antinociceptiva e antidepressiva (KAUR et al., 2010, MARELLA, 2012; SHTRYGOL' SIU et al., 2012). Adicionalmente, esta classe de compostos apresenta importante potencial antioxidante (MANTOVANI et al., 2014).

Neste sentido, considerando (i) a necessidade da descoberta de novas alternativas terapêuticas para o combate e /ou prevenção dos danos causados pelo estresse oxidativo; (ii) as promissoras atividades biológicas de derivados quinolina; torna-se de grande importância o estudo da possível ação antioxidante de compostos inéditos derivados de quinolina.

2. METODOLOGIA

Neste trabalho foram testados os compostos 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**A**) e 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *terc*-butila (**B**) *in vitro*, nas concentrações de 10-500 µM. Os compostos foram sintetizados no laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPel.

Inicialmente, determinou-se o efeito dos compostos **A** e **B** frente à formação de óxido nítrico (NO) de acordo com a metodologia descrita por YEN et al.(2001). O NO foi gerado a partir da decomposição do nitroprussiato de sódio. Uma vez gerado, o NO interage com o oxigênio para produzir íons nitrito, que foram medidos pela reação de Griess. A absorbância do cromóforo foi medida a 570 nm. A determinação da atividade *scavenger* de radicais DPPH dos compostos **A** e **B** foi realizada conforme a metodologia descrita por CHOI et al. (2002). A capacidade dos compostos em neutralizar/estabilizar os radicais DPPH através da transferência de elétrons e/ou prótons foi determinada espectrofotometricamente a 517 nm.

Em outro momento, avaliamos o possível efeito mimético à enzima Superóxido Dismutase (SOD) dos compostos **A** e **B**. O método utilizado baseia-se na auto-oxidação do pirogalo, a qual é determinada espectrofotometricamente (412 nm) de acordo com MARKLUND e colaboradores (1974). Por fim, avaliou-se o efeito antioxidante dos compostos **A** e **B** frente à oxidação do ácido linolêico induzido por nitroprussiato de sódio, de acordo com metodologia descrita por CHOI et al. (2002). A oxidação do ácido linolêico foi determinada espectrofotometricamente a 532 nm.

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão. A análise estatística foi realizada através de ANOVA, análise de variância de uma via, seguido pelo teste de Newman-Keuls. $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mostrados na Figura 1 demonstram que o composto **A**, a partir da concentração de 50 μM , apresenta atividade *scavenger* de radicais NO.

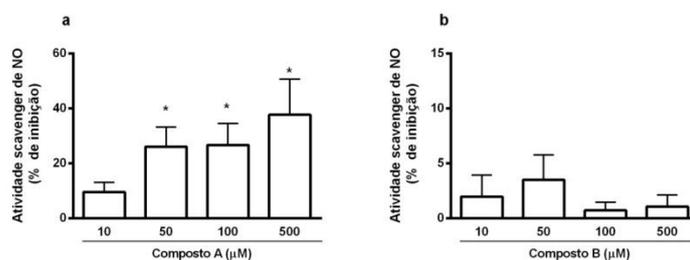


Figura 1. Avaliação da atividade *scavenger* de NO dos compostos **A** e **B**.

Além disso, ambos os compostos (10-500 μM) não apresentam atividade *scavenger* de radicais DPPH (Figura 2).

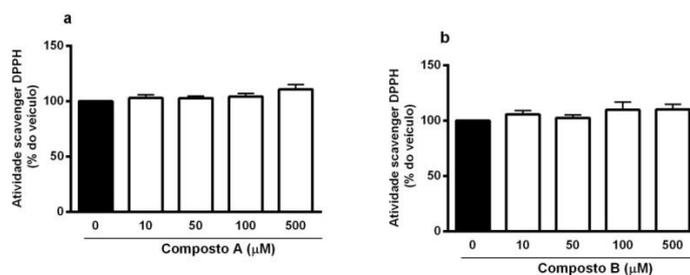


Figura 2. Avaliação da atividade *scavenger* de DPPH dos compostos **A** e **B**.

Os resultados mostrados nas Figuras 3 e 4 revelam que os compostos **A** e **B** (10-500 μM) não possuem atividade mimética à enzima SOD e também

não apresentam atividade antioxidante frente a peroxidação do ácido linolêico induzido por nitroprussiato de sódio.

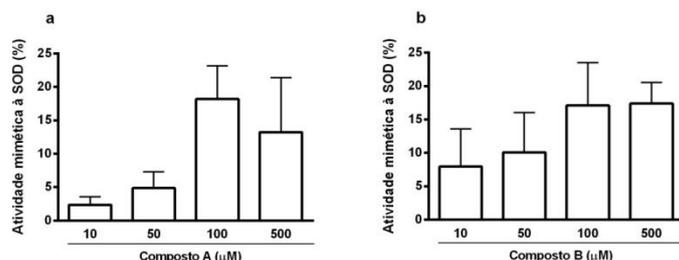


Figura 3. Avaliação da atividade mimética à enzima SOD dos compostos **A** e **B**.

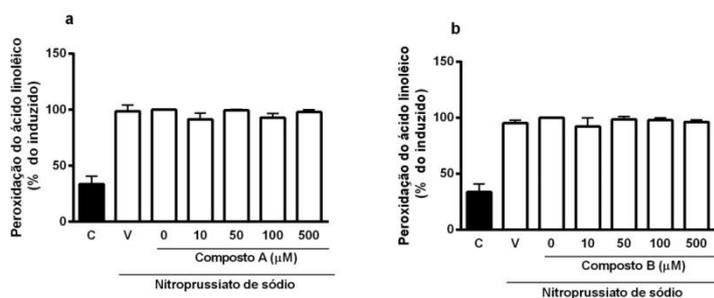


Figura 4. Avaliação do efeito antioxidante dos compostos **A** e **B** frente a peroxidação do ácido linolêico.

Através da análise dos resultados, pode-se sugerir que o composto **A** possui atividade *scavenger* específica para o radical NO, indicando um possível mecanismo antioxidante deste derivado de quinolina. Porém, inesperadamente, este mesmo composto não apresenta efeito sobre a oxidação do ácido linolêico induzida pelo nitroprussiato de sódio. Pode-se inferir que esta diferença deva-se ao fato de que o meio reacional do ensaio de oxidação do ácido linolêico é diferente, contendo um lipídeo, o qual quando oxidado forma outros tipos de espécies reativas, como por exemplo, hidroperóxidos, malondialdeídos, etc.

4. CONCLUSÃO

O composto derivado de quinolina **A** apresenta atividade *scavenger* específica para radical NO. Nos demais ensaios, ambos os compostos não tiveram efeito. Desta forma, mais estudos são necessários para avaliar a possível atividade antioxidante e farmacológica destes compostos. Através de um estudo estrutura-atividade, outros compostos da mesma classe com diferentes substituintes serão investigados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAILEY, D.M.; MOUNT, E.M.; SIGGINS, J.; CARLSON, J.A.; YARINSKY, A.; SLIGHTER, R.G. *J. 1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol esters. New potent antiamebic agents. Med. Chem.* 22, 599, 1979
- CHOI, CW, KIM, SC, HWANG, SS, CHOI, BK, AHN, HJ, LEE, MY, PARK, SH, KIM, SK. Antioxidant Activity and Free Radical Scavenging Capacity between Korean Medicinal Plants and Flavonoids by Assay Guided Comparison. *Plant Sci*, 153, 1161-1168, 2002

EVANS, J.M.; STEMP, G.; NICHOLSON, C.D.; ANGERSBACH, D. (BEECHAM GROUP PLC:), US Pat. 4,808,619; Quinolines spiro annulated at heterocyclic fragment: **Synthesis and properties Chem. Abstr.**, 111, 134012.1989

FERRANTI, A.; GARUTI, L.; GIOVANNITTI, G.; GAGGI, R.; RONCADA, P.; NARDI, P. Preparation and analgesic activity of tetrahydroquinolines and tetrahydroisoquinolines **Farmaco de Sci.** 42, 237, 1987

FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P.; BRUNETON, J. J. Substituted quinolines induce inhibition of proliferation of HTLV-1 infected cells **Nat. Prod.** 56, 1547, 1993

FOURNET, A.; VAGNEUR, B.; RICHOMME, P.; BRUNETON, J. Aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles isolées d'une Rutacée bolivienne: *Galipealongiflora* **Can. J.Chem.** 67, 2116, 1989

GALLI, F. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species. **Contrib Nephrol.** 149, 240–260. 2005.

JOHNSON, I.T. New approaches to the role of diet in the prevention of cancers of the alimentary tract. **Mutat. Res.** 551, 9-28. 2004.

KAUR, K. et al. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **Eur J Med Chem** 45, 3245- 3264. 2010.

KOUZNETSOV, V.; PALMA, A.; EWERT, C.; VARLAMOV, A. J. Some aspects of reduced quinoline chemistry **Heterocycl.Chem.**35, 761, 1998

M.T. LIN, M.F. BEAL, Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases, **Nature** 443. 787–795, 2006

MAES et al., 2000; SARANDOL et al., 2007; TSUBOI et al. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. **Brain Behav Immun.** , 2006 .

MANTOVANI, A.C. et al. Synthesis of pharmacologically active 1-amino-isoquinolines prepared via silver triflate-catalyzed cyclization of o-alkynylbenzaldoximes with isocyanates. **Eur J Pharm Sci.** 51, 196-203. 2013.

MARELLA, A. T., O. P. et al. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharm J** 2012.

MARKLUND S. MARKLUND, G, Involvement of superoxide anion radical in the autooxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **Eur J Biochem.**16;47(3):469-74, 1974

MEWIS, I.; ULRICHS, C.H. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam, v.37, n.1, p.153-164, 2001.

SCHAGER, J.; LEEB, W. MONATSH. v Alkaloids Related to Anthranilic Acid **Chem.** 81, 714, 1950

SHARMA OP; BHAT TK. DPPH antioxidant assay revisited. **Food Chemistry** 113.1202-05, 2009

SHTRYGOL' SIU. et al. 2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one as potential antidepressant with nootropic properties. **Eksp Klin Farmakol.** 75, 7-9. 2012.

YEN et al. Nitric oxide-scavenging and antioxidant effects of *Urani crinite* root **Food Chemistry.**74.471-478, 2001