

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE 2-ARIL-3-(PIRIDIN-2-IL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS EM COMPARAÇÃO AOS DERIVADOS 2-ARIL-3-(PIRIDIN-2-IL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-TIONAS, OBTIDOS POR TROCA BIOISÓSTERA, UTILIZANDO REAGENTE DE LAWESSON

CAMILA DA SILVA RIBEIRO¹; MARISANI BIERHALS PERLEBERG²; JOSÉ COAN CAMPOS JUNIOR²; LIANE FRANCONI MIMBARCAS²; WILSON JOÃO CUNICO²; GEONIR MACHADO SIQUEIRA³

¹Universidade Federal de Pelotas – ribeiro.camila@live.com

²Universidade Federal de Pelotas

³Universidade Federal de Pelotas – siqueiragm@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Tiazolidin-4-onas são heterociclos de cinco membros que contêm um átomo de enxofre na posição-1, um átomo de nitrogênio na posição-2 e um substituinte carbonila na posição-4. A estes compostos são atribuídas inúmeras atividades farmacológicas, tais como: antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e analgésica, antiviral, antioxidante, entre outras (JAIN, 2012).

Utilizando-se Reagente de Lawesson, é possível realizar a reação de tionação em sítios contendo oxigênio. Essa troca de átomos na molécula provoca uma transformação bioisóstera de um grupo funcional carbonílico (C=O) em um grupo tiocarbonílico (C=S) (OZTURK, 2007).

De maneira geral, compostos bioisósteros podem ser considerados aqueles resultantes da troca de um átomo ou grupo de átomos com outro, eletronicamente e com propriedades físico-químicas muito semelhante (PATANI, 1996). Para cada bioisóstero deve-se considerar o efeito biológico separadamente, pois não existem regras que possam prever se a atividade biológica será aumentada ou diminuída (BEALE e BLOCK, 2011).

Devido a vasta gama de compostos 1,3-tiazolidin-4-onas já sintetizadas e caracterizadas em nosso grupo de pesquisa, LaQuiABio, realizou-se a derivatização dos compostos 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-onas, utilizando Reagente de Lawesson. No presente trabalho, serão avaliadas as atividades antioxidante *in vitro* de doze compostos (**3a-l**) 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-onas e seus doze derivados (**4a-l**) 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas, afim de identificar possíveis melhorias na ação biológica com a troca bioisóstera do oxigênio pelo enxofre. A estrutura geral dos compostos é demonstrada na figura 1.

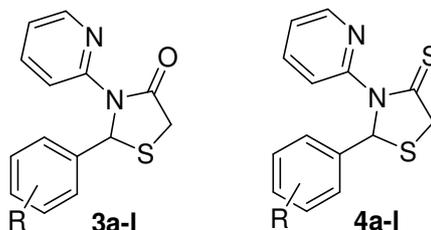


Figura 1: Estrutura geral das 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-onas (**3a-l**) e dos derivados 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas (**4a-l**).

2. METODOLOGIA

Para avaliação da atividade antioxidante *in vitro* dos compostos foi realizado o ensaio de captura do radical livre DPPH•, o teste foi realizado em conformidade com o procedimento relatado por Brand-Williams e colaboradores com algumas modificações. (BRAND-WILLIAMS, 1995) A diminuição na absorbância a 515nm foi determinada nos tempos: 0 e 30 min.

A atividade anti-radicalar foi definida como a quantidade de antioxidante necessária para diminuir a concentração inicial de DPPH• em 50% (EC₅₀). Foram utilizados dois compostos antioxidantes como padrões, Eugenol e Trolox.

O ensaio foi realizado utilizando equipamentos e infraestrutura disponíveis no laboratório de Biomarcadores, localizado no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas.

Preparo de Solução de DPPH• 60 µM

Em um balão volumétrico de 100mL encoberto por papel alumínio, foi pesado 0,024g de DPPH em pó e dissolvido com etanol até completar o volume indicado pelo menisco. A seguir a solução foi homogeneizada em agitador magnético.

Preparo da Solução da Curva de DPPH•

Para o preparo da solução da curva de DPPH foi usado dois balões volumétricos de 25mL encobertos com papel alumínio e pipetado as quantidades de reagentes, conforme indicado na tabela 1.

Tabela 1: Valores de solução de DPPH e etanol para o preparo da curva de DPPH

Concentração	Solução de DPPH	Etanol
60 µM	-	-
30 µM	12,5 mL	12,5 mL
10 µM	4,25 mL	20,75 mL

Preparação dos compostos

Em tubos de ensaio preparou 400 µM de solução etanol/produto **3a-I** e **4a-I**. Após homogeneizou-se e pipetou-se cada solução em tubos de vidro em duplicatas, de acordo com a tabela 2.

Tabela 2: Valores de concentrações e soluções para o teste de atividade antioxidante.

Concentração	Solução 400 µM	Etanol
200 µM	2000 µL	-
100 µM	1000 µL	1900 µL
50 µM	500 µL	1950 µL
25 µM	250 µL	1975 µL
Controle	-	Etanol

Após, no escuro, realizou-se a leitura em espectrofotômetro ($\lambda = 515\text{nm}$), obtendo-se a curva padrão do DPPH•.

Nas diferentes diluições dos compostos, se adicionou 2mL de DPPH (60 µM). Leu-se em 0 minuto (inicial) e 30 minutos (final).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o ensaio de captura do radical livre DPPH•, dos compostos **3a-l** (2-aryl-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-onas) e dos compostos **4a-l** (derivados 2-aryl-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas), foram obtidos os valores de EC₅₀ para cada composto, conforme relatado na tabela 3.

Tabela 3: Resultados do ensaio de captura do radical DPPH• para os compostos **3a-l** e **4a-l**.

Composto	R	DPPH• (EC ₅₀ μM) ^a	
		Número do composto	
		3	4
a	2-Cl	457,3	102,6
b	2-F	11147,5	832,7
c	2-OMe	1284,5	851,5
d	2-NO ₂	144,05	226,3
e	3-Cl	33,45	133,3
f	3-F	660,83	57,5
g	3-OMe	512,83	57,3
h	3-NO ₂	712,77	421,1
i	4-Cl	170,75	62,6
j	4-F	1377,5	56,6
k	4-OMe	25,6	99,5
l	4-NO ₂	183,75	168,6
Trolox	-		8,4
Eugenol	-		72

^aEC₅₀ - concentração eficiente para diminuir a concentração inicial de DPPH• em 50%.

Como resultado vê-se que de maneira geral os bioisómeros tiocarbonílicos (**4a-l**) apresentaram melhor atividade antioxidante no ensaio utilizando radical DPPH•. A exceção para esta afirmativa foi o composto **4k** que apresentou valor de EC₅₀ maior que o de seu isómero, composto **3k**.

Em comparação aos padrões, os compostos com enxofre **4f**, **4g**, **4i** e **4j** apresentaram valores de EC₅₀ menores que o Eugenol, demonstrando-se assim mais eficientes na estabilização do radical DPPH•. Quando comparados ao outro padrão, Trolox, nenhum composto da série, tanto carbonílicos quanto tiocarbonílicos, apresentou melhor resultado de EC₅₀ do que este padrão.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados expostos pode-se concluir que, quando da avaliação atividade antioxidante *in vitro*, a proposta de bioisosterismo demonstrou-se satisfatória para a maioria dos compostos. Isso pode ser afirmado uma vez que os compostos tiocarbonilados apresentaram valores de EC₅₀ menores comparados aos seus respectivos isómeros carbonilados nos ensaios de captura do radical livre DPPH•.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

OZTURK, T.; ERTAS, E.; MERT, O. Use of Lawesson's reagent in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 107, p. 5210-5278, 2007.

PATANI, G. A.; LAVOIE, E. J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. **Chemical Reviews**, v. 96, p. 3147-3176, 1996.

BEALE JR., J. M.; BLOCK, J. H.; **Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**. China: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, 2011 12^a ed, p.39.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie**, v.28, n.1, p.25-30, 1995.