

## SÍNTESE DE TIAZINANONAS DERIVADAS DA 3- PICOLILAMINA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

**BERWALDT, Gabriele A.<sup>1</sup>; NEVES, Adriana M.<sup>2</sup>; CUNICO, Wilson<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>IC, UFPel; Química Industrial-Bacharelado; e-mail: gabrieleaberwaldt@hotmail.com;

<sup>2</sup>IC, UFPel; Química Industrial-Bacharelado; e-mail: adrianamdasneves@hotmail.com;

<sup>3</sup>Orientador, UFPEL, CCQFA; e-mail: wjcunico@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Um dos principais objetivos da química orgânica medicinal é a concepção, síntese e produção de moléculas que possuam valor como agentes terapêuticos. Dentro desse contexto, as substâncias heterocíclicas se destacam devido a sua vasta aplicação no campo medicinal, haja visto que a maioria dos fármacos em uso clínico apresentam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Dentre esses compostos merecem destaque as tiazinanonas.

As tiazinanonas são heterociclos de 6 membros com dois heteroátomos (um átomo de enxofre na posição-1 e um átomo de nitrogênio na posição-3) além de um grupo carbonila na posição-4. Pode apresentar-se também com diversos substituintes químicos nas posições-2, 3, 5 e 6. Essas substâncias representam uma classe de compostos de grande interesse científico devido às suas propriedades químicas e propriedades biológicas, tais como antimalárica<sup>1</sup>, anti-inflamatória<sup>2</sup> dentre outras. Além disso, esse heterociclo possui atividade de potencializar o sistema imunológico.<sup>3</sup>

Outro importante alvo terapêutico está relacionado com o estresse oxidativo. O organismo possui sistema de defesas antioxidante dividido em enzimático e não enzimático visando a evitar o dano celular que pode ser causado pela presença de radicais livres. Estas defesas controlam os níveis de espécies reativas, permitindo que as mesmas desempenhem seu papel dentro do metabolismo normal.<sup>4</sup>

Os antioxidantes são substâncias endógenas ou exógenas que reduzem a formação de radicais livres ou reagem promovendo sua inativação. Os radicais livres são estruturas químicas que possuem um elétron desemparelhado, por ocuparem um orbital atômico ou molecular sozinho os tornam muito instáveis extraordinariamente reativos e com uma enorme capacidade para combinar-se inespecificamente com diversas moléculas integrantes da estrutura celular.<sup>4</sup>

Pesquisas biológicas envolvendo antioxidantes e radicais livres têm gerado resultados satisfatórios referentes às novas abordagens terapêuticas, visto que, sugerem-se como alternativa as terapias antioxidantes para o tratamento de doenças degenerativas crônicas incluindo câncer, inflamação, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas. Adicionalmente, tem sido demonstrado que os antioxidantes podem estar envolvidos nas rotas de sinalização e resposta celular e que muitos agentes anti-inflamatórios também apresentam atividade antioxidante.<sup>5</sup>

Assim, o interesse em compostos antioxidantes oriundos de fontes naturais e sintéticas que poderiam retardar o desenvolvimento de doenças tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. Diante do exposto, esse projeto tem como objetivo sintetizar tiazolidinonas derivadas da 3-picolilamina e estudar a ação destes heterociclos como agentes antioxidantes. A aplicação do conhecimento da síntese

orgânica, com intuito de produzir moléculas bioativas, tem sido um dos principais interesses de nossas pesquisas.

## 2. METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Com a finalidade de obtenção das tiazinanonas, realizou-se através da reação entre a 3-picolilamina (**1**), com benzaldeídos substituídos (**2a-f**) e o ácido mercaptopropiônico (**3**) sob refluxo de tolueno, com o uso do aparelho *Dean Stark* para remoção azeotrópica da água (esquema 1).

### 2.1 Procedimento Experimental da Condição Reacional Otimizada

Em um balão, de 50 mL, foram adicionados 1 mmol de 3-picolilamina **1**, 2 mmol de benzaldeídos substituídos **2a-f** e 35 mL de tolueno. Foi utilizado o aparelho *Dean Stark*, para remoção da água. A temperatura da reação foi elevada ao refluxo do solvente e após 3 horas foi adicionado 3 mmol do ácido mercaptopropiônico **3**. O completo consumo de reagentes aconteceu após 6 horas. Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$  3x10mL), formando duas fases, uma orgânica e outra aquosa. A fase orgânica separada foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado no rota-evaporador. Para a obtenção das tiazinanonas foi necessária à purificação do produto bruto utilizando cromatografia em coluna com 10g de sílica gel 60 (0,2-0,5mm), usando como eluentes hexano e acetato de etila em crescente polaridade.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste período de bolsa tomou-se conhecimento sobre o banco de dados bibliográfico Scifinder oferecido pela Universidade para pesquisas bibliográficas contribuindo assim com o projeto de pesquisa. Aprendeu-se também a utilizar-se o programa ChemDraw o qual é usado para desenhar as estruturas químicas. Tomou-se conhecimento sobre a destilação simples, pois, o laboratório utiliza-se os solventes acetona e etanol para limpeza de vidrarias. Nas reações realizadas utilizou-se o solvente tolueno, o qual é purificado através de uma destilação azeotrópica utilizando o sistema com Dean-Stark para a remoção da água.

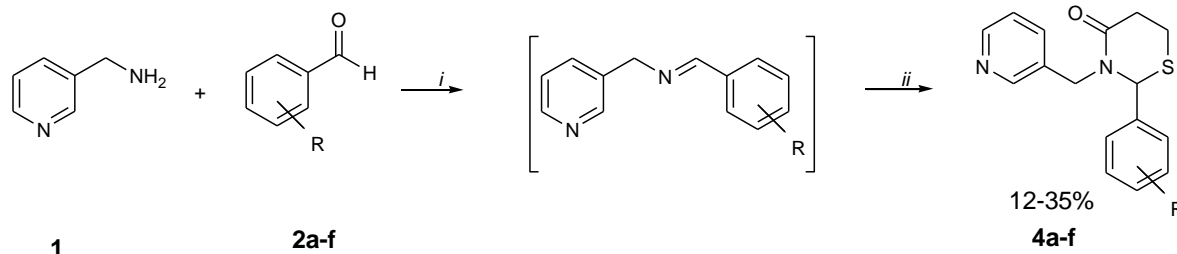
Inicialmente foram estudadas as condições reacionais para a obtenção das tiazinanonas **4a-f** de acordo com ‘know-how’ do nosso grupo de pesquisa. Assim os heterociclos propostos foram sintetizados sob refluxo de tolueno, por meio de reações de ciclocondensação em duas etapas, primeiramente com a adição dos reagentes 3-picolilamina **1** e benzaldeídos substituídos **2a-f**. As reações foram acompanhadas de hora em hora por cromatografia em camada delgada (CCD) e após 3 horas de reação foi adicionado o ácido mercaptopropiônico **3** (Esquema 1). A mistura reacional foi mantida por mais 3 horas até o completo consumo dos reagentes conforme CCD.

Os produtos isolados necessitaram de purificação por coluna cromatográfica, sendo coletados a partir da fração hexano/acetato de etila 1:1.

Os rendimentos obtidos foram de baixos a moderados de acordo com os resultados da Tab. 1. As tiazinanonas sintetizadas foram identificadas por cromatografia gasosa (CG), através da comparação do tempo de retenção da

cromatografia gasosa dos reagentes. Esta em andamento a caracterização das tiazinanonas obtidas por espectrometria de massas (CG-MS).

#### Esquema 1.



i. reffluxo tolueno, 3h

ii. HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH **3**, refluxo tolueno, 3h

**Tabela 1:** Rendimento das tiazinanonas **4a-f**

Tiazinanonas	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>4a</b>	2-NO <sub>2</sub>	18
<b>4b</b>	3-NO <sub>2</sub>	12
<b>4c</b>	4-NO <sub>2</sub>	27
<b>4d</b>	2-OCH <sub>3</sub>	12
<b>4e</b>	4-OCH <sub>3</sub>	12
<b>4f</b>	2-OH	35

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

## 4. CONCLUSÃO

Os resultados preliminares indicam o sucesso da metodologia convencional para a obtenção das tiazinanonas derivada da 3-picolilamina. Ainda assim, são necessários estudos com intuito de melhorar o rendimento das reações, tanto na etapa da reação como na etapa da purificação. Devido a relevante aplicação das tiazinanonas na química farmacêutica, posteriormente serão realizados testes antioxidantes dessas moléculas.

## 5. REFERÊNCIAS

- MITHUN, Rudrapal; DIPARK, Chetia; ANIL, Prakash. Synthesis and antimalarial activity evaluation of some new 7-chloro-4-aminoquinolines with substituted ring at side chain. **Der Pharma Chemica**, v.1, p. 194-203, 2010.
- TANNAZ, Zebardast; AFSHIN, Zarghi; BAHRAM Daraie; MEHDI, Hedayati; ORKIDEH G. Dadrass. Design and synthesis of 3-alkyl-2-aryl-1,3-thiazinan-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.19, p. 3162–3165, 2009.

3. XIAOLIU, Li; ZHANBIN, Quin; TIANYU, Yang; HONGZHI, Zhang; SINAN, Wei; CHUNXIAO, Li; HUA, Chen; MING, Meng. Synthesis and biological activity of bi/tricyclic azasugars fused thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one by microwave-assisted tandem staudinger/aza-wittig/cyclization. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 2712–2716, 2012 .
4. HALLIWELL, Barry. Role of Free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. **Drugs Aging**, v.18, p. 685, 2001.
5. GACCHE, R.; Khsirsagar, M.; Kamble, S.; Bandgar, B.; Dhole, N.; Shisode, K.; Chaudhari, A.. Antioxidant and anti-inflammatory related activities of selected synthetic chalcones: Structure–activity relationship studies using computational tools. **Chem. Pharm. Bull**, v.56, p.897,2008.