

METODOLOGIAS PARA OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DA 2-PICOLILAMINA

BOSENBECKER, Juliano¹; DUTRA, Filipe Santos Pereira²; PORTO, Natália²; STEFANELLO, Francieli Moro³; CUNICO, Wilson³

¹Universidade Federal de Pelotas/Química Bacharelado; ²Universidade Federal de Pelotas/Biotecnologia; ³Universidade Federal de Pelotas/CCQFA.
wilson.cunico@ufpel.edu.br

1 INTRODUÇÃO

Durante os últimos anos tem se tornado crescente a utilização da metodologia ultrassônica na química orgânica, em especial na síntese de heterociclos, visto que a mesma, quando comparada a metodologias convencionais, diminui a quantidade de resíduos gerados e o tempo reacional. Os processos químicos observados são devidos a agitação mecânica e aos fenômenos de cavitação, onde ocorre a formação, crescimento e colapso de bolhas em um líquido sob determinadas condições. Esta induz altas temperaturas e pressões dentro das bolhas, ocorrendo maior transferência de massa, devido ao fluxo turbulento no líquido.¹

Dentro da classe de heterociclos destacam-se as tiazolidinonas, as quais são substâncias que apresentam em sua estrutura anel de cinco membros contendo um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4. De maneira geral, essas moléculas são sintetizadas através de reações de ciclocondensação “one-pot” entre um aldeído ou cetona, uma amina primária ou hidrazina e o ácido mercaptoacético. Esta síntese também pode ser realizada em duas etapas, primeiramente com a formação do intermediário imina e posterior reação de acoplamento dessa imina com o ácido mercaptoacético.²

As tiazolidinonas apresentam valiosas aplicações no campo medicinal devido as suas propriedades biológicas, tais como, antitumoral, anticonvulsivante, antituberculostática e antiretroviral.² Além disso, outro importante benefício terapêutico dessas moléculas está relacionada com a sua atividade antioxidante. O organismo possui defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas para evitar o dano celular que pode ser causado pela presença de radicais livres. Estas espécies reativas são átomos ou moléculas contendo um número ímpar de elétrons, assim havendo um elétron desemparelhado, e portanto sendo muito reativos. A reatividade existe devido à força indutora para que seu elétron desemparelhado emparelhe-se com outro de spin oposto, mesmo estando ele localizado em uma molécula diferente. As defesas antioxidantes controlam os níveis destas espécies reativas permitindo que elas desempenhem seu papel dentro do metabolismo normal sem o desenvolvimento de patologias.³

As condições reacionais para a síntese das tiazolidinonas vem sendo estudadas extensivamente pelo grupo de pesquisa LaQuiaBio nos últimos anos. A fim de melhorar as metodologias para a preparação de heterociclos por condições não tradicionais, como, por exemplo, com o uso do ultrassom.⁴ Também foi desenvolvida recentemente uma síntese eficiente de tiazolidinonas livre de solvente a partir de fenilhidrazina e 2,4-dinitrofenilhidrazina.⁵

Com base nisso, o objetivo desse trabalho foi explorar a versatilidade sintética da 2-picolilamina na síntese de tiazolidinonas, através da metodologia convencional em comparação com a metodologia via sonoquímica, e verificar a atividade antioxidante das substâncias.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

2.1 Método Convencional

Em um balão, de 50 mL conectado com um *Dean-Stark*, foram adicionados, 1 mmol de 2-picolilamina **1**, 1 mmol do arilaldeído **2a-p** e 3 mmol do ácido mercaptoacético **3** em 35 mL de tolueno. A solução foi aquecida a refluxo do solvente por 16 horas, sendo acompanhada por cromatografia de camada fina. Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10mL), formando duas fases, uma orgânica e outra aquosa. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e o solvente removido em evaporador rotativo. Quando necessário, o produto foi purificado por lavagem com hexano:acetato de etila (9:1) a quente.

2.2 Método Empregando o Ultrassom

As tiazolidinonas **4a-p** foram sintetizadas a partir da reação de 1mmol de 2-picolilamina **1**, 1mmol do arilaldeído **2a-p** e 3 mmol de ácido mercaptoacético **3**, em 10mL de tolueno, usando irradiação ultrassônica durante 10 minutos. Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada NaHCO₃ (3x10) mL. A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotativo.

Os testes antioxidantes das tiazolidinonas sintetizadas foram realizados no Laboratório de Biomarcadores da UFPel, utilizando a metodologia de DPPH.⁶

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas **4a-p** (Esq.1) ocorreu por meio de duas metodologias: convencional e ultrassônica. No método convencional essas substâncias foram obtidas após 16 horas com rendimentos de 43-98% (Tab.1), já no ultrassônico o período reacional foi de 10 minutos e os rendimentos variaram de 52 a 94% (Tab. 1). Sendo assim, o método assistido por ultrassom mostrou-se mais eficiente, pois mesmo apresentando rendimentos similares ao convencional, apresenta menor tempo reacional.

As tiazolidinonas derivadas da 2-picolilamina foram confirmadas e caracterizadas através de espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

No teste antioxidante desses heterociclos **4a-p** foi relatada como EC₅₀, ou seja, a concentração eficaz de substância necessária para reduzir em 50% a quantidade inicial de DPPH. De acordo com os resultados obtidos, as tiazolidinonas **4a**, **4b**, **4l**, **4n** e **4p** apresentaram valores de EC₅₀ na faixa de 360 a 500 µmol.L⁻¹. As demais apresentaram valores acima de 500 µmol.L⁻¹, exceto as moléculas **4f** e **4o**, as quais apresentaram melhor atividade antioxidante, com valores de 121 e 47 µmol.L⁻¹.

Esquema 1.

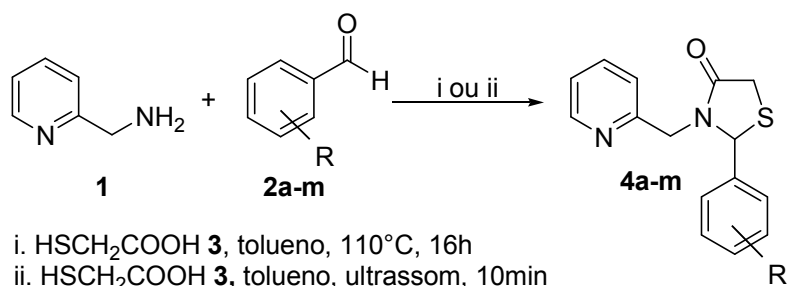


Tabela 1: Rendimento dos compostos sintetizados **4a-m**

Produto	R	Rendimento(%) ^a	
		Condição <i>i</i>	Condição <i>ii</i>
4a	2-NO ₂	-	95
4b	3-NO ₂	58	79
4c	4-NO ₂	88	54
4d	2-F	93	52
4e	3-F	95	83
4f	4-F	43	58
4g	2-Cl	98	52
4h	3-Cl	98	62
4i	4-Cl	59	72
4j	2-OCH ₃	83	70
4k	3-OCH ₃	90	70
4l	4-OCH ₃	99	59
4m	3-OH	-	89
4n	4-OH	63	85
4o	2-CN	-	66
4p	4-CN	78	94

^a Rendimento dos produtos isolados obtidos por meio do método convencional.

^b Rendimento dos produtos isolados obtidos por meio do método assistido por ultrassom.

4 CONCLUSÃO

As metodologias aplicadas para obtenção das tiazolidinonas apresentaram rendimentos bons e semelhantes, porém com o método assistido por ultrassom mostrou-se mais eficiente já que a síntese gerou menor quantidade de resíduos. Além disso, o tempo reacional foi menor que o utilizado com o método convencional (10 minutos em comparação com 16 horas).

As amostras testadas apresentaram de bons a moderados resultados no teste de DPPH, sugerindo uma potencial ação antioxidante e instigando mais estudos especialmente das moléculas **4f** e **4o**.

5 REFERÊNCIAS

1. CRAVOTTO, Giancarlo; CINTAS, Pedro. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry academia to innovative and large-scale applications. **Chemical Society Reviews**, v.35,p.180-196, 2006.
2. JAIN, Abhishek K.; VAIDYA, Ankur; RAVICHANDRAN, Veerasamy; KASHAW, Sushil K.; AGRAWAL, Ram K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**,v.20,p.3378-3395, 2012.
3. 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. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.56, p.897, 2008.
4. NEUENFELDT, Patrícia D.; DUVAL, Auri R.; DRAWANZ, Bruna B.; ROSALES, Pauline F.; GOMES, Claudia R.B.; PEREIRA, Claudio M.P.; CUNICO, Wilson. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonylamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.18, p.65-67, 2010.
5. NEUENFELDT, Patrícia D.; DRAWANZ, Bruna B.; SIQUEIRA, Geonir M.; GOMES, Claudia R.B.; WARDELL, Solange M.S.V.; FLORES, Alex F.C.; CUNICO, Wilson. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. **Tetrahedron Letters**, v.51, p.3106-3108, 2010.
6. VASCONCELOS, Alana; OLIVEIRA, Pathise; RITTER, Marina; FREITAG, Rogério A.; ROMANO, Renato L.; QUINA, Frank H.; PIZZUTI, Lucas; PEREIRA, Claudio M.P.; STEFANELLO, Francieli M.; BARSCHAK, Alethéa G. Antioxidant Capacity and Environmentally Friendly Synthesis of Dihydropyrimidin-(2*H*)-ones Promoted by Naturally Occurring Organic Acids. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v.26, p.155-161, 2012.