

### 3-PICOLILAMINA COMO PERCURSOR DA SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS, POTENCIAIS AGENTES ANTIOXIDANTES.

**NEVES, Adriana Machado<sup>1</sup>; STEFANELLO, Franciele Moro<sup>2</sup>; SANTOS, Felipe Pereira<sup>3</sup>; CUNICO, Wilson<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>IC, Universidade Federal de Pelotas-UFPEL; Química Industrial-Bacharelado, e-mail: [adrianamdasneves@hotmail.com](mailto:adrianamdasneves@hotmail.com);

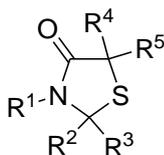
<sup>2</sup>Professora, Universidade Federal de Pelotas-UFPEL; CCQFA;

<sup>3</sup>IC, Universidade Federal de Pelotas-UFPEL; Biotecnologia;

<sup>4</sup>Orientador, Universidade Federal de Pelotas-UFPEL; CCQFA; e-mail: [wjunico@yahoo.com.br](mailto:wjunico@yahoo.com.br).

## 1. INTRODUÇÃO

Tiazolidinonas são substâncias heterocíclicas de 5 membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre, um átomo de nitrogênio e uma carbonila (Fig. 1). São encontradas na literatura diversas aplicações das tiazolidinonas nos campos da medicina, por exemplo, como antiretroviral, anti-inflamatória, antibacteriana, anticonvulsivante e tuberculostática.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas

Os radicais livres são estruturas químicas que possuem um elétron desemparelhado, ou seja, ocupando um orbital atômico ou molecular sozinho. Isso os torna muito instáveis altamente reativos e com uma enorme capacidade para combinar-se inespecificamente com diversas moléculas integrantes da estrutura molecular.<sup>2</sup> Os radicais livres podem ser formados endogenamente (subprodutos do metabolismo aeróbico) ou por influências externas (dieta inadequada, consumo exagerado de álcool, fumo, uso de quimioterápicos e outras drogas, exposição as radiações ionizantes e eletromagnética, poluição atmosférica, etc.).<sup>3</sup> Normalmente nos organismos saudáveis existe um equilíbrio entre a produção de espécies reativas e as defesas antioxidantes. Para evitar o dano celular que pode ser causado pela presença de radicais livres, o organismo possui defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas. As defesas antioxidantes controlam os níveis de espécies reativas, permitindo que estas desempenhem seu papel dentro do metabolismo normal.<sup>4</sup>

Estudos recentes têm demonstrado que as doenças associadas à progressão de processos patológicos (como, artrite, reumatóide, diabetes, câncer, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, bem como doenças metabólicas) estão relacionadas à formação de espécies reativas podendo levar a um desequilíbrio na produção de radicais livres causando lesão em células e tecidos.<sup>5</sup> Isso sugere que a produção excessiva de espécies reativas e o estresse oxidativo podem participar de forma importante no processo de evolução de diferentes doenças.<sup>6</sup>

Pesquisas biológicas voltadas para antioxidantes e radicais livres têm produzido resultados promissores no que se refere às novas abordagens terapêuticas. Dessa forma, terapias antioxidantes têm surgido como alternativas para o tratamento de doenças degenerativas crônicas incluindo câncer, inflamação, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson e Alzheimer, esclerose múltipla, entre outras). Ainda, tem sido demonstrado que antioxidantes podem estar envolvidos nas rotas de sinalização e resposta celular e que muitos agentes anti-inflamatórios também apresentam atividade antioxidante.<sup>6</sup>

Em continuação ao trabalho que é desenvolvido por nosso grupo de pesquisa,<sup>7,8</sup> este trabalho tem por objetivo sintetizar tiazolidinonas derivadas de picolilaminas e estudar a ação destes heterociclos como agentes antioxidantes.

## 2. METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Em um balão, de 50 mL conectado a um aparelho *Dean Stark*, foram adicionados 1 mmol de 3-picolilamina **1**, 1 mmol do benzaldeído **2a-o** e 3 mmol (0,6 mL) do ácido mercaptoacético **3** em 35 mL de tolueno. A solução foi aquecida até o refluxo do solvente durante 4h. Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub> 3x10mL), formando duas fases, uma orgânica e outra aquosa. A fase orgânica separada foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado no rota-evaporador. Quando necessário, o produto foi submetido a lavagem a quente em hexano: acetato de etila (9:1), para a remoção de impurezas.

Os estudos da atividade antioxidante das tiazolidinonas por meio do método de DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) foram realizados no Laboratório de Biomarcadores da UFPel.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

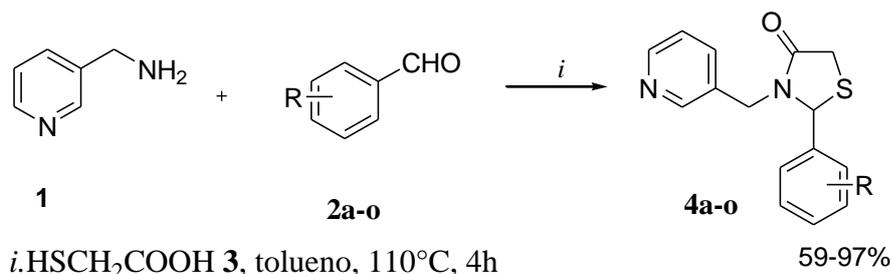
Conforme o cronograma, neste período de bolsa a introdução na pesquisa bibliográfica foi realizada com êxito e o aluno tomou conhecimento sobre periódico CAPES e do banco de dados bibliográfico Scifinder disponibilizado pela Universidade, podendo realizar as pesquisas bibliográficas necessárias para executar o projeto de pesquisa. Também aprendeu a utilizar o programa ChemDraw o qual é utilizado para desenhar as estruturas químicas presentes neste relatório. O laboratório utiliza os solventes acetona e etanol para limpeza das vidrarias utilizadas, portanto a destilação simples destes solventes também foi realizada neste período. Especificamente, nesse trabalho, é utilizado o solvente tolueno nas reações, o mesmo foi purificado através de uma destilação azeotrópica utilizando o sistema com *Dean Stark* para a remoção da água.

As tiazolidinonas foram sintetizadas a partir de reações de ciclocondensação “one-pot” utilizando-se um equivalente de 3-picolilamina **1**, um equivalente de benzaldeído **2a-o** e três equivalentes de ácido mercaptoacético **3** solubilizados em tolueno (Esq. 1). A mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo do solvente e a reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) de hora em hora e após 4 horas pode-se observar o consumo total dos reagentes. Os produtos foram obtidos após lavagem a quente em hexano / acetato de etila (9:1), e de acordo com os resultados da Tab. 1, as tiazolidinonas **4a-o** foram obtidos

em bons rendimentos de 59-98% e alta pureza. As estruturas dessas substâncias foram confirmadas e caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

De acordo com os resultados do teste biológico, todas as moléculas apresentaram baixa atividade antioxidante com concentração eficaz ( $\text{EC}_{50}$ ) superior a 200  $\mu\text{M}$  frente ao ensaio de DPPH.

#### Esquema 1.



**Tabela 1:** Rendimento e atividade antioxidante dos heterocíclios **4a-o**.

Produto	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>	$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>4a</b>	2-NO <sub>2</sub>	94	535
<b>4b</b>	3-NO <sub>2</sub>	94	573
<b>4c</b>	4-NO <sub>2</sub>	75	2360
<b>4d</b>	2-F	87	ND
<b>4e</b>	3-F	80	2098,33
<b>4f</b>	4-F	94	1210
<b>4g</b>	2-Cl	84	762,50
<b>4h</b>	4-Cl	97	639,00
<b>4i</b>	2-OCH <sub>3</sub>	94	332,00
<b>4j</b>	3-OCH <sub>3</sub>	88	2566,66
<b>4k</b>	4-OCH <sub>3</sub>	97	1580,00
<b>4l</b>	4-CH <sub>3</sub>	80	3460,00
<b>4m</b>	3-OH	90	887,50
<b>4n</b>	4-OH	74	416,00
<b>4o</b>	2-OH	59	265,80

ND- Não determinado.

a- Rendimento das substâncias isoladas.

## 4. CONCLUSÃO

Neste período, houve a completa adaptação do aluno ao ambiente de trabalho do laboratório. Além disso, todas as tiazolidinonas derivadas da 3-picolilamina (**4a-o**) propostas foram sintetizadas.

Os testes antioxidantes preliminares mostraram até o presente momento uma baixa ação antioxidante e, portanto novas modificações são necessárias com o intuito de melhorar a ação antioxidante.

## 5. REFERÊNCIAS

1. 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**; v. 20, p. 3378-3395, 2012.
2. HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John M.C.; **Free radicals in biology and medicine**; New York; Oxford University Press Inc; 2007.
3. DRÖGE, Wulf; Free radicals in the physiological control of cell function; **Physiol Rev**; v. 82, p. 47-94, 2002.
4. HALLIWELL, Barry; Role of Free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment; **Drugs Aging**; v.18, p. 685, 2001.
5. a) BARSCHAK, Alethéa G.; SITTA, Angela; DEON, Marion; BARDEN, Amanda T.; DUTRA Filho, Carlos S.; WAJNER, Moacir; VARGAS, Carmen R.; Oxidative stress in plasma from maple syrup urine disease patients during treatment; **Metab Brain Dis**; v. 23, p. 71-80, 2008. b) STEFANELLO, Francieli M.; SCHERER, Emilene B.S.; KUREK, Andréa G.; MATTOS, Cristiane B.; WYSE, Angela T.S.; Effect of hypermethioninemia on some parameters of oxidative stress and on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity in hippocampus of rats; **Metab Brain Dis**; v. 22, p. 172-182, 2007.
6. GACCHE, Rajesh; KHSIRSAGAR, Mansi; KAMBLE, Srikant; BANDGAR, Babasaheb; DHOLE, Nagesh; SHISODE, Kavita; CHAUDHARI, Ajay; Antioxidant and anti-inflammatory related activities of selected synthetic chalcones: Structure–activity relationship studies using computational tools; **Chem Pharm Bull**; v. 56, p. 897-901, 2008.
7. a) GOUVÊA, Daniela P.; BAREÑO, Valéria D.O.; BOSENBECKER, Juliano; DRAWANZ, Bruna B.; NEUENFELDT, Patrícia D.; SIQUEIRA, Geonir M.; CUNICO, Wilson; Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine; **Ultrasonics Sonochemistry**; v. 19, p. 1127–1131, 2012. b) NEUENFELDT, Patrícia D.; DRAWANZ, Bruna B.; AGUIAR, Anna Caroline C.; FIGUEIREDO JR., Flávio; KRETTLI, Antoniana U.; CUNICO, Wilson; Multicomponent Synthesis of New Primaquine Thiazolidinone Derivatives; **Synthesis**; v. 23, p. 3866–3870, 2011. c) CUNICO, Wilson; VELLASCO JR, Walcimar T.; MORETH, Marcelle; GOMES, Claudia R.B.; Microwave-Assisted Synthesis of 1,3-Thiazolidin-4-ones and 2-Aryl-1,3-oxathiolan-5-ones; **Letters in Organic Chemistry**; v. 5, p. 349-352, 2008. d) 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 piperonilamine; **Ultrasonics Sonochemistry**; v. 18, p. 65–67, 2011.
8. 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.