

METODOLOGIAS PARA OBTENÇÃO DE TIAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIOXIDANTES DERIVADAS DA 2-PICOLILAMINA

**VALÉRIA DIAS DE OLIVEIRA BAREÑO¹; JULIANO BOSENBECKER¹;
ADRIANA MACHADO DAS NEVES¹; FILIPE SANTOS PEREIRA DUTRA¹;
FRANCIELI MORO STEFANELLO¹; WILSON CUNICO²**

¹ Universidade Federal de Pelotas – valbarena@yahoo.com.br

² Universidade Federal de Pelotas – LaQuiABio - wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) desempenham um papel na regulação do metabolismo e nas defesas imunológicas sendo controladas por uma série de defesas antioxidantes. Entretanto um aumento na geração das EROs, provoca danos oxidativos às biomoléculas, resultando no surgimento de diversas doenças, tais como câncer, diabetes, doença de Alzheimer, entre outras (BAYNES & DOMINICZAK, 2007).

Tiazolidinonas são substâncias heterocíclicas de cinco membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4, possuindo importantes propriedades biológicas (JAIN et al., 2012). Dentre essas se destaca seu potencial antioxidante (SAUNDANE et al., 2012).

A síntese destas substâncias pode ser realizada através de reações de ciclocondensação “one-pot” entre um aldeído ou cetona, uma amina primária ou hidrazina e um ácido mercaptoacético. Também podem ser realizadas através da formação inicial de uma imina e posterior ciclização intramolecular desta com o ácido mercaptoacético. Além da metodologia convencional, vem sendo amplamente estudada a metodologia alternativa com o emprego do ultrassom. Especificamente, a utilização de reações assistidas por ultrassom para formação de tiazolidinonas reduziram o tempo reacional, acelerando o processo sintético gerando menor quantidade de resíduos (GOUVÊA et al., 2012).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi explorar a versatilidade sintética da 2-picolilamina na síntese de tiazolidinonas, comparando a metodologia convencional e a sonoquímica, com a avaliação de seus potenciais biológicos como agentes antioxidantes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Estudo químico

2.1.1 Metodologia Convencional para obtenção de tiazolidinonas

Em um balão, de 50 mL conectado com um *Dean-Stark*, foi adicionado, 1 mmol de 2-picolilamina **1**, 1 mmol do benzaldeído **2a-p** e 3 mmol do ácido mercaptoacético **3** em 35 mL de tolueno por 16 horas. Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10 mL), a fase orgânica separada, seca com 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.

2.1.2 Metodologia com Emprego do Ultrassom

As tiazolidinonas **4a-p** foram sintetizadas a partir da reação de 1 mmol de 2-picolilamina **1**, 1 mmol do benzaldeído **2a-p** e 3 mmol de ácido mercaptoacético **3**, em 10 mL de tolueno, usando irradiação ultrasônica 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.

2.2 Estudo biológico

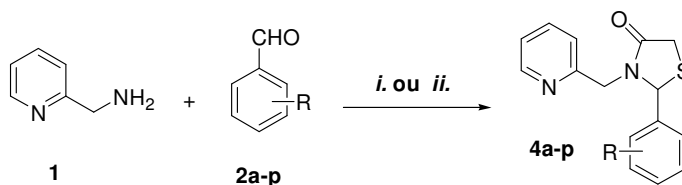
2.2.1 Metodologia estudo antioxidante

A determinação da ação antioxidante das chalconas foi realizada segundo o método de Brand-Williams et al. (1995), baseado na captura do DPPH[•] por antioxidantes. As tiazolidinonas foram solubilizadas em álcool etílico, nas concentrações de 60, 30 e 15 µM. O antioxidante padrão foi preparado da mesma forma. Para a construção da curva padrão do DPPH[•] foram utilizadas soluções de 2,2-difenil-1-picril-hidrazila nas concentrações de 10, 30 e 60 µM, preparadas em álcool etílico. A reação entre o DPPH[•] e as diferentes tiazolidinonas foi monitorada pela diminuição da absorbância a 515 nm, determinada a 0, 5, 15 e a cada 30 minutos até a reação atingir um platô. O potencial dos diferentes compostos em sequestrar radicais livres foi expresso como a concentração necessária para reduzir o DPPH[•] em 50% (EC₅₀) (MOLYNEUX et al., 2004).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As tiazolidinonas foram obtidas por meio de duas metodologias conforme Esquema 1. Na metodologia convencional as tiazolidinonas foram obtidas com rendimentos de 43-99%. As reações foram monitoradas de hora em hora por cromatografia em camada fina (CCF) até as primeiras 8 horas de reação. Após 16 horas houve o completo consumo dos reagentes. Na metodologia alternativa por irradiação de ultrassom, as tiazolidinonas foram obtidas com rendimentos de 52-95%(Tabela 1). Nas reações envolvendo ultrassom, foi realizado o controle dos materiais de partida em 5 e 10 minutos de reação. Em 5 minutos foi constatada a presença dos materiais de partida juntamente com produto, enquanto que em 10 minutos foi identificado a completa formação dos produtos. A estrutura das substâncias foi confirmada através de espectros de RMN de ¹H e ¹³C e Massas.

Esquema 1.



i. HSCH₂COOH **3**, 110 °C, 16h

ii. HSCH₂COOH **3**, tolueno, irradiação ultrassônica, 10 min.

Tabela 1. Rendimentos e atividade antioxidante dos compostos sintetizados.

Produto	R	Metodologia convencional Rendimento (%)	Metodologia por ultrassom Rendimento (%)	EC ₅₀ (µM)
4a	2-NO ₂	74	95	363,75
4b	3-NO ₂	58	79	484,33
4c	4-NO ₂	88	54	728,50
4d	2-F	70	52	573,50
4e	3-F	75	83	902,00
4f	4-F	43	58	121,66
4g	2-Cl	98	52	1241,50
4h	3-Cl	98	62	1124,50
4i	4-Cl	59	72	1233,75
4j	2-OCH ₃	83	70	2284,00
4k	3-OCH ₃	90	70	795,00
4l	4-OCH ₃	99	59	400,00
4m	3-OH	89	63	1174,00
4n	2-CN	-	66	47,25
4o	2-OH	91	89	-
4p	4-CH ₃	93	90	-
eugenol				71,5

Concentração eficaz (EC₅₀) significa a quantia de antioxidante necessária para reduzir a concentração inicial de DPPH em 50%.. – Estudos em andamento.

Os resultados dos ensaios biológicos são apresentados na Tabela 1. Dentre as substâncias testadas, a tiazolidinona **4n** (R = 2-CN) apresentou o melhor resultado da série, inclusive possuindo atividade superior ao antioxidante natural eugenol. O eugenol está presente em aproximadamente 80% do óleo essencial do cravo-da-índia. Esse importante resultado preliminar justifica a continuação dos estudos na busca do desenvolvimento de moléculas com propriedades antioxidantes.

4. CONCLUSÕES

Desta forma, conclui-se que as substâncias foram obtidas com rendimentos semelhantes tanto na metodologia convencional quanto com o emprego do ultrassom. No entanto, os produtos foram obtidos em apenas 10 minutos, tempo muito inferior ao método convencional (16 horas), revelando uma facilidade sintética com o uso de reações assistidas por ultrassom. Em relação à atividade antioxidante, as tiazolidinonas apresentaram resultados promissores, sugerindo que mais estudos devem ser realizados para o desenvolvimento de novos e efetivos agentes antioxidantes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYNES, J; DOMINICZAK, M. **Bioquímica Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

BRAND-WILLIAMS, W; CUVELI, M.E.; BERSET, C. Use of free method to evaluate antioxidant activity. **Lebensm Wiss Technol**, v. 28, p. 25-30,1995.

GOUVÊA,D.P;BAREÑO,V.D.O;BOSEMBECKER,J;DRAWANS,B.B;NEUENFELD, P.D;SIQUEIRA,G;CUNICO,W.Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine.**Ultrasonics Sonochemistry**,v.19,p. 1127-113, 2012.

JAIN,A.K;VAIDYA,A;RAVICHANDRAN,V;KASHAW,S.K;AGRAWAL,R.K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives:A review do Artigo. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, DOI.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069, 2012.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarin Journal of Science and Technology**, v.26, p.211-219, 2004.

SAUNDANE,A.R; YARLAKATTI,M;WALMIK,P; KATKAR,V. Synthesis, antioxidant and antimicrobial evaluation of thiazolidinone,azetidinone encompassing indolylthienopyrimidines. **Jornal of Chemical Sciences**, v.124, p. 469-481, 2012.