

## Cinética de Sequestro de Radicais Livres por Adutos de Biginelli

Daniel Leite da Silva (PG)<sup>1\*</sup>, Fabiano Souza Reis (IC)<sup>1,2</sup>, Luzia Valentina Modolo (PQ)<sup>2</sup>, Adão Aparecido Sabino (PQ)<sup>1</sup>, Ângelo de Fátima (PQ)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. E-mail: danielis@qui.mest.ufmg.br

<sup>2</sup>Grupo de Estudos em Bioquímica de Plantas (GEBioPlan), Departamento de Botânica, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Palavras Chave: Adutos de Biginelli, radicais DPPH, cinética.

### Introdução

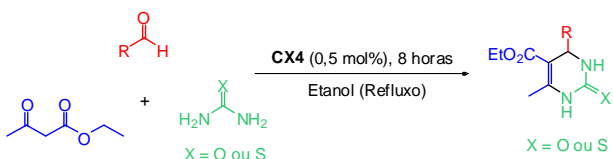
Radical livres são espécies altamente reativas e constantemente produzidas em organismos vivos. Algumas doenças são desencadeadas pela produção descontrolada de radicais livres. Assim, é de grande interesse a identificação e o desenvolvimento de potentes agentes antioxidantes.<sup>1</sup>

Adutos de Biginelli (Esquema 1) são heterocíclicos que apresentam diversas atividades biológicas, tais como antiproliferativa, antifúngica e anti-hipertensiva<sup>2</sup>.

O objetivo deste estudo foi o de investigar o potencial de 26 adutos de Biginelli em sequestrar radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH<sup>•</sup>). A cinética de captura desses radicais também foi avaliada para os adutos mais promissores.

### Resultados e Discussão

Os adutos de Biginelli foram sintetizados com rendimentos de 31-92%, empregando-se 0,5 mol% de ácido *p*-sulfônico-calix[4]areno (CX4) como catalisador (Esquema 1).



- |   |   |
|---|---|
| (1) R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X=O                           | (14) R = 4-OH-3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , X=S   |
| (2) R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X=S                           | (15) R = -4OH-3,5-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , X=O |
| (3) R = 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=O                      | (16) R = -4OH-3,5-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , X=S |
| (4) R = 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=S                      | (17) R = 4-SCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=O        |
| (5) R = 3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=O                      | (18) R = 4-SCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=S        |
| (6) R = 3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=S                      | (19) R = 3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , X=O   |
| (7) R = 3,4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , X=O                    | (20) R = 3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , X=S   |
| (8) R = 3,4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , X=S                    | (21) R = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=O                        |
| (9) R = 4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=O       | (22) R = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=S                        |
| (10) R = 4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=S      | (23) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , X=O                              |
| (11) R = 3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=O      | (24) C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , X=S                                |
| (12) R = 3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X=S      | (25) C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , X=O                               |
| (13) R = 4-OH-3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , X=O | (26) C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , X=S                               |

Esquema 1. Síntese dos adutos de Biginelli.

Os compostos **7**, **8**, **15** e **16** (todos a 160 μM) foram os mais ativos apresentando percentual de sequestro de radicais DPPH<sup>•</sup> (100 μM) comparável ao do controle positivo resveratrol (85%). A Tabela 1

apresenta a concentração de cada aduto promissor necessária para sequestrar 50% (CS<sub>50</sub>) de radicais DPPH<sup>•</sup> (100 μM). Os adutos **7**, **8**, **15** e **16** apresentaram valores de CS<sub>50</sub> inferiores ao do resveratrol.

**Tabela 1.** Valores de CS<sub>50</sub> para os adutos de Biginelli mais ativos.

Aduto de Biginelli	CS <sub>50</sub> (μM)
<b>7</b>	20,3
<b>8</b>	29,7
<b>15</b>	23,3
<b>16</b>	24,2
Resveratrol	34,4

Os compostos **7** e **15** (oxo-adutos) apresentaram velocidades de sequestro iguais a 488,5 ± 14,5 e 527,3 ± 25,7 pmol/min, respectivamente. O sequestro de radicais pelos *tio*-análogos **8** e **16** foi mais lento (412,8 ± 23,8 e 369,8 ± 6,4 pmol de DPPH<sup>•</sup>/min, respectivamente). A velocidade de sequestro para o resveratrol foi muito baixa nos primeiros 10 min de reação, não sendo possível determiná-la.

### Conclusões

Adutos de Biginelli apresentam-se como potenciais agentes antiradicalares, os compostos **7** e **15** foram os mais promissores em nossos estudos. Novos análogos dos adutos **7** e **15** serão sintetizados e suas atividades antioxidantes avaliadas

### Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPEMIG, CAPES e ao CNPq.

<sup>1</sup> Raj Kapoor, B.; Burkan, Z. E.; Kumar, R. S. *Pharmacologyonline*, **2010**, 1117, 1.

<sup>2</sup> Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 879, 33.