

## AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS SINTÉTICOS DAS DIIDROPIRIMIDINONAS

**DA SILVA, Nathália Victória Pinto<sup>1</sup>; OLIVEIRA, Pathise Souto<sup>2</sup>;  
VASCONCELOS, Alana<sup>3</sup>; STEFANELLO, Francieli Moro<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup>Bolsista FAPERGS Probiic e Graduanda- Faculdade de Nutrição

<sup>2</sup>Bolsista CNPq Pibic e Graduanda- Faculdade de Nutrição

<sup>3</sup>Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Química – PPGQ/UFPeI

<sup>4</sup>Professora do departamento de Bioquímica- IQG/UFPeI

Campus Universitário – Caixa Postal 354 – CEP 96010-900. [Nath\\_vic@hotmail.com](mailto:Nath_vic@hotmail.com)

**BARSCHAK, Alethéa Gatto<sup>5</sup>**

<sup>5</sup> Professora de Bioquímica - Orientadora- IQG/UFPeI- [aletheagatto@gmail.com](mailto:aletheagatto@gmail.com)

### 1 INTRODUÇÃO

Radical é uma molécula que possui um elétron desemparelhado isolado em um orbital. São altamente reativos e iniciam reações em cadeia por extrair um elétron de uma molécula das proximidades para completar seus próprios orbitais (Marks, 2007).

Os antioxidantes são substâncias endógenas ou exógenas que reduzem a formação de radicais livres ou reagem promovendo sua inativação. Para evitar o dano celular que pode ser causado pela presença de radicais livres, o organismo possui defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas (Halliwell e Gutteridge, 2007). As defesas antioxidantes controlam os níveis de espécies reativas, permitindo que estas desempenhem seu papel dentro do metabolismo normal (Halliwell e Gutteridge, 2007; Halliwell, 2001).

O estresse oxidativo ocorre quando há uma falta de equilíbrio entre a capacidade antioxidante e as espécies reativas formadas (pró-oxidantes) podendo resultar em dano oxidativo a componentes celulares (Halliwell e Gutteridge, 2007; Halliwell, 2001).

Em vários estados patológicos, a liberação de radicais livres por neutrófilos ou macrófagos durante a inflamação contribui para o dano aos tecidos vizinhos (Marks, 2007). A superprodução de espécies reativas de oxigênio tem sido implicado na instalação e/ou progressão de uma variedade de doenças humanas incluindo diabetes e várias doenças neurodegenerativas, assim, o interesse nos compostos antioxidantes naturais e sintéticos que poderiam retardar o desenvolvimento destas doenças tem aumentado consideravelmente na comunidade científica nas últimas décadas (Zhan, Wang e Wang, 2008).

As pirimidinonas compõem uma classe de compostos heterocíclicos, que vem sendo estudados a mais de 40 anos devido ao grande potencial terapêutico que apresentam. Muitas dessas atividades, em especial a antitumoral e antiviral, têm relação direta com a similaridade química entre esses compostos e as bases nitrogenadas pirimidínicas que constituem os ácidos nucleicos (Vital, Melo, Carneiro Araújo e Mendonça, 2009).

Foram também observadas atividades antiviral, antihipertensiva, hipoglicemiante, anticonvulsivante, anti-histamínica e anti-inflamatória (Dos Anjos, Mendonça, Costa Silva, Souza e Melo, 2008).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi investigar a capacidade antioxidante de derivados de diidropirimidinonas, o que pode permitir a descoberta de novos compostos com atividade farmacológica.

## 2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

### 2.1 Compostos testados:

Foram testados 8 compostos conforme a tabela abaixo (Tabela 1)

Tabela 1- Diidropirimidinonas testadas

Código	Nome	FM/PM
D46	<i>Ácido 5-pirimidinocarboxílico, 1,2,3,4-tetraidro-6-metil-4-fenil-2-tioxo-, ester etílico</i>	Fórmula: C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S Massa: 276,09
D70	<i>5-Etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona;</i>	Fórmula: C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Massa: 260,12
D71	<i>5-Etoxicarbonil-6-metil-4-metoxipenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-one</i>	Fórmula: C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Massa: 290,13
D47	<i>5-Pirimidinecarboxílico ácido, 1,2,3,4-tetraidro-6-metil-4-[4-metoxi]-fenil-2-tioxo-, etil ester</i>	Fórmula: C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S Massa: 306,1
D67	<i>5-Etoxicarbonil-6-metil-4[2-cloro]-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-one</i>	Fórmula: C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Massa: 294,08
D68	<i>5-Etoxicarbonil-6-metil-4-[4-hidroxij]-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-one</i>	Fórmula: C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Massa: 276,11
D72	<i>5-Etoxicarbonil-6-metil-4-[4-fluor]-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-one</i>	Fórmula: C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Massa: 278,11
D69	<i>5-Etoxicarbonil-6-metil-4-[2-nitro]-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-one</i>	Fórmula: C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Massa: 305,1

### 2.2 Determinação da atividade antioxidante:

A determinação da ação antioxidante das diidropirimidinonas foi realizada segundo o método de Brand-Williams (Brand-Williams, 1995), baseado na captura do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) por antioxidantes, determinado em espectrofotômetro a 515 nm.

Foi preparada uma solução 60 µM de DPPH em etanol absoluto, a partir desta foram preparadas soluções 10 µM e 30 µM de DPPH. As absorvâncias foram determinadas a fim de estabelecer uma curva de concentração de DPPH

(estabelecer a relação entre absorvância e concentração de DPPH). Também foram preparadas soluções 90  $\mu\text{M}$ , 60  $\mu\text{M}$  e 30  $\mu\text{M}$  em etanol absoluto das diferentes diidropirimidinonas a serem testadas.

Utilizando as soluções de diidropirimidinonas foram preparadas as reações entre os compostos testados e o DPPH, utilizando 1,5mL da solução 60  $\mu\text{M}$  de DPPH e 1,5 mL dos compostos a serem testados. O etanol absoluto foi utilizado como branco para a calibração do espectrofotômetro. As absorvâncias das reações foram monitoradas nos tempos 0, 5, 15 e a cada 30 minutos até 6 horas, em comprimento de onda de 515 nm.

A partir da curva de calibração do DPPH e do monitoramento da reação entre as diferentes diidropirimidinonas e o DPPH foi determinada a concentração de diidropirimidinonas necessária para reduzir em 50% a concentração inicial do radical DPPH ( $\text{EC}_{50}$ , concentração eficiente).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A capacidade antioxidante das diferentes diidropirimidinonas foi testada com base na captura do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) por antioxidantes, escolhida por ser uma metodologia simples, rápida e sensível, muito conveniente para avaliar um grande número de substâncias.

No total foram testadas 8 diidropirimidinona e como controle utilizou-se o trolox e apenas o composto D46 apresentou atividade antioxidante. A diidropirimidinona D46 apresentou  $\text{EC}_{50}$  de 10,4  $\mu\text{M}$  e um percentual remanescente de DPPH de 48,87% para D46 de 15  $\mu\text{M}$ , 8,85% para 30  $\mu\text{M}$  e 3,95% para 45  $\mu\text{M}$  após seis horas de reação, sendo considerado um bom antioxidante frente ao radical DPPH.

Foram necessários 49,4  $\mu\text{M}$  de D46 para reduzir a metade de DPPH após 1 hora de reação, apesar disto a reação é considerada lenta, pois atingiu a estabilização (equilíbrio de reação) apenas após 6 horas.

O trolox 150 $\mu\text{M}$  obteve 17% de porcentagem remanescente para o DPPH, em um período inferior a 5 minutos.

Existem 3 tipos de comportamento cinético dependendo da natureza do antioxidante testado: rápido, quando o equilíbrio da reação é atingido em menos de 1 minuto, intermediário com equilíbrio entre 5 e 30 minutos e lento quando o tempo para atingir o equilíbrio variar entre 30 minutos e 6 horas (Huang, 2005; Brand-Williams, 1995).

### 4 CONCLUSÕES

Enfim, apesar do comportamento lento da D46 e das demais diidropirimidinonas não reagirem com o radical DPPH, é possível que nos sistemas biológicos esses compostos se comportem de forma diferente. Estudos têm demonstrado que muitos antioxidantes que reagem lentamente ou mesmo são inertes ao DPPH podem reagir rapidamente com os radicais peroxila (Huang et al., 2005). Sendo assim, testes envolvendo estudos in vivo são necessários para verificar a atividade antioxidante desses derivados das diidropirimidinonas em condições biológicas.

