

DERIVADOS DE BENZENOSULFONAMIDAS: UMA INVESTIGAÇÃO IN VITRO PARA O COMBATE DO ESTRESSE OXIDATIVO

**LUÃ NUNES RANGEL¹; PÂMELLA DA COSTA², MARIANA PARRON PAIM³,
MELINDA GOMES VICTOR⁴, WILSON JOÃO CUNICO FILHO⁵; CRISTIANI
FOLHARINI BORTOLATTO⁶**

¹Universidade Federal de Pelotas – luanunesrangel@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – pamelladacosta2002@gmail.com;

³Universidade Federal de Pelotas – maa_paim@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – melindagv@gmail.com;

⁵Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – cbortolatto@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo (EO) decorre do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas (ER), como os radicais livres, e a capacidade antioxidante do organismo em neutralizá-las ou repará-las. Essas espécies podem ser geradas por processos fisiológicos ou condições adversas à saúde, incluindo aquelas induzidas por agentes externos (LIGUORI et al., 2018). O excesso de ER promove inflamação, lesões celulares e disfunções teciduais, especialmente no sistema nervoso (AZEVEDO et al., 2023). O EO está associado a diversas doenças neurológicas como a depressão, as doenças de Alzheimer e de Parkinson, as quais envolvem diferentes mecanismos fisiopatológicos e graus de comprometimento físico e cognitivo (SCHREINER et al., 2024). Desta forma, compostos antioxidantes, que retardam ou inibem a oxidação causada por radicais livres, têm sido estudados como estratégias promissoras para prevenir e reduzir esses danos.

As benzenosulfonamidas são uma classe de compostos orgânicos que apresentam um grupo sulfamida ligado a um anel benzênico, amplamente utilizados na química medicinal por apresentarem atividades farmacológicas (KUMARI et al., 2017; LIANG et al., 2022). Tais propriedades são a base para seu uso no tratamento de glaucoma, epilepsia e como agentes anticâncer (NOCENTINI et al., 2016; KUMARI et al., 2017). Além disso, diversos derivados têm demonstrado potencial como agentes antibacterianos, no manejo de distúrbios metabólicos e como compostos com ação antiproliferativa (LIANG et al., 2022).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar in vitro a capacidade antioxidante de 11 compostos derivados de benzenosulfonamidas, utilizando ensaios baseados na transferência de elétron e/ou de hidrogênio.

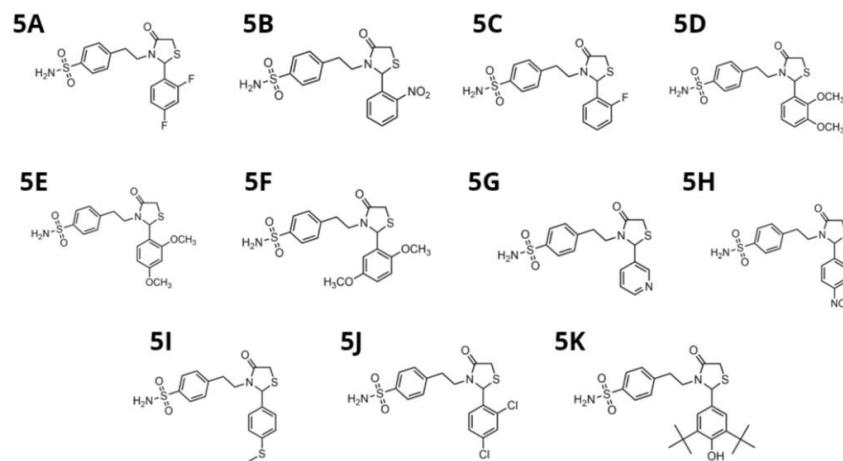


Figura 1. Estrutura química dos compostos benzenosulfonamidas **5A-K**.

2. METODOLOGIA

Compostos: Os compostos, 4-(2-(2-(2,4-difluorofenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5A**), 4-(2-(2-nitrofenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5B**), 4-(2-(2-fluorofenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5C**), 4-(2-(2-(2,3-dimetóxifenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5D**), 4-(2-(2-(2,4-dimetóxifenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5E**), 4-(2-(2-(2,5-dimetóxifenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5F**), 4-(2-(4-oxo-2-(piridin-3-il)tiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5G**), 4-(2-(2-(4-nitrofenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5H**), 4-(2-(4-oxo-2-(piridin-3-il)tiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5H**), 4-(2-(2-(4-(metiltio)fenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5I**), 4-(2-(2-(2,4-diclorofenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5J**) e 4-(2-(2-(3,5-di-terc-butil-4-hidróxifenil)-4-oxotiazolidin-3-il)etil)benzenosulfonamida (**5K**), foram sintetizados pelo Laboratório de Química Aplicada à Bioativos (LaQuiABio) da UFPel e dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO). Para todas as técnicas foram utilizadas as concentrações de 10 e 200 µM.

Ensaio de captura do radical ABTS: O ensaio tem como objetivo avaliar a capacidade antioxidante de um composto por meio da neutralização do radical livre sintético 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS) (KUT, 2023). O mecanismo se baseia na doação de um átomo de hidrogênio ou de um elétron, resultando na redução do radical ABTS^{•+}. Essa reação é evidenciada por uma mudança na coloração verde da solução e na diminuição da absorbância, lida por espectrofotometria a 734 nm (RE et al., 1999).

Ensaio de captura do radical DPPH: O método com 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) consiste em uma abordagem colorimétrica para a determinação da atividade antioxidante de compostos bioativos. Neste ensaio, agentes antioxidantes atuam como doadores de elétrons ou átomos de hidrogênio, promovendo a redução do radical DPPH[•] (roxo), em que pode-se observar a diminuição na absorbância de luz em 517 nm (ATARCAZAK-MICHALEWSKA; FLIEGER, 2022).

Ensaio de poder antioxidante redutor férrico (FRAP): O método FRAP (do inglês, *Ferric Reducing Antioxidant Power*) é uma técnica colorimétrica utilizada para determinar o potencial antioxidante de substâncias com base no mecanismo de transferência de elétrons. O ensaio quantifica a capacidade do composto em reduzir o íon férrico (Fe³⁺), a íon ferroso (Fe²⁺). Essa reação forma um complexo de coloração azul intensa, cuja absorbância máxima ocorre em 593 nm (YOSHINO; MURAKAMI, 1998).

Análise estatística: Os dados foram avaliados utilizando o programa GraphPad Prism (v. 8.0.2). Aplicou-se análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste post hoc de Tukey para comparação entre os grupos. Os resultados são apresentados como média ± erro padrão da média (E.P.M.), considerando-se estatisticamente significativas as diferenças com valor de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o ensaio ABTS, mostrado na Figura 2A, a ANOVA revelou diferença estatística significativa entre os grupos experimentais ($F_{(23,48)} = 34,12$; $p < 0,0001$). O teste post hoc de Tukey evidenciou que os compostos **5B** e **5E** na concentração

de 200 μM , **5C** na concentração de 10 μM , e **5G**, **5H** e **5K** em ambas as concentrações atuaram como sequestradores de radicais livres.

Os resultados do teste DPPH, mostrados na Figura 2B, revelaram um impacto significativo ($F_{(23,48)} = 23,96$; $p < 0,0001$) dos compostos **5C**, **5G**, **5H** e **5K** tanto na concentração de 10 μM quanto na de 200 μM , e o controle positivo (ácido ascórbico, 25 μM) teve a atividade esperada no sequestro destes radicais sintéticos.

Quando avaliados os resultados da técnica FRAP, os compostos **5E**, **5J** e **5K** na concentração de 200 μM mostrarem-se agentes capazes de reduzir o íon férreo em íon ferroso ($F_{(24,50)} = 26,87$; $p < 0,0001$) (figura 2C), com destaque para o **5K**.

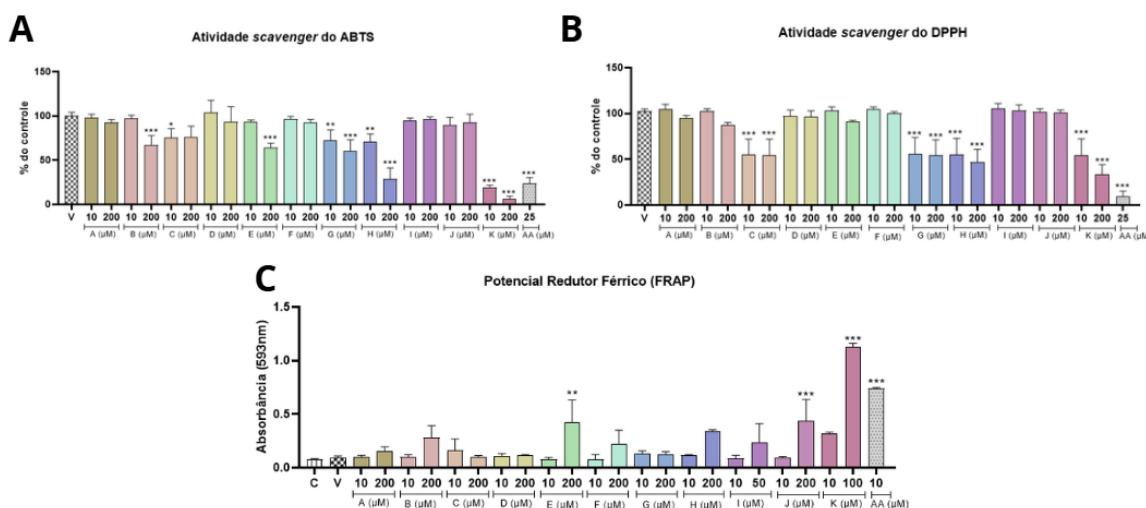


Figura 2. Efeitos dos compostos **5A-5K** no ensaio de ABTS (Fig. 2A), DPPH (Fig. 2B) e FRAP (Fig. 2C) in vitro. Os resultados são apresentados como média \pm E.P.M. ($n = 3$ experimentos independentes). ANOVA de uma via/Teste post hoc de Tukey. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ e *** $p \leq 0,001$ comparado ao veículo (V). AA refere-se ao controle positivo ácido ascórbico) de 25 μM (ABTS e DPPH).

De acordo com os resultados demonstrados, alguns compostos apresentaram efeitos limitados a apenas um dos ensaios (**5B**, **5E** e **5J**), enquanto outros compostos tiveram efeitos antioxidantes detectados através de duas das técnicas estudadas (**5C**, **5G** e **5H**). O composto **5K** destacou-se por apresentar ação significativa em todos os métodos, sugerindo um potencial antioxidante mais abrangente e potente.

Os ensaios realizados revelaram perfis diferentes de atividade antioxidante entre os compostos testados, sugerindo que diferentes mecanismos podem estar envolvidos na neutralização de espécies reativas, como mecanismos de transferência de elétrons (SET) ou átomo de hidrogênio (HAT) (LIGUORI et al., 2018; ATARCZAK-MICHALEWSKA & FLIEGER, 2022; YOSHINO; MURAKAMI, 1998). A participação de outros mecanismos antioxidantes não pode ser descartada e merece investigações futuras.

4. CONCLUSÕES

Os resultados demonstram a ação antioxidante in vitro de diferentes derivados de benzenossulfonamidas, com destaque para o composto **5K**, indicando o envolvimento de mecanismos SET e/ou HAT na ação redox. Esses achados sugerem a capacidade dessas moléculas de neutralizar espécies reativas no

organismo. Dessa forma, essa classe de compostos surge como promissora para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas à prevenção e ao controle do estresse oxidativo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATARCZAK-MICHALEWSKA, M.; FLIEGER, J. Application of High-Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection to Simultaneous Analysis of Reference Antioxidants and 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) in Free Radical Scavenging Test. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 14, p. 8288, 2022.
- AZEVEDO, A. et al. Green Approach for the Synthesis of Chalcogenyl- 2,3-dihydrobenzofuran Derivatives Through Allyl-phenols/ Naphthols and Their Potential as MAO-B Inhibitors. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 18, n. 24, p. 1-10, 2023. Wiley.
- KUMARI, S. et al. Discovery of Benzenesulfonamides with Potent Human Carbonic Anhydrase Inhibitory and Effective Anticonvulsant Action: Design, Synthesis, and Pharmacological Assessment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 6, p. 2456-2469, 2017.
- KUT, K.; Stefaniuk, I.; Bartosz, G.; Sadowska-Bartosz, I. Formation of a Purple Product upon the Reaction of ABTS Radicals with Proteins. **International journal of molecular science**, v. 24, n. 10, p. 8912, 2023.
- LIANG, Z. et al. Construction of Benzenesulfonamide Derivatives via Copper and Visible Light-induced Azides and S(O)₂-H Coupling. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5539, 2022.
- LIGUORI, I. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 757-772, 2018.
- NOCENTINI, A. et al. Benzenesulfonamides Incorporating Flexible Triazole Moieties Are Highly Effective Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and Kinetic, Crystallographic, Computational, and Intraocular Pressure Lowering Investigations. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 23, p. 10692-10704, 2016
- RE, R. et al. Antioxidant activity applying improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, 1999.
- SCHREINER, G. E. et al. **Estresse oxidativo e desordens neurológicas**. Ponta Grossa: Atena Editora, 2024.
- YOSHINO, M.; MURAKAMI, K. Interaction of Iron with Polyphenolic Compounds: application to antioxidant characterization. **Analytical Biochemistry**, [S.L.], v. 257, n. 1, p. 40-44, mar. 1998. Elsevier BV.