

COMPOSTOS DE DIHIDROPIRIMIDIN-2-TIONA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE

BRUNA PEREIRA DE LIMA¹; CARINA MACHADO LIMA²; CAROLINE IEQUE SILVEIRA³; MARCELLI GUIMARÃES SANCHES⁴; CAREM PERLEBERG⁵; CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – brunal2008@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – Carinamachadolima@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – iequesilveira@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – marcelli.mgsanches@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – caremperleberg222@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – claudiochemistry@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Na busca por novos fármacos e na síntese de compostos com atividade biológica promissora, as moléculas heterocíclicas têm se mostrado cada vez mais relevantes e conhecidas. A pirimidina e seus derivados são compostos heterocíclicos muito utilizados como base para síntese de medicamentos, assim como em sínteses orgânicas. Apresentam importância fundamental na formação de três bases nitrogenadas (citosina, timina e uracila) que são componentes dos ácidos nucleicos, DNA e RNA (DOWARAH et al., 2021; ALI et al., 2024).

Dentre os derivados de pirimidina que se destacam pelo seu potencial terapêutico, a dihidropirimidinona (DHPM) é muito conhecida pela sua diversidade de aplicação na área de desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, é uma molécula facilmente obtida por meio de reações multicomponentes, como a reação de Biginelli. Esses compostos são amplamente estudados por possuírem atividades anticancerígenas, antitumorais, anti-inflamatória, antibacterianas, e também, antioxidantes (MATTOS et al., 2018; CASTRO et al., 2022).

Quando uma substância apresenta atividade antioxidante significa que ela é capaz de neutralizar ou inibir espécies reativas de oxigênio (ROS). O ROS são estruturas instáveis que conseguem oxidar proteínas e DNA levando à um dano celular. O potencial antioxidante de um composto é o primeiro indicativo de que este pode apresentar potenciais terapêuticos (SACRAMENTO et al., 2023).

Com isso, o objetivo desse trabalho foi realizar a síntese de uma dihidropirimidinona, caracterizá-la e analisar sua atividade antioxidante, e posteriormente investigar suas outras possíveis atividades biológicas, tais como: citotoxicidade, antibacteriana, antitumoral e anticancerígena, para formulações de medicamentos.

2. METODOLOGIA

Para a síntese da DHPM foi utilizado um aldeído aromático (benzaldeído), acetoacetato de etila, tiourea e ácido clorídrico concentrado. Os reagentes foram misturados em etanol absoluto e colocados sob refluxo e agitação por 3 horas, alterado de acordo com ILFAHMI, FADLAN (2023). O processo foi monitorado por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) até o desaparecimento dos reagentes e formação completa do produto. Ao final da reação, a mistura foi resfriada para formação do precipitado branco. Posteriormente, o precipitado foi separado por filtração, lavado com água gelada, seco e recristalizado com etanol.

As análises de potencial antioxidante foram realizadas pelo método de FRAP. A capacidade redutora de ferro por FRAP foi determinada de acordo com o método descrito por da SILVA et al. (2013), com algumas modificações. O reagente FRAP será preparado na proporção 1:1:10 com solução de TPTZ 10 mM, solução de cloreto férrico 20 mM e solução tampão de acetato de sódio 0,25 M, pH = 3,5, respectivamente. As amostras foram mantidas em banho-maria a 37 °C por 30 min. Após, foi realizada a leitura da absorbância no comprimento de onda a 595 nm em espectrofotômetro (JENWAY 6705 UV/Vis, Espanha). A quantificação foi baseada em uma curva de calibração obtida usando Trolox ($y = 0,0017x + 0,2487$, $R^2 = 0,992$).

A caracterização da molécula foi feita por Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), para identificação da presença de grupos funcionais típicos do DHPM. Além dessa técnica, a análise de Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectrômetro de Massas (GC-MS, modelo Shimadzu GCMS QP2020) permitiu confirmar a síntese da molécula pretendida.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após os processos de síntese e recristalização, obteve-se um pó de coloração branca, com rendimento de 20%. O espectro de infravermelho, ilustrado na Figura 1, revelou bandas características da DHPM, tais como: duas bandas de NH na região de 3350-3200 cm^{-1} , demonstrando as duas aminas secundárias presentes na estrutura; bandas na região de 1730-1720 cm^{-1} são características do grupo éster (C=O). Além disso, há presença de uma banda muito intensa na região de 1250-1150 cm^{-1} compatível com uma ligação tiona (C=S), caracterizando a dihidropirimidin-2-tiona. A análise feita pelo CG-MS, detectou um pico no tempo de retenção de 36,65 min e com massa de 279 (m/z), correspondente a estrutura da *ethyl 6-methyl-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate*.

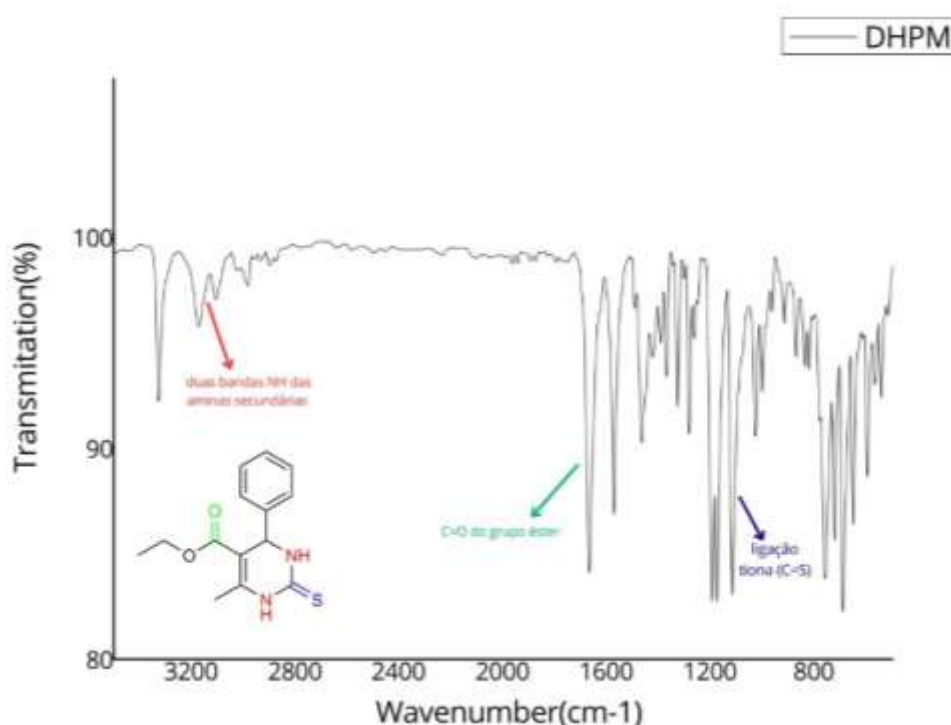


Figura 1. Espectro do infravermelho da Dihidropirimidin-2-tiona recristalizado.

Após as caracterizações, foi realizado teste para avaliar a atividade antioxidante do composto sintetizado pelo método de FRAP. O teste foi realizado em triplicata com pesos de 0,0304 g; 0,0308 g; 0,0305 g. A dihidropirimidin-2-tiona apresentou valores médios de 20 μmol equivalentes de Trolox por grama de amostra, mostrando uma capacidade redutora moderada. Esses resultados indicam que a molécula é capaz de doar elétrons e reduzir íons férricos (Fe^{3+}) a ferrosos (Fe^{2+}), demonstrando seu potencial antioxidante. Porém, quando comparados à outros antioxidantes que são normalmente utilizados, como a vitamina C, tais valores encontram-se abaixo do esperado (SNASTINA, 2025). Para aperfeiçoar esses resultados se faz necessário ajustes na diluição da amostra. Além disso, a complementação com outros ensaios antioxidantes, como DPPH ou ABTS, poderiam elevar a confiabilidade dos resultados.

Contudo, a molécula apresenta atividade antioxidante relevante já relatada em outros estudos. JAGGI et al. (2016) sintetizou DHPM derivadas de curcumina e realizou teste de atividade antioxidante e obteve resultados que demonstraram que algumas moléculas possuíam atividades maiores do que o controle positivo utilizado (ácido ascórbico). Já MANSOURI et al. (2012), testou a atividade antioxidante por meio de 3 métodos diferentes. Os compostos apresentaram resultados positivos para todos os testes, porém no último, a atividade foi considerada fraca quando comparada com o controle.

4. CONCLUSÕES

A síntese de DHPM a partir de tioureia demonstrou ser uma rota viável e eficiente resultando na obtenção dos produtos com boa seletividade. A avaliação da atividade antioxidante foi considerada moderada, se faz necessário mais estudos e ajustes no testes para melhores resultados. Como perspectivas futuras, deve-se realizar outros testes biológicos nas amostras e também posterior formulações de compósitos com óxidos de prata, zinco e titânio.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTRO JARA, M.; SILVA, A.C.A.; RITTER, M.; SILVA, A.F.; GOLÇALVES, C.L.; SANTOS, P.R.; BORJA, L.S.; PEREIRA, C.M.P.; SILVA, P.N. Dihydropyrimidinones Against Multiresistant Bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1-9, 2022.
- DOWARAH, J., PATEL, D., MARAK, B.N., YADAV, U.C.S., SHAH, P.K., SHUKLA, P.K., & SINGH, V.P. Green synthesis, structural analysis and anticancer activity of dihydropyrimidinone derivatives. **RSC advances**, 11(57), 35737–35753, 2021.
- ILFAHMI, Y.A.; FADLAN, A. Different routes for the synthesis of benzaldehyde-based dihydropyrimidinones via biginelli reaction. **Jurnal Kimia Riset**, v. 8, p. 124-130, 2023.
- JAGGI, L.; GUPTA, S.K.; THAVASELVAM, D.; AGARWAL, D.D. Design, synthesis, synergistic antimicrobial activity and cytotoxicity of 4-aryl substituted 3,4-dihydropyrimidinones of curcumin. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 2871-2876, 2012.
- MANSOURI, M.; MOVAHEDIAN, A.; ROSTAMI, M.; FASSIHI, A. Synthesis and antioxidant evaluation of 4-(furan-2-yl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate esters. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v.7, p.257-264, 2012.

MATOS, L.H.S.; MASSON, F.T.; SIMEONI, L.A.; HOMEM-DE-MELLO, M. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1779-1789, 2018.

SACRAMENTO, V.M.; VELOSO, P.H.F.; ROYO, V.A.; ABREU, N.S.; SOUTO, K.S.F.; JÚNIOR, A.F.M. **Métodos para determinação de capacidade antioxidante**. Brasil, Atena, 2023. 1v.

SÁNCHEZ-SANCHO, F.; ESCOLANO, M.; GAVIÑA, D.; CSÁKY, A. G.; SÁNCHEZ-ROSELLÓ, M.; DÍAZ-OLTRA, S.; POZO, C. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin(thio)one Containing Scaffold: Biginelli-like Reactions. **Pharmaceuticals**, v. 15, p. 948, 2022.

SNASTINA, O.V.; SABITOV, E.R.; KURICHEVA, V.A.; KOSHELEV, V.N. Synthesis and Antioxidant Activity of Novel Biginelli Adducts with Phenolic Fragments. **Applied Sciences**, v. 15, 2025.