REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO TEMPOL E SEU POTENCIAL EM ESTUDOS RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO NO CÂNCER

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TEMPOL AND ITS POTENTIAL IN STUDIES RELATED TO OXIDATIVE STRESS IN CANCER

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL TEMPOL Y SU POTENCIAL EN ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL CÁNCER

Sara Hellen de Oliveira Pinto[1], Mario Pinto Rodrigues Neto[2], Paula Majelo de Carvalho Antonian[3], Nicole Macedo Caldas[4], João Gabriel Amaral Golino[4], Silviane Farias da Silva[5], Celina Aparecida Cassimiro Pereira[6]

e747671
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i4.7671

PUBLICADO: 04/2026

RESUMO

O estresse oxidativo está associado ao desenvolvimento de diversas patologias, incluindo processos inflamatórios, envelhecimento celular e diferentes tipos de câncer. Nesse contexto, compostos com atividade antioxidante têm sido amplamente investigados devido ao seu potencial em neutralizar espécies reativas de oxigênio e reduzir danos celulares. Dentre esses compostos, destacam-se os nitróxidos cíclicos, como o Tempol (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi), reconhecido por suas propriedades antioxidantes. Assim, o presente trabalho teve como objetivo realizar a síntese e caracterização estrutural do Tempol a partir de seu intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol. Para tanto, foi realizada inicialmente a redução da 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona para obtenção do intermediário piperidinol, seguida de reação de oxidação para formação do radical nitróxido Tempol. Os compostos obtidos foram caracterizados por cromatografia em camada fina, determinação do ponto de fusão e espectroscopia na região do infravermelho. Os resultados demonstraram que o intermediário foi obtido com rendimento de 90%, enquanto o Tempol apresentou rendimento de 70%, com propriedades físico-químicas compatíveis com os dados descritos na literatura. Dessa forma, conclui-se que a metodologia empregada foi eficiente para a

[1] Bacharel em Educação Física pelo Centro Universitário Estácio de Sá (Juiz de Fora/MG). Atua na promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas através do treinamento de força.
[2] Graduado em Farmácia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Pós-graduado em Farmácia Clínica e ESF e em Saúde da Mulher. Interesse acadêmico na área de Química. Pesquisador na produção de conhecimento e aprimoramento na área da saúde.
[3] Graduada em Serviço Social pela UNINTER e concluinte do curso de Administração Pública pela UFF. Formação complementar em Análise do Comportamento Aplicada (ABA) e pós-graduação em Políticas Públicas e em Gestão em Saúde. Interesse acadêmico nas áreas de políticas sociais, gestão pública e proteção social.
[4] Graduada(o) em Odontologia pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG). Pós-graduada(o) em Saúde coletiva e ESF e em tomografia computadorizada. Possui interesse acadêmico na área de dentística. Dedicada(o) à produção de conhecimento e ao aprimoramento na área da saúde.
[5] Graduada em Odontologia pelo Centro Universitário São José, com conclusão em 2024. Possui formação técnica em Administração, pós-graduação em Estratégia em Saúde da Família pela Faculdade Iguaçu e em Gestão de Consultórios e Clínicas Odontológicas pela Faculdade de Gestão e Inovação Atlas. Atua na área de odontologia clínica no Rio de Janeiro/RJ, com interesse endodontia, em saúde pública, atenção primária e gestão em saúde.
[6] Assistente social, graduada em Serviço Social pela Universidade Nove de Julho em 2021, pós-graduada em Gestão do Serviço Social e em Saúde Coletiva com ênfase em Saúde da Família. Possui experiência profissional nas políticas públicas de Assistência Social, Habitação, Saúde e Educação, com atuação no acompanhamento social individual e familiar.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

síntese e caracterização do Tempol, possibilitando sua utilização em estudos posteriores voltados à investigação de suas propriedades antioxidantes e potenciais aplicações terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Tempol. Nitróxidos cíclicos. Estresse oxidativo.

ABSTRACT
Oxidative stress is associated with the development of several pathologies, including inflammatory processes, cellular aging, and different types of cancer. In this context, compounds with antioxidant activity have been widely investigated due to their potential to neutralize reactive oxygen species and reduce cellular damage. Among these compounds, cyclic nitroxides such as Tempol (2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinoxy) stand out for their recognized antioxidant properties. Therefore, the present study aimed to synthesize and structurally characterize Tempol from its intermediate 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol. Initially, the reduction of 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone was carried out to obtain the piperidinol intermediate, followed by an oxidation reaction to produce the nitroxide radical Tempol. The synthesized compounds were characterized using thin-layer chromatography, melting point determination, and infrared spectroscopy. The results showed that the intermediate was obtained with a yield of 90%, while Tempol was obtained with a yield of 70%, presenting physicochemical properties consistent with those reported in the literature. Thus, it can be concluded that the methodology employed was efficient for the synthesis and characterization of Tempol, enabling its use in future studies aimed at investigating its antioxidant properties and potential therapeutic applications.

KEYWORDS: *Cyclic nitroxides. Oxidative stress. Tempol.*

RESUMEN
El estrés oxidativo está asociado con el desarrollo de diversas patologías, incluyendo procesos inflamatorios, envejecimiento celular y diferentes tipos de cáncer. En este contexto, los compuestos con actividad antioxidante han sido ampliamente investigados debido a su potencial para neutralizar especies reactivas de oxígeno y reducir el daño celular. Entre estos compuestos destacan los nitróxidos cíclicos, como el Tempol (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinoxi), reconocido por sus propiedades antioxidantes. En este sentido, el presente trabajo tuvo como objetivo realizar la síntesis y caracterización estructural del Tempol a partir de su intermediario 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol. Para ello, se llevó a cabo inicialmente la reducción de la 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona para obtener el intermediario piperidinol, seguida de una reacción de oxidación para formar el radical nitróxido Tempol. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante cromatografía en capa fina, determinación del punto de fusión y espectroscopía en la región infrarroja. Los resultados mostraron que el intermediario se obtuvo con un rendimiento del 90%, mientras que el Tempol presentó un rendimiento del 70%, con propiedades fisicoquímicas concordantes con los datos reportados en la literatura. Por lo tanto, se concluye que la metodología empleada fue eficiente para la síntesis y caracterización del Tempol, permitiendo su utilización en estudios posteriores orientados a investigar sus propiedades antioxidantes y posibles aplicaciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE*: Tempol. Nitróxidos cíclicos. Estrés oxidativo*

INTRODUÇÃO

Os organismos vivos realizam constantes interações metabólicas com o ambiente com o objetivo de produzir energia na forma de ATP (trifosfato de adenosina), essencial para a manutenção da homeostase celular, crescimento e reprodução. Nos organismos aeróbios, o

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

oxigênio (O_2) desempenha papel fundamental nesse processo, sendo indispensável para a respiração celular e para o adequado funcionamento dos sistemas fisiológicos (Paes, 2009).

Entretanto, apesar de sua importância biológica, o oxigênio também pode gerar efeitos potencialmente nocivos às células. Durante os processos metabólicos, podem ser formadas espécies reativas de oxigênio (EROs), capazes de promover a oxidação de biomoléculas como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Esse processo pode resultar em inativação enzimática, mutações genéticas e alterações em membranas celulares, comprometendo a integridade celular e podendo levar à apoptose (Ruano, 2006). O acúmulo dessas espécies reativas está diretamente associado ao desenvolvimento de estresse oxidativo, fenômeno relacionado ao envelhecimento e ao surgimento de diversas doenças crônicas, inflamatórias e degenerativas (Pryor, 2000).

Diante desse cenário, o uso de substâncias antioxidantes tem sido amplamente investigado como estratégia para minimizar os efeitos deletérios do estresse oxidativo. Os antioxidantes podem ser classificados em enzimáticos ou não enzimáticos e atuam neutralizando radicais livres ou reduzindo a formação de espécies reativas (Gutiérrez, 2002; Gomes, 2012). Nesse contexto, compostos sintéticos têm surgido como alternativas terapêuticas relevantes. Entre eles destaca-se o Tempol (4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil), um nitróxido cíclico com significativa atividade antioxidante e capacidade de inibir processos inflamatórios (Ohara *et al.,* 2008; Melo, 2006).

A versatilidade do Tempol está relacionada à sua capacidade de atuar tanto em ambientes hidrofílicos quanto lipofílicos, promovendo a neutralização de espécies reativas em modelos experimentais (Fernandes *et al.,* 2005). Outro fator que favorece seu estudo é o seu baixo custo e ampla aplicabilidade (Zheng *et al.,* 2013). Essa viabilidade econômica, aliada à estabilidade química do composto, permite que o Tempol seja explorado como uma ferramenta estratégica em modelos experimentais de larga escala, especialmente naqueles que buscam compreender as respostas fisiológicas ao estresse oxidativo em áreas como a oncologia e a fisiologia do exercício.

Investigações científicas recentes continuam a explorar o potencial terapêutico do Tempol, demonstrando sua eficácia na modulação inflamatória sistêmica e seu papel como candidato promissor para terapias adjuvantes (Weidinger *et al.,* 2022). A busca por métodos de síntese eficientes e de alta pureza é, portanto, fundamental para garantir a reprodutibilidade dos ensaios e a futura aplicação desses achados.

Diante da relevância do estresse oxidativo e do potencial apresentado pelo Tempol, o presente trabalho tem como objetivo descrever a síntese e a caracterização estrutural deste radical nitróxido, visando consolidar uma metodologia eficiente para sua obtenção e analisar suas propriedades físico-químicas.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

1. REFERENCIAL TEÓRICO

Radicais livres são espécies químicas caracterizadas pela presença de elétrons desemparelhados em sua estrutura molecular, condição que lhes confere elevada reatividade química. Essas espécies são geradas principalmente durante processos metabólicos associados à redução do oxigênio molecular (O_2), sendo frequentemente classificadas como espécies reativas de oxigênio (Ferreira, Matsubara, 1997).

Entre as principais espécies reativas produzidas no metabolismo celular destacam-se o radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (•OH). Essas moléculas possuem grande capacidade de reagir com diferentes componentes celulares, promovendo danos estruturais em lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (Moreno *et al.,* 2013).

A produção dessas espécies ocorre principalmente na mitocôndria durante a cadeia respiratória, na qual pequenas quantidades de oxigênio podem sofrer redução parcial, originando intermediários altamente reativos (Abbas, Lichtman, 2008). Além disso, metais de transição como ferro e cobre podem catalisar reações de oxidação capazes de intensificar a formação de radicais livres (Lehninger *et al.,* 2005).

Em condições fisiológicas, o organismo possui mecanismos de defesa capazes de neutralizar essas espécies reativas. Entretanto, quando ocorre um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os sistemas antioxidantes, instala-se o chamado estresse oxidativo, condição associada a danos celulares e ao desenvolvimento de diversas patologias (Silveira, 2009; Sun, 2016).

1.1. Processos inflamatórios e doenças associadas

Os processos inflamatórios representam uma resposta fisiológica do organismo frente à presença de agentes agressivos, como microrganismos, toxinas ou lesões teciduais. Esse processo envolve uma série de eventos celulares e moleculares que visam eliminar o agente causador do dano e promover a reparação dos tecidos afetados (Brigagão; Barroso; Colepicolo, 2000).

Durante a inflamação ocorre aumento da permeabilidade vascular, migração de células do sistema imunológico e liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas e prostaglandinas (Hall, Guyton, 2017). Embora esse mecanismo seja essencial para a defesa do organismo, sua ativação excessiva ou prolongada pode contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas.

O estresse oxidativo possui forte relação com processos inflamatórios, uma vez que a produção excessiva de espécies reativas pode ativar vias inflamatórias e promover danos ao DNA, oxidação de lipídios e alterações estruturais em proteínas (Vale, Kulig, 2004). Dessa forma, o desequilíbrio entre espécies oxidantes e sistemas antioxidantes tem sido associado ao desenvolvimento de diversas patologias, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

e metabólicas (Nouri; Chen; Wilcox, 2007).

1.2. Câncer e estresse oxidativo

O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células que sofreram alterações genéticas capazes de comprometer os mecanismos de regulação do ciclo celular. Essas células passam a se proliferar de maneira anormal, podendo invadir tecidos adjacentes e disseminar-se para outras regiões do organismo (Sortori, 2010).

Entre os fatores associados ao desenvolvimento do câncer, o estresse oxidativo desempenha papel relevante. As espécies reativas de oxigênio podem provocar danos ao DNA e induzir mutações em genes envolvidos na regulação da proliferação celular, como proto-oncogenes e genes supressores tumorais (Schafer, Buettner, 2001).

Diversos fatores ambientais e comportamentais contribuem para a carcinogênese, incluindo exposição à radiação, tabagismo, poluentes químicos, alimentação inadequada e sedentarismo (Eliassen, 2012). Atualmente, o câncer representa um importante problema de saúde pública mundial, sendo responsável por milhões de novos casos diagnosticados anualmente (Ponti *et al.,* 2020).

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento tumoral tem permitido avanços significativos no desenvolvimento de terapias direcionadas e estratégias de prevenção.

1.3. Antioxidantes e mecanismos de defesa celular

Para proteger o organismo contra os efeitos deletérios do estresse oxidativo, existem sistemas antioxidantes capazes de neutralizar espécies reativas ou reduzir sua formação. Esses sistemas podem ser classificados em enzimáticos e não enzimáticos (Williams; Spencer; Rice-Evansl, 2004).

Entre os antioxidantes enzimáticos destacam-se enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutationa peroxidase. Essas enzimas atuam na conversão de espécies reativas em moléculas menos tóxicas, contribuindo para a manutenção do equilíbrio redox celular (Ruano *et al.,* 2006).

Além dos mecanismos endógenos, compostos antioxidantes também podem ser obtidos por meio da alimentação. Esses compostos exercem papel importante na neutralização de radicais livres e na proteção contra danos celulares associados ao estresse oxidativo.

1.4. Estresse oxidativo e exercício físico

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade de neutralização pelos sistemas antioxidantes, resultando em

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

danos a biomoléculas como lipídios e proteínas (Pryor, 2000). No âmbito das intervenções fisiológicas, o exercício físico sistemático atua como um modulador do equilíbrio redox ao estimular mecanismos antioxidantes endógenos e auxiliar na homeostase metabólica (Oliveira, 2025). Assim, a investigação de agentes antioxidantes como o Tempol apresenta relevância para o entendimento de estratégias complementares na redução de danos celulares em cenários de alta demanda oxidativa, como no exercício e em processos patológicos.

1.5. Compostos antioxidantes naturais

Os antioxidantes naturais, como flavonoides, carotenóides e vitaminas, desempenham um papel crucial na proteção celular contra o estresse oxidativo, atuando na captura de radicais livres e na interrupção de reações em cadeia (Maiani *et al.,* 2009). Embora esses compostos obtidos via dieta ou suplementação possuam eficácia comprovada, a variabilidade na sua biodisponibilidade e estabilidade química em meios biológicos complexos impulsiona a busca por moléculas sintéticas (Bobbio, P.; Bobbio, F., 2003). Nesse cenário, o desenvolvimento de miméticos enzimáticos e radicais nitróxidos, como o Tempol, surge como uma alternativa estratégica, oferecendo maior controle sobre as propriedades físico-químicas e maior especificidade na neutralização de espécies reativas de oxigênio em estudos oncológicos (Moyer, 2014; Lee *et al.,* 2021).

1.6. Nitróxidos cíclicos

Os nitróxidos cíclicos são compostos químicos estáveis caracterizados pela presença de um radical nitroxila em sua estrutura. Esses compostos têm sido amplamente estudados devido à sua capacidade de atuar como miméticos de enzimas antioxidantes, especialmente da superóxido dismutase (Pinheiro, 2023).

A estrutura química desses compostos geralmente apresenta anéis de cinco ou seis membros, como ocorre na piperidina, que confere estabilidade ao radical nitroxila presente na molécula (Martinez *et al.,* 2012). Essa estabilidade permite que os nitróxidos participem de reações redox reversíveis, contribuindo para a neutralização de espécies reativas de oxigênio.

Devido a essas propriedades, os nitróxidos cíclicos têm sido investigados em diferentes contextos terapêuticos, incluindo processos inflamatórios, doenças cardiovasculares e condições associadas ao estresse oxidativo.

1.7. Tempol como agente antioxidante

Entre os nitróxidos cíclicos mais estudados destaca-se o Tempol, reconhecido por sua atividade antioxidante. Esse composto apresenta capacidade de atuar como mimético da enzima superóxido dismutase, promovendo a neutralização de espécies reativas de oxigênio e reduzindo danos celulares associados ao estresse oxidativo (Hahn *et al.,* 1997).

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Estudos experimentais demonstram que o Tempol pode exercer efeitos protetores em diferentes tecidos, reduzindo processos inflamatórios e danos oxidativos em modelos celulares e animais (Fernandes *et al.,* 2005). Além disso, investigações recentes têm explorado seu potencial terapêutico em condições como hipertensão, diabetes, doenças neurodegenerativas e processos tumorais.

Outra área de investigação envolve o possível papel do Tempol na modulação da sinalização redox celular, processo fundamental para a regulação de diversas vias metabólicas (Lee *et al.,* 2021). Dessa forma, o estudo das propriedades deste composto tem despertado interesse crescente na área biomédica, especialmente no desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas à redução do estresse oxidativo.

2. MÉTODOS

O presente estudo é de caráter experimental com abordagem quantitativa, voltado à síntese e caracterização estrutural do composto antioxidante Tempol (4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-oxil). O procedimento experimental envolveu duas etapas principais: (i) síntese do intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol e (ii) oxidação deste intermediário para obtenção do Tempol.

Todas as etapas experimentais foram conduzidas em laboratório de síntese orgânica, utilizando reagentes de grau analítico e técnicas padrão de caracterização estrutural. O acompanhamento das reações e a verificação da pureza dos compostos foram realizados por métodos cromatográficos e espectroscópicos.

Os reagentes utilizados foram obtidos de fornecedores comerciais e empregados sem purificação adicional. Entre os principais reagentes utilizados destacam-se triacetonamina, hidreto de sódio e boro, bicarbonato de sódio, tungstato de sódio e peróxido de hidrogênio a 30%. Os padrões cromatográficos utilizados foram 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinoxi sintéticos (Sigma-Aldrich). Os solventes utilizados incluíram etanol 95%, metanol, acetonitrila, éter etílico, heptano, hexano e acetato de etila.

2.1. Síntese do intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol

A síntese do intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol foi realizada a partir da redução da triacetonamina. Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados triacetonamina (7,75 g; 0,05 mol), hidreto de sódio e boro (0,95 g; 0,025 mol) e 26 mL de etanol 95%. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante quatro horas.

Após esse período, o solvente foi removido por evaporação e ao resíduo resultante foram adicionados 20 mL de água. A mistura foi submetida à agitação vigorosa até a formação de um sólido finamente dividido, sendo posteriormente mantida em repouso por 24 horas.

O sólido formado foi coletado por filtração em funil de Büchner e submetido à extração

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

contínua utilizando heptano como solvente por seis horas. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, os cristais obtidos foram lavados com éter de petróleo, resultando na formação de um sólido branco. O produto foi obtido com rendimento aproximado de 90%.

2.2. Síntese do Tempol

A obtenção do Tempol foi realizada por oxidação do intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol. Em um balão de reação foram adicionados o intermediário previamente sintetizado, metanol (50 mL), acetonitrila (3,5 mL), bicarbonato de sódio (1,8 g) e tungstato de sódio (0,25 g). Posteriormente, foi realizada a adição gradual de peróxido de hidrogênio a 30% (10 mL) ao sistema reacional ao longo de uma hora.

A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. Ao final da reação, a mistura foi filtrada e o filtrado obtido foi diluído com 200 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O pH do meio reacional foi ajustado para valores entre 3 e 4 mediante adição de ácido clorídrico.

O produto orgânico foi extraído com éter etílico (5 × 40 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e submetida à evaporação do solvente sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por recristalização em mistura hexano/clorofórmio (3:1), resultando na obtenção do Tempol na forma de sólido de coloração laranja.

2.3. Caracterização estrutural

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (IV) utilizando um espectrofotômetro ABB FTLA2000-100 de feixe duplo. As análises foram realizadas em pastilhas de brometo de potássio anidro (KBr) ou em filme sobre janelas de cloreto de sódio. Os espectros foram registrados na região espectral típica do infravermelho e expressos em número de onda (cm^{-1}). As determinações de ponto de fusão foram realizadas em aparelho PF 1500 FARMA – Gehaka.

O acompanhamento das reações e a verificação da pureza dos compostos foram realizados por cromatografia em camada fina (CCF) utilizando cromatofolhas de sílica gel 60 F-254 (Merck). Como fase móvel foi utilizada uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3 v/v). A visualização das manchas foi realizada sob radiação ultravioleta (254 nm).

2.4. Análise e reprodutibilidade experimental

As sínteses foram realizadas em condições controladas de temperatura e agitação, visando garantir a reprodutibilidade dos resultados experimentais. Os dados obtidos a partir das análises espectroscópicas e cromatográficas foram utilizados para confirmar a formação dos intermediários e do produto final.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

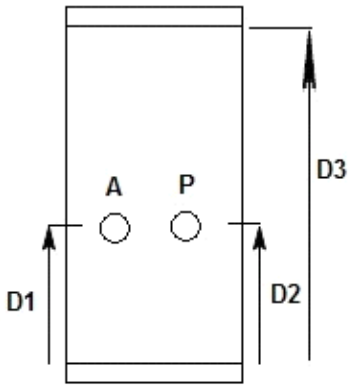
REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa da rota sintética consistiu na obtenção do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol (2) a partir da redução da 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona (1), utilizando hidreto de sódio e boro como agente redutor em etanol 95% (v/v) como solvente. A reação ocorreu em condições brandas, à temperatura ambiente. O produto foi obtido como sólido de coloração branca, apresentando rendimento de 90%, indicando elevada eficiência do método empregado.

A identificação preliminar do composto foi realizada por cromatografia em camada fina (CCF) utilizando mistura hexano/acetato de etila (7:3 v/v) como fase móvel. O produto obtido apresentou fator de retenção (Rf) de 0,36, valor idêntico ao observado para o padrão comercial de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol (Sigma-Aldrich), conforme apresentado na Figura 1. A equivalência entre os valores de Rf e a intensidade das manchas sugere a formação do composto desejado.

Figura 1. Esquema da CCF do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol



Legenda: A: Amostra; P: Padrão 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol (Sigma-Aldrich); D1: distância da migração da amostra; D2: distância da migração do padrão; D3:distância da migração do solvente.
Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

O fator de retenção foi determinado a partir da relação entre a distância percorrida pela amostra e a distância percorrida pela frente do solvente, conforme demonstrado pela Equação 1 a seguir:

$$Rf = D1/D3 \qquad (1)$$

Os principais resultados físico-químicos obtidos para o composto sintetizado encontram-se apresentados na Tabela 1.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Tabela 1. Resultados Físico-Químicos do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol

SÍNTESE DO COMPOSTO 2,2,6,6-TETRAMETIL-4-PIPERIDINOL	
Aspecto	Sólido de cor branca
Rendimento (%)	90%
Cromatografia em Camada Fina (CCF)	Rf amostra e padrão = 0,36
Ponto de Fusão (ºC)	130 – 131ºC
Infravermelho	3252 cm^{-1} (O-H); 1077 cm^{-1} e 1056 cm^{-1} (C-O)

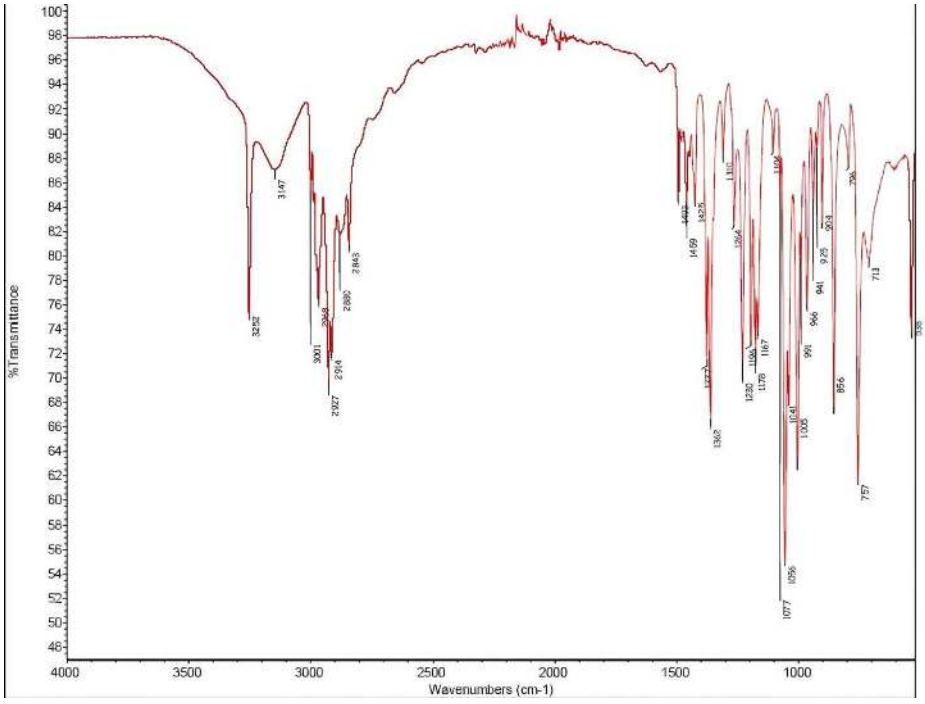
Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

O ponto de fusão experimental foi determinado na faixa de 130–131 °C, valor que se encontra em concordância com os dados descritos na literatura para esse composto (Jordão, 2010), reforçando a identificação do intermediário sintetizado.

A confirmação estrutural foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (IV). O espectro obtido, apresentado na Figura 2, evidenciou uma banda característica em 3252 cm^{-1}, atribuída ao estiramento da ligação O–H, além de bandas em 1077 cm^{-1} e 1056 cm^{-1}, associadas ao estiramento da ligação C–O. Essas absorções são consistentes com os valores relatados na literatura para o 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol (Jordão, 2010).

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 2. Espectro de Infravermelho do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol



Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

De forma geral, os resultados obtidos por cromatografia, ponto de fusão e espectroscopia confirmam a formação do intermediário desejado, demonstrando a eficiência da etapa de redução empregada na rota sintética.

3.1. Síntese e caracterização do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi (Tempol)

Após a obtenção do intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol, foi realizada sua oxidação utilizando peróxido de hidrogênio na presença de tungstato de sódio, sistema amplamente utilizado para a oxidação de aminas e formação de radicais nitróxidos. Nessas condições reacionais, o intermediário foi convertido em 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi (Tempol), obtido como sólido de coloração laranja, com rendimento de 70%. O rendimento de 70% obtido para o Tempol é satisfatório e coerente com a literatura para sínteses que utilizam peróxido de hidrogênio e tungstato de sódio. Embora existam rotas com rendimentos superiores, a metodologia aplicada priorizou a estabilidade do radical e a redução de subprodutos. Contudo, é importante notar que a pureza dos reagentes e as etapas de recristalização são variáveis críticas que podem ser otimizadas em estudos futuros para elevar a eficiência do processo sem comprometer a integridade estrutural confirmada no infravermelho.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

O sistema oxidante baseado em peróxido de hidrogênio e tungstato de sódio promove a formação de espécies oxidantes mais seletivas, favorecendo a conversão da amina em radical nitróxido estável. A estabilidade do Tempol está associada à presença de grupos metila nas posições α do anel piperidínico, os quais fornecem proteção estérica ao centro radicalar e dificultam processos de dismutação (Melo, 2006).

A caracterização inicial do produto foi realizada por cromatografia em camada fina, utilizando as mesmas condições cromatográficas aplicadas ao intermediário. O composto obtido apresentou Rf de 0,42, valor equivalente ao observado para o padrão comercial de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi, confirmando a formação do produto desejado.

O fator de retenção foi determinado conforme descrito anteriormente pela Equação 1. Os principais parâmetros físico-químicos obtidos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados Físico-Químicos do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi

SÍNTESE DO COMPOSTO 2,2,6,6-TETRAMETIL-4-PIPERIDINÓXI (TEMPOL)	
Aspecto	Sólido de cor laranja
Rendimento (%)	70%
Cromatografia em Camada Fina (CCF)	Rf amostra e padrão = 0,42
Ponto de Fusão (ºC)	69-70ºC
Infravermelho	ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3413 (O-H); 1292 (C-N) aromáticos

Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

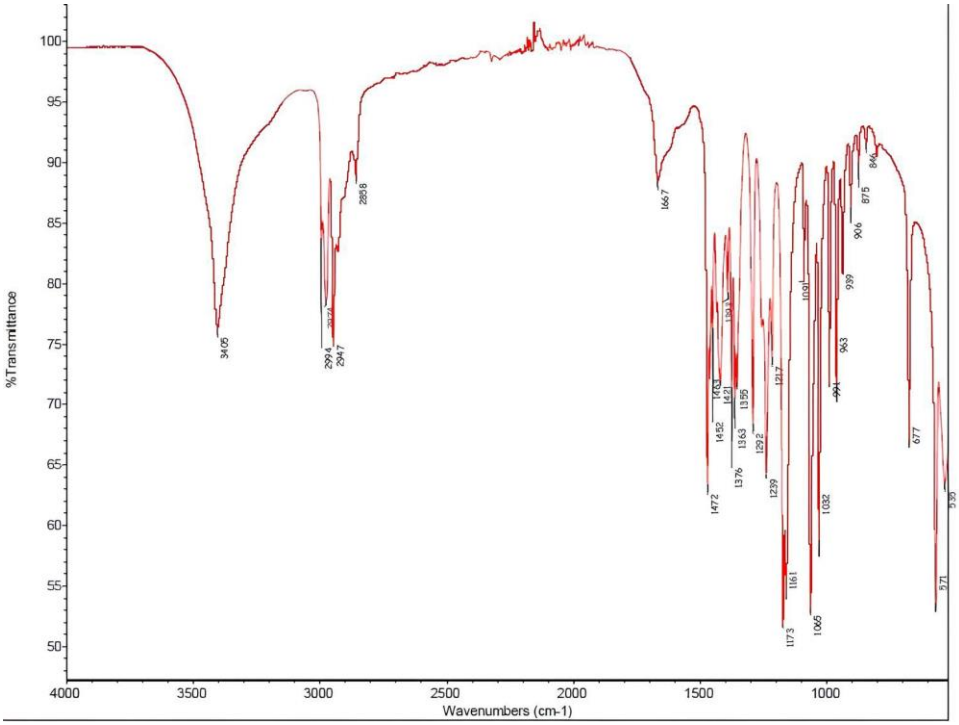
O ponto de fusão experimental foi determinado na faixa de 69–70 °C, valor compatível com o descrito na literatura para o Tempol (Jordão, 2010), corroborando a identidade do composto sintetizado.

A confirmação estrutural foi realizada por espectroscopia no infravermelho, cujo espectro está apresentado na Figura 3. Observa-se uma banda em 3413 cm^{-1}, atribuída ao estiramento da ligação O–H, além de uma banda característica em 1292 cm^{-1}, relacionada ao estiramento da ligação C–N associada ao grupo nitróxido.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Figura 3. Espectro de infravermelho do 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi



Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

Quando comparado ao espectro do intermediário, observa-se o surgimento da banda associada à ligação C–N, indicando a formação do radical nitróxido e confirmando a conversão do piperidinol em Tempol.

A estabilidade estrutural do Tempol está relacionada à deslocalização eletrônica entre os átomos de nitrogênio e oxigênio, característica típica de radicais nitroxila. Além disso, a presença de quatro grupos metila adjacentes ao centro radicalar contribui para a estabilização estérica do composto (Melo, 2006).

Os cristais formados foram posteriormente observados por microscopia eletrônica, evidenciando a formação de estruturas cristalinas compatíveis com o composto sintetizado. De modo geral, os resultados obtidos demonstram que a rota sintética empregada foi eficiente para a obtenção do Tempol, apresentando rendimento satisfatório e características físico-químicas consistentes com os dados descritos na literatura.

Neste cenário, sob a perspectiva de análise do potencial antioxidante do Tempol, pode-se citar os resultados obtidos nos ensaios biológicos realizados por Gariboldi e colaboradores (1998). O estudo demonstrou que o Tempol apresenta citotoxicidade seletiva, indicando potencial modulador do equilíbrio redox celular. Dessa forma, reforça-se a importância do controle das

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

espécies reativas de oxigênio na regulação da proliferação tumoral. A literatura demonstra que intervenções capazes de modular o estresse oxidativo podem exercer papel relevante na prevenção e no tratamento de diversas patologias (Soule *et al.,* 2007). Nesse sentido, além do desenvolvimento de agentes antioxidantes sintéticos, estudos apontam que a prática regular de atividade física também pode contribuir para a redução do estresse oxidativo sistêmico e para a melhoria da qualidade de vida de pacientes oncológicos (Arab, 2014; Castro *et al.,* 2016). Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo reforçam a importância de estratégias integradas que considerem tanto abordagens farmacológicas quanto intervenções relacionadas ao estilo de vida.

4. CONSIDERAÇÕES

O presente estudo teve como objetivo realizar a síntese e caracterização estrutural do nitróxido cíclico Tempol (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinóxi) a partir do intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol, empregando uma rota sintética baseada na redução da 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona seguida de oxidação controlada.

Os resultados obtidos demonstraram que a metodologia adotada foi eficiente para a obtenção dos compostos propostos. O intermediário 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol foi sintetizado com rendimento de 90%, apresentando características físico-químicas compatíveis com os dados descritos na literatura, incluindo ponto de fusão e espectro na região do infravermelho. A etapa subsequente de oxidação permitiu a formação do Tempol com rendimento de 70%, obtido como sólido de coloração laranja, confirmando a viabilidade da rota sintética empregada.

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi realizada por cromatografia em camada fina, determinação do ponto de fusão e espectroscopia no infravermelho, cujos resultados apresentaram concordância com os valores reportados na literatura, evidenciando a formação dos produtos desejados.

Dessa forma, a rota sintética utilizada mostrou-se adequada para a obtenção do Tempol em condições laboratoriais. Considerando o reconhecido potencial antioxidante desse nitróxido cíclico e sua capacidade de atuar na neutralização de espécies reativas de oxigênio, os resultados obtidos reforçam a relevância do composto para investigações científicas voltadas ao estudo do estresse oxidativo.

Nesse sentido, estudos futuros poderão aprofundar a avaliação das propriedades antioxidantes e farmacológicas do Tempol, ampliando a compreensão de seu papel na modulação do equilíbrio redox e em processos fisiopatológicos associados, especialmente em condições relacionadas ao estresse oxidativo e às doenças crônicas. Além disso, as lacunas observadas neste estudo limitam uma análise mais robusta, uma vez que carece de ensaios biológicos próprios, como *in vivo* e *in vitro*. Dessa forma, novas pesquisas devem ser feitas para fundamentar as proposições sugeridas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. Imunologia celular e molecular. *In*: _____. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 563-563.

ARAB, C. **A prática de exercício físico durante o tratamento de câncer de mama**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

BOBBIO, P.; BOBBIO, F. **Introdução à química de alimentos**. 3. ed. São Paulo: Varela, 2003.

BRIGAGÃO, M. R. P. L.; BARROSO, A. S.; COLEPICOLO, P. Fluctuation of reactive oxygen species released by inflammatory cells. *In:* **The Redox State and Circadian Rhythms**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2000. p. 177-191.

CASTRO, J. G. L. *et al.* Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 38, n. 2, p. 107–114, 2016.

FERNANDES, D. C. *et al*. Tempol diverts peroxynitrite/carbon dioxide reactivity toward albumin and cells from protein-tyrosine nitration to protein-cysteine nitrosation. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 38, n. 4, p. 189–200, 2005.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

GARIBOLDI, M. B. *et al.* Antiproliferative effect of the piperidine nitroxide TEMPOL on neoplastic and non-neoplastic mammalian cell lines. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 24, n. 6, p. 913-923, 1998.

GOMES, L. M. M. **Inclusão de carotenóides de pimentão vermelho em ciclodextrinas e avaliação da sua estabilidade visando aplicação em alimentos**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

GUTIÉRREZ, J. R. V. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v. 31, n. 2, p. 126-133, 2002.

HAHN, S. M. *et al.* Tempol inhibits neutrophil and hydrogen peroxide-mediated DNA damage. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 38, n. 6, p. 879-884, 1997.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

JORDÃO, A. K. **Planejamento, síntese e avaliação biológica de 1,2,3-triazóis e nitróxidos**. 2010. Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2010.

LEE, J. *et al.* TMPRSS2 and RNA-dependent RNA polymerase are effective targets of therapeutic intervention for treatment of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 variants. Microbiology Spectrum, v. 9, n. 1, p. 10-1128, 2021.

LEHNINGER, A. L. *et al*. **Princípios de bioquímica**. São Paulo: Sarvier, 2005.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

MAIANI, G. *et al.* Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 53, n. S2, p. S194-S218, 2009.

MARTINEZ, S. T. *et al.* Addition of amines to naphthoquinone in water and solid phase. **Quim. Nova**, v. 35, n. 4, p. 858-860, 2012.

MELO, J. O. F. *et al.* Heterociclos 1, 2, 3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.

MORENO, A. *et al.* Plasmodium coatneyi in rhesus macaques replicates the multisystemic dysfunction of severe malaria in humans. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 6, p. 1889-1904, 2013.

MOYER, V. A. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 4, p. 271-281, 2014.

NOURI, P.; CHEN, Y.; WILCOX, C. S. Tempol prevents the attenuation of endothelium-dependent relaxation response to acetylcholine caused by intravenous injection of iron dextran. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 19, p. 638-640. 2007.

OHARA, A. *et al.* Cyclic nitroxides inhibit the toxicity of nitric oxide-derived oxidants: mechanisms and implications. **Anais da Academia Brasileira de Ciências,** v. 80, n. 1, p. 179-189, 2008.

OLIVEIRA, J. U. **Efeitos do exercício aeróbio em diferentes momentos no ciclo claro-escuro sobre a composição corporal, desempenho físico e parâmetros de estresse oxidativo em ratos Wistar**. 2025. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2025.

PAES, A. M. A. **Mecanismo da interação entre a proteína dissulfeto isomerase e a NADPH oxidase**: papel regulatório sobre a produção de espécies reativas de oxigênio em fagócitos profissionais. 2009. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

PINHEIRO, T. N. **Síntese de novos nitróxidos cíclicos com potencial atividade antioxidante contra SARS-COV-2 (COVID-19)**. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2023.

PONTI, G. *et al.* Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences,** v. 57, n. 6, p. 389-399. 2020.

PRYOR, W. A. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 28, n. 1, p. 141-164, 2000.

RUANO, R. A. *et al.* Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. **Current Pharmaceutical Design**, v. 12, n. 5, p. 599-613, 2006.

SCHAFER, F.; BUETTNER, G. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 30, n. 11, p. 1191-1212, 2001.

SILVEIRA, V. C. **Investigação da atividade biológica de complexos metálicos com ligantes inspirados em biomoléculas**. 2009. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

SORTORI, A. **Toxicidade de aminoacetona em células produtoras de insulina**. 2010. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

SOULE, B. P. *et al.* The chemistry and biology of nitroxide compounds. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 11, p. 1632-1650, 2007.

SUN, X. L. *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of novel Tempol derivatives as effective antitumor agents. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 10, p. 7696-7673, 2016.

VALE, J. A.; KULIG, K. Position paper: gastric lavage. Journal of Toxicology: **Clinical Toxicology**, v. 42, n. 7, p. 933-943, 2004.

WEIDINGER, A. *et al.* Systemic effects of mitoTEMPO upon lipopolysaccharide challenge. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 323, 2022.

WILLIAMS, R. J.; SPENCER, J. P. E.; RICE-EVANSl, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 36, n. 7, p. 838-849, 2004.

ZHENG, J. *et al.* Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. **BMJ**, v. 346, p. f3706, 2013.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.