

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DOTRIAZOL-SELENO-SULFONANO ENSAIO DA OXIDAÇÃO DO ÁCIDO LINOLÉICO INDUZIDO POR NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

FERNANDA SEVERO SABEDRA SOUSA¹; NATALIA SEUS²; GABRIEL PEREIRA DA COSTA²; DIEGO ALVES²; LUCIELLI SAVEGNAGO³

¹Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia- GPN, – *nandinha_sousa4@hotmail.com*

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa-LASOL, Universidade Federal de Pelotas- *nataliaseusd@hotmail.com*

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa-LASOL, Universidade Federal de Pelotas- *gabrielpdacosta@hotmail.com*

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa-LASOL, Universidade Federal de Pelotas- *dsalves@gmail.com*

³Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia- GPN, Universidade Federal de Pelotas – *lucielisavegnago@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

O selênio é um elemento traço essencial relacionado com a proteção, frente ao dano causado pelo estresse oxidativo, e propõe-se que sua ingestão reduza o risco de doenças crônicas. Os efeitos neuroprotetores do selênio têm sido amplamente estudados, uma vez que esse elemento desempenha um importante papel para o cérebro. Trabalhos mostram que quando há depleção de selênio no organismo, o cérebro recebe uma oferta prioritária desse elemento com relação aos outros órgãos (BEHNE et al., 1988; WHANGER, 2001) e que quando a deficiência de selênio atinge também este órgão, a taxa de *turnover* dos neurotransmissores é alterada (CASTANO et al., 1997). Além disso, baixos níveis desse elemento no plasma estão associados com déficit cognitivo e pacientes com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, apresentaram menores concentrações cerebrais de selênio quando comparados a grupos com níveis normais de selênio (CORRIGAN et al., 1991).

Um dos sistemas heterocíclicos mais estudados são os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações (FERREIRA et al., 1999). Todos os triazóis são de origem sintética e não há indicações, até o momento, de que estes heterocíclicos possam ser encontrados na natureza (HUDSON, 1992). Tendo como exemplo o 1,2,4-triazol e 4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona, estes compostos possuem uma variedade de atividades biológicas, tais como antibacteriana (YUKSEK et al., 1997), antifúngicos (KAHVECI et al., 2008), antioxidante (ARSLANTAS et al., 2012; GURSOY-KOL et al., 2012), anti-inflamatório (UZGOREN-BARAN et al., 2012), anticonvulsivo (ZHANG et al., 2012), antiparasitários (SAADEH et al., 2010), analgésico (CHIDANANDA et al., 2012), antivirais (HENEN et al., 2012), antitumoral (DEMIRBAS et al., 2002), anti-HIV (LI et al., 2013), anti-hipertensivo e diurético (ALI et al., 2011).

A importância das sulfonas na química medicinal é bem reconhecida. Em particular, os derivados organosulfonas têm sido utilizados como medicamentos, devido ao seu elevado potencial como agentes antibacterianos, antifúngicos, antinociceptiva e agentes anti-inflamatórios (ROMVARY et al., 1992; BILLARD et al., 2000)

Com isto, é de interesse unir moléculas de triazóis, selênio e sulfonas, para analisar a possível atividade antioxidante no teste de inibição da oxidação do ácido linoléico induzido por nitroprussiato de sódio. Portanto, baseando-se no que foi descrito, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de lipoperoxidação do composto triazol-selênio-sulfona.

2. METODOLOGIA

2.1. Composto

O composto (figura 1) utilizado foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas.

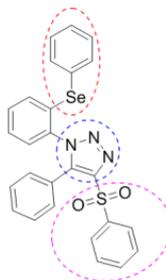


Figura 1: Estrutura química do triazol-seleno-sulfona

2.2. Atividade de inibição da oxidação do ácido linoléico induzida por nitroprussiato de sódio:

Este teste serve para avaliar o potencial de inibição da molécula de triazol-seleno-sulfona, contra a lipoperoxidação induzida pelo nitroprussiato de sódio, sobre o ácido linoléico (é um lipídeo da classe dos ácidos graxos insaturados). A peroxidação lipídica é o resultado do ataque das espécies reativas contra os lipídeos insaturados, que gera lipoperoxídeos altamente reativos, que iniciam uma reação em cadeia de ataques a outros ácidos graxos insaturados (BARNHAM et al., 2004). Essa reação em cadeia leva a formação de produtos de degradação, que dentre estes, destaca-se os malondialdeídos (MDA), que no teste de inibição da oxidação do ácido linoléico induzida por nitroprussiato de sódio, irá reagir com o ácido tiobarbitúrico, formando assim, um cromóforo de coloração rósea, que será observada em espectrofotômetro. A atividade de inibição da oxidação do ácido linoléico induzida por nitroprussiato de sódio foi baseada no teste de Choi et al. (2002).

2.3 Análise Estatística:

Foi realizada de acordo com ANOVA One-way, Newman-Keuls pelo programa GraphPadPrism. Os dados estão demonstrados como % de oxidação. O teste foi feito três vezes, e sempre em duplicata das amostras, para diminuir a margem de erro.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo os dados demonstrados na Figura 2, pode-se observar que na concentração de 500 uM do composto apresentou efeito significativo ($p < 0,01$). Entretanto, nas concentrações 10, 50 e 100uM o composto não apresentou resultado significativo, na atividade de inibição da oxidação do ácido linoléico.

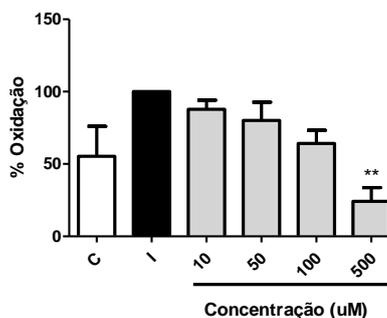


Figura2: Avaliação do composto triazol-seleno-sulfona contra a oxidação do ácido linoléico induzido por nitroprussiato de sódio. Os dados estão demonstrados como % de oxidação do ácido linoléico. (**) $p < 0,01$ em relação ao controle (One-way ANOVA/Newman-Keuls).

4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que o composto triazol-selênio-sulfona, na maior concentração testada apresentou atividade antioxidante significativa, o que nos leva a continuar a pesquisa deste composto em outros ensaios experimentais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, K.A.; RAGAB, E.A.; FARGHALY, T.A.; ABDALLA, M.M. Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrimidine derivatives: potential anti hypertensive agents. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v.8, n.6, p.237-247, 2011.

ARSLANTAS, A.; YUKSEK, H.; GURSOY-KOL, O.; OCAK, Z.; TOMRUK, Z.; CALAPOGLU, M. Study of antioxidant properties and DNA interaction of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives. **Asian Journal Chemistry**, v.24, p.3327-3334, 2012.

BARNHAM, K.J.; MASTERS C.L.; BUSH A.I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, p. 205-214, 2004.

BEHNE, D. et al. Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.966, n.1, p.12-21, 1988.

BILLARD, W.; BINCH, H.; BRATZLER, K.; CHEN, L.Y.; CROSBY JR., G.; DUFFY, R.A.; DUGAR, S.; LACHOWICZ, J.; MCQUADE, R. PUSHPAVANAM, P.; RUPERTO, V.B.; TAYLOR, L.A.; CLADER, J.W. Diphenyl sulfone muscarinic antagonists: piperidine derivatives with high M2 selectivity and improved potency. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.10, n.19, p.2209-2212, 2000.

CASTANO, A.; AYALA A.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ JA.; HERRERA AJ.; CANO J.; MACHADO A. Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat, **Neurochemistry International**, v.30, n.6, p.549-555, 1997.

CHIDANANDA, N.; POOJARY, B.; SUMANGALA, V.; KUMARI, N.S.; SHETTY, P.; ARULMOLI, T. Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. **European Journal Medicinal Chemistry**, v.51, p.124-136, 2012.

CHOI, CW.; KIM, SC.; HWANG, SS.; CHOI, BK.; AHN, HJ.; LEE, MY.; PARK, SH.; KIM, SK. Antioxidant Activity and Free Radical Scavenging Capacity between Korean Medicinal Plants and Flavonoids by Assay Guided Comparison. **Plant Science**, v.153, p.1161-1168, 2002.

CORRIGAN, F.M.; VAN RHIJN AG.; IJOMAH G.; MCINTYRE F.; SKINNER ER.; HORROBIN DF. Reductions of zinc and selenium in brain in Alzheimer's Disease. **Journal Trace Elements Expert Medicine**, v.8, p.1-5, 1991.

DEMIRBAS, N.; UGURLUOGLU, R.; DEMIRBAS, A. Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-

dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.10, n.12, p.3717-3723, 2002.

FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos Contendo o Núcleo Triazólico: Métodos de Síntese, Reatividade e Atividade Biológica, **Cadernos do Instituto de Química-UFRJ**; Pinto, A. C.; Bicca, R. A., eds.; 1999.

GURSOY-KOL, O.; YUKSEK, H., ISLAMOGLU, F.; In vitro antioxidant and acidic properties of novel 4-(5-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives, Synthesis and characterization, **Revista Chimie Bucharest**, v.63, n.11, p.1103-1111, 2012.

HENEN, M.A.; EL BIALY, S.A.A.; GODA, F.E.; NASR, M.N.A.; EISA, H.M. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinoxaline: synthesis, antiviral, and antimicrobial activities. **Medicinal Chemistry**, v.21, p.2368-2378, 2012.

HUDSON, J.; The history of chemistry, Anglia **Polytechnic: Cambridge, Medicines, Science and Society**, p.183-201, 1992.

KAHVECI, B.; Ozil, M.; Mentese, E.; Bekircan, O.; Buruk, K. Microwave assisted synthesis and antifungal activity of some new 1H-1,2,4-triazole derivatives, **Russian Journal Organic Chemistry**, v.44, p.1816-1820, 2008.

LI, Z.Y.; CAO, Y.; ZHAN, P.; PANNECOUQUE, C.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E.; LIU, X.Y. Synthesis and anti-HIV evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as potential non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Letter Drug Des. Discovery**, v.10, p.27-34, 2013.

SAADEH, H.A.; MOSLEH, I.M.; AL-BAKRI, A.G.; MUBARAK, M.S. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives. **Monatsh. Chemistry**, v.141, p.471-478, 2010.

UZGOREN-BARAN, A.; TEL, B.C.; SARIGOL, D.; OZTURK, E.I.; KAZKAYASI, I.; OKAY, G.; ERTAN, M.; TOZKOPORAN, B. Thiazol[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance, **European Journal Medicinal Chemistry**, v.57, p.398-406, 2012.

WHANGER, P.D. Selenium and the brain: a review. **Nutritional Neuroscience**, v.4, n.2, p.81-97, 2001.

YUKSEK, H.; DEMIRBAS, A.; IKIZLER, A.; JOHANSSON, C.B.; CELIK, C.; IKIZLER, A.A. Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, **Arzneimittel-Forschung**, v.47, n.4, p.405-409, 1997.

ZHANG, C.B.; YANG, C.W.; DENG, X.Q.; QUAN, Z.S. Design and synthesis of 6-alkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives with anticonvulsant activity, **Medicinal Chemistry Research**, p.3294-3300, 2012.