

I Encontro sobre

Selênio

e

Telúrio

Livro de Resumos

Hotel Dall'Onder – Salão Chardonnay
Bento Gonçalves – RS
11 a 14 de outubro de 2006

COMITÊ ORGANIZADOR

Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang
Coordenador
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. João Valdir Comasseto
Vice-Coordenador
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira
Tesoureiro
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Gilson Zeni
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof^a. Dr^a. Cristina Wayne Nogueira
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Paulo Cícero do Nascimento
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Robert Alan Burrow
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

COMITÊ CIENTÍFICO

Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang
Química Inorgânica
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector
Química Inorgânica
Universidade Federal de São Carlos - UFSCar

Prof. Dr. João Valdir Comasseto
Química Orgânica
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Química Orgânica
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Gilson Zeni
Química Orgânica
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha
Bioquímica
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Paulo Cícero do Nascimento
Química Analítica
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof. Dr. Oswaldo Luiz Alves
Química de Materiais
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

FINANCIAMENTO



Todos os resumos dos trabalhos publicados neste livro foram reproduzidos de cópias fornecidas pelos autores. O conteúdo dos resumos é de exclusiva responsabilidade de seus autores. O Comitê Organizador do I Encontro sobre Selênio e Telúrio – I ESeTe – não se responsabiliza por consequências decorrentes do uso de quaisquer dados, afirmações e opiniões inexatos, ou que conduzam a erros, publicados neste livro.

EDITORIAL

O estudo da Química dos elementos Selênio e Telúrio teve seu início no Brasil em 1933, quando o professor alemão Heinrich Rheinboldt iniciou suas atividades na recém formada Universidade de São Paulo-USP. A partir do trabalho pioneiro de Rheinboldt, diversos grupos foram criados para estudar a química desses dois elementos. Este fato influenciou muitos pesquisadores brasileiros, de tal modo que a química de Selênio e Telúrio passou a ser amplamente difundida nos maiores e mais importantes núcleos de pesquisa do Brasil, fazendo do nosso país um referencial desta área a nível internacional.

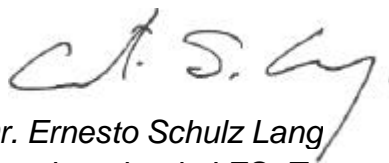
Apesar de sua atual importância, a química desses dois elementos foi, por muito tempo, pouco explorada devido ao mau cheiro, a alegada toxicidade e sensibilidade exibidos por alguns de seus derivados. Além disso, os trabalhos pioneiros de Wöhler e outros, no século XIX, forneciam rendimentos duvidosos e os produtos eram obtidos com baixo grau de pureza. Na década de 50, os professores Marcelo de Moura Campos e Nicola Petragnani realizaram seu doutorado sob orientação do professor Rheinboldt e deram prosseguimento a este trabalho. Esses professores conduziram trabalhos pioneiros na área de química orgânica de compostos de selênio e telúrio, considerados naquela época uma curiosidade química, pois nenhuma aplicação prática era conhecida para os mesmos. Isso pela simples razão de que nada se sabia sobre eles! Atualmente a química desses dois elementos vem se mantendo na fronteira do desenvolvimento da química orgânica e inorgânica e várias reações descobertas naquela época no Instituto de Química da Universidade de São Paulo são hoje clássicas em química preparativa, constando em qualquer compêndio de química básica destes elementos.

Considerável progresso foi alcançado nesta área ao longo desses últimos anos em que vários de nós acalentaram o sonho de ter no país uma comunidade de químicos atuante e competitiva: vários grupos estão consolidados, publicam regularmente em revistas nacionais e internacionais e têm o reconhecimento de seus pares do Brasil e do exterior. Esses fatos levam a reconfortante sensação que a geração que deu início a esses eventos fez um bom trabalho e que aquelas que a sucedem continuarão consolidando a comunidade científica de nosso país com o mesmo ou maior entusiasmo. Mas, certamente, ainda há muito por fazer.

A competência em Química Fina em um país está intimamente ligada a setores específicos que vêm apresentando um histórico de eficiência em seu desenvolvimento. Várias ações podem ser articuladas para apoiar e sustentar o desenvolvimento destes setores.

Dentre elas, a realização de encontros para o debate sobre os vários aspectos do conhecimento sobre Selênio e Telúrio vinculados ao setor acadêmico, através do estudo do comportamento biológico e da preparação e caracterização de seus derivados orgânicos e inorgânicos, buscando uma integração entre estas áreas de interesse, pode trazer grandes resultados com aplicações diretas no setor comercial e industrial, diminuindo, assim, a dependência brasileira em relação ao mercado exterior pelos materiais de alto valor agregado que contém esses elementos, como por exemplo, materiais semicondutores aplicados em equipamentos eletrônicos.

A proposta deste “I ESeTe – I Encontro sobre Selênio e Telúrio – Brasil” é uma iniciativa de continuar contribuindo para a nossa área de pesquisa, reunindo os melhores pesquisadores vinculados às Universidades e profissionais do setor privado para discutirem os avanços já obtidos e traçar metas para um desenvolvimento conjunto, através da busca de idéias inovadoras e desafiadoras, treinando adequadamente nossos estudantes e preparando as novas gerações para que venham a contribuir para o avanço do conhecimento científico em seu sentido mais amplo.



Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang
Coordenador do I ESeTe

Programação do Evento

Quarta-feira, 11 de outubro de 2006

- 14:30 – 17:30 - Registro dos participantes e entrega do material
19:00 – 20:30 - Jantar
20:30 – 21:00 - Cerimônia de abertura
21:00 – 22:00 - Palestra de abertura: **Prof. Dr. Nicola Petragani** - USP
Título: "*A química de selênio e telúrio no Brasil*"
22:00 – 23:00 - Coquetel de abertura

Quinta-feira, 12 de outubro de 2006

- 09:00 – 10:00 - Palestra: **Prof. Dr. Oswaldo Luiz Alves** - UNICAMP
Título: "*Desenvolvimento de Nanoestruturas (nanopartículas e nanonotubos) Envolvendo Calcogenetos de Metais de Transição: a experiência do LQES /Unicamp*"
10:00 – 10:25 - "**Coffee Break**"
10:25 – 11:05 - Mini-palestra: **Prof. Dr. Paulo Tabajara Chaves da Costa** - Vitagri
Título: "*Selênio como complemento nutricional*"
11:05 – 11:20 - **Intervalo**
11:20 – 12:00 - Mini-palestra: **Prof. Dr. Miguel Joaquim Dabdoub Paz** - USP
Título: "*Teluretos vinílicos como fonte de obtenção de zincatos vinílicos de alta e baixa ordem*"
12:00 – 14:00 - **Intervalo para almoço**
14:00 – 15:00 - Palestra: **Prof. Dr. João Antônio Pêgas Henriques** - UFRGS
Título: "*Estudos dos efeitos genotóxicos do disseleneto de difenila e do disseleneto de 3,3-trifluormetil-difenila em diferentes sistemas biológicos*"
15:00 – 15:40 - Mini-palestra: **Prof. Dr. Antonio Luiz Braga** - UFSM
Título: "*Reações enantiosseletivas envolvendo compostos quirais de selênio*"
15:40 – 16:00 - "**Coffee Break**"
16:00 – 16:40 - Mini-palestra: **Prof. Dr. Rafael Roesler** - UFRGS
Título: "*Compostos orgânicos de selênio como agentes terapêuticos em doenças neurológicas e psiquiátricas*"
16:40 – 17:20 - Apresentação oral dos trabalhos selecionados: "*Flash presentations*"
16:40 – 17:00 - **Me. Diego da Silva Alves** – UFSM
Título: "*Nova metodologia de síntese de 3-iodoselenofenos via ciclização eletrofílica de Z-selenoeninos*"
17:00 – 17:20 - **Me. Davi Fernando Back** – UFSM
Título: "*Síntese e análise estrutural de clusters trinucleares*"
17:20 – 19:20 - Apresentação de pôsteres com numeração ímpar
19:20 – 21:00 - Jantar
21:00 – 22:00 - Apresentação artística

Sexta-feira, 13 de outubro de 2006

- 09:00 – 10:00 - Palestra: **Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha** - UFSM
Título: "*Bioquímica e toxicologia de organocalcogênicos*"
10:00 – 10:20 - "**Coffee Break**"
10:20 – 11:00 - Mini-Palestra: **Prof. Dr. Sebastião de Souza Lemos** - UnB
Título: "*Ressonância Magnética Nuclear de ^{77}Se e ^{125}Te* "

Programação do Evento

Sexta-feira, 13 de outubro de 2006

11:00 – 11:10 - Intervalo

11:10 – 11:50 - Mini-Palestra: **Prof. Dr. Júlio Zukermann-Schpector** - UFSCar

Título: "*Da interação secundária à interação in silico com biomoléculas: uma 'jornada telúrica'*"

11:50 – 14:00 - **Intervalo para almoço**

14:00 – 17:00 - Apresentação oral dos trabalhos selecionados: "*Flash presentations*"

14:00 – 14:20 - **Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos** – USP

Título: "*Aplicação de Teluretos Orgânicos na Síntese de Substâncias Bioativas*"

14:20 – 14:40 - **Me. Eluza Curte Stangherlin** – UFSM

Título: "*Efeitos comportamentais induzidos por telúrio*"

14:40 – 15:00 - **Profa. Dra. Nilda Berenice de Vargas Barbosa** – UPF

Título: "*Efeito do composto disseleneto de difenila em modelos experimentais de diabetes e câncer*"

15:00 – 15:20 - **Me. Rodrigo Cella** – USP

Título: "*Reação de acoplamento catalisada por paládio entre teluretos vinílicos e viniltrifluoroboratos assistida por ultrassom: Síntese de 1,3-dienos*"

15:20 – 15:40 - **Me. Gleison Antonio Casagrande** – UFSM

Título: "*Síntese e caracterização estrutural de novos haletos de organilcalcogênios com valência mista*"

15:40 – 16:00 - **Me. Ige Joseph Kade** – UFSM

Título: "*Effect of two diselenides on the activities of hepatic d-aminolevulinic acid dehydratase and isoforms of lactate dehydrogenase*"

16:00 – 16:20 - "**Coffee Break**"

16:20 – 16:40 - **Bel. Robson Luiz Puntel** – UFSM

Título: "*Efeito de compostos orgânicos de Selênio e Telúrio sobre a geração de radicais livres e potencial de membrana em mitocôndrias isoladas*"

16:40 – 17:00 - **Quím. Ind. Márcio Weber Paixão** – UFSM

Título: "*Síntese de selenoaminoácidos e derivados via abertura de b-lactona*"

17:00 – 19:00 - Apresentação de pôsteres com numeração par

19:00 – 21:00 - Jantar

21:00 – 22:00 - Palestra de encerramento: **Prof. Dr. João Valdir Comasseto** - USP

Título: "*Química de selênio e telúrio. Quo vadis?*"

22:00 – 23:00 – Encerramento

Sábado, 14 de outubro de 2006

Dia reservado para passeio turístico.

Propostas: Vale dos Vinhedos, Caminhos de Pedra, Maria Fumaça ou Itaimbezinho.

Seção I:
BIOQUÍMICA

Efeito do Disseleneto de Difenila Sobre a Morfologia da Placenta de Ratas Wistar Expostas Durante o Período da Organogênese

Alexandra Nava (IC)^{a*}, Silvano S. Roman (PQ)^a, Simone N. Weis (IC)^b, Alexandre M. Favero (PG)^b, João B. T. Rocha (PQ)^b, Cristina W. Nogueira (PQ)^b, Gilson Zeni (PQ)^b *alexandra.nava@gmail.com

^aDepartamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Erechim, RS, CEP 99700-000 Erechim, Brasil

^bDepartamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria, Brasil

Palavras Chave: Selênio, placenta, gestação

Introdução

O selênio é um elemento traço essencial, cuja deficiência em humanos e animais pode causar sérios danos à saúde.¹ Por outro lado, altas concentrações deste elemento podem ser prejudiciais para o crescimento de humanos e animais.² A placenta e as membranas extra-embriônicas são interfaces essenciais entre a mãe e o conceito. Essas membranas participam do processo de nutrição, transporte de nutrientes e do controle hormonal. A transferência de substâncias através da placenta depende de alguns fatores, como as características da droga (solubilidade lipídica e o peso molecular) e das propriedades da placenta (idade da placenta e o metabolismo da droga). Sabe-se que o selênio ultrapassa a barreira placentária e distribui-se no tecidos fetais.³ Recentemente o nosso grupo demonstrou que o disseleneto de difenila $[(\text{OSe})_2]$, um composto orgânico de selênio, parece atravessar a placenta, porém seus níveis não foram determinados.⁴ O presente estudo teve como objetivo analisar os possíveis efeitos do $(\text{OSe})_2$, administrado em injeções subcutâneas, nas doses de 1,5; 3,0 ou 6,0 mg/Kg, durante o período da organogênese (do 6º ao 15º dia da gestação), sobre as placentas de ratas Wistar. No 20º dia da gestação, foi realizada uma laparotomia e as placentas foram retiradas e submersas em uma solução de formol 10%. Após, elas foram seccionadas e coradas com o corante hematoxilina-eosina ou com o ácido periódico de Schiff, para posterior análise microscópica.

Resultados e Discussão

A exposição das ratas ao $(\text{OSe})_2$ alterou a morfologia da placenta, causando congestão vascular, uma alteração que pode ser interpretada como um mecanismo compensatório que aumenta a quantidade total de células a fim de repor as células⁵ expostas ao $(\text{OSe})_2$ que sofreram algum tipo de dano. A degeneração celular e o aumento na fagocitose também foram alterações observadas

nas placentas, o que sugere que o composto de selênio pode causar danos e morte às células, estimulando assim as células trofoblásticas a fazer fagocitose, removendo então as células com algum tipo de dano. Além disso, a administração de $(\text{OSe})_2$ ocasionou um aumento no número de células glicogênicas. Estas células permitem que as células maternas e as fetais possam co-existir na placenta.⁶ Neste estudo, nós observamos que as placentas dos animais expostos ao $(\text{OSe})_2$ apresentaram um aumento na infiltração de leucócitos, efeito que pode ajudar a prevenir a transmissão de agentes patogênicos ao feto.⁷ A partir dos resultados observados, nós podemos inferir que, na presença do $(\text{OSe})_2$, ocorrem alterações relevantes, que estão associadas com um possível ajuste compensatório na estrutura morfológica da placenta para manter um metabolismo adequado. Todas estas alterações podem diminuir o papel funcional da placenta e contribuir para possíveis danos aos fetos.

Conclusões

Baseados nos resultados expostos acima, nós concluímos que a administração do $(\text{OSe})_2$ em ratas prenhas, durante o período da organogênese, alterou a estrutura morfológica das placentas, prejudicando a função de proteção ao feto.

Agradecimentos

UFSM (FIPE), FAPERGS, CAPES e CNPq.

¹Zachara, B. A.; Wardak, C.; Didkowski, W.; Maciag, A. e Marchaluk, E. *Gynecol. Obstet. Inves.* **1993**,35,12.

²Shamberger, R. J. *Clin. Physiol. Bioch.* **1986**, 4,42.

³Shariff, M. A.; Krishnamurti, C. R.; Schaefer, A. L.; Heindze, A. M. *Can. J. Anim. Sci.* **1984**,64,252.

⁴Favero, A.M.; Weis, S.N.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G., Rocha, J. B. T. e Nogueira, C. W. *Reprod. Toxicol.* **2005**, 20, 561

⁵Fuentes, M.; Torresgrosa, A.; Mora, R.; Götzens, V.; Corbelli, J.; Domingo, J. L. *Placenta* **1996**,17,371.

⁶Zybina, T. G. *Tsitologia* **1988**,30,1180.

⁷King, A.; Loke, Y. W. *Immunol. Today* **1991**,12,432.

Efeito comparativo entre espécies da exposição ao ditelureto de difenila em camundongos no período da organogênese

Alexandra Nava*(IC)^b, Silvane S. Roman(PQ)^b, Alexandre M. Favero(PG)^a, Simone N. Weis(IC)^a, Gilson Zeni(PQ)^a, Cristina W. Nogueira(PQ)^a **alexandra.nava@gmail.com*

^a Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria

^b Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Erechim, RS, CEP 99700-000 Erechim

Palavras Chave: camundongo, ditelureto de difenila, organogênese

Introdução

O aumento do uso industrial de produtos químicos provoca riscos ocupacionais e ambientais para a saúde humana, e cresce a preocupação em relação aos potenciais efeitos adversos desses compostos no desenvolvimento embrionário e fetal¹. A magnitude da suscetibilidade da exposição a um agente tóxico é muitas vezes relatada pelas diferenças entre espécies na habilidade de metabolizar os produtos químicos². Estudos recentes deste grupo administrando ditelureto de difenila, no período do 6º, 10º e 17º dias de gestação, em ratos, mostraram toxicidade materna e fetal, indicando que este composto é teratogênico somente quando administrado no período tardio da gestação³, além disso, o efeito está associado a doses baixas do composto orgânico. Com esses dados foi possível definir o período fetal do desenvolvimento intrauterino mais suscetível ao ditelureto de difenila. O objetivo deste trabalho é investigar o efeito do (PhTe)₂ no desenvolvimento embrionário e fetal durante o período de organogênese em camundongos, comparando com os estudos em ratos.¹ Para o experimento foram utilizados 20 camundongos fêmeas Swiss as quais foram divididas em dois grupos: controle e experimental. No 8º dia de gestação (ddg), os animais experimentais receberam, via subcutânea, uma dose única do (PhTe)₂ (60,0 mg/kg), diluído em óleo de canola. O grupo controle recebeu o veículo na mesma proporção e período gestacional. No 18º ddg, os animais foram eutanasiados por dosagem letal de anestésico e em seguida foi realizada a laparotomia para retirada do útero e análise dos fetos. O útero foi avaliado quanto ao número de sítios de implantação, fetos vivos, mortos e reabsorções. Os fetos foram pesados individualmente, assim como suas respectivas placentas para determinação do índice placentário. Além disso, foram feitas as medidas do comprimento corporal e examinados quanto a possíveis malformações externas e ósseas.

Resultados e Discussão

Não houve diferença significativa no peso corporal das fêmeas tratadas com o (PhTe)₂ em comparação com os animais controles. O peso da placenta e o índice placentário não diferiram entre o grupo tratado e o controle. Porém, houve um aumento significativo no fígado e baço das fêmeas tratadas com o (PhTe)₂. Neste período não foi observado diferença significativa em todos os parâmetros fetais analisados. Foi evidenciado alterações no esqueleto a nível de esternbra, porém não comprometendo a sobrevivência da prole. Em estudos realizados em nosso laboratório com ratos, foi demonstrado que o (PhTe)₂ foi tóxico no desenvolvimento intra-uterino quando administrado no segundo período da gestação (10º ddg), causando o aparecimento de hemorragia subcutânea, hidrocefalia, cérebro exposto e redução no peso do cérebro fetal³.

Conclusões

Baseado nestes resultados é possível inferir que o (PhTe)₂ não interfere no desenvolvimento normal do feto durante o período da organogênese em camundongos, sugerindo um mecanismo de toxicidade desenvolvimental diferente entre as espécies.

Agradecimentos

PIIC/URI

¹ Caldwell, J. Drug Metab Rev. **1982**, 13 (5), 745-777.

² Nogueira, C.W.; Meotti, F.C.; Curte, E.; Pilissiao, C.; Zeni, G e Rocha, J.B. Toxicology. **2003**, v.183, n.1-3, p.29-37.

³ Stangerlin, E. C.; Favero, A. M.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. e Nogueira, C. W. Toxicology. **2005**, 207, 231-239.

Efeitos da exposição sub-crônica ao composto disseleneto de difenila sobre a prole de ratos Wistar

Alexandre M. Favero (PG)*, Simone N. Weis (IC), Eluza C. Stangherlin (PG), Gilson Zeni (PQ), João B.T. Rocha (PQ), Cristina W. Nogueira (PQ) *amfavero@yahoo.com.br

Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria, Brasil

Palavras-chave: selênio, disseleneto de difenila, exposição paterna.

Introdução

O disseleneto de difenila, $(\text{ØSe})_2$, é um composto de selênio amplamente utilizado como intermediário em reações de síntese orgânica.¹ Existem diversos estudos sobre os efeitos toxicológicos e farmacológicos do composto em modelos experimentais.² Recentemente, nosso grupo demonstrou que ratos *Wistar* expostos sub-cronicamente ao $(\text{ØSe})_2$ apresentaram uma redução do peso corporal, o qual não foi acompanhado de nenhum tipo de prejuízo nos parâmetros reprodutivos avaliados (índice de fertilidade, contagem de espermatozoides e histopatologia testicular).³ Tendo em vista que o aparecimento de anormalidades na prole de indivíduos do sexo masculino geralmente não é acompanhado por alterações nas taxas de fertilidade e em outros índices reprodutivos,⁴ é de extrema importância a realização de estudos sobre a toxicologia reprodutiva do $(\text{ØSe})_2$. Portanto, o presente estudo foi realizado para avaliar o grau de toxicidade do $(\text{ØSe})_2$ sobre o desenvolvimento da prole de ratos *Wistar*. Os ratos foram expostos ao composto pela via subcutânea por um período de 4 (na dose de 5,0 mg/kg) ou 8 semanas (2,5 mg/kg) antes do acasalamento.

Resultados e Discussão

Não foram observadas mortes em nenhum dos grupos e, ao final do período de exposição, apenas os animais tratados com o $(\text{ØSe})_2$ por um período de 4 semanas apresentaram uma diminuição significativa do peso corporal. O peso dos órgãos sexuais masculinos (testículos e epidídimos) não foi alterado pelo tratamento. Não foram observadas alterações no ganho de peso gestacional (total ou corrigido) no grupo de fêmeas acasaladas com os ratos tratados com o $(\text{ØSe})_2$ por 4 semanas. Além disso, o peso da placenta, bem como do útero com o conteúdo fetal não foi alterado neste grupo. Por outro lado, as fêmeas acasaladas com os ratos tratados com o composto por um período de 8 semanas tiveram um aumento significativo do peso do útero com o conteúdo fetal e do ganho de peso corporal total durante o período gestacional (do 1º

ao 20º dia de gestação). Não houve diferença no peso da placenta e no ganho de peso corrigido (após a diminuição do peso do útero com o conteúdo fetal) nas fêmeas deste grupo. Foi observado um aumento significativo no número de implantações nas fêmeas acasaladas com os ratos tratados com o $(\text{ØSe})_2$ durante 8 semanas. Este aumento não foi atribuído ao composto uma vez que os valores de ambos os grupos (controle e expostos ao $(\text{ØSe})_2$) encontram-se dentro da média histórica (8,4 a 12,4) dos dados obtidos no nosso laboratório com a mesma linhagem de roedores. Assim, acredita-se que a diferença observada entre os grupos não indica um efeito particular do composto testado sobre o período de implantação. Como consequência do aumento no número de implantações houve um pequeno aumento no número de filhotes por ninhada no grupo exposto ao $(\text{ØSe})_2$ por 8 semanas. Além disso, o aumento no peso corporal observado nas fêmeas acasaladas com os ratos tratados por 8 semanas parece estar diretamente correlacionado com os achados acima citados. Em relação aos parâmetros fetais, não foram observadas anomalias externas e nem mudanças no peso em ambos os grupos tratados com o $(\text{ØSe})_2$ (4 ou 8 semanas). Além disso, não foram observadas diferenças significativas no desenvolvimento do esqueleto dos fetos expostos a este composto.

Conclusões

O presente estudo demonstrou que a exposição sub-crônica (4 ou 8 semanas) ao $(\text{ØSe})_2$ não causou efeitos adversos sobre a prole de ratos *Wistar*.

Agradecimentos

UFSM (FIPE), FAPERGS, CAPES e CNPq,

¹ Zeni G.; Panatieri R.B.; Lissner E.; Menezes P.H.; Braga A.L.; Stefani H.A.; *Org. Lett.* **2001**, 6, 819

² Nogueira C.W.; Zeni G.; Rocha J.B.T.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

³ Stangherlin E.C.; Favero A.M.; Weis S.N.; Zeni G.; Rocha J.B.T.; Nogueira C.W. *Food Chem. Toxicol.* **2006**, 44, 662.

⁴ Friedler G. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1996**, 55, 691.

A administração de disseleneto de difenila a ratas lactantes aumenta a transferência de selênio a sua prole através do leite materno

Alexandre M. Fávero* (PG), Simone N. Weis (IC), Eluza C. Stangherlin (PG), Francielli W. Santos (PQ), João B. T. Rocha (PQ), Cristina W. Nogueira (PQ), Gilson Zeni (PQ) *amfaver@yahoo.com.br

Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria, Brasil

Palavras Chave: Selênio, toxicidade, lactação

Introdução

O selênio (Se) é um micronutriente essencial.¹ O disseleneto de difenila, $(\text{OSe})_2$, é um composto orgânico de Se amplamente utilizado como intermediário em reações de síntese orgânica.² Estudos prévios demonstraram que este composto possui diversas propriedades farmacológicas em modelos experimentais.³ Entretanto, sabe-se que os compostos orgânicos de Se, dependendo da dose, podem ser tóxicos.^{4,5} Por isso, o presente estudo teve como objetivo avaliar os possíveis efeitos tóxicos causados pelo $(\text{OSe})_2$ em filhotes de ratas *Wistar* expostas a este composto (3 e 10 mg/Kg) do 1º ao 14º dia de lactação. Como parâmetros de toxicidade foram avaliados a atividade da enzima δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D) e os níveis de peroxidação lipídica no fígado dos filhotes. Além disso, foram dosadas a atividade das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), bem como os níveis de uréia e creatinina, visando investigar possíveis danos hepático e renal, respectivamente.

Resultados e Discussão

Não foram observados sinais de toxicidade materna após a administração de $(\text{OSe})_2$ durante o período de lactação. Ao final do período de exposição, houve um aumento significativo nos níveis plasmáticos de Se tanto nas lactantes quanto nos seus filhotes (Tabela 1). Estes dados sugerem que o elemento Se foi transferido aos filhotes através do leite das ratas expostas ao composto. Um aumento significativo nos níveis da ALT, sem alteração nos níveis da AST, nos filhotes do grupo exposto a maior dose de $(\text{OSe})_2$ foi observado (Tabela 2). O aumento na atividade da ALT poderia inferir algum tipo de dano hepático, entretanto, a falta de efeito sobre a AST torna precipitada tal suposição. Os níveis plasmáticos de uréia e creatinina não foram alterados nos filhotes de ambos os grupos expostos ao $(\text{OSe})_2$. A exposição ao $(\text{OSe})_2$ resultou na inibição da enzima δ -ALA-D hepática dos filhotes expostos via leite materno a maior dose do composto (Tabela 2). De acordo, estudos prévios demonstraram que a enzima δ -ALA-D hepática é um possível alvo molecular dos efeitos tóxicos de algumas formas orgânicas de Se.^{6,7} O grau de peroxidação lipídica no

fígado dos filhotes não foi alterado em ambos os grupos tratados.

Tabela 1. Níveis plasmáticos de selênio ($\mu\text{g/L}$) em ratas lactantes expostas ao $(\text{OSe})_2$ e seus filhotes

Grupos (mg/kg)	Lactantes	Filhotes
Controle	180,34 \pm 9,21	45,59 \pm 9,01
3	205,60 \pm 11,47 ^a	58,48 \pm 8,98 ^a
10	330,88 \pm 17,72 ^{ab}	95,72 \pm 9,98 ^{ab}

Os dados estão expressos como média \pm DP. ^a diferente do grupo controle. ^b diferente do grupo 3 mg/kg $(\text{OSe})_2$. $p < 0.05$.

Tabela 2. Efeito da exposição ao $(\text{OSe})_2$ sobre a atividade da enzima δ -ALA-D e sobre o grau de peroxidação lipídica no fígado de ratos lactentes.

Grupos (mg/kg)	δ -ALA-D	ALT (U/L)
Controle	5.77 \pm 0.45	21.83 \pm 2.10
3	6.40 \pm 0.43	21.33 \pm 1.02
10	4.83 \pm 0.80 ^a	29.01 \pm 3.38 ^a

Os dados estão expressos como média \pm DP. ^a diferente do grupo controle. $p < 0.05$.

Conclusões

A administração de $(\text{OSe})_2$ durante a lactação aumenta a transferência de Se aos filhotes através do leite materno. A exposição via leite materno resulta em uma discreta inibição na atividade da enzima δ -ALA-D hepática dos filhotes.

Agradecimentos

FAPERGS, CAPES e CNPq, UFSM (FIPE).

¹ Schwartz, K.; Foltz, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 200-214.

² Braga, A. L.; Zeni, G.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Synlett* **1997**, 5, 595-596.

³ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6286.

⁴ Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug Res.* **1991**, 36, 9-47.

⁵ Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Environ. Res.* **2004**, 94, 276-282.

⁶ Barbosa, N. B. V.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Emanuelli, T.; Beque, M. C.; Braga, A. L. *Toxicol. Appl. Pharm.* **1998**, 149, 243-253.

⁷ Maciel, N.; Bolzan R. C.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *J. Biochem. Mol. Toxic* **2000**, 14, 310-319.

Disseleneto de difenila altera a captação e a liberação de [³H] glutamato em sinaptossomas de ratos jovens, *in vitro*

Eluza C. Stangherlin¹ (PG), Ana P. Ardais¹ (IC), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira^{1*} (PQ). *criswn@quimica.ufsm.br

¹Departamento de Química – Laboratório de Bioquímica Toxicológica – UFSM – 97105-900 – Santa Maria – RS – Brasil. Fax: 55 3220 8978; Tel.: 55 3220 8140

Palavras Chave: organotelúrio, glutamato, rato.

Introdução

O selênio é um elemento traço essencial. Muitas enzimas e proteínas que contêm selênio são fundamentais para o crescimento, o desenvolvimento e o metabolismo de mamíferos¹. Por outro lado, dependendo da dose, compostos orgânicos contendo selênio podem ser tóxicos para o sistema nervoso central de roedores adultos². No entanto, os mecanismos pelos quais esses compostos exercem seus efeitos tóxicos ainda não estão bem esclarecidos. Bem como, não se tem dados na literatura a respeito da ação desses compostos sobre o cérebro do rato jovem. Então, sabendo-se que os compostos orgânicos de selênio podem ter ação neurotóxica, o objetivo desse estudo foi investigar o possível envolvimento do sistema glutamatérgico na neurotoxicidade induzida por disseleneto de difenila, já que esse é o principal sistema de neurotransmissão excitatória em mamíferos. Esse estudo foi realizado *in vitro*, utilizando cérebro de ratos jovens (com 30 dias de idade).

Resultados e Discussão

O disseleneto de difenila, na concentração de 100 μ M inibiu significativamente a captação de [³H]glutamato em sinaptossomas (5.38 ± 0.35 pmol glu captado/mg proteína/ min) quando comparado com o controle (13.50 ± 2.46 pmol glu captado/mg proteína/ min). Na concentração de 10 μ M, não houve diferença significativa (Fig. 1).

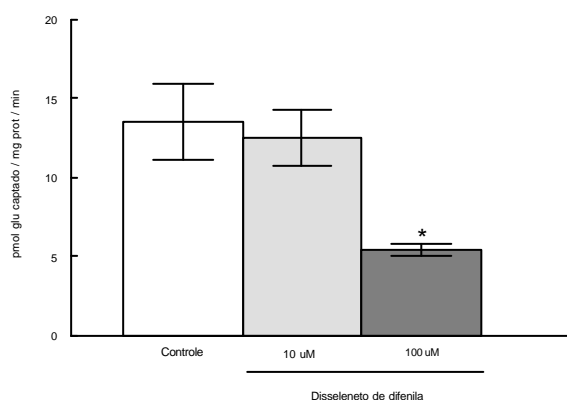


Fig. 1. Efeito do disseleneto de difenila na captação de [³H]glutamato em sinaptossomas de ratos jovens, *in vitro*. *p<0,05.

Além disso, o disseleneto de difenila, aumentou a liberação basal de [³H]glutamato pelos sinaptossomas ($35,66 \pm 4,16$ % de glutamato liberado) quando comparado com o controle ($21,33 \pm 11,84$ % de glutamato liberado), na concentração de 100 μ M. Em contraste, o disseleneto de difenila, não alterou a liberação de [³H]glutamato pelos sinaptossomas quando comparado com o controle, na concentração de 10 μ M (Fig. 2).

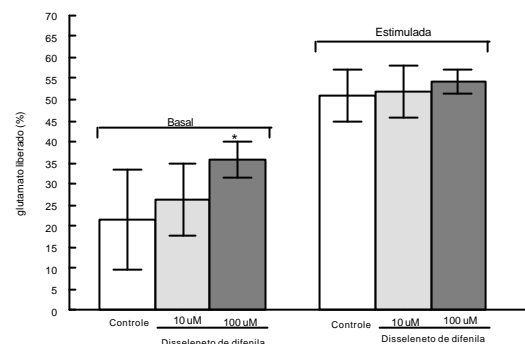


Fig. 2. Efeito do disseleneto de difenila na liberação basal e estimulada de [³H]glutamato em sinaptossomas de ratos jovens, *in vitro*. *p<0,05.

Os resultados obtidos sugerem que o disseleneto de difenila pode exercer seu efeito neurotóxico por inibir a captação e aumentar a liberação de glutamato. Esses eventos proporcionam um aumento deste neurotransmissor na fenda sináptica e conseqüentemente uma possível super estimulação dos receptores glutamatérgicos. Com isso, a neurotransmissão excitatória mediada pelo sistema glutamatérgico pode se encontrar exacerbada, promovendo eventos excitotóxicos.

Conclusões

Os dados obtidos neste estudo podem ajudar a explicar, pelo menos em parte, os mecanismos pelos quais o disseleneto de difenila pode desencadear ações neurotóxicas.

Agradecimentos

Pelo apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS, UFSM (FIPE).

¹ Holben, D.H., Smith, A.M. *J. Am. Diet. Assoc.* **1999**, 99, 836–843.

² Nogueira, C.W., Meotti, F.C., Curte, E., Pillissão, C., Zeni, G., Rocha, J.B.T. *Toxicology* **2003**, 83, 29–37.

Ebselen reverte a atividade da enzima ALT alterada pela exposição ao CdCl₂ em camundongos

Ana P. Ardais¹ (IC), * Francielli W. Santos¹ (PG), Gilson Zeni¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ)
* anardais@brturbo.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria CEP 97105-900, RS, Brasil

Palavras Chave: Cloreto de Cádmio, Ebselen, antioxidante.

Introdução

Cádmio e compostos de cádmio têm uma ampla variedade de aplicações, tais como em indústrias de pigmentos, plásticos e baterias Cd-Ni¹. A intoxicação aguda por cádmio produz primariamente injúria hepática e testicular, enquanto a exposição crônica produz dano renal e osteotoxicidade². Muitas evidências indicam que as espécies reativas de oxigênio estão envolvidas na indução do dano tecidual pelo cádmio, causando estresse oxidativo como resultado do aumento da peroxidação lipídica, redução das defesas antioxidantes enzimáticas e não-enzimáticas e aumento na produção de H₂O₂³. Trabalhos recentes demonstraram que o disseleneto de difenila [(OSe)₂] reverte os danos oxidativos causados pela administração de cádmio em camundongos⁴. Desta forma neste trabalho testaremos a eficácia do ebselen, um composto orgânico de selênio, com propriedades antioxidantes semelhantes as do disseleneto de difenila⁵, sobre o dano testicular induzido por cloreto de cádmio em camundongos Swiss.

Resultados e Discussão

Neste trabalho observamos que o cloreto de cádmio administrado nas doses de 2.5 e 5.0 mg/kg, causou um dano hepático, demonstrado pelas alterações ocorridas na atividade das transaminases oxaloacética e pirúvica (AST e ALT, respectivamente).

O estudo mostra ainda, que o ebselen não foi efetivo contra o aumento da AST nos animais expostos ao CdCl₂ nas doses de 2.5 e 5.0 mg/kg. Entretanto, demonstrou-se eficaz em reverter a atividade aumentada da ALT nos animais expostos ao CdCl₂ 5.0 mg/kg, aos níveis do controle (Figura 1). Já com relação aos parâmetros bioquímicos indicadores de dano renal (uréia e creatinina), o Cd não provocou nenhuma alteração significativa (Figura 2).

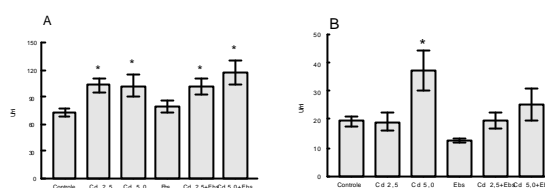


Figura 1. Atividade das enzimas indicadoras de dano hepático AST e ALT (A e B, respectivamente) de animais expostos ao CdCl₂ nas doses de 2.5 e 5.0 mg/kg e ao ebselen na dose de 100 µmol/kg. O * é diferente do grupo controle.

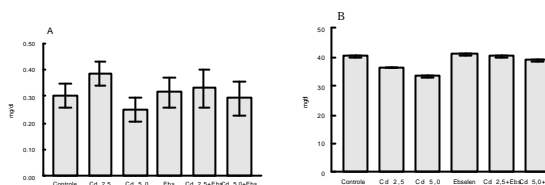


Figura 2. Determinação dos parâmetros bioquímicos indicadores de dano renal, creatinina e uréia (A e B, respectivamente), em animais expostos ao CdCl₂ nas doses de 2.5 e 5.0 mg/kg e ao ebselen na dose de 100 µmol/kg.

Conclusões

Podemos concluir que, pelo menos em parte, o ebselen foi efetivo na reversão contra o dano hepático causado pelo CdCl₂, pois a atividade aumentada da ALT, nos animais que receberam a dose de 5,0 mg/kg de cloreto de cádmio, retornou aos níveis do controle no grupo tratado também com ebselen.

Agradecimentos

Os autores agradecem CAPES, CNPq, FAPERGS, UFSM (FIPE).

¹ Manca, D.; Ricard, A. C.; Trotter, B. e Chevalier, G. *Toxicology* **1991**, 67, 303-323.

² Rikans, L. E. e Yamano, T. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2000**, 14, 110-117.

³ Koizumi, T. e Li, Z. G. *J. Toxicol. Environ. Health.* **1992**, 37, 25-36.

⁴ Santos, F. W.; Oro, T.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nascimento, P. C. e Nogueira, C. W. *Toxicology Letters*, **2004**, 152, 255-263.

⁵ Nogueira, C. W., Zeni, G. e Rocha, J. B. T. *Chem. Ver.* **2004**, 104, 6255-6285.

Efeitos do difenil disseleneto sobre discinesia orofacial induzida por flufenazina em ratos

Caroline Wagner¹(IC), Roselei Fachineto¹ (PG), Jardel G. Villarinho¹ (IC); Romaiana P. Pereira¹ (IC), Márcio W. Paixão¹ (PG) João B. T. Rocha^{*1} (PQ), Juliano Ferreira¹ (PQ) e Gilson Zeni¹(PQ).

¹Depto. de Química, CCNE, UFSM, RS, Brasil.

Palavras Chave: *discinesia tardia, difenil disseleneto, neuroproteção*

Introdução

A discinesia orofacial (DO) consiste num modelo animal de discinesia tardia, cuja patofisiologia tem sido relacionada à geração de radicais livres. Dados da literatura indicam que a administração de neurolépticos pode aumentar o turnover de dopamina e, conseqüentemente, a produção de espécies reativas. Recentes trabalhos de nosso grupo têm sugerido que o difenil disseleneto (DD), um composto orgânico de selênio com atividade tiol-peroxidase, apresenta efeitos protetores, *in vitro* e *in vivo*, em modelos de estresse oxidativo. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do DD em modelo crônico de DO induzido por flufenazina (FLU).

Resultados e Discussão

Os ratos foram tratados com enantato de FLU (25 mg/Kg, I.M.) a cada 21 dias por um período de seis meses. Concomitantemente, os ratos receberam DD (1mg/Kg, S.C.) 3 vezes por semana.

O tratamento com FLU causou um significativo aumento ($P<0,05$) no número de Movimentos de Mascar no vazio (MMV), com incidência de 85%. DD não foi capaz de reduzir o número de MMV, no entanto reduziu a incidência para 50%. A FLU causou significativa redução no ganho de peso dos animais ($p<0,05$). Após o tratamento, foi feita captação de $[^3H]$ dopamina em fatias de estriado. Houve um significativo decréscimo na captação de $[^3H]$ dopamina nos ratos tratados com FLU em relação ao grupo controle. Em homogenato de estriado de ratos tratados com FLU concomitante ao DD, houve um aumento na atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). Em substância negra, somente ratos tratados com FLU apresentaram aumento na atividade da SOD e estes valores retornaram aos níveis controles em ratos tratados com difenil disseleneto. Não houve diferença nos níveis de TBARS entre os grupos. Ratos tratados com FLU apresentaram um significativo decréscimo na oxidação da H_2 -DCFDA em estriado e substância negra ($p<0,05$).

Conclusões

Estes resultados claramente demonstram que o DD foi capaz de reduzir a incidência da DO induzida por FLU em ratos. Além disso, demonstramos que o mecanismo neuroprotetor do DD parece estar ligado à modulação do sistema dopaminérgico, demonstrado pelo ensaio da captação de $[^3H]$ dopamina. Contudo, apesar de não termos evidenciado um aumento de estresse oxidativo em nosso modelo, via TBARS ou oxidação da H_2 -DCFDA, este efeito pode ser atribuído à atividade antioxidante do DD, já que os transportadores de dopamina são altamente sensíveis ao estado redox da célula.

Agradecimentos

FAPERGS, CNPq, CAPES e Cristália-SP (disponibilização do medicamento).

-
- Braga, A.L., Zeni, G., Andrade, L.H., Silveira, C.C., Stefani, H.A, **1998**. *Synthesis* 1, 39-48.
Engman L., **1989** *J. Org. Chem.* 54, 2964-2966.
Maciel, E.N., Vercesi, A.E. and Castilho, R.F. **2001** *J. Neurochem.* 79, 1237-1245.
Misra, H.P. and Fridovich, I. **1972** *J. Biol. Chem.* 247, 3170-3175.
Ohkawa H, Ohishi H and Yagi K *Anal Biochem.* **1979**;95:351-358.
Rossato JI, Ketzer LA, Centurião FB, Silva SJN, Lütke DS, Zeni G, Braga AL, Rubin MA and Rocha JBT. *Neurochem Res* **2002**;27:297-303.
Van Kampen, J. M., Stoessl, A.J 101, 629-635, **2000**.
Yan, L.J., Traber, M.G., Packer, L., **1995**. *Anal. Biochem.* 228, 349-351.

Tratamento crônico com flufenazina altera parâmetros bioquímicos de estresse oxidativo em fígado e rim de ratos.

Cristiane L. D. Corte (PG)*, Roselei Fachineto (PG), Robson Puntel (PG), Caroline Wagner (PG), Jardel G. Villarinho (IC), Cristina W. Nogueira (PQ), Felix A. A. Soares (PQ) e João B. T. Rocha (PQ). *cris_idc@hotmail.com*

Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Departamento de Química, Programa de pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Camobi, Cep 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Palavras Chave: flufenazina, disseleneto de difenila, estresse oxidativo.

Introdução

As drogas antipsicóticas são as mais utilizadas no tratamento da esquizofrenia, entretanto o tratamento com essas drogas possui eficácia limitada devido ao surgimento de efeitos colaterais como a discinesia tardia (DT).

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a patogênese da DT, entre elas a de que o estresse oxidativo pode ser um dos responsáveis pela patofisiologia da DT.

Dessa forma, os estudos de drogas com potencial antioxidante têm despertado grande interesse. Após a descoberta da presença do selênio, no centro ativo da glutathione peroxidase (GPx), importante enzima nas defesas antioxidantes, novos compostos orgânicos de selênio passaram a ser sintetizados e estudados como antioxidantes.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do tratamento crônico com flufenazina e disseleneto de difenila, separados e simultaneamente, sobre a atividade da enzima d-ALA-D e outros parâmetros de dano oxidativo, em fígado e rim de ratos.

Resultados e Discussão

Os resultados deste estudo demonstraram que o tratamento prolongado com flufenazina causou um aumento na peroxidação lipídica (TBARS), uma redução na atividade da SOD, e um aumento na atividade da CAT em fígado. Estes dados demonstram um importante papel das espécies reativas de oxigênio no dano promovido pela exposição prolongada a flufenazina.

A associação com o disseleneto de difenila aparentemente promoveu um efeito protetor contra a peroxidação lipídica no tecido hepático, o qual foi evidenciado pela redução dos níveis de TBARS quando comparados a flufenazina sozinha. Estes efeitos poderiam ser atribuídos a atividade tiol peroxidase que tem sido descrita para os compostos orgânicos de selênio.

O tratamento com flufenazina provocou uma inibição na atividade da d-ALA-D e a associação da flufenazina com o disseleneto não foi capaz de restaurar a atividade da enzima. Infelizmente, esta associação não alterou a inibição parcial causada pela flufenazina sozinha. Isto pode ser evidenciado pelo índice de reativação, que estava mais alto na associação dos dois compostos. A flufenazina e o disseleneto de difenila poderiam estar interagindo de certa forma que os grupos sulfidríla da d-ALA-D foram oxidados de uma maneira mais pronunciada do que com flufenazina sozinha. Estes dados são suportados pelo fato do DTT, um agente redutor clássico, ter restaurado a inibição causada pela associação da flufenazina com o disseleneto de difenila.

Conclusões

Nossos resultados demonstram que a associação de disseleneto de difenila com a flufenazina, embora não recupere a atividade da d-ALA-D no fígado, diminui a formação de TBARS em fígado e rim de animais, e parcialmente reverte a inibição causada pela flufenazina na SOD hepática. Estes resultados indicam que a associação da flufenazina com o disseleneto de difenila poderia ser expandida a outros modelos com o objetivo de ampliar os estudos com estes compostos na prevenção dos efeitos colaterais causados pelo tratamento prolongado com neurolépticos em humanos.

Agradecimentos

FAPERGS, CAPES, CNPq e Cristália-SP.

¹ Creese, I.; Burt, D. R. e Snyder, S.H. *Science* **1976**, *192*, 481-483.

² Lohr, J.B. *Arch. Gen. Psychiat.* **1991**, *48*, 1097-1106.

³ Parnham, M. J. e Graf, E. *Prog. Drug Res.* **1991**, *36*, 10-47.

⁴ Burger, M.E.; Fachineto, R.; Calegari, L.; Paixão, M.W.; Braga, A.L. e Rocha, J.B.T. *Brain Res. Bul.* **2004**, *64*, 339-345.

⁵ Barbosa, N. B. V.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Emanuelli, T.; Beque, M.C. e Braga, A. L. *Toxicol. Appl. Pharm.* **1998**, *49*, 243-253.

⁶ Nogueira, C. W.; Zeni, G. e Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6285.

Disseleneto de Difenila não reverte a inibição da atividade d-ALA-D causada pelo cádmio em pulmão de rato.

Cristiane Luchese¹ (PG)*; Francielli W. Santos¹ (PQ); Gilson Zeni¹ (PQ); João B. T. da Rocha¹ (PQ); Cristina W. Nogueira¹ (PQ). * cristiane_luchese@yahoo.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Disseleneto de Difenila; d-aminolevulinato desidratase; cádmio.

Introdução

O cádmio, de todos os metais tóxicos encontrados no ambiente e utilizados industrialmente, é de grande interesse clínico, uma vez que as intoxicações por este metal são geralmente intratáveis¹. Diversas enzimas podem ter suas atividades reduzidas pelo aumento na concentração de metais tóxicos no organismo que podem ligar-se a grupos sulfidrílicos (-SH) e/ou substituir metais essenciais de algumas enzimas, alterando suas atividades². A δ-aminolevulinato desidratase (δ-ALA-D) é uma metaloenzima que contém grupos -SH, sendo extremamente sensível a agentes oxidantes³ e, diversos metais tóxicos⁴. As espécies reativas de oxigênio estão envolvidas na indução do dano tecidual pelo cádmio⁵, com isso a utilização de antioxidantes, sozinhos ou em associação com agentes quelantes, seria uma alternativa eficaz⁶. As formas orgânicas de selênio tem sido mostradas como possíveis agentes antioxidantes. O disseleneto de difenila ((PhSe)₂) demonstrou ser mais ativo como mimético da glutatona peroxidase⁷ e menos tóxico em roedores³.

No presente trabalho, foi investigado o efeito do cloreto de cádmio (CdCl₂) sobre a atividade da δ-ALA-D em pulmão de ratos *in vitro*, e um possível efeito protetor do (PhSe)₂ como um antioxidante.

Resultados e Discussão

Os resultados demonstraram que o CdCl₂ inibiu significativamente a atividade da δ-ALA-D em pulmão de rato a partir da concentração de 0,1 μM (12% de inibição). Calculou-se a IC₅₀ (35 μM), a qual foi utilizada nos demais experimentos para verificar um possível papel protetor do (PhSe)₂. Este foi o primeiro trabalho onde demonstrou-se a atividade da δ-ALA-D em pulmão de rato e o efeito inibitório causado pelo CdCl₂ neste órgão. A inibição da δ-ALA-D pode ter ocorrido devido a oxidação dos grupos -SH presentes na enzima ou pela substituição do zinco, uma vez que o cádmio pode competir com este metal essencial pelo sítio ativo da enzima.

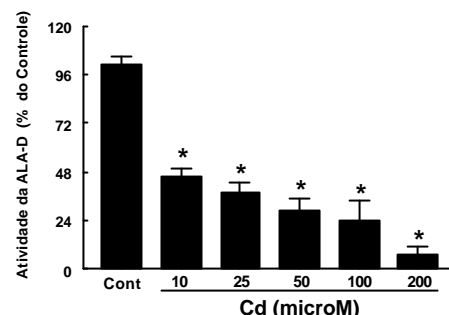


Figura 1: Efeito do CdCl₂ na atividade da d-ALA-D em pulmão de rato. * Diferente do controle (p<0,05).

O (PhSe)₂ em diferentes concentrações (0,1, 0,5 e 1 μM), não protegeu contra o efeito inibitório causado pelo CdCl₂ (35 μM) sobre a atividade da δ-ALA-D. Além disso, nas concentrações de 0,5 e 1 μM, o (PhSe)₂ inibiu a atividade da enzima *per se*. Portanto, a utilização do (PhSe)₂ não seria a melhor escolha para prevenir a inibição da δ-ALA-D de pulmão causada pelo cádmio. Estudos em nosso laboratório demonstraram que o (PhSe)₂ inibe *per se* a atividade da enzima por oxidar os grupos -SH importantes para a atividade catalítica máxima³.

Conclusões

O (PhSe)₂ não foi capaz de reverter o efeito inibitório causado pelo CdCl₂ na atividade da δ-ALA-D em pulmão de rato *in vitro*. Além disso, este composto inibiu significativamente a atividade da enzima *per se*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERGS, UFSM (FIPE).

¹ Jones, M.M. e Cherian, M.G. *Toxicology*. **1990**, 1-25, 6.

² Casalino, E.; Calzavetti, G.; Sblano, C.; Landriscina, C. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, 288-295, 383.

³ Nogueira, C.W.; Borges, V.C.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Toxicology*. **2003a**, 169-178, 191.

⁴ Rocha, J.B.T.; Pereira, M.E.; Emanuelli, T.; Christofari, R.S.; Souza, D.O. *Toxicology*. **1995**, 27-37, 100.

⁵ Koizumi, T. e Li, Z.G. *J. Toxicol. Environ. Health*. **1992**, 25-36, 37.

⁶ Pande, M.; Metha, A.; Pant, B.P.; Flora, S.J.S. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2001**, 173-184, 9.

⁷ Meotti, F. C.; Stangherlin, E.C.; Zeni, G.; Nogueira, C.W. e Rocha, J.B.T. *Environ. Res.* **2004**, 276-282, 94.

Efeito antidepressivo do disseleneto de difenila no teste do nado forçado em camundongos

Cristiano R. Jesse^{*1} (IC), Larissa G. Pinto¹ (IC), Lucielli Savegnago¹ (PG), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ) *cristianoricardojesse@yahoo.com.br

¹ Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brazil

Palavras Chave: Selênio, disseleneto de difenila, efeito antidepressivo

Introdução

Os compostos orgânicos de selênio têm sido alvo de interesse e de estudo, pois possuem síntese química muito simples e várias atividades farmacológicas¹. Estudos recentes do nosso grupo de pesquisa demonstraram que o disseleneto de difenila (PhSe)₂ apresenta maior atividade em mimetizar a enzima glutathione peroxidase e menor toxicidade quando comparado ao ebselen, um outro composto orgânico de selênio^{1,2}. Além disso, foi demonstrado que o (PhSe)₂ possui atividade neuroprotetora e antiinflamatória^{1,3,4}.

O objetivo deste trabalho é testar este composto no teste do nado forçado, utilizado para a seleção de novas drogas antidepressivas e no teste do campo aberto usado para investigar a atividade locomotora.

Resultados e Discussão

Para verificar a ação antidepressiva do (PhSe)₂, foram utilizados camundongos Swiss de ambos os sexos (25-40g). Esses animais foram tratados com o composto (0,1; 1; 5; 10; 25; 50 e 100 mg/Kg, via oral) ou óleo de canola 30 minutos antes do teste do nado forçado. Neste teste, o animal é avaliado quanto ao tempo de imobilidade durante 6 minutos. O teste do nado forçado consiste em um cilindro de 10 cm de diâmetro, 25 cm de altura com 19 cm de água à temperatura de 25 ± 1°C. As doses utilizadas no nado forçado foram avaliadas quanto ao efeito na atividade locomotora no teste do campo aberto. O campo aberto foi realizado em caixas medindo 40x40x30 cm, divididas em nove quadrantes. O número de cruzamentos entre os quadrantes e de elevações foi registrado durante quatro minutos.

Os resultados foram analisados por Análise de Variância seguida de Duncan.

O (PhSe)₂ promoveu nas doses de 5-100 mg/Kg uma redução significativa no tempo de imobilidade dos animais no teste do nado forçado quando comparado ao grupo controle, mas não alterou a locomoção no teste do campo aberto em relação ao número de cruzamentos e de elevações.

Conclusões

Esses resultados sugerem que a administração oral de (PhSe)₂ em camundongos produz um efeito antidepressivo no teste do nado forçado, que não pode ser atribuído a um aumento de atividade locomotora no teste do campo aberto.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS, CAPES e UFSM (FIPE).

¹Nogueira C.W.; Zeni G.; Rocha J.B.T. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.

²Meotti F.C.; Stangherlin E.; Zeni G.; Nogueira C.W.; Rocha J.B.T. *Environ Res.* **2004**, *94*, 276-282.

³Ghisleni G.; Porciúncula L.O.; Cimarosti H.; Rocha J.B.T.; Souza D.O. *Brain Res.* **2003**, *986*, 196-199.

⁴Nogueira C.W.; Meotti, F.C.; Curte E.; Pilissão C.; Zeni G.; Rocha J.B.T. *Toxicology.* **2003**, *183*, 29-37.

Efeito antidepressivo do disseleneto de difenila no teste da suspensão da cauda em camundongos

Cristiano R. Jesse*¹ (IC), Larissa G. Pinto¹ (IC), Lucielli Savegnago¹ (PG), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ), Gilson Zeni¹ (PQ).

*cristianoricardojesse@yahoo.com.br

¹ Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brazil

Palavras Chave: Selênio, disseleneto de difenila, efeito antidepressivo

Introdução

Os compostos orgânicos de selênio apresentam importantes propriedades farmacológicas. Dados recentes do nosso laboratório demonstraram que o disseleneto de difenila possui efeito antioxidante, antinociceptivo e neuroprotetor^{1,2,3}.

O intuito deste trabalho é avaliar o efeito antidepressivo do (PhSe)₂ no teste da suspensão da cauda, utilizado para a seleção de novas drogas antidepressivas e na atividade locomotora no teste do rotarod.

Resultados e Discussão

Camundongos Swiss Albinos de ambos os sexos (25-40g), tratados por via oral com (PhSe)₂ nas doses de 0,1; 1; 5; 10; 25; 50 e 100 mg/Kg 30 minutos antes dos testes. No teste da suspensão da cauda o animal é suspenso 50 cm acima do chão e preso através de uma fita adesiva na extremidade da cauda. Este comportamento tem uma duração de 6 minutos e é cronometrado o tempo de imobilidade dos animais. O teste do rotarod avalia a atividade motora do animal. Neste teste foi cronometrado a latência para primeira queda e contada o número de quedas dos animais durante um minuto. Este teste foi realizado porque pode haver resultados falsos positivos no teste da suspensão da cauda. A administração oral do (PhSe)₂ nas doses de 5, 10, 25, 50 e 100 mg/kg promoveu uma redução significativa no tempo de imobilidade quando comparado ao grupo controle. Além disso, não houve diferença entre todas as doses testadas de (PhSe)₂ quando comparado ao grupo controle, tanto para a latência da primeira queda como para o número de quedas.

Conclusões

Esses resultados sugerem que a administração oral de (PhSe)₂ em camundongos produz um efeito antidepressivo no teste da suspensão da cauda, que não pode ser atribuído a

um aumento de atividade locomotora no teste do rotarod.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS, CAPES e UFSM (FIPE).

¹ Santos F.W.; Oro T.; Zeni G.; Rocha J.B.T.; do Nascimento P.C.; Nogueira C.W. *Toxicol. Lett.* **2004**, 152, 255-263

² Zasso F.B.; Gonçalves C.E.P.; Jung E.A.C.; Araldi D.; Zeni G.; Rocha J.B.T.; Nogueira C.W. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. **2005**, 19, 283-289.

³ Nogueira, C.W.; Rotta L.N.; Perry M.L.; Souza D.O.; Rocha J.B.T. *Brain Research*. **2001**, 906, 157-163.

Avaliação do dietil 2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato sobre parâmetros de stress oxidativo *in vitro* e *ex vivo*.

Daiana S. de Ávila^{1*} (PG), Priscila Gubert¹ (IC), Franciele Guma¹ (IC), Cristiane L. D. Corte¹ (PG), Diego Alves¹ (PG), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. da Rocha¹ (PQ), Félix A. A. Soares¹ (PQ).

*daianasilvadeavila@yahoo.com.br.

¹Universidade Federal de Santa Maria, CCNE, Departamento de Química, Setor de Bioquímica, prédio 18

Palavras Chave: Telúrio, Antioxidantes, dietil 2-fenil-2 telurofenil vinilfosfonato, TBARS

Introdução

Os compostos de organotelúrio são sintetizados desde 1840¹, mas pouco se sabe sobre suas possíveis propriedades farmacológicas. Recentemente, foram descritos propriedades imunomoduladoras para um telurato, o AS 101². Frequentemente, são descritas propriedades antioxidantes destes compostos³. Neste estudo, nós testamos um novo composto de organotelúrio, o dietil 2-fenil-2 telurofenil vinilfosfonato, a fim de avaliar uma possível atividade antioxidante *in vitro* e *ex vivo*.

Para os estudos *in vitro*, foram utilizados homogeneizados de fígado, rim e cérebro de ratos, que foram pré-incubados com diferentes concentrações de dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato (0,4-40µM) e/ou com diferentes indutores de peroxidação lipídica, o Fe⁺² e o nitroprussiato de sódio (SNP) (5µM). Após, a formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi medida espectrofotometricamente⁴. Para os estudos *ex vivo*, camundongos albinos foram tratados i.p. com 0, 30, 50, 75, 100, 250, 350 ou 500µmol/Kg/dia de dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato e sacrificados após 12 dias. Foram medidos os níveis de TBARS e de Vitamina C e a atividade da catalase no cérebro, fígado e rim dos animais.

Resultados e Discussão

In vitro, o dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato diminuiu a formação espontânea de TBARS nos três tecidos testados a partir da concentração de 0,4µM. Já a formação de TBARS induzida por Fe⁺² também foi diminuída significativamente a partir de 0,4µM no cérebro, mas somente a partir de 1µM no fígado e rim (tabela 1). Além do mais, diante do SNP também houve efeito antioxidante, porém apenas a partir da concentração de 2µM nos três tecidos. *Ex vivo*, os níveis de TBARS em rim, fígado e cérebro não foram alterados pelo tratamento com o dietil 2-fenil-2 telurofenil vinilfosfonato. A atividade da catalase não foi alterada em nenhum dos tecidos, assim como os níveis de vitamina C. Esses resultados sugerem que, nas doses administradas,

este composto não tem um efeito pro-oxidante significativo nos tecidos testados, entretanto não foi capaz de mimetizar os dados *in vivo*, uma vez que não diminui os níveis de TBARS formados espontaneamente nos tecidos.

Tabela 1. Efeito do dietil 2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato sobre a produção espontânea de TBARS

	CÉREBRO	FÍGADO	RIM
Fe	100.0	100.0	100.0
Fe+DMSO	96.82 ± 8.1	112.1 ± 4.3	93.13 ± 2.2
Fe+0.4µM	21.83 ± 4.8*	88.84 ± 7.4	55.48 ± 3.0*
Fe+1 µM	14.51 ± 1.7*	72.48±13.9*	40.06 ± 3.0*
Fe+4 µM	5.99 ± 1.5*	44.86 ± 8.6*	25.38 ± 3.9*
Fe+10µM	5.16 ± 1.2*	19.8 ± 3.3*	24.47 ± 3.1*
Fe+40µM	4.79 ± 1.1*	14.21 ± 1.9*	23.17 ± 3.3*

Conclusões

O dietil 2-fenil-2 telurofenil vinilfosfonato demonstrou possuir uma atividade antioxidante *in vitro*. Também mostrou reduzir os níveis de TBARS espontâneo, o que não foi observado *in vivo*. O composto não alterou a atividade da catalase e nem os níveis de vitamina C nos animais testados. Novos estudos são necessários a fim de avaliar se o tratamento com o dietil 2-fenil-2 telurofenil vinilfosfonato pode ser capaz de aumentar a capacidade antioxidante dos animais e assim proteger os animais de danos oxidativos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, UFSM.

¹ Wöhler, F. *Ann Chemistry*, **1840**, 35, 111.

² Sredni, B., Caspi, R.R., Klein, A., Kalechman, Y., Danziger, Y., Bem Ya'akov, M., Tamari, T., Shalit, F., Albeck, M., *Nature* **1987**, 330, 173–176.

³ Andersson, C.-M., Hallberg, A., Brattsand, R., Cotgrave, I.A., Engman, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, **1993**, 2553–2558.

⁴ Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., *Anal. Biochem.* **1979**, 95, 351.

Efeitos de uma dieta suplementada com disseleneto de difenila em ratos diabéticos

Daniele C. Wondracek¹(IC)*, Nilda B. V. Barbosa²(PQ), João B. T. Rocha¹(PQ), Gilson Zeni¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ), *daniele_wondracek@yahoo.com.br

¹Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, Brasil,

²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil.

Palavras Chave: diabetes, disseleneto de difenila, dieta.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma desordem metabólica associada ao aumento da utilização da glicose causada pela alteração na função da insulina¹. O estresse oxidativo resultante de uma condição de hiperglicemia parece estar, pelo menos em parte, envolvido na patogênese do diabetes². Muitos compostos com propriedades antioxidantes e hipoglicêmicas têm sido utilizados com relativo sucesso no controle da hiperglicemia e do estresse oxidativo. A suplementação com formas inorgânicas de selênio, como o selenito e selenato de sódio, são bastante usadas no tratamento de pacientes e de animais com diabetes por exibirem tais propriedades^{3,4}. Entretanto, os efeitos do disseleneto de difenila, em modelos animais de diabetes ainda não foram estudados. O objetivo desse estudo foi investigar os efeitos do consumo de uma dieta suplementada com (PhSe)₂, na concentração de 10 ppm, na peroxidação lipídica, nos parâmetros bioquímicos e nos sistemas de defesas antioxidantes enzimáticas e não-enzimáticas em ratos diabéticos.

Resultados e Discussão

Neste estudo observou-se que a concentração de (PhSe)₂ (10 ppm) não causou efeitos tóxicos aos animais. Um resultado importante foi a evidência de que o consumo da dieta suplementada, desde o desmame até a fase adulta (período de seis meses), protegeu os animais da mortalidade causada pela ação pró-oxidante do agente diabetogênico, a estreptozotocina (STZ) administrada intraperitonealmente (i.p.) na dose de 45 mg/kg, bem como das alterações provocadas nas defesas antioxidantes. A taxa de sobrevivência dos animais tratados com STZ que receberam uma dieta não suplementada foi de 20%. O único parâmetro bioquímico alterado pela STZ foi a alanina aminotransferase (ALT), com um aumento de 70% na sua atividade indicando um dano hepático. O (PhSe)₂ diminuiu a atividade da ALT aos níveis do grupo controle. Nas defesas antioxidantes

não-enzimáticas o (PhSe)₂ causou um aumento nos níveis de vitamina C e de tióis (-SH) nos animais diabéticos e elevou *per se* a concentração de -SH nos tecidos analisados. O diabetes causou uma diminuição nos níveis de vitamina C no fígado, rins e sangue de 20, 10 e 23%, respectivamente. Esses níveis foram restabelecidos no grupo STZ+(PhSe)₂. Com relação as defesas antioxidantes enzimáticas, a STZ causou uma redução na atividade da catalase (CAT) renal, hepática e dos eritrócitos, a qual foi revertida no fígado e nos rins pela suplementação com a dieta. Esses achados intensificam a hipótese de que a ação antioxidante do composto tenha protegido as células β pancreáticas de danos oxidativos, como, por exemplo, da depleção de glutatona (GSH); a qual pode ser causada pela exposição a STZ⁵ e também da metilação de bases específicas do DNA^{6,7}. Nesse contexto torna-se razoável supor que os efeitos antioxidantes do disseleneto de difenila participem deste mecanismo de proteção. Além disso, esse composto teve a capacidade de aumentar as defesas antioxidantes.

Conclusões

Os resultados obtidos nesse trabalho apontam o disseleneto de difenila como um composto de possível valor terapêutico para o tratamento do DM, principalmente devido às suas propriedades antioxidantes e antihiperglicêmicas.

Agradecimentos

FAPERGS, CAPES, CNPq e UFSM (FIPE).

¹Maritim, A. C.; Sandres, R. A.; e Watkins, J. B. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2003**, 17.

²Jain, S. K. e Lim, G. *Free Rad. Bio. Med.* **2001**, 30, 232-237.

³Stapleton, S. R. *CMLS* **2000**, 57, 1874-1879.

⁴Faure, P.; Ramon, O.; Favier, A.; Halimi, S. *Eur. J. Clin. Invest.* **2004**, 7, 475-481.

⁵Oberley, L. W. *Free Rad. Bio. Med.* **1998**, 5, 113-124.

⁶Gille, I.; Schott-Ohly, P.; Friesen, N.; Waide, S. S. I.; Udilova, N.; Nohl, H.; Gleichmann, H. *Pharmacol. Toxicol.* **2002**, 90, 317-326.

⁷Blasiak J.; Sikora A.; Wozniak K.; Drzewoski, J. *Cell Biol. Toxicol.* **2004**, 20, 83-96.

Efeito do disseleneto de difenila, do MK-801 e da guanosina na geração de radicais livres induzida pelo metilmercúrio em fatias de córtex cerebral

Daniel H. Roos* (IC), Robson L. Punte (PG), Matheus M. dos Santos (IC), Gilson Zeni (PQ), Diogo. O. Souza (PQ) João Batista teixeira Rocha (PQ) *danielvarzeano@yahoo.com.br

¹ Departamento. de Química - CCNE, Laboratório de Bioquímica Toxicológica, UFSM, Santa Maria, RS

Palavras chaves: difenildisseleneto, guanosina, metilmercúrio

Introdução

O metilmercúrio (MeHg) é conhecido por provocar dano no sistema nervoso central, sendo que o principal mecanismo de neurotoxicidade atribuído ao MeHg é pelo fato de gerar espécies reativas de oxigênio (ERO)^{1,2}, causar interrupção da homeostase do cálcio intracelular^{3,4,5}, e interferir no transporte intramembrana, especialmente por inibir a captação de glutamato pelo astrócito^{6,7}. Os compostos orgânicos de selênio, tais como o disseleneto de difenila^{8,9}, são conhecidos por ter um alto potencial antioxidante. O MK-801, um antagonista de receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato), neuroprotetor. Entretanto, em altas concentrações o MK-801 é conhecido por ser extremamente neurotóxico. A guanosina é conhecida por aumentar a captação de glutamato pelo astrócito¹⁰. Dessa forma este trabalho tem como objetivo, verificar um possível efeito protetor do disseleneto de difenila, do MK-801 e da guanosina na geração de ERO pelo MeHg. Para tanto, foi determinada a liberação de ERO (H₂O₂) espectrofluorimetricamente usando a dicloro-dihidro-fluoroceína diacetato¹¹.

Resultados e Discussão

O MeHg na concentração de 50 µM não teve efeito significativo na oxidação da DFCDA. Entretanto, o MeHg apresentou um aumento significativo na oxidação da DFCDA, nas concentrações de 100 e 200 µM (144 e 150%, respectivamente), quando comparadas ao controle ($p > 0.05$).

O MK-801 também causou um aumento significativo na oxidação da DFCDA nas concentrações de 300 e 500 µM (140% e 165%, respectivamente), entretanto na concentração de 50 µM o MK-801 reverteu a toxicidade induzida pelo MeHg, para níveis próximos do controle.

O difenil disseleneto (5 µM) não teve efeito *per se*, porém bloqueou o efeito induzido pelo MeHg na oxidação da DFCDA.

A guanosina, também não apresentou efeito significativo *per se*, em nenhuma das concentrações testadas (0,5, 1, 5 e 10 µM,

respectivamente), entretanto em concentrações acima de 1 µM reverteu a toxicidade mediada pelo MeHg para níveis abaixo aos do controle.

Conclusões

Estes resultados demonstram que o disseleneto de difenila, devido a sua atividade antioxidante, pode atenuar a toxicidade induzida pelo metilmercúrio, na geração de espécies reativas de oxigênio. Bem como um possível envolvimento de receptores NMDA na neurotoxicidade atribuída ao MeHg.

Agradecimentos

APOIO FINANCEIRO: FAPERGS, CNPq, CAPES, UFSM (FIPE).

¹ Y.C. Ou, C.C. White, C.M. Krejsa, R.A. Ponce, T.J. Kavanagh, E.M. *Neurotoxicology* **1999** 20, 793–804.

² C. Sanfeliu, J. Sebastia, S.U. Kim, *Neurotoxicology*, **2001** 22317–327.

³ M.F. Denny, W.D. Atchison, *Neurotoxicology*, **1996** 17 47–61.

⁴ M.F. Denny, M.F. Hare, W.D. Atchison, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1993** 122 222–232.

⁵ R.A. Kauppinen, H. Komulainen, H.T. Taipale, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989** 248 1248–1254.

⁶ M. Aschner, Ch.P. Yao, J.W. Allen, K.H. Tan, *Neurochem. Int.* **1999** 37199–206.

⁷ N. Brookes, D.A. Kristt, *J. Neurochem.* **1989** 531228–1237.

⁸ Lehninger, A. L.; Vercesi, A. E.; e Bababunmi, E. A., *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **1978**, 75, 1690.

⁹ Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni G.; Nogueira, C. W.; e Rocha, J. B. T., *Environ. Res.* **2004**, 94, 276.

¹⁰ Frizzo, M.E.S., Lara, D.R., Dahm, K.C.S., Prokopiuk, A.J., Swanson, R. Souza, D.O., *NeuroReport*, (2001) 1294 1–3.

¹¹ Maciel, E. N.; Vercesi, A. E.; e Castilho, R. F., *J. Neurochem.* **2001**, 79, 1237.

Oxidação de cisteína por compostos de selênio e telúrio.

Viviane P.P. Schiar¹ (PG), Danúbia B. dos Santos¹ (IC); Márcio W. Paixão¹ (PG), Antônio L. Braga¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ), João B.T. da Rocha¹ (PQ). *vivianeschiar@pop.com.br.

¹Departamento de Química, CCNE, UFSM, RS.

Palavras Chave: cisteína, oxidação.

Introdução

Pesquisa demonstrou que efeitos neuronais de disseleneto de difenila e ditelureto de difenila podem ocorrer devido a uma mudança no equilíbrio tiol-dissulfeto de receptores glutamatérgicos, sugerindo que as propriedades toxicológicas destes compostos estão relacionadas com a oxidação de grupos -SH.¹ Um estudo feito anteriormente relatou que o ebselen, um organoselênio, induziu indiretamente a apoptose em células humanas, por meio da depleção de tióis, devido a oxidação direta da glutatona reduzida pelo seu metabólito selenóxido.² Na presente investigação, examinou-se o efeito oxidante de compostos de selênio e telúrio em cisteína.

Resultados e Discussão

A ANOVA dos níveis de oxidação da cisteína apresentou para os compostos da fig1a: (S)-*terc*-butil 1-diseleneto-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (1); (S)-*terc*-butil 1-diseleneto-3-metilbutan-2-ylcarbamate (2); selenito de sódio (3), dióxido de selênio (4) ($p < 0.001$) e para os compostos da fig 1b: disseleneto de difenila (5); ditelureto de difenila (6); seleneto de difenila (7); telureto de difenila (8) ($p < 0.01$); a oxidação aumentou com o tempo ($p < 0.001$) nas duas figuras. Os compostos inorgânicos 3 e 4 (fig.1a) apresentaram um efeito oxidante maior do que os compostos orgânicos testados.

A taxa de oxidação foi avaliada em diferentes tempos (0, 15, 30 e 60 min). Os dados estão representados pela média \pm D.P. para $n=3$ em experimentos independentes. (ANOVA/ MANOVA, com o tempo como medida repetida -SNK - STATISTIC).

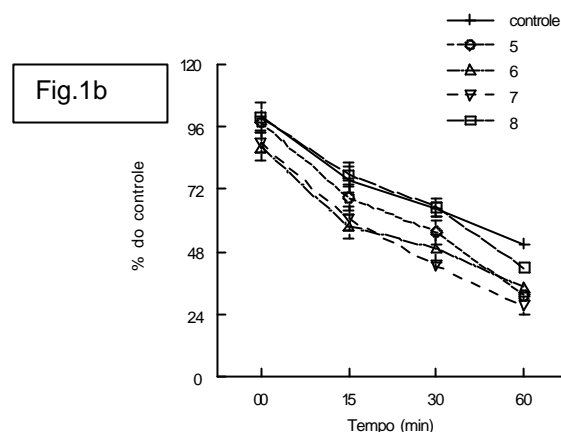
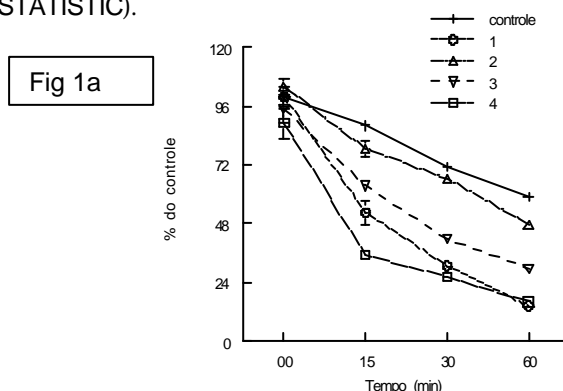


Figura 1a e 1b. Efeito de calcogênios na taxa de oxidação da cisteína.

Conclusões

Após 60 minutos todos os compostos de selênio e telúrio apresentaram efeito oxidante sobre a cisteína.

Agradecimentos

FAPERGS, CAPES, CNPQ, UFSM.

¹ Nogueira, C.W.; Rotta, L.N.; Perri, M.L.; Souza, D.O., Rocha, J.B.T. *Brain Res.* **2001**, 906, 157.

² Akerboom, T.P.M.; Sies, H.; Ziegler, D.M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 316, 220.

O aumento da fragilidade osmótica em eritrócitos humanos com adição de compostos organocalcogênicos

Danúbia B. dos Santos^{1*} (IC), Viviane P. P. Schiar¹ (PG), Fabrício Vargas¹ (PG), Márcio W. Paixão¹(PG), Cristina W. Nogueira¹(PQ), Gilson Zeni ¹(PQ), João B. T. Rocha¹ (PQ), Tatiana Emanuelli²(PQ)

*danubiabonfanti@bol.com.br

¹ Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. ² Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, CCR, UFSM, Santa Maria, RS.

Palavras Chave: Fragilidade osmótica, eritrócitos, organocalcogênicos.

Introdução

Selênio e telúrio são elementos calcogênicos que compartilham algumas características químicas semelhantes. O selênio é um elemento de traço essencial. Compostos de organoselênio têm sido considerados agentes de potencial terapêutico no combate ao câncer e neuroprotetor. Semelhantemente ao selênio, o telúrio inorgânico é tóxico a espécies de mamíferos. O telúrio não possui nenhuma função biológica reconhecida¹, mas é usado em indústrias em produção de aço e na produção de gasolina como um aditivo antidetonante. A simplicidade, disponibilidade e facilidade de isolamento fazem a membrana do eritrócito como um modelo excelente para estudos de membrana. A integridade das células vermelhas do sangue pode ser determinada medindo as mudanças na fragilidade osmótica em eritrócitos². A fragilidade osmótica de células vermelha do sangue relaciona à habilidade de sua membrana para manter sua integridade estrutural quando exposta a uma tensão osmótica. O teste de fragilidade osmótica tem sido estudado em diversos animais domésticos³ e sabe-se que mudanças na fragilidade osmótica ocorrem em algumas doenças hematológicas.

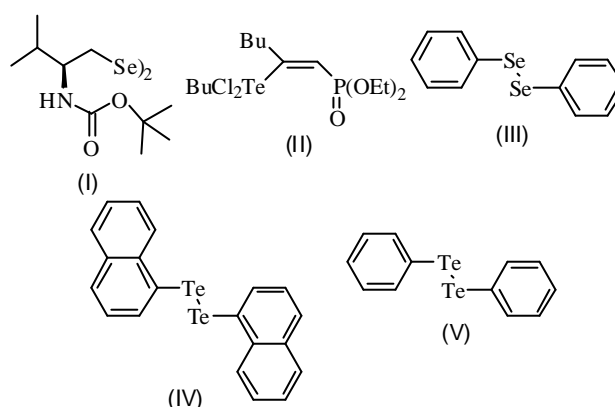
Resultados e Discussão

Através dos resultados, observou-se um aumento na fragilidade osmótica de células vermelhas do sangue expostas a organocalcogênicos. O composto (S)-terc-butil-1-disseleneto-3-metilbutan-2-ilcabama (I), obteve um aumento na fragilidade osmótica nas concentrações de 50µM, 75 µM e 100 µM em NaCl 0,50%, quando comparado ao controle; diorganotelúrio dicloro fosfanato (II), obteve um aumento na fragilidade osmótica nas concentrações de 75 µM e 100 µM em NaCl 0,55% e 0,60% comparado ao controle; difenil disseleneto (III), obteve um aumento na fragilidade osmótica nas concentrações de 50µM, 75 µM e 100 µM em NaCl 0,55%, 0,60% e 0,90% comparado ao controle;

dinaftil ditelureto (IV), obteve um aumento na fragilidade osmótica nas concentrações de 50µM, 75µM e 100 µM em NaCl 0,60% e 0,90%

comparado ao controle; difenil ditelureto (V), obteve um aumento na fragilidade osmótica nas concentrações de 50µM, 75 µM e 100 µM em NaCl 0,55%, 0,60% e 0,90% quando comparado ao controle ($p < 0,05$).

Figura 1. Estruturas dos organocalcogênicos.



Conclusões

Sendo analisados os resultados, observou-se um aumento significativo na fragilidade osmótica dos eritrócitos humanos com a adição dos compostos organocalcogênicos de selênio e de telúrio, indicando assim seus efeitos tóxicos.

Agradecimentos

CNPq e UFSM.

¹Chasteen, T. G. and Bentley, R., **2003**. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants. *Chemical Reviews*. 103, 1–25.

² Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* **2000**;71:197S– 201S.

³JAFFE, P. (**1960**). Differences in numbers of erythrocytes between inbred lines of chickens. *Nature* 186, 978–9.

Ditelureto de difenila não altera a coordenação motora em ratos jovens

Eluza C. Stangherlin¹ (PG), Alexandre M. Favero¹ (PG), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira^{1*} (PQ). *criswn@quimica.ufsm.br

¹Departamento de Química – Laboratório de Bioquímica Toxicológica – UFSM – 97105-900 – Santa Maria – RS – Brasil. Fax: 55 3220 8978; Tel.: 55 3220 8140

Palavras Chave: organotelúrio, rotarod, filhote.

Introdução

O cérebro de roedores apresenta estágios de desenvolvimento rápido após o nascimento do animal, caracterizado por uma intensa síntese de DNA e proteínas¹. De particular importância, o cérebro é sensível à ação de fatores externos que possam alterar o desenvolvimento normal durante essas fases iniciais de crescimento cerebral². O telúrio inorgânico é usado na indústria da borracha, em metalúrgicas e indústria de equipamentos eletrônicos³. Já formas orgânicas de telúrio são usadas como intermediários em reações de síntese orgânica⁴. Sendo assim, existe o risco de exposição humana de forma ocupacional e ambiental a esse elemento. Uma vez que não existem dados na literatura a respeito dos efeitos comportamentais da exposição ao ditelureto de difenila durante os primeiros períodos de desenvolvimento pós-natal, o presente trabalho foi conduzido para determinar os efeitos da administração desse composto em ratas mães na performance comportamental da sua prole. Foram realizados testes de avaliação da coordenação motora em filhotes de ratos usando as tarefas do rotarod e coat-hanger.

Resultados e Discussão

Em relação ao teste do coat-hanger, a ANOVA de duas vias (2 tratamentos x 2 tentativas) para MT-1, MT-2 e MT-3 demonstrou não haver efeito significativo dos tratamentos ou das tentativas. As interações também não foram significativas. ANOVA de duas vias para a latência antes da queda (MT-4) revelou um significativo efeito do tratamento com telúrio ($F(1,17) = 4,7$ $p < 0.05$). O teste de post-hoc indicou que as latências antes da queda para o grupo que recebeu telúrio foram significativamente maiores somente na primeira tentativa ($F(1,17) = 4,59$ $p < 0.05$). O número de segmentos atravessados nesse aparelho foi similar em todos os grupos ($p > 0.10$). O comportamento dos animais no teste do rotarod foi analisado separadamente para cada dia. Em relação ao número de animais que caíram, a ANOVA de duas vias (controle ou ditelureto de difenila) x 2 tentativas para o primeiro dia revelou um significativo efeito das tentativas ($F(1,17) = 50,12$ $p < 0.000$). Para o segundo

dia, a ANOVA indicou um significativo efeito das tentativas ($F(1,17) = 4,56$ $p < 0.047$). No primeiro dia, a ANOVA de duas vias para a latência para a primeira queda revelou somente um efeito significativo das tentativas ($F(1,17) = 57,05$ $p < 0.000$). Os animais de ambos os grupos aumentaram as latências para a primeira queda na segunda tentativa. Um resultado similar foi obtido no segundo dia. A ANOVA indicou um significativo efeito das tentativas ($F(1,17) = 5,88$ $p < 0.027$). No primeiro dia, a ANOVA de duas vias para o número de quedas no teste do rotarod revelou somente um efeito significativo das tentativas ($F(1,17) = 20,77$ $p < 0.000$) e os animais de ambos os grupos diminuíram o número de quedas na segunda tentativa. No segundo dia, a ANOVA não observou efeitos significantes ($p > 0.10$). Neste estudo, foi avaliada a coordenação motora dos animais. No teste do rotarod, o grupo tratado com telúrio demonstrou comportamento similar ao do grupo controle, o que não foi observado no teste do coat-hanger. De fato, os filhotes expostos ao telúrio apresentaram um aumento nas latências antes da queda neste teste. Esse tipo de alteração tem sido relacionado com disfunções cerebelares. Apesar disso, esses resultados indicam que os filhotes expostos ao ditelureto de difenila, não apresentaram prejuízos maiores na coordenação motora.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstraram que não existe diferença na coordenação motora dos filhotes expostos ao ditelureto de difenila em relação aos animais controle, no teste do rotarod. No teste do coat-hanger, foi observada uma alteração comportamental inexpressiva, confirmando que o ditelureto de difenila não é tóxico no protocolo experimental utilizado.

Agradecimentos

Pelo apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS, UFSM (FIPE).

¹ Gottlieb, A., Keydar, I., Epstein, H.T. *Neonato*. **1977**, 32, 166-176.

² Annau, Z., Cuomo, V. *Toxicology*. **1988**, 49, 219-225.

³ Fairhill, L.T., *Tellurium*. Hafner Publishing Co, New York & London. **1969**, pp 20.

⁴ Zeni, G., Braga, A.L., Stefani, H.A. *Accounts Chem. Res.* **2003**, 10, 731-738.

Ditelureto de difenila inibe a captação de [³H]glutamato em sinaptossomas de ratos jovens, *in vitro*

Eluza C. Stangherlin¹ (PG), Ana P. Ardais¹ (IC), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira^{1*} (PQ). *criswn@quimica.ufsm.br

¹Departamento de Química – Laboratório de Bioquímica Toxicológica – UFSM – 97105-900 – Santa Maria – RS – Brasil. Fax: 55 3220 8978; Tel.: 55 3220 8140

Palavras Chave: organotelúrio, glutamato, rato.

Introdução

O elemento telúrio é encontrado em relativamente grandes quantidades no corpo humano, cerca de 600 mg¹, quando comparado com outros elementos traços. Entretanto, até o momento, não foram descritas funções biológicas para o telúrio. Esse elemento existe naturalmente, mas é comumente encontrado como um subproduto do refinamento eletrolítico do cobre, na vulcanização da borracha e em ligas de cobre, chumbo e bronze². Além disso, formas orgânicas de telúrio são usadas como importantes intermediários em reações de síntese orgânica³. O dimetil telúrio, um importante composto formado a partir de telúrio inorgânico pelo metabolismo de mamíferos, tem sido relatado como um indutor de neuropatia periférica em ratos⁴. Sabendo que os compostos orgânicos de telúrio podem ter ação neurotóxica, o objetivo desse estudo foi investigar o possível envolvimento do sistema glutamatérgico na neurotoxicidade induzida pelo ditelureto de difenila, já que esse sistema de neurotransmissão é importante para a transdução de sinal e para a função neural. Esse estudo foi realizado *in vitro*, utilizando cérebro de ratos jovens (com 30 dias de idade).

Resultados e Discussão

O ditelureto de difenila, na concentração de 100 µM inibiu significativamente a captação de [³H]glutamato em sinaptossomas (7,13 ± 1,17 pmol glu captado/mg proteína/ min) quando comparado com o controle (14,0 ± 0,08 pmol glu captado/mg proteína/ min). Na concentração de 10 µM, não houve diferença significativa entre os grupos (Fig.1).

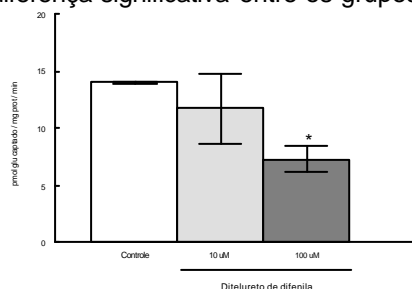


Figura 1. Efeito do ditelureto de difenila na captação de [³H]glutamato em sinaptossomas de ratos jovens, *in vitro*. *p<0,05.

Em contraste, o ditelureto de difenila não alterou a liberação de [³H]glutamato pelos sinaptossomas quando comparado com o controle, em nenhuma das duas concentrações testadas (Fig. 2).

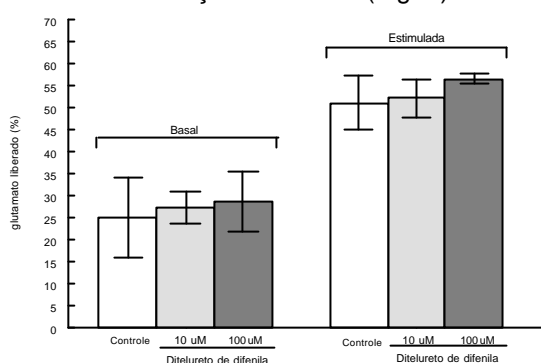


Figura 2. Efeito do ditelureto de difenila na liberação basal e estimulada de [³H]glutamato em sinaptossomas de ratos jovens, *in vitro*.

Os resultados obtidos sugerem que o ditelureto de difenila pode exercer seu efeito neurotóxico por inibir a captação de glutamato. Esse evento, entre outros, pode proporcionar um aumento de glutamato na fenda sináptica. A possível super estimulação dos receptores glutamatérgicos faz com que a neurotransmissão excitatória, mediada pelo sistema glutamatérgico, seja exacerbada, e por isso, possa promover eventos excitotóxicos.

Conclusões

O ditelureto de difenila inibe a captação de glutamato *in vitro*. A alteração na captação de glutamato pode ser um possível mecanismo para explicar a neurotoxicidade induzida por este composto em ratos.

Agradecimentos

Pelo apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS, UFSM (FIPE).

¹ Schroeder, H.A., Buckman, J., Balassa, J.J. *J Chronic. Dis.* **1967**, 20 147-161.

² Yarema, M.C., Curry, S.C. *Pediatrics* **2005**, 116, 319-321.

³ Zeni, G., Braga, A.L., Stefani, H.A. *Accounts Chem. Res.* **2003**, 10, 731-738.

⁴ Goodrum, J.F. *Neurochem. Res.* **1998**, 23, 1313-1319.

Calcogenetos mistos com potencial antioxidante

Gabriele Dadalt¹(IC)*, Caroline Schneider¹(PD), Vanessa C. Borges¹(PD), Lucielli Savegnago¹(PD), João B. T. Rocha¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ) *gabrieleds@mail.ufsm.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: selênio, antioxidantes, peroxidação lipídica.

Introdução

O estresse oxidativo é caracterizado por um significativo aumento na concentração espécies intracelulares que oxidam-se facilmente, como as espécies reativas ao oxigênio (ERO) e é, muitas vezes, acompanhado pela perda da capacidade de defesa antioxidante do organismo¹. Muitas doenças e processos degenerativos podem ser associados com o aumento das ERO, entre elas, inflamação, mutagênese, câncer, demência e envelhecimento². Assim, compostos antioxidantes efetivos capazes de neutralizar o estresse oxidativo tornam-se, portanto, cada vez mais importantes na prevenção e terapia de doenças. De fato, uma variedade de compostos orgânicos de selênio com potencial atividade antioxidante, incluindo análogos do ebselen, benzoselenazolinonas, disselenetos de diarila, selenamidas e derivados relacionados, têm sido reportados^{3,4,5,6}. Portanto, o objetivo desse trabalho foi analisar o efeito dos compostos fenil(fenilselênio)sulfeto (composto **a**) e 2-clorofenil(fenilselênio)sulfeto (composto **b**) na peroxidação lipídica, *in vitro*, usando fígado de camundongos para a avaliação.

Resultados e Discussão

O ensaio foi realizado pelo método de Ohkawa e col. (1979)⁷. FeCl₂ e EDTA foram usados como indutores da peroxidação lipídica. O composto **a** inibiu a peroxidação lipídica a partir da concentração de 200 µM (Fig. 1). Porém, o composto **b** inibiu a peroxidação lipídica a partir da concentração de 100 µM (Fig. 2). Com isso, a partir da análise dos resultados obtidos, foi possível constatar que o composto **b**, com maior efeito antioxidante, possui um substituinte retirador de elétrons na posição orto em seu anel aromático. Savegnago e col. (2006)⁸ já mencionaram que derivados de alquenos bis e tris-selenetos que possuíam um substituinte Cl em seu anel aromático eram mais potentes antioxidantes.

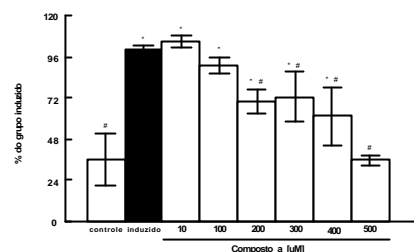


Figura 1. Efeito do composto **a** na peroxidação lipídica. *Diferente significativamente do controle. #Diferente significativamente do induzido.

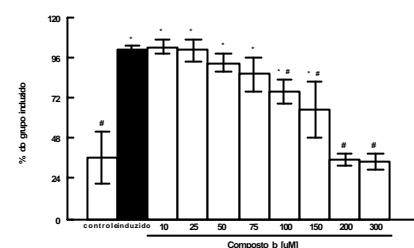


Figura 2. Efeito do composto **b** na peroxidação lipídica. *Diferente significativamente do controle. #Diferente significativamente do induzido.

Conclusões

A partir desses resultados, foi possível constatar o efeito na peroxidação lipídica dos compostos fenil(fenilselênio)sulfeto e 2-clorofenil(fenilselênio)sulfeto e seu potencial antioxidante. Porém, mais estudos são necessários a fim de nos aprofundarmos nas propriedades farmacológicas desses compostos.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS e UFSM.

- ¹ Arteel, G. E.; Sies, H. *Environ. Tox. Pharmacol.* **2001**, *10*, 153-158.
- ² Ren, X.; Yang, L.; Liu, J.; Su, D.; You, D.; Liu, C.; Zhang, K.; Luo, G.; Mu, Y.; Yna, G.; Shen, J. *Arch. Biochem. Bioph.* **2001**, *25*, 250.
- ³ Sies, H. *Free Radic. Biol. Med.* **1993**, *14*, 313-323.
- ⁴ Yamaguchi, T.; Sano, K.; Takakura, K.; Saito, I.; Shinohara, Y.; Asano, T.; Yasuhara, H. *Stroke* **1998**, *29*, 12-17.
- ⁵ Saito, I.; Asano, T.; Sano, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Yoshimoto, T.; Kikuchi, H.; Ohta, T.; Ishibashi, Y. *Neurosurgery* **1998**, *42*, 269-277.
- ⁶ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem., Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.
- ⁷ Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. *Anal Biochem.* **1979**, *95*, 351-358.
- ⁸ Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C.; Santos, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **2006**, *83*, 221-229.

Alterações Hematológicas e Bioquímicas Induzidas por Ditelureto de Difenila em Ratos.

Gabriele Dadalt¹ (IC)*, Vanessa C. Borges¹ (PD), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ).

*gabrieleds@mail.ufsm.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Ditelureto de difenila, telúrio, toxicidade.

Introdução

Atualmente, a química de compostos orgânicos de telúrio tem desenvolvido alternativas vantajosas para algumas operações sintéticas. O composto orgânico de telúrio, ditelureto de difenila, tem sido reportado como extremamente tóxico em roedores e neurotóxico em camundongos após sua exposição aguda ou prolongada^{1,2,3}. Trabalhos do nosso grupo demonstraram que esse composto causa toxicidade renal e hepática quando administrado em baixas doses em roedores³. Esse composto inibe a atividade de algumas enzimas que contém grupos tiois, como a δ -aminolevulinato desidratase^{4,5} e a Na^+ , K^+ -ATPase⁶. O presente estudo teve como objetivo verificar a toxicidade do ditelureto de difenila sobre alguns parâmetros bioquímicos, hematológicos e antioxidantes em ratos.

Resultados e Discussão

O ditelureto de difenila foi administrado diariamente em ratos, por via subcutânea, com uma única dose correspondente a 1/9 (0.1 $\mu\text{mol/kg}$ -**Grupo 1**), 1/6 (0.15 $\mu\text{mol/kg}$ - **Grupo 2**) e 1/3 (0.3 $\mu\text{mol/kg}$ - **Grupo 3**) da DL_{50} ³ por 7 dias. Todos os grupos foram sacrificados após a última injeção do composto. As amostras sanguíneas e os tecidos (rim e fígado) foram coletados para posteriores dosagens. A administração de 1/3, 1/6 e 1/9 de ditelureto de difenila causaram 0, 50 e 100% de sobrevivência em ratos, respectivamente. Houve redução do peso corporal apenas nos ratos que receberam a maior dose de ditelureto de difenila (**Grupo 2**). Os animais tratados com 0.1 $\mu\text{mol/kg}$ de ditelureto de difenila apresentaram aumento na atividade da AST (aspartato aminotransferase) e um decréscimo nos níveis de triglicerídeos e GSH (glutathione reduzida). Na maior dose **Grupo 2**, o ditelureto de difenila aumentou a atividade da AST e os níveis de uréia e creatinina, demonstrando toxicidade hepática e renal. Em contraste, houve diminuição da atividade

da δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D) renal. Os marcadores de estresse oxidativo, como os níveis de peroxidação lipídica, ácido ascórbico e a atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) não foram alterados após a administração de ditelureto de difenila. O ditelureto de difenila causou, em todas as doses testadas, um aumento na contagem de leucócitos. Esses resultados podem indicar uma ativação do sistema de defesa do animal ou do sistema imune. Entretanto, a contagem de eritrócitos, conteúdo de hemoglobina e hematócrito não foi alterada após o tratamento.

Conclusões

Portanto, o presente estudo demonstrou que a administração subcutânea de ditelureto de difenila causou significantes alterações nos parâmetros toxicológicos e hematológicos em ratos.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS e UFSM.

¹ Maciel, E.N., Bolzan, R.C., Braga, A.L., Rocha, J.B.T. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2000**, *14*, 310-317.

² Nogueira, C.W., Rotta, L.N., Perry, M.L., Souza, D.O., Rocha, J.B.T. *Brain Res.* **2001** *906*, 157-163.

³ Meotti, F.C., Borges, V.C., Zeni, G., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W. *Toxicol. Lett.* **2003**, *143*, 9-16.

⁴ Barbosa, N.B.V., Rocha, J.B.T., Zeni, G., Emanuelli, T., Beque, M.C., Braga, A.L. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1998**, *149*, 243-253.

⁵ Nogueira, C.W., Borges, V.C., Zeni, G., Rocha, J.B.T. *Toxicology* **2003**, *191*, 169-179.

⁶ Borges, V.C., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W. *Toxicology* **2005**, *215*, 191-197.

Efeito do Difenil Disseleneto na susceptibilidade à oxidação da LDL e de soro humanos por CuSO₄

Rafael de L. Portella*¹ (IC), Andreza F. de Bem¹ (PG), Luciele Milani¹ (IC), Aline E. Dockhorn¹(PG), Gilson Zeni² (PQ), João B. T. da Rocha² (PQ) *interportella@yahoo.com.br

¹Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

²Departamento de Química; Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

Palavras Chave: Difenil Disseleneto, lipoproteína de baixa densidade (LDL), estresse oxidativo.

Introdução

A modificação oxidativa da LDL tem um papel crucial em várias patologias ligadas ao coração, entre elas a aterosclerose. Desta forma, o uso de antioxidantes pode impedir estes processos. A oxidação mediada por íons Cu²⁺ é usada frequentemente para avaliar a susceptibilidade da LDL à oxidação¹.

O selênio é um componente essencial do sítio ativo de várias enzimas, entre elas a glutathione peroxidase, que catalisam reações essenciais para a proteção dos componentes celulares contra danos oxidativos². O Difenil Disseleneto é um composto orgânico de selênio, que apresenta uma atividade mimética a glutathione peroxidase, podendo exercer um papel importante na prevenção do estresse oxidativo³.

O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade de diferentes concentrações do Difenil Disseleneto na proteção da oxidação da LDL e do soro “in vitro” mediado pelo CuSO₄.

Resultados e Discussão

Um dos processos de modificação da LDL é sua oxidação, a qual pode ser medida através do aumento da absorção em 234nm, resultante da formação de dienos conjugados associados a peroxidação lipídica. Desse modo, uma prolongação da fase lag (tempo até um rápido aumento da formação de dienos conjugados) indica a maior capacidade antioxidante da substância investigada.

Nossos resultados demonstram que o Difenil Disseleneto apresenta uma boa atividade antioxidante durante a oxidação da LDL por CuSO₄ (1,6µM e 10µM) in vitro, aumentando o tempo da fase lag durante a oxidação da LDL. A atividade protetora do Difenil Disseleneto nas LDLs, também foi demonstrada através da redução da formação de MDA medida por TBARS. A atividade antioxidante do Difenil Disseleneto foi concentração dependente.

O composto foi também capaz de reduzir a oxidação do soro humano por CuSO₄ (100uM), de 11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS

maneira concentração dependente, indicado pela redução na formação de MDA. Em paralelo a este ensaio, o composto reduziu a concentração de glutathione presente no soro, indicando que o provável mecanismo de ação do Difenil Disseleneto neste modelo foi através de sua atividade mimética à glutathione peroxidase.

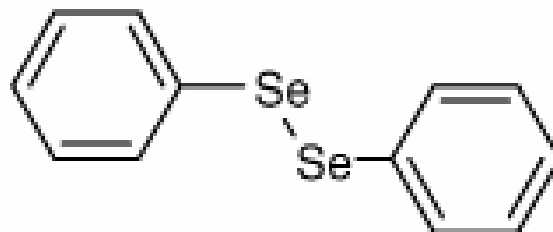


Figura 1. Estrutura do Difenil Disseleneto

Conclusões

Através destes ensaios, pode-se perceber que o Difenil Disseleneto tem uma possível atividade mimética da glutathione peroxidase, indicado pelo consumo de GSH e pela prevenção da oxidação do soro e da LDL indicado com a diminuição da fase lag na formação de dienos conjugados e a redução da formação de MDA.

Agradecimentos

Apoio: CAPES, CNPq, FAPERGS, UFSM.

¹ Esterbauer, H.; Gebicki J.; Phul, H. et al. (1992) The role of lipid peroxidation and antioxidants in the oxidative modification of LDL. **Free Rad Biol Med.** 13:341-390.

² Flohe, L., Gunzler, W.A., Shock, H.H. (1973) Glutathione peroxidase: a selenium enzyme, **FEBS Lett.** 32, 32-134.

³ Nogueira C W.; Zeni G.; Rocha J.B.T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology **Chem Rev.** 104, 6255-85, 2004.

Envolvimento da rota L-arginina- óxido nítrico e do sistema glutamatérgico no efeito antidepressivo causado pelo disseleneto de difenila

Larissa G. Pinto^{1*}(IC), Cristiano R. Jesse¹(IC), Lucielli Savegnago¹(PG), João B. T. Rocha¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ), Gilson Zeni ¹ (PQ). *larissagp@terra.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil

Palavras Chave: Selênio, Antidepressivo, glutamato.

Introdução

Os compostos orgânicos de selênio têm sido alvo de interesse e de estudo, pois possuem síntese química muito simples e várias atividades farmacológicas^{1,5}. Estudos recentes do nosso grupo de pesquisa demonstraram que o disseleneto de difenila (PhSe)₂ apresenta maior atividade em mimetizar a enzima glutathione peroxidase e menor toxicidade quando comparado ao ebselen, um outro composto orgânico de selênio^{1,2}. Além disso, foi demonstrado que o (PhSe)₂ possui atividade neuroprotetora e antiinflamatória^{1,3,4}. Vários experimentos do nosso grupo demonstraram recentemente, que o (PhSe)₂ possui ação antidepressiva e ansiolítica em camundongos quando administrado pela via oral. Baseado nessas considerações o presente estudo visa investigar se as vias L-arginina-óxido nítrico e glutamatérgica estão envolvidas no efeito antidepressivo do composto no teste de suspensão da cauda (TSC).

Resultados e Discussão

Para elucidar o envolvimento da rota L-arginina- óxido nítrico no efeito antidepressivo do (PhSe)₂ os camundongos foram pré-tratados com L-arginina (750 mg/kg, ip, precursora do óxido nítrico) 30 min antes de receberem o tratamento com (PhSe)₂ (5 mg/kg, vo). Após 30 min da administração do (PhSe)₂ foi realizado o TSC, e o tempo de imobilidade foi cronometrado por 6 min. Os resultados obtidos mostraram que o (PhSe)₂ diminui o tempo de imobilidade e, que a L-arginina reverteu esse efeito, demonstrando que a rota L-arginina- óxido nítrico está envolvida no efeito antidepressivo produzido pelo (PhSe)₂.

Para estudar o envolvimento do sistema glutamatérgico no efeito antidepressivo ocasionado pelo (PhSe)₂, os camundongos foram pré-tratados com ácido ascórbico (100mg/kg, ip) e GMP (100 mg/kg, i.p) 30 min antes do tratamento com (PhSe)₂ (5 mg/kg, vo) e após 30 min do tratamento com (PhSe)₂ foi realizado o TSC. Os resultados

mostraram que o sistema glutamatérgico, pelo menos em parte, está envolvido no efeito antidepressivo causado pelo (PhSe)₂, pois o ácido ascórbico e o GMP revertem o efeito do (PhSe)₂ em diminuir o tempo de imobilidade no TSC. O ácido ascórbico é um neuromodulador no cérebro, o qual altera o sítio redox no receptor NMDA, assim bloqueando a sua função. Existem relatos na literatura que compostos que reduzem a ativação de receptores NMDA possuem ação antidepressiva⁷, desse modo é possível afirmar que este é mais um mecanismo de ação pelo qual o (PhSe)₂ está atuando. O GMP é um nucleotídeo conhecido por bloquear somente a ação de NMDA⁶. Assim foi demonstrado que o sistema glutamatérgico está envolvido, sendo um dos mecanismos de ação pelo qual o (PhSe)₂ age, pois ocorre um bloqueio dos receptores NMDA.

Conclusões

Os resultados deste trabalho indicaram que tanto a via L-arginina-óxido nítrico como o sistema glutamatérgico estão envolvidos, pelo menos em parte, no efeito antidepressivo do (PhSe)₂.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹Nogueira, C. W.; Zeni, G. e Rocha, J. B. T. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.

² Meotti, F. C.; Stangherlin, E.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. e Rocha, J. B. T. *Environ Res.* **2004**, *94*, 276-282.

³ Ghisleni, G.; Porciúncula, L. O.; Cimarosti, H.; Rocha, J. B. T. e Souza, D. O. *Brain Res.* **2003**, *986*, 196-199.

⁴ Nogueira, C. W.; Meotti, F. C.; Curte, E.; Pilissão C, Zeni G, Rocha JBT. *Toxicology.* **2003**, *183*, 29-37.

⁵ Zasso, F.B.; Gonçalves, C. E. P.; Jung, E. A. C.; Araldi, D.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. e Nogueira, C. W. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* **2005**, *19*, 283-289.

⁶ Eckeli, L.A.; Dach, F. e Rodrigues, A. L. S. *NeuroReport* **2000**, *11*, 839-843.

⁷ Gozlan, H.; Ben-Ari, Y. *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 368-374.

Envolvimento do sistema adrenérgico no efeito antidepressivo causado pelo disseleneto de difenila

Larissa G. Pinto ¹ * (IC), Cristiano R. Jesse ¹ (IC), Lucielli Savegnago ¹ (PG), João B. T. Rocha ¹ (PQ), Cristina W. Nogueira ¹ (PQ), Gilson Zeni ¹ (PQ) *larissagp@terra.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil

Palavras Chave: Selênio, antidepressivo, adrenérgico.

Introdução

O disseleneto de difenila (PhSe)₂ é um composto orgânico de selênio que possui atividade antinociceptiva e antiinflamatória em camundongos e ratos ¹. Um dos mecanismos responsáveis pelo efeito antinociceptivo e antiinflamatório do (PhSe)₂ é, pelo menos em parte, devido a modulação do sistema adrenérgico e não pela via opióide ².

Além dessas propriedades farmacológicas, nós demonstramos que o (PhSe)₂ apresenta ação antidepressiva no teste de suspensão da cauda e no teste do nado forçado.

Desse modo, este trabalho tem como objetivo elucidar o possível mecanismo de ação pelo qual o (PhSe)₂ exerce este efeito antidepressivo no teste de suspensão da cauda (TSC).

Resultados e Discussão

Os camundongos foram pré-tratados com Naloxona (um antagonista opióide não seletivo, na dose de 1mg/kg, pela via intraperitoneal, ip) 15 min antes do tratamento com (PhSe)₂ (5mg/Kg, administrado pela via oral, vo, dose com efeito antidepressivo no TSC). Após 30 min do tratamento com (PhSe)₂, os animais foram avaliados no TSC durante 6 min e o tempo que o animal permaneceu imóvel foi cronometrado.

Os resultados demonstraram que a naloxona não reverteu a diminuição no tempo de imobilidade ocasionado pelo (PhSe)₂, sugerindo que o sistema opióide não está envolvido com o efeito antidepressivo produzido pelo composto.

Para investigar se o sistema adrenérgico está envolvido no efeito antidepressivo ocasionado pelo (PhSe)₂, os animais foram pré-tratados com yohimbina (um antagonista α₂-adrenérgico, na dose de 1mg/kg, ip) 30 min antes do tratamento com (PhSe)₂ (5 mg/kg, vo). Após 30 min da administração do (PhSe)₂ os animais foram avaliados no TSC durante 6 min e o tempo que o animal permaneceu imóvel foi cronometrado.

Os resultados demonstraram que o pré-tratamento com yohimbina reverteu a diminuição no tempo de imobilidade causado pelo (PhSe)₂. Através disso,

sugere-se que o sistema adrenérgico está envolvido no efeito antidepressivo causado pelo (PhSe)₂.

Conclusões

Os resultados do presente estudo demonstraram que a ação antidepressiva do (PhSe)₂ pode ser mediada, pelo menos em parte, pelo sistema adrenérgico mas não pelo opióide. Dessa forma mais estudos são necessários para melhor elucidar se outros sistemas estão envolvidos neste efeito antidepressivo do (PhSe)₂.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹ Nogueira, C.W.; Quinhones, E.B.; Jung, E.A.C.; Zeni, G. e Rocha, J.B.T. *Inflam. Res.* **2003**, 52, 56-63.

² Zasso, F.B.; Gonçalves, C. E. P.; Jung, E. A. C.; Araldi, D.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. e Nogueira, C. W. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. **2005**, 19, 283-289.

Envolvimento dos receptores NMDA e da via da NOS no efeito do disseleneto de difenila em modelo de depressão em camundongos

Lucieli Savegnago^{1*}(PG), Larissa G Pinto¹(IC), Cristiano R Jesse¹ (IC), João B T. Rocha¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ), Gilson Zeni¹(PQ). *luciellisavegnago@yahoo.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil

Palavras Chave: selênio, depressão, receptores NMDA.

Introdução

Os compostos orgânicos de selênio apresentam importantes propriedades farmacológicas. Dados do nosso grupo demonstraram que o disseleneto de difenila possui efeito antioxidante, antinociceptivo e antiinflamatório^{1,2,3}.

Além dessas propriedades farmacológicas, o nosso grupo recentemente demonstrou que o (PhSe)₂ possui efeito antidepressivo no teste de suspensão da cauda (TSC) e no teste do nado forçado (TNF). Nesse estudo foi observado que a administração do (PhSe)₂ em diferentes doses pela via oral, diminui o tempo de imobilidade em ambos os testes nas doses de 5-100mg/kg, mas nas doses de 0,1 e 1 mg/Kg não apresentou efeito.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é avaliar se o efeito antidepressivo do (PhSe)₂ é mediado pelo bloqueio de receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e a modulação da atividade da óxido nítrico sintase (NOS).

Resultados e Discussão

Os camundongos receberam uma dose de (PhSe)₂ (0,1 mg/Kg, pela via oral) que é sub-efetiva no TSC 30 min antes da administração de doses eficazes de MK-801 (0.01 mg/kg, pela via intraperitoneal, i.p.), GMP (guanosina monofosfato, 50 mg/kg, i.p.), L-NNA (N^G-nitro- L- arginina, 3 mg/kg, i.p.), L-arginina (500 mg/kg, i.p.). Após, 30 min foi realizado o TSC, no qual foi cronometrado o tempo de imobilidade durante 6 min.

Os resultados demonstraram que há envolvimento dos receptores NMDA e da via da NOS, pois o pré-tratamento com uma dose sub-efetiva de (PhSe)₂, preveniu completamente o efeito antidepressivo do MK-801 (um antagonista NMDA não competitivo), do GMP (nucleotídeo conhecido por bloquear somente a ação do NMDA), do L-NNA (inibidor da NOS) e da L-arginina (precursor do óxido nítrico). Os antagonistas do receptor NMDA foram propostos como antidepressivos potenciais⁴. Assim, é importante salientar que antidepressivos convencionais que agem pelo sistema monoaminérgico, parecem atuar em receptores NMDA, leva ao mesmo efeito funcional que

antagonistas NMDA⁵. Nossos resultados demonstraram que um dos mecanismos envolvidos no efeito antidepressivo causado pelo (PhSe)₂ no TSC provavelmente envolve o bloqueio dos receptores NMDA.

O óxido nítrico é uma molécula sinalizadora no cérebro e está envolvida na neurotransmissão, na aprendizagem, na percepção da dor e na depressão. Além disso, os inibidores da NOS possuem propriedades antidepressivas⁶. Nossos resultados podem indicar que, em parte, há o envolvimento da via da NOS devido a sua inibição pelo (PhSe)₂.

Conclusões

Os resultados do presente estudo evidenciam o envolvimento dos receptores NMDA e da via da NOS no efeito antidepressivo causado pelo (PhSe)₂ no TSC.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹ Nogueira, C.W.; Quinhones, E.B.; Jung, E.A.C.; Zeni, G. e Rocha, J.B.T. *Inflam. Res.* **2003**, 52, 56-63.

² Santos, F.W.; Oro, T.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T.; do Nascimento, P.C. e Nogueira, C.W. *Toxicol. Lett.* **2004**, 152, 255-263.

³Santos, F.W.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T.; do Nascimento, P.C.; Marques, M.S. e Nogueira, C.W. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, 43, 1723-1730.

⁴Skolnick, P. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 375, 31-40.

⁵ Paul, I.A.; Nowak, G.; Lauer, R.T.; Popik, P. e Skolnick, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 269, 95-102.

⁶da Silva, G.; Matteussi, A.; Santos, A.R.S.; Calixto, J.B. e Rodrigues, A.L.S. *Neuro Report.* **2000**, 11, 3699-3702.

Efeito ansiolítico do disseleneto de difenila em camundongos

Lucieli Savegnago¹ (PG), Larissa G. Pinto¹ (IC), Cristiano R. Jesse¹ (IC), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ). *luciellisavegnago@yahoo.com.br

¹ Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brazil

Palavras Chave: Selênio, disseleneto de difenila, ansiedade.

Introdução

O disseleneto de difenila (PhSe)₂ é um composto orgânico de selênio com várias propriedades farmacológicas, entre elas, atividade antioxidante, antiinflamatória, antinociceptiva e neuroprotetora^{1,2,3}. Na tentativa de encontrar novas drogas para o tratamento da ansiedade, o objetivo do presente trabalho foi verificar os efeitos causados pela administração oral do (PhSe)₂ em dois testes de ansiedade: teste do labirinto em cruz elevado e teste claro/escuro.

Resultados e Discussão

Camundongos Swiss albinos de ambos os sexos para os testes de ansiedade.

O teste do labirinto em cruz elevada consiste em dois braços abertos (30x5x0,25cm), dois braços fechados (30x5x15cm) e uma plataforma central (5x5cm). Após 30 minutos da administração oral de (PhSe)₂ nas doses de 10, 25, 50 e 100 mg/Kg, os camundongos foram colocados na plataforma central com sua face direcionada ao braço aberto. O comportamento dos animais foi avaliado durante 5 minutos, sendo registrado o tempo de permanência nos braços abertos e o número de entradas nos braços abertos e fechados.

O teste claro/escuro é realizado em uma caixa de vidro (46x27x30cm de altura), dividida em uma área escura menor (18x27cm), e uma área clara maior (27x27cm), havendo uma porta entre estas áreas de (7,5x7,5cm), localizada no centro da divisória. Após 30 minutos da administração oral de (PhSe)₂ nas doses de 10, 25, 50 e 100 mg/Kg, os camundongos foram colocados na área clara e avaliados quanto à latência para a primeira entrada na área escura, o número de transições entre a área escura e clara e o tempo de permanência na área clara. Os resultados foram analisados por Análise de Variância seguida de Duncan.

No labirinto em cruz elevada, a administração oral de (PhSe)₂ na dose de 100 mg/Kg promoveu um aumento significativo na porcentagem de entrada nos braços abertos e nas doses de 50 e 100

mg/Kg, causou um aumento significativo na porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos.

No teste claro/escuro, a administração oral de (PhSe)₂ na dose de 100 mg/Kg promoveu um aumento significativo no tempo de permanência na área clara e na latência para entrada na área escura.

Conclusões

A administração oral de (PhSe)₂ nas doses de 50 e 100 mg/Kg induziram efeito ansiolítico em camundongos demonstrado no labirinto em cruz elevada e no teste claro/escuro.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS, CAPES e UFSM (FIPE).

¹ Santos F.W.; Zeni G.; Rocha J.B.T.; do Nascimento P.C.; Marques M.S.; Nogueira C.W. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 255-263.

² Nogueira C.W.; Quinhones E.B.; Jung E.A.C.; Zeni G.; Rocha J.B.T. *Inflam. Res.* **2003**, *52*, 56-63.

³ Nogueira, C.W.; Rotta L.N.; Perry M.L.; Souza D.O.; Rocha J.B.T. *Brain Research.* **2001**, *906*, 57-163

O Disseleneto de Difenila Potencializa o Dano Hepático Induzido por Tetracloreto de Carbono em Ratos.

Lysandro P. Borges^{1*} (PD), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ).

*lpborges@terra.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Disseleneto de difenila, selênio, dano hepático.

Introdução

O tetracloreto de carbono, composto altamente tóxico, induz necrose hepática centrolobular em modelos experimentais em ratos. A biotransformação deste composto induz a produção de metabólitos reativos, que produzem dano oxidativo a célula^{1,2}. Diversos trabalhos do nosso grupo demonstraram que o disseleneto de difenila, um composto orgânico de selênio, possui propriedades antioxidantes³ e papel hepatoprotetor em diversos modelos de dano oxidativo^{4,5}. Baseando-se no exposto acima, o presente estudo visa investigar se o disseleneto de difenila possui efeito hepatoprotetor no modelo de dano hepático agudo induzido por tetracloreto de carbono em ratos.

Resultados e Discussão

O disseleneto de difenila foi administrado por via oral (i.g.), nas doses de 15,6 mg/kg e 31,2mg/kg. Ao término de 24h e 48h após o início do tratamento, administramos o disseleneto de difenila nas mesmas doses citadas anteriormente e 30 minutos depois administramos o tetracloreto de carbono (i.g.) (1ml/kg diluído 1:1 em óleo de soja). Em 36 horas após a última administração os animais foram eutanasiados e amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca para dosagens bioquímicas de parâmetros renais (uréia e creatinina) e hepáticos (aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FAL), bilirrubina total (BT) e direta (BD). O fígado foi retirado para dosagens de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e níveis de ácido ascórbico. A administração de tetracloreto de carbono induziu um aumento dos níveis de AST, ALT, BT e BD. O grupo tratado somente com óleo e/ou disseleneto de difenila não modificou os parâmetros avaliados. O grupo tratado com

disseleneto de difenila e tetracloreto de carbono apresentou um aumento dos níveis de (AST, ALT, BT e BD). Os parâmetros renais não foram alterados em nenhum dos grupos testados, bem como os níveis de TBARS e vitamina C hepáticos. O presente estudo sugere que a administração oral de disseleneto de difenila, não protege do dano hepático agudo induzido por tetracloreto de carbono. Por outro lado, o disseleneto de difenila não altera os níveis de peroxidação lipídica e vitamina C, sugerindo que possivelmente a biotransformação dos dois compostos induza a formação de um metabólito com potencial oxidante a célula hepática.

Conclusões

O disseleneto de difenila administrado por gavagem potencializa o dano hepático induzido por tetracloreto de carbono, sugerindo que novos modelos de dano hepático e novas doses do disseleneto de difenila devem ser testadas, para a completa elucidação dos efeitos deste composto e sua futura utilização farmacológica.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer o apoio financeiro dos órgãos de pesquisa CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS, FIPE e UFSM.

¹ Recknagel, R.O., Glende, E.A., Dolak, J.A., Walter, R. L. J. *Pharmacol. and Therap.* **1989**, 43, 139-154.

² Koop, D.R. *Faseb Jo.* **1992**, 6, 724-730.

³ Meotti, F.C., Stangherlin, E.C., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W. *Environ. Res.* **2004**, 94, 276-282.

⁴ Borges, L. P., Borges, V.C., Moro, A.V., Rocha, J.B.T., Zeni, G., Nogueira, C.W. *Toxicol.* **2005**, 210, 1-8.

⁵ Borges, L. P., Panatieri, R.B., Rocha, J.B.T., Zeni, G., Nogueira, C.W. *Chem. Biol. Inter.* **2006**, 160, 99-107.

Efeito causado pela administração oral de disseleneto de difenila em ratos jovens

Marina Prigol¹ (PG)*, Lucielli Savegnago¹ (PG), Vanessa C. Borges¹ (PG), Ethel Wilhelm¹ (IC), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ) *marinaprigol@yahoo.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Disseleneto de Difenila, convulsão, ratos jovens.

Introdução

O disseleneto de difenila é um composto orgânico de selênio com atividade biológica de grande interesse. Este composto administrado em ratos e camundongos, em doses em que exerce atividade antiinflamatória e antinoceptiva, causa mínima toxicidade¹. Além dessas propriedades farmacológicas, o disseleneto de difenila tem efeitos neurotóxicos em altas doses, pois, devido a sua lipofilicidade tem a capacidade de ultrapassar a barreira cérebro-sangue, sendo o cérebro órgão potencial desse composto^{2,3,4}. Estudo prévio de nosso grupo mostrou que a exposição a altas doses de disseleneto de difenila causa convulsão em camundongos, porém este comportamento não é observado em ratos adultos⁴. Sabendo-se que a barreira cérebro-sangue controla a entrada de drogas no cérebro, e que ela não está completamente formada em ratos jovens⁵, o presente trabalho teve por objetivo verificar o efeito causado pela administração oral de disseleneto de difenila em ratos de 12-14 dias.

Resultados e Discussão

O disseleneto de difenila foi administrado por via oral nas doses de 5 mg/Kg, 50 mg/Kg, 150 mg/Kg e 500 mg/Kg em ratos de 12-14 dias de vida, sendo utilizados 8 à 10 animais por dose. Após a administração do composto, os animais foram observados por um período de 60 minutos, quanto ao aparecimento de comportamento convulsivo. Observou-se que a administração oral de disseleneto de difenila não causou episódios convulsivos nos animais na dose de 5 mg/Kg. Nas doses de 50, 150 e 500 mg/Kg, 20, 77,7 e 100% dos animais convulsionaram, respectivamente. A latência para o aparecimento de convulsão foi reduzida, de acordo com o aumento da dose. Sendo que nas doses de 50, 150 e 500 mg/Kg, a latência foi de 45, 34 e 22 minutos, respectivamente. A partir dos resultados obtidos, o

presente estudo sugere que a administração oral de disseleneto de difenila, em altas doses, causa

neurotoxicidade em ratos jovens, o que foi demonstrado pelo aparecimento de episódios convulsivos e pela redução da latência para o aparecimento de convulsão.

Conclusões

O disseleneto de difenila, apenas, em altas doses, tem a capacidade de atravessar a barreira cérebro-sangue em ratos jovens, causando efeitos neurotóxicos à nível de sistema nervoso central.

Agradecimentos

Agradecimentos Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹Nogueira, C.W.; Quinhones, E.B.; Jung, E.Q.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Inflam.Res.* **2003**, 52, 56-63.

²Jacques-Silva, M.C.; Nogueira, C.W.; Broch, L.C.; Flores, E.M.; Rocha, J.B.T. *Pharmacol.Toxicol* **2001**, 88, 119-125.

³Maciel, E.N.; Flores, E.M.; Rocha, J.B.T., Folmer, V. *Environ. Contam. Toxicol.* **2003**, 70, 470-476.

⁴Nogueira, C.W.; Meotti, F.C.; Curte, E.; Pilissão, C.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Toxicology.* **2003**, 183, 29-37.

⁵Mares, F.; Chino, M.; Kubová, H.; Mathe Mathern, P.; Veliký, M. *Epilepsy Research.* **2000**, 42, 183-189.

3'3-ditrifluormetildifenil disseleneto bloqueia a estereotipia induzida por apomorfina em camundongos.

Miriana da S. Machado¹ (PG)*, Andrea dos S. Dantas¹ (PG), Helmó Appelt² (PQ), Antonio L. Braga³ (PQ), João A.P. Henriques¹ (PQ), Rafael Roesler¹ (PQ) **miriana@cbiot.ufrgs.br*

1- Curso de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia, UFRGS, Porto Alegre, RS,

2- Centro Universitário Franciscano – UNIFRA, Santa Maria, RS, Brasil,

3- Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

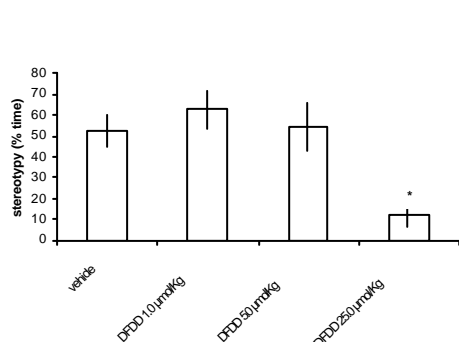
Palavras Chave: selênio, estereotipia, apomorfina.

Introdução

Compostos orgânicos de selênio têm apresentado importantes atividades neuroprotetoras (1), antioxidantes (2) e antiinflamatórias (3). A Estereotipia induzida pela administração de Apomorfina (APO) em roedores tem sido considerada como modelo animal de psicose, podendo desta forma ser utilizada para triagens pré-clínicas de drogas com potencial atividade antipsicótica (4). Em vista disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar as atividades neurocomportamentais do composto 3'3-ditrifluormetildifenil disseleneto na estereotipia induzida por apomorfina em camundongos. 50 camundongos CF1 machos adultos (30-40g), receberam injeção i.p. 10mL/Kg do veículo (NaCl 0,9% + DMSO 10%) ou DFDD 1, 5 e 25 µmol/Kg. Após 30 min, os mesmos receberam injeção i.p. do veículo ou Apomorfina 20mg/Kg (APO). Imediatamente após as administrações das drogas os animais foram observados por 1min num intervalo de 10 min durante uma hora. A estereotipia foi definida como movimentos repetitivos e rápidos da cabeça e/ou membros dianteiros.

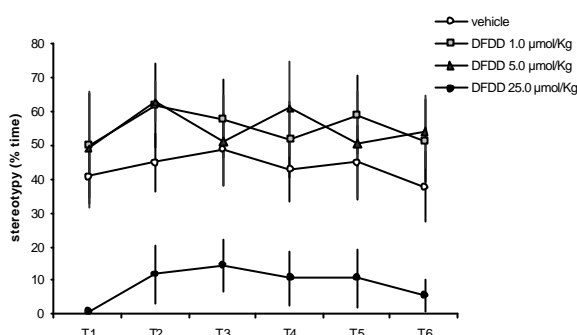
Resultados e Discussão

Figura 1. Atividade neurocomportamental do composto DFDD na estereotipia induzida por apomorfina em camundongos. (A) percentagem de estereotipia no tempo total de observação. (B) percentagem de estereotipia em cada intervalo de observação.



* $P < 0,05$ (One-way ANOVA, Scheffe post hoc tests).

B



A redução significativa da estereotipia foi observada apenas nos animais que receberam DFDD 25 µmol/Kg e, posteriormente, APO 20mg/kg.

Conclusões

Os resultados demonstraram que 3'3-ditrifluormetildifenil disseleneto na concentração de 25 µmol/Kg bloqueia a estereotipia induzida por apomorfina em camundongos. Estes resultados sugerem que compostos orgânicos de selênio poderiam ser futuramente investigados utilizando outros modelos animais como candidatos à drogas antipsicóticas.

Agradecimentos

CNPq e GENOTOX – Laboratório de Genotoxicidade, Centro de Biotecnologia, UFRGS, Porto Alegre-RS.

¹ Yamaguchi, T.; Sano, K.; Takakura, K.; Saito, I.; Shinohara, Y.; Asano, T. e Yasuhara, H. *Stroke* **1998**, 29, 12.

² Burk, R.F. e Lane, J.M. *Fund. Appl. Toxicol.* **1983**, 3, 218.

³ Nogueira, C.W.; Quinhones, E.B.; Jung, E.A.; Zeni, G. e Rocha, J.B. *Inflamm. Res.* **2003**, 52, 56.

⁴ Hitri, A.; O'Connor, D.A.; Cohen, J.M.; Keuler, D.J. e Deutsh, S.I. *Clin Neuropharmacol* **1993**, 16, 220.

Atividade antioxidante do disseleneto de difenila sobre a geração de radicais livres induzida por metil-mercúrio em fatias de fígado e rim de ratos

Matheus M. dos Santos* (IC), Daniel H. Roos (IC), Robson L. Puntel (PG), Gilson Zeni (PQ), João B. T. da Rocha (PQ) *mmsantoss@yahoo.com.br

Departamento de Química- CCNE, Laboratório de Bioquímica e Toxicologia de Organocalcogênicos, UFSM, Santa Maria, RS.

Palavras Chave: disseleneto de difenila, ditelureto de difenila, radicais livres.

Introdução

A toxicidade induzida pelo metil-mercúrio (Me-Hg) está associada à geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a uma redução nos níveis de glutathiona reduzida (GSH) em vários tecidos⁵.

Formas orgânicas de selênio e telúrio são propostas como possíveis agentes antioxidantes, pois exibem atividade mimética da glutathiona peroxidase, uma vez que oxidam tióis durante a redução do H₂O₂^{1,2,3}.

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do disseleneto de difenila sobre a geração de ERO induzidas por: (a) Me-Hg; (b) BSO (butionina sulfoximina), e (c) MeHg + BSO em fatias de fígado ou rim de ratos. Para tanto, a liberação de ERO (H₂O₂) foi determinada espectrofluorimetricamente usando a dicloro-diidro-fluoroceína diacetato (DCFA)⁴. As fatias do fígado e rins de ratos (300µm) foram incubadas por 2 h com MeHg e/ou BSO.

Resultados e Discussão

O MeHg (200 µM) causou um aumento significativo (p<0.05) na oxidação da DCFA em fatias de rins e fígado de ratos (258% e 230%) respectivamente, quando comparadas ao controle. O BSO (25, 50 e 100 µM), um inibidor específico da glutamyl-cisteína sintetase, causou um aumento significativo (p<0.05) na oxidação da DCFA em fatias de fígado de ratos, em todas as concentrações testadas (199, 181 e 207% respectivamente). Em fatias renais, o BSO causou um aumento significativo (p<0.05) na oxidação da DCFA apenas em 100 µM (229%) quando comparado com fatias controle. O disseleneto de difenila (5µM) não tem efeito significativo *per se* sobre a oxidação da DCFA (p>0.05) quando comparado ao controle, tanto em fatias hepáticas quanto renais. Porém, esse composto orgânico de selênio reduz significativamente (p<0.05) a oxidação da DCFA induzida por MeHg, BSO ou MeHg+BSO aos níveis do controle.

Conclusões

Os resultados apresentados sugerem que a GSH é um importante antioxidante, uma vez que nas fatias tratadas com BSO a geração de ERO foi aumentada. Além disso, o efeito do MeHg+BSO foi maior que o efeito do MeHg, sugerindo que uma redução intracelular nos níveis de GSH potencializa o efeito do MeHg. Nesse contexto, o disseleneto de difenila (mesmo em baixas concentrações) exibe efeito antioxidante, o qual pode ser atribuído a sua atividade antioxidante.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: **CAPES, FAPERGS, CNPq, UFSM (FIPE).**

² Lehninger, A. L.; Vercesi, A. E.; e Bababunmi, E. A., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. **1978**, 75, 1690.

³ Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni G.; Nogueira, C. W.; e Rocha, J. B. T., *Environ. Res.* **2004**, 94, 276.

⁴ Muller, A.; Gabriel, H.; e Sies, H., *Biochem. Pharmacol.* **1985**, 34, 1185.

⁶ Maciel, E. N.; Vercesi, A. E.; e Castilho, R. F., *J. Neurochem.* **2001**, 79, 1237.

⁵ James S. Woods e Maureen E. Ellis, *Biochemical Pharmacology*, **1995**, 50 1719-1724.

Suplementação com disseleneto de difenila na dieta retarda o aparecimento de tumores induzidos por NMU

Nilda B. V. Barbosa¹(PQ)*, Daniele C. Wondracek²(IC), João B. T. Rocha²(PQ), Gilson Zeni²(PQ), Cristina W. Nogueira²(PQ), *nbarbosa@upf.tche.br

¹Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil

²Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, Brasil.

Palavras Chave: tumores mamários, disseleneto de difenila, N–nitroso M – metil U–uréia (NMU).

Introdução

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial, o qual é responsável por 12.5% da taxa de mortalidade no mundo a cada ano (sete milhões de morte/ano)¹. O câncer de mama é a segunda causa mais freqüente de mortes relacionadas ao câncer em mulheres na América². Por isso, a pesquisa de agentes químicos naturais ou sintéticos que inibem e/ou retardam os eventos neoplásicos têm recebido atenção. Nas últimas décadas, uma série de compostos orgânicos de selênio vem sendo sintetizados e testados como agentes anticarcinogênicos^{3,4}. O objetivo desse estudo foi analisar o efeito de uma dieta suplementada com disseleneto de difenila (PhSe)₂, na concentração de 1 ppm, na carcinogênese mamária induzida por NMU (N-nitroso M-metil U-uréia). Os tumores mamários foram induzidos pela administração de três doses de NMU (50 mg/kg) no 50º, 60º e 70º dias de vida.

Resultados e Discussão

Foi observado um retardo de nove semanas no aparecimento dos tumores (latência) nas ratas alimentadas com (PhSe)₂. Além disso, encontrou-se uma redução significativa na incidência de tumores mamários e no número total de tumores nas ratas tratadas. Esses resultados indicam que esse composto apresenta um efeito protetor contra o desenvolvimento de tumores em uma concentração baixa na dieta apresentando vantagem sobre outros compostos de selênio, que precisam ser administrados em doses acima de 5 ppm^{5,6} e podem causar toxicidade.⁵ A ingestão da dieta por aproximadamente sete meses não causou efeitos tóxicos, como a perda de peso ou danos hepáticos. A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi aumentada no grupo NMU e a suplementação na dieta restaurou essa atividade. O (PhSe)₂ tendeu a aumentar os níveis de vitamina C no fígado, baço e sangue. Já no grupo NMU esses níveis foram diminuídos, essa redução foi revertida

no grupo NMU+(PhSe)₂. Esse restabelecimento pode estar relacionado a mecanismos compensatórios dos tecidos aos danos causados pelo NMU. Um aumento na atividade da lactato desidrogenase (LDH) plasmática no grupo NMU foi verificado e a dieta com (PhSe)₂ restabeleceu essa atividade protegendo o organismo da citotoxicidade do carcinógeno. Em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* a suplementação com selênio orgânico e inorgânico tem suprimido a carcinogênese nas fases iniciais e/ou pós-iniciais em diferentes tipos de câncer⁷.

Conclusões

Esses resultados sugerem que o disseleneto de difenila pode retardar o desenvolvimento do câncer. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer o mecanismo de ação e a eficácia desse composto como um agente anticâncer.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹Consultado: <http://www.who.int/cancer/en/> em 04/03/2006

²Greenlee, R. T.; Hill-Harmon, M. B.; Murray, T.; Thun, M. C. *A Cancer Journal of Clinicians*. **2001**, 51, 15-36.

³Nayini, J.; El-Bayoumy, K.; Sugie, S.; Cohen, L. A.; Reddy, B. S. *Carcinogenesis*. **1989**, 10, 509-512.

⁴Spallholz, J. E.; Shriver, B. J.; Reid, T. W. *Nutr. Cancer* **2001**, 40, 34-41.

⁵El-Bayoumy, K.; Chae, Y. H.; Upadhyaya, P.; e Ip, C. (1996) *Anticancer Res.* **1996**, 16, 2911-2916.

⁶Nayini, J.; El-Bayoumy, K.; Sugie, S.; Cohen, L. A.; Reddy, B. S. *Carcinogenesis*. **1989**, 10, 509-512.

⁷Reddy, B. S.; Wynn, T.T.; El-Bayoumy, K.; Upadhyaya, P.; Fiala, E.; Rao, C. V. *Anticancer Res.* **1996**, 16, 1123-1128.

Dietil-2-fenil-2telurofenil-vinilfosfonato: um composto de organotelúrio com baixa toxicidade *in vivo*.

Priscila Gubert¹(IC), Daiana S. de Ávila¹(PG), Franciele Guma¹(IC), Cristiane L. D. Corte¹(PG), Diego Alves¹(PG), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. da Rocha¹(PQ), Félix A. A. Soares^{*1}(PQ)

* *felix_antunes_soares@yahoo.com.br*

¹Universidade Federal de Santa Maria, CCNE, Departamento de Química, Setor de Bioquímica, prédio 18

Palavras Chave: telúrio, dietil 2-fenil- 2 telurofenil vinilfosfonato, δ -ALA-D .

Introdução

Os efeitos antioxidantes dos compostos de organotelúrio são bem conhecidos, porém a alta toxicidade destes compostos também está descrita na literatura¹. Essa toxicidade parece ser mediada em parte por sua habilidade de reagirem com grupos tióis de moléculas biologicamente importantes, como da δ - aminolevulinato desidratase (δ -ALA D)²⁻⁴ e da Na⁺ K⁺ ATPase⁵. O objetivo deste trabalho foi avaliar toxicologicamente o dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato através do ensaio da δ -ALA-D⁶, das dosagens plasmáticas da atividade das transaminases glutâmico-oxaloacética e glutâmico-pirúvica e ainda dos pesos dos animais bem como dos seus órgãos após tratamento durante doze dias com 0, 30, 50, 75, 100, 250, 350 ou 500 μ mol/Kg/dia via i.p. de dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato.

Resultados e Discussão

O peso corporal dos animais não foi alterado pelo tratamento ao longo dos doze dias, porém o peso do fígado aumentou nos animais tratados com as doses mais altas. A atividade da δ -ALA-D não foi alterada estatisticamente em nenhum dos tecidos testados (Figura 1A-1C), indicando que *in vivo*, este composto não interfere na ação desta enzima, ao contrário do que ocorre *in vitro*⁷. Da mesma forma, as atividades da TGO e da TGP plasmáticas, não foram alteradas, sugerindo que este composto não altera toxicologicamente o tecido hepático, embora tenhamos encontrado uma alteração no peso do órgão.

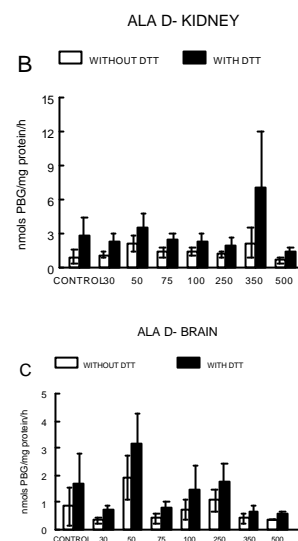
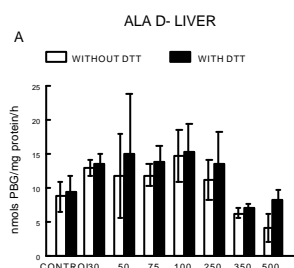


Figura 1: efeitos do dietil 2 fenil 2 telurofenil vinilfosfonato sobre a atividade da δ -ALA-D em fígado (A), rim (B) e cérebro(C) de camundongos.

Conclusões

Com os dados obtidos neste estudo, os quais indicam uma baixa toxicidade deste novo composto organotelúrio, indicando a necessidade de mais estudos com o dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato em testes farmacológicos, a fim de avaliar uma possível ação benéfica deste composto *in vivo*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, UFSM.

- ¹ Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T., Chem Rew **2004**, 104, 6255.
- ² Barbosa, N.B.V., Rocha, J.B.T., Zeni, G., Emanuelli, T., Beque, M.C., Braga, A. L., Toxicol and Applied Pharmacol, **1998**, 149, 243.
- ³ Maciel, E.N, Bolzan, R.C., Braga, A.L., Rocha, J.B.T., J. Biochem Molecular Toxicol, **2000**, 14, 310.
- ⁴ Nogueira, C.W., Borges, V.C., Zeni, G., Rocha, J.B.T., Toxicology **2003**, 191, 169.
- ⁵ Borges, V.C., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W., Toxicology, **2005**, 215, 191.
- ⁶ Sassa, S., Enzyme, **1982**, 28, 133.
- ⁷ Ávila, D.S., Beque, M.C., Folmer, V., Braga, A.L., Zeni, G., Nogueira, C.W., Soares, F. A. A, Rocha, J.B.T., Toxicology, **2006**.

Avaliação da atividade antioxidante de compostos orgânicos de selênio em modelos de oxidação e geração de radicais livres *in vitro* em ratos

Rafael P. Ineu*(PG), Matheus M. dos Santos(IC), Caroline Schneider(PG), Olga S. R. Barros(PQ), Gilson Zeni(PQ), Cristina W. Nogueira(PQ), João B. T. da Rocha(PQ) *rafaelineu@mail.ufsm.br

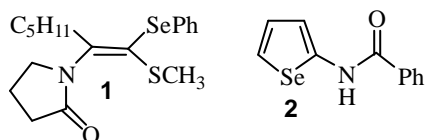
Departamento de Química – CCNE, Laboratório de Bioquímica e Toxicologia de Organocalcogênios, UFSM, Santa Maria, RS.

Palavras Chave: disseleneto de difenila, fluorescência, organoselênio.

Introdução

Com o passar dos anos as espécies reativas de oxigênio (ROS) passaram a ter um papel importante em patologias e iniciaram uma série de novas idéias para a terapia de uma variedade de doenças. Neste sentido, compostos orgânicos de selênio tem se destacado não apenas como importantes intermediários em síntese orgânica, mas também por apresentar propriedades farmacológicas,¹ como por exemplo, atividade mimética da glutathiona-peroxidase, oxidando tióis na redução do H₂O₂.²

O objetivo desse trabalho foi avaliar a atividade antioxidante do composto (*E*)-1-(1-(metiltio)-1-(selenophenil)hept-1-en-2-il)pirrolidin-2-onA (**1**) e do composto *N*-(selenophen-2-il)benzamida (**2**) em modelos de indução de geração de radicais livres *in vitro* em cérebro e fígado de ratos. Para isso a determinação de ROS foi realizada espectrofluorimetricamente usando diclorodihidrofluoriceína diacetato (DCFA)³ e através da formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)⁴.



Resultados e Discussão

Na avaliação da atividade antioxidante dos compostos testados houve uma diminuição nos níveis de TBARS de maneira dose-dependente no cérebro com significativo decréscimo em 200 e 400uM final. Os níveis de TBARS no fígado também apresentaram um decréscimo significativo em 300, 400 e 500uM final, porém para o composto **1** houve um aumento isolado dos níveis de TBARS quando na concentração de 300uM.

Na avaliação da atividade antioxidante frente a mecanismos de geração de ROS, em cérebro de ratos o composto **1** (1, 10, 50, 100 e 200uM) apresentou uma diminuição nos níveis de oxidação da DCFA maior do que o disseleneto de difenila (100uM) mesmo em concentrações menores (10 e

50uM). Também em cérebro de ratos, o composto **1** apresentou um significativo decréscimo nos níveis de oxidação da DCFA de maneira dose-dependente após 30 e 60 minutos, já o composto **2** não apresentou esse mesmo efeito.

No fígado, o composto **2** continuou a não apresentar efeito significativo sobre a oxidação da DCFA. O composto **1**, nas concentrações de 100 e 200uM, apresentou um decréscimo significativo nos níveis de oxidação da DCFA após 60 minutos.

O veículo (DMSO) não apresentou qualquer interferência nos resultados tanto na oxidação da DCFA quanto nos níveis de TBARS.

Conclusões

Tendo em vista os resultados obtidos nesse trabalho podemos constatar que o composto **2** apresentou um leve caráter antioxidante quando administrado em altas concentrações no método de TBARS. Por outro lado, o composto **1** demonstrou tanto no método de TBARS quanto na análise espectrofluorimétrica da oxidação da DCFA possuir um acentuado caráter antioxidante pois conseguiu reduzir os níveis oxidantes. Com esse trabalho podemos concluir que o estudo dos compostos orgânicos de selênio trata-se de um campo rico em desenvolvimentos de novos fármacos visando o aprimoramento e melhoramento da qualidade de vida da população. Portanto mais estudos são necessários e estão em desenvolvimento em nosso laboratório para uma melhor elucidação dos possíveis mecanismos de ação dos compostos testados.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: **CNPq, CAPES, FAPERGS.**

¹ Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

² Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T., *Environ. Res.* **2004**, 94, 276.

³ Maciel, E. N.; Vercesi, A. E.; Castilho, R. F., *J. Neurochem.* **2001**, 79, 1237.

⁴ Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. *Analytical Biochem.* **1979**, 95, 351.

Efeito do disseleneto de difenila na toxicidade induzida por mercúrio em rim de camundongos

Renata de Oliveira¹ (IC)* Ricardo Brandão¹ (PD), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ) **re.farm@mail.ufsm.br*

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: mercúrio e selênio.

Introdução

O mercúrio é um metal pesado que pode causar poluição ambiental e industrial¹. Este metal pode ser responsável por diversos danos ao organismo, sendo que estes danos estão, muitas vezes, associados com a capacidade que este metal tem de causar estresse oxidativo². Muitos estudos reportaram que na interação entre selênio e mercúrio em mamíferos, o selênio pode proteger contra os possíveis efeitos tóxicos do mercúrio³. Sabe-se que o disseleneto de difenila-(PhSe)₂, o qual é um composto orgânico de selênio, pode apresentar atividade antioxidante ou pró-oxidante⁴. Baseado no exposto acima, este trabalho visa avaliar a possível interação entre o cloreto de mercúrio (HgCl₂) e o (PhSe)₂ em rim de camundongos utilizando, para isto, as dosagens da atividade da enzima δ -ALA-D e da concentração das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Resultados e Discussão

Foram testadas diferentes concentrações de (PhSe)₂ (1-10 μ M) e HgCl₂ (10-200 μ M). A análise de variância (ANOVA) de duas vias demonstrou interação entre o HgCl₂ e o (PhSe)₂ na atividade da enzima δ -ALA-D, indicando uma maior inibição na atividade desta enzima na presença desses dois compostos (Fig.1). Os valores de IC₅₀ para a inibição da atividade da enzima δ -ALA-D pelo HgCl₂ e pelo (PhSe)₂ foram 26 e 2.9 μ M, respectivamente. Com relação aos níveis de TBARS, o aumento causado pelo HgCl₂ (200 μ M) não foi alterado pelo (PhSe)₂ (Fig.2).

Figura 1

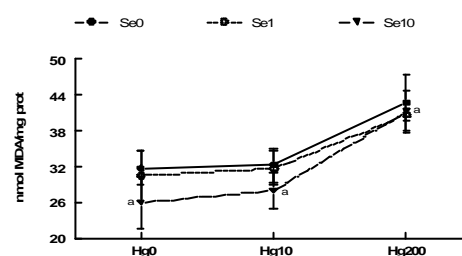
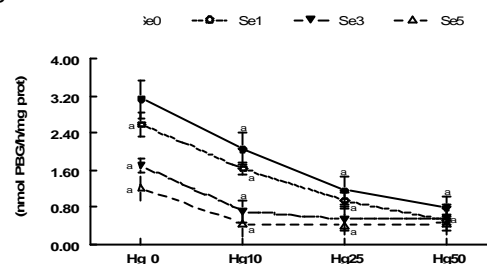


Figura 2

Conclusões

Os resultados deste estudo sugerem uma interação entre o HgCl₂ e o (PhSe)₂, uma vez que, na presença de ambos, o efeito inibitório desses dois compostos na atividade da enzima δ -ALA-D foi aumentado.

Agradecimentos

CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹Lund, B.O., Miller, M.D. e Woods, J.S. *Biochem.Pharmacol.* **1993** 45, 2017-2024.

²El-Demerdash, F.M. *J. Environ. Sci. Health.* **2001** 36, 489-499.

³Farina, M., Brandão, R., Lara, F.S., Soares, F.A., Souza, D.O. e Rocha, J.B. *Toxicology.* **2003** 184, 179-187.

⁴Nogueira, C.W., Zeni, G. e Rocha, J.B.T. *Chem. Rev.* **2004** 104, 6255-6286.

Genotoxicidade do diseleneto de difenila em fibroblastos de pulmão de hamster chinês-linhagem V79

Renato M. Rosa¹(PG)*, Dinara J. Moura¹(PG), Nicolas Hoch¹(IC), Rafael Santos¹(IC), Antônio L. Braga³(PQ), Jenifer Saffi^{1,2}(PQ) e João A. P. Henriques^{1,2}(PQ). *renato.cbior@gmail.com

¹Departamento de Biofísica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

²Laboratório de Genética Toxicológica/Curso de Farmácia, Universidade Luterana do Brasil, ULBRA.

³Universidade Federal de Santa Maria, UFSM.

Palavras Chave: mutagênese, genotoxicidade, organoselenados

Introdução

O diseleneto de difenila é um composto organoselenado que possui muitas atividades biológicas e de grande interesse farmacológico. Em trabalhos anteriores, foi mostrado que essa molécula é capaz de depletar a glutatona intracelular em *Saccharomyces cerevisiae* predispondo a célula a um estado pró-oxidante, o qual causa alta sensibilidade a mutágenos oxidativos além de possuir uma possível ação intercalante entre as cadeias do DNA, quando presente durante a replicação celular. Este efeito leva ao aparecimento principalmente de mutações de deslocamento de quadro de leitura em *S.cerevisiae* e oferece resultado positivo na linhagem TA97 de *Salmonella typhimurium*, no teste Ames. O objetivo desse estudo é investigar a citotoxicidade e genotoxicidade desse composto organoselenado em células de mamíferos, usando a linhagem de fibroblastos de pulmão de hamster chinês- V79, através do ensaio cometa e avaliar o papel modulador do tratamento com diseleneto de difenila na resposta ao comportamento genotóxico de diversos agentes, tais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e metilmetanosulfonato (MMS).

Resultados e Discussão

O tratamento com diseleneto de difenila foi feito em meio com omissão de soro bovino fetal. Observa-se um efeito citotóxico causado pelo composto organoselenado em doses acima de 50 μM , sendo a dose 200 μM extremamente citotóxica (Figura 1). Nas primeiras 3 horas de tratamento ocorre a maior redução na viabilidade em todas as concentrações. O tratamento durante 3 horas indica que essa molécula organoselenada não possui propriedades genotóxicas *per se*. No entanto, o pré-tratamento com esse composto organoselenado é capaz de reduzir a incidência de danos ao DNA causados por uma série de mutágenos, mostrando assim uma ação antígeno-tóxica verificada através do ensaio cometa (Tabela 1 e Figura 2).

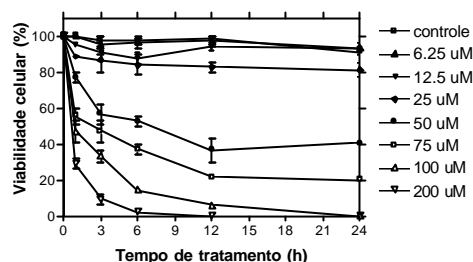


Figura 1. Viabilidade celular após tratamento com diseleneto de difenila

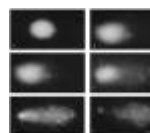


Figura 2. Análise da lesão ao DNA pelo teste cometa. Visualização das diferentes classes de dano após o ensaio.

Tabela 1. Genotoxicidade do diseleneto de difenila

Tratamento	Índice de dano	Frequência de dano (%)
1. Modulação da genotoxicidade do peróxido de hidrogênio pelo pré-tratamento com DPDS na ausência de ativação metabólica		
Controle negativo	96 ± 4,0	49 ± 2,0
H ₂ O ₂ 50 μM	251 ± 7,07	94,5 ± 0,70
DPDS 12,5 μM	172 ± 16,970 *	59,5 ± 4,94
DPDS 25 μM	181 ± 4,24 **	62,5 ± 6,15 *
DPDS 50 μM	192 ± 21,21 *	73,5 ± 0,70
DPDS 75 μM	195 ± 0,70 *	73,5 ± 2,12 *
DPDS 100 μM	221 ± 2,82	80,5 ± 6,36
2. Modulação da genotoxicidade do MMS pelo pré-tratamento com DPDS na ausência de ativação metabólica		
Controle negativo	96 ± 4,0	49 ± 2,0
MMS 4x10 ⁻⁵ M	303,5 ± 12,02	94,5 ± 2,12
DPDS 12,5 μM	190 ± 1,41 **	76 ± 1,41
DPDS 25 μM	194,5 ± 16,26 **	73 ± 1,41 *
DPDS 50 μM	225 ± 26,87 *	88 ± 11,31
DPDS 75 μM	230 ± 4,24 *	89,5 ± 0,70
DPDS 100 μM	247,5 ± 0,70 *	91,5 ± 0,70

Conclusões

Resultados preliminares indicam um importante efeito antígeno-tóxico em células de mamíferos.

Agradecimentos

Genotox; CAPES; CNPq

Papel de Agentes Antioxidantes e Níveis de Metalotioneínas em Camundongos Expostos ao Mercúrio

Ricardo Brandão¹ (PD)*, Francielli W. Santos¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ) *ricardobr79@zipmail.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: mercúrio, metalotioneínas, selênio.

Introdução

O mercúrio é um metal que pode causar inúmeros danos ao organismo, sendo que estes danos estão, muitas vezes, associados com a capacidade que este metal tem de causar estresse oxidativo¹. Desta forma, terapias por meio de agentes antioxidantes podem ser úteis na tentativa de proteger contra os possíveis danos decorrentes da exposição ao mercúrio². Esta terapia com agentes antioxidantes pode ser realizada de forma complementar aos agentes quelantes, que representam a forma mais eficaz de terapia contra intoxicações metálicas³. Existem, ainda, mecanismos de defesa endógenos, como as metalotioneínas, cuja síntese pode reduzir a toxicidade do mercúrio⁴. Com base nisto, este estudo teve como objetivo avaliar o possível papel protetor de agentes antioxidantes (N-acetilcisteína-NAC e disseleneto de difenila-(PhSe)₂), comparando-os com um agente quelante de escolha (ácido 2,3-Dimercapto-1-propanosulfônico-DMPS) em camundongos expostos ao mercúrio, utilizando, para isto, diversos parâmetros bioquímicos.

Resultados e Discussão

Os resultados demonstraram que a exposição ao mercúrio (4,6 mg/Kg de HgCl₂, subcutânea) causou redução no ganho de peso corporal dos camundongos. As terapias não foram efetivas em reverter este efeito. Além disso, observou-se que as terapias com os agentes antioxidantes testados causaram uma redução *per se* no ganho de peso corporal. Os animais tratados com mercúrio também apresentaram redução na atividade da enzima δ -ALA-D hepática e a terapia com DMPS foi efetiva em reverter este dano. A exposição ao mercúrio também causou aumento nos níveis de tióis não-protéicos (NPSH) renal e as terapias não alteraram estes níveis. A concentração de uréia foi aumentada nos animais expostos ao mercúrio e as terapias foram parcialmente efetivas em proteger

contra este aumento. Os demais parâmetros, atividade das transaminases, concentração de ácido ascórbico e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) não foram alterados após a exposição ao mercúrio. Os resultados deste trabalho demonstraram um aumento nas atividades da AST e da ALT, bem como nos níveis de uréia nos animais tratados com os agentes antioxidantes testados. Os resultados do presente estudo também demonstraram que o mercúrio causa um aumento na concentração de metalotioneínas renal e hepática.

Conclusões

A exposição ao mercúrio causou um aumento nos níveis de NPSH renal e na indução de síntese das metalotioneínas, o que poderia estar protegendo contra os efeitos tóxicos do mercúrio, uma vez que os níveis de TBARS, ácido ascórbico e atividade da enzima δ -ALA-D renal não foram alterados após a exposição ao metal. Os agentes antioxidantes testados apresentaram falta de propriedades terapêuticas e, além disso, causaram alterações em alguns parâmetros analisados.

Agradecimentos

CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹ El-Demerdash, F.M. *J. Environ. Sci. Health.* **2001** 36, 489-499.

² Sugiyama, M. *Cell. Biol. Toxicol.* **1994** 10, 1-22.

³ Flora, S.J.S., Kumar, P. *Drug Investigation* **1993** 5, 269-273.

⁴ Cousin, R.J. *J. Inherit. Metab. Dis.* **1983** 6, 15.

Efeito antioxidante do disseleneto de difenila e do ditelureto de difenila sobre a geração de radicais livres induzida por Ca^{2+} em mitocôndrias de diferentes tecidos de ratos

Robson L. Puntel^{1*}(PG), Gustavo O. Puntel¹(IC), Daniel H. Roos¹(IC), Gilson Zeni¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ), João B. T. da Rocha¹ (PQ). *robson_puntel@yahoo.com.br

¹ Departamento de Química- CCNE, Laboratório de Bioquímica e Toxicologia de Organocalcogênios, UFSM, Santa Maria, RS.

Palavras Chave: disseleneto de difenila, ditelureto de difenila, radicais livres.

Introdução

Durante o processo de sinalização celular, pode ocorrer um aumento transitório no conteúdo intracelular de Ca^{2+} . Esse aumento no Ca^{2+} intracelular induz mecanismos de tamponamento do mesmo.

As mitocôndrias desempenham um papel importante no processo de tamponamento do Ca^{2+} intracelular¹. Porém, o acúmulo mitocondrial de Ca^{2+} leva a abertura do “poro de transição da permeabilidade mitocondrial”². A abertura desse poro ocorre devido às espécies ativas de oxigênio (EAO) geradas durante o armazenamento do Ca^{2+} pelas mitocôndrias.

Formas orgânicas de selênio e telúrio são propostas como possíveis agentes antioxidantes, pois exibem atividade mimética da glutatona peroxidase, uma vez que oxidam tióis durante a redução do H_2O_2 ^{2,3,4}.

Este estudo teve por objetivo investigar se o disseleneto de difenila ou o ditelureto de difenila pode proteger as mitocôndrias isoladas de cérebro, fígado e rins de ratos da geração de radicais livres induzida por Ca^{2+} . Para tanto, a liberação mitocondrial de EAO (H_2O_2) foi determinada espectrofluorimetricamente usando a dicloro-dihidrofluorocina diacetato (DCFA)⁶.

Resultados e Discussão

O Ca^{2+} (160 μM) causou um significativo aumento na oxidação da DCFA, quando comparado com o controle ($p<0.05$), tanto em mitocôndrias isoladas de cérebro, quanto de fígado e rins de ratos. O dimetil-sufóxido (DMSO, veículo) não causou nenhum efeito *per se* quando comparado com o Ca^{2+} ($p>0.05$), nas mitocôndrias dos diferentes tecidos. O disseleneto de difenila causou uma redução significativa na oxidação da DCFA induzida por Ca^{2+} em mitocôndrias de cérebro e rins de ratos em todas as concentrações testadas (5-100 μM), quando comparados ao DMSO ($p<0.05$).

Da mesma forma, o disseleneto de difenila reduziu significativamente a oxidação da DCFA nas mitocôndrias isoladas do fígado de ratos a partir de 10 μM (10- 100 μM). De modo similar, o ditelureto de difenila causou uma significativa redução na oxidação da DCFA induzida por Ca^{2+} em preparações de cérebro, fígado e rins de ratos, quando comparado com o DMSO ($p<0.05$), em todas as concentrações testadas (5- 100 μM).

Conclusões

Os resultados apresentados sugerem que: tanto o disseleneto de difenila, quanto o ditelureto de difenila podem agir como potentes antioxidantes contra a oxidação da DCFA induzida por Ca^{2+} em mitocôndrias isoladas de diferentes tecidos de ratos.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: CAPES, FAPERGS, CNPq

¹ Smaili, S. S.; Hsu, Y. T.; Carvalho, A. C. P.; Rosenstock, T. R.; Sharpe, J. C.; e Youle, R. J., *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2003**, *36*, 183.

² Lehninger, A. L.; Vercesi, A. E.; e Bababunmi, E. A., *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **1978**, *75*, 1690.

³ Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni G.; Nogueira, C. W.; e Rocha, J. B. T., *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276.

⁴ Muller, A.; Gabriel, H.; e Sies, H., *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 1185.

⁵ Wendel, A.; Fausel, M.; Safayi, H.; e Otter, R., *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241.

⁶ Maciel, E. N.; Vercesi, A. E.; e Castilho, R. F., *J. Neurochem.* **2001**, *79*, 1237.

Fetotoxicidade causado pelo ditelureto de difenila em camundongos

Silvane S. Roman(PQ)^{*b}, Alexandra Nava(IC)^b, Alexandre M. Favero(PG)^a, Simone N. Weis(IC)^a, Gilson Zeni(PQ)^a, Cristina W. Nogueira(PQ)^a *roman@uri.com.br

^a Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria

^b Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Erechim, RS, CEP 99700-000 Erechim

Palavras Chave: Telúrio, ditelureto de difenila, fetotoxicidade

Introdução

O ditelureto de difenila [(PhTe)₂], um composto orgânico que contém telúrio, é altamente tóxico, inclusive para mamíferos em desenvolvimento¹. Apesar dos estudos já realizados, pouco são os dados que existem na literatura referentes ao efeito tóxico do (PhTe)₂ no desenvolvimento fetal. Recentemente, em nosso laboratório foi demonstrado que o ditelureto de difenila é um potente teratôgeno em ratos e que o desenvolvimento pré-natal tardio é considerado o mais sensível à exposição a esse composto orgânico². Ao contrário dos ratos, nenhuma informação está disponível sobre o potencial toxicológico desenvolvimental do (PhTe)₂ em camundongos. Conseqüentemente, o estudo atual foi realizado para avaliar os efeitos do (PhTe)₂ sobre o desenvolvimento embrionário e fetal quando administrado no período fetal em camundongos. Dando importância particular, se existe alguma diferença no potencial tóxico do (PhTe)₂ nos camundongos comparado aos ratos², durante a gestação. Para o experimento, foram utilizados 20 camundongos fêmeas Swiss acasaladas com machos da mesma linhagem e o dia da detecção do *plug* vaginal, foi considerado o zero dia de gestação (ddg). A seguir os animais foram divididos em dois grupos: controle e experimental. No 14º ddg, os animais experimentais receberam, via subcutânea, uma dose única do (PhTe)₂ (60,0 mg/kg), diluído em óleo de canola. O grupo controle recebeu o veículo (óleo de canola) na mesma proporção e período gestacional. No 18º ddg, os animais controles e experimentais foram eutanasiados por dosagem letal de anestésico e em seguida foi realizada a laparotomia para retirada do útero e análise dos fetos. O útero foi avaliado quanto ao número de sítios de implantação, fetos vivos, mortos e reabsorções. Os fetos foram pesados individualmente, assim como suas respectivas placentas para determinação do índice placentário. Além disso, foram feitas as medidas do

comprimento corporal e examinados quanto a possíveis malformações externas e ósseas.

Resultados e Discussão

O grupo tratado com o (PhTe)₂ não mostrou toxicidade materna nos parâmetros analisados quando comparado com o grupo controle. O peso da placenta e o índice placentário não diferiram entre o grupo tratado e o controle. Foi observada uma redução significativa no peso fetal e na biometria dos fetos das fêmeas tratadas com o (PhTe)₂ durante o período fetal quando comparado ao grupo controle. Alterações ósseas foram observadas nos fetos tratados com (PhTe)₂ durante este período, evidenciada pela incompleta ossificação do esterno e do supraoccipital em relação ao grupo controle. Segundo dados da literatura essas alterações ocorrem espontaneamente (em baixa frequência) em camundongos.² Stangherlin e colaboradores (2005) demonstraram que o (PhTe)₂ foi tóxico para a mãe e teratogênico para os fetos de ratos, considerando o período fetal sensível ao composto orgânico de telúrio.

Conclusões

Portanto, nós concluímos que o (PhTe)₂ não foi tóxico para as mães e apresenta um potencial de toxicidade diferente em camundongos, sendo estes menos susceptíveis ao efeito tóxico do (PhTe)₂ quando comparado com ratos.

Agradecimentos

PIIC/URI

¹ Nogueira, C. W.; Rotta, L. N.; Perry, M. L.; Souza, D. O. e Rocha, J. B. T. Brain Res. **2001**, 906, 157-163.

² Stangherlin, E. C.; Favero, A. M.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. e Nogueira, C. W. Toxicology. **2005**, 207, 231-239.

Efeito do ditelureto de difenila no período da implantação em camundongos: diferenças entre espécies

Silvane S. Roman(PQ)^{*b}, Alexandra Nava(IC)^b, Alexandre M. Favero(PG)^a, Simone N. Weis(IC)^a, Gilson Zeni(PQ)^a, Cristina W. Nogueira(PQ)^a *roman@uri.com.br

^a Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria

^b Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Erechim, RS, CEP 99700-000 Erechim

Palavras Chave: camundongo, ditelureto de difenila, telúrio

Introdução

A susceptibilidade à exposição de um toxicante é relacionada freqüentemente às diferenças da espécie na habilidade em metabolizar os produtos químicos¹. O ditelureto de difenila, (PhTe)₂, é um composto orgânico de telúrio amplamente utilizado como intermediário em reações de síntese orgânica. Nosso laboratório tem demonstrado que o (PhTe)₂, é neurotóxico para camundongos² além de causar toxicidade renal e hepática em roedores, quando administrado em doses muito baixas³. Recentemente, foi demonstrado que este composto é um potente teratôgeno para ratos⁴, porém pouco se sabe sobre seus efeitos no desenvolvimento intra-uterino em camundongos. O presente trabalho tem por objetivo investigar o efeito do (PhTe)₂ na fase de implantação em camundongos e comparar se existe diferença substancial no padrão de toxicidade do (PhTe)₂ neste estudo com os estudos prévios publicados em ratos⁴. Os animais foram divididos em dois grupos: controle e experimental. No 4º dia de gestação (ddg), os animais experimentais receberam, via subcutânea, uma dose única do (PhTe)₂ (60,0 mg/kg). O grupo controle recebeu o veículo (óleo de canola) na mesma proporção e período gestacional. No 18º ddg, os animais controles e experimentais foram eutanasiados por dosagem letal de anestésico e em seguida foi realizada a laparotomia para retirada do útero e análise dos fetos. O útero foi avaliado quanto ao número de sítios de implantação, fetos vivos, mortos e reabsorções. Os fetos foram pesados individualmente, assim como suas respectivas placentas para determinação do índice placentário. Além disso, foram feitas as medidas do comprimento corporal e examinados quanto a possíveis malformações externas e ósseas.

Resultados e Discussão

Não foram observados sinais de toxicidade materna após a administração de (ØTe)₂ durante o período

de implantação. O peso corporal materno não foi alterado pelo tratamento com o composto. O peso da placenta e o índice placentário não diferiram entre o grupo tratado e o controle. Foi observado redução significativa no número de sítios de implantação, peso fetal e a biometria realizada nos fetos das fêmeas tratadas com (PhTe)₂ quando comparado com o grupo controle. Por outro lado, a administração do (PhTe)₂ em ratos, durante o primeiro período da gestação (6º ddg), não foi tóxico para os fetos⁴. Sinais leves de alterações ósseas foram observados nos fetos de camundongos tratados com (PhTe)₂ durante a implantação, evidenciados pela incompleta ossificação nos dígitos quando comparados com o grupo controle.

Conclusões

A administração de (ØTe)₂ durante a implantação em camundongos foi teratogênico para os fetos, considerado o período mais sensível ao composto orgânico de telúrio.

Agradecimentos

PIIC/URI

¹ Caldwell, J. Drug Metab Rev. **1982**, 13 (5), 745-777.

² Nogueira, C.W.; Rotta, L.N.; Perry, M.L.; Souza, D.O. e Rocha, J.B.T. Brain Res. **2001**, 906, 157-163.

³ Meotti, F.C.; Borges, V.C.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. e Nogueira, C.W. Toxicol Lett. **2003**, 143, 9-16.

⁴ Stangherlin, E. C.; Favero, A. M.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. e Nogueira, C. W. Toxicology. **2005**, 207, 231-239.

Avaliação da Letalidade de Novos Organoselenetos derivados de Aminoácidos

Daniele B. A. Santiago^{*1}(IC); Márcio W. Paixão²(PG), Antônio L. Braga²(PQ) e João B. T. da Rocha¹(PQ)

^{*} santiago_dm22@yahoo.com.br

¹ Lab. De Bioquímica Toxicológica – Dep. De Química – CCNE – UFSM – RS

² Lab. De Síntese de Organocalcogenetos – Dep. De Química – CCNE – UFSM – RS

Palavras Chave: Dose Letal, Selênio, Toxicidade.

Introdução

A importância da síntese de novos compostos orgânicos de selênio tem crescido rapidamente, pois estes compostos podem possuir propriedades antioxidantes, como atividades miméticas à selenoenzima Glutathione Peroxidase. Mas a bioquímica destes tem sido pouco entendida. Porém, organoselenetos podem exibir alta propriedade de dano celular, causar estresse oxidativo em diversos organismos. Neste trabalho foi investigado o potencial tóxico de dois novos compostos de selênio: 2-Amino-3-fenil-propano-1-diseleneto (1) e 2 –Amino-3-metil-buten-1-diseleneto (2). A toxicidade destes compostos foi avaliada através do tratamento de camundongos machos swiss albino (6 por grupo) com injeções subcutâneas (s.c.) em diferentes doses de compostos (10, 50, 100, 250, 500, 1000 umol/Kg) e com veículo (óleo, 1ml/Kg). Para determinar a letalidade dos organoselenetos, os animais foram observados por 72h após a administração dos compostos. A LD₅₀ (dose que mata 50% dos camundongos) foi calculada pelo método de Litchfield e Wilcoxon (1949).

Resultados e Discussão

Na administração de 1000umol/Kg, 100% dos camundongos morreram nos dois compostos. Na dose de 250umol/kg não houve morte no composto (2), já no composto (1) 83% morreram nesta dose. A LD₅₀ para o composto (1) foi de 299 umol/Kg e para o composto (2) foi de 524 umol/Kg.

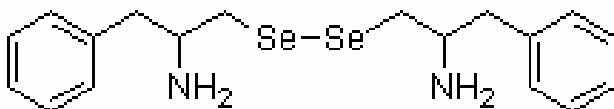


Figura 1. Composto 1: 2-amino-3-fenil-propano-1-diseleneto.

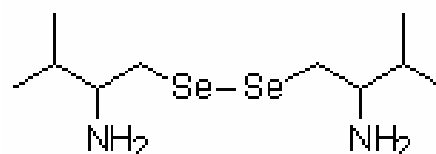


Figura 2. Composto 2: 2-amino-3-metil-butano-1-diseleneto.

Conclusões

Este estudo sugere que o composto (1) é mais tóxico que o composto (2), e que esta toxicidade está possivelmente relacionada com a estrutura destes compostos. Os resultados nos levam a analisar mais a estrutura química destes compostos, através da combinação com outros tipos de ensaios e uma análise *in vivo* dos comportamentos apresentados por ambos os compostos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERGS, VITAE, CAPES-S AUX

Novos organosselenetos derivados de Aminoácidos exibem alta Atividade tipo Glutathiona Peroxidase

Daniele B. A. Santiago^{*1}(IC); Márcio W. Paixão²(PG), Antônio L. Braga²(PQ) e João B. T. Rocha¹(PQ)

^{*} santiago_dm22@yahoo.com.br

¹ Lab. De Bioquímica Toxicológica – Dep. De Química – CCNE – UFSM – RS

² Lab. De Síntese de Organocalcogenetos – Dep. De Química – CCNE – UFSM – RS

Palavras Chave: Dose Letal, Selênio, Toxicidade.

Introdução

A Glutathiona peroxidase (GPX), uma essencial selenoenzima antioxidante, protege diversos organismos do estresse oxidativo catalizando a redução do potencialmente tóxico peróxido de hidrogênio ou de hidroperóxidos lipídicos na presença de glutathiona reduzida (GSH). Organocalcogênios como o ebselen e difenil diseleneto são conhecidos como miméticos da GPx. Foi estudado a Atividade tipo-GPx de novos organocalcogênios: 2-Amino-3-fenil-propano-1-diseleneto (1), and (2-fenil-1-Diselenenilmetil-etil)-ácido carbâmico *tert*-butil ester (2). A atividade tiol-peroxidase dos organosselenetos (15 μM) foi verificada usando tiofenol (PhSH) como uma glutathiona alternativa em diferentes concentrações (0,5 mM; 1 mM; 2 mM). A redução de H₂O₂ (3 mM) e a oxidação do PhSH foi monitorada em 305 nm (produção de difenil disulfeto, PhSSPh).

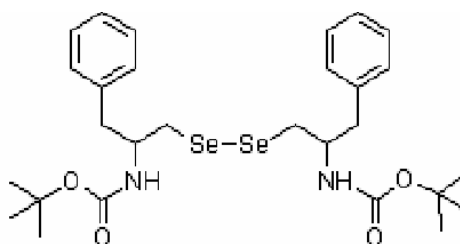


Figura 2. Composto 2: 2-amino-3-metil-butano-1-disseleneto.

Conclusões

Sendo assim, nós concluímos que a pobre atividade tiol-peroxidase do (2) é relacionada ao bloqueio de -NH₂, impedindo ou interferindo na interação Se-N que é fundamental para a atividade tiol-peroxidase de diorganoil diselenetos.

Resultados e Discussão

ANOVA mostrou que o composto (1) teve um aumento na atividade tiol-peroxidase nas concentrações de 1 mM e 2 mM de PhSH, quando comparado com o composto (2) e o difenil diseleneto. A estrutura do composto (1) é similar a do composto(2), exceto pelo -NH₂ próximo do selênio ser BOC bloqueado no composto (2). Assim, o bloqueio do grupo amino próximo do átomo de selênio possivelmente rompeu a atividade tiol-peroxidase.

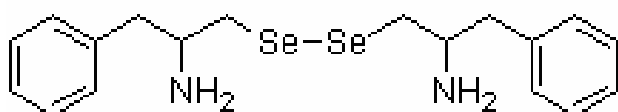


Figura 1. Composto 1: 2-amino-3-fenil-propano-1-disseleneto.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERGS, VITAE, CAPES-S AUX

Avaliação toxicológica do composto (Z)-1-(4-metilfenilsulfonil)-2-(fenilteluril)-2-feniletano em ratos.

Simone Pinton¹(IC)*, Cristiano R. Jesse¹(IC), Vanessa C Borges¹(PG), Lucielli Savegnago¹(PG), Diego Alves¹(PG), Gilson Zeni¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ). *simone_sma@yahoo.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Telúrio, dose letal, toxicidade.

Introdução

No passado, os usos funcionais de compostos sintéticos de telúrio eram limitados. Entretanto, hoje em dia, a química orgânica emergiu, provendo alternativas vantajosas para algumas operações sintéticas importantes¹. É conhecido que estes compostos são muito mais efetivos que seus análogos correspondente de selênio e de enxofre²,entretanto, pouco é conhecido sobre os efeitos farmacológicos e toxicológicos destes compostos³. Este trabalho tem como objetivo, determinar a DL₅₀ (dose letal) do composto (Z)-1-(4-metilfenilsulfonil)-2-(fenilteluril)-2-feniletano (composto 1) a fim de possibilitar informações sobre os efeitos toxicológicos deste composto.

Resultados e Discussão

O composto 1 foi administrado uma única vez por via oral em diferentes doses (0,1; 0,5; 1; 5 e 10 µmol/kg) ou com o veículo (DMSO) em ratos Wistar (150-250g). Os animais foram sacrificados 72 horas após a administração do composto. A DL₅₀ foi calculada pelo método "GraphPad Software" (GraphPad software, San Diego, CA). Além do índice de mortalidade, a ingestão de alimentos e a variação do peso do corpo foram avaliados como indicativo de toxicidade.

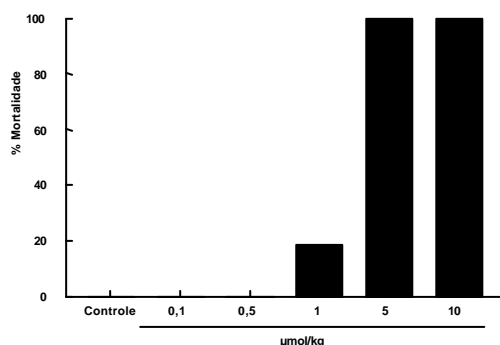


Figura 1 Índice de mortalidade de ratos tratados com o composto 1.

Tabela 1: Efeito causado pela administração oral do composto 1 sobre o consumo de ração e água, por animal após 72h do tratamento.

INGESTÃO		
Grupos	Ração (g)	Água (mL)
Controle	71,00 ± 3,65	104,0 ± 3,56
0,1µmol/kg	68,18 ± 8,08	109,6 ± 1,64
0,5µmol/kg	48,45 ± 4,02*	89,5 ± 1,35*
1,0µmol/kg	29,13 ± 10,05*	45,0 ± 10,21*

* significativamente diferente do controle.

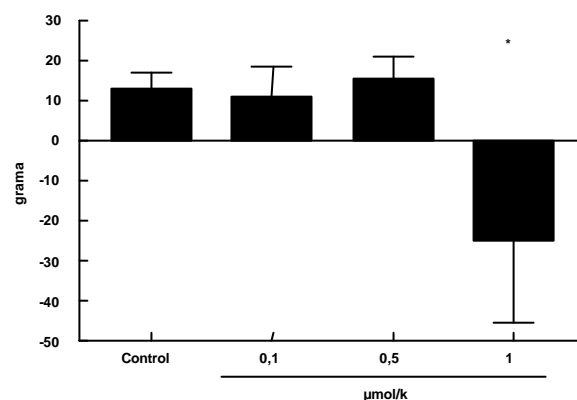


Figura 2 Efeito do composto 1 sobre o ganho de peso dos animais após 72h de tratamento.* significativamente diferente do controle.

A administração do composto 1 causou 50% de mortalidade (DL₅₀) na dose de 2,5 µmol/kg.

Conclusões

O presente estudo demonstrou que a administração oral do composto 1 causou toxicidade em ratos em baixas doses.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹ Zeni, G., Ludtke, D., Panatiere, R. B., Braga, A. L., 2006. Chemical Reviews 106, 1032-1076.

² Rooseboom, M., Vermeulen, N.P.E., Durgut, F., Commander, J.N.M., 2002. - Chemical Research Toxicology 15, 1610-1618.

³ Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T., 2004. Chemical Reviews 104, 6255-6285.

Efeitos toxicológicos em ratos tratados com o composto (Z) -1-(4-metilfenilsulfonyl)-2-(fenilteluril)-2-feniletano

Simone Pinton¹(IC)*, Cristiano R. Jesse¹(IC), Vanessa C Borges¹(PG), Lucielli Savegnago¹(PG), Diego Alves¹(PG), Gilson Zeni¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ) *simone_sma@yahoo.com.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Telúrio, toxicidade, antioxidante.

Introdução

Atualmente, muitas pesquisas têm sido realizadas para tentar esclarecer o papel toxicológico e farmacológico de compostos de telúrio. Vários estudos demonstraram que os compostos de telúrio podem ser agentes antioxidantes^{1,2,3}. As propriedades antioxidantes de organotelúrios também conduziram pesquisas adicionais na habilidade deles contra o câncer⁴. Em estudos toxicológicos, organotelúrios semelhantemente a organoselênios, reagem com grupos tióis de moléculas biologicamente importantes⁵. Devido a isso, estudos demonstraram que esses compostos são capazes de inibir a atividade de enzimas contendo tiol, assim como a d-ALA-D^{6,7}, Na⁺, K⁺, ATPase¹⁰ e a esqualeno monooxigenase¹¹. Portanto, este estudo irá investigar as propriedades toxicológicas do composto (Z)-1-(4-metil-fenilsulfonyl)-2-(fenilteluril)-2-feniletano (composto 1) em ratos.

Resultados e Discussão

Ratos Wistar (150-250g) foram tratados com uma única injeção por via oral do composto 1 em diferentes doses (0,1; 0,5 e 1 µmol/kg) e com o veículo (DMSO). Após 72 horas os animais foram sacrificados e seus órgãos foram retirados para análise dos tecidos. No plasma foram dosados os níveis de uréia, creatinina, a atividade das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Os níveis de uréia e creatinina não foram alterados pelo tratamento. Além disso, o tratamento com o composto 1 não alterou a atividade da AST e ALT. A atividade da d-ALA-D (fig. 1) e os níveis de peroxidação lipídica (fig. 2) foram avaliados nos rins, fígado e baço.

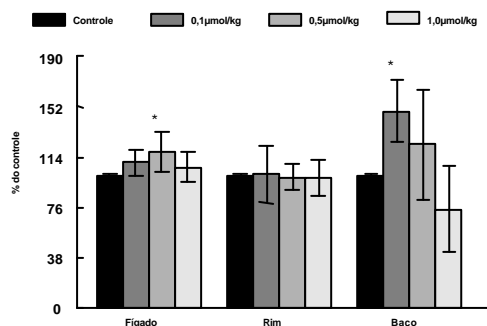


Figura 1: Atividade da enzima d-ALA-D no fígado, rim e baço dos animais tratados com o composto 1.

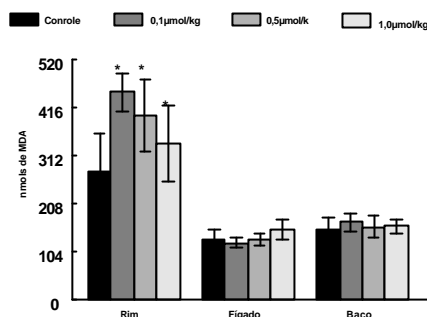


Figura 2: Níveis de peroxidação lipídica em ratos tratados com o composto 1.

* significativamente diferente do controle.

Conclusões

Esses resultados demonstraram que o composto (Z)-1-(4-metilfenilsulfonyl)-2-(fenilteluril)-2-feniletano não causou dano hepático, entretanto, podemos evidenciar um aumento nos níveis de estresse oxidativo no rim dos animais tratados com todas as doses testadas.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹Andersson, C.M., Hallberg, A., Brattsand, R., Cotgrave, I.A., Engman, L., Persson J., 1993. *Medicinal Chemistry Letters* 3, 2553–2558.

²Engman, L., Stern, D., Cotgreave, I., Andersson, C.M., 1992. *Anticancer Drugs* 15, 323-330

³Rossato, J.I., Ketzer, L.A., Centurião, F.B., Silva, S.J.N., Zeni, G., Braga, A.L., Rubin, M.A., Rocha, J.B.T., 2002. *Neurochemical Research* 27,297-303.

⁴Engman, L., Kandra, T., Gallegos, A., Williams, R., Powis, G., 2000.

Attebery, M., Sailer, B.L. 2002. *Bios* 73, 52-60.

⁵Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T., 2004. *Chemical Reviews* 104, 6255-6285.

⁶Nogueira, C.W., Borges, V.C., Zeni, G., Rocha, J.B.T., 2003. *Toxicology* 191, 169-178.

⁷Meotti, F.C., Borges, V.C., Zeni, J.B.T., Nogueira, C.W., 2003. *Toxicology Letters* 143, 9-16.

⁸Borges, V.C., Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T., 2005.

Toxicology 215, 191–197.

⁹Laden, B., Porter, T., 2001. *Journal of Lipid Research* 42, 235-240.

Exposição ao Disseleneto de Difenila no Período da Organogênese Causa Alterações na Ossificação do Esqueleto de Ratos Wistar

Simone N. Weis (IC)*, Alexandre M. Favero (PG), Eluza C. Stangherlin (PG), João B. T. Rocha (PQ), Cristina W. Nogueira (PQ), Gilson Zeni (PQ) *simonenardin@yahoo.com.br

Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria, Brasil

Palavras Chave: Selênio, esqueleto, desenvolvimento

Introdução

O selênio (Se) é um elemento traço essencial para humanos e desempenha uma importante função durante a gravidez,¹ regulando o crescimento e desenvolvimento de fetos e de recém-nascidos.² Já está descrito na literatura que o embrião de rato é susceptível à teratogenicidade causada pelo Se.³ O disseleneto de difenila $[(\text{OSe})_2]$ é um composto orgânico de selênio muito utilizado como intermediário em síntese orgânica.⁴ Nosso grupo de pesquisa já demonstrou que este composto possui tanto ações toxicológicas quanto farmacológicas.⁵ Considerando a toxicidade dos compostos orgânicos de Se, um estudo recente demonstrou que uma única dose alta de $(\text{OSe})_2$, administrada em diferentes dias da gestação, causou uma redução na ossificação do esqueleto dos fetos analisados, além de afetar o desenvolvimento intrauterino.⁵ O presente estudo investigou os efeitos da administração de $(\text{OSe})_2$, durante o período da organogênese, sobre a ossificação dos fetos de ratos Wistar. As ratas receberam injeções subcutâneas diárias de $(\text{OSe})_2$, nas doses de 1,5; 3,0 ou 6,0 mg/Kg, do 6º ao 15º dia da gestação. No 20º dia da gestação, foi realizada uma laparotomia e um terço dos fetos que estavam vivos foram preservados em uma solução de etanol 70%. Após a evisceração, os animais foram passados para outras soluções que continham acetona, glicerol e álcool benzílico, e finalmente os esqueletos foram corados com vermelho de Alizarina,⁶ para posterior análise.

Resultados e Discussão

A administração do $(\text{OSe})_2$ durante o período da organogênese resultou em um aumento na incidência de ninhadas com alterações no esqueleto em todos os grupos tratados. Foram observadas alterações como redução da ossificação dos ossos do crânio, esternébrios e dos dígitos das patas nos fetos do grupo que recebeu 1,5 mg/Kg de $(\text{OSe})_2$, além de apresentarem o osso supraoccipital bipartido. Nos fetos cujas ratas foram tratadas com 3,0 mg/Kg do composto, as

alterações encontradas foram redução da ossificação apenas do osso interparietal do crânio, dos esternébrios, dígitos das patas traseiras e dos ossos sacrais e caudais. No grupo que recebeu a maior dose do composto de selênio (6,0 mg/Kg), as vértebras cervicais, os esternébrios e também os dígitos das patas traseiras encontravam-se incompletamente ossificados. Nesta dose também foi verificado o aparecimento de costelas com o formato alterado. Estes sinais de atraso na ossificação, podem ter sido acompanhados de uma diminuição do peso corporal, um resultado já demonstrado em fetos cujas ratas receberam $(\text{OSe})_2$. Este fato pode revelar uma relação entre as alterações morfológicas e o retardo no crescimento. Os dados encontrados neste estudo parecem não ocorrer de maneira dose-dependente e podem ser melhor classificados,⁷ como um aumento de variações no esqueleto, já que não afetam a sobrevivência ou a saúde dos animais, nem podem ser consideradas alterações permanentes ou irreversíveis.

Conclusões

Com base nos resultados expostos acima, concluiu-se que a exposição ao $(\text{OSe})_2$ aumentou a incidência de alterações na ossificação do esqueleto dos fetos, de maneira não dose-dependente, sem afetar a sobrevivência dos mesmos.

Agradecimentos

UFSM (FIPE), FAPERGS, CAPES e CNPq.

¹Zachara, B. A.; Wardak, C.; Didkowski, W.; Maciag, A. e Marchaluk, E. *Gynecol. Obstet. Inves.* **1993**,35,12.

²Ewan, R. C. *J. Nutr.* **1976**,106,702.

³Usami, M.; Tabata, H. e Ohno, Y. *Toxicol Lett* **1999**,105,123.

⁴Nogueira, C.W.; Zeni, G. e Rocha, J. B. T. *Chem Rev* **2004**,104,6255.

⁵Favero, A.M.; Weis, S.N.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G., Rocha, J. B. T. e Nogueira, C. W. *Reprod Toxicol* **2005**, 20, 561.

⁶Staples, R. E. e Schnell, V. L. *Stain Technol.* **1964**,39,61.

⁷Chahoud, I.; Buschmann, J.; Clark, R. et al. *Reprod. Toxicol.* **1999**,13,77.

Administração de Disseleneto de Difenila Causa Prejuízos ao Desenvolvimento Embrionário e Fetal de Ratos Wistar

Simone N. Weis (IC)*, Alexandre M. Favero (PG), Eluza C. Stangherlin (PG), João B. T. Rocha (PQ), Cristina W. Nogueira (PQ), Gilson Zeni (PQ) *simonenardin@yahoo.com.br

Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, SM, RS, CEP 97105-900 Santa Maria, Brasil

Palavras Chave: Selênio, toxicidade, gestação

Introdução

O selênio (Se) é um micronutriente essencial requerido para o sistema de defesa antioxidante, como componente estrutural da glutathione peroxidase e outras selenoproteínas.¹ Alguns compostos de Se como o selenito, o selenato e a selenometionina têm sido descritos como tóxicos em humanos e animais,² além de serem teratogênicos in vivo.³ Atualmente, estudos com formas orgânicas de Se têm ganhado especial atenção. Sabe-se que, dependendo da dose, os compostos orgânicos de Se podem atuar como agentes com potencial farmacológico ou tóxico. O disseleneto de difenila, $[(\text{OSe})_2]$, é um composto orgânico de Se amplamente utilizado como intermediário em síntese orgânica e, nosso grupo, tem demonstrado que este composto possui diversas propriedades farmacológicas em modelos experimentais.⁴ Com base no exposto acima, nós desenvolvemos o presente estudo com a finalidade de investigar os efeitos do $(\text{OSe})_2$, em doses repetidas durante o período da organogênese, sobre a prole de ratos Wistar. As ratas receberam administrações diárias, por via subcutânea, de $(\text{OSe})_2$, nas doses de 1,5; 3,0 ou 6,0 mg/Kg, do 6º ao 15º dia da gestação. No 20º dia de gestação, foi realizada uma laparotomia para análise morfológica dos fetos. O peso corporal das ratas e dos fetos, bem como as medidas do corpo dos fetos foram verificados.

Resultados e Discussão

Em relação aos parâmetros maternos, os resultados da exposição ao $(\text{OSe})_2$ demonstraram uma significativa diminuição no ganho de peso corporal materno em todas as doses testadas. Diferentemente, o ganho de peso corrigido (ganho de peso total menos o peso do útero com o conteúdo fetal) foi reduzido apenas nas ratas prenhas que receberam as doses de 3,0 e 6,0 mg/Kg em relação as que receberam óleo de canola (veículo). Este resultado pode ser considerado um indicativo de toxicidade materna. Em relação aos parâmetros fetais, não foram encontradas ninhadas

totalmente reabsorvidas em nenhum dos grupos analisados. Não houve diferenças significativas no número de implantações, fetos vivos e nas perdas pré-natal (fetos mortos e reabsorvidos) quando comparadas com o grupo controle, indicando que o $(\text{OSe})_2$ não afetou a sobrevivência embrionária e fetal quando administrado do 6º ao 15º dia da gestação. Foi observada uma significativa redução no peso corporal dos fetos no final da gestação das ratas tratadas com todas as doses (1,5; 3,0 ou 6,0 mg/Kg) do composto de selênio. A exposição às três doses causou uma redução na medida do comprimento corporal (na posição longitudinal) dos fetos quando comparados aos fetos controle. A medida do comprimento occipito-nasal encontrava-se diminuída somente nos fetos cujas ratas receberam 3,0 mg/Kg de $(\text{OSe})_2$ durante a organogênese. As medidas do diâmetro a nível de pescoço e na altura da inserção umbilical não foram alteradas pela administração do $(\text{OSe})_2$. O peso corporal fetal, bem como as medidas fetais reduzidas podem ser considerados indicativos de atraso no crescimento e no desenvolvimento intra-uterino.

Conclusões

Baseados nos resultados deste trabalho, concluiu-se que o $(\text{OSe})_2$ é tóxico às fêmeas expostas a ele durante o período da organogênese, e causa prejuízos ao crescimento embrionário e fetal.

Agradecimentos

UFSM (FIPE), FAPERGS, CAPES e CNPq.

¹ Burk, R. F.; Hill, K. E. e Motley, A.K. *P. J. Nutr.* **2003**,133,1517.

² Shamberger, R. J. *Clin. Physiol. Bioch.* **1986**, 4,42.

³ Willhite, C. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1993**,678,169.

⁴ Nogueira, C.W.; Zeni, G. e Rocha, J. B. T. *Chem. Ver.* **2004**,104,6255.

Efeitos Biológicos do Composto Organoselenado Ebselen em Células Eucarióticas

Simone T. Miorelli^{1,2*} (PG), Larissa A. C. Lobo¹ (IC), Jaqueline Rocha³ (PG) e Jenifer Saffi^{1,2,3} (PQ).

¹Laboratório de Genética Toxicológica/Curso de Farmácia - ULBRA, CANOAS

²PPG Diagnóstico Genético e Molecular – ULBRA, CANOAS

³Departamento de Biofísica – UFRGS, PORTO ALEGRE

Palavras Chave: Mutagênese, genotoxicidade, ebselen

Introdução

O ebselen é um composto orgânico de selênio que exerce proteção em diferentes tipos celulares. É dotado de potente atividade mimética de glutathione peroxidase (GPx), com ação antiinflamatória, antiaterosclerótica e citoprotetora. Possui toxicidade muito baixa, devido a sua estabilidade original na estrutura onde a molécula de selênio não é liberada, não sendo incorporada no metabolismo do organismo. O objetivo deste trabalho foi verificar a interferência do ebselen no estado redox celular através de ensaios *in vivo*, utilizando linhagens da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, proficientes e deficientes em defesas antioxidantes e ampliar o conhecimento das ações biológicas do ebselen sobre a integridade da informação genômica utilizando ensaios biológicos com células de mamíferos.

Resultados e Discussão

Tabela 1. Mutagênese em *S. cerevisiae*

Agente	Tratamento	Sobrevivência (%)	His Rev/10 ⁷ sobreviv	Lys Rev/10 ⁷ sobreviv	Hom Rev/10 ⁷ sobreviv
	0 µg/mL	100	6.30 ± 1.0	3.23 ± 6.2	1.02 ± 1.7
4NQO	0.5 µg/mL	75.29	82.57 ± 5.5	11.99 ± 1.0	20.03 ± 1.0
Ebselen	5 µM	86.54	7.21 ± 2.3	2.38 ± 3.2	1.18 ± 1.0
	10 µM	80.91	8.00 ± 3.5	3.36 ± 1.7	1.05 ± 1.0
	50 µM	97.10	6.42 ± 2.8	3.33 ± 4.3	1.40 ± 1.7
	100 µM	81.43	8.78 ± 1.7	4.39 ± 2.0	1.04 ± 2.0

^a Revertentes em locus-específico;

^b Revertentes em locus não-específico (mutação forward);

^c Controle negativo;

^d Controle positivo;

^e Média e desvio padrão de 3 experimentos independentes.

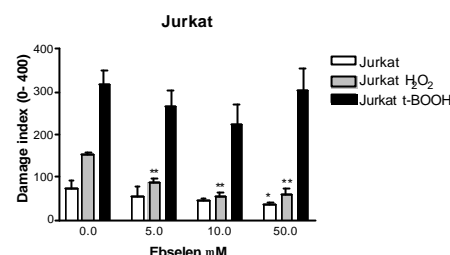
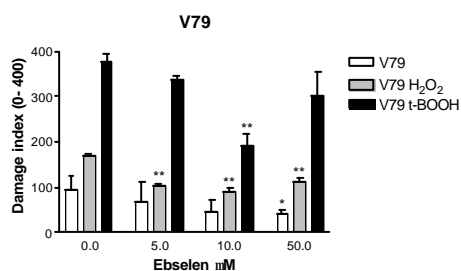


Figura 1. Medida do índice de dano no DNA nas células V79 e Jurkat tratadas por 2 horas apenas com ebselen, ebselen + H₂O₂, ebselen + t-BOOH. $p < 0,01$ e $p < 0,001$

Tabela 2. Ensaio de Inibição de crescimento em *S. cerevisiae*

	WT	sod1?	sod2?	sod1? sod2?
DMSO + H ₂ O ₂ ^a	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Sensitivity to H₂O₂				
Ebselen 0µM	9.5 ± 1.1	8.5 ± 1.5	9.7 ± 0.8	9.5 ± 1.1
Ebselen 10 µM	8.6 ± 1.4	8.0 ± 1.7	7.8 ± 0.9 *	8.7 ± 0.7
Ebselen 40 µM	8.6 ± 0.4	8.6 ± 1.4	7.4 ± 1.2 **	8.4 ± 1.0
Ebselen 70 µM	7.5 ± 1.1 *	7.2 ± 1.7	7.6 ± 1.0 *	8.1 ± 1.5
Ebselen 100 µM	8.4 ± 1.3	9.7 ± 1.2	7.4 ± 0.8 **	9.7 ± 1.8
Ebselen 130 µM	8.1 ± 2.1	9.1 ± 2.2	8.9 ± 1.6	9.7 ± 1.0
Sensitivity to Paraquat				
Ebselen 0µM	1.1 ± 1.3	10.2 ± 2.7	8.5 ± 1.3	11.1 ± 0.6
Ebselen 10 µM	4.6 ± 1.8 *	9.0 ± 2.1	10.4 ± 1.6	10.8 ± 1.5
Ebselen 40 µM	1.9 ± 2.3	6.1 ± 0.5 *	6.0 ± 1.9	7.9 ± 0.7 *
Ebselen 70 µM	4.3 ± 1.9	7.7 ± 1.9	9.5 ± 2.6	9.2 ± 2.7
Ebselen 100 µM	8.4 ± 2.2 **	9.9 ± 1.4	12.8 ± 1.1 **	14.0 ± 2.8
Ebselen 130 µM	11.1 ± 2.5 **	10.9 ± 3.2	11.8 ± 1.1 *	13.9 ± 1.7

Conclusões

- O ebselen não induz quebras no DNA e é capaz de reduzir significativamente os índices de danos ao DNA de células de mamíferos, após exposição a H₂O₂ e t-BOOH.
- O ebselen não apresenta efeito mutagênico em *S. cerevisiae*.
- Exerce um significativo efeito antioxidante contra danos induzidos por H₂O₂ em linhagens de *S. cerevisiae* deficientes em superóxido dismutase mitocondrial (sod2?).
- O efeito protetor contra danos induzidos por peróxidos orgânicos e inorgânicos, deve ser, provavelmente, devido a sua capacidade antioxidante.

Administração oral de disseleneto de difenila inibe a atividade da enzima δ -ALA-D em ratos jovens

Ethel Wilhelm¹ (IC) *, Marina Prigol¹ (PG), Lucielli Savegnago¹ (PG), Vanessa C. Borges¹ (PG), João B. T. Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ), Gilson Zeni¹ (PQ)

**thelzinha.quimic@mail.ufsm.br*

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Disseleneto de Difenila, enzima δ -ALA-D, ratos jovens.

Introdução

O composto orgânico disseleneto de difenila tem sido descrito por apresentar várias propriedades biológicas¹. Em altas doses, o disseleneto de difenila tem efeitos neurotóxicos, pois, devido a sua lipofilicidade tem a capacidade de ultrapassar a barreira cérebro-sangue causando convulsão em camundongos. Porém este comportamento não é observado em ratos adultos^{2,3,4}. Estudos prévios de nosso grupo demonstraram que o disseleneto de difenila inibe a atividade da enzima δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D), de vários tecidos, devido a mesma conter grupos sulfidril, extremamente sensíveis à agentes oxidantes^{2,5,6,7,8}. Essa enzima é importante porque catalisa a condensação assimétrica de duas moléculas do ácido δ -aminolevulínico (δ -ALA), formando o porfobilinogênio, em um dos passos iniciais da biossíntese do heme. O presente trabalho teve por objetivo verificar o efeito causado pela administração oral de disseleneto de difenila sobre a atividade da enzima δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D) hepática e cerebral em ratos de 12-14 dias.

Resultados e Discussão

O disseleneto de difenila foi administrado por via oral em ratos de 12-14 dias de vida, nas doses de: 5, 50, 150 e 500 mg/Kg. Após a administração do composto, os animais que apresentaram episódios convulsivos foram mortos e os que não convulsionaram foram mortos uma hora após a administração do disseleneto de difenila. Foram retirados fígado e cérebro destes animais para a dosagem da atividade da δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D), conforme Sassa e colaboradores (1982)⁹.

A administração de disseleneto de difenila na dose de 500 mg/Kg inibiu a atividade da enzima δ -ALA

hepática em torno de 50% em relação ao grupo controle. Por outro lado, as doses de 5, 50 e 150 mg/Kg de disseleneto de difenila não alteraram a atividade da enzima em relação ao controle. A atividade da enzima δ -ALA-D de cérebro não apresentou alteração significativa em relação ao controle em nenhuma das doses analisadas.

Conclusões

O disseleneto de difenila apenas em altas doses tem a capacidade de inibir a atividade da enzima δ -ALA-D de fígado, porém, esse efeito não foi observado em cérebro.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹ Nogueira, C.W.; Quinhones, E.B.; Jung, E.Q.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Inflam.Res.* **2003**, 52, 56-63.

² Jacques-Silva, M.C.; Nogueira, C.W.; Broch, L.C.; Flores, E.M.; Rocha, J.B.T. *Pharmacol.Toxicol.* **2001**, 88, 119-125.

³ Maciel, E.N.; Flores, E.M.; Rocha, J.B.T., Folmer, V. *Environ. Contam. Toxicol.* **2003**, 70, 470-476.

⁴ Nogueira, C.W.; Meotti, F.C.; Curte, E.; Pilissão, C.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Toxicology.* **2003**, 183, 29-37.

⁵ Farina, M.; Folmer, V.; Bolzan, R.C.; Andrade, L.H.; Zeni, G.; Braga, A.L.; Rocha, J.B.T. *Toxicol. Lett.* **2001**, 119, 27-37.

⁶ Farina, M.; Barbosa, N.B.V.; Nogueira, C.W.; Folmer, V.; Zeni, G.; Andrade, L.H.; Braga, A.L.; Rocha, J.B.T. *Braz. J. Med. Biol.Res.* **2002**, 35, 623-631.

⁷ Goering, P.L. *Neurotoxicology.* **1993**, 14, 45-60.

⁸ Rodrigues, A.L.S.; Rocha, J.B.T.; Pereira, M. E.; Souza, D.O. *Environ. Contam. Tox.* **1996**, 57, 47-53.

⁹ Sassa, S.; *Enzyme.* **1982**, 28, 133-145.

Avaliação farmacológica e toxicológica de telurofenos 2,5-disubstituídos

Ethel Wilhelm¹ (IC)*, Vanessa C. Borges¹ (PG), Rodrigo Panatieri¹ (PG), Marina Prigol¹ (PG), Lucielli Savegnago¹ (PG), João B. T. da Rocha¹ (PQ), Cristina W. Nogueira¹ (PQ).
*thelzinha.quimic@mail.ufsm.br

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Telurofenos, antioxidante, telúrio.

Introdução

Dentre os calcogenofenos, o telurofeno apresenta um papel importante para a síntese orgânica devido suas propriedades elétricas, processabilidade e estabilidade ambiental. Compostos orgânicos de telúrio apresentam propriedades imunomodulatórias, antioxidantes e atividade mimética a glutathione peroxidase^{1,2,3}. Baseado nos dados sobre as propriedades farmacológicas e toxicológicas de compostos de telúrio, o presente trabalho visa investigar o efeito dos telurofenos 2,5 disubstituídos em ensaios farmacológicos e toxicológicos, *in vitro*.

Resultados e Discussão

Para avaliar o efeito do 2,5-difeniltelurofeno (composto **1**) e do 2,5-bis-(2-butan-2-ol) telurofeno (composto **2**) foi utilizado fígado de camundongos em ensaios de peroxidação lipídica e dosagem da atividade da enzima δ -ALA-D. Os ensaios de peroxidação lipídica foram realizados como descrito por Okhawa⁴. O FeCl_2 e o EDTA foram utilizados como indutores de peroxidação lipídica. A atividade tiol oxidase foi examinada para avaliar a propriedade pró-oxidante dos compostos. A taxa de oxidação foi medida pelo desaparecimento de grupos $-\text{SH}$, segundo Ellman⁵. A atividade da enzima δ -ALA-D foi dosada segundo descrito por Sassa⁶. Os compostos foram utilizados nas concentrações de 10-400 μM . Os compostos **1** e **2** reduziram os níveis de peroxidação lipídica induzida por Fe^{2+} /EDTA em concentrações a partir de 300 μM (em torno de 30%), em relação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que os telurofenos testados apresentam atividade antioxidante nesse modelo. Entretanto, os dois compostos testados não apresentaram atividade tiol oxidase. A atividade da enzima δ -ALA-D foi inibida pelo composto **2** na

concentração de 300 μM em torno de 35%, ao contrário do composto **1** que não alterou a atividade da enzima δ -ALA-D. Esses resultados estão de acordo com estudos prévios do nosso grupo que demonstraram que compostos orgânicos de telúrio inibem a atividade dessa enzima em ensaios *in vivo* e *in vitro*^{7,8}.

Conclusões

Considerando os resultados obtidos, mais estudos serão necessários para elucidar os efeitos farmacológicos e/ou toxicológicos desses compostos.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS e UFSM (FIPE).

¹ Sredni, B.; Caspi, R.R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Bem, Y.M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nature*. **1987**, 330, 173–176.

² Andersson, C.M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgrave, I.A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorganic. Medicinal Chemistry Letters*. **1993**, 3, 2553–2558.

³ Engman, L.; Stern, D.; Cotgrave, I.; Andersson, C.M. *Journal of the American Chemical Society*. **1992**, 114, 9737–9743.

⁴ Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. *Analytical Biochemistry*. **1979**, 95, 351–358.

⁵ Ellman, G.L. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **1959**, 82, 70–77.

⁶ Sassa, S., **1982**. *Enzyme*. **1982**, 28, 133–145.

⁷ Nogueira, C.W.; Borges, V.C.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Toxicology*. **2003**, 191, 169–178.

⁸ Savegnago, L.; Borges, V.C.; Alves, D.; Cristiano R. Jesse, C.R.; Rocha, J.B.T.; Cristina W. Nogueira, C.W. *Life Sciences, In Press, Accepted Manuscript, Available online 29 April 2006*.

Efeito da exposição a etanol e difenil disseleneto sobre a atividade da δ -aminolevulinato desidratase em fígado e cérebro de camundongos.

Thiago H. Lugokenski ^a(IC), Roselei Fachinetto ^a(PG), Lucinéia A. Pivetta ^a(PG), Romaiana P. Pereira ^a(IC), Caroline Wagner ^a(IC), Marcelo Farina ^b(PQ), Cristina W. Nogueira ^a(PQ), João B. T. da Rocha ^a(PQ)*

* jbtrocha@yahoo.com.br

^a Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

^b Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900, Campus Trindade, Florianópolis, SC, Brasil

Palavras Chave: Etanol; Difenil Disseleneto; δ -aminolevulinato desidratase

Introdução

Dados da literatura indicam que a ingestão excessiva de etanol causa estresse oxidativo. Uma vez que estresse oxidativo é um importante mecanismo molecular para dano celular, a concomitante exposição ao etanol e a compostos pró-oxidantes ou antioxidante pode alterar sua toxicidade. Aqui, nós investigamos os efeitos da exposição ao etanol e/ou difenil disseleneto, um organocalcogênio com propriedades antioxidantes, em parâmetros relatados para estresse oxidativo (espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS – e atividade da δ -aminolevulinato desidratase – ALA-D) em fígado e cérebro de camundongo. Em adição, foram também testados os efeitos in vitro do etanol e do acetaldeído sobre a atividade de δ -ALA-D em eritrócitos humanos.

Resultados e Discussão

O difenil disseleneto diminuiu significativamente o peso corporal dos camundongos, a relação órgão(fígado)/peso corporal foi significativamente aumentado pelo tratamento com difenil disseleneto e difenil disseleneto mais etanol em relação ao grupo controle. Ambos, etanol e difenil disseleneto, diminuíram a atividade hepática de δ -ALA-D e o índice de reativação desta enzima por DL-dithiothreitol (DTT) ocorreu somente na presença etanol. Além disso, o etanol aumentou os níveis de TBARS em fígado, independente da presença de tratamento com difenil disseleneto. Em cérebro a atividade da δ -ALA-D e os níveis de TBARS não foram alterados pela exposição ao etanol ou difenil disseleneto. Sob condições in vitro, o acetaldeído

foi um inibidor mais potente da δ -ALA-D de eritrócitos humanos quando comparado com etanol, demonstrando um efeito dose-dependente.

Conclusões

Este estudo indica que (I) δ -ALA-D hepática é um alvo molecular para o efeito danoso do etanol sob condições in vitro; (II) difenil disseleneto e etanol parecem inibir δ -ALA-D por diferentes mecanismos; (III) acetadeído, um metabólito do etanol, é provavelmente a principal molécula responsável pelos efeitos inibitórios de compostos parentes sobre δ -ALA-D.

Agradecimentos

FAPERGS, CAPES e CNPq por seu suporte financeiro.

- Suresh, M.V., Lal Jonh, J., Sreeranjith Kumar, C.V., Indira, M., 1997. *Indian Journal of Experimental Biology* 35, 1065–1069.
- Tuma, J.D., 2002. *Free Radical Biology and Medicine* 32, 303–308.
- Paredes, S.R., Kozicki, P.A., Fukuda, H., Rosseti, M.V.M.A., Battle, C., 1987. *Alcohol* 4, 81–85.
- Parnham, M.J., Graf, E., 1991. *Progress in Drug Research* 36, 9–47.
- Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T., 2004. *Chemical Review* 104, 6255–6285.
- Soares, J.C.M., Folmer, V., Rocha, J.B.T., 2003. *Nutrition* 19, 627–632.
- Flora, G.J.S., Seth, P.K., 1999. *Alcohol* 18, 103–108.
- Tsukamoto, H., 1993. *Alcohol* 10, 465–467.
- Burger, M.E., Alves, A., Callegari, L., Athayde, F.R., Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T., 2003. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, 135–140.

Repetidas Administrações de Ditelureto de Difenila Induzem Alterações Hematológicas em Ratos

Vanessa C. Borges¹(PD)*, João B. T. da Rocha¹(PQ), Cristina W. Nogueira¹(PQ)
*vcorralo@mail.ufsm.br.

¹Laboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, CEP 97105-900, RS, Brasil.

Palavras Chave: Ditelureto de difenila, telúrio, desordens hematológicas.

Introdução

Alguns fármacos e xenobióticos podem causar desordens hematológicas. Em adição, a ingestão de toxinas ambientais, como o benzeno, causa leucemia e síndromes mielodisplásicas^{1,2}. Devido a isso, poluentes ambientais podem contribuir para aumentar o risco de desordens hematológicas. Os compostos orgânicos de telúrio são importantes intermediários e reagentes utilizados em síntese orgânica. O nosso grupo de pesquisa tem extensivamente estudado os efeitos toxicológicos do ditelureto de difenila, um composto orgânico de telúrio^{3,4,5,6}. Sailer e colaboradores demonstraram que compostos orgânico de telúrio induzem toxicidade em células promielocíticas⁷. Devido a isso, o presente estudo visa investigar o potencial efeito tóxico do ditelureto de difenila em ratos, avaliando parâmetros bioquímicos e hematológicos.

Resultados e Discussão

Os ratos receberam diariamente, por via subcutânea, ditelureto de difenila na dose de 0,3 µmol/kg e foram sacrificados em diferentes tempos, de acordo com o protocolo da Tabela 1. Após a última injeção os ratos foram sacrificados e as dosagens bioquímicas e hematológicas foram realizadas.

Tabela 1- Protocolo de exposição ao ditelureto de difenila em ratos

Grupos	Nº Doses	(PhTe) ₂ (mmol/kg)	Tempo de sacrifício ^a
Grupo 1	Uma	0,3	24
Grupo 2	Duas	0,6	24
Grupo 3	Três	0,9	24
Grupo 4	Três	0,9	48

^a Tempo expresso em horas.

A administração de ditelureto de difenila na dose de 0,9 µmol/Kg causou um aumento nos níveis hepáticos de peroxidação lipídica (TBARS). Entretanto, não houve alteração nos níveis de TBARS renal. Os grupos 2, 3 e 4 apresentaram elevação da atividade da AST (aspartato aminotransferase), entretanto somente os grupos 3 e 4 apresentaram um aumento na atividade da ALT (alanina aminotransferase). Esses resultados sugerem que o ditelureto de difenila causou toxicidade hepática. A administração de 0,9 µmol/Kg de ditelureto de difenila causou uma elevação nos níveis plasmáticos de uréia e creatinina, sugerindo o aparecimento de dano hepático. Na maior dose, o ditelureto de difenila elevou os níveis de proteína C-reativa, um marcador de inflamação. Outro resultado interessante foi o aumento na contagem total de leucócitos em todos os grupos. Esses dados sugerem que esses animais apresentam ativação do sistema imune.

Conclusões

O presente estudo demonstrou que o ditelureto de difenila é um composto tóxico que pode induzir desordens hematológicas e provém evidências de dano hepático e renal.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CAPES, CNPq (PIBIC), FAPERGS e UFSM.

¹ Aksoy, M. *Environ. Health Perspect.* **1999**, 82, 193-97.

² Rothman, N, Li, G.L., Smith, M.T., Zhang, L.P., Blot, W, Yin, S.N., Hayes, R.B. *Am. J. Ind. Med.* **1996**, 28, 236-46.

³ Maciel, E.N., Bolzan, R.C., Braga, A.L., Rocha, J.B.T. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2000**, 14, 310-317.

⁴ Nogueira, C.W., Borges, V.C., Zeni, G, Rocha, J.B.T. *Toxicology.* **2003**, 191, 169-79.

⁵ Meotti, F.C., Borges, V.C., Zeni, G., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W. *Toxicol. Lett.* **2003**, 143, 9-16.

⁶ Stangherlin, E.C., Favero, A.M., Zeni, G., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W. *Toxicology* **2005**, 207, 231-9.

⁷ Sailer, B.L., Prow, T., Watson, J., Patel, S. *Environ. Toxicol. Chem.* **1999**, 18, 2926-33.

Effect of two diselenides on the activities of hepatic delta aminolevulinic acid dehydratase and isoforms of lactate dehydrogenase

*Ige J. Kade^{1,2} Márcio W. Paixão¹, Oscar E. D. Rodrigues¹, Antonio L. Braga¹, Gilson Zeni¹, Cristina W. Nogueira¹, João B. T. da Rocha¹.

¹Postgraduate Programme in Biochemical Toxicology, CCNE, The Federal University of Santa Maria, RS Brazil.

²Department of Biochemistry, Federal University of Technology, Akure, Nigeria

*E-mail:ijkade@yahoo.com

KeyWords: Selenium δ - aminolevulinic acid dehydratase, lactate dehydrogenase.

Introduction

Selenium-containing organic molecules are generally potent antioxidants (Arteel and Sies, 2001). Since modulation of heterocyclic rings of steroids can alter their biological activities (Hoyte *et al.*, 2002], a novel organodiselenide, cholesteryl diselenide, (DCDS), was recently synthesized. Therefore the present study sought to compare the pharmacology and toxicology of DCDS with diphenyl diselenide (DPDS).

Results and Discussion

DPDS exhibited a higher GSH- peroxidase mimetic activity and oxidized both mono- and dithiols than the DCDS (data not shown). In addition, while DPDS inhibited the formation of TBARS DCDS exhibited a prooxidant (iron induced) and weak antioxidant (sodium nitroprusside induced) effect (data not shown). Both DPDS and DCDS inhibited δ -aminolevulinic acid dehydratase and isoforms of lactate dehydrogenases.

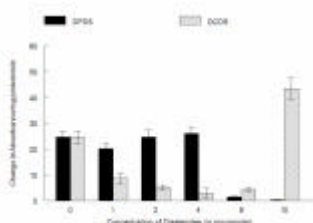


Figure 1: Cardiac LDH without NAD⁺.

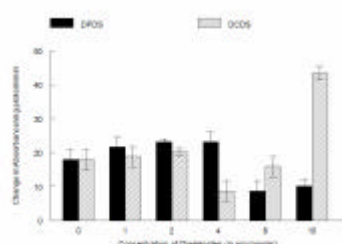


Figure 2: Cardiac LDH without Lactate

11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS

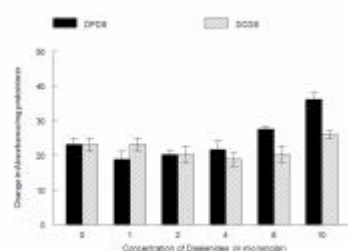


Figure 3: Cardiac LDH without preincubation

Conclusions

The present study shows that the pharmacological potentials of organodiselenides may be related to their antioxidant activity and that the observed toxicity of these compounds on mammalian systems may be related to their ability to oxidize thiol containing enzymes such as lactate dehydrogenase. In addition, the study reveals that modified thiols in cerebral lactate dehydrogenase may be associated with their interaction with sulphhydryl groups at the NAD⁺ binding site of the protein.

Acknowledgements

IJK is specifically grateful for the financial support of TWAS and CNPq. IJK is a beneficiary of the TWAS-CNPq postgraduate (doctoral) fellowship. JBT gratefully acknowledge the financial supports by CNPq, FAPERGS, CAPES and VITAE.

Arteel, G.E., Sies, H., (2001). *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 10, 153–158.

Hoyte, R.M., Zhong, J., Lerum, R., Oluyemi, A., Persaud, P.O'Connor, C., Labaree, D.C., Hochberg, R.B. (2002). *J. Med. Chem.* 45 (24) 5397–5405.

Seção II:
*FÍSICO-
QUÍMICA*

Cinética de efeitos fotoinduzidos em filmes finos calcogênicos sob irradiação

Paulo R. de Moura^{1*}, Danilo de P. Almeida¹ e João C. de Lima^{1*} paulo@fisica.ufsc.br

¹Departamento de Física, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

Palavras Chave: filmes finos calcogênicos, efeitos fotoinduzidos, fontes de irradiação.

Introdução

Vidros calcogênicos semicondutores exibem uma ampla variedade de fenômenos fotoinduzidos quando expostos a luz visível (VIS), radiação ultravioleta (UV) ou a um feixe de íons, permitindo a sua utilização nas áreas de holografia, de óptica difrativa e de meios de alta densidade para armazenamento de informações ou de imagens ópticas. O uso de filmes finos calcogênicos em dispositivos tecnológicos tem permitido alcançar resolução da ordem de vários nanômetros devido a sua estrutura amorfa e da possibilidade de alterar a superfície dos mesmos expondo-os as radiações citadas acima. A interação da radiação com os filmes calcogênicos podem causar um branqueamento da superfície do filme, conhecido na literatura como fotobranqueamento (*photobleaching*) ou o seu escurecimento também conhecido como fotoescurecimento (*photodarkening*). No fotobranqueamento é observado um desvio da borda do *gap* óptico para comprimento de ondas menores resultando em um aumento na energia do *gap* óptico, o qual é conhecido na literatura como *blue shift*. No caso do fotoescurecimento, o desvio da borda do *gap* óptico ocorre para comprimentos de ondas maiores causando uma redução na energia do *gap* óptico, o qual é conhecido na literatura como *red shift*. Do ponto de vista fundamental, estes fenômenos tem sido explicados através de uma mudança nas configurações de defeitos locais. Porém, o entendimento dos mecanismos físicos que regem esses fenômenos ainda permanece como uma questão em aberto. Essas alterações podem ser revertidas combinando tratamentos térmicos em temperaturas próximas à temperatura de transição vítrea de cada liga e exposição do filme fino a um feixe de radiação apropriada.¹

Resultados e Discussão

Na figura 1 observam-se diferentes comportamentos na transmitância TGM com o tempo de exposição. Na primeira hora de exposição, há um aumento da transmissão que ocorre em um regime com comportamento funcional de potência com o tempo de exposição. Na região marcada com I no gráfico, após 1 hora de exposição, o expoente de crescimento é de 8.64 ± 0.03 . Na região II, após 1 hora de exposição, inicia-se um processo de diminuição da transmissão, que é bem descrito por um decaimento exponencial de primeira ordem com expoente $(8.54 \pm 0.55) \times 10^6$, o

que pode ser associado a um contínuo processo de destruição da fase $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ com incremento de fases mais estáveis.

Na figura 2 observam-se diferentes comportamentos na transmitância TGM com o tempo de exposição. Nas primeiras 5 horas de exposição, há um aumento da transmissão que ocorre em três regimes com comportamento funcional de potência com o tempo de exposição. Na região marcada com I no gráfico, após 2 horas de exposição, o expoente de crescimento é de 0.09 ± 0.01 . Na região marcada com II, após 3 horas de exposição, o expoente de crescimento é de 4.74 ± 0.01 . Na região marcada com III, após 5 horas de exposição, o expoente de crescimento é de 0.24 ± 0.01 . Na região IV, após 5 horas de exposição, inicia-se um processo de diminuição da transmissão, que é bem descrita por um decaimento exponencial de primeira ordem com expoente $(38.43 \pm 0.19) \times 10^2$, o que pode ser associado a um contínuo processo de destruição da fase $\text{Ga}_{40}\text{Se}_{60}$ com incremento de fases mais estáveis.

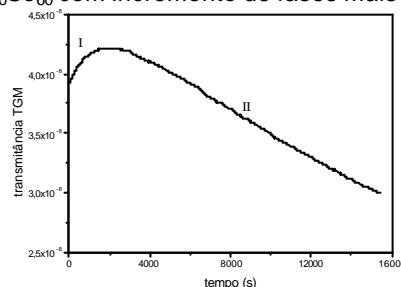


Figura 1. Medida de transmitância TGM do filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$.

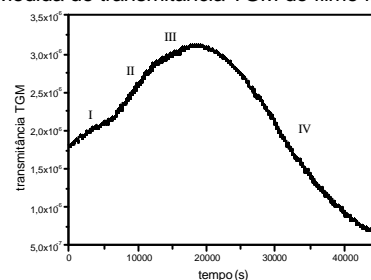


Figura 2. Medida de transmitância TGM do filme fino $\text{Ga}_{40}\text{Se}_{60}$.

As figuras 3 e 4 mostram os espectros de energia dispersiva na região que compreende as bordas $L\alpha$ e $K\alpha$ do Ge e $L\alpha$ do Se, para as incidências fora e dentro da mancha de irradiação, respectivamente. Observou-se que a composição do filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ no interior da região irradiada ficou alterada para 20:80, indicando uma migração do Ge gerando uma liga de maior estabilidade em relação à proporção original de 30:70.

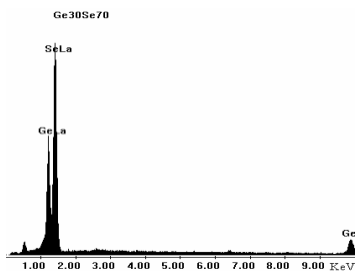


Figura 3. Espectro por energia dispersiva fora da mancha mostrando os picos $L\alpha$ do Ge, $L\alpha$ do Se e $K\alpha$ do Ge.

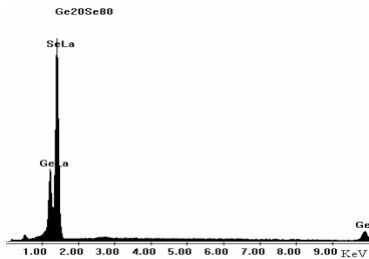


Figura 4. Espectro por energia dispersiva dentro da mancha mostrando os picos $L\alpha$ do Ge, $L\alpha$ do Se e $K\alpha$ do Ge.

A figura 5 mostra o espectro de absorção na faixa de energia compreendida entre 0,5 eV a 4,5 eV para o filme fino $Ge_{30}Se_{70}$ nas regiões fora e dentro da mancha produzida por luz síncrotron. Também incluímos na mesma figura o espectro de absorção para o Ge e o Se como referência.

O gap óptico é obtido de uma extrapolação linear de $(\alpha h\nu)^{1/2}$ vs. $h\nu$, para $(\alpha h\nu)^{1/2} \rightarrow 0$ (figura 6), obtendo os valores apresentados na tabela 1.

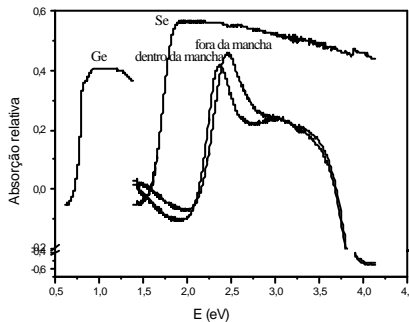


Figura 5. Espectro de absorção para o Ge e o Se e para as regiões fora e dentro da mancha no filme fino $Ge_{30}Se_{70}$.

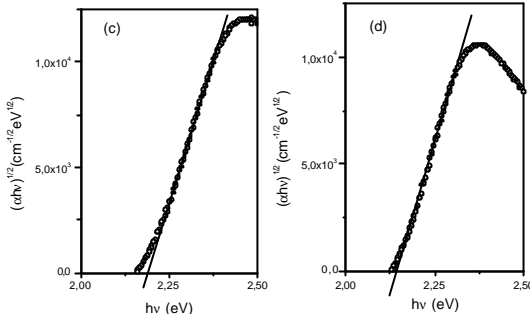
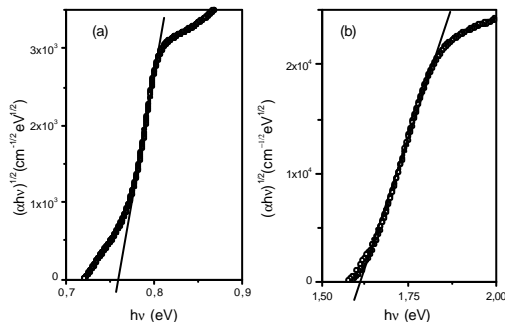


Figura 6. Gráficos de $(\alpha h\nu)^{1/2}$ vs. $h\nu$ de acordo com a aproximação de Tauc para o Ge (a) e o Se (b) e para as regiões fora (c) e dentro (d) da mancha no filme fino $Ge_{30}Se_{70}$.

Tabela 1. Valores do gap óptico para o Ge e o Se e para as regiões do filme fino $Ge_{30}Se_{70}$. *Valores do gap óptico para o Ge e o Se e para as regiões do filme fino $Ge_{25}Se_{75}$ [2]. **Valores do gap óptico para o Ge e o Se e para as regiões do filme fino $Ge_{25}Se_{75}$ [3].

Filme fino	Eg (eV)	*Eg (eV)	**Eg (eV)
Ge	$0,76 \pm 0,01$		
Se	$1,61 \pm 0,01$	$2,11 \pm 0,01$	$1,94 \pm 0,01$
$Ge_{30}Se_{70}$ (fora da mancha)	$2,19 \pm 0,01$	$2,25 \pm 0,01$	$2,20 \pm 0,01$
$Ge_{30}Se_{70}$ (dentro da mancha)	$2,14 \pm 0,01$	$2,14 \pm 0,01$	$2,17 \pm 0,01$

As tabelas 2 e 3 mostram os seguintes parâmetros para os ajustes lineares dos gráficos, onde b é o coeficiente angular das retas ajustadas e dp o desvio padrão dos ajustes.

Tabela 2. Parâmetros do ajuste linear para o filme fino $Ge_{30}Se_{70}$.

Fontes de irradiação	Energia	b (min^{-1})	dp
*	1,9 eV	$-(0,53 \pm 2,04) \times 10^{-5}$	0,37
laser de diodo	1,9 eV	$-(5,94 \pm 1,14) \times 10^{-5}$	0,38
partícula α	5 MeV	$-(1,39 \pm 1,00) \times 10^{-5}$	0,34
partícula β	3,5 MeV	$-(3,41 \pm 0,87) \times 10^{-5}$	0,26
radiação γ	0,66 MeV	$-(3,16 \pm 2,09) \times 10^{-5}$	0,70
raios – X	50 keV	$-(0,37 \pm 0,54) \times 10^{-5}$	0,19
radiação VIS	2,2 eV	$-(39,01 \pm 4,20) \times 10^{-5}$	0,52

* lâmina de vidro

Tabela 3. Parâmetros do ajuste linear para o filme fino $Ga_{40}Se_{60}$.

Fontes de irradiação	Energia	b (min^{-1})	dp
*	1,9 eV	$-(0,53 \pm 2,04) \times 10^{-5}$	0,37
laser de diodo	1,9 eV	$-(3,48 \pm 1,24) \times 10^{-5}$	0,47
partícula α	5 MeV	$-(4,19 \pm 0,77) \times 10^{-5}$	0,20
partícula β	3,5 MeV	$-(1,28 \pm 0,54) \times 10^{-5}$	0,17
radiação γ	0,66 MeV	$-(3,87 \pm 2,20) \times 10^{-5}$	0,81
raios – X	50 keV	$-(5,77 \pm 0,65) \times 10^{-5}$	0,20
radiação VIS	2,2 eV	$-(19,01 \pm 3,00) \times 10^{-5}$	0,48

* lâmina de vidro

As espessuras (L) dos filmes finos foram estimadas por comparação às medidas de Boev [4], que mediu o coeficiente de absorção para a luz VIS nos mesmos filmes finos de nosso interesse. Foi utilizada para esse fim a lei de Lambert – Beer:

$$I = I_0 e^{-\alpha L} \quad (1)$$

onde as espessuras dos filmes finos foram estimadas em $0,47 \pm 0,01 \mu\text{m}$.

Conclusões

Sintetizamos a liga $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ e a liga $\text{Ga}_{40}\text{Se}_{60}$ por moagem mecânica e após sintetização, as ligas foram analisadas por DRX e DSC, confirmado a coexistência de fases amorfas, cristalinas e de óxidos dos materiais que compõem a liga, que posteriormente foram depositadas sobre substrato de vidro na forma de filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ e de filme fino $\text{Ga}_{40}\text{Se}_{60}$ com espessuras da ordem de $0,47 \pm 0,01 \mu\text{m}$.

As regiões do filme fino irradiadas por luz síncrotron (dentro da mancha) foram analisadas por EDS e Espectroscopia de absorção UV/VIS/NIR e comparadas com as regiões não irradiadas (fora da mancha) do mesmo filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$, para identificação de alterações composicionais induzidas pela irradiação. Os filmes finos irradiados com luz síncrotron mostraram diferentes comportamentos na transmitância TGM com o tempo de exposição. Nas primeiras horas de exposição, há um aumento da transmissão, descrito por um comportamento funcional de potencia. Nas horas seguintes, há uma diminuição da transmissão, descrita por um decaimento exponencial de primeira ordem, que pode ser atribuída a um contínuo processo de transição de uma fase metaestável para uma fase estável.

A análise por EDS no filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ irradiado com luz síncrotron revelou que a composição no interior da região irradiada ficou alterada para 20:80, indicando uma migração do Ge gerando uma liga de maior estabilidade em relação à proporção original de 30:70.

A análise por Espectroscopia de absorção UV/VIS/NIR no filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ irradiado com luz síncrotron revelou a ocorrência do deslocamento da borda de absorção para menores energias, correspondendo a $\Delta E_g = 0,05 \pm 0,02 \text{ eV}$ (magnitude do fotoescurecimento).

A análise da transmitância no filme fino $\text{Ge}_{30}\text{Se}_{70}$ e no filme fino $\text{Ga}_{40}\text{Se}_{60}$ irradiados no MTR apresentaram coeficientes angulares negativos (diminuição da transmissão) referente ao ajuste linear aos pontos nos gráficos de transmitância vs. tempo de exposição, sendo que o efeito foi mais acentuado para a radiação VIS.

Agradecimentos

Meus votos de gratidão à Secretaria de Educação de Santa Catarina e ao LNLS.

¹Hayashi, K.; Kato, D.; Shimakawa, K. *J. Non-Cryst. Solids*. 1996, 198, 696.

²Tichy, L.; Ticha, H.; Nagels, P.; Callaerts, R. *J. Non-Cryst. Solids* **1998**, 240, 177.

³Nagels, P.; Tichy, L.; Slecckx, E.; Callaerts, R. *J. Non-Cryst. Solids* **1998**, 227, 705.

⁴Boev, V.; Slecckx, E.; Mitkova, M.; Markovsky, P.; Nagels, P.; Zlatanova, K. *Vacuum*. **1996**, 47, 1143.

Seção III:

QUÍMICA
INORGÂNICA

Síntese e Estrutura de Benzenoselenonatotrissqualítio(I).

Aline Machado (PG) e Robert A. Burrow (PQ)

*rburrow@ewald.base.ufsm.br

Laboratório de Materiais Inorgânicos – Departamento de Química – UFSM.

Palavras Chave: novos materiais, ligações de hidrogênio, selenonatos.

Introdução

Organoselenonatos são pouco conhecidos, mas devem apresentar uma química de coordenação muito similar aos seus compostos análogos de enxofre e fósforo cujos compostos formam estruturas laminares no estado sólido.^{1,2} Há um grande interesse na síntese destes novos materiais devido ao avanço da química supramolecular. Este trabalho relata a síntese de um novo composto sintetizado a partir do ácido benzenoselenônico com o metal alcalino lítio.

Resultados e Discussão

Benzenoselenonatotrissqualítio(I) foi sintetizado através do refluxo em álcool metílico com o ácido benzenoselenônico e o acetato de lítio, formando um pó de coloração alaranjada. Os cristais incolores do composto benzenoselenonatotrissqualítio(I) foram formados a partir da evaporação lenta em acetona/água (2:1 v/v) do sal em um dessecador e apresentaram ponto de fusão na faixa de 227–229°C.

O composto $[\text{Li}(\text{C}_6\text{H}_5\text{SeO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]$ empacota no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$,

$a = 11,3410(11)$ Å, $b = 7,6180(8)$ Å, $c = 12,3021(13)$ Å, $\beta = 91,720(6)$ Å, $V = 1062,37(19)$ Å³ e $Z = 4$. Este composto apresenta ligações de hidrogênio no estado sólido, formando camadas paralelas ao plano cristalográfico bc .³

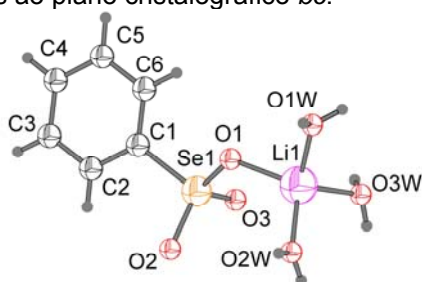


Figura 1. Representação do composto mostrando os átomos numerados e o modo de coordenação do cátion lítio no composto (1).

O cátion lítio possui uma geometria tetraédrica formada por um átomo de oxigênio do ânion benzenoselenonato e três moléculas de água (Figura 1). As distâncias entre os átomos de Li-O são em torno de 1,896(8)–1,921(9) Å para as moléculas de água e 1,988(8) Å para o ligante benzenoselenonato.

Na Figura 2, verificamos que as moléculas empacotam de forma alternante em camadas, cada uma com três planos, na forma de um sanduíche, onde os grupos benzenoselenonatos ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeO}_3$) e $\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_3$ são adjacentes e criam uma dupla rede de ligações de hidrogênio entre os dois grupamentos. A distância interlaminar 11,336(12) Å. Cada um dos seis átomos de hidrogênio, das moléculas de água, formam ligações hidrogênio com cinco dos átomos de oxigênio do fenilselenonato e um oxigênio da molécula de água vizinha, formando um complexo bidimensional com estrutura em camadas paralelas ao plano cristalográfico bc , a forma da rede é hexagonal.

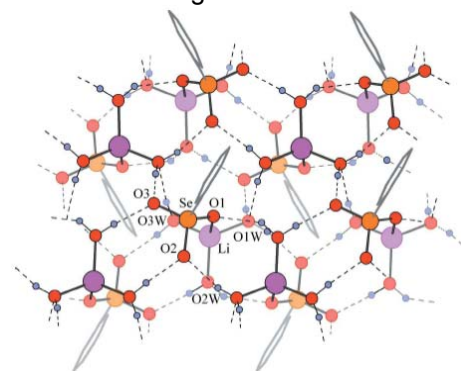


Figura 2. Uma visão das ligações de hidrogênio (linhas pontilhadas), verificando-se a direção vertical paralela ao eixo c e a horizontal paralela ao eixo b .

Conclusões

O primeiro composto laminar com metal alcalino lítio e com benzenoselenonato foi sintetizado, foram obtidos cristais incolores caracterizados por difração de raios-X, ponto de fusão e espectroscopia na região do infravermelho.

Agradecimentos

CNPq pela bolsa concedida, e suporte financeiro projetos sob números 478831/2003-0 e 475294/2004-1, CT-INFRA Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). FAPERGS (PROANEX)

¹ Côté, A. P. & Shimizu, G. K. H., *Chem. Eur J.* **2001**, 9, 5361.

² Clearfield, A., *Curr. Opin. Solid State Mater Sci.*, **2002**, 6, 495.

³ Machado, A., Burrow, R. A., *Acta Cryst.* **2006**, E62, m411.

Síntese e análise estrutural de sais complexos de telúrio (II) $(C_5H_6N)[mesTeIX]$ ($X = I, Br, Cl$)

Eliandro Faoro¹ (PG), Gelson M. de Oliveira¹ (PQ)*, Ernesto S. Lang¹ (PQ), Lara R. S. Gris¹ (IC), Aline Baraldi¹ (IC), Milton Seiffert¹ (PG)

¹Laboratório de Materiais Inorgânicos –Universidade Federal de Santa Maria – CEP 97105-900 – Santa Maria – RS
*e-mail: manzoni@quimica.ufsm.br

Palavras Chave: Complexos de telúrio (II), ligações secundárias, ligações de hidrogênio, difração de raios-X.

Introdução

Os haletos de organiteltúrio(II), $RTeX$, são compostos geralmente reativos, que podem ser estabilizados através da inserção de mais um átomo de halogênio na esfera de coordenação do átomo de telúrio, formando os ânions complexos do tipo $[RTeX_2]^-$.¹ No presente trabalho são descritas as sínteses e análises estruturais por difração de raios-X de novos complexos dessa classe: $(C_5H_6N)[mesTeI_2]$ (**1**), $(C_5H_6N)[mesTeIBr]$ (**2**) e $(C_5H_6N)[mesTeICl]$ (**3**).

Resultados e Discussão

Os complexos **1** a **3** foram sintetizados a partir da inserção oxidativa de iodo no $(mesTe)_2$, em tolueno, gerando “*in situ*” o iodeto de mesitiltelúrio, $mesTeI$, o qual reagiu com uma solução do respectivo haleto de piridônio. Monocristais foram obtidos por recristalização em diclorometano. De forma geral, as características estruturais apresentadas por estes complexos são muito peculiares e mantêm-se vinculadas à presença de ligações secundárias $Te \cdots X$ e ligações de hidrogênio $H \cdots X$.² Os fragmentos aniônicos $[mesTeI_2]^-$ e $[mesTeIBr]^-$ de **1** e **2** formam arranjos estruturais diméricos, devido às ligações secundárias $Te \cdots X$ (**1**: $X = I$; **2**: $X = Br$), também observa-se a presença de ligações de hidrogênio, $\mu-NH \cdots X$, com os cátions piridônios. Nestes compostos, a geometria de coordenação para o átomo de telúrio pode ser descrita como quadrada planar distorcida.



Figura 1. Representação estrutural para $(C_5H_6N)[mesTeIX]$ (**1**: $X = I$; **2**: $X = Br$). Os átomos hidrogenóides não são mostrados, exceto aqueles que estão comprometidos com ligações de hidrogênio.

O composto **3** não apresenta ligações secundárias, apenas ligações de hidrogênio,
11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS

$NH \cdots Cl$, entre o fragmento aniônico, $[mesTeICl]^-$ e o catiônico, $(C_5H_6N)^+$. Sendo assim, a geometria ao redor do átomo de telúrio(II) pode ser descrita como em forma de “T”.

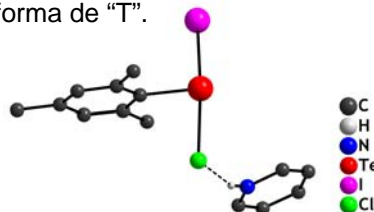


Figura 2. Projeção da estrutura do complexo **3**. Os átomos hidrogenóides não são mostrados, exceto aquele comprometido com ligação de hidrogênio.

Tabela 1. Dados cristalográficos obtidos para os complexos sintetizados.

Composto	1	2	3
Fórmula	$C_{14}H_{17}I_2NTe$	$C_{14}H_{17}BrINTe$	$C_{14}H_{17}ClINTe$
Massa molar	580,69	533,70	489,24
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrômbico
Grupo espacial	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P2_12_12_1$
<i>a</i> (Å)	8,728	8,651	8,624
<i>b</i> (Å)	14,704	14,614	12,760
<i>c</i> (Å)	13,799	13,600	15,390
β (°)	101,047	100,113	90
R_1 ; wR_2	0,033; 0,115	0,044; 0,177	0,037; 0,103

Conclusões

Com base nos dados cristalográficos obtidos, verificou-se que as ordenações das estruturas cristalinas no estado sólido para estes compostos sofrem influências diretas das diferentes possibilidades de ligações secundárias e ligações de hidrogênio que se formam.

Agradecimentos

PRONEX-CNPq-Fapergs.

¹ Ledesma, G. N.; Lang, E.S.; Vázquez-Lopez, E. M. e Abram, U. Inorg. Chem. Com.. **2004**, 7, 478.

² Alcock, N. W. Adv. Inorg. Chem. Radiochem. **1972**, 15, 1.

Auto-organização de arquiteturas supramoleculares baseadas em ânions poliidetos: síntese e estrutura cristalina de $(C_5H_6N)_2[mesTeI_2(I_3)]$ e $(C_5H_6N)_3[(mesTeI_3)_2(\mu-I)(I_3)_2]$

Eliandro Faoro¹ (PG), Gelson M. de Oliveira¹ (PQ)*, Ernesto S. Lang¹ (PQ)

¹Laboratório de Materiais Inorgânicos – Universidade Federal de Santa Maria – CEP 97105-900 – Santa Maria – RS

*e-mail: manzoni@quimica.ufsm.br

Palavras Chave: arquiteturas supramoleculares, ligações secundárias, difração de raios-X.

Introdução

A organização de novas arquiteturas no estado sólido representa um desafio para a química dos materiais.¹ Como o entendimento das ligações secundárias intra- ou intermoleculares presentes em uma determinada estrutura cristalina, responsáveis pela sua organização supramolecular, é um pré-requisito para o progresso da engenharia de cristais, campo de importância fundamental na química dos materiais, essas ligações vêm sendo exploradas com bastante interesse, nos últimos anos.² Visando o estudo destas ligações, desenvolvemos a síntese dos complexos $(C_5H_6N)_2[mesTeI_2(I_3)]$ (**1**) e $(C_5H_6N)_3[(mesTeI_3)_2(\mu-I)(I_3)_2]$ (**2**), que foram caracterizados através da análise de difração de raios-X.

Resultados e Discussão

Os complexos **1** e **2** foram sintetizados a partir do $(C_5H_6N)[mesTeI_2]^3$, reagindo com dois e cinco equivalentes de iodo, respectivamente. Monocristais foram obtidos por recristalização em diclorometano. Para o complexo **1**, as unidades aniônicas $[mesTeI_2]^-$ estão conectadas por ligações secundárias $Te \cdots I$, formando uma estrutura cristalina dimérica, com um centro de inversão. Observa-se também a presença de ligações secundárias $I \cdots I$ e ligações de hidrogênio. O complexo **2**, cristaliza na forma polimérica, contendo ligações secundárias $Te \cdots I$ e $I \cdots I$, além de ligações de hidrogênio, formando assim uma cadeia supramolecular unidimensional infinita, ao longo do eixo cristalográfico *b*.

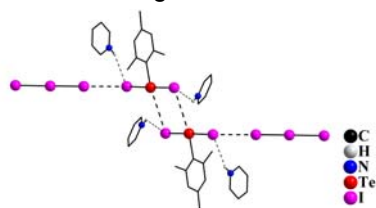


Figura 1. Projeção da estrutura do complexo **1**. Os átomos hidrogenóides não são mostrados, exceto aqueles que estão comprometidos com ligações de hidrogênio.

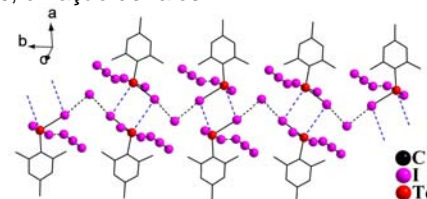


Figura 2. Projeção da estrutura do complexo **2**. Para fins de clareza, os cátions e os átomos hidrogenóides não são mostrados.

Tabela 1. Dados cristalográficos obtidos para os complexos sintetizados.

Composto	1	2
Fórmula	$C_{19}H_{23}I_5N_2Te$	$C_{33}H_{40}I_{13}N_3Te_2$
Massa molar	1041,49	2383,66
Sistema cristalino	Triclinico	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
<i>a</i> (Å)	8,402	16,288
<i>b</i> (Å)	8,661	17,471
<i>c</i> (Å)	21,253	21,187
α (°)	86,979	90
β (°)	89,221	107,567
γ (°)	63,966	90
<i>R</i> ₁ ; <i>wR</i> ₂	0,041; 0,063	0,051; 0,120

Conclusões

Através da caracterização estrutural dos compostos **1** e **2** por difração de raios-X, verificou-se que a quantidade de iodo está intimamente correlacionada com a arquitetura estrutural. Análises posteriores possivelmente virão comprovar que estes compostos apresentam características de complexos de transferência de carga.

Agradecimentos

PRONEX-CNPq-Fapergs.

¹ (a) Moulton, B.; Zaworotko, M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629. (b) Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457.

² Interrante, L. V.; Casper, L. A.; Ellis, A. B. "Materials Chemistry: an emerging discipline" *Advances in Chemistry series* 241, **1992**

³ Manzoni de Oliveira, G.; Faoro, E.; Lang, E. S.; Casagrande, G. A. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2006**, 632, 659.

Docking de telurooxetanas em uma cisteíno-protease humana

Ignez Caracelli¹(PQ)*, Julio Zukerman-Schpector²(PQ), Rodrigo L. O. R. Cunha³(PD) e João V. Comasseto⁴(PQ).

*ignez@fc.unesp.br

¹ Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, ²LaCrEMM, Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, ³Departamento de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, ⁴ Instituto de Química, USP, São Paulo.

Palavras Chave: *docking*, cisteíno-proteases, catepsina B, Te(IV)

Introdução

Compostos de Te(IV) como o AS-101^[1] foram estudados e mostraram atividade inibitória em relação à cisteíno-protease catepsina B. Os ligantes foram os compostos de telúrio (1) e (2) apresentados na Figura 1.

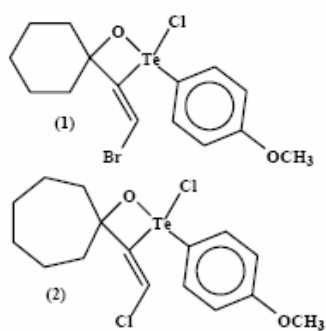


Figura 1 Ligantes: Compostos de

Para realizar os estudos de *docking*, seguiu-se o diagrama de fluxos mostrado na Figura 2. O receptor considerado foi a catepsina B humana (1GMY, código PDB). A metodologia empregada foi a de aproximação de corpos rígidos.

Resultados e Discussão

A inativação da catepsina B pelos compostos de telúrio(IV) pode ser considerada devida ao caráter nucleofílico do resíduo tiol da cisteína 29 (Cys29) no sítio ativo, combinado com o caráter eletrofílico

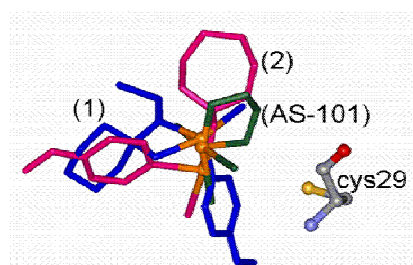


Figura 3 Orientação dos compostos (1), (2) e AS-101 em relação à Cys29 da enzima.

do átomo de Te.

A Figura 3 mostra o resíduo de aminoácido Cys29 da catepsina B, e os compostos (1), (2) e AS-101, em suas orientações obtidas através de estudos de docking.

Conclusões

Os compostos estudados mostraram constantes de inativação da catepsina B, melhores que as do composto AS-101. Comparando-se as atividades², observa-se **AS-101** < **(1)** (quatro vezes) < **(2)** (vinte vezes); o que pode ser devido ao tamanho da molécula e ao tamanho do anel cicloalcano. O aminoácido Cys29 fica posicionado no fundo de um canal formado por duas fitas β. Os compostos estudados (1), (2) e AS-101, fazem contato com Gly74 posicionado em uma das fitas, mas AS-101 não faz contato com a outra fita β, como fazem (1) e (2), o que também pode ser responsável pela atividade menor de AS-101.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES, FUNDUNESP.

¹ Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B. e Albeck, M.; *Inorg. Chem.* (1998) **37**: 1704.

² Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R., Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) **15**: 755.

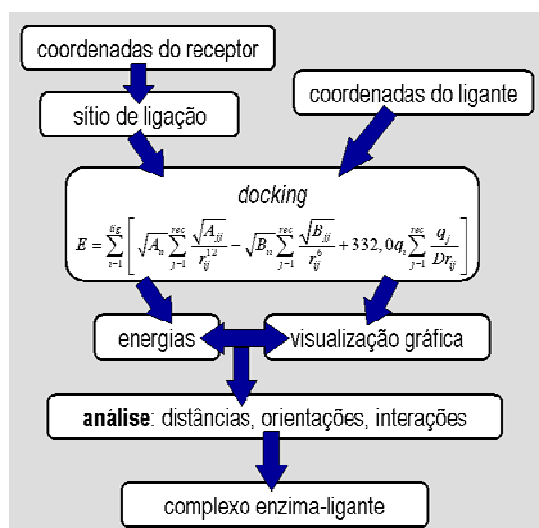


Figura 2 Diagrama de fluxo para o estudo de *docking*

Estudo *in silico* da interação de inibição “composto de Te(IV)-enzima catepsina B”.

Ignez Caracelli¹(PQ); Julio Zukerman-Schpector²(PQ); Rodrigo L. O. R. Cunha³(PD) e João V. Comasseto⁴(PQ).

*ignez@fc.unesp.br

¹ Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, ²LaCrEMM, Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, ³Departamento de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, ⁴ Instituto de Química, USP, São Paulo.

Palavras Chave: *docking*, *cisteíno-proteases*, *catepsina B*, *Te(IV)*

Introdução

Compostos de Te(IV) como o AS-101^[1] foram estudados e mostraram atividade inibitória em relação à cisteíno-protease catepsina B. Foi feito um estudo de docking do composto 1-cloro-2-tricloroteluro-3-fenil-propen-3-ol (Figura 1) na cisteíno-protease catepsina B (1GMV, código PDB), utilizando a metodologia de aproximação de corpos rígidos.

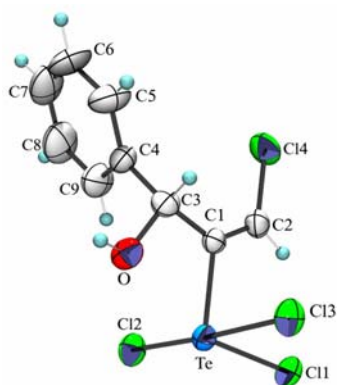


Figura 1 Estrutura cristalográfica do composto de Te(IV).

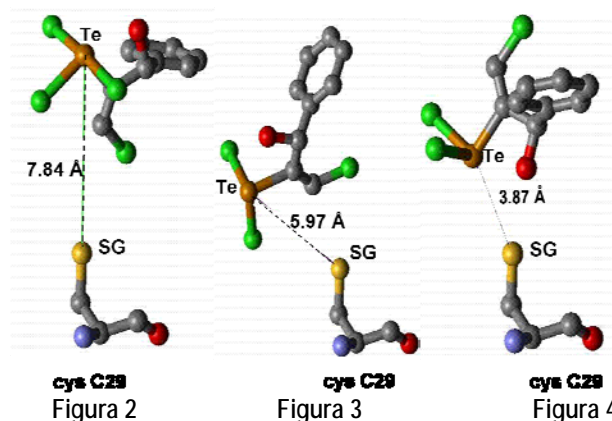
Resultados e Discussão

O estudo de docking foi realizado em três etapas. Em todas elas, o sítio de ligação foi estimado como uma esfera de raio 9 Å em torno dos resíduos Ser28-Cys29-Trp30 da enzima. Nas figuras apresenta-se a distância do enxofre SG da Cys29 ao átomo de Te(IV) do ligante, obtidas com diferentes abordagens.

(a) Na primeira, o docking foi realizado com o ligante neutro e para a formação dos complexos os cálculos envolveram contatos e campo de forças. O ligante posiciona-se de tal forma que a distância Te...SG = 7.84 Å (Figura 2).

(b) Na segunda etapa, cálculos semelhantes foram realizados, mas com o ligante carregado, uma vez que um átomo de cloro, ligado ao Te, foi removido e nesse caso a distância Te...SG = 5.97 Å (Figura 3).

(c) A terceira etapa, foi realizada considerando-se somente os contatos, com o ligante carregado. Neste caso, a distância Te...SG = 3.87 Å (Figura 4).



4), é menor que a soma dos raios de van der Waals.

Conclusões

Devido ao seu tamanho, o composto de Te(IV) interage com os resíduos Asn72, Gly73, Gly 74 e Tyr 75 de um lado da fita β do canal de acesso à Cys29, além do resíduo Gly198 da outra fita β. Também é capaz de realizar uma ligação covalente Te...SG (Figura 5), o que pode ser importante para explicar seu poder inibitório².

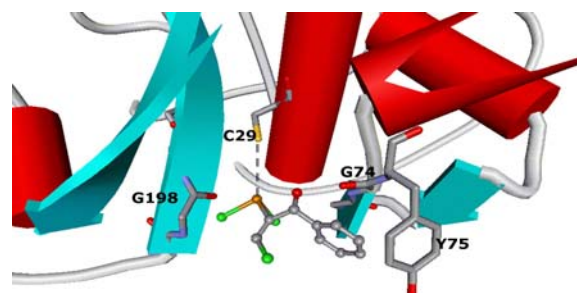


Figura 5 Interações do composto de Te(IV) com a enzima.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES, FUNDUNESP.

¹ Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B. e Albeck, M.; *Inorg. Chem.* (1998) 37: 1704.

² Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R., Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) 15: 755.

1-Cloro-2-tricloroteluro-3-fenil-propen-3-ol: um novo poliedro de coordenação e uma hélice 3_{10} .

Julio Zukerman-Schpector¹(PQ)*; Ignez Caracelli²(PQ); Rodrigo L.O.R. Cunha³(PD) e João V. Comasseto⁴(PQ).

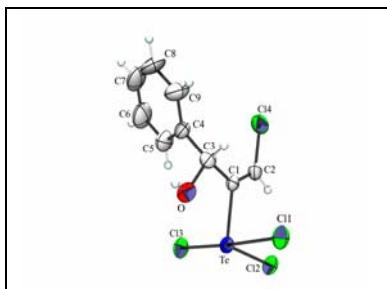
julio@power.ufscar.br

¹LaCrEMM, Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, ² Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, ³Departamento de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, ⁴ Instituto de Química, USP, São Paulo.

Palavras Chave: difração de raios X, Te(IV), ligação secundária, telurooxetanas

Introdução

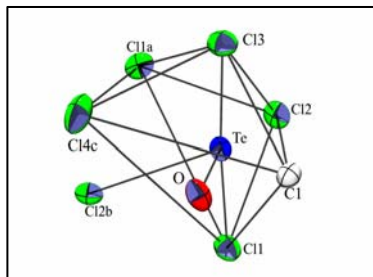
A determinação das estruturas cristalinas e moleculares de compostos de Te(IV) tem variados interesses; por um lado porque mostram uma grande variedade de estruturas, tanto no que se refere a poliedros de coordenação como aos arranjos supramoleculares^[1,2], por outro porque as estruturas cristalinas podem ser utilizadas em estudos de docking, já que muitos se mostraram bons inibidores da catepsina B^[3].



Resultados e Discussão

Dados Cristalográficos: $C_9H_8Cl_4OTe$, Mr = 401,55; monoclinico, $P2_1/c$, $a = 14,441(1)$, $b = 6,4292(9)$, $c = 14,755(1)$ Å, $\beta = 106,463(9)^\circ$, $V = 1313,7(2)$ Å³; $Z = 4$, $D_x = 2,030$ Mg m⁻³. 2676 reflexões independentes (1999 com $I > 2\sigma(I)$), $R = 0,0249$, $R_w(F^2) = 0,0691$, $S = 1,104$.

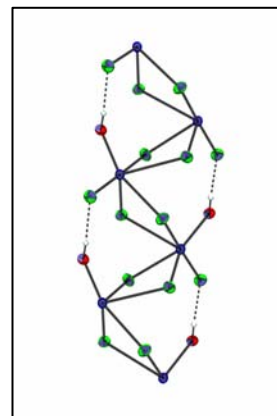
A configuração na ligação dupla é E. O Te(IV)



apresenta quatro ligações secundárias, uma intramolecular $Te...O = 2,476(3)$ Å, e três intermoleculares: $Te...Cl1a = 3,610(1)$; $Te...Cl2b = 3,777(1)$ e $Te...Cl4c = 3,715(1)$ Å. A distância $Te...O$ é muito curta; de fato, uma pesquisa no CSD mostra que as distâncias mais curtas são 2,419 Å e 2,643 Å. Devido às interações secundárias o Te(IV) está octa-coordenado (sem

contar o par isolado de elétrons) na forma octaedro bi-encapuzado, com o oxigênio encapuzando a face Cl1-C1-Cl4c e o Cl2b encapuzando a face Cl1-Cl1a-Cl4c.

Arranjo supramolecular: as moléculas estão associadas em unidades diméricas centrossimétricas através da ligação secundária $Te...Cl2b$, na forma de uma hélice com passo: $Te...Te = 6,3492(6)$ Å, sendo que o passo de uma hélice 3_{10} é de 6,0 Å. Como no caso das proteínas a hélice está mantida por uma ligação de hidrogênio: $O1...Cl3^i = 3,196(3)$ Å, $O1-H1O...Cl3^i = 176^\circ$ ($i = x, 1+y, z$).



Conclusões

Esta estrutura mostra o Te(IV) com um novo poliedro de coordenação não descrito antes^[1]. Mais ainda, o arranjo supramolecular é surpreendente por imitar uma estrutura terciária de proteínas, qual seja a hélice 3_{10} .

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES.

¹Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.: *Phosphorous, Sulfur, Silicon* (2001) **171**: 73.

²Haiduc, I.; Zukerman-Schpector, J.: *Phosphorous, Sulfur, Silicon* (2001) **171**: 171.

³ Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R., Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) **15**: 755.

Telurooxetanas: um estudo molecular e supramolecular

Julio Zukerman-Schpector¹(PQ)*; Ignez Caracelli²(PQ); Mauricio Vega-Tejido¹(PD); Rodrigo L.O.R. Cunha³(PD) e João V. Comasseto⁴(PQ).

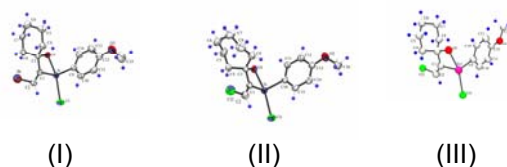
*juliozs@gmail.com

¹LaCrEMM, Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, ² Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, ³Departamento de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, ⁴ Instituto de Química, USP, São Paulo.

Palavras Chave: difração de raio X, Te(IV), ligação secundária, telurooxetanas

Introdução

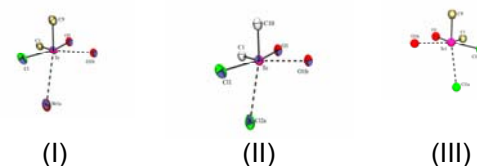
A determinação das estruturas cristalinas e moleculares das Te-oxetanas I e II (a III já foi publicada^[1]) foi feita tanto para estudar sua geometria molecular, e a auto-organização supramolecular, já que compostos de Te(IV) mostram uma surpreendente variedade de estruturas^[2,3], como para utilizá-las na realização de estudos de docking, já que todas são inibidores da catepsina B^[4].



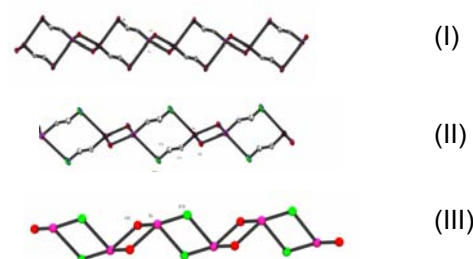
Resultados e Discussão

	(I)	(II)
Fórmula	C ₁₅ H ₁₈ BrClO ₂ Te	C ₁₆ H ₂₀ Cl ₂ O ₂ Te
f _w	473,25	442,82
Sist. Crist.	triclinico	Monoclínico
Grp. espacial	P $\bar{1}$	P2 ₁ /a
a (Å)	92532(9)	9,3916(7)
b (Å)	9,901(1)	21,027(1)
c (Å)	10,159(1)	9,4478(7)
α (°)	96,08(1)	90
β (°)	92,621(9)	111,622(5)
γ (°)	116,37(1)	90
V (Å ³)	824,7(1)	1734,4(2)
Z	2	4
D _x (Mg m ⁻³)	1,906	1,696
μ (mm ⁻¹)	2,193	2,024
Cor	amarelado	amarelado
Ref. Indep.	3299	5041
Ref. I > 2 σ (I)	2847	4036
R	0,0232	0,0258
wR(F ²)	0,0560	0,0642
S	1,087	1,134

Em todos os casos o Te(IV) apresenta duas ligações secundárias intermoleculares, sendo uma delas com o oxigênio ligado ao Te, de forma que a coordenação pode ser descrita como Ψ -pentagonal bipiramidal. Em I e II a segunda ligação secundária é feita com o halogênio não-ligado ao Te (Te...X = 3,918 e 3,615 Å), entretanto, em III ela é feita com o Cl ligado ao Te (Te...Cl1 = 3,518 Å).



Arranjos supramoleculares: as moléculas estão associadas em unidades centrossimétricas através das ligações secundárias intermoleculares. Em I e II o sinton está constituído pelos dímeros formados com o oxigênio que estão unidos por ciclos de oito membros. Em III, os dímeros estão conectados diretamente de modo que o sinton é formado por dois ciclos de quatro membros.



Conclusões

Estas estruturas mostram que o modo de coordenação do Te(IV) não é muito sensível ao tamanho dos diferentes grupamentos da molécula. Por outro lado, pode-se postular que o auto-arranjo das moléculas no cristal é sensível a uma combinação do tamanho e forma dos grupamentos bem como dos halogênios envolvidos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES, FUNDUNESP.

¹Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R.L.O.R.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H.A.; Comasseto, J.V.: *Organometallics* (1999) **18**: 803.

²Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.: *Phosphorous, Sulfur, Silicon* (2001) **171**: 73.

³Haiduc, I.; Zukerman-Schpector, J.: *Phosphorous, Sulfur, Silicon* (2001) **171**: 171.

⁴Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R.; Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) **15**: 755.

Estruturas cristalinas e moleculares de algumas Teluro dipnonas

Mauricio Vega-Tejido¹(PD)*; Julio Zukerman-Schpector¹(PQ); Ignez Caracelli²(PQ); Rodrigo L.O.R. Cunha³(PD) e João V. Comasseto⁴(PQ).

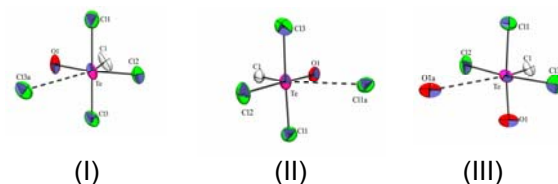
*mauryvg@gmail.com

¹LaCrEMM, Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, ² Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, ³Departamento de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, ⁴ Instituto de Química, USP, São Paulo.

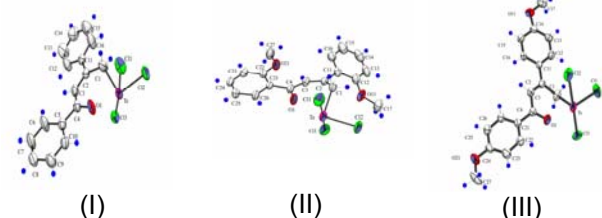
Palavras Chave: difração de raio X, Te(IV), ligação secundária

Introdução

A determinação das estruturas cristalinas e moleculares das Te-dipnonas I, II e III foi realizada visando o estudo da geometria molecular e a auto-organização supramolecular deste tipo de compostos de Te(IV), os quais mostram uma surpreendente variedade de estruturas [1,2]. Mais ainda, estas estruturas também serviram como base para a realização de estudos de docking, já que a II é um promissor inibidor da catepsina B [3].



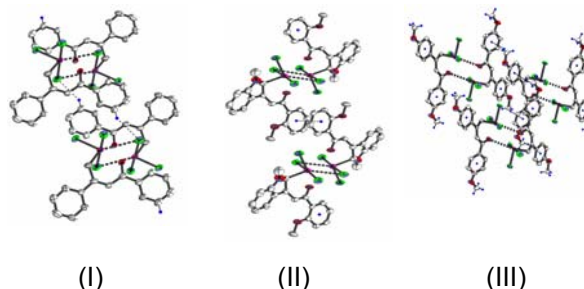
Arranjos supramoleculares: em todos os casos as moléculas estão associadas em unidades diméricas através da ligação secundária intermolecular. Mas, em cada caso, diferem na forma em que esses dímeros se conectam no cristal. Em I tem-se uma ligação $C_{ph}-H \cdots Cl$; em II a conexão é feita através de interações $\pi-\pi$, e em III os dímeros estão ligados através de uma interação $C_{Me}-H \cdots \pi$.



Resultados e Discussão

	(I)	(II)	(III)
Fórmula	$C_{16}H_{13}Cl_3OTe$	$C_{18}H_{17}Cl_3O_3Te$	$C_{18}H_{17}Cl_3O_3Te$
f_w	455,21	515,27	515,27
Sist. Crist.	triclinico	triclinico	triclinico
Grp. espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a (Å)	8,9308(7)	7,367(1)	9,6177(9)
b (Å)	9,6253(9)	10,371(2)	10,546(1)
c (Å)	10,986(1)	13,321(2)	11,387(1)
α (°)	77,065(7)	84,59(1)	104,713(8)
β (°)	86,83(1)	76,22(1)	113,291(9)
γ (°)	63,09(1)	77,036(8)	100,748(9)
V (Å ³)	819,6(1)	962,4(3)	971,1(1)
Z	2	2	2
D_x (Mg m ⁻³)	1,845	1,778	1,762
μ (mm ⁻¹)	2,298	1,976	1,958
Cor	incolor	amarelado	amarelado
Ref. Indep.	4553	3760	3601
Ref. $I > 2\sigma(I)$	3415	2691	2817
R	0,0387	0,0516	0,0605
$wR(F^2)$	0,1358	0,1261	0,1575
S	1,117	1,060	1,076

Em todos os casos, o Te(IV) apresenta duas ligações secundárias, uma intra e uma intermolecular, que dão como resultado uma coordenação Ψ -pentagonal bipiramidal. Em I e II temos dois átomos de Cl apicais e o plano equatorial formado por C, O e dois átomos de Cl, já em III temos um Cl e um O apicais e o plano equatorial formado por C, O e dois átomos de Cl em vértices opostos.



Conclusões

Estas estruturas mostram que o modo de coordenação do Te(IV) e do auto-arranjo das moléculas no cristal, é muito sensível ao tamanho e a forma dos grupamentos arila ligados a ele.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES.

¹Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.: *Phosphorous, Sulfur, Silicon* (2001) **171**: 73.

²Haiduc, I.; Zukerman-Schpector, J.: *Phosphorous, Sulfur, Silicon* (2001) **171**: 171.

³ Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R., Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) **15**: 755.

Estudos de docking de Te(IV)-dipnonas numa cisteíno-protease.

Mauricio Vega-Teijido¹(PD)*; Julio Zukerman-Schpector¹(PQ); Ignez Caracelli²(PQ); Rodrigo L.O.R. Cunha³(PD) e João V. Comasseto⁴(PQ).

*mauryvg@gmail.com

¹LaCrEMM, Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, ² Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, ³Departamento de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, ⁴ Instituto de Química, USP, São Paulo.

Palavras Chave: docking, cisteíno-proteases, catepsina B, Te(IV)

Introdução

Ha alguns anos Albeck *et al.*^[1] demonstraram que alcolatos e carboxilatos de Te(IV) são capazes de atuar como inibidores de cisteíno-proteases. Entre os compostos utilizados pelos autores está o AS-101 (Figura 1).

Recentemente Cunha *et al.*^[2] mostraram que compostos orgânicos de Te(IV) são potentes inibidores da catepsina B humana, utilizando uma série de 8 haletos orgânicos de Te(IV). O inibidor menos ativo desta série é aproximadamente 4 vezes mais ativo que o AS101, e o composto o-RT05 (Fig. 1), o segundo mais ativo da série, 40 vezes mais potente que o AS101.

Os compostos estudados por docking flexível, aqui apresentados, são 4 ligantes do tipo RTeCl₃. Três deles, o-RT05, RT09 e p-RT10 (Fig. 1), tiveram a sua estrutura cristalográfica resolvida no nosso laboratório e foram usadas como ponto de partida nos cálculos de docking. Como exemplo estruturalmente correlato, estudamos também o composto de código CSD, BONHUH (Fig. 1).

Como alvo de ligação foi utilizada a estrutura protéica do complexo cristalográfico inibidor-catepsina B de código PDB, 1gmy.

de validação metodológica. Os scores de ajuste^[3], obtidos no docking, para os compostos o-RT05, RT09 e RT10, são 55.8, 55.0 e 47.9 respectivamente. A Figura 2a mostra a superposição dos resultados de docking dos três ligantes. Pode ser observado um padrão de comportamento para a série, ocorrendo uma abertura do pseudo-anel central e conseqüente exposição do Te ao S da Cys29, os dois átomos se ligam covalentemente quando a inibição ocorre. Para BONHUH, é observado um modo alternativo de ligação (Fig. 2b), onde a parte orgânica ocupa um pequeno bolso não ocupado pelas outras moléculas, seu score de ajuste é de 26.8, menos da metade dos demais.

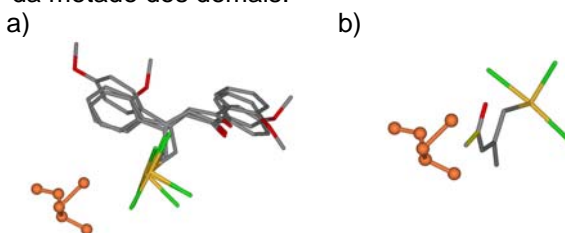


Figura 2 – a) Superposição de RT09, o-RT05 e p-RT10 no sítio ativo da Catepsina B, representado pela Cys29 (em laranja), b) BONHUH, no sítio ativo.

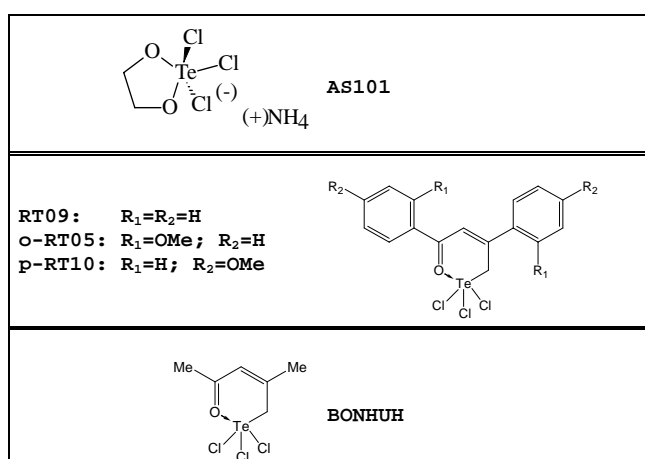


Figura 1 – AS101 e os 4 compostos estudados.

Resultados e Discussão

O inibidor de 1gmy é uma dipeptidilnitrila ligada covalentemente ao S da Cys29 através do C da nitrila. Como primeiro passo, este complexo foi reproduzido, usando o ligante neutro, como forma

11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS

Conclusões

Os resultados de docking flexível sugerem uma ruptura da ligação secundária intramolecular Te---O da carbonila para aproximar o Te do S da Cys29. Da comparação dos scores de ajuste ao sítio ativo, podemos esperar uma inibição similar à de o-RT05 para RT09 e algo menor para RT10. Como a molécula BONHUH é muito menor que as demais, não apresenta uma orientação específica, ainda que possa ter alguma atividade de inibição, já que o Te se posiciona próximo do S da Cys29.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES.

¹ Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B. e Albeck, M.; *Inorg. Chem.* (1998) **37**: 1704.

² Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R., Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) **15**: 755.

³ www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/

Síntese Induzida de um Cluster Binário com Unidades Centrais Hg–Se pelo uso de um Triazeno como Cooligante Auxiliar.

Gleison A. Casagrande¹ (PG)*, Ernesto S. Lang¹ (PQ), Manfredo Hörner¹ (PQ), Fernanda Broch¹ (PG)

*gleisoncasag@mail.ufsm.br

¹Laboratório de Materiais Inorgânicos –Universidade Federal de Santa Maria – CEP 97105-900 – Santa Maria – RS

¹Núcleo de Investigação de Triazenos e Complexos–Universidade Federal de Santa Maria

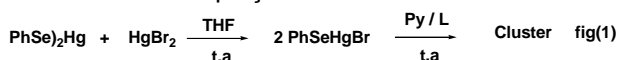
Palavras Chave: Cluster Binário, Selênio, Difração de raios-X.

Introdução

O interesse na química sintética de clusters contendo unidades M(II)E(II) (M=grupo 12; E=calcogênio), está configurada na possibilidade da aplicação destes compostos na área de materiais¹. Muitas das propriedades físicas destes materiais estão intimamente em consonância com a forma e o tamanho destas partículas, por exemplo, propriedades ópticas e eletrônicas². Dentro deste contexto torna-se importante a investigação de reações que buscam o controle de forma e tamanho para a construção arquitetônica destes materiais. Em muitos casos² uma estratégia viável é a utilização de ligantes auxiliares que venham de alguma forma interagir com intermediários sintéticos e assim controlar a maneira de crescimento destes clusters.

Resultados e Discussão

O cluster binário heteronuclear foi sintetizado de acordo com a equação abaixo:



O mecanismo reacional continua sendo objeto de especulação, embora seja conhecida a formação do intermediário PhSeHgBr³ acredita-se em uma reação de redistribuição de ligantes, onde o ligante 1,3-bis(4-nitrofenil)triazeno participa da formação do cluster fig. (1)



Figura 1. Projeção da unidade assimétrica do cluster.

Quando a mesma reação é conduzida sem a presença do 1,3-bis(4-nitrofenil)triazeno, não é observada a formação do produto. A estrutura consiste em uma cadeia polimérica unidimensional com unidades adamantóides conectadas através de uma ligação em ponte Hg4-μ₂-Se7-Hg2#1 2,6522(13) de 2.6949(13)Å respectivamente fig.(2).

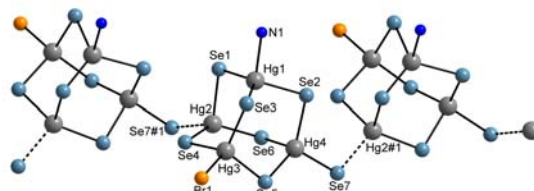


Figura 2. Projeção da cadeia polimérica unidimensional. Foram omitidos os átomos de C e H para melhor clareza. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes #1 x, ½ - y, ½ + z.

Os átomos de Hg(II) apresentam geometria de coordenação aproximadamente tetraédrica formando ligações Se–Hg com grupamentos PhSe⁻ na ordem de 2.554 a 2.694Å. Os átomos de Hg1 e Hg3 têm a esfera de coordenação completada pelos átomos de N1 (do anel piridínico) e Br1 respectivamente.

Tabela 1 Dados cristalográficos do Cluster:

Fórmula: C₄₇ H₄₀ N₁ Se₇ Hg₄ Br₁/ Massa Molar: 2053,86/
Sistema Cristalino: Monoclinico P2₁/c;
a=13,7851; b=24,3086; c=15,2147; β=102,152°; R₁/wR₂ = 0,0441/
0,0987.

Conclusões

O uso do difenil disseleneto de mercúrio conjuntamente com HgBr₂ na presença do 1,3-bis(4-nitrofenil)triazeno, apresenta-se como uma rota bastante eficiente na geração do Cluster binário com unidades Hg–Se.

Agradecimentos

Os autores agradecem CNPq e à Fapergs pelo financiamento da pesquisa via PRONEX.

¹ DeGroot, M.W.; Cockburn, M.W.; Corrigan, F.J.; *Inorg. Chem.* **2001** (40) 4678.

² Alivissatos, A.; *J. Phys. Chem.* **1996** (100) 13226.

³ Lang, E.S.; Santos, S.S.; Dias, M.M.; *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2004** (630) 462.

Síntese e Análise Estrutural de Novos Halletos de Organilcalcogênio com Valência Mista Se(II) e Te(IV).

Gleison A. Casagrande¹(PG)*, Ernesto S. Lang¹(PQ), Gelson M. de Oliveira¹(PQ) Sebastião S. Lemos² (PQ), Bárbara Tirloni¹(IC). *gleisoncasag@mail.ufsm.br

¹Laboratório de Materiais Inorgânicos – Universidade Federal de Santa Maria – CEP 97105-900 – Santa Maria – RS

²Instituto de Química – Universidade de Brasília – 70904-970 – Brasília – DF.

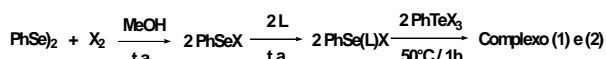
Palavras Chave: Telúrio, Selênio, difração de raios-X.

Introdução

A química dos halletos de organilcalcogênios, tem sido amplamente investigada em aspectos que tangem a sua utilização em síntese orgânica¹, aplicação em química de materiais² e aspectos estruturais que englobam conceitos de ligações químicas como as ligações secundárias³ e as propriedades emergentes que surgem desta análise, como por exemplo, interações de transferência de carga⁴. Neste âmbito torna-se importante a investigação para a síntese desta classe de compostos que contenham átomos de calcogênio com valência mista na mesma molécula.

Resultados e Discussão

Foram sintetizados dois novos compostos da classe dos halletos de ariltelurenila com átomos de calcogênio com estados de oxidação (II) e (IV) na mesma molécula de acordo com a equação abaixo:



X=I (1), Br (2)

L= Etilenotioréia

Os estudos por difração de raios-X revelam que os compostos (1) e (2) possuem uma unidade assimétrica de fórmula geral [PhSe(L)PhTeX₄] (L= etilenotioréia; X = Br, I), ambos compostos apresentam-se como sais complexos onde a unidade catiônica de Se(II) está estabilizada por ânion feniltetraalotellurato de Te(IV). Se considerarmos as ligações secundárias Te...X#1 de 3,803Å para (1) e 3,759Å para (2), a geometria de coordenação do átomo de telúrio(IV) apresenta-se octaédrica. A geometria de coordenação do átomo de Se(II) presente no cátion apresenta-se em forma de “T” com uma

ligação Se-S de 2,238Å para (1) e 2,225Å para (2) e uma ligação secundária Se...X de 3,412Å e 3,286Å para (1) e (2) respectivamente fig.1.

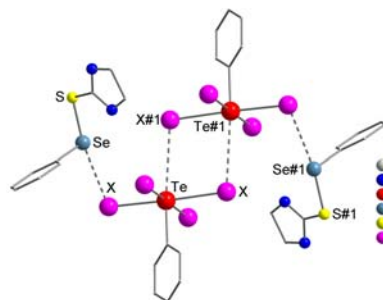


Figura 1. Projeção do dímero formado por ligações secundárias. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes #1 -x+2, -y, -z.

As unidades aniônicas se associam em dímeros através de um centro de inversão que envolve uma ligação secundária Te...X#1 e estas por sua vez associam-se em uma cadeia linear unidimensional ao longo do eixo cristalográfico c através de uma ligação secundária X...X de 4,010Å e 4,020Å para (1) e (2) respectivamente.

Tabela 1 Dados cristalográficos dos complexos.

Complexo (1) Fórmula: C ₁₅ H ₁₆ N ₂ Se Te I ₁ ; Massa Molar: 970.52
Sistema Cristalino: Triclínico P $\bar{1}$; a = 9,505 b = 9,662 c = 13,638; α = 83,690° β = 89,410° γ = 76,750°; R ₁ = 0,1065
Complexo (2) Fórmula C ₁₅ H ₁₆ N ₂ Se ₁ Te ₁ Br ₁ ; Massa Molar: 782.56.
Sistema Cristalino : Triclínico P $\bar{1}$; a = 9,256 b = 9,335 c = 13,189
α = 96,190° β = 91,290° γ = 103,900° R ₁ = 0,0467

Conclusões

Os resultados obtidos por análise de raios-X nos permitiu observar a grande tendência destas espécies se organizarem através de ligações secundárias do tipo Te...X e X...X para a formação de estruturas supramoleculares.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e à Fapergs pelo financiamento da pesquisa via PRONEX.

¹ Petragnani, N.; *Tellurium in Organic Synthesis*, Academic Press N.Y. 1994.

² Interrante, L.V.; Casper, L.A.; Ellis, A.B.; *Materials Chemistry*; ACS, Washington DC 1995.

³ Alcock, N.W.; *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* 1972 (14) 1-58.

⁴ Aragoni, M.C.; Devillanova, F.A.; *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004 2363

Síntese e Análise estrutural de *clusters* trinucleares

Davi Fernando Back (PG); Ernesto Schulz Lang (PQ)

Departamento de Química-Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

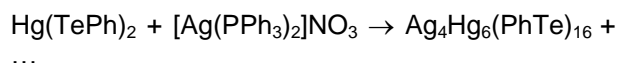
Palavras Chave: *Clusters*, *Trinucleares*, *Organocalcogenetos*.

Introdução

De acordo com a definição de Cotton¹ *clusters* são compostos que contêm um arranjo central de átomos metálicos unidos por ligações M-M e rodeados por uma camada externa de ligantes². Os *clusters* de transição podem ser divididos por duas grandes classes que se diferenciam pelo tipo de ligante (doador ou receptor- π) que predomina na esfera de coordenação.² O interesse crescente na síntese de *clusters* metálicos deve-se a propriedades que não são observadas em complexos mononucleares e podem ser comparadas com as de superfícies metálicas. Desta forma os *clusters* metálicos podem interagir com substrato orgânico e inorgânico através de modos não convencionais envolvendo a cooperação de dois ou mais centros metálicos.³ Como exemplos da literatura envolvendo *clusters* metálicos trinucleares são escassos^{4,5} este trabalho está direcionado para desenvolvimento de metodologias sintéticas e de caracterização via difração de raios-x de *cluster* trinucleares.

Resultados e Discussão

A rota de preparação do *cluster* trinuclear de prata, telúrio e mercúrio está representada no Esquema 1



Esquema 1. Rota sintética explorada.

Esta rota sintética partiu da síntese do bisfenil-ditelureto de mercúrio que posteriormente foi reagido com o nitrato de bistrifenilfosfina prata (I) nas proporções de 2:1 respectivamente. A reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente em dimetilformamida (DMF) previamente purificada.

Desta solução obteve-se cristais de coloração alaranjada, de aspecto tabular em um rendimento próximo a 44%.

A solução para os dados relacionados com técnica de difração de raios-X foi obtida por métodos diretos, sendo os átomos não hidrogenóides encontrados através do cálculo de sucessivas diferenças no mapa de Fourier. O refinamento executado pelo método de mínimos quadrados. Foram usados, neste caso, os programas SHELXS-97 e SHELXL-97. (Figura 1)

A projeção da estrutura do *cluster* trinuclear está representada na figura 1. Os átomos de hidrogênio foram excluído para melhor visualização.

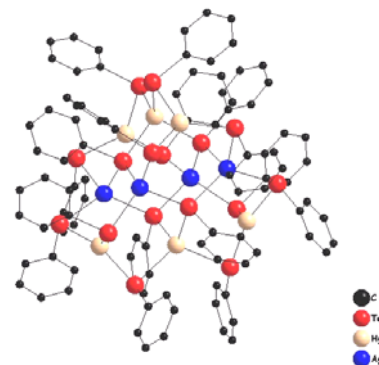


Figura 1. Projeção de estrutura do *cluster*.

Tabela 1. Dados cristalográficos obtidos para o composto sintetizado.

Complexo	1
Fórmula	C ₉₆ H ₈₀ Te ₁₆ Hg ₆ Ag ₄
Massa molar	4902
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	Cc
<i>a</i> (Å)	28.9610(10)
<i>b</i> (Å)	15.5970(10)
<i>c</i> (Å)	26.9110(10)
β (°)	113.4(10) deg.
<i>R</i> ₁ ; <i>wR</i> ₂	0.0613, 0.1651

Conclusões

Através da estratégia apresentada demonstrou-se a preparação de um *cluster* trinuclear de Hg-Te-Ag utilizando uma rota sintética simples e eficiente, uma vez que além do rendimento muito significativo não foi necessária instrumentação técnica para purificação deste composto. Em função de ser um *cluster* que envolve três centros metálicos distintos, este composto apresenta uma promissora aplicação em semicondutores na forma molecular ou em filmes finos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPERGS

¹ Cotton, F. A. *Advanced Inorganic Chemistry* **1992**, 92, 1745.

² B.H.S. Thimmappa; *Coord.Chem.Rev.* **1995**, 143, 1.

³ Goto, Y. *et al. Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 2347-2356.

⁴ Zhang, Q.-F., colab. *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 5187-5195†

⁵ DeGroot, M. W.; Taylor, N. J.; Corrigan, J. F.; *Inorg.Chem.* **2005**, 44, 5447-5458.

Haleto de organitелúrio(IV) como *téctons*: a influência das ligações secundárias no arranjo estrutural

Sailer Santos dos Santos¹ (PG), Ernesto Schulz Lang¹ (PQ)*

¹Laboratório de Materiais Inorgânicos –Universidade Federal de Santa Maria – CEP 97105-900 – Santa Maria – RS

*e-mail: eslang@quimica.ufsm.br

Palavras Chave: complexos de telúrio(IV), ligações secundárias, difração de raios-x.

Introdução

Os trialeto de organitелúrio(IV), $R\text{TeX}_3$, formam ânions complexos do tipo $[R\text{TeX}_4]^-$ pela inserção de átomo de halogênio.¹ Já, os haleto de triorganitелúrio(IV), $R_3\text{TeX}$, transferem um íon haleto para outra espécie, liberando o cátion $[R_3\text{Te}]^+$.² Assim, a reação entre essas espécies leva à formação de complexos do tipo $[R_3\text{Te}]^+[R\text{TeX}_4]^-$. No presente trabalho, são descritas a síntese e caracterização dos complexos $[\text{PhMe}_2\text{Te}]^+[\text{PhTeX}_4]^-$ ($X=\text{Cl}$ (1), Br (2), I (3)) e $[\text{Ph}_3\text{Te}]^+[\text{PhTeX}_4]^-$ ($X=\text{Cl}$ (4), Br (5), I (6))

Resultados e Discussão

Nos complexos 1 e 2, as ligações secundárias³ entre os átomos de telúrio e os átomos de halogênio conduzem a uma estrutura na qual os ânions tetra-halotelutato são dispostos num arranjo polimérico tipo “zig-zag”, sendo este arranjo circundado pelos cátions.

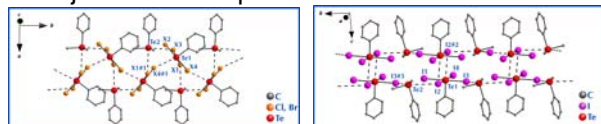


Figura 1. Projeção da estrutura de 1 e 2 (a), e 3(b).

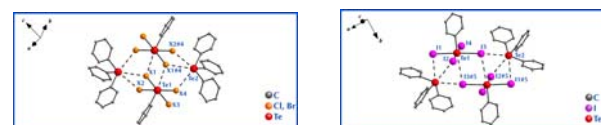


Figura 2. Projeção da estrutura de 4 e 5 (a), e 6(b).

Tabela 1. Dados cristalográficos obtidos para os complexos sintetizados.

Composto	1	2	3	4	5	6
Fórmula	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Te}_2\text{Cl}_4$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Te}_2\text{Br}_4$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Te}_2\text{I}_4$	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Te}_2\text{Cl}_4$	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Te}_2\text{Br}_4$	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Te}_2\text{I}_4$
Massa molar	581,3	759,1	947,1	705,4	883,2	1071,2
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
<i>a</i>	12,20	12,58	9,62	9,10	9,22	11,92
<i>b</i>	9,11	9,38	9,51	11,18	11,34	13,79
<i>c</i>	16,89	17,31	23,39	13,42	13,708	18,34
α	90,00	90,00	90,00	70,35	71,31	90,00
β	92,72	91,93	91,59	87,34	86,82	106,76
γ	90,00	90,00	90,00	78,05	77,82	90,00
Volume	1875,84	2040,73	2137,61	1257,83	1326,78	2886,21
R_1, wR_2	0,019; 0,059	0,041; 0,113	0,030; 0,070	0,021; 0,082	0,027; 0,064	0,026; 0,101

Na estrutura de 3, as ligações secundárias entre os átomos de telúrio e iodo ocorrem mutuamente entre os ânions, uma vez que estes estão dispostos antiparalelamente. Os cátions completam a estrutura de 3 intercalando os pares de ânions.

Os complexos 4, 5 e 6 têm suas estruturas organizadas na forma de dímeros, pois o maior volume do cátion impede a formação de cadeias poliméricas como as observadas nos compostos anteriores. Nestes complexos, os ânions estão arranjados de modo similar ao observado em 3, porém, em 4 e 5 este arranjo apresenta um maior grau de distorção.

Conclusões

As ligações secundárias são fundamentais na construção das modificações estruturais dos novos complexos sintetizados, de modo que a natureza do halogênio ligado ao átomo de telúrio é o fator que determina o arranjo estrutural observado, e o volume do cátion é o determinante do grau de polimerização da estrutura.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e à Fapergs pelo financiamento da pesquisa via programa PRONEX. S. S. dos Santos agradece ao CNPq pela bolsa de mestrado.

¹ Lang, E. S.; Ledesma, G. N. e Abram, U. J. *Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2092.

² Reid, G.; Hill, N. J.; Levason, W. e Ward, A. J. J. *Organomet. Chem.* **2002**, 642, 186.

³ Alcock, N. W. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1972**, 15, 1.

Seção IV:
QUÍMICA
ORGÂNICA

Síntese de Derivados de Aminoácidos Contendo Selênio e Telúrio

Antonio L. Braga* (PQ), Eduardo E. Alberto (PG), Letiére C. Soares (IC)

*albraga@quimica.ufsm.br

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil, Fax: 55-3220-8998; Tel. 55-3220-8761 e-mail:

Palavras Chave: Aminoácidos, Selênio, Telúrio

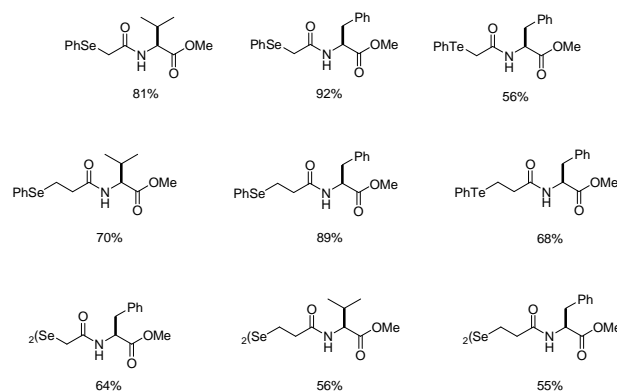
Introdução

A síntese de aminoácidos estruturalmente modificados é objeto de grande interesse, principalmente quando estes mimetizam compostos de ocorrência natural com atividade biológica conhecida.¹ Compostos orgânicos funcionalizados com selênio e telúrio têm despertado muito interesse devido as suas características toxicológicas e terapêuticas. Os selenetos são apontados como potentes agentes anti-câncer, além deste elemento ser essencial ao metabolismo e ao sistema imunológico humano, enquanto que os teluretos apresentam elevada atividade antioxidante.² Recentemente descrevemos a síntese de seleno aminoácidos, por acoplamento de selenoaminas com aminoácidos.³ Neste trabalho relatamos a síntese de outra classe de derivados de seleno e teluro aminoácidos por uma rota sintética simples e eficiente.

Resultados e Discussão

Para sintetizar os aminoácidos foram utilizados ácidos carboxílicos funcionalizados com bromo, tais como ácido bromo acético e 3-bromo propiônico. Inicialmente promoveu-se a reação desses compostos com *N*-metilmorfolina, e cloroformiato de etila, para gerar o anidrido misto e, em seguida, adicionar os ésteres da *L*-valina ou *L*-fenilalanina, para formar a respectiva amida. Obteve-se rendimentos na faixa de 60-84%. Cabe salientar que essas reações não necessitam de purificação, pois o produto é obtido puro após a extração. Posteriormente realizou-se a inserção de átomos de selênio ou telúrio nas moléculas, por reação com ânions selenolatos ou telurolatos. Estes foram gerados "in situ" pela reação de disselenetos ou diteluretos de difenila com NaBH₄. Alguns exemplos representativos dessa classe de compostos encontram-se na Figura 1.

Figura 1. Estruturas e rendimentos dos compostos sintetizados.



Conclusões

Descreveu-se aqui uma metodologia eficiente de preparação de seleno e teluro aminoácidos. A rota sintética proposta mostrou-se eficiente, levando à formação de uma série de derivados de aminoácidos contendo selênio e telúrio, em bons rendimentos, a partir de materiais de partida de baixo custo e em apenas duas etapas reacionais.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPERGS.

¹ Giannis, F. R. *Advances in Drug Research*. Academic Press: London, 1997; pp 1-78.

² (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science*. **2003**, *300*, 1439. (b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6275.

³ Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4260.

Reação de acoplamento catalisada por paládio entre teluretos vinílicos e viniltrifluoroboratos assistida por ultrassom: Síntese de 1,3-dienos

Rodrigo Cella (P.G.),^a Aline T. G. Orfão (I.C.)^b e Hélio A. Stefani (P.Q.)^{a,b,c,*}

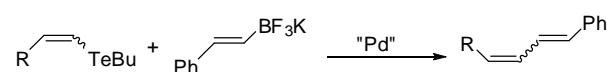
*hstefani@usp.br

^aInstituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP-Brazil. ^bFaculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP-Brazil. ^cDepartamento de Biofísica, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP-Brazil.

Palavras Chave: ultrassom, Suzuki-Miyaura, teluretos vinílicos

Introdução

Dienos conjugados estereo- e regiodefinitos e, polienos são de grande importância em química orgânica, devido a sua presença em compostos biologicamente ativos, e também suas aplicações nas reações de Diels-Alder. Em trabalhos anteriores¹ o nosso grupo tem empregado compostos de organotelureníla na formação de ligações C-C via reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura utilizando organotrifluoroboratos como nucleófilo. Recentemente, demonstramos também a utilização de ultrassom como uma fonte de energia alternativa em química orgânica.² Aqui relatamos a síntese estereodefinita de dienos via reação de Suzuki-Miyaura entre teluretos vinílicos e sais de estiriltrifluoroborato de potássio (Esquema 1).



Esquema 1. Reação de Suzuki-Miyaura.

Resultados e Discussão

Após uma análise cuidadosa das condições de reação definiu-se que a condição ótima para o acoplamento é o uso de telureto vinílico (0.5 mmol), o sal de potássio de *trans*-estiriltrifluoroborato (1.1 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), AgOAc (2 equivalentes), Et₃N (2 equivalentes), em metanol como solvente e ultrassom por 30 minutos. Como pode ser visto na Tabela 1, a reação mostrou-se efetiva com uma ampla variedade de teluretos vinílicos. E assim como em trabalhos anteriores a reação mostrou-se quimiosseletiva reagindo somente no grupo telúrio (item 4 e 9, Tabela 1), quando utilizamos um substrato misto (contendo halogênio).

Conclusões

Enfim, uma grande variedade de 1,3-dienos foram obtidos através das vantagens do uso de

ultrassom como fonte de energia e da reação de Suzuki-Miyaura. A reação demonstrou-se químio e estereosseletiva.

Tabela 1. Reação dos teluretos vinílicos com o estiriltrifluoroborato, conforme Esquema 1.

Item	Telureto	Produto	Rend. (%)
1			84
2			85
3			67
4			82
5			48
6			57
7			79
8			70
9			82

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP (03/13897-7 e 03/01751-8) e CNPq pelo suporte financeiro.

(a) Stefani, H. A.; Cella, R.; Dörr, F. A.; Pereira, C. M. P.; Zeni, G., Jr.; Gomes, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 563. (b) Rodrigo Cella, Rodrigo L. O. R. Cunha, Ana E. S. Reis, Daniel C. Pimenta, Clécio F. Klitzke, Hélio A. Stefani *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244-250. (c) Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5656.

² (a) Stefani, H. A.; Cella, R.; Dörr, F. A.; Pereira, C. M. P.; Gomes, F. P.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2001. (b) Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833. (c) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *J. Eur. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.

Abertura de Anéis Aziridínicos por Cianocupratos Gerados a partir de Teluretos Arílicos e Vinílicos

Fabiano T. Toledo* (PG), João V. Comasseto (PQ)

*fatto1@bol.com.br

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748, 05508-900, Cx. P. 26077, São Paulo, SP, Brasil, Tel: 11-3091-1180

Palavras Chave: Aziridinas, teluretos, cianocupratos

Introdução

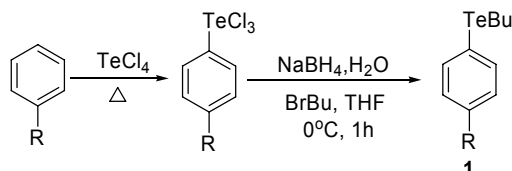
A larga utilidade de aziridinas como ferramenta sintética tem sido demonstrada por relatos na literatura pelo seu uso como bloco de construção em sistemas mais elaborados.¹

Os produtos de abertura de aziridinas por cupratos arílicos constituem análogos da anfetamina, compostos que possuem atividades farmacológicas de estimulante, hipertérmico e broncodilatador.²

Resultados e Discussão

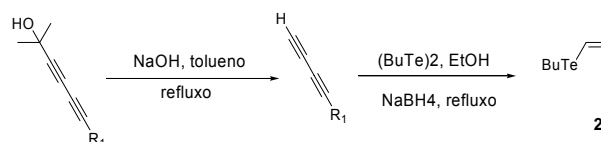
Os teluretos arílicos **1** foram preparados por uma metodologia desenvolvida pelo nosso laboratório,³ que consiste na reação entre TeCl_4 e o composto aromático na ausência de solvente (esquema 1).

Esquema 1



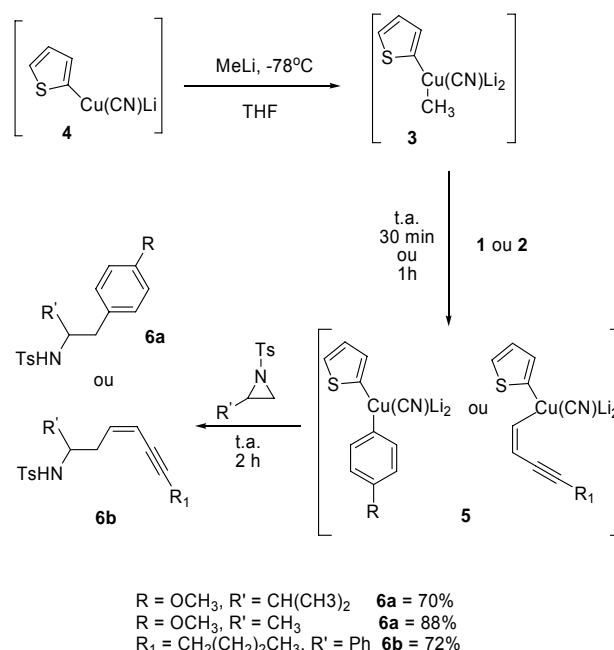
A preparação dos teluretos vinílicos **2** utilizados foi feita a partir de métodos também desenvolvido em nosso laboratório (esquema 2).⁴

Esquema 2



Os teluretos **1** e **2** foram submetidos a reação de troca Te/Cu através do cianocuprato **3**, previamente gerado pela adição de MeLi a uma solução do cuprato de ordem inferior **4**. A espécie de organo cobre **5** foi tratada com a respectiva aziridina, levando ao produto de abertura do anel desejado **6** (esquema 3).

Esquema 3



Conclusões

A troca telúrio/cobre entre teluretos arílicos e vinílicos se mostrou um método útil para a preparação de cupratos mais elaborados. A reação de abertura de anéis aziridínicos por esses cupratos levou a formação de β -arilaminas e β -vinilaminas em bons rendimentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP, CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.

¹ Hu, X. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.

² Gotor, V.; Robolledo, F. *Tetrahedron Asymmetry*. **2002**, 13, 1315.

³ Cunha, R.L.O.R.; Omori, A.T.; Castalani, P.; Toledo, F.T.;

Comasseto, J.V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3631.

⁴ Zeni, G.; Formiga, H.B.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 41, 1311.

Síntese de Bis- Sulfetos Vinílicos via adição de tióis a tioacetilenos sob catálise de PhSeBr

Flávia G. Manarin (PG), Diego Alves (PG), André L. Stein (IC), Juliano A. Roehrs (IC), Cristina W. Nogueira (PQ), Gilson Zeni (PQ)*

*gzeni@quimica.ufsm.br

Departamento de Química, Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Toxicológica e Farmacológica de Organocalcogênios- UFSM 97105-900, Santa Maria- RS

Palavras Chave: Sulfetos Vinílicos, Tióis, Alquinos.

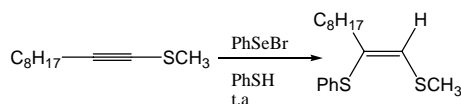
Introdução

A síntese de alquenos multifuncionais é de grande importância na Química Orgânica, visto que uma grande diversidade de produtos naturais biologicamente ativos possuem em suas estruturas tais unidades¹. Nas últimas décadas ressalta-se o interesse na síntese de calcogenetos vinílicos e suas aplicações como intermediários sintéticos².

Sendo assim, a aplicação de sulfetos vinílicos em síntese abrange tamanha importância, uma vez que o grupo ArS^- tem a capacidade de estabilizar tanto cargas negativas quanto positivas nos átomos de carbono adjacentes, aumentando a reatividade do sulfeto frente a reagentes eletrofílico e nucleofílicos³. Estudos já reportaram a síntese de sulfetos vinílicos via adição de tióis a alquinos catalisada por metais de transição⁴, além de fazer uso de bases, este método necessita aquecimento para que a reação se proceda.

Resultados e Discussão

No presente trabalho relatamos um novo método para a síntese de sulfetos vinílicos, sem a utilização de catalisadores de metais de transição, base, aquecimento, além das condições serem livres de solvente, utilizando quantidades catalíticas de PhSeBr (Esquema 1).



Esquema 1

Os experimentos iniciais partiram para determinação da quantidade essencial de PhSeBr para reação, foram testados quantidades catalíticas de 1, 3, 5, 10 mol%, bem como quantidades equivalentes do reagente. O melhor resultado foi obtido com 1 mol% de PhSeBr, onde vale ressaltar que a reação também foi realizada sem PhSeBr e não se observa a formação do sulfeto vinílico, aspecto que ressalta que a

presença de PhSeBr é imprescindível para o sucesso da reação.

Na tentativa da otimização das condições reacionais observou-se que quando a reação foi realizada com THF, CH_2Cl_2 , CH_3CN , MeOH e DMF como solvente, os rendimentos obtidos foram inferiores à reação sem solvente, fato este que nos levou a optar pelo procedimento sem solvente.

Observou-se que o melhor rendimento era obtido quando 1 mmol do tioacetileno era adicionado a 1 mol% de PhSeBr, a esta solução é adicionado 1,1 mmol do tiol, sendo que a reação se processa a temperatura ambiente. De posse da melhor condição reacional partiu-se para a realização do escopo da reação, onde foram submetidos tióis diferentemente substituídos (Figura 1).

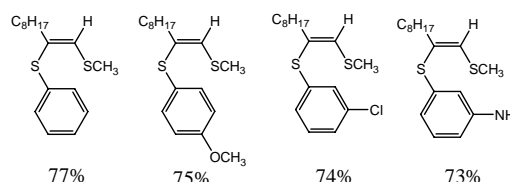


Figura 1

Conclusões

A partir desta metodologia foi possível obter bis-sulfetos vinílicos em bons rendimentos em condições brandas, na ausência de metais de transição como catalisadores, base, aquecimento e ausência de solvente. O procedimento será estendido para outros alquinos funcionalizados com átomos de Se e Te no intuito de formação de bis- calcogenetos vinílicos mistos, bem como para outros tioacetilenos e tióis funcionalizados.

Agradecimentos

Fapergs, Capes e CNPq.

¹ Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. V.; Menezes, P. Rocha, J.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5257.

² Silveira, C.; Perin, G.; Braga, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7361.

³ Belestkaya, I.; Orlov, N.; Ananikov, V. *Organometallics* **2006**, 25, 1970.

⁴ Ogawa, A.; Ikeda, T.; Kimura, K.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5108.

Adição de Ânion Fenilselenolato a 1,3-Diacetilenos em Meio Livre de Solvente. Síntese de (*E*)-bis-Selenobutenoinos

Gelson Perin* (PQ), Eder J. Lenardão (PQ), Luiz G. Dutra (IC), Márcio S. da Silva (IC), Raquel G. Jacob (PQ).

*gelson_perin@ufpel.edu.br

Instituto de Química e Geociências – Laboratório de Síntese Orgânica Limpa – LASOL, Universidade Federal de Pelotas – UFPEL, Cx Postal 354, CEP: 96010-900, Pelotas-RS.

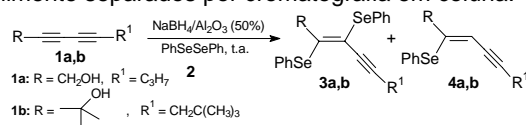
Palavras Chave: bis-selenobutenoinos, meio livre de solvente, hidrocalcogenação.

Introdução

Os selenetos vinílicos são de grande interesse em síntese orgânica, pois podem ser facilmente obtidos por vários métodos e posteriormente convertidos seletivamente em olefinas com diferentes padrões de substituição.¹ Recentemente, nós descrevemos o estudo da hidrocalcogenação de alquinos terminais na presença de $\text{NaBH}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ e em meio livre de solvente.² Neste trabalho, quando foi realizada a reação com álcoois propargílicos, foram obtidos os correspondentes calcogenetos vinílicos, semelhante à reação realizada na presença de etanol e sob refluxo. Já quando utilizamos alquinos terminais, ocorreu a formação seletiva dos respectivos (*E*)-bis-organocalcogenoalquenos (Se e Te) em bons rendimentos. Baseado neste resultado inesperado, e dando continuidade aos nossos estudos no desenvolvimento de metodologias sintéticas mais limpas, decidimos estudar a hidrosselenação de 1,3-diacetilenos (Equação 1, Tabela 1).

Resultados e Discussão

Com o objetivo de estudar as melhores condições da reação de adição do ânion selenolato à tripla ligação de 1,3-diacetilenos, efetuamos uma série de testes envolvendo o uso do sistema $\text{NaBH}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ como agente redutor e disseleneto de difenila. Inicialmente, utilizamos as mesmas condições otimizadas para reação com monoacetilenos terminais.² Para a nossa surpresa, ao tratarmos o 2,4-octadiin-1-ol **1a** com fenilselenolato de sódio (gerado *in situ* a partir da redução de disseleneto de difenila **2** com $\text{NaBH}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ 50% m/m) foram obtidos os selenobutenoinos **3a** e **4a** em 80 e 10% de rendimento, respectivamente (Equação 1, Tabela 1). Este resultado é diferente daquele obtido em presença de solvente etanol, refluxo e atmosfera de nitrogênio,³ que leva exclusivamente à obtenção de **4a**. A reação mostrou-se bastante limpa, seletiva e os produtos são facilmente separados por cromatografia em coluna.



Equação 1. Hidrocalcogenação de 1,3-diacetilenos.

As mesmas condições reacionais foram empregadas na hidrosselenação do 1,3-diacetileno mais impedido estericamente **1b**. Neste caso, foi observado que a reação em meio livre de solvente comporta-se de maneira análoga àquela realizada em etanol, com formação preferencial do selenobutenoino **4b** e apenas traços do disseleneto **3b** (Tabela 1, linha 3). Pode-se observar por estes resultados preliminares que tanto fatores estéricos como eletrônicos estão influenciando na quimiosseletividade da reação. Além disto, o uso de microondas reduziu o tempo reacional, porém os rendimentos foram inferiores àqueles obtidos à t.a..

Tabela 1. Hidrosselenação de 1,3-diacetilenos.

Linha	1,3-diacetileno 1	Método*	Produto (3 + 4)	Rend (%)
1	$\text{HOCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$ 1a	A	3a + 4a	80 + 10
2	1a	B	3a + 4a	45 + 4
3	$\text{HO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 1b	A	3b + 4b	2 + 57
4	1b	B	3b + 4b	3 + 31

* Método A: agitado à t.a. durante 10 horas; Método B: Irradiado com microondas (420 W) durante 20 min.

Conclusões

Os resultados preliminares mostraram um comportamento diferente daquele observado na presença de solvente e atmosfera inerte.³ A preparação, de forma direta e seletiva, de (*E*)-bisfenilselenobutenoinos a partir das condições por nós previamente estabelecidas,² torna este protocolo de grande interesse em síntese orgânica. Os estudos detalhados para a determinação da influência dos fatores estéricos e eletrônicos na reação encontram-se em andamento em nosso laboratório.

Agradecimentos

Financiado por FAPERGS, CNPq e ChemRAWN-XIV International Green Chemistry Grants Program.

¹ Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.

² Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 935.

³ Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4271.

Reação de troca Te/Li na Preparação de Diois e Spirocetais

Jefferson L. Princival^{1*} (PG), Alcindo dos Santos¹ (PQ), Simone M. G. de Barros² (PQ) e João V. Comasseto¹ (PQ).

*jeffquimica@pop.com.br

¹Laboratório de Selênio e Telúrio, IQ-USP – Cidade Universitária – SP.

²Laboratório de Organometálicos, DQF-UFPE – Cidade Universitária – PE.

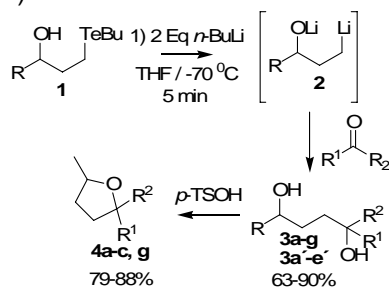
Palavras Chave: troca Telúrio/Lítio, transmetalização e spirocetais.

Introdução

A preparação de compostos organometálicos funcionalizados são muito importantes na área de síntese, pois permitem a transferência de funcionalidades em algumas operações sintéticas. Na maioria dos casos, a funcionalidade deve ser convenientemente mascarada para ser compatível com a espécie organometálica que se deseja gerar. Recentemente, nos geramos o 1,4-C,O-di sal de lítio¹ (1, R=Me) que apresenta boa reatividade com aldeídos e cetonas.² Neste trabalho apresentamos a reatividade de (1, R=Me) e seu análogo dianionico (1, R=H), com aldeídos, cetonas, lactonas e anidridos levando a formação de diois, tetrahydrofuranos e spirocetais.

Resultados e Discussão

A reação de *n*-BuLi com o hidroxitelureto 1 (R = Me or H) forma o 1,4-dianion 2 (R = Me or H) correspondente. Estes intermediários reagem com uma variada classe de compostos carbonílicos, produzindo os correspondentes diois em bons rendimentos e estes em tratamento ácido nos fornece os tetrahydrofuranos (esquema 01 e Tabela 01).

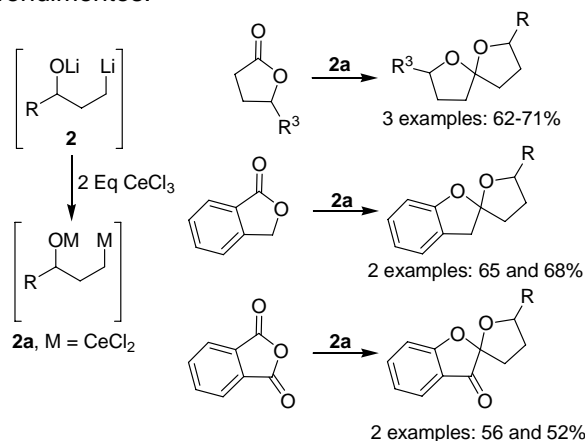


Esquema 1. Reação do 1,4-dianion 1 com compostos carbonílicos.

Tabela 1. Reação do 1,4-dianion 1 com compostos carbonílicos.

R ¹ , R ²	Rendimentos %	
	3a-e, R=H	3a'-e', R=Me
H, Ph	89%	90%
R ¹ =R ² =Ph	74%	83%
C ₄ H ₉ O, H	92%	89%
Ph, Me	73%	79%
C ₉ H ₁₇ , H	77%	72%
<i>p</i> -ClPh, Me	---	72%
R ¹ =R ² = <i>t</i> -Bu	---	81%

A reação das espécies dianionicas 2 com quantidades estequiométricas de CeCl₃ em THF nos fornece o di-sal de cério 2a, com sua estrutura mais provável ilustrada (Esquema 02), que reage com lactonas e anidridos rendendo os correspondentes spirocetais em razoáveis rendimentos.



Esquema 2. Reação do di-sal de cério com lactonas e anidridos.

Conclusões

O diânion 2 produzido pelo tratamento do hidroxitelureto 1 com 2 equivalentes de *n*-BuLi, reage com aldeídos e cetonas tanto alquílicas quanto acrílicas em bons rendimentos. Adicionalmente quando 2 foi transmetalado com CeCl₃ e submetido à reação com lactonas e anidridos, spirocetais foram obtidos em rendimentos de moderados a bons. A processo de transmetalização de 2 em outras espécies organometálicas estão sob investigação.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e FACEPE.

¹Zidani, A.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 857.

²Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4423.

Síntese de 2-Alquinil Telurofeno via Acoplamento Cruzado entre 2-Butilteluro-Telurofeno e 1-Alcinos

Rodrigo B. Panatieri (PG), Joel S. Reis (IC), Cristina W. Nogueira (PQ), Gilson Zeni (PQ)*

*gzeni@quimica.ufsm.br

Departamento de Química, Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Toxicológica e Farmacológica de Organocalcogênios - UFSM 97105-900, Santa Maria – RS, Brasil, Tel.: +55-55-3220-8140; fax: +55-55-3220-8978;

Palavras Chave: telurofeno, paládio, teluretos.

Introdução

Derivados de calcogênios possuem ampla utilidade devido aos seus efeitos em inúmeras reações incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono, sob condições relativamente suaves¹. Dentre os calcogenetos, os derivados de telurofeno desempenham um importante papel na síntese orgânica pelas suas propriedades elétricas condutoras e semi condutoras. Porém, ainda existem poucos estudos acerca desta química disponibilizados na literatura atual. A catálise de paládio atuando na formação de novas ligações químicas mostra-se eficaz, sendo uma importante ferramenta na síntese das mais diferentes classes de moléculas. Nossos estudos anteriores na área dos calcogenofenos² levou-nos a estudar uma reação de acoplamento cruzado, no intuito de obter os telurofenos 2-alquinil substituídos.

Resultados e Discussão

Animados pelos resultados obtidos quando foram empregadas formas teluroalquiladas de tiofenos e furanos e baseando-se em trabalho recentemente publicado pelo nosso grupo³ onde os compostos 2-alquinil-telurofeno são preparados a partir de 2-halo-telurofenos, decidimos então partir para a preparação dos mesmos através de espécie de 2-butilteluro-telurofenos.

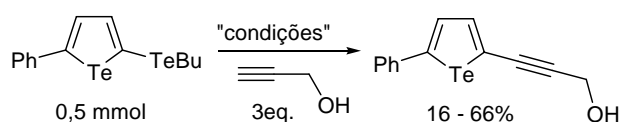


Figura 1: Esquema geral.

As condições reacionais são suaves e realizadas a temperatura ambiente. Após variar espécies de catalisadores, aditivos e solventes, bem como suas quantidades, concluímos que o uso de metanol, CuCl_2 como aditivo e 20 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ representa a melhor condição para os acoplamentos. Nas demais condições testadas, os produtos desejados foram obtidos em rendimentos insatisfatórios (Tabela 1).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais

#	Catalisador (mol %)	Aditivo (equiv.)	Solvente (3 mL)	(%)
1	PdCl_2 (20)	CuI (0,2)	Metanol	20
2	PdCl_2 (20)	CuCl_2 (2)	Metanol	45
3	PdCl_2 (20)	CuCl_2 (4)	THF	43
4 ^a	PdCl_2 (20)	CuCl_2 (2)	Dioxano	20
5	PdCl_2 (20)	AgOAc (2)	Metanol	21
6	PdCl_2 (20)	O_2	Metanol	29
7 ^b	PdCl_2 (20)	DMSO/O_2	Metanol	21
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20)	CuCl_2 (2)	Metanol	66
9	PdCl_2 (100)	–	Metanol	16

^a Reação realizada sob refluxo.

^b 3 equivalentes de DMSO.

Conclusões

Em resumo, demonstramos que o tratamento de 2-butilteluro-5-fenil-telurofeno com álcool propargílico em metanol (3mL) sob catálise de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20mol%) e presença de CuCl_2 (2eq.) leva a formação do respectivo produto de acoplamento em bom rendimento (66%). Estão sendo realizados estudos em nosso grupo visando estender a reação para outras classes de acetilenos terminais bem como determinar as limitações desta metodologia. Também pretendemos testar as atividades toxicológicas e farmacológicas destes compostos.

Agradecimentos

Agradecemos às entidades FAPERGS, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro.

¹ Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731.

² a) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 7921. b) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 8327.

³ Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira C. W.; Zeni, G. *Synlett*, **2006**, no prelo.

Síntese Estereosseletiva de Bis- e Tris- Calcogenetos Vinílicos a partir de Acetilenos e Dicalcogenetos Orgânicos Mistos

Caroline C. Schneider (PG), Benhur Godoy (IC), Cristina Nogueira (PQ) e Gilson Zeni (PQ)*
*gzeni@quimica.ufsm.br

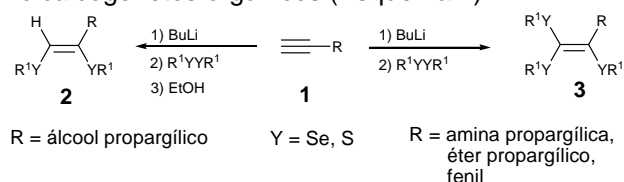
Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria-UFSM -97105-900- Santa Maria –RS-
Brasil, tel.: 55-3220 8140; fax: 55-3220 8978

Palavras Chave: Dicalcogenetos mistos, selenetos vinílicos, teluretos vinílicos

Introdução

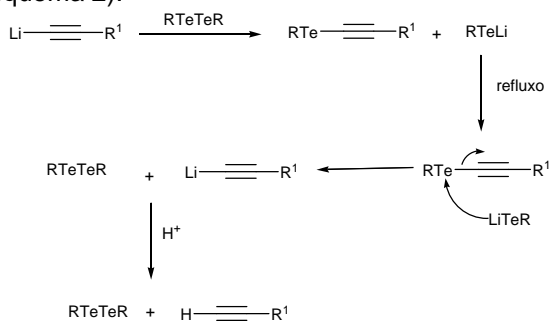
A síntese estereosseletiva de alcenos altamente funcionalizados é um alvo importante em Química Orgânica, sendo ativamente explorada pelo fato de que muitos compostos biologicamente ativos possuem ligações duplas carbono-carbono em sua estrutura.¹

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos na síntese,² aplicação sintética² e avaliação toxicológica e farmacológica³ de compostos contendo átomo de calcogênio. Recentemente, descrevemos uma rota sintética para a preparação dos bis- e tris- calcogenetos vinílicos a partir de acetilenos terminais e dicalcogenetos orgânicos (Esquema 1).⁴



Esquema 1

Entretanto, através desta metodologia não foi possível a inserção de um grupamento organotelúrio diretamente a ligação dupla, provavelmente devido a ligação carbono-telúrio exibir uma maior facilidade de clivagem do que ligação carbono-selênio e carbono-enxofre (Esquema 2).

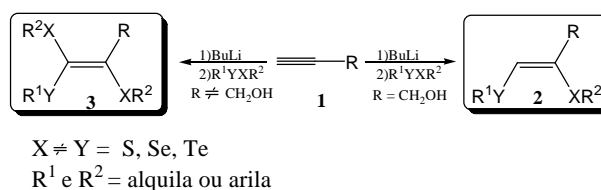


Esquema 2

Resultados e Discussão

Neste trabalho, planeja-se preparar sistemas vinílicos funcionalizados com grupamentos

organocalcogênicos, os bis- calcogenetos vinílicos **2** e os tris- calcogenetos vinílicos **3** utilizando como materiais de partida acetilenos terminais e dicalcogenetos orgânicos mistos (Esquema 3).



Esquema 3

Além disso, através desta metodologia, objetiva-se também funcionalizar os calcogenetos vinílicos com grupamento organotelúrio, visto que esta síntese não foi possível na metodologia já descrita.

Para tanto, *n*-BuLi foi adicionado a uma solução do álcool propargílico em THF a 0°C. Após 30 minutos, adicionou-se o dicalcogeneto misto a essa mesma temperatura e após de 3 horas o etanol foi adicionado a temperatura ambiente. A reação foi mantida por 12 horas sob refluxo, levando a formação do produto desejado em 53 - 64% de rendimento.

Conclusões

A metodologia permite a preparação de uma série de bis- calcogenetos vinílicos sem a utilização de catalisadores de valores elevados como em métodos já descritos na literatura. O estudo do escopo da reação está em andamento em nosso laboratório.

Agradecimentos

As agências financiadoras FAPERGS, CAPES e CNPq.

¹ Trost, B. M.; Lavoire, A.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5075-5090.

² Zeni, G.; Lüdtkke, D.; Panatieri, R.; Braga, L. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032-1076.

³ Nogueira, C.; Zeni, G.; Rocha, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255- 6285.

⁴ Moro, A.; Nogueira, C.; Barbosa, N.; Menezes, P.; Rocha, J.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257- 5268.

Radicais Orgânicos Centrados em Telúrio e a elucidação do mecanismo das reações de hidroteluração.

Artur F. Keppler (PG)^{1*}, Giselle Cerchiaro (PQ)², Ohara Augusto (PQ)², Sayuri Miyamoto (PQ)², Fernanda Prado (PG)², Paolo Di Mascio (PQ)², João V. Comasseto (PQ)^{1*}.

*keppler@iq.usp.br

¹Departamento de Química Fundamental e ²Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Cep 05508-900, São Paulo, SP, BRASIL.

Palavras Chave: Radical, mecanismo, hidroteluração.

Introdução

Dentre as diversas metodologias que empregam compostos orgânicos de telúrio, a hidroteluração de alcinos é a mais conhecida devido às suas características únicas, pois apresenta alta regio- e estereosseletividade, levando a exclusiva formação de teluretos *Z*-vinílicos.

Contrastando com o interesse sintético dessas reações, seu mecanismo não vem sendo foco de atenção e até o presente momento, apenas especulações haviam sido feitas. Alguns autores sugerem um mecanismo iônico¹ e outros sugerem um mecanismo radicalar.² Radicais centrados em telúrio são propostos como espécies reativas em diversas reações que envolvem compostos orgânicos de telúrio,³ entretanto não existem relatos da detecção e/ou caracterização dessas espécies.

Resultados e Discussão

Neste trabalho apresentamos a primeira evidência experimental da formação de radicais orgânicos centrados em telúrio (R[•]Te, onde R= fenil ou *n*-Butil), durante reações de hidroteluração. Os radicais foram detectados por EPR-*spin trapping*, usando incubações contendo BuTeTeBu ou PhTeTePh, NaBH₄, alcino ou alceno ou sal de Ce(IV), em etanol desoxigenado com o captador de *spin* DNBBS (3,5-dibromo-4-nitrosobenzeno-sulfonato). Os adutos radicais (DBNBS/[•]TeBu e DBNBS/[•]TePh) apresentaram um espectro caracterizado por um desdobramento de hiperfinas do tipo triplo tripleto (Figura 1), referente a um átomo de nitrogênio e dois átomos de hidrogênio equivalentes ($a_N = 21.6$ G and $a_H = 0.7$ G).

A estrutura desses adutos radicais foi confirmada por análise de espectrometria de massa. Os derivados reduzidos dos adutos radicais DBNBS/[•]TeBu e DBNBS/[•]TePh foram exaustivamente caracterizados por ESI-MS e APCI-MS, respectivamente, e posteriores análises de MS-MS. A fotólise das soluções de telurol (Te⁰/*n*-BuLi + EtOH ou RTeTeR/NaBH₄ em EtOH,

11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS

R = Ph or Bu) contendo o captador de *spin* DNBBS produziram um espectro de EPR similar àquele observado durante as reações de hidroteluração. Nossos resultados apresentam uma evidência inequívoca da formação de um radical orgânico centrado em telúrio e sugerem que as reações de hidroteluração ocorrem por um mecanismo radicalar.

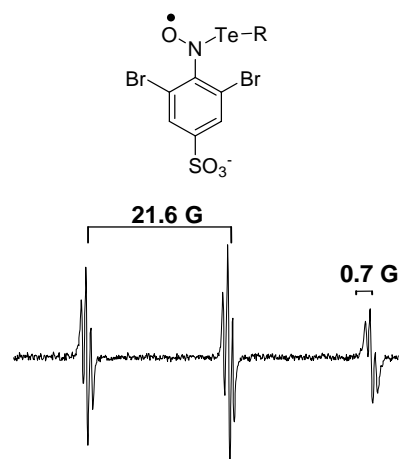


Figura 1. Espectro de EPR do aduto radical DBNBS/[•]TeR, onde R= Fenil ou *n*-Butil.

Conclusões

A técnica de EPR *spin trapping* apresentou todo o seu potencial na caracterização dos radicais de telúrio formados durante as reações de hidroteluração. Como esses radicais foram detectados pela primeira vez, a espectroscopia de massa (ESI and APCI-MS) foi essencial para a determinação estrutural dos adutos radicais DBNBS/[•]TeR.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP pelo apoio financeiro

¹ a) Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6291. (b) Zeni, G.; Barros, O. S. R.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Comm.* **2003**, 33, 1258.

² Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelan, P.; Comasseto, J. V.; Formiga, H. B.; da Silva, N. C.; Sumida, C. Y.; Vieira, M. L., *J. Organomet. Chem.* **2001**, 623, 43.

³ Recente review: Yamago, S. *Synlett* **2004**, 11, 1875; e referências citadas.

Aplicação de novos líquidos iônicos de selenônio na síntese de octaidroacridinas

Eder J. Lenardão* (PQ), Patrícia da C. Ferreira (IC), Eliete Westphal (IC), Raquel G. Jacob (PQ) e Gelson Perin (PQ). *lenardao@ufpel.edu.br

Instituto de Química e Geociências – Laboratório de Síntese Orgânica Limpa – LASOL, Universidade Federal de Pelotas – UFPEL, Cx Postal 354, CEP: 96010-900, Pelotas-RS.

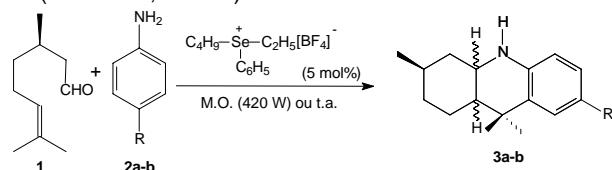
Palavras Chave: líquido iônico de selenônio, meio livre de solvente, microondas.

Introdução

Os sais de selenônio e telúrio são utilizados geralmente em reações químicas que envolvem a formação de ligações carbono-carbono do tipo Wittig e adições de Michael.¹ Entretanto, do nosso conhecimento, não existem estudos descrevendo a aplicação destas espécies como líquido iônico e/ou catalisadores em síntese orgânica. Recentemente, descrevemos uma metodologia geral para a obtenção de novos sais de selênio e telúrio que são líquidos à temperatura ambiente e que poderiam ser utilizados como solventes ou catalisadores.² Além disto, o nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido, nos últimos anos, novos protocolos para reações clássicas de interesse na síntese orgânica, dentro da filosofia da química verde.³ Nesta linha, apresentamos aqui os resultados parciais da aplicação de um novo líquido iônico na síntese de octaidroacridinas (OHAs). O método elimina a necessidade do uso de solvente e pode ser conduzido à t.a. ou sob microondas.

Resultados e Discussão

Inicialmente foi realizado um estudo variando a quantidade de líquido iônico, a temperatura, ou ainda, a irradiação com microondas (Esquema 1). Desta forma, quando foi realizada a reação entre citronelal **1** (1,0 mmol) e anilina **2a** (1,0 mmol) em um vial de vidro contendo 3 mol% do tetrafluoroborato de butiletilfenilselenônio [BEFSe]BF₄, à t.a., o produto **3a** foi obtido em 58% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Na tentativa de aumentar o rendimento, efetuamos a reação utilizando 5 mol% do líquido iônico e o produto foi obtido em 76% de rendimento após 1 hora (Tabela 1, linha 2). Com o objetivo de diminuir o tempo reacional, a mesma reação foi realizada sob irradiação com microondas. Neste caso, o produto foi obtido em rendimento semelhante com apenas 3 minutos de irradiação a 420 W (Método B, linha 3).



Esquema 1. Síntese de octaidroacridinas.

Esta mesma metodologia foi aplicada utilizando a toluidina (**2b**, linhas 4 e 5) e em todos os exemplos estudados observou-se a formação de uma mistura de isômeros *cis* e *trans* na proporção de aproximadamente 1:1. Observou-se também, que o uso do forno de microondas reduziu o tempo reacional e manteve os rendimentos semelhantes aos obtidos à temperatura ambiente.

Tabela 1. Síntese de OHAs na presença de [BEFSe]BF₄.

Linha	R	Método ^a	OHA	Tempo (min.)	Rend. (%)
1	H	A	3a	60 ^b	58
2	H	A	3a	60	76
3	H	B	3a	3	82
4	CH ₃	A	3b	60	74
5	CH ₃	B	3b	2	80

^a Método A: Agitação à temperatura ambiente; Método B: Reação realizada na presença de microondas (420 W). ^b Utilizados 3 mol% do [BEFSe]BF₄.

Conclusões

Foi desenvolvida uma nova metodologia para a obtenção de OHAs utilizando um líquido iônico de selenônio sem a utilização de solvente. O uso de microondas reduziu o tempo reacional, com rendimentos similares àqueles obtidos à t.a.. Esta nova metodologia reduz sensivelmente a geração de resíduos e a demanda de energia. Estudos visando a extensão do método a outras anilinas e outras reações catalisadas por ácidos de Lewis encontram-se em andamento em nosso laboratório.

Agradecimentos

Financiado por FAPERGS, CNPq e ChemRAWN-XIV International Green Chemistry Grants Program.

¹ Petragnani, N. *Best Synthetic Methods: Tellurium in Organic Synthesis* Academic Press: London, 1994; Olah, G. A.; Laali, K. K.; Wang, Q.; Surya Prakash, G. K. *Onium Ions* Wiley-Interscience: New York, 1998.

² Perin, G.; Freitag, R. A.; Mendes, S. R.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Book of Abstracts of 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Canela-RS, agosto, 2005.

³ Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 935 e referências citadas.

Estudo Teórico de Cátions Selenônio e Telurônio: Optimização de Geometrias e Cálculos *ab initio* de Energia Eletrônica.

Leonardo U. Soares^{*1} (PG), Eder J. Lenardão² (PQ), Gelson Perin² (PQ) e Márcio M. Martins¹ (PQ) *leonardo@iq.ufrgs.br

¹Instituto de Química e Geociências – Universidade Federal de Pelotas – UFPEL, Cx Postal 354, CEP: 96010-900, Pelotas-RS;

²Instituto de Química e Geociências – Laboratório de Síntese Orgânica Limpa – LASOL, UFPEL.

Palavras Chave: Líquidos Iônicos, Cátions Selenônio e Telurônio, cálculos *ab initio*.

Introdução

Cátions monovalentes de selenônio e telurônio foram sintetizados recentemente com o objetivo de preparar novos líquidos iônicos para emprego como solventes e/ou catalisadores em reações clássicas da síntese orgânica.¹ Este procedimento eliminaria o uso de solventes orgânicos voláteis e de ácidos de Lewis, auxiliares nestas reações. Entre os líquidos iônicos de Se⁺ e Te⁺ preparados em laboratório, observou-se que os derivados de Se são mais estáveis e podem ser armazenados à t.a. por várias semanas sem decomposição. Por outro lado, os sais de telurônio decompõem-se com mais facilidade, mesmo a temperaturas abaixo de 5 °C. Com o intuito de auxiliar na caracterização desses líquidos iônicos, bem como prever a estabilidade destas novas espécies de Se e Te, descrevemos aqui os resultados parciais da otimização das geometrias e o cálculo das energias utilizando-se métodos *ab initio* de estrutura eletrônica.

Resultados e Discussão

Os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados via métodos de DFT com o funcional de correlação b3pw91, de Perdew e Wang.² Os conjuntos de bases empregados foram 6-311G (d) e CEP-121G, para cátions de selênio e telúrio, respectivamente. Todos os cálculos foram processados com o programa Gaussian 2003.³ As espécies estudadas estão descritas na Figura 1, e os parâmetros otimizados foram comparados com dados de difração de raios-X^{4,5} para compostos possuindo ligações análogas C-Se e C-Te. Esses dados são apresentados na Tabela 1.

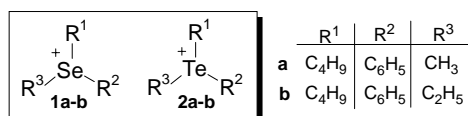


Figura 1. Estruturas das espécies catiônicas de selênio e telúrio.

Foram calculadas também as energias eletrônicas,³ que mostram as estabilidades relativas dos líquidos iônicos dos cátions de selênio e telúrio. Os valores calculados indicam que **1b** é o cátion mais estável, enquanto que **2a** é o de menor estabilidade. Estes dados estão em acordo com as observações

experimentais, de que líquidos iônicos derivados de selênio são mais estáveis que os análogos de telurônio.

Tabela 1. Alguns parâmetros otimizados para os cátions de selênio.*

R ₃ Y ⁺	E ^b	Y-R ¹	Y-R ²	Y-R ³	R ¹ -Y-R ²	R ¹ -Y-R ³	R ² -Y-R ³
1a	-2830,6	1,98	1,92	1,95	102,04	100,30	101,54
1b	-2869,9	1,98	1,92	1,98	101,89	100,37	101,62
exp ^a		1,91	1,95	1,93	95,19	101,21	97,3
2a	-80,3	2,15	2,21	2,17	98,77	98,08	96,46
2b	-87,2	2,05	2,67	2,05	105,40	102,70	103,20
exp ^a		2,11	2,11	2,11	95,4	92,1	93,3

* Comprimentos de ligação em ângstrons; ângulos de ligação em graus; ^a Análises realizadas por difração de raio-X⁴; ^b Energia eletrônica, em hartrees (1 hartree = 627,5 kcal.mol⁻¹)

Conclusões

Os parâmetros geométricos calculados utilizando-se metodologia b3pw91 para cátions selenônio e telurônio estão em boa concordância com os dados experimentais obtidos por difração de raios-X.^{4,5} Além disso, as energias eletrônicas calculadas providenciam um parâmetro para a previsão das estabilidades dos líquidos iônicos de cátions calcogenônios (Se e Te). Os cálculos cujos resultados estão apresentados aqui estão sendo estendidos para outros sais de Se⁺ e Te⁺ sintetizados em laboratório. Uma próxima etapa do estudo será a simulação desses líquidos iônicos utilizando Dinâmica Molecular, com um campo de força ajustado para esta classe de compostos.

Agradecimentos

Laboratório de Química Teórica – IQ/UFRGS, FAPERGS, CNPq, ChemRAWN-XIV International Green Chemistry Grants Program.

¹ Perin, G.; Freitag, R. A.; Mendes, S. R.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Book of Abstracts of 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Canela-RS, agosto, 2005.

² Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. *Phys. Rev. B*, 1996, 54, 16533.

³ Frisch, M. J.; et al. *Gaussian 03*, Inc., Wallingford CT, 2004.

⁴ Zhou, Z. L.; Huang, Y. Z.; Tang, Y. *Organometallics*, 1994, 13, 1575.

⁵ Rautiainen, J. M.; et al. *Inorg. Chem.*, 2005, 44, 1904.

Estudos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) Envolvendo Núcleos de ^1H e ^{125}Te em Teluretos Acetilênicos

Palimécio G. Guerrero Jr. (PQ),^{a,*} Miguel J. Dabdoub (PQ),^b Antônio G. Ferreira (PQ),^c Cléber de Noronha (IC)^a e Cybele A. Oliveira (IC)^a, Adriano C. M. Baroni^d
 *pali@registro.unesp.br

^aLaboratório de Síntese Orgânica, Universidade Estadual Paulista/UNESP/Unidade de Registro, Registro/SP-Brasil.

^bLaboratório de Compostos Organocalcogênicos, Universidade de São Paulo/USP, Ribeirão Preto/SP-Brasil.

^cLaboratório de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP-Brasil

^dDepto Farmácia-Bioquímica, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS-Brasil

Palavras Chaves: Teluretos acetilênicos, Deslocamento Químico, Ressonância Magnética Nuclear

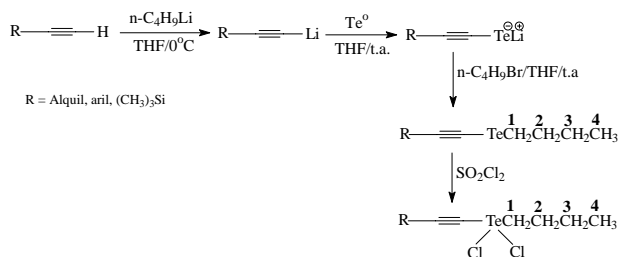
Introdução

Teluretos acetilênicos tem sido empregados na síntese de vários tipos de olefinas trissubstituídas como teluro(calco)geno)ceteno acetais¹ e 1,1,2-tri-(halo) alcenos². Além disso, podem ser utilizados como espécies eletrofílicas em reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd(0).³

Resultados e Discussão

A síntese de teluretos acetilênicos foi realizada através da reação do acetileto de lítio (gerado “in situ” através da reação do acetileno terminal e *n*-butil lítio) com telúrio elementar seguido de captura do ânion alquinil telurolato com brometo de *n*-butila.⁴ Os teluretos acetilênicos diclorados² foram obtidos através da adição de cloreto de sulfurila (SO_2Cl_2) sobre uma solução contendo o telureto acetilênico correspondente (Esquema 1).

Esquema 1



Poucos estudos envolvendo ressonância magnética nuclear de teluretos acetilênicos tem sido publicados.⁵ Neste sentido, descrevemos nesta comunicação os deslocamentos químicos de ^1H e ^{125}Te RMN do grupamento alquila (C_4H_9) ligado diretamente ao átomo de telúrio em teluretos acetilênicos. Observa-se na tabela 1 que a diferença nos deslocamentos químicos entre os hidrogênios (H-1) e núcleos de ^{125}Te referentes aos teluretos acetilênicos e seus derivados diclorados são de aproximadamente 1,0 ppm e 500 ppm, respectivamente em direção a campo baixo. Esse fenômeno é atribuído ao efeito de desproteção, provocado pela intensa eletronegatividade dos átomos de telúrio e cloro.

11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS

Tabela 1. Deslocamento químico (ppm) de ^1H e ^{125}Te para Teluretos acetilênicos

Telureto Acetilênico	^1H -1 ^a	^1H -2	^1H -3	^1H -4	^{125}Te ^b
$\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TeC}_4\text{H}_9$	2.84	1.80	1.00	0.62	269.42
$\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Te}(\text{Cl})_2\text{C}_4\text{H}_9$	3.55	2.04	1.22	0.75	810.98
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TeC}_4\text{H}_9$	2.81	1.88	1.39	0.88	286.46
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Te}(\text{Cl})_2\text{C}_4\text{H}_9$	3.86	2.44	1.60	1.08	876.43
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TeC}_4\text{H}_9$	2.78	1.82	1.44	0.94	294.44
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Te}(\text{Cl})_2\text{C}_4\text{H}_9$	3.64	2.29	1.58	1.00	793.13

^a: ^1H -RMN adquiridos na frequência de 400.0 MHz e TMS como referência.

^b: ^{125}Te -RMN adquiridos na frequência de 126.24MHz e $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Te}_2$ como referência ($\delta^{125}\text{Te} = 418$ ppm).

Conclusões

O estudo comparativo de RMN mostrou que nos teluretos acetilênicos diclorados ocorre um intenso efeito de desproteção sobre os núcleos de ^{125}Te e ^1H devido a forte eletronegatividade provocada pelos átomos de halogênio. A grande sensibilidade dos núcleos de ^{125}Te em relação ao ambiente químico pode ser uma ferramenta importante em futuras elucidações de mecanismos envolvendo os fenômenos de RMN e compostos organotelúrio.

Agradecimentos

FUNDUNESP, FAPESP

¹ Dabdoub, M. J.; Begnini, M. L.; Guerrero, Jr. P. G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2371.

² Petragani, N.; Comassetto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793.

³ Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Marino, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 433.

⁴ Braga, A.; Silveira, C. C.; Menezes P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *50*, 418.

⁵ Citeau, A. S.; Giolando, D. M. *J. Organometal. Chem.* **2001**, *625*, 23.

Síntese de 2-amida Selenofenos a partir de Reações de Acoplamento de 2-iodoselenofeno, aminas e CO Catalisadas por Sais de Paládio.

Patrícia Prediger (PG)^a, Daniela A. Barancelli (PG)^a, Cristina W. Nogueira (PQ)^a, Gilson Zeni (PQ)^{a*}.

*gzeni@quimica.ufsm.br

^a Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, CCNE, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, 97105-900.

Palavras Chave: Paládio, Reações de Acoplamento, Selenofeno.

Introdução

Reações de acoplamento envolvendo três ou mais componentes são importantes e viáveis metodologias para obtenção de moléculas complexas. Estas reações reduzem o impacto ambiental, porque reduzem o número de etapas e a energia necessária para a síntese.¹

Reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por paládio utilizando haletos arílicos e CO têm grande importância na síntese de diversos compostos carbonílicos como cetonas² e amidas³ a partir de compostos economicamente acessíveis.

Nos últimos anos, os compostos organocalcogênicos têm despertado interesse em função das suas reações ser químio, régio e estereosseletivas⁴ e muitas moléculas apresentar atividade biológica.⁵

Devido ao contínuo interesse do nosso grupo de pesquisa em reações de acoplamento catalisadas por paládio utilizando organocalcogênicos como substratos, nos propusemos a examinar a reação de acoplamento de 2-iodoselenofeno **1** com aminas **2** sob atmosfera de CO visando a obtenção de 2-amida selenofenos **3** (Tabela 1).

Resultados e Discussão

Inicialmente, os estudos foram focados na busca das melhores condições para a reação. Para isto, reagiu-se 2-iodoselenofeno **1** e aminas **2** com diferentes catalisadores de Pd, solventes e bases. Dentre os catalisadores testados (Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂ e Pd(PPh₃)₄), Pd(PPh₃)₄ (10mol%) foi o que proporcionou os melhores resultados. Solventes como DME, DMF, THF e tolueno foram testados. Tolueno provou ser o melhor solvente para esta reação. Bases como K₃PO₄, Na₂CO₃, KOH, K₂CO₃ foram empregadas e Na₂CO₃ proporcionou a obtenção do produto em maior rendimento. Todas as bases foram adicionadas em solução aquosa (1,2 mL). Ao final dos experimentos, concluímos que a condição ótima para esta reação foi o uso de Pd(PPh₃)₄ como catalisador, tolueno/H₂O como solvente e Na₂CO₃ como base. Assim, partimos para explorar o escopo da reação

reagindo 2-iodoselenofeno com diferentes aminas. Os dados estão mostrados na Tabela 1.

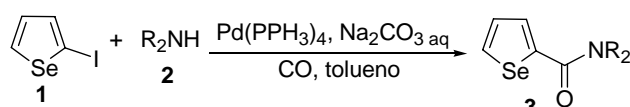


Figura 1. Metodologia sintética utilizada

Tabela 1. 2-amida Selenofenos preparados.

Entrada	Amina	Produto	Rendimento (%)
1	2a		82
2	2b		75
3	2c		46
4	2d		61

Conclusões

Em conclusão, foram exploradas reações de acoplamento com 2-iodoselenofeno **1** e aminas **2** na presença de Pd(PPh₃)₄ e CO. Foi estabelecida uma nova rota para obtenção de 2-amida selenofenos **3** em moderados a bons rendimentos. Novos estudos estão sendo realizados em nosso laboratório para estabelecer o completo escopo deste protocolo.

Agradecimentos

FAPERGS, CNPq, CAPES e UFSM.

¹ Clark, J.; Macquarrie, D. In *Handbook of Green Chemistry & Technology*; Blackwell Science Ltd.: Oxford, 2002.

² Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3786-3792.

³ Fevig, J. M.; Marquis, R. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5085-5086.

⁴ Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5257-5269.

⁵ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6285.

Síntese de Selenofen-2-il Arilcetonas a partir de Reações de Acoplamento Carbonilativo de Suzuki.

Patrícia Prediger (PG)^a, Daniela A. Barancelli (PG)^a, Cristina W. Nogueira (PQ)^a, Gilson Zeni (PQ)^{a*}.
*gzeni@quimica.ufsm.br

^a Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, CCNE, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, 97105-900.

Palavras Chave: Acoplamento de Suzuki, Paládio, Selenofeno.

Introdução

Nas últimas décadas, têm sido desenvolvidos diversos sistemas catalíticos utilizando paládio, como reações de Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira. Isso se deve à necessidade de desenvolver substratos para reações de acoplamento que são economicamente viáveis e de fácil acesso.

A reação de acoplamento catalisada por paládio de organoboranas com um eletrófilo orgânico, conhecida como reação de Suzuki, tem sido considerada uma metodologia versátil para a formação de ligação carbono-carbono.¹ E as reações de acoplamento carbonilativo de Suzuki são um método atrativo para a obtenção de cetonas biarílicas assimétricas.²

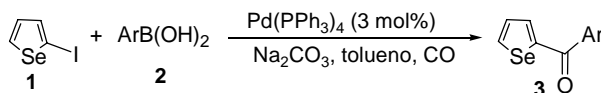
Nos últimos anos, os compostos organocalcogênios têm despertado grande interesse em função das suas reações ser quimio, régio e estereosseletivas³ e muitas moléculas apresentar atividade biológica.⁴

Devido ao contínuo interesse do nosso grupo de pesquisa em reações de acoplamento catalisadas por paládio utilizando organocalcogênios como substratos, nos propusemos a examinar a reação de acoplamento de 2-iodoselenofeno **1** com ácidos borônicos **2** sob atmosfera de CO visando a obtenção de selenofen-2-il arilcetonas **3** (Tabela 1).

Resultados e Discussão

As condições reacionais primeiramente empregadas foram as mesmas recentemente desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa para o acoplamento de Suzuki entre 2-iodoselenofeno e ácidos borônicos². Utilizou-se Pd(OAc)₂ (3 mol%), K₂CO₃ aquoso (1,2 mL) e DME, como catalisador, base e solvente, respectivamente. Porém, os resultados obtidos não foram satisfatórios. Desta forma, várias condições reacionais foram testadas, visando obter um sistema catalítico eficiente. Após estes estudos, observou-se que o uso de Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ e de tolueno, propiciou a formação de selenofen-2-il arilcetona em bom rendimento. Os dados referentes ao estudo do escopo da reação estão mostrados na Tabela 1.

11 a 14 de outubro de 2006 – Bento Gonçalves - RS



Esquema 1. Metodologia sintética utilizada.

Tabela 1. Selenofen-2-il arilcetonas preparadas.

Entrada	Ar	Produto	Rendimento (%)
1			81
2			80
3			69
4			53
5			10
6			—

Conclusões

Em conclusão, foi estabelecido um protocolo eficiente para a síntese de selenofen-2-il arilcetonas em bons rendimentos. A reação se mostrou sensível a natureza eletrônica dos grupamentos funcionais presentes no anel aromático do ácido borônico. Nos casos em que os substituintes eram fortemente retiradores de elétrons, obtiveram-se quantidades consideráveis dos produtos de acoplamento direto.

Agradecimentos

CAPES, FAPERGS, CNPq e UFSM.

¹ Miyaura, N. Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

² Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3786-3792.

³ Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5257-5269.

⁴ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6285.

Reações de Acoplamento do Tipo Negishi Catalisadas por Paládio de Reagentes Arílicos de Zinco com Teluretos Vinílicos Funcionalizados

Diego Alves (PG), Ricardo F. Schumacher (IC), Cristina W. Nogueira (PQ) e Gilson Zeni* (PQ)

* gzeni@quimica.ufsm.br

¹Departamento de Química, Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Toxicológica e Farmacológica de Organocalcogênios – UFSM 97105-900, Santa Maria, Brasil, Tel.: +55-55-3220-8140; fax: +55-55-3220-8978;

Palavras Chave: Organozinco, Telureto Vinílico, Paládio.

Introdução

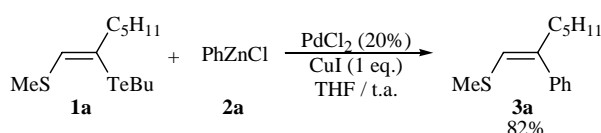
Reações de acoplamento cruzado, catalisadas por metais de transição, são de grande importância na química orgânica sintética, sendo estas metodologias empregadas na síntese de fármacos e agroquímicos.¹ Reações de acoplamento do tipo Negishi são uma poderosa ferramenta para formação de novas ligações C-C, sendo aplicadas para substratos alquílicos, alquênílicos e alquinílicos.²

Em recente publicação, demonstramos que teluretos vinílicos não funcionalizados sofrem reações de acoplamento do tipo Negishi catalisadas por PdCl₂ com cloretos de heteroaril zinco.³ Devido ao nosso interesse em reações de acoplamento catalisadas por Paládio, demonstramos neste trabalho reações de acoplamento do tipo Negishi entre haletos arílicos de zinco com teluretos vinílicos funcionalizados.

Resultados e Discussão

Visando a determinação da melhor condição reacional, foram testados diferentes catalisadores de Pd⁰ e Pd^{II}, a influência de co-catalisador (sais de cobre), temperatura reacional e estequiometria dos reagentes. Após análise dos resultados observamos que o produto foi obtido em melhor rendimento usando-se o 1,2-bis(organoilcalcogeno)alqueno **1a** (1 mmol), cloreto de fenilzinco **2a** (3 mmol), PdCl₂ (20 mol%) como catalisador, CuI (1 mmol) em THF a temperatura ambiente, fornecendo o produto de acoplamento **3a** em 82% de rendimento (Figura 1).

Figura 1. Melhor condição reacional.



Com a condição reacional estabelecida estendeu-se a eficiência da metodologia a outros reagentes arílicos de zinco, obtendo-se como produtos os compostos **3a-h** em bons rendimentos (Figura 2), bem como a outros teluretos vinílicos funcionalizados, obtendo-se os alcenos

substituídos **3i-n** em rendimentos satisfatórios (Figura 3).

Figura 2. Produtos de Acoplamento **3a-h**.

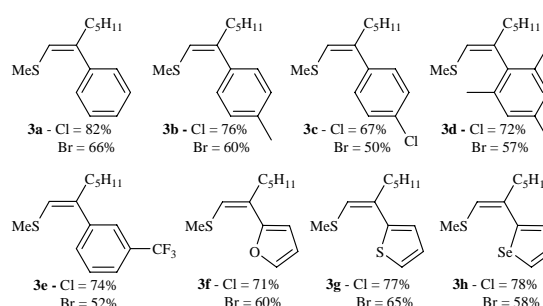
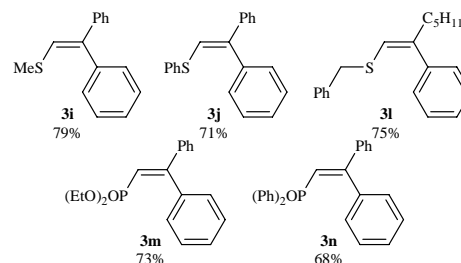


Figura 3. Produtos de acoplamento **3i-n**.



Conclusões

Explorou-se a reação de acoplamento do tipo Negishi de reagentes arílicos de zinco com teluretos vinílicos funcionalizados na presença de quantidades catalíticas de PdCl₂ sobre condições suaves, estabelecendo-se uma nova rota para síntese de alcenos funcionalizados em bons rendimentos.

Agradecimentos

FAPERGS, CAPES e CNPq.

¹ Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

² Negishi, E. In *Handbook of organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York **2002**; Vols. 1 e 2.

³ Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4823-4826.

Nova Metodologia de Síntese de 3-Iodoselenofenos via Ciclização Eletrofílica de (Z)-Selenoeninos.

Diego Alves¹ (PG), Joel S. Reis¹ (IC), Cristina W. Nogueira¹ (PQ) e Gilson Zeni¹ (PQ)

¹Departamento de Química, Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Toxicológica e Farmacológica de Organocalcogênios – UFSM 97105-900, Santa Maria, Brasil.

Palavras Chave: Selenofenos, Ciclização Eletrofílica, Selenoeninos.

Introdução

Ciclizações eletrofílicas de alquinos contendo um nucleófilo em proximidade a ligação tripla é uma eficiente via de preparação de uma variedade de carbociclos e heterociclos, tais como benzo[b]selenofenos.¹

Compostos orgânicos de selênio têm atraído grande atenção em síntese orgânica devido as suas reações quimio-, régio- e estereosseletivas, como também por apresentarem atividade biológica.²

Derivados de selenofenos são de grande importância em química orgânica devido as suas excelentes propriedades elétricas, processabilidade e estabilidade ambiental.

Resultados e Discussão

Devido ao grande interesse de nosso grupo na síntese e reatividade de derivados de selenofenos³ desenvolvemos uma nova metodologia de obtenção de 3-Iodoselenofenos via reação de ciclização eletrofílica de (Z)-Selenoeninos, em altos rendimentos (Figura 1).

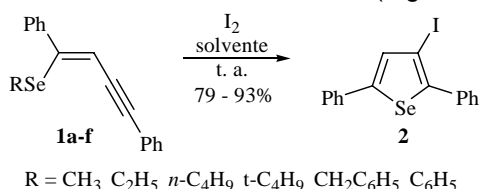


Figura 1. Esquema geral.

Nosso estudo inicial foi focado na reatividade do composto (Z)-Selenoenino **1a** (0,5 mmol) frente a I₂ (0,55 mmol) em THF (10 mL). Como resultado desta reação foi obtido o composto 2,5-difenil-3-iodoselenofeno em 90% de rendimento. Uma variedade de solventes foram testados para estas reações de ciclização, tendo-se os melhores resultados quando utilizou-se CH₂Cl₂ (Tabela 1). Tendo-se escolhido o solvente ideal para esta reação resolveu-se efetuar o estudo da influência do grupo R ligado ao átomo de selênio.

Bons rendimentos do composto 2,5-difenil-3-iodoselenofeno foram obtidos quando o grupamento R é alquila, em reações utilizando-se I₂ e ICl como eletrófilos e CH₂Cl₂ como solvente. Quando o grupamento R é fenila apenas traços do

produto desejado foram obtidos após 48 horas de reação (Tabela 2).

Tabela 1. Efeito do solvente na reação.

#	Solvente	Tempo (min.)	Rendimento (%)
1	THF	30	87
2	CH ₂ Cl ₂	5	90
3	Et ₂ O	30	85
4	MeOH	45	79
5	CH ₃ CN	30	87
6	Hexano	60	82

Tabela 2. Efeito do grupamento R.

#	Grupamento R	Tempo	Rendimento (%) [*]
1	CH ₃	5 min.	90 (89)
2	C ₂ H ₅	5 min.	90 (89)
3	<i>n</i> -C ₄ H ₉	5 min.	93 (90)
4	<i>t</i> -C ₄ H ₉	30 min.	88 (88)
5	CH ₂ C ₆ H ₅	10 min.	88 (87)
6	C ₆ H ₅	48 h	-

^{*} Rendimentos em parênteses referentes a ciclizações com ICl.

Conclusões

Em resumo foi descrita uma nova metodologia para a obtenção de 3-Iodoselenofenos em altos rendimentos, via reações de ciclização eletrofílica de (Z)-Selenoeninos. Estudos da influência de diferentes substituintes no selenoenino bem como a utilização de espécies eletrofílicas de Se e Te nestas reações de ciclização, estão em andamento em nosso laboratório.

Agradecimentos

Agências de fomento: FAPERGS, CAPES e CNPq.

¹ Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307-2312.

² Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.

³ a) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552-1557. b) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786-3792.

Síntese Estereosseletiva de Selenoaminoácidos via Abertura de β -Lactonas

Márcio W. Paixão,^{a,b} Alex Schneider,^b Oscar E. D. Rodrigues,^c Helmoz R. Appelt,^c Antonio L. Braga,^a Ludger A. Wessjohann^{b,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil

^bLeibniz Institute of Plant Biochemistry, Weinberg 3, D-06120 Halle (Saale), Alemanha

^cCentro Universitário Franciscano-UNIFRA, 97010-032, Santa Maria, RS, Brasil

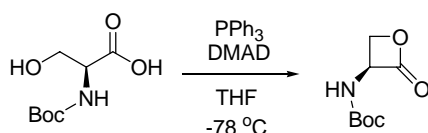
Palavras Chave: Selenoaminoácidos, β -Lactonas,

Introdução

Compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção devido ao seu papel central na síntese de um grande número de compostos biologicamente ativos, tais como selenocarboidratos, selenoaminoácidos e selenopeptídeos. De fato, derivados da selenocisteína podem servir como precursores na síntese de de-hidroamino ácidos, que são úteis estruturas eletrofílicas para a preparação quimiosseletiva de peptídeos conjugados. Adicionalmente, a selenocisteína é reconhecida como o 21º aminoácido natural e é encontrada na cadeia peptídica de várias enzimas, entre elas, a glutatona peroxidase, a selenoproteína P, a glicina redutase, e a tioredoxina redutase.¹ Neste contexto, o desenvolvimento de novos métodos para a introdução de grupos que contenham selênio em moléculas orgânicas, ainda apresenta-se como um grande desafio.² Nesse trabalho, descrevemos a síntese de selenocistina e derivados pela abertura regio- e esterosseletiva de β -lactonas por ânions selenolatos.

Resultados e Discussão

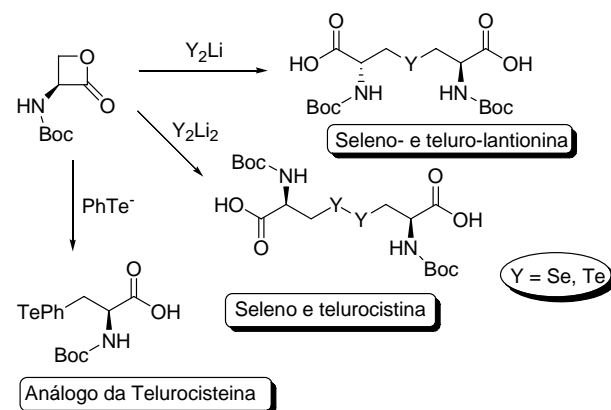
Inicialmente, como ponto de partida para síntese dos calcogênio-aminoácidos, foi necessário a preparação da β -lactona. Esse material de partida foi então preparado através de apenas uma etapa reacional, que envolve a ciclização intramolecular da N-Boc Serina usando as condições de Mitsunobu (Esquema 1)³



Esquema 1. Síntese da β -lactona.

De posse da β -lactona, partiu-se então para a abertura das mesmas utilizando nucleófilos de selênio e telúrio. Os ânions Li_2Y_2 e Li_2Y ($\text{Y} = \text{Se}, \text{Te}$), que são convenientemente gerados pela redução de selênio ou telúrio elementar com

super-hidreto de lítio, utilizando THF como solvente (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese de seleno- e teluro aminoácidos e derivados.

As reações de abertura ocorreram com alta regioseletividade, sendo que o produto de ataque no carbono menos substituído do anel é altamente favorecido. A seleno- e telurocistina foram obtidos com 93% e 78% de rendimento respectivamente. A preparação da seleno- e teluro-lantioninas via reação de abertura do anel heterocíclico foram também obtidos em bons rendimentos (76% e 71% respectivamente). No caso do análogo da telurocisteína, o rendimento foi de 61%.

Conclusões

Uma série de seleno- e teluroaminoácidos quirais foram sintetizadas em excelentes rendimentos via abertura de β -lactonas por nucleófilos de selênio e telúrio, gerados por reações de redução com superhidreto de lítio ou NaBH_4 . A metodologia também mostrou-se apropriada para a síntese de seleno- e teluro lantioninas.

Agradecimentos

Capes, DAAD, CNPq e FAPERGS.

¹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem Rev* **2004**, 104, 6255.

² Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 4305

³ Arnold, L. D.; Kalantar, T. H.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7105.

Teluretos em Síntese Orgânica: Aplicação na Síntese da Acaterina (um inibidor da acetil CoA colesterol acil transferase)

Bruno K. Bassora (IC), Artur F. Keppler (PG), Carlos E. da Costa (PG), Alcindo A. dos Santos (PQ)* e João V. Comasseto (PQ)

*alcindo@iq.usp.br

Laboratório de Selênio e Telúrio, IQ-USP – Cidade Universitária – SP

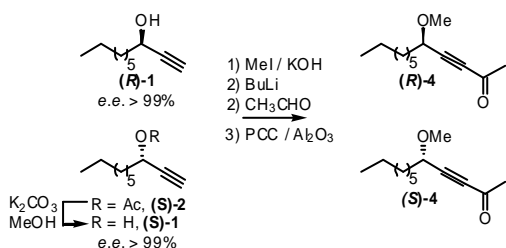
Palavras Chave: resolução enzimática, hidroteluração, troca telúrio / lítio.

Introdução

Dentre os diversos reagentes organometálicos empregados em síntese, os organolítio constituem um dos mais importantes. Nos últimos anos, diversas metodologias foram desenvolvidas utilizando-se a química de telúrio. A rápida reação de troca telúrio / lítio faz dos teluretos orgânicos uma ferramenta muito útil na preparação de organometálicos. Neste trabalho, a troca telúrio / lítio foi empregada como etapa-chave na síntese da Acaterina, um inibidor da Acetil CoA colesterol acil transferase (ACAT).¹

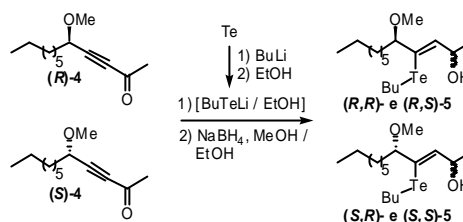
Resultados e Discussão

Inicialmente, a síntese se deu através da resolução enzimática do álcool propargílico **1** com CALB em hexano, obtendo-se o álcool propargílico de configuração *R* com e.e. > 99% e o acetato correspondente em 96% de e.e., o qual foi enriquecido opticamente através de uma hidrólise enzimática (e.e. > 99%). O acetato quiral (*S*)-**2** foi hidrolisado ao correspondente álcool (*S*)-**1**. Ambos (*R*)-**1** e (*S*)-**1** foram convertidos para as metóxi-cetonas **4**, de acordo com o esquema 1.



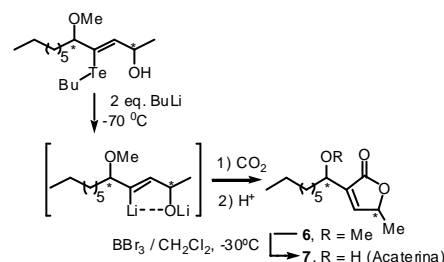
Esquema 1. Preparação das cetonas (*R*)-**4** e (*S*)-**4**

As metóxi-cetonas (*R*)-**4** e (*S*)-**4** foram submetidas à reação de hidroteluração, produzindo exclusivamente o isômero de configuração “*Z*” e em seguida reduzidas à mistura dos diastereoisômeros dos álcoois alílicos **5**, os quais foram separadas em coluna cromatográfica, levando aos quatro diastereoisômeros puros (Esquema 2).²



Esquema 2. Hidroteluração / redução.

A etapa-chave na síntese da Acaterina foi a reação ácido / base e troca telúrio / lítio, produzindo o correspondente diânion, o qual foi reagido com CO₂, produzindo **6**, após extração ácida em 65% de rendimento (Esquema 3).³



Esquema 3. Síntese da Acaterina.

Conclusões

A hidroteluração das metóxi-cetonas (*R*)-**4** e (*S*)-**4** permitiu duas exigências para a construção do anel lactônico: a geometria “*Z*” da dupla ligação e um precursor de um carbânion no carbono ligado ao átomo de telúrio. A geração do diânion foi realizada com sucesso através do tratamento do hidróxi-telureto com dois equivalentes de *n*-butil lítio, para as reações ácido / base e troca telúrio / lítio.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP pelo apoio e a Novozymes pela doação das enzimas.

¹Naganuma, S.; Sakai, K.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1216-1221.

²Dos Santos, A. A.; Castalani, P.; Bassora, B. K.; Fogo Jr., J. C.; Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9173-9179.

³Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4423-4425.

Teluretos em Síntese Orgânica: Aplicação na Síntese de Butenolidas Bioativas

Bruno K. Bassora (IC), Renan C. Mulla (IC), Alcindo dos Santos (PQ) e João V. Comasseto (PQ)*

*jvcomass@iq.usp.br

Laboratório de Selênio e Telúrio, IQ-USP – Cidade Universitária – USP.

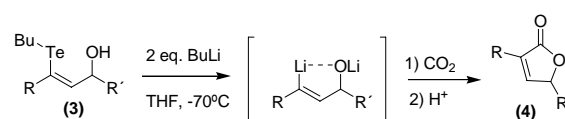
Palavras Chave: hidroteluração, troca telúrio / lítio, moléculas bioativas.

Introdução

Butenolidas são lactonas insaturadas de 5 membros (3-alkuil-5-metil-[5H]-furonas), encontradas em diversos produtos naturais isoladas de diversas fontes.¹ Várias butenolidas apresentam pronunciada atividade biológica, tais como atividades antifúngica, flavorizante, etc.² Neste trabalho, utilizamos a troca telúrio / lítio como etapa-chave na síntese de algumas butenolidas.

produzindo o correspondente 1,4-diânion, que foi

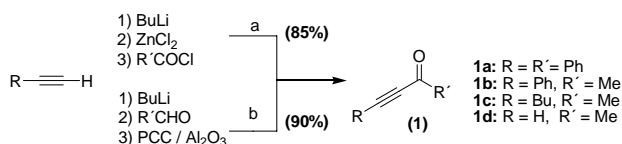
tratado com CO₂ produzindo **4**, após reação com ácido (Esquema 3).



Esquema 3. Preparação das butenolidas **4**.

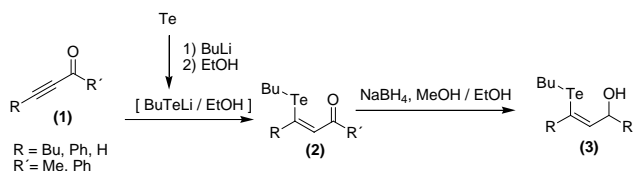
Resultados e Discussão

O trabalho envolveu inicialmente a preparação de diferentes alquinonas ativadas **1**. As alquinonas foram preparadas por dois métodos: (a) reação de acetileno de zinco com um cloreto de acetila, levando às alquinonas em uma etapa reacional; (b) preparação inicial de álcoois propargílicos, que foram em seguida oxidados às correspondentes alquinonas (Esquema 1).



Esquema 1. Preparação das alquinonas **1**.

As alquinonas assim preparadas foram submetidas a reação de hidroteluração, levando exclusivamente às β-butil-teluro enonas **2** de configuração “Z”, seguida de redução aos correspondentes γ-butil-teluro álcoois alílicos **3** (Esquema 2).³



Esquema 2. Preparação dos γ-butil-teluro álcoois alílicos.

A etapa-chave na síntese das butenolidas foi a reação ácido / base e troca telúrio / lítio,

Tabela 1. Butenolidas sintetizadas

Butenolida	Rendimento	Propriedade
(4a)	68 %	Não é produto natural
(4b)	50 %	Produto natural: potente fungicida
(4c)	72 %	Produto natural: metabólito de <i>Streptomyces griseus</i>
(4d)	30 % (rendimento isolado)	Produto natural: angelica lactona

Conclusões

γ-butil-teluro álcoois alílicos são eficientes precursores de butenolidas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP pelo apoio.

¹ Alali, F. Q.; Liu, X.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 504.

² Amonkar, C. P.; Tilve, S. G.; Parameswaran, P. S.; *Synthesis*, **2005**, 14, 2341-2344.

³ Dos Santos, A. A.; Castalani, P.; Bassora, B. K.; Junior, J. C. F.; Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9173-9179.

Determinação de pureza enantiomérica via ^{125}Te RMN Utilizando Telúrio como Sonda

Fabio Simonelli^{a*} (PQ), Rogério A. Gariani^a (PG), Alfredo R. M. Oliveira^a (PQ), Anderson Barison^a(PQ) e João V. Comasseto^b (PQ). *simo@quimica.ufpr.br

^aDepartamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, CEP 81531-990. ^b Instituto de Química, Universidade São Paulo, São Paulo, CEP 05508-900.

Palavras Chave: ^{125}Te RMN, Ferrocenos, sonda, determinação de excesso enantiomérico.

Introdução

Organoteluretos têm encontrado aplicação como precursores de organometálicos em síntese, devido a rápida troca do átomo de telúrio por lítio.¹ Outra propriedade singular dos teluretos orgânicos é a ampla faixa de deslocamento químico que esses compostos apresentam em RMN de ^{125}Te .² A determinação da pureza enantiomérica por RMN é uma ferramenta importante. A RMN de ^1H é intensamente investigada para essa finalidade. Contudo, a janela espectral em RMM de ^1H é bastante limitada (tipicamente 0-10 ppm). Por outro lado, por RMN de ^{125}Te variações da ordem de 1000 ppm são possíveis. Aqui apresentamos resultados preliminares sobre o uso de RMN de ^{125}Te na discriminação de enantiômeros em misturas de diferentes composições enantioméricas.

Resultados e Discussão

O composto **(+)-1** foi obtido na forma enantiomericamente pura, utilizando (-)-esparteína como auxiliar quiral. Essa substância foi empregada no estudo de determinação enantiomérica dos enantiômeros (-) e (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -metil-benzilamina (**2**) e as proporções utilizadas foram 1 equivalente do composto **(+)-1** e 9 equivalentes de **2**. Foram preparadas amostras com diferentes proporções enantioméricas do substrato **2**, conforme apresentado na figura 1 (amostras a-e). A temperatura e a concentração foram rigorosamente controladas durante a aquisição, em vista da sensibilidade do átomo de telúrio frente a estas variáveis. Esperava-se a separação do sinal do racemato (amostra c). Entretanto isto não ocorreu, devido ao rápido equilíbrio entre as espécies (-)-2-(+)-1 e (+)-2-(+)-1. Observou-se que o composto **(+)-1** respondia diferentemente aos enantiômeros do composto **2**, conforme observado na figura 1 (amostra a e amostra e). Ao utilizar proporções intermediárias dos enantiômeros do composto **2** foi possível plotar os excesso enantioméricos versus o deslocamento químico, obtendo-se uma reta com coeficiente linear de

0,99963. Isso torna possível a determinação do e.e. via curva de calibração.

A amostra f (Fig 1) foi preparada com proporções conhecidas, e os valores de deslocamento químico obtidos foram plotados, fornecendo a seguinte equação da reta: ($Y = 89423,50165 + -273,20135.X$). Usando esse método o e.e. da amostra f foi de 20% referente ao composto **(+)-2**. Este último experimento foi validado por CG quiral, que também indicou um e.e. de 20% para **(+)-2**.

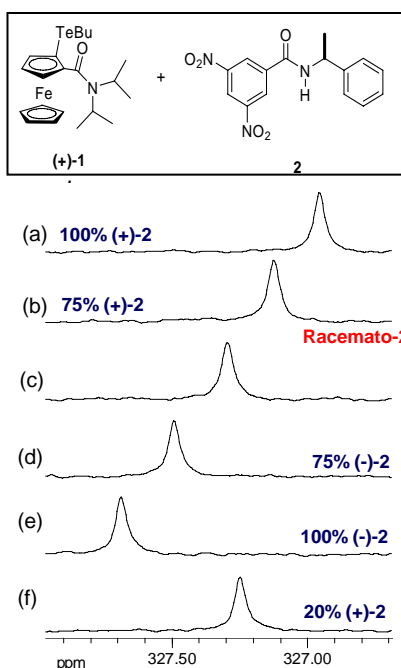


Figura 1. Comportamento linear do composto **(+)-1** frente a proporções enantiomérica do composto **(2)**.

Conclusões

Os mesmos testes foram realizados com o (+) e (-)-mentol, e os resultados foram satisfatórios.

Agradecimentos

Agradecimento a Capes, Fundação Araucária e Fapesp, pelo suporte financeiro.

¹ Princival, J. L., Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A., J. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 48, 4423-4425.

² Silks L.A., Odom J. D., Dunlap R. B., *Synth. Commun.* **1991**, 21 1105.

Organoteluretos como precursores de Organometálicos: Aplicação na Síntese do Frontalin

Renan S. Ferrarini (IC), Alcindo Dos Santos* (PQ) e João V. Comasseto (PQ)

*alcindo@iq.usp.br

Laboratório de Selênio e Telúrio – IQ-USP – Cidade Universitária - SP.

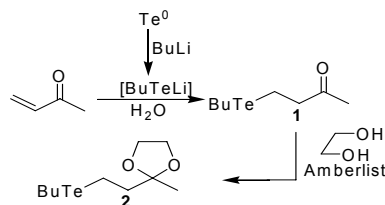
Palavras Chave: troca telúrio / lítio, cupratos, abertura de epóxidos, frontalin.

Introdução

Teluretos Orgânicos são transformados no correspondente organolítio, através de reação de troca telúrio / lítio.^{1a,1b} Recentemente, preparamos compostos β -butiltelanil carbonílicos por adição de Michael de *n*-butiltelulol à cetonas α,β -insaturadas. As β -butiltelanilcetonas são facilmente convertidas ao álcool ou cetol, e os mesmos usados como precursores de organometálicos.² Neste trabalho, apresentamos resultados preliminares da utilização de teluretos orgânicos como precursores organometálicos e seu uso na síntese do Frontalin.³

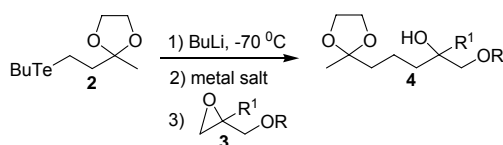
Resultados e Discussão

O telureto **1** é sintetizado com rendimento de 86% a partir de telúrio elementar e convertido ao correspondente β -butiltelanilcetal **2** em 96% de rendimento por reação com etileno glicol em benzeno em Dean-Stark (Esquema 1).



Esquema 1. Preparação dos teluretos **1** e **2**.

O telureto **2** pode ser convertido ao homoenolato de lítio pela reação com *n*-butillítio a -70°C . O sal de lítio reage com aldeídos gerando dióis em bons rendimentos^{2a} ou com $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$, produzindo o respectivo cianocuprato de ordem superior que adiciona de maneira 1,4- à ciclohexenona.^{2b} O telureto **2** é empregado como precursor de vários organometálicos que são submetidos à reação com o epóxido **3**. Os resultados obtidos com esses diferentes organometálicos estão apresentados no Esquema 2 e na Tabela 1.

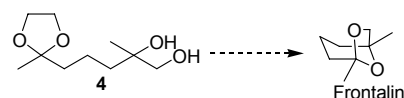


Esquema 2. Reação de organometálicos com **3**.

Tabela 1. Reações dos organometálicos com **3**.

Sal Metálico	Aditivo	R ¹ , R	% 4
--	--	Me, THP	0
½ CuBr.DMS	--	Me, THP	0
½ CuCN.2LiCl	--	Me, THP	0
½ CuCN.2LiCl	BF ₃ .Et ₂ O	Me, THP	0
½ CuCN.2LiCl	BF ₃ .Et ₂ O, TMSCl	Me, THP	35%
½ CuCN.2LiCl	HMPA	Me, THP	<10%
1 CuCN.2LiCl	--	Me, THP	0
1 CuCN.2LiCl	BF ₃ .Et ₂ O, TMSCl	Me, THP	<10%
MgBr ₂	--	Me, THP	52%
TMSC≡CCu	--	H, alil	60%
BuC≡CCu	--	H, THP	62%

Os alquil cupratos de ordem inferior apresentaram rendimentos moderados na reação com **3** (R¹= Me, R= THP ou H), fase atual de nosso trabalho. O epóxido **3** está sendo empregado em sua forma racêmica, a fim de se otimizar as condições de reação para a obtenção de **4**, que por subsequente hidrólise deve levar ao Frontalin. As melhores condições encontradas serão empregadas na síntese do produto natural opticamente puro (Esquema 3).



Esquema 3. Preparação do Frontalin.

Conclusões

A reatividade dos vários nucleófilos resultantes de **2** está sendo investigada, e os alquil cupratos de ordem inferior estão se mostrando uma alternativa promissora na abertura de epóxidos. Também estamos investigando reações de outras espécies eletrofílicas com o organometálico proveniente de **2**.

Agradecimentos

Agradecemos a FAPESP e o CNPq pelo suporte.

¹ a) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. *Aldrichim. Acta* **2000**, 33, 66; b) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N.H.; Borst, J. P.; Reich, I. L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 83.

² a) Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4423-4425; b) Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 511.

³ Senda, S.; Mori, K. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 2595.

Resolução Enzimática e Aplicação de γ -Hidróxi-Teluretos na Síntese de Substâncias Bioativas

Jefferson L. Princival (PG), Alcindo dos Santos (PQ) e João V. Comasseto (PQ)*

*jvcomass@iq.usp.br

Laboratório de Selênio e Telúrio, IQ-USP – Cidade Universitária – SP.

Palavras Chave: resolução enzimática, hidróxi-teluretos e troca Telúrio/Lítio.

Introdução

Butirolactonas estão presentes em um variado número de organismos e são responsáveis por um largo espectro de ação. Além das funções que desempenham nos organismos que as produzem, também encontram aplicação no setor alimentício, farmacêutico e cosmético.

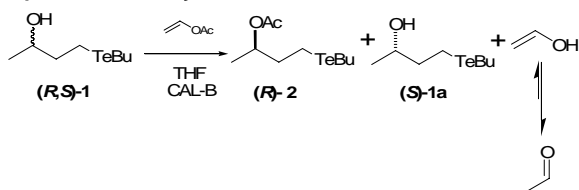
Nos últimos anos foi desenvolvido um grande número de reações envolvendo compostos orgânicos de telúrio. Recentemente temos nos dedicado à preparação desses compostos em suas formas opticamente puras ou enriquecidas empregando biocatálise.

Resultados e Discussão

O telureto **1** é facilmente preparado por reação de metil-vinil-cetona com [BuTeLi/H₂O] em 86% de rendimento, seguido de redução com borohidreto de sódio em 85% de rendimento. Alternativamente, **1** pode ser preparado em apenas uma etapa reacional.^{1b}

A resolução enzimática do telureto **1** (Esquema 01) utilizando CALB (30 mg) e acetato de vinila (3 eq.) em THF seco (10 ml) a 30°C, apresentou alta enantiosseletividade ($E > 200$).

Esquema 1. Resolução enzimática do telureto **1**.



O acetato, (**R**)-**2** foi produzido com excesso enantiomérico (e.e.) > 99% e o álcool, (**S**)-**1** com e.e. = 98% (Tabela 01).

Tabela 01. Excessos enantioméricos (e.e.) obtidos na resolução.

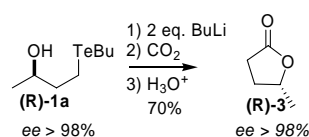
Entrada	Tempo	Conv.	e.e. _s	e.e. _p	E
1	8h	48%	93%	99%	
2	12h	50%	99%	99%	>200

O tratamento do telureto **1** racêmico com 2 eq. de *n*-BuLi produz o di-ânion correspondente, que reage com aldeídos e cetonas produzindo os respectivos dióis em bons rendimentos.^{1b} Neste trabalho, o telureto **1a** em sua forma

enantiomericamente enriquecida foi submetido à

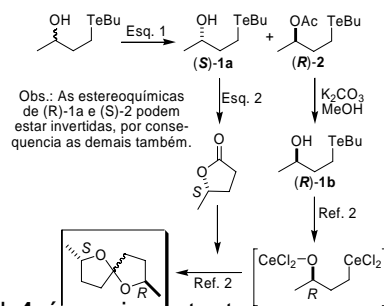
reação com 2 eq. de *n*-BuLi e posterior tratamento com dióxido de carbono, produzindo a lactona **3** com total manutenção do excesso enantiomérico.

Esquema 2



Com base nesses resultados, tem-se trabalhado também na síntese de spirocetais quirais seguindo a seqüência sintética representada no esquema 03.

Esquema 3



O espirocetal **4** é um importante componente de blendas feromonais de insetos,³ e a mistura de isômeros de 2-7 espirocetais dimetilados também é encontrada em voláteis do Rum.⁴

Conclusões

A resolução cinética enzimática de hidróxi-teluretos ocorre com bom rendimento químico e alto excesso enantiomérico. A entidade di-aniônica gerada da reação desses hidróxi-teluretos com *n*-BuLi reage eficientemente com variados eletrófilos, permitindo a preparação de produtos naturais bio-ativos.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES, NOVOZYMES e CNPQ.

¹ a) Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 511-513; b) Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4423-4425.

² Princival, J. L.; Dissertação de Mestrado, **2006**, UFPE.

³ Enders, D.; Dahmen, W.; Dededs, E.; Gatzweiler, W.; Weuster, P. *Synthesis*, **1990**, 1013.

⁴ Francke, W.; Reith, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, Francke, W.; Reith, W. *Z. Naturwiss.* **1980**, *67*, 149. Francke, W.; Reith, W. *Z. Naturforsch* **1981**, *26c*, 928.

Síntese de seleno eninos a partir de seleno fosfinóxido acetileno

Claudio C. Silveira* (PQ), Francieli Rinaldi (PG)

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Caixa Postal 5001, 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil

*Tel/fax: +55-55-3220-8754; e-mail: silveira@quimica.ufsm.br

Palavras Chave: Wittig-Horner, seleno eninos, seleno fosfinóxidos.

Introdução

A química de compostos organocalcogênios tem estado, nos últimos anos, presente em um grande número de metodologias. Dentre as diversas classes desses compostos, os calcogenetos vinílicos constituem-se em uma das espécies mais úteis pela sua versatilidade sintética.¹⁻²

Neste trabalho desenvolvemos uma metodologia para a síntese de seleno eninos através da reação de Wittig-Horner empregando como material de partida seleno fosfinóxido acetileno.

Resultados e Discussão

O seleno fosfinóxido acetileno (**1**) foi submetido a condições de reação tipo Wittig-Horner (Figura 1), em THF, utilizando como base NaH. Posterior adição de compostos carbonílicos (aldeídos aromáticos, alifáticos e cetonas) fornece os correspondentes seleno eninos (Tabela 1).

Os compostos **2a-2d**, após recristalização em éter de petróleo, foram obtidos com configuração 100% *E*, confirmado por RMN ¹H e CG.

As reações de formação desses compostos apresentam-se bastante limpas e ocorrem em condições brandas 0-25°C, para os aldeídos alifáticos e aromáticos. Para as cetonas utilizou-se uma mistura de THF/HMPA (20:1) e temperatura de 45°C.

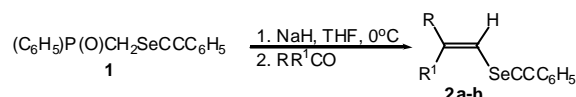


Figura 1. Síntese de seleno eninos.

Conclusões

Foi descrito um método conveniente para a preparação de seleno eninos, através da reação de Wittig-Horner, pela reação de seleno fosfinóxido acetileno com aldeídos alifáticos, aromáticos e cetonas.

Agradecimentos

CAPES e CNPq.

- ¹(a) Comasseto, J. V. *Reviews on Heteroatom. Chem.* **1993**, 9, 61. (b) Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (c) Silveira, C. C.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Braga, A. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2001**, 172, 55. (d) Comasseto, J. V.; *J. Organomet. Chem.* **1983**, 253, 131. (e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613.
²Silveira, C. C.; Guadagnin, R. C.; Braga, A. L.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 570.

Tabela 1. Seleno eninos preparados de acordo com a Figura 1.

Linha	R	R ¹	Composto	E/Z ^b	Tempo Reacional (h)	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅	H	2a	9/1	1	80
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	2b	12/1	1.17	81
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	2c	16/1	1.33	83
4	4-ClC ₆ H ₄	H	2d	9/1	1	83
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	2e	1/2	0.67	77
6	(CH ₃) ₂ CH	H	2f	1/2	0.67	76
7 ^a	-CH ₂ CH ₂ CH(t-Bu)CH ₂ CH ₂ -		2g	-	1.33	70
8 ^a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2h	-	2.33	64

^aReações realizadas utilizando-se uma mistura de THF/HMPA (20:1), a temperatura de 45°C (banho de óleo).

^bRelação determinada por GC ou RMN ¹H.

Síntese de β -Seleno Amidas Quirais: Abertura de Anéis Oxazolínicos Promovida por Sais de Índio(I)

Antonio L. Braga* (PQ), Fabrício Vargas (PG), Fábio Z. Galetto (PG), Márcio W. Paixão (PQ) e Paulo S. T. Júnior (IC)

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.
e-mail: albraga@quimica.ufsm.br

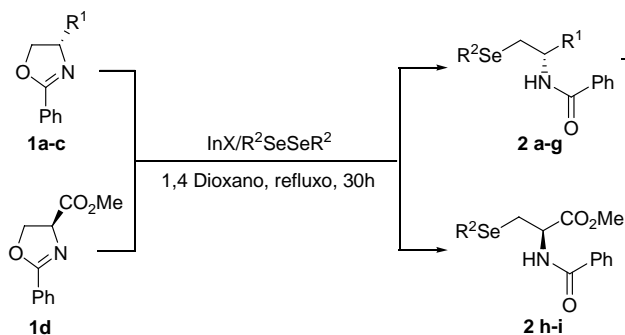
Palavras Chave: β -Seleno Amidas, Sais de Índio(I).

Introdução

Nos últimos anos, os compostos organosselênio vêm atraindo crescente notoriedade devido à sua grande importância na síntese de compostos biologicamente ativos e terapêuticos, que variam de agentes anti-câncer e anti-virais a suplementos alimentares.¹ Adicionalmente, avanços vêm sendo obtidos na síntese de compostos contendo selênio devido à sua interessante reatividade bem como sua aplicação em síntese assimétrica.² Neste trabalho, realizou-se a síntese de β -seleno amidas quirais via reação de abertura de 2-oxazolininas promovidas por sais de índio(I).

Resultados e Discussão

A síntese das β -seleno amidas quirais foi realizada pela abertura régio- e quimiosseletiva na posição C(5) do anel oxazolínicos, como mostra o Esquema a seguir.



Esquema 1. Esquema de síntese das β -seleno amidas.

Os resultados obtidos para esta reação estão descritos na **Tabela 1**. Todas as β -seleno amidas quirais foram obtidas em rendimentos que variaram na faixa de 60-99% (Exemplos 1-8). Embora os derivados da selenocisteína (**2h** e **2i**) tenham sido sintetizados em rendimentos bastante modestos (Exemplos 9-10), esta rota pode constituir no futuro, uma opção interessante para a síntese destes análogos uma vez que a mesma envolve apenas duas etapas e não faz uso de grupos de proteção.

Tabela 1. Reações de abertura das oxazolininas quirais promovidas por sais de Índio(I).

Exemplo	Oxazolina	R¹	R²	X	Rend. (%)
1	1a	<i>i</i> -Pr	Ph	I	2a , 99
2	1a	<i>i</i> -Pr	Ph	Br	2a , 99
3	1b	Bn	Ph	I	2b , 98
4	1c	Ph	Ph	I	2c , 98
5	1a	<i>i</i> -Pr	Bn	I	2d , 60
6	1a	<i>i</i> -Pr	Bu	I	2e , 62
7	1a	<i>i</i> -Pr	(<i>p</i>)-ClPh	I	2f , 90
8	1a	<i>i</i> -Pr	(<i>p</i>)-MeOPh	I	2g , 89
9	1d	CO₂Me	Ph	I	2h , 70
10	1d	CO₂Me	Bn	I	2i , 45

^a Rendimento correspondente ao produto isolado.

Conclusões

Uma série de β -seleno amidas quirais foram sintetizadas em excelentes rendimentos via abertura de 2-oxazolininas por nucleófilos de selênio gerados por sais de índio(I), que atuam com agente redutor e ácido de Lewis nesta reação. A metodologia também mostrou-se válida para a síntese de derivados da selenocisteína, obtendo-se estes compostos em rendimentos moderados.

Agradecimentos

Capes, CNPq e FAPERGS.

¹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem Rev* **2004**, 104, 6255-6285.

² Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem* **2005**,

Índice de Autores

A

Alberto, E. E. QO-01
 Alves, D. S. BQ-12
 BQ-31
 BQ-41
 BQ-42
 QO-04
 QO-15
 QO-16
 Appelt, H. BQ-28
 QO-17
 Ardais, A. P. BQ-05
 BQ-06
 BQ-18
 QO-09
 Augusto, O.

B

Back, D. F. QI-13
 Baraldi, A. QI-02
 Barancelli, D. A. QO-13
 QO-14
 BQ-13
 BQ-30
 QO-20
 Barison, A. QO-12
 Baroni, A. C. M. BQ-32
 Barros, O. S. R. QO-18
 Bassora, B. K. QO-19
 QI-10
 Bessega, T. BQ-26
 Borges, L. P. BQ-19
 Borges, V. C. BQ-20
 BQ-27
 BQ-41
 BQ-42
 BQ-46
 BQ-47
 BQ-49
 Braga, A. L. BQ-15
 BQ-28
 BQ-34
 BQ-39
 BQ-40
 BQ-50
 QO-01
 QO-17
 QO-24
 BQ-33
 BQ-35
 QI-11
 Broch, F. QI-01
 Burrow, R. A. QI-10

C

Caracelli, I. QI-04
 QI-(05-09)
 Casagrande, G. A. QI-11
 QI-12
 Cella, R. QO-02
 Cerchiaro, G. QO-09
 Comasseto, J. V. QI(04-09)
 QO-03
 QO-06
 QO-09
 QO(18-22)
 BQ-08
 BQ-12
 BQ-31
 Corte, C. L. D. QI-04
 QI(05 -09)
 Cunha, R. L. O. R.

D

Da Costa, C. E. QO-18

Da Rocha, J. B. T.

Da Silva, M. S.
 Dabdoub, M. J.
 Dadalt, G.
 Dantas, A. S.
 De Ávila, D. S.
 De Barros, S. M. G.
 De Bem, A. F.
 De Oliveira, G. M.

De Oliveira, R.
 Di Mascio, P.
 Dockhorn, A. E.
 Dos Santos, A. A.

Dos Santos, D. B.

Dos Santos, M. M.

Dos Santos, S. S.
 Dutra, L. G.

E

Emanuelli, T.

F

Fachinetto, R.

Faoro, E.

Farina, M.
 Favero, A. M.

Ferrarini, R. S.
 Ferreira, A. G.
 Ferreira, J.
 Ferreira, P. C.

G

Galetto, F. Z.
 Gariani, R. A.
 Godoy, B.
 Gris, L. R. S.
 Gubert, P.

Guerrero Jr., P. G.
 Guma, F.

H

BQ-01
 BQ-03
 BQ-04
 BQ-05
 BQ(07-28)
 BQ(30-33)
 BQ-35
 BQ-36
 BQ-39
 BQ-40
 BQ-43
 BQ-44
 BQ(46-50)

QO-05
 QO-12
 BQ-19
 BQ-20
 BQ-28
 BQ-12
 BQ-31
 QO-06
 BQ-21
 QI-02
 QI-03
 QI-12
 BQ-33
 QO-09
 BQ-21
 QO-06
 QO-18
 QO-19
 QO-21
 QO-22
 BQ-15
 BQ-16
 BQ-14
 BQ-29
 BQ-32
 QI-14
 QO-05

BQ-16

BQ-07
 BQ-08
 BQ-48
 QI-02
 QI-03
 BQ-48
 BQ(01-04)
 BQ-17
 BQ-37
 BQ-38
 BQ-43
 BQ-44
 QO-21
 QO-12
 BQ-07
 QO-10

QO-24
 QO-20
 QO-08
 QI-02
 BQ-12
 BQ-31
 QO-12
 BQ-12
 BQ-31

Henriques, J. A. P.

Hoch, N.
 Hörner, M.

I

Ineu, R. P.

J

Jacob, R. G.

Jesse, C. R.

Júnior, P. S. T.

K

Kade, I. J.
 Keppler, A. F.

L

Lang, E. S.

Lemos, S. S.
 Lenardão, E. J.

Lobo, L. A. C.
 Luchese, C.
 Lugokenski, T. H.

M

Machado, A.
 Machado, M. S.
 Manarin, F. G.
 Martins, M. M.
 Milani, L.
 Mioresi, S. T.
 Miyamoto, S.
 Moura, D. J.
 Mulla, R. C.

N

Nava, A.

Nogueira, C. W.

Noronha, C.

O

Oliveira, A. R. M.
 Oliveira, C. A.
 Órfão, A. T. G.

BQ-28
 BQ-34
 BQ-34
 QI-11

BQ-32

QO-05,
 QO-10
 BQ-10
 BQ-11
 BQ(22-25)
 BQ-41
 BQ-42
 QO-24

BQ-50
 QO-09
 QO-18

QI-02
 QI-03
 QI-11
 QI-12
 QI-12
 QO-05
 QO-10
 QO-11
 BQ-45
 BQ-09
 BQ-48

QI-01
 BQ-28
 QO-04
 QO-11
 BQ-21
 BQ-45
 QO-09
 BQ-34
 QO-19

BQ-01
 BQ-02
 BQ-37
 BQ-38
 BQ(01-06)
 BQ(08-11)
 BQ-13
 BQ(16-20)
 BQ(22-27)
 BQ-30
 BQ-32
 BQ-33
 BQ(35-38)
 BQ(41-44)
 BQ(46-50)
 QO-04
 QO-07
 QO-08
 QO(13-16)
 QO-12

QO-20
 QO-12
 QO-02

P

Paixão, M. W.	BQ-07 BQ-15 BQ-16 BQ-39 BQ-40 BQ-50 QO-17 QO-24	Schneider, C. C.	BQ-16 BQ-19 BQ-32 QO-08 QO-17 QO-15 QI-02 QO-23 QO-20 BQ-08 BQ-12 BQ-31
Panatieri, R.	BQ-47 QO-07	Schneider, A. Schumacher, R. F. Seiffert, M. Silveira, C. C. Simonelli, F. Soares, F. A. A.	QO-01 QO-11 BQ-14 BQ(03-05) BQ-17 BQ-18 BQ-43 BQ-44
Pereira, R. P.	BQ-07 BQ-48	Soares, L. C. Soares, L. U. Souza, D. O. Stangherlin, E. C.	QO-02 QO-04
Perin, G.	QO-05 QO-10 QO-11		
Pinto, L. G.	BQ-10 BQ-11 BQ(22-25)		
Pinton, S.	BQ-41 BQ-42 BQ-48	Stefani, H. A. Stein, A. L.	
Pivetta, L. A.	BQ-21		
Portella, R. L.	QO-09		
Prado, F.	QO-13		
Prediger, P.	QO-14		
Prigol, M.	BQ-27 BQ-46 BQ-47		
Princival, J. L.	QO-06 QO-22		
Puntel, G. O.	BQ-36		
Puntel, R. L.	BQ-08 BQ-14 BQ-29 BQ-36		

R

Reis, J. S.	QO-07 QO-16		
Rinaldi, F.	QO-23		
Rocha, J.	BQ-45		
Rodrigues, O. E. D.	BQ-50 QO-17		
Roehrs, J. A.	QO-04		
Roesler, R.	BQ-28		
Roman, S. S.	BQ-01 BQ-02 BQ-37 BQ-38 BQ-14 BQ-29 BQ-36 BQ-34		
Roos, D. H.			
Rosa, R. M.			

S

Saffi, J.	BQ-34 BQ-45		
Santiago, D. B. A.	BQ-39 BQ-40		
Santos, F. W.	BQ-04 BQ-06 BQ-09 BQ-35 BQ-34		
Santos, R.	BQ-10		
Savegnago, L.	BQ-11 BQ-19 BQ(22-25) BQ-27 BQ-41 BQ-42 BQ-46 BQ-47 BQ-15		
Schiar, V. P. P.			

Schneider, C. C.	BQ-16 BQ-19 BQ-32 QO-08 QO-17 QO-15 QI-02 QO-23 QO-20 BQ-08 BQ-12 BQ-31
Schneider, A. Schumacher, R. F. Seiffert, M. Silveira, C. C. Simonelli, F. Soares, F. A. A.	QO-01 QO-11 BQ-14 BQ(03-05) BQ-17 BQ-18 BQ-43 BQ-44
Soares, L. C. Soares, L. U. Souza, D. O. Stangherlin, E. C.	QO-02 QO-04
Stefani, H. A. Stein, A. L.	

T

Tirloni, B.	QI-12
Toledo, F. T.	QO-03

V

Vargas, F.	BQ-16 QO-24
Vega-Tejido, M.	QI-07 QI-08 QI-09
Villarinho, J. G.	BQ-07 BQ-08

W

Wagner, C.	BQ-07 BQ-08 BQ-48 BQ(01-04) BQ-37 BQ-38 BQ-43 BQ-44
Weis, S. N.	QO-17 QO-10 BQ-27 BQ-46 BQ-47 BQ-13 BQ-30
Wessjohann, L. A. Westphal, E. Wilhelm, E.	
Wondracek, D. C.	

Z

Zeni, G.	BQ(01-07) BQ(09-18) BQ(21-27) BQ(29-33) BQ(35-38) BQ(41-44) BQ-46 BQ-50 QO-04 QO-07 QO-08 QO(13-16) QI-04 QI-05 QI-06 QI-07 QI-08 QI-09
Zukerman-Schpector, J.	