

Síntese e avaliação da atividade tóxica sobre *Trypanosoma cruzi* de novos derivados 1,3,4-tiadiazólio-2-amidinas, análogos à piperina

Welisson da Silva Ferreira¹ (PG), Leonardo Freire-de-Lima² (PG), Victor Barbosa Saraiva² (PG), Lucia Mendonça-Previato² (PQ), José Osvaldo Previato² (PQ), Áurea Echevarria¹ (PQ), Marco Edilson Freire de Lima¹ (PQ)

welisson@ufrj.br; marco@ufrj.br.

¹UFRRJ – Instituto de Ciências Exatas – Departamento de Química; Km 47 BR 465, Seropedica, 23.890-000, RJ.

²UFRJ – Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – Laboratório de Glicobiologia.

Palavras chave: piperina, mesoiônicos, *Trypanosoma cruzi*.

Introdução

A amida natural piperina **1** (Figura 1), é o principal constituinte químico de *Piper nigrum* (popularmente conhecida como pimenta do reino) e tem seu uso bastante difundido na medicina popular da Índia, país de onde é originária. No Brasil seu principal uso é como condimento. Recentemente foi descrita por nosso grupo de pesquisa a atividade antiparasitária da piperina e de alguns derivados de modificação estrutural sobre o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas.¹ Dentro da estratégia de potencializar o efeito antiparasitário observado para o produto natural, os mesoiônicos da família dos 1,3,4-tiadiazólio-2-amidinas, dos quais Echevarria e colaboradores recentemente evidenciaram sua atividade antiparasitária sobre *Leishmania amazonensis*,² mostraram-se grupamentos interessantes a serem homologados em nosso esqueleto básico.

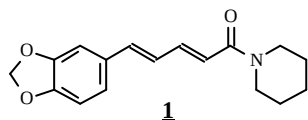
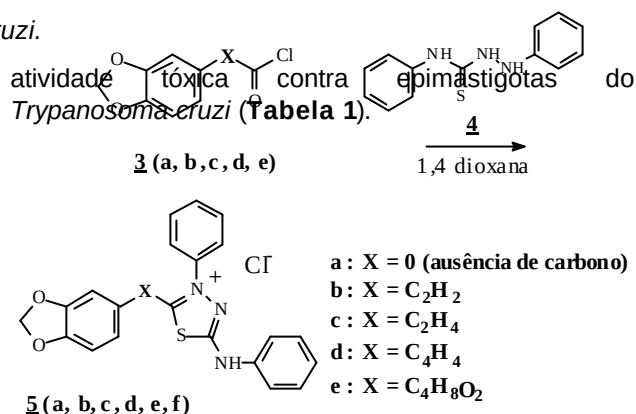


Figura 1. Estrutura da amida natural piperina.

Resultados e Discussão

A síntese do derivado piperínico **5d** foi realizada a partir do produto natural e seus análogos de forma a variar o tamanho da cadeia lateral (0, 2 e 4 carbonos). A série saturada foi obtida por hidrogenação catalítica dos precursores insaturados. A abordagem utilizada para a síntese dos cloridratos mesoiônicos, descrita no Esquema 1, teve como etapa chave a reação da 1,4 difeniltiossemicarbazida (**4**) com os respectivos cloretos de acila (**3**), seguido de ciclização.

Com estes derivados avaliamos a importância da conjugação e a distância entre os anéis aromáticos homocíclicos e heterocíclico do mesoiônico para a



Esquema 1. Reação de anidroacilação para a obtenção dos cloridratos mesoiônicos.

Tabela 1. Efeito toxico dos novos derivados mesoiônicos sobre epimastigotas do *Trypanosoma cruzi*.

Compostos	IC ₅₀ (µM)
Benzonidazol*	2,20
1	7,36
5a	>100
5b	7,69
5c	90,9
5d	4,87
5e	72,7

* Padrão positivo

Conclusões

A metodologia desenvolvida para a síntese dos novos derivados se mostrou satisfatória. Os resultados de atividade biológica obtidos indicam que o derivado piperínico **5d** mostrou maior efeito tóxico. Encontra-se em andamento a avaliação da atividade dos derivados **5b** e **5d** (mais ativos, Tabela 1) contra formas amastigotas do protozoário. Outros derivados mesoiônicos, modificados no anel fenil-3,4-metilenodioxílico, encontram-se em fase de preparação.

Agradecimentos

CNPq; CAPES-PROCAD; FAPERJ.

¹ Ribeiro, T.S.; Freire-de-Lima, L.; Previato, J.O.; Mendonça-Previato, L.; Heise, N.; Lima, M.E.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3555.

² Silva, E.F., Canto-Cavalheiro, M.M., Braz, V.R., Cysne-Finkelstein, L., Leon, L.L., Echevarria, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 979.