

Determinação dos parâmetros hidrofóbicos de piperina, análogos e derivados

Kenia Pissinate* (PG), Cleber Bomfim Barreto-Junior (PG), Breno Almeida Soares (IC),
Aurea Echevarria (PQ), Marco Edilson Freire de Lima (PQ)

Departamento de Química - ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, E-mail:kenia@ufrj.br

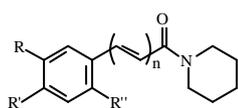
Palavras Chave: piperina, hidrofobicidade, R_{Mw} .

Introdução

Os parâmetros hidrofóbicos podem ser usados para quantificar o potencial de dispersão e distribuição de uma substância no sistema biológico, sendo também fundamental para se determinar o tipo de interação que envolve a ligação droga-receptor¹. Estudos recentes, frente ao carcinoma de Ehrlich com a piperina e uma série sintética de derivados e análogos, têm revelado compostos potencialmente ativos contra o câncer². Portanto, a determinação dos parâmetros hidrofóbicos da piperina e seus derivados sintéticos apresentou-se com fundamental importância para o estudo preliminar da correlação quantitativa (QSAR) entre a estrutura química e a atividade biológica. Assim, esta comunicação apresenta a determinação dos valores de R_{Mw} e $ClogP$ para a piperina, análogos e derivados.

Resultados e Discussão

A piperina **1** foi isolada utilizando uma modificação da metodologia descrita originalmente por Ikan.³ Os derivados e os análogos, foram preparados utilizando metodologia descrita recentemente.^{3,4}



- (1) R=R'=OCH₂O; R''=H; n=2
- (2) R=R'=OCH₂O; R''=H; n=1
- (3) R=R'=OCH₂O; R''=H; n=3
- (4) R=R'=OCH₂O; R''=H; n=2, sat.
- (5) R=R'=OCH₂O; R''=Br; n=2, sat.
- (6) R=R'=OCH₂O; R''=NO₂; n=2, sat.
- (7) R=R'=H; R''=H; n=2
- (8) R=R'=OCH₃; R''=H; n=2
- (9) R=OCH₃; R'=CH₂(CH₂)₂; R''=H; n=2
- (10) R=OCH₃; R'=CH₂(C₆H₅); R''=H; n=2

Os valores de R_M foram determinados por cromatografia de camada fina (CCF) em fase reversa a partir da determinação dos valores de R_f . A fase móvel utilizada foi uma mistura de acetona com solução tampão fosfato (0,01M, pH= 7,4), variando de 35-70% de acetona⁵. Através da lâmpada mineralight na região UV, os derivados foram detectados e os valores de R_f de cada amostra foram determinados (Eq. 1), em duplicata, a partir dos quais puderam ser calculados os valores de R_{Mw} (Eq. 2 e Eq. 3).

$$R_f = a/b$$

Eq. 1

$$R_M = \log(1/R_f - 1)$$

Eq. 2

Os valores de $ClogP$ foram obtidos teoricamente utilizando o programa de domínio público "daylight", acessado via internet⁶.

Os valores de R_{Mw} e $ClogP$ (Tabela 1) mostraram-se bem correlacionados ($r=0,94$). A análise das correlações entre os parâmetros hidrofóbicos e os valores de $\log IC_{50}^2$ mostrou significância tanto para R_{Mw} ($r=0,98$) como para $ClogP$ ($r=0,97$), quando foram excluídos os compostos **5** e **6**, respectivamente. Possivelmente, o desvio da linearidade desses compostos é devido à presença dos substituintes volumosos no anel aromático ou aos efeitos eletrônicos destes, acarretando interferência com a sílica durante a cromatografia. A extensão da cadeia carbônica insaturada em **2**, **1**, **3**, respectivamente, contribuiu para o aumento do caráter hidrofóbico, entretanto, sua hidrogenação em **4** assegura o caráter menos lipofílico comparado à **1**. A abertura do anel metilenodioxido, mantendo o padrão de oxigenação, tem o caráter hidrofóbico acentuado principalmente, quando R' é substituído por grupos mais lipofílicos **9** e **10**. A correlação linear obtida indicou o aumento da atividade citotóxica com a hidrofobicidade.

Tabela 1: Valores determinados de R_{Mw} , $ClogP$ e IC_{50} da piperina, análogos e derivados sintéticos.

Compostos	$ClogP$	R_{Mw}	IC_{50}^2 (nM)
1	3.313	1.496	87,14
2	2.859	1.129	189,94
3	3.917	2.140	150,36
4	2.951	1.348	90,52
5	3.885	2.200	59,76
6	2.893	1.677	57,71
7	3.348	1.711	132,78
8	3.006	0.906	121,06
9	3.844	1.654	56,93
10	4.774	2.381	26,32

Conclusões

As correlações lineares obtidas evidenciam a importância do parâmetro hidrofóbico para a citotoxicidade dos derivados da piperina.

Agradecimentos

CAPES; CNPq; FAPERJ

¹Fujita, T.; Ban, T. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 148; ²Pissinate, K., et al. 28^a R.A. da SBQ, MD-062, **2005**; ³Ribeiro, S. T., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3555; ⁴Barreto-Junior, C.B., et al. XXVI Congr. Lat. Am. Quím.-27^a R.A. da SBQ, MD-079, **2004**. ⁵Mello, H. e Echevarria, A. *J. Liq. Chromat. Rel. Technol.* **2006**, no prelo; ⁶Daylight, disponível e acesso em: www.daylight.com/daycgi/clogp, 20/11/2005.