

Potencial anti-chagásico de cromenos naturais e análogos semi-sintéticos de *Piper aduncum* e *P. gaudichaudianum* (Piperaceae)

João Marcos Batista Junior^{*1} (IC), Adriana Aparecida Lopes¹ (PG), Luís Octávio Regasini¹ (PG), Daniela Luz Ambrósio (PG)², Regina Maria Barreto Cicarelli (PQ)², Vanderlan da Silva Bolzani¹ (PQ), Massuo Jorge Kato³ (PQ) e Maysa Furlan¹ (PQ).

^{*}joaombj@yahoo.com.br

¹NuBBE- Núcleo de Biossíntese Bioensaio e Ecofisiologia de Produtos Naturais – Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista – Unesp – C. P. 355 – 14800-900 – Araraquara, SP. ²Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP - Rodovia Araraquara/Jaú Km 1- CP 50214801-902 - Araraquara - SP. ³Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo – Prof. Lineu Prestes 748 b 11 T – São Paulo, SP

Palavras Chave: anti-chagásico, cromenos, *Piper*.

Introdução

Desde a descoberta da doença pelo médico Carlos Chagas em 1909 até os dias atuais, foram realizadas inúmeras tentativas de tratamento com os fármacos nifurtimox e benzonidazol. Diante da baixa eficácia e elevada toxicidade apresentada por estes, faz-se necessário à pesquisa de novos agentes terapêuticos. Para tanto, produtos naturais com atividade tripanocida têm sido estudados na busca de novas protótipos anti-parasitários. No presente trabalho objetivou-se o isolamento dos metabólitos bioativos de *Piper aduncum* e *Piper gaudichaudianum* (1-4), bem como a obtenção de análogos semi-sintéticos (5-8), os quais poderiam potencializar a ação além de colaborar com estudos iniciais de relação estrutura-atividade (REA).

Resultados e Discussão

Os extratos etanólicos de caules de *P. gaudichaudianum* e folhas de *P. aduncum* foram submetidos à avaliação tripanocida frente à forma epimastigota da cepa Y de *Trypanosoma cruzi*, revelando pronunciada ação (Cl_{50} = 404,0 e 112,4 μ g/mL, respectivamente). Esses extratos foram submetidos à partição líquido-líquido com subsequente fracionamento cromatográfico, empregando colunas de fase normal e reversa, culminando no isolamento dos cromenos bioativos² 1-4 (Figura 1), sendo os prenilados mais potentes.

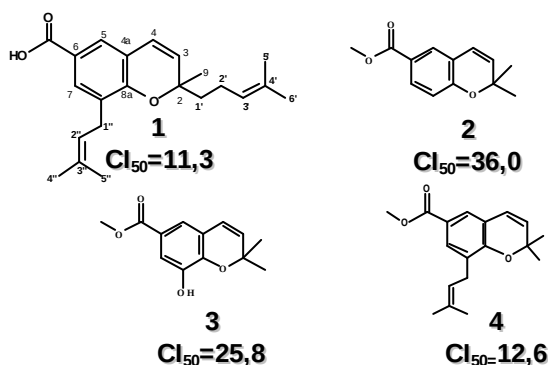


Figura 1: Cromenos isolados de *Piper aduncum* e *Piper gaudichaudianum* com seus respectivos valores de Cl_{50} (μ g/mL).

As substâncias 1 e 2 tiveram suas estruturas moleculares modificadas através de reações de hidrogenação catalítica e esterificação, obtendo-se os derivados 5-8 (Figura 2).

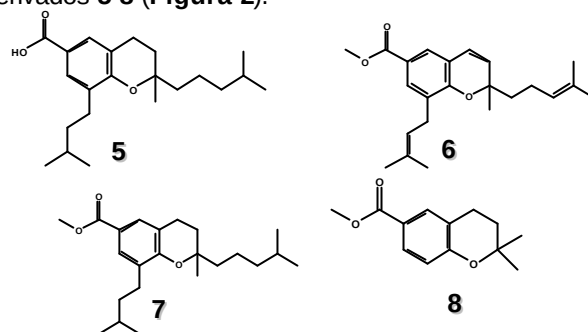


Figura 2: Análogos semi-sintéticos 5-8.

O derivado hidrogenado 5 apresentou-se inativo, evidenciando a essencialidade das ligações duplas presentes no anel pirano e nas unidades isoprênicas. O éster 6 apresentou-se menos ativo que o protótipo 1, demonstrando a importância do grupo ácido para a bioatividade desta classe de substâncias. Estes dados preliminares de REA, foram confirmados com a obtenção de 7, a qual apresentou-se também inativa. A importância da ligação dupla presente no anel pirano, foi avaliada a partir da obtenção de 8. Este análogo, estruturalmente simplificado, apresentou-se inativo, permitindo-se concluir que esta insaturação é essencial para atividade tripanocida da subunidade benzopirânica.

Conclusões

O presente trabalho permitiu a identificação dos cromenos bioativos destas espécies de *Piper*, além de caracterizar um promissor protótipo anti-chagásico, o ácido gaudichaudiânico (1), o qual teve sua bioatividade melhor compreendida através de estudos de REA.

Agradecimentos

À FAPESP, BIOTA-FAPESP E CNPq

¹ World Health Organization, 1997

² Lago, J.H.G. *et al.* **J. Nat. Prod** 2004, 67, 1783