

Potencial anti-chagásico de amidas naturais e derivados semi-sintéticos de *Piper tuberculatum* (Piperaceae)

Fernando Cotinguiba da Silva^{1*} (PG), Luis O. Regasini¹ (PG), Gabriela D. Passerini² (PG), Daniela L. Ambrósio² (PG), Regina M. B. Cicarelli² (PQ), Hosana M. D. Navickiene³ (PQ), Vanderlan da S. Bolzani¹ (PQ), Massuo J. Kato⁴ (PQ), Maysa Furlan¹ (PQ)

*fernando@iq.unesp.br

¹NuBBE (Núcleo de Biossíntese, Bioensaio e Ecofisiologia de Produtos Naturais), IQ-UNESP, CP 355, CEP 14800-900, Araraquara, SP; ²FCF-UNESP, Rodovia Araraquara-Jaú, Km 1, CP 502, CEP 14801-902, Araraquara, SP; ³FCFRP-USP, Av do Café, s/n, CEP 14040-903, Ribeirão Preto, SP; ⁴IQ-USP, Av. Lineu Prestes, 748 b11 T, CEP 05508-900, São Paulo, SP

Palavras Chave: tripanocida, anti-chagásico, amidas, *Piper tuberculatum*, Piperaceae

Introdução

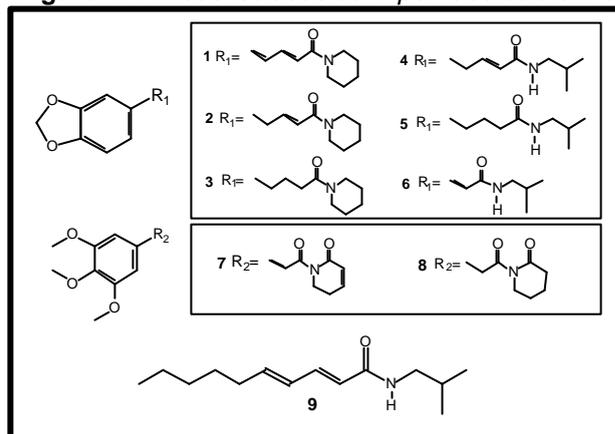
A *Doença de Chagas* afeta cerca de 18 milhões de pessoas na América Latina, sendo uma das maiores causas de mortalidade e morbidade¹. Considerando-se a carência de fármacos anti-chagásicos realmente eficazes e de baixa toxicidade, é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Dando continuidade aos nossos trabalhos de triagem de metabólitos especiais que visam à identificação de novos protótipos tripanocidas, o presente estudo objetivou o isolamento dos constituintes bioativos de *Piper tuberculatum*, bem como a obtenção de derivados, os quais poderiam potencializar a ação tripanocida, além de colaborar com estudos preliminares de relação estrutura-atividade (REA).

Resultados e Discussão

O extrato etanólico das folhas de *Piper tuberculatum* foi submetido à avaliação tripanocida frente à forma epimastigota da cepa Y de *Trypanosoma cruzi*, revelando pronunciada ação ($CI_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$). Esse extrato foi submetido à partição líquido-líquido com subsequente fracionamento cromatográfico empregando sucessivas colunas de fase normal, culminando no isolamento de piperamidas (**1**, **2**, **4**, **6**, **7** e **9**), sendo as piperidínicas e piperidônicas mais potentes. As amidas (**1**) (piperina) e (**7**) (piplartina) mostraram-se como as substâncias mais ativas com valores de CI_{50} (1,3 e 1,0 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente) inferiores ao benznidazol (10,0 $\mu\text{g/mL}$), empregado como controle positivo. Interessantemente, amidas piperidônicas apresentaram pronunciada atividade, o que pode estar relacionado à presença adicional de uma carbonila α,β -insaturada, a qual comportar-se como um excelente aceptor de Michael. A internalização de adutos de Michael em lactonas α,β -insaturadas mostraram-se essenciais para a ação anti-chagásica de estilipironas naturais, consagrando-se como os grupos farmacofóricos

dessa classe de substâncias². Estas amidas sofreram redução catalítica na presença de $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ e os respectivos derivados hidrogenados (**3**) (tetraidropiperina) e (**8**) (tetraidropiplartina) apresentaram-se menos ativos ($CI_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$), evidenciando a essencialidade das ligações duplas presentes na cadeia intermediária de (**1**) e (**7**). As demais amidas apresentaram ação fraca ou inativas.

Figura 1: Amidas isoladas de *Piper tuberculatum* e



derivados semi-sintéticos

Conclusões

O presente trabalho identificou os constituintes micromoleculares responsáveis pela ação tripanocida do extrato bruto de *P. tuberculatum*, bem como foram caracterizados dois promissores protótipos anti-chagásicos piperina (**1**) e piplartina (**7**), as quais tiveram sua bioatividade melhor compreendida através de modificações estruturais simples.

Agradecimentos

À Fapesp, BIOTA-Fapesp, Capes e CNPQ pelas bolsas e auxílios concedidos.

¹ Santana *et al.*, *Quim. Nova*, **2006**, 29, 194.

² Fátima *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 1210