

Síntese e avaliação da atividade anticolinesterásica de novos derivados da piperina

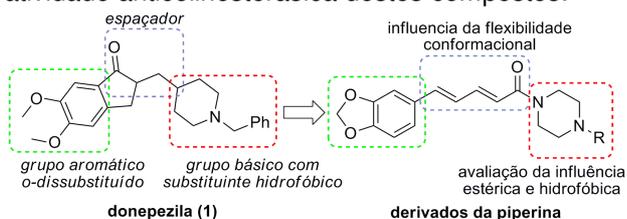
Sabrina Neves Santos (PG)*, Victor M. Rumjanek (PQ), Marco Edilson Freire de Lima (PQ) e Arthur E. Kummerle (PQ)

¹Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, ICE-Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) BR 465 Km 07, 23890-000-Seropédica, RJ, Brasil
*email: sabrina@ufrj.br

Palavras Chave: piperina, atividade anticolinesterásica, doença de Alzheimer

Introdução

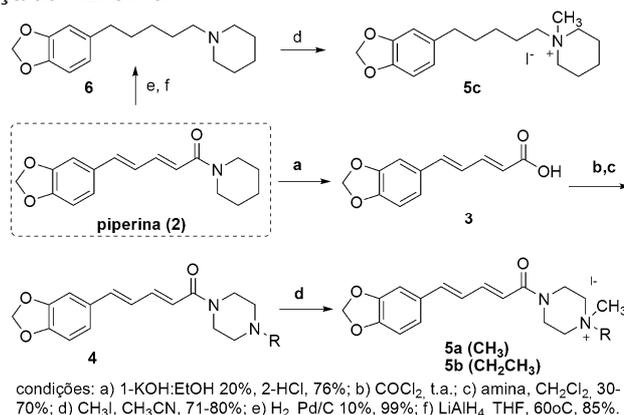
A doença de Alzheimer é resultado de uma desordem neurodegenerativa associada à perda de neurônios colinérgicos no cérebro¹. A atividade destes neurônios, que utilizam o neurotransmissor acetilcolina (ACh), é reduzida e um dos mais promissores caminhos para tratar esta doença é aumentar o nível de acetilcolina no cérebro usando inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Donepezil (1) é um fármaco utilizado no tratamento do Mal de Alzheimer. Trata-se de um inibidor reversível da acetilcolinesterase. O fármaco proporciona um aumento da transmissão colinérgica, pois atua inibindo a acetilcolinesterase que degrada a colina. A piperina, uma amida natural isolada das sementes de pimenta preta (*Piper nigrum*), possui atividade inseticida, melhora a perda da memória e a neurodegeneração na condição de déficit cognitivo² o que sugere que esta amida natural poderia inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE). Portanto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar derivados da piperina e avaliar a influência de determinados parâmetros estruturais, como a flexibilidade conformacional e o impedimento estérico frente à atividade anticolinesterásica destes compostos.



Resultados e Discussão

A primeira etapa deste trabalho consistiu em extrair quantidades adequadas da amida natural (2), para posterior preparação dos derivados. A obtenção dos sais de amônio quaternários 5a-c foi realizada de acordo com o esquema 1, através da utilização de metodologias simples, de interconversão de grupos funcionais.

Para a determinação dos valores IC_{50} fez-se uso do método de Ellman modificado, em conjunto com uma leitora de microplacas de 96 poços³. Como pode ser observado pelos valores de IC_{50} (Tabela 1) o composto 3 apresenta um melhor potencial inibitório da acetilcolinesterase quando comparado com os derivados insaturados.



Esquema 1. Síntese dos derivados da piperina (2)

Tabela 1. Tabela com valores de IC_{50} dos derivados da piperina

Compostos	IC_{50} (μ M) \pm Dp*
5a	230,75 \pm 0,40
5b	237,40 \pm 0,89
5c	102,53 \pm 0,25

Dp* = Desvio Padrão

A atividade da amida natural não foi testada devido a problemas de solubilidade que estão sendo ajustados. Os resultados apresentados servirão para orientar a síntese de novos derivados que permitirão uma melhor compreensão da SAR para esta classe de compostos.

Conclusões

Dentre os três sais de amônio quaternários apresentados, o que obteve a melhor atividade inibitória frente à acetilcolinesterase foi o composto 5c devido, possivelmente, à sua maior flexibilidade conformacional. Entre os compostos 5a e 5c, a adição de uma metila não levou à uma grande alteração da atividade inibitória.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ.

¹ Alcalá, M. D. M et. al. *Neuropharmacology* **2003**, *44*, 749.

² Chonpathompikunlert, P; Wattanathorn, J; Muchimapura, A.S. *Food and Chemical Toxicology*, **2010**, *48*, p.798-802

³ Ellman, G. L et.al. *Biochem Pharmacol*, **1961**, *7*, 88.