

Desenvolvimento de Análogos do Produto Natural Piperina para o combate a Resistência Múltipla de Medicamentos em doenças infecciosas

Quelli Larissa Oliveira de Santana¹ (PG), Marina Nunes Lamim¹ (IC), Sabrina Baptista Ferreira^{1*} (PQ).

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Laboratório de Síntese Orgânica e Prospecção Biológica (LaSOPB)

sabrinab@iq.ufrj.br

Palavras Chave: Piperina, Câncer, Resistência múltipla de medicamentos, bombas de efluxo.

Introdução

Mecanismos de efluxo são amplamente reconhecidos como principais componentes de resistência a muitas classes de agentes quimioterápicos, bem como antimicrobianos. O efluxo ocorre devido à atividade de proteínas transportadoras de membrana amplamente conhecidas como sistemas de efluxo de múltiplas drogas. A resistência a múltiplas drogas (RMD) expandiu-se drasticamente em uma ampla gama de organismos, de bactérias para humanos, resultando em um aumento global de infecções e mortes que ameaçam a vida. Há uma alta necessidade médica de explorar sistematicamente a etiologia e os princípios, bem como de elaborar estratégias que levem à implementação de contramedidas efetivas. Um exemplo de produto natural descrito na literatura com atividade inibidora da bomba de efluxo é a piperina¹. Estudos de piperina sugerem uma ação inibitória contra bombas ativas de efluxo bacteriano. Deste modo, pretende-se com esse projeto a síntese de novos compostos híbridos inibidores da bomba de efluxo análogos à piperina.

Resultados e Discussão

Os compostos foram obtidos a partir do álcool piperílico (1) por meio de uma reação de substituição nucleofílica utilizando NaH como base, brometo de propargila (2) e DMF como solvente. A reação foi realizada sob condições ambientes e foi obtido com rendimento de 83%. Após obtenção do intermediário alcino terminal (3), foram realizadas etapas para obtenção dos intermediários azidos. Para a obtenção dos derivados azida aromáticos (5a-f) foi adicionado HCl (50%) às anilinas aromáticas (4a-f) sob controle de temperatura (0-5°C) e subsequente adição de NaNO₂, seguida de solução aquosa de NaN₃ sob controle de temperatura. Em seguida, foram realizadas as etapas de formação dos derivados azida dos carboidratos (9) e (13), que consistiram na proteção de D-galactose (6) e D-ribose (10), seguidas pelas tosilizações dos intermediários protegidos e subsequente substituição do grupo tosil pelo grupo azido. Por fim, foi realizada a reação de cicloadição

1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) aplicando o conceito da química *click*. Os compostos até então obtidos tiveram bons rendimentos de 70- 90% e foram caracterizados pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e infravermelho.

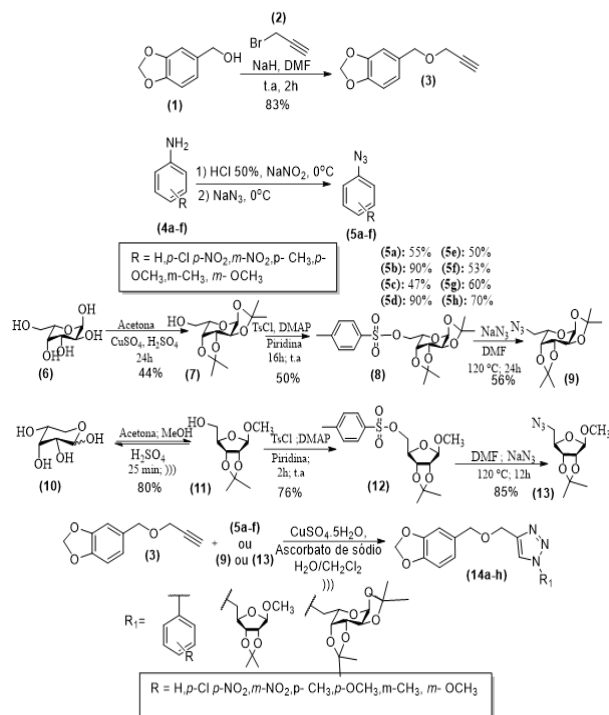


Figura 1: Rota sintética para obtenção dos compostos híbridos

Conclusões

Os resultados obtidos, até o momento, são satisfatórios com a obtenção dos produtos triazólicos obtidos em rendimentos variando de 70-90%. A avaliação farmacológica será realizada em colaboração com a Fiocruz.

Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPQ e o Programa de Pós-Graduação em Química da UFRJ.

¹ Szumowski JD, Adams KN, Edelstein PH, Ramakrishnan L. *Curr Top Microbiol Immunol.* **2013**, 374, 200-230.