

Candimina: um alcalóide lactônico isolado de *Hippeastrum morelianum*

Raquel B. Giordani^{1*} (PG), Hugo Verli^{1,2} (PQ); Eduardo Konrath¹ (PG), Jean P. de Andrade³ (PG), Amélia T. Henriques¹ (PQ), José Angelo S. Zuanazzi¹ (PQ). raquebg@hotmail.com

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil; ²Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Avenida Bento Gonçalves, 91500-970, Porto Alegre, RS, Brasil; ³Department de Productes Naturals, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Spain.

Palavras Chave: Candimina, ressonância magnética nuclear, conformêros, acetilcolinesterase.

Introdução

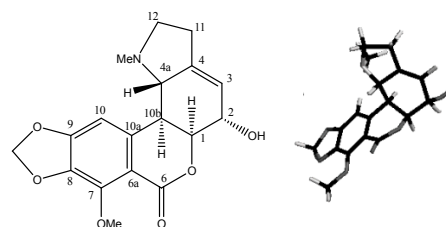
Os alcalóides isolados a partir de espécies da família Amaryllidaceae apresentam diversas e importantes atividades biológicas contribuindo para que esta família de monocotiledôneas esteja classificada entre as 20 mais importantes famílias botânicas fonte de alcalóides.¹ Entre as atividades mais importantes já comprovadas está o potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase sendo, desde 2001, o alcalóide galantamina uma alternativa terapêutica contra a Doença de Alzheimer. Neste trabalho reportamos a completa e elucidação estrutural do alcalóide candimina, isolado a partir dos bulbos de *Hippeastrum morelianum* Lem. A estrutura proposta foi submetida a estudos teóricos empregando o método semi-empírico RM1, em fase gasosa, baseado em metodologia previamente descrita^{2,3}, através de análise conformacional com o programa MOPAC 7.0. Finalmente, investigamos o potencial anti-colinesterásico da candimina.

Resultados e Discussão

A candimina foi isolada a partir do extrato etanólico e posteriormente purificada com auxílio de métodos cromatográficos adequados, conforme já descrito.⁴ Os resultados obtidos após RMN de ¹H e ¹³C, assim como análise dos espectros bidimensionais (COSY, NOESY, HMBC e HSQC) permitiram a elucidação estrutural completa do composto. A estrutura proposta foi submetida a estudos teóricos, as constantes de acoplamento teóricas entre hidrogênios vicinais ($J_{H,H}$) foram calculadas para cada uma das conformações obtidas e os valores comparados aos dados experimentais. O conformêro cujos valores de $J_{H,H}$ apresentaram menos de 10% de variabilidade em comparação aos dados experimentais foi considerado para conclusões (Figura 1). Algumas características estruturais importantes foram determinadas para a candimina: (i) anel B em conformação de envelope (C-1 $\theta = -61.0^\circ$); (ii) anel C tensionado em conformação meia cadeira achatada; (iii) anel D sem variabilidade conformacional; (iv) confirmação da fusão *cis* entre os anéis B-C embora a fusão *trans*

não implique barreira energética; (v) as orientações alfa da hidroxila em C-2 e do N-metil são essenciais para manutenção da compatibilidade dos valores de $J_{H,H}$ teórico e experimental da molécula.

Figura 1. Estrutura da candimina e seu conformêro mais estável.



A candimina é de ocorrência incomum na natureza e não há relatos prévios de investigações farmacológicas. Avaliamos o potencial anticolinesterásico do alcalóide através do método de Elman.⁵ Apenas uma moderada inibição foi observada (69,2% a 1mM), num perfil de atividade não dose-dependente, em relação à galantamina ($IC_{50} = 0,35 \mu M$).

Conclusões

Os resultados de RMN podem ser complementados com ferramentas teóricas computacionais para elucidação e melhor compreensão das propriedades estruturais dos produtos naturais. *H. morelianum* se destaca como fonte de candimina, um alcalóide isolado apenas uma vez até então, sendo em nosso trabalho a primeira descrição dos seus dados espectroscópicos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Propesq-UFRGS.

¹ Zhong, J. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 111.

² Peçanha E. P. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1607.

³ Stewart, J.P. QCPE 455, from Indiana University, Bloomington. IN.

⁴ Giordani, R. B. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Farmácia UFRGS. **2007**.

⁵ Lopez, S. *et al.*, *Planta Med.* **2002**, 69, 109.