

## Síntese de Derivados do Alcalóide Cinchonina: Inibidores da Enzima Acetilcolinesterase.

Anna Maria Deobald<sup>a\*</sup> (PG), Arlene Gonçalves Corrêa<sup>a</sup> (PQ), Gustavo H. G. Trossini<sup>c</sup> (PQ), João Batista Teixeira da Rocha<sup>b</sup> (PQ), Romaiiana Picada Pereira<sup>b</sup> (PG), André Storti Appel<sup>b</sup> (PG) e Márcio Weber Paixão<sup>a</sup> (PQ)

<sup>a</sup> Laboratório de Síntese de Produtos Naturais "Prof. Dr. José Tercio B. Ferreira", Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP. <sup>b</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. <sup>c</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* annamaria.de@gmail.com

Palavras Chave: alcalóides, açúcares, inibidores, acetilcolinesterase.

### Introdução

O mal de Alzheimer está associado à redução das concentrações do neurotransmissor acetilcolina (ACh) no processo sináptico, resultando em redução da neurotransmissão colinérgica cortical.<sup>1</sup> Alguns fármacos empregados para o tratamento dessa doença são inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável pela hidrólise da ACh restante no espaço sináptico após a sinapse. Dentre eles, destacam-se os derivados de alcalóides. Neste trabalho, propomos a síntese de derivados do alcalóide cinchonina através de uma rota sintética simples, e avaliação das suas atividades frente a inibição da AchE.

### Resultados e Discussão

Os derivados da cinchonina foram sintetizados através da reação de ciclo adição catalisada por cobre, também conhecida com reação *Click*, entre a cinchonina funcionalizada com uma ligação tripla e azidas derivadas do colesterol, da glicose pentaacetato e contendo um grupo benzila (figura 1). Os compostos A, B e C foram obtidos com rendimentos de 75, 68 e 87%, respectivamente.

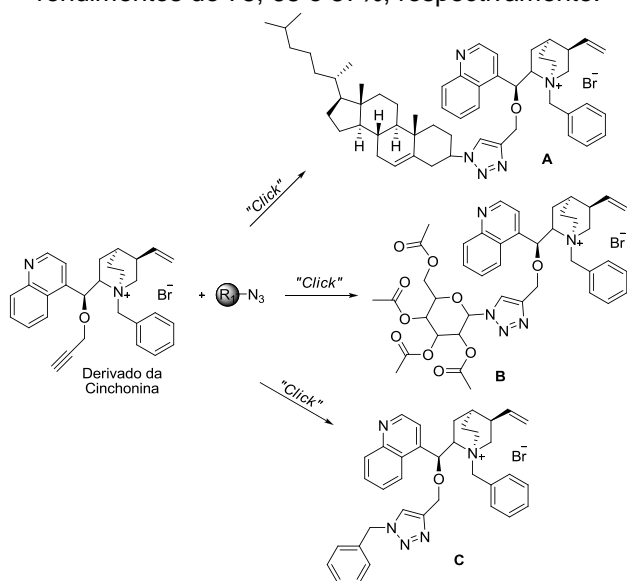


Figura 1. Rota sintética utilizada para síntese dos derivados de alcalóides.

Estes compostos foram submetidos a testes como inibidores da enzima AchE de cérebro de ratos. O composto B (figura 1) foi o que se mostrou mais efetivo, inibindo 85% e 78% da atividade enzimática nas concentrações de 10  $\mu$ M e 1  $\mu$ M respectivamente. Os compostos A e C também inibiram a atividade da enzima na mesma intensidade, porém em concentrações mais elevadas.

Estudos de *docking* molecular no sítio periférico aniônico (PAS) da AchE mostraram que, enquanto interações aromáticas são importantes para a interação do esqueleto geral da cinchonina no PAS, os substituintes mais polares favorecem a interação com a porção voltada para o solvente da enzima, como mostra a Figura 2.

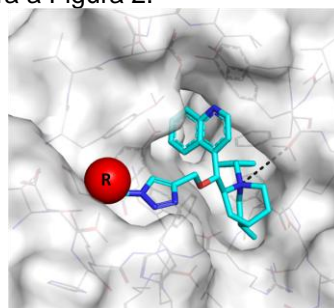


Figura 2. *Docking* molecular do esqueleto geral da cinchonina no sítio aniônico periférico da AchE (PAS), mostrando as interações aromáticas e o R que representa as ramificações dos derivados sintetizados.

### Conclusões

Derivados do alcalóide cinchonina, inibidores da AchE, foram obtidos através de uma rota sintética simples. Novos compostos estão sendo sintetizados a fim de avaliar a relação estrutura atividade desta nova classe de inibidores da AchE.

### Agradecimentos

FAPESP (08/57823/0, 09/07281-0 e 10/07664-3), CNPq, CAPES

<sup>1</sup> Metzler, D. E.; *Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells* Academic Press, vol.1, 2001.

<sup>2</sup> Castro, N. G.; Costa, R. S.; Pimentela, L. S.B.; Danuello, A.; Romeiro, N. C.; Viegas, JR. C.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A.M.; Bolzani, V. S.; Rocha, M. S. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 580, 339.