

Avaliação da atividade anticolinesterásica dos alcaloides homólogos (-)-cassina e (-)-espectalina isolados de *Senna spectabilis* e dos derivados semissintéticos (-)-3-O-acetil-cassina e (-)-3-O-acetil-espectalina

Marcos Pivatto¹ (PQ)*, Luciene R. Baccini¹ (PG), Amanda C. Danuello¹ (PQ), Claudio Viegas Jr.² (PQ), Maria C. M. Young³ (PQ), Ian Castro-Gamboa¹ (PQ), Vanderlan S. Bolzani¹ (PQ)

¹Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NuBBE), IQ-UNESP, Araraquara-SP, Brasil.

²Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, UNIFAL-MG, Alfenas, Brasil.

³Seção de Fisiologia e Bioquímica de Plantas, Instituto de Botânica, São Paulo-SP, Brasil.

* pivatto@iq.unesp.br

Palavras Chave: *Senna spectabilis*, alcaloides piperidínicos, homólogos, atividade anticolinesterásica

Introdução

Senna spectabilis é uma espécie reconhecida por acumular grande quantidade de alcaloides piperidínicos bioativos em diferentes órgãos da planta.¹⁻³ Dentre eles a (-)-cassina (1) e (-)-espectalina (2) (Figura 1), metabólitos majoritários identificados em estudos anteriores,⁴ foram isolados das flores e utilizados como precursores para a preparação dos derivados semissintéticos (-)-3-O-acetil-cassina (3) e (-)-3-O-acetil-espectalina (4) (Figura 1). Os alcaloides 1 e 2 e os derivados 3 e 4 foram submetidos aos ensaios de inibição da acetilcolinesterase (AChE), utilizando os métodos de bioautografia e microplaca propostos por Marston et al. (2002)⁵ e Ellman et al. (1961)⁶, sendo possível observar potente inibição enzimática para os quatro compostos, comparável aos padrões utilizados.

Resultados e Discussão

O estudo químico do extrato etanólico das flores de *S. spectabilis* levou ao isolamento dos alcalóides majoritários 1 e 2, que foram utilizados como precursores para a preparação dos derivados semissintéticos 3 e 4. Os derivados foram obtidos a partir dos respectivos cloridratos de 1 e 2, preparados utilizando um sistema de Kipp modificado, e em seguida submetidos a reação com cloreto de acetila, utilizando clorofórmio como solvente num sistema de refluxo por 4 h (Figura 1). Os metabólitos e os derivados foram isolados e identificados utilizando as técnicas cromatográficas (CC e CLAE com detector de *light scattering*), espectroscópicas (RMN e IV) e espectrométrica (IES-EM). Em seguida os quatro alcaloides foram submetidos aos ensaios de inibição da AChE.

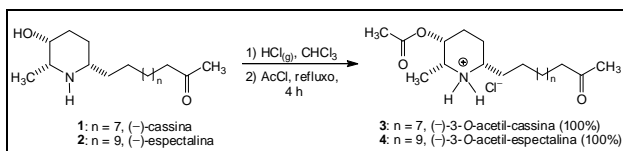


Figura 1. Preparação dos derivados 3 e 4.

No ensaio de inibição enzimática por bioautografia foram observadas concentrações inibitórias mínimas de 1,0 (1), 1,0 (2), 3,0 (3) e 3,0 µg (4), utilizando galantamina (1 µg) como padrão positivo para comparação. No ensaio em microplaca foram observados IC₅₀ de 0,29 (1), 0,52 (2), 5,85 (3) e 12,01 µg mL⁻¹ (4), utilizando fisostigmina (0,51 µg mL⁻¹) como padrão.

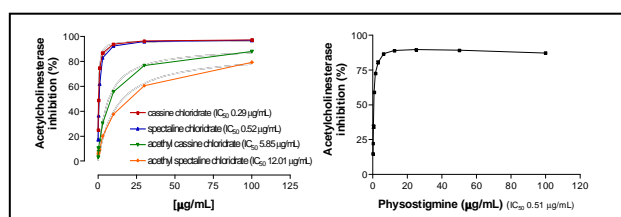


Figura 2. Avaliação da atividade anticolinesterásica por microplaca dos alcaloides 1-4.

Conclusões

S. spectabilis provou ser uma importante fonte de alcaloides piperidínicos bioativos que podem ser usados como precursores para obtenção de novos derivados. Foi possível observar, pelo ensaio de microplaca, que entre os homólogos há diferença na atividade inibidora da AChE, favorecendo aquele com menor cadeia lateral. A potente atividade na inibição da enzima, comparável aos padrões utilizados, foi fundamental para inclusão dessas substâncias num programa de desenvolvimento de novas drogas anticolinesterásicas que estão em estudos de fase pré-clínica.

Agradecimentos

À FAPESP, BIOTA-FAPESP, CAPES e CNPq pelo auxílio à pesquisa e bolsas concedidas.

¹ Bolzani, V. S. et al. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5929.

² Viegas Junior, C. et al. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 908.

³ Viegas Junior, C. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 4184.

⁴ Pivatto, M. et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 1431.

⁵ Marston, A. et al. *Phytochem. Anal.*, **2002**, *13*, 51.

⁶ Ellman, G. L. et al. *Biochem. Pharmacol.*, **1961**, *7*, 88.