

ALCALOIDES ACRIDÔNICOS DA CASCA E DO CAULE DE *Conchocarpus mastigophorus* (RUTACEAE)

Maicon C. T. Almeida¹; Aline F. Almeida¹; Isabela S. Caló; Vanderlúcia F. Paula¹

¹Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – Campus de Jequié/Ba- Av. José Sobrinho S/N

Palavras-Chave: Rutaceae, *Conchocarpus mastigophorus*, Alcaloides acridônicos.

Introdução

As plantas constituem uma fonte inesgotável de substâncias bioativas e, portanto, devem ser consideradas como matéria-prima, como ponto de partida, para a descoberta de novas moléculas e para o desenvolvimento de novos fitoterápicos (SIMÕES et al., 2001). Nesse contexto, o Brasil se destaca como uma grande potência devido ao grande número de espécies vegetais, que representa aproximadamente 15 a 20% da diversidade de plantas no mundo.

A família Rutaceae é extensa, compreendendo cerca de 155 gêneros e 1600 espécies, amplamente distribuídos em regiões tropicais, subtropicais e temperadas. O gênero *Conchocarpus*, que faz parte dessa família botânica, é natural do Brasil e pode ser encontrado em todas as regiões do país, abrangendo quase todos os estados. Este gênero é composto por cerca de 50 espécies, das quais 36 são endêmicas do Brasil. Entre essas espécies exclusivas do Brasil, destaca-se *C. mastigophorus*, que é apenas encontrada no estado da Bahia e Espírito Santo (Chase et al. 1999; Barroso et al. 1986; Pirani, 2015).

Existem alguns estudos químicos e biológicos descritos na literatura para espécies do gênero *Conchocarpus*. No caso de *C. mastigophorus*, o único estudo publicado sobre a constituição química do caule foi realizado pelo nosso grupo de pesquisa, onde foram relatados o isolamento e a identificação de alcaloides inéditos: (3*S*)-(-)-3-hidroxi-1-metilpiperidina-2-ona e 1,3,6-trihidroxi-2,4,5-trimetoxi-*N*-metilacridona. As demais substâncias isoladas conhecidas foram os alcaloides citramina, citrusinina I, glifolina, citbrasina, 4-metoxi-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona, haplotusina e 1-metil-2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona, além da cumarina marmesina (PINTO et al., 2022). Esses resultados indicam que o caule é predominantemente constituído de alcaloides acridônicos, considerados marcadores taxonômicos do gênero *Conchocarpus* (WATERMAN, 1975).

O presente trabalho teve como objetivo ampliar o conhecimento sobre a constituição química de *C. mastigophorus*, por meio do primeiro estudo dos constituintes fixos da casca do caule, além de dar continuidade à investigação do caule. Em etapas futuras, pretende-se explorar o potencial biológico desses constituintes químicos.

Material e Métodos

O material vegetal de *Conchocarpus mastigophorus* (Figura 1) foi coletado na Fazenda Samaritana I, município de Itamari-BA, em setembro de 2021. O local de coleta é uma área de Floresta ombrófila que fica aproximadamente 15 km do centro da cidade. Uma exsicata (HUESB 14643) encontra-se depositada no Herbário da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

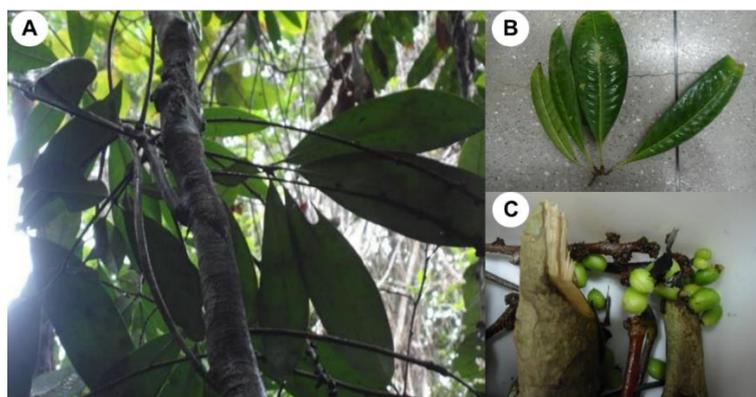


Figura 1. Folhas e caule (A), folhas (B) e frutos (C) da espécie *C. mastigophorus*.

A casca e o caule de *C. mastigophorus* foram secos em estufa a 40 °C, triturados e submetidos a extrações exaustivas com hexano, acetato de etila e metanol. Após a remoção dos solventes por evaporador rotativo sob pressão reduzida, o resíduo foi submetido a mais duas extrações sucessivas pelo mesmo período de tempo. Os filtrados foram reunidos em um único recipiente e mantidos em capela de exaustão até a evaporação completa do solvente residual. Dessa forma, foram obtidos os extratos hexânico (HCLCM), acetato de etila (ACLCM) e metanólico do caule (MCLCM) e os extratos hexânico (HCCM), acetato de etila (ACCM) e metanólico (MCCM) da casca do caule.

O extrato acetato de etila da casca (ACLCM) (7,40 g) foi submetido a cromatografia em coluna usando em sílica-gel 60. Utilizou-se uma mistura de hexano (Hex) e acetato de etila (AcOEt) na proporção de 8:2 (Hex:AcOEt) como fase móvel. Gradualmente, a polaridade foi aumentada com a adição de acetato de etila em proporções crescentes. Esse fracionamento resultou em dezenove grupos de frações (ACLCM-1 a 19). Do grupo ACLCM-20 foi isolado o alcaloide acridônico glicofolinina (**1**), após sucessivos fracionamentos por cromatografia em coluna.

O extrato acetato de etila ACCM (6,9 g), foi submetido a cromatografia em coluna em gel de sílica 60. Como fase móvel usou-se uma mistura de Hex:AcOEt, com gradiente de polaridade, iniciado com 2:1, 1:1 e 0:1 (Hex:AcOEt). Ao final foi utilizado MeOH como eluente. Esse fracionamento resultou em 11 grupos de frações denominadas ACCM-1 a ACCM-

11. Do grupo ACCM-6, após solubilização parcial em diclorometano (DCM) gelado, o sólido insolúvel em DCM foi separado e analisado por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo identificado como o alcaloide glifolina (2).

A fração ACCM-8 (0,4 g) foi submetida ao fracionamento em coluna cromatográfica (CC) utilizando gel de sílica 60 e eluentes DCM e MeOH em gradiente de polaridade, começando com 9,9:0,1 e passando para 9:1 (DCM:MeOH). Esse processo resultou na formação de quatro grupos (ACCM-8.1 a ACCM-8.4). Uma parte ACCM-8.3 foi parcialmente solubilizada em DCM gelado. O sólido insolúvel nesse solvente foi separado e analisado por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo identificado como 1,3,6-trihidroxi-2,4,5-trimetoxi-*N*-metilacridona (3).

O grupo ACCM-6 foi fracionado por CC utilizando sílica-gel 60 como fase estacionária e Hex:AcOEt (6:4) como fase móvel. Esse procedimento resultou em oito grupos (ACCM-6.1 a ACCM-6.8). Da fração ACCM-6.3, foi obtida uma substância pura, que apresentou aspecto sólido e coloração alaranjada. Após análise comparativa com padrões isolados de *C. mastigophorus* e análises de RMN de ^1H e ^{13}C , o composto foi identificado como citrussinina I (4).

Os procedimentos gerais são apresentados no fluxograma visto na Figura 2 .

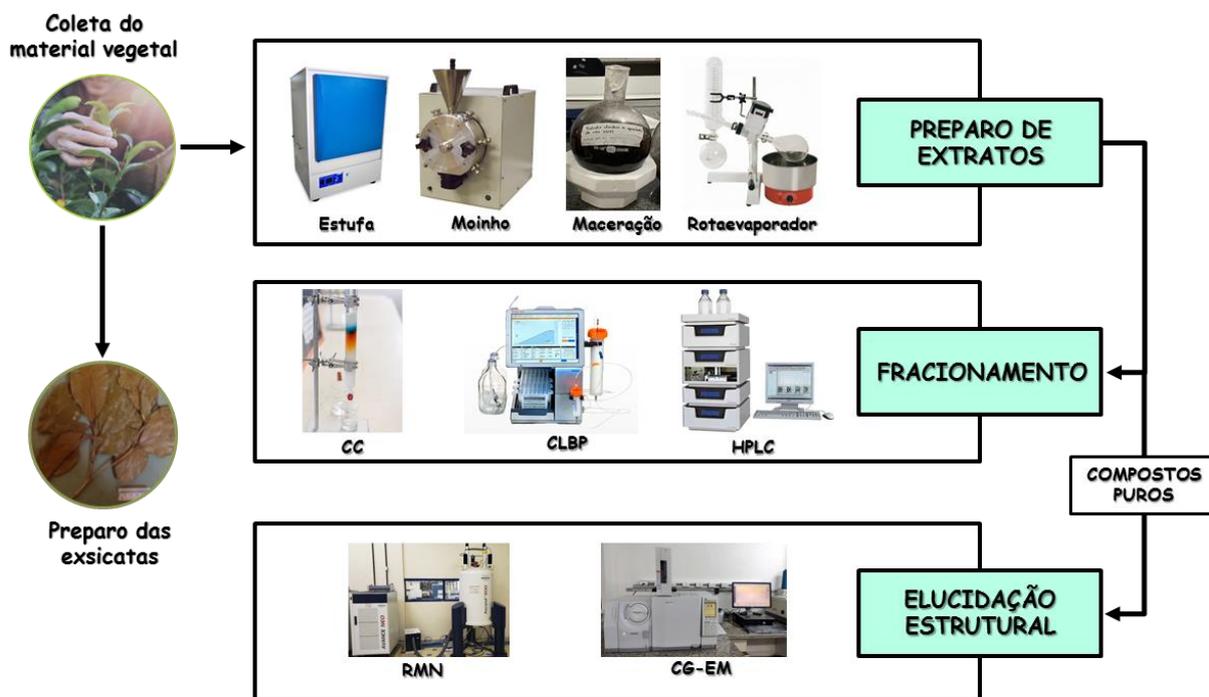


Figura 2. Fluxograma dos procedimentos e equipamentos utilizados.

Resultados e Discussão

O estudo parcial do extrato do caule de *C. mastigophorus* (ACLCM) resultou no isolamento de um alcaloide acridônico, denominado glicofolinina (**1**) (Figura 3). Esse composto já havia sido isolado de outras espécies da família Rutaceae (ONO *et al.*, 1995; SEGUN *et al.*, 2018; YE *et al.*, 2022; CHEN *et al.*, 2022), porém, este é o primeiro registro da substância no gênero *Conchocarpus*. Estudos preliminares indicam que a glicofolinina pode ter efeitos neuroprotetores, oferecendo proteção às células neurais e contribuindo para a prevenção de doenças neurodegenerativas. No entanto, mais investigações são necessárias para explorar completamente essas atividades e suas aplicações terapêuticas (ONO *et al.*, 1995; SEGUN *et al.*, 2018; YE *et al.*, 2022; CHEN *et al.*, 2022).

O estudo fitoquímico do extrato de acetato de etila da casca do caule de *C. mastigophorus* (ACCM), resultou no isolamento de 3 alcaloides acridônicos: 1,6-dihidroxi-2,3,4,5-tetrametoxi-*N*-metilacridona (**2**), conhecida como glifolina, 1,3,6-trihidroxi-2,4,5-trimetoxi-*N*-metilacridona (**3**) e a citrussinina I (**4**) (Figura 3). A identificação desses alcaloides foi realizada pela análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C , comparando-os aqueles dados descritos por OLIVEIRA (2015) para os respectivos compostos.

Em estudos na literatura (WU *et al.*, 2010), a glifolina demonstrou ser um potente agente antitumoral. No entanto, outras atividades biológicas dessa substância ainda carecem de investigação. A literatura indica que a citrussinina I possui propriedades antioxidantes (TAKOMTHONG *et al.*, 2021; POSRI *et al.*, 2018) e demonstra atividade antiproliferativa contra a linhagem celular HL-60, apresentando um valor de IC_{50} de $8,6 \mu\text{M}$ (SU *et al.*, 1992). Entretanto, para o composto **3**, isolado apenas de *C. mastigophorus*, nenhum estudo de atividade biológica foi realizado, para o nosso conhecimento.

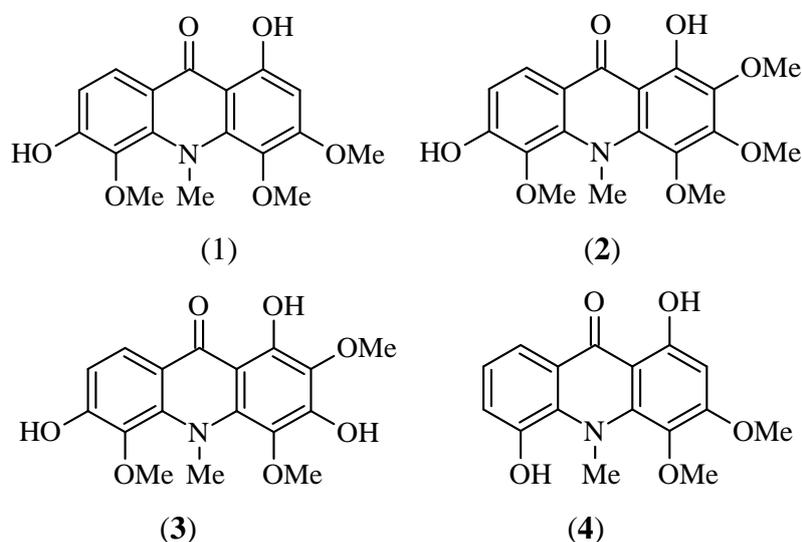


Figura 3. Fórmulas estruturais dos alcaloides acridônicos glicofolinina (**1**), glifolina (**2**) e 1,3,6-trihidroxi-2,4,5-trimetoxi-*N*-metilacridona (**3**) e citrussinina I (**4**).

Conclusões

O presente trabalho contribui para a ampliação do conhecimento da fitoquímica de *C. mastigophorus*, especialmente da casca do caule de *C. mastigophorus*, até então, completamente desconhecida. Esse estudo, ainda que parcial, permitiu estabelecer conexões com estudos anteriores realizados com outras partes da planta. A continuidade desse estudo é importante para que outras substâncias possam ser isoladas e identificadas, e seus potenciais biológicos sejam investigados.

Agradecimentos

Agradecemos à CAPES, CNPq, FAPESB pelo suporte e contribuições fundamentais para a realização deste trabalho

Referências

- OLIVEIRA, W. F.; Estudo fitoquímico e atividade antibacteriana de *Conchocarpus mastigophorus* Kallunki (Rutaceae), Tese (Mestrado na de Área de concentração: Química Analítica) – *Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, 2015.*
- VERAS, H. N. H. 2011. Caracterização Química E Avaliação Da Atividade Antimicrobiana e Anti-inflamatória Tópica Do Óleo Essencial de *Lippia sidoides*.
- ARRAIS, L. G. et al. Atividade antimicrobiana dos extratos metanólicos da raiz, caule e folhas de *Croton pulegioides* Baill (Zabelê). *Revista brasileira de plantas medicinais*, v. 16, p. 316-322, 2014.
- MATOS, F. J. A. “Farmácias vivas”, 3ª ed. Fortaleza: UFC, 1998. 219p.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A. & PETROVICK, P. R. (eds). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3ª ed. Porto alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC, 2001. 467p.
- Chase, M.W., Morton, M.C. & Kallunki, J.A. 1999. Phylogenetic relationships of Rutaceae: a cladistic analysis of th subfamilies using evidence from rbcL e atpB sequence vatiation. *American Jornal of Botany* 86(8): 1191-1199.
- Barroso, G. M.; Guimarães, E. F.; Ichaso, C. L. F; Costa, C. G.; Peixoto, A. L. & Lima, H. C. 1986. *Sistemática de Angiospermas do Brasil*. v.2. Imprensa Universitária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- ONO, T. et al. Two new acridone alkaloids from *Glycosmis* species. *Journal of Natural Products*, v. 58, n. 10, p. 1629–1631, 1995.
- YE, Ye; XU, Gang; LI, Dong-Liang. Acridone alkaloids and flavones from the leaves of *Citrus reticulata*. *Natural product research*, v. 36, n. 14, p. 3644- 3650, 2022.
- SEGUN, P. A. Acridone alkaloids from the stem bark of *Citrus aurantium* display selective cytotoxicity against breast, liver, lung and prostate human carcinoma cells. *Journal of ethnopharmacology*, v. 227, p. 131–138, 2018.
- CHEN, H. et al. Anti-inflammatory constituents from the stems and leaves of *Glycosmis ovoidea* Pierre. *Phytochemistry*, v. 203, p. 113369, 2022.
- WATERMAN, P. G. Alkaloids of the Rutaceae: Their distribution and systematic significance. *Biochem. Syst. Ecol.* v.3, p. 149-180, 1975.