

ALCALOIDES ACRIDÔNICOS DO CAULE DE *Conchocarpus mastigophorus* KALLUNKI (RUTACEAE)¹

Aline Ferreira de Almeida (IC)², Vanderlúcia Fonseca de Paula (PQ)³

RESUMO

O estudo fitoquímico de *Conchocarpus mastigophorus* foi realizado a partir do fracionamento dos extratos hexânico (HCLCM) e acetato de etila (ACLCM) do caule. Iniciou-se o estudo com a análise por cromatografia em camada delgada (CCD) e fracionamento por cromatografia em coluna (CC) de ambos os extratos. O fracionamento de HCLCM resultou em 18 grupos de frações (HCLCM-1 a HCLCM-18), e do grupo HCLCM-14, após purificação por CC, foi obtida a substância AFA-1. Do extrato ACLCM foram obtidos 27 grupos de frações (ACLCM-1 a ACLCM-27), sendo que dos grupos ACLCM-20 e ACLCM-21 foram obtidas duas amostras puras (AFA-2 e AFA-3). A análise por RMN possibilitou identificar AFA-1 como glicofolinina, bem como, concluir que AFA-2 e AFA-3 se tratava da mesma substância, identificada como glifolina. Ambas as substâncias são alcaloides acridônicos descritos na literatura, e já foram isoladas de plantas da família Rutaceae, mas, esse é o primeiro registro da ocorrência da glicofolinina no gênero *Conchocarpus*. A glifolina é um potente agente antitumoral. Este estudo contribui para um maior conhecimento sobre a fitoquímica da espécie *C. mastigophorus*, e visa a investigação de novas propriedades biológicas, dos constituintes do caule dessa planta.

PALAVRAS-CHAVE: alcaloides acridônicos, *Conchocarpus mastigophorus*, fitoquímica, Rutaceae.

ACRIDONE ALKALOIDS FROM THE STEM OF *Conchocarpus mastigophorus* KALLUNKI (RUTACEAE)

ABSTRACT

The phytochemical study of *Conchocarpus mastigophorus* was carried out through the fractionation of hexane (HCLCM) and ethyl acetate (ACLCM) extracts from the stem. The study began with analysis by thin layer chromatography (TLC) and fractionation by column chromatography (CC) of both extracts. The fractionation of HCLCM resulted in 18 groups of fractions (HCLCM-1 to HCLCM-18), and from the HCLCM-14 group, after purification by CC, the substance AFA-1 was obtained. From the ACLCM extract, 27 groups of fractions were obtained (ACLCM-1 to ACLCM-27), and two pure samples were

¹ Trabalho financiado pela UESB e CNPq (bolsa IC).

² Graduanda do curso de Bacharelado em Química - DCT, UESB, *Campus* de Jequié.

³ Laboratório de Produtos Naturas, Departamento de Ciências e Tecnologias, UESB, *Campus* de Jequié.

obtained from the ACLCM-20 and ACLCM-21 groups (AFA-2 and AFA-3). NMR analysis made it possible to identify AFA-1 as glycofolinine, as well as to conclude that AFA-2 and AFA-3 were the same substance, identified as glyfoline. Both substances are acridone alkaloids described in the literature and have already been isolated from plants in the Rutaceae family, but this is the first record of the occurrence of glycofolinine in the *Conchocarpus* genus. Glyfoline is a potent antitumor agent. This study contributes to greater knowledge about the phytochemistry of the species *C. mastigophorus* and aims to investigate new biological properties of the constituents of the stem of this plant.

KEYWORDS: Acridone alkaloids, *Conchocarpus mastigophorus*, phytochemistry, Rutaceae.

INTRODUÇÃO

A espécie *Conchocarpus mastigophorus*, pertencente à família Rutaceae, e é exclusiva do território brasileiro. A planta é caracterizada por sua estrutura de arbusto, de cerca de 3 m de altura, folhas simples, coriáceas, alternas e verdes, suas flores são brancas e brácteas verdes, e sua presença é notável principalmente no estado da Bahia, encontrando seu habitat na Floresta Ombrófila da Mata Atlântica (PIRANI, 2015).

Plantas do gênero *Conchocarpus* tem despertado um interesse crescente na área científica devido às suas notáveis propriedades medicinais, incluído antitumoral, antimicrobiana e antibacteriana. O primeiro estudo químico realizado nos extratos da espécie *C. mastigophorus* revelou uma notável atividade antibacteriana em ensaio biológico 'in vitro', especialmente contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (OLIVEIRA, 2015). Além disso, substâncias isoladas do caule dessa planta e do gênero tem demonstrado atividades biológicas promissoras contra vários micro-organismos (PINTO et al., 2022; ALBARICI, 2007; SILVEIRA, 2021; CORTEZ et al., 2006).

A presença de substâncias bioativas em *C. mastigophorus* indica o valor desta planta como uma rica fonte de substâncias com potencial a se transformarem em novos fármacos.

MATERIAIS E MÉTODOS

PREPARO DOS EXTRATOS DO CAULE DE *C. mastigophorus*

O caule de *C. mastigophorus* (1,248 kg) foi seco em estufa a 40 °C, triturado e macerado sucessivamente com 2,5 L de hexano, acetato de etila, e metanol. Produzindo 1,41 g do extrato hexânico (HCLCM), 8,61 g do extrato acetato de etila (ACLCM) e 25,1 g do extrato metanólico (MCLCM).

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA E FRACIONAMENTO DO EXTRATO HCLCM

O extrato HCLCM foi analisado por cromatografia em camada delgada (CCD), para a escolha do sistema de solvente para fracionamento por cromatografia em coluna (CC). Em seguida, 1 g de HCLCM foi fracionado por CC, começando com hexano puro e aumentando a polaridade com acetato de etila, resultando em 152 frações, posteriormente agrupadas em 18 frações (HCLCM-1 a HCLCM-18). A fração HCLCM-14 (176mg), foi purificada por CC usando diclorometano e metanol (9,8:0,2, v/v), resultando em 6 subfrações (HCLCM-14.1 a HCLCM-14.6). Da subfração HCLCM-14.2, foi obtida uma substância pura (AFA-1), a qual foi analisada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C para identificação.

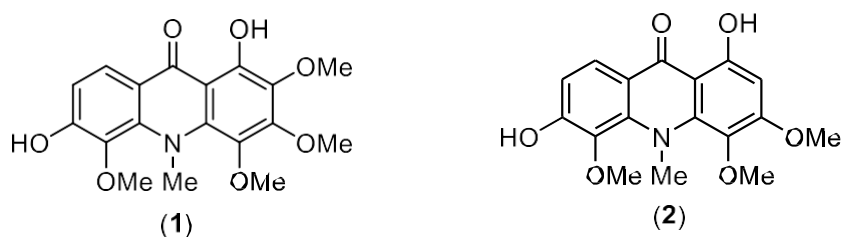
ANÁLISE CROMATOGRÁFICA E FRACIONAMENTO DO EXTRATO ACLCM

O extrato ACLCM (7,40 g) foi submetido a análise por CCD, e a partir dessa análise escolheu-se o eluente (hexano/acetato de etila - 8:2) adequado para fracionamento por CC, em sílica gel 60. Esse fracionamento resultou em 27 grupos de frações (ACLCM-1 a ACLCM-27). As frações ACLCM-20 e ACLCM-21 foram purificadas por solubilização parcial em diclorometano. Um sólido cristalino amarelo, insolúvel em diclorometano, foi obtido das duas frações e foram denominados AFA-2 (30,6 mg) e AFA-3 (21 mg), respectivamente. Posteriormente, eles foram identificados como a mesma substância, após análise por RMN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo dos extratos HCLCM e ACLCM, do caule de *C. mastigophorus*, resultou no isolamento de dois alcaloides acridônicos. Um deles, a glifolina (**1**), previamente isolada do caule de *C. mastigophorus*, e o outro, conhecido como glicofolinina (**2**), já isolada de outras espécies de Rutaceae (ONO et al., 1995; GUAN et al., 2013; SEGUN et al., 2018; YE et al., 2022; CHEN et al., 2022), porém, este é o primeiro registro no gênero *Conchocarpus*.

FIGURA 1. Fórmulas estruturais da glifolina (1) e da glicofolinina (2).



Fonte: autor

IDENTIFICAÇÃO DA SUBSTÂNCIA AFA-1

A substância AFA-1, foi identificada por RMN de ^1H e ^{13}C , por comparação de seus dados espectroscópicos com dados publicados na literatura para diversos alcalóides acridônicos. AFA-1 foi identificada como *N*-metil-1,6-dihidroxi-3,4,5-trimetoxiacridin-9(10*H*)-ona, conhecida como glicofolinina (2) (ONO et al., 1995).

IDENTIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS AFA-2 E AFA-3

Os sólidos AFA-2 e AFA-3, isolados de frações ACLCM-20 e 21, respectivamente, apresentaram espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C idênticos, o que possibilitou concluir se tratar da mesma substância. A comparação dos dados de RMN desse composto com os dados de vários alcalóides acridônicos, previamente isolados do caule de *C. mastigophorus* (OLIVEIRA, 2015; PINTO et al., 2022), possibilitou a identificação dessa substância como a glifolina (1). Em estudos descritos na literatura (WU et al., 2010), a glifolina mostrou-se como potente agente antitumoral.

CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES GERAIS

O caule de *C. mastigophorus* contém uma grande variedade de metabólitos secundários, principalmente alcalóides acridônicos, os quais apresentam diversas atividades biológicas, como por exemplo, atividade antimicrobiana e citotóxica. Alguns dos compostos identificados, foram obtidos em pequena quantidade ou em mistura, e portanto, o reisolamento e/ou purificação desses compostos em quantidades maiores torna-se importante e necessário, para uma melhor investigação de seus potenciais

biológicos. Embora tenham sido alcançados avanços significativos no estudo fitoquímico dessa planta, várias frações dos extratos do caule ainda não foram completamente purificadas, destacando a importância da continuidade do estudo fitoquímico, para posterior investigação da atividade antimicrobiana das substâncias isoladas.

REFERÊNCIAS

1. ALBARICI, T. R. Estudo fitoquímico de *Conchocarpus macrophyllus* (Rutaceae) e avaliação da atividade antiparasitária de extratos e substâncias isoladas. Tese (Doutorado em Ciência) – São Carlos – SP – Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, 182p, 2007.
2. CHEN, H. et al. Anti-inflammatory constituents from the stems and leaves of *Glycosmis ovoidea* Pierre. **Phytochemistry**, v. 203, p. 113369, 2022.
3. CORTEZ, L. E. R. et al. Atividades Biológicas de Extratos obtidos das Partes Aéreas de *Almeidea coerulea* (Nees & Mart.) A.St.-Hil. e *Conchocarpus gaudichaudianus* subsp. bahiensis Kallunki (Rutaceae). **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, p. 50–54, 2006.
4. GUAN, Y. et al. Study on anti-tumor effect of *Solanum Lyratum* thunb. Extract in S₁₈₀ tumor-bearing mice. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 10, n. 5, p. 345–351, 2013.
5. OLIVEIRA, W.F. Estudo fitoquímico e atividade antibacteriana de *Conchocarpus mastigophorus* Kallunki (Rutaceae). Dissertação de Mestrado em Química. Jequié-Ba – Universidade estadual do Sudoeste da Bahia- UESB, 2015.
6. ONO, T. et al. Two new acridone alkaloids from *Glycosmis* species. **Journal of Natural Products**, v. 58, n. 10, p. 1629–1631, 1995.
7. PINTO, B. N. Structural elucidation by NMR analysis assisted by DFT calculations of a new natural product from *Conchocarpus mastigophorus* (Rutaceae). **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 11, 2022.
8. PIRANI, J.R. *Conchocarpus* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: Acesso em: 20 de Junho de 2015.
9. 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.

10. SILVEIRA, E. R. Caracterização química de *Conchocarpus macrocarpus* (Engl.) Kallunki & Pirani biomonitorada com atividades biológicas. Mestrado em Botânica—São Paulo: Universidade de São Paulo, 2021.
11. WU, Y. C. et al. Glyfoline induces mitotic catastrophe and apoptosis in cancer cells. **International Journal of Cancer**. v. 126, p. 1017–1028, 2010.
12. 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.