

CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Zanthoxylum ekmanii* (URB.) ALAIN

Valdir Alves Facundo* e Augusto Sérgio Pinto da Silveira

Departamento de Química, Universidade Federal de Rondônia, Br 364 km 9,5, 78900-500 Porto Velho - RO

Raimundo Braz Filho

Setor de Química de Produtos Naturais, Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Av. Alberto Lamego, 2000, 28015-620 Campos - RJ

Angelo C. Pinto e Cláudia M. Rezende

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 17/2/04; aceito em 9/9/04; publicado na web em 17/2/05

CHEMICAL CONSTITUENTS OF *Zanthoxylum ekmanii* (URB.) ALAIN. Chemical investigation of *Z. ekmanii* resulted in the isolation of skimianine, dictamnine, tembamide, sesamin, lupeol and β -sitosterol. The structures were established by spectroscopic analyses. This is the first report on the phytochemical study of the roots and leaves of *Z. ekmanii*.

Keywords: *Zanthoxylum ekmanii*; Rutaceae; alkaloids.

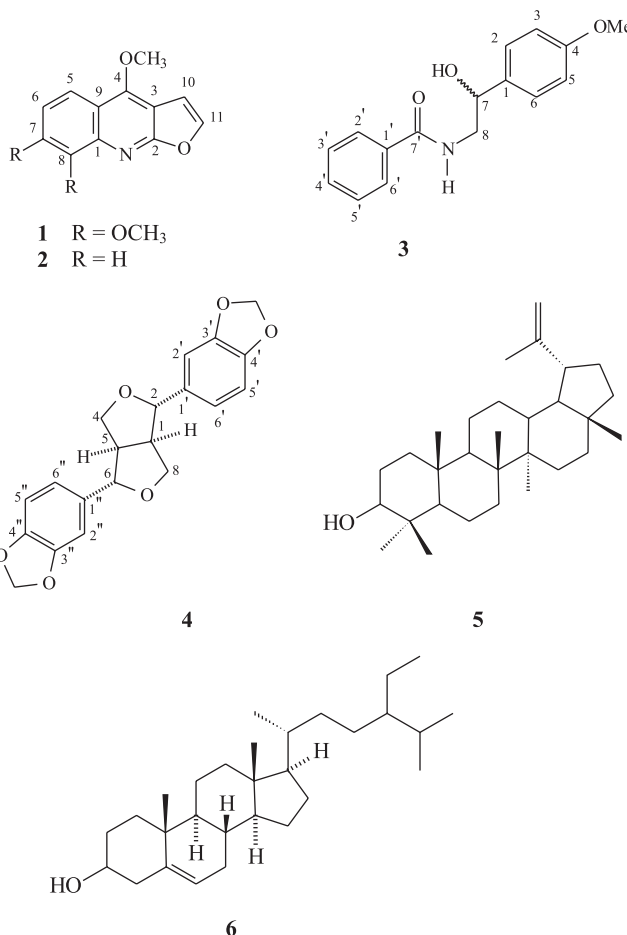
INTRODUÇÃO

O gênero *Zanthoxylum* (Rutaceae) compreende mais de 200 espécies e encontra-se distribuído em todo mundo¹. Investigações fitoquímicas anteriores de espécies deste gênero revelaram a presença de alcalóides, flavonóides, cumarinas, lignanas e terpenos²⁻⁵. Várias destas espécies são utilizadas na medicina popular no tratamento de doenças cardiovasculares, tuberculose, malária, para aliviar dor de dente e contra mordida de cobra⁶⁻⁹. O estudo fitoquímico de duas espécies comuns do nordeste do Brasil, *Z. syncarpum* e *Z. rugosum*, conduziu ao isolamento dos metabólitos secundários skimianina, *cis*-*N*-metilcanadina, isopimpinina, xantotoxina, lupeol, ácido centipédico, 3 β -*O*- β -D-glucopiranosil-sitosterol, 6-cantionona, 6,7-dimetoxicumarina, 6,7,8-trimetoxicumarina, avicenina, hesperidina, ácido 3-(9*H*- β -carbolina-1-il)-(Z)-2-propenóico e 2-hidróxi-2-(4-hidroxifenil)etil (trimetil) amônio^{10,11}.

A espécie *Z. ekmanii*, conhecida popularmente como “mamica de porca”, é uma árvore de 7-13 m de altura, possuindo acúleos na base do tronco e cujo chá das folhas e raízes é utilizado, principalmente pela população do baixo Madeira, Porto Velho - Rondônia, no tratamento da malária, em lavagens vaginais e para aliviar dor de dente. O estudo do óleo essencial de suas folhas apresentou como constituintes majoritários o germacreno D (16,0%) e (*E*)- β -cariofileno (15,5%)¹². O presente trabalho tem como objetivo descrever o estudo fitoquímico das folhas e raízes de *Z. ekmanii*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estruturas dos alcalóides skimianina (**1**) e dictamnina (**2**) foram definidas com base na análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C uní e bidimensionais e por comparação com valores de RMN de ¹³C descritos na literatura¹³. Dois dubletos observados no espectro de RMN de ¹H de **1** [δ_{H} 7,53, (*J*=2,9 Hz, H-10) e 6,99 (*J*=2,9 Hz, H-11)] e de **2** [δ_{H} 7,55 (*J*=2,8 Hz, H-10) e 6,98 (*J*=2,8 Hz, H-11)], correlacionados nos espectros HMQC com os sinais de átomos de



carbono em δ_{C} 142,9 (C-10) e 104,6 (C-11) de **1** e 143,8 (C-10) e 105,0 (C-11) de **2**, confirmaram a presença de anel furânico 1,2-dissubstituído em ambas as substâncias. A comparação dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C de **1** e **2** mostrou que a principal diferença entre os dois alcalóides é o padrão de substituição do anel benzênico. O

*e-mail: vfacundo@unir.br

espectro de RMN de ^1H de **1** revelou a presença de dois grupos metoxila adicionais em relação a **2**.

A estrutura da tembamida (**3**) foi caracterizada através dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C uni e bidimensionais, por comparação com valores de RMN de ^{13}C descritos na literatura¹⁴ e por CG-EM, que apresentou o íon m/z 253 (20%, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$) o qual, adicionado de uma molécula de H_2O , permitiu a dedução da fórmula molecular de **3** como $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$. Um sistema AA'BB' foi observado no espectro de RMN de ^1H com $J = 8,8$ Hz, sugerindo a presença de um anel aromático *para*-dissubstituído contendo um grupo metoxila. O sistema envolvendo o grupo *N*-metilênico ligado ao carbono metínico carbinólico foi caracterizado pelos sinais em δ_{H} 3,88 (ddd, $J=14,3, 7,7$ e $3,3$ Hz), 3,51 (ddd, $J=14,3, 8,0$ e $4,8$ Hz) e 4,91 (dd, $J=7,7$ e $4,8$ Hz). O espectro de RMN de ^{13}C revelou o sinal da carbonila amídica aromática em δ_{C} 168,5.

A caracterização estrutural da sesamina (**4**) baseou-se na análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C uni e bidimensionais e na comparação com dados de RMN de ^1H e de ^{13}C descritos na literatura¹⁵.

As estruturas do lupeol (**5**) e do β -sitosterol (**6**) foram identificadas através dos dados fornecidos pelos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , comparados com valores descritos na literatura¹⁶.

Uma busca rápida na literatura pôde registrar a atividade biológica das substâncias identificadas no extrato de *Z. ekmanii*. A skimianina (**1**) possui atividade cardiovascular¹⁷ e leishmanicida¹⁸. A dictamina (**2**) inibe a agregação plaquetária¹⁹. A lignana sesamina (**4**) apresenta atividade antifúngica²⁰ e efeito anti-hipertensivo²¹ e o lupeol (**5**) apresenta, *in vitro*, ação inibitória contra o protozoário *Plasmodium falciparum*²², o que justifica o uso etnobotânico da espécie em estudo.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de RMN foram obtidos nos aparelhos Bruker - Avance 500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz) e Jeol - 400 (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz). Os espectros de massas foram registrados por impacto eletrônico (70 eV) em CG-EM Hewlett - Packard 5971 usando coluna capilar (30 m x 0,25 mm x 0,25 mm) dimetilpolisiloxano BD-1, He como gás de arraste (fluxo de 1 mL/min) e T_{inj} 250 °C (modo com divisão de fluxo); programação do forno cromatográfico: 7 °C/min entre 35 - 180 °C e 10 °C/min entre 180 - 250 °C na coluna. Nas separações cromatográficas em coluna aberta usou-se sílica gel (Merck, 60-230 mesh). As placas cromatográficas foram reveladas com luz UV (λ_{max} 254 nm), vapores de iodo e/ou solução alcoólica de vanilina e ácido sulfúrico.

Planta

As folhas e raízes de *Z. ekmanii* foram coletadas no estado de Rondônia, no sudoeste da Floresta Amazônica, Brasil, em março de 2000. A identificação botânica foi feita no Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA) e uma exsiccata encontra-se depositada no herbário da Universidade Federal de Rondônia, Rondônia, Brasil, sob o número 041.

Extração e isolamento

As raízes secas e trituradas (2,0 kg) foram extraídas com etanol (3 L x 3) a temperatura ambiente. O solvente foi destilado sob pressão

reduzida e forneceu 41,0 g de uma massa de coloração marrom. Parte deste material (35,0 g) foi adsorvido em sílica gel (90,0 g) e a mistura, sob a forma de pastilha, colocada em uma coluna cromatográfica e eluída com hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol. A fração clorofórmica (9,3 g) foi novamente submetida à cromatografia em coluna de gel de sílica e eluída com misturas de hexano e clorofórmio em polaridade crescente, obtendo-se 83 frações. As frações de 10 a 19 foram purificadas por recristalização, obtendo-se β -sitosterol (**6**, 23,4 mg), lupeol (**5**, 43,7 mg), dictamina (**2**, 31,0 mg), tembamida (**3**, 14,9 mg) e skimianina (**1**, 11,1 mg).

O extrato etanólico (19,0 g) das folhas secas e trituradas (400 g) foi submetido ao mesmo procedimento utilizado para as raízes. A fração clorofórmica foi cromatografada em coluna de gel de sílica e eluída com misturas de hexano e clorofórmio em polaridade crescente, fornecendo 32 frações. As frações 7, 11 e 21, após serem recromatografadas, forneceram β -sitosterol (**6**, 18,0 mg), sesamina (**4**, 27,4 mg) e skimianina (**1**, 37,0 mg).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, BASA e FAPERJ pelas bolsas e apoios financeiros concedidos e ao Dr. C. Ferreira, do INPA, pela identificação botânica da planta.

REFERÊNCIAS

1. Talapatra, S. K.; Dutta, S. K.; Talapatra, B.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 729.
2. Frank, R. S.; Iraj, A. S.; *Phytochemistry* **1977**, *16*, 2003.
3. Fish, F.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry* **1972**, *11*, 3007.
4. Diehl, E. E.; von Poser, G. L.; Henriques, A. T.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, *28*, 275.
5. Facundo, V. A.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Ceará, Brasil, 1999.
6. Calderwood, J. M.; Finkelstein, N.; Fish, F.; *Phytochemistry* **1970**, *9*, 675.
7. Gessler, M. C.; Nkunya, M. H. H.; Mwasumbi, L. B.; Heinrich, M.; Tanner, M.; *Acta Tropica* **1994**, *56*, 65.
8. Weenen, H.; Nkunya, M. H. H.; Bray, D. H.; Mwasumbi, L. B.; Kinabo, L. S.; Kilimali, V. A. E. B.; Wilnberg, J. B. P. A.; *Planta Med.* **1990**, *56*, 371.
9. Arruda, M. S. P.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. G. F.; Pirani, J. R.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, *20*, 173.
10. Facundo, V. A.; Morais, S. M.; Souza, R. T.; Braz-Filho, R.; *Rev. Latinoamer. Quim.* **2002**, *30*, 61.
11. Facundo, V. A.; Morais, S. M.; Braz-Filho, R.; *Rev. Bras. Farm.* **1999**, *78*, 57.
12. Facundo, V. A.; Rezende, C. M.; Pinto, A. C.; Morais, S. M.; *J. Essent. Oil Res.* **2003**, *15*, 402.
13. Akonda, A.; Picot, F.; Potier, P.; Poupat, C.; Sévenet, T.; *Phytochemistry* **1978**, *17*, 166.
14. Patra, A.; Mitra, A. K.; Ghosh, A.; Mukhopadhyay, P. K.; *Org. Mag. Res.* **1981**, *16*, 65.
15. Andrew, P.; Ward, R. S.; Rao, V. E.; Sartry, K. V.; *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2783.
16. Reynolds, W. F.; McLean, S.; Poplawski, J.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3419.
17. Cheng, J. T.; Chang, S. S.; Chen, I. S.; *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1990**, *306*, 65.
18. Fournet, A.; Barrios, A. A.; Munoz, V.; Hocquemiller, R.; Cave, A.; Bruneton, J.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 859.
19. Chen, I. S.; Lin, Y. C.; Tsai, I. L.; Teng, C. M.; Ko, F. N.; Ishikawa, T.; Ishii, H.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1091.
20. Jayasingha, L.; Kumarihamya, B. M. M.; Jayarathna, K. H. R. N.; Udishani, N. W. M.; Bandara, B. M. R.; Hara, N.; Fujimoto, Y.; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 637.
21. Nakano, D.; Itoh, C.; Takaoka, M.; Kiso, Y.; Tanaka, T.; Matsumura, Y.; *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1247.
22. Ziegler, H. L.; Staerk, D.; Christensen, J.; Hviid, L.; Hagerstrand, H.; Jaroszewski, J. W.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 144.