



## Isolamento de cantin-6-onas do extrato metanólico do lenho da raiz de *Homalolepis cedron*

Ronei de Souza Negreiros<sup>1\*</sup>(PPGQ/UFAM), Adrian Martin Pohlit<sup>2</sup>(PPGQ/UFAM, INPA).

<sup>1</sup>Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Programa de Pós-graduação em Química (PPGQ), Av. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 6200, Coroado I, 69080-900, Manaus-AM.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Coordenação de Tecnologia e Inovação (COTEI), Laboratório de Princípios Ativos da Amazônia (LAPAAM), Av. André Araújo, 2936, Petrópolis, 69067-375, Manaus-AM.

\*roneidesouzanegreiros@gmail.com

**Palavras-Chave:** alcaloides, antiplasmódico, malária, cantin-6-ona, 5-metoxicantin-6-ona, Simaroubaceae.

### Introdução

A malária é uma doença parasitária conhecida mundialmente por ser responsável por provocar grande número de mortes, principalmente nos países de regiões de clima tropical. Segundo a OMS, em 2023 foram ca. 263 milhões de casos de malária e ca. 597 000 mortes pela malária em 83 países, inclusive no Brasil. Em 2023, os países da região Africana responderam por 94% dos casos e 95% das mortes causadas por malária. As crianças com menos de 5 anos responderam por 76% das mortes naquela região. A malária é causada pelos parasitas do gênero *Plasmodium*. Esses parasitos estão se tornando resistentes aos antimaláricos atuais, as terapias combinadas baseadas na artemisinina (TCAs)<sup>1</sup>. A utilização de plantas para fins medicinais a partir do conhecimento tradicional é uma alternativa para a descoberta e desenvolvimento de novos antimaláricos. O estudo *in vitro* frente à clone W2 de *P. falciparum*, resistente à cloroquina, do extrato da casca da *Homalolepis cedron* (Planch.) Devecchi & Pirani (pau-para-tudo) -espécie utilizada pela comunidade de remanescentes de quilombos do município de Oriximiná-PA para tratamento da malária-apresentou potencial antiplasmódico *in vitro* (concentração inibitória de 50% do crescimento do parasito,  $CI_{50} = 1,6 \mu\text{g/mL}$ )<sup>2</sup>.

Os quassinoides constituem a classe de substâncias considerada marcadores taxonômicos da família Simaroubaceae e a responsável pela atividade antiplasmódica, sendo a classe que apresenta maior número de estudos fitoquímicos e biológicos dessa família<sup>3</sup>.

Os alcaloides do tipo cantinonas é a segunda classe com maior interesse em isolamentos e estudos antiplasmódicos em *H. cedron*. Desta espécie, quatro alcaloides foram isolados: cantin-6-ona, 5-metoxicantin-6-ona, cantin-2,6-diona e 3-metilcantin-5,6-diona<sup>3,4</sup>.

O 5-metoxicantin-6-ona também foi isolada das raízes de *H. suffruticosa* e apresentou atividade antiplasmódica no estudo *in vitro* frente à clone W2 de *Plasmodium falciparum* com  $CI_{50} = 0,0548 \pm 0,008 \mu\text{g/mL}$  ( $0,22 \pm 0,03 \mu\text{M}$ )<sup>4</sup>. Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo isolar alcaloides a partir do lenho da raiz da *H. cedron*.

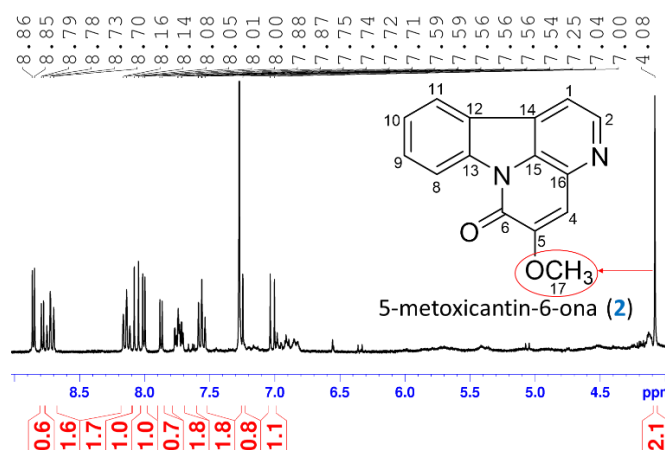
### Material e métodos

O trabalho foi desenvolvido no LAPAAM/COTEI/INPA (Manaus-AM). O material vegetal foi coletado na Reserva Florestal Adolpho Ducke. O estudo fitoquímico iniciou-se com a marcha alcaloídica com o lenho da raiz da *H. cedron* seco e moído (300 g) que consistiu na extração por maceração com hexano ( $2 \times 1,5 \text{ L}$ ), depois com MeOH ( $2 \times 1,5 \text{ L}$ ). O extrato metanólico seco foi dissolvido em solução de HCl 0,1 N (1 L),

e em seguida extraída com AcOEt ( $4 \times 200 \text{ mL}$ ). A fração aquosa foi alcalinizada com  $\text{NH}_4\text{OH}$  até pH 9-10 e extraída com AcOEt ( $4 \times 200 \text{ mL}$ ; rendimento 10 g, após evaporação). O extrato AcOEt (10 g) foi cromatografada em uma coluna de sephadex (LH-20,  $\Phi \times h = 3 \times 50 \text{ cm}$ ), eluindo com MeOH. As frações 1RN12-11 e 1RN12-12 geradas neste fracionamento foram combinadas e levadas para o isolamento em coluna cromatográfica ( $\Phi \times h = 2 \times 15 \text{ cm}$ ) de sílica gel—previamente tratada com solução de  $\text{NaHCO}_3$  à 10% e secado—com o sistema hexano/AcOEt (9:1 v/v) A cromatografia resultou nas frações isoladas 1RN13-3 (0,5 mg) e 1RN12-12-1 (1,0 mg), que foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas (EM).

### Resultados e Discussão

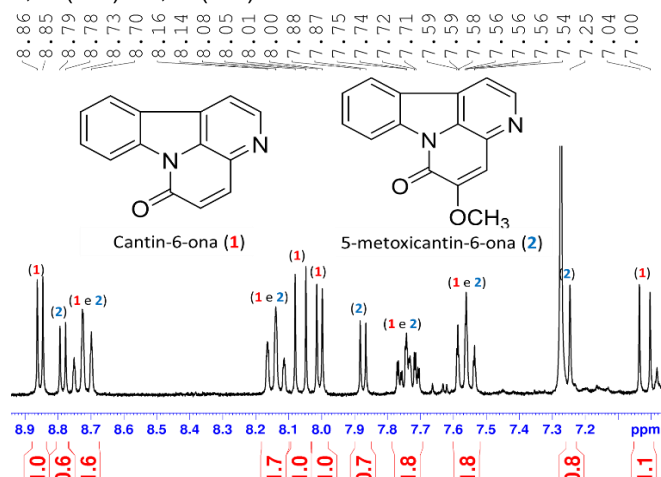
As frações 1RN13-3 e 1RN12-12-1 foram identificadas como alcaloides do tipo cantinona baseado em dados de RMN 1D e 2D e EM. As análises dos Js de acoplamento do espectro de RMN <sup>1</sup>H e EM (Figuras 1 e 3) permitiram identificar a fração 1RN13-3 como a 5-metoxicantin-6-ona (**2**). Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H da fração 1RN12-12-1 e EM (Figuras 2 e 4) permitiu identificar essa última como uma mistura ca. 3:2 dos alcaloides cantin-6-ona (**1**) e 5-metoxicantin-6-ona (**2**).



**Figura 1:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H ampliado na região de  $\delta$  4,0–9,0 da fração 1RN13-3 ( $[\delta$  300,  $\text{CDCl}_3$ ]).

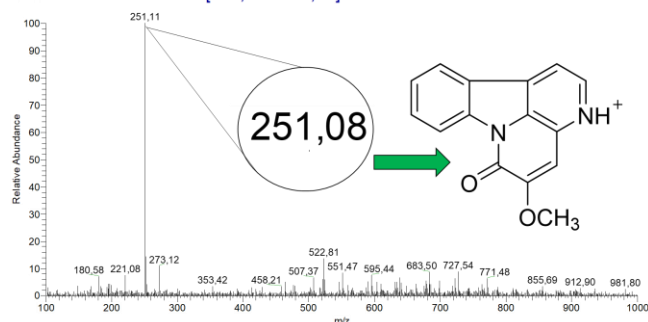
Os sinais de RMN <sup>1</sup>H que correspondem a cada um dos alcaloides **1** e **2** na fração 1RN12-12-1 foram identificados na Figura 2. É possível observar sobreposições dos sinais nas regiões  $\delta$  7,5–7,8; 8,1–8,2 e 8,7–8,8 com integrais para  $\sim 1,7\text{H}$ . Para a 5-metoxicantin-6-ona (**2**), no espectro de COSY da fração 1RN13-3 foram observadas as correlações dos sinais em  $\delta$  7,86 (H-1) e 8,78 (H-2), e  $\delta$  7,71 (H-9) com os sinais em

$\delta$  8,73 (H-8) e 7,54 (H-10). Para o cantin-6-ona (**1**), no espectro de COSY foram observadas as correlações semelhantes com a diferença da correlação dos sinais em  $\delta$  7,03 (H-4) e 8,06 (H-5).



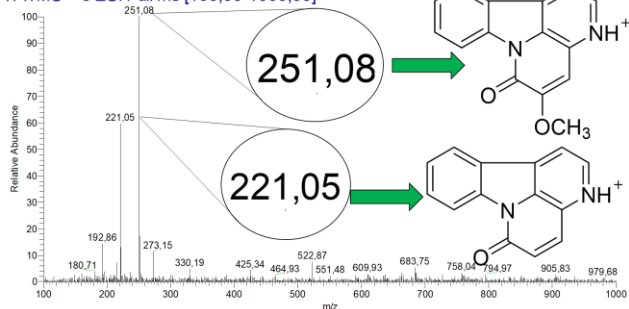
**Figura 2:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ampliado na região de  $\delta$  7,0 - 8,9 da fração 1RN12-12-1 ( $[\delta$  300,  $\text{CDCl}_3$ ]).

Ronei\_13\_3 #15 RT: 0,24 AV: 1 NL: 3,22E4  
T: ITMS + c ESI Full ms [100,00-1000,00]



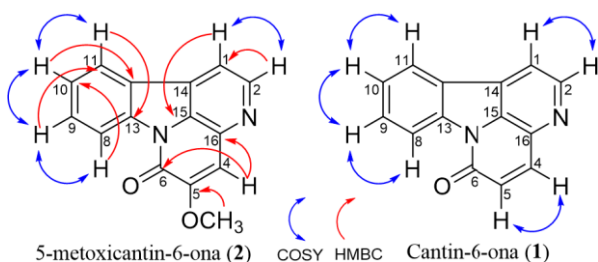
**Figura 3:** Espectro de IES-(+)-IT-EM da fração 1RN13-3 com evidência do íon  $m/z$  251,08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ronei\_12\_12 #57 RT: 0,92 AV: 1 NL: 3,56E4  
T: ITMS + c ESI Full ms [100,00-1000,00]



**Figure 4:** IES-(+)-IT-EM da fração 1RN12-12-1 com evidência dos íons  $m/z$  221,05 e 251,08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

A identificação foi confirmada pelos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  e as correlações no HSQC e HMBC da substância **2** (Figura 5). A identidade dos alcaloides isolados também foi confirmada pela comparação com os dados da literatura (Tabela 1).



**Figura 5:** Correlações observadas no HMBC e COSY.

**Tabela 1:** Comparação dos dados de RMN 1D observados para as substâncias **1** e **2** com os dados da literatura [5] e [6].

$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$ ( $\delta_{\text{H}}$ ) * (1)	$^1\text{H}$ ( $\delta_{\text{H}}$ ) * Literatura [5]	$^1\text{H}$ ( $\delta_{\text{H}}$ ) * (2)	$^1\text{H}$ ( $\delta_{\text{H}}$ ) * Literatura [6]
1	8,01, d; J=5,1	7,86, d; J=5,0	7,86, d; J=5,1	7,85, dd; J=5,1
2	8,85, d; J=5,1	8,75, d; J=5,0	8,78, d; J=5,1	8,74, dd; J=5,1
4	8,06, d; J=9,8	7,94, d; J=9,8	7,22, s	7,25, s
5	7,03, d; J=9,8	6,91, d; J=9,8	-	-
8	8,71, d; J=7,9	8,57, dd; J=7,8	8,73, dl; J=8,2	8,68, d; J=8,2
9	7,86, t; J=7,6	7,62, ddd; J=7,8	7,71, t; J=8,2	7,71, t; J=7,8
10	7,59, t; J=7,5	7,45, ddd; J=7,8	7,54, t; J=7,6	7,53, t; J=7,1
11	8,15, d; J=7,6	8,01, d; J=7,8	8,11, d; J=7,7	8,08, d; J=7,8

\*RMN  $^1\text{H}$  ( $[\delta$  300,  $\text{CDCl}_3$ ]), J em Hz.

## Agradecimentos

CAPES e FAPEAM (ed. 13/2022-Produtividade em CT&I) pelo suporte financeiro, LTQPN-INPA e o DQ-ICE-UFAM.

## Conclusões

O estudo a partir do lenho da raiz de *H. cedron* gerou o isolamento e identificação de dois alcaloides, a cantin-6-ona (**1**) e 5-metoxicantin-6-ona (**2**), já isolados da espécie. Somente o (**2**) apresenta relato da atividade antiplasmódica confirmada. Esses resultados reforçam a espécie como fonte de substâncias antiplasmódica e trabalhos futuros deverão investigar a atividade antiplasmódica dessas substâncias.

## Referências

[1] OMS-Organização Mundial de Saúde, *World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response*. Geneva, OMS, 2024.

[2] Oliveira, D. R., Krettli, A. U., Aguiar, A. C. C., Leitão, G. G., Vieira, M. N., Martins, K. S., & Leitão, S. G. Ethnopharmacological evaluation of medicinal plants 22 used against malaria by quilombola communities from Oriximiná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 173, p. 424–434, 2015.

[3] Barbosa, L. F., Braz-Filho, R., Vieira, I. J. C. Chemical constituents of plants from the genus *Simaba* (Simaroubaceae). *Chemistry & Biodiversity*, v. 8, n. 12, p. 2163–2178, 2011.

[4] Boeno, S. I., Vieira, I. J. C., Braz-Filho, R., De Souza Passos, M., Vieira, M. G. C., Do Nascimento, M. F. A., ... & DE Oliveira, A. B. Antiplasmodial and cytotoxic effects of the methanol extract, canthinone alkaloids, squalene-and protolimonoid-type triterpenes from *Homalolepis suffruticosa* roots. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 285, 114890, 2022.

[5] Bröckelmann, M. G., Dasenbrock, J., Steffan, B., Steglich, W., Wang, Y., Raabe, G., & Fleischhauer, J. An unusual series of thiomethylated canthin-6-ones from the North American mushroom *Boletus curtisii*. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2004, n. 23, p. 4856–4863, 2004.

[6] Chen, J.; Yan, X. H.; Dong, J. H.; Sang, P.; Fang, X.; Di, Y. T.; Hao, X. J. Tobacco mosaic virus (TMV) inhibitors from *Picrasma quassinoides* Benn. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 57, n. 15, p. 6590–6595, 2009.