

## ÁCIDO 15-DESMETILISOPLUMIERÍDEO, UM NOVO IRIDÓIDE ISOLADO DAS CASCAS DE *Plumeria rubra* E DO LÁTEX DE *Himatanthus sucuuba*

Alaide de Sá Barreto e Ana Cláudia F. Amaral

Laboratório de Plantas Mediciniais e Derivados, Farmanguinhos/Fundação Oswaldo Cruz, Rua Sizenando Nabuco, 100, 21041-250 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Jefferson Rocha de A. Silva\*

Departamento de Química, Universidade Federal do Amazonas, Estrada do Contorno, 3000, 69077-000 Manaus - AM, Brasil

Jan Schripsema

Setor de Química de Produtos Naturais, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Campos dos Goytacazes - RJ, Brasil

Cláudia M. Rezende e Angelo C. Pinto

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária Ilha do Fundão, CT, 21945-970

Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 9/6/06; aceito em 9/11/06; publicado na web em 28/5/07

15-DEMETHYLISOPLUMIERIDE ACID, A NEW IRIDOID ISOLATED FROM THE BARK OF *Plumeria rubra* AND LATEX OF *Himatanthus sucuuba*. *Himatanthus sucuuba* and *Plumeria rubra* are used in folk medicine in Brazil to treat various ailments. The isolation of the new iridoid 15-demethylisoplumieride from the bark of *Plumeria rubra* L. var. *acutifolia* (Ait) Woodson and latex of *Himatanthus sucuuba* (Spruce) Woodson is reported. Other iridoid glycosides were obtained from both plants. The structures of these substances were elucidated by spectral analysis and comparison with data already reported.

Keywords: *Himatanthus sucuuba*; *Plumeria rubra*; iridoids.

### INTRODUÇÃO

*Himatanthus sucuuba* e *Plumeria rubra* são duas espécies da família Apocynaceae. Ambas são usadas na medicina popular brasileira. Infusões e decoções feitas com cascas de *Plumeria rubra* são usadas como emenagogo, purgativo, bactericida, antitumoral e no tratamento de doenças venéreas<sup>1-7</sup>. O látex de *Himatanthus sucuuba* é utilizado como fungicida, antianêmico, antiinflamatório e no tratamento de câncer<sup>8,9</sup>. O uso do látex desta planta, popularmente conhecida como sucuba, sucuuba e janaguba, é muito difundido na medicina popular da região norte do Brasil, principalmente no tratamento do câncer. Neste trabalho é descrito o isolamento e a determinação estrutural do novo iridóide, ácido 15-desmetilisoplumierídeo (**1**), além de três iridóides conhecidos (**2-4**).

### PARTE EXPERIMENTAL

#### Procedimentos gerais experimentais

Os espectros de RMN foram obtidos em aparelho Bruker, modelo AM-200, operando a 200 MHz para RMN <sup>1</sup>H e a 50 MHz para RMN <sup>13</sup>C. Os espectros de massas foram obtidos por espectrometria de massas com ionização por “electrospray”, equipamento ZQ-2000 e os espectros na região do IV foram registrados em sistema Nicolet Model Magna-IR 760. Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho Microquímica, modelo MQAPF-301, e não foram corrigidos. As medidas de rotação ótica foram realizadas em polarímetro Perkin-Elmer 234-B (caminho ótico de 0,1 dm). Os fracionamentos por cromatografia de média pressão (CLMP) foram realizados em equipamento Büchi 687 equipado com uma bomba 688, coluna (45 x 3,5 cm) empacotada com LiChroprep C-18 (Merck), fluxo de

10 mL/min. O fracionamento das amostras por CLAE preparativo foi realizado a temperatura ambiente em sistema Shimadzu modelo LC-8A, coluna Shimpack C-18 (45 cm x 250 mm, 10 µm) equipada com detector (modelo SPD-10A) UV/VIS. A reação de metilação da substância **1** (5,0 mg) foi realizada de acordo com Kardono e colaboradores<sup>10</sup> e o produto obtido foi analisado, comparativamente com o isoplumierídeo previamente isolado, por cromatografia em camada delgada (CCD) em gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>: MeOH, 95:5). Todos os solventes utilizados foram de grau CLAE ou de pureza analítica.

#### Material botânico

As cascas (920,0 g) de *P. rubra* foram coletadas no Rio de Janeiro e o látex (3 L) de *H. sucuuba* foi coletado em Santarém (Pará). As exsiccatas de *P. rubra* e de *H. sucuuba* foram depositadas no Instituto de Biologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, número 24346, e no Herbário do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas, número 5436.

#### Extração e separação

O látex de *H. sucuuba* foi extraído com hexano para remoção das substâncias apolares. A fração aquosa remanescente foi submetida à cromatografia líquida de média pressão (CLMP) utilizando C-18 como fase estacionária. Após eluição com H<sub>2</sub>O até H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH (1:1), 6 mL/min, 26 frações de 40 mL foram coletadas e reunidas, após CCD, em 5 frações: A (2,0 g), B (0,63 g), C (0,13 g), D (0,21 g) e E (1,4 g). Estas frações foram submetidas à CLAE preparativa com fase móvel H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (7:3) e H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (1:1). Esse procedimento resultou no isolamento de quatro substâncias, o novo iridóide 15-desmetilisoplumierídeo (**1**) (14,3 mg), o 15-desmetilplumierídeo (**2**) (17,9 mg), o plumierídeo (**3**) (29,6 mg),

\*e-mail: jrocha\_01@ufam.edu.br



71,0 (CH) e 62,2 (CH<sub>2</sub>). O espectro na região do IV de **1** apresentou absorções intensas relativas ao grupo hidroxila (3569 cm<sup>-1</sup>), C=O de  $\gamma$ -lactona (1757 cm<sup>-1</sup>) e de ácido carboxílico  $\alpha,\beta$  insaturado (1687 cm<sup>-1</sup>) que, em conjunto com a ausência do sinal no espectro de RMN <sup>1</sup>H correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo carbóximetila, em  $\delta_{\text{H}}$  3,96 ppm do plumierídeo (**3**) e isolplumierídeo (**4**), confirmaram o grupo COOH na substância isolada. A análise do espectro de RMN de **1** apresentou quatro hidrogênios olefínicos em  $\delta$  5,82 (dd,  $J=5,5$ ; 1,2 Hz, H-7), 6,85 (dd,  $J=5,5$ ; 2,8 Hz, H-6) e 7,71 (d,  $J=0,9$ Hz, 2H, H-3 e H-10). Os sinais em  $\delta$  1,65 (d,  $J=6,5$  Hz, H-14), 4,96 (d,  $J=8,0$  Hz, H-1') e 5,57 (d,  $J=1,2$  Hz, H-1) foram atribuídos a hidrogênios de grupo metila, hidrogênio anomérico de glicose e hidrogênio metínico, respectivamente. As constantes de acoplamento entre H-5/H-6 ( $J=2,8$  Hz), H-1/H-9 (1,2 Hz) e a presença de um duplo dubleto em 3,38 ppm (H-9) foram semelhantes aos iridóides isolados de *H. sucuuba* e de outras espécies de Apocynaceae<sup>10-13</sup>, indicando a configuração *cis* entre C-5 e C-9. A comparação dos espectros de RMN de **1**, do 15-desmetilplumierídeo (**2**) e do isolplumierídeo (**4**) apresentou diversas semelhanças (Tabela 1). As diferenças, no entanto, observadas serviram de suporte para a determinação estrutural de **1**. A estereoquímica reversa em C-8 foi confirmada por experimentos <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY. Esse espectro apresentou correlações entre H-1/H-9, H-9/H-10, H-7/H-10 e H-1/H-10, indicando que a ligação entre C-8 e C-10 é  $\beta$ , uma configuração reversa em C-8 relativamente ao homólogo 15-desmetilplumierídeo (**2**) e conformação pseudo-equatorial em H-1, semelhante à observada para o isolplumierídeo (**4**)<sup>12</sup>. A constante de acoplamento de H-1 em **1** ( $J=1,2$  Hz) apresentou um valor de baixa magnitude, considerado atípico, todavia, tal resultado pode ser explicado devido à expansão do ângulo diedro entre H-1 e H-9 para aproximadamente 90°, consequência da deformação do anel diidropirano pela aproximação dos átomos de oxigênio em C-1 e C-8<sup>12</sup>. O deslocamento para campo baixo de H-1 deve-se à proximidade do oxigênio ligado ao C-8<sup>12</sup>. Adicionalmente, foi efetuada uma reação de metilação com diazometano com a substância **1**, com o objetivo de comparar o derivado metilado com o isolplumierídeo (**4**). O produto obtido foi analisado compa-

rativamente por CCD em gel de sílica e por infravermelho confirmando a obtenção do isolplumierídeo. Esses resultados caracterizaram a substância **1** como sendo isômero de **2** em C-8, sendo atribuído o nome de 15-desmetilisolplumierídeo.

Em 1870, o farmacêutico silesiano T. Peckolt<sup>14</sup> isolou o plumerídeo **3**, que denominou de "agoniadina", cuja estrutura só foi determinada em 1958<sup>15</sup>. Assim, o primeiro iridóide foi isolado no Brasil, mais precisamente no estado do Rio de Janeiro<sup>15</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq/PADCT, FAPERJ, FINEP e CAPES pelas bolsas e apoio financeiro concedidos.

## REFERÊNCIAS

1. Hamburguer, M. O.; Cordell, G. A.; Ruangrunsi, N.; *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *33*, 289.
2. Barreto, A. S.; Rezende, C. M.; Pinto, A. C.; Viana, V. R. C.; Tavares, E. S.; *Rev. Bras. Farm.* **2001**, *82*, 9.
3. Barreto, A. S.; Carvalho, M. G.; Nery, I. A.; Gonzaga, L.; Kaplan, M. A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 430.
4. Silva, J. R. A.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
5. Kader, M. S. A.; Wisse, J.; Evans, R.; Werff, H.; Kingston, D. G. I.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1294.
6. Abe, F.; Chen, R. F.; Yamauchi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *36*, 284.
7. Adam, G.; Khoi, N. K.; Lien, N. T.; *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1399.
8. Silva, J. R. A.; Rezende, C. M.; Pinto, A. C.; Pinheiro, M. L. B.; Cordeiro, M. C.; Tamborini, E.; Young, C. M.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 702.
9. Miranda, A. L. P.; Silva, J. R. A.; Rezende, C. M.; Pinto, A. C.; Pinheiro, M. L. B.; Cordeiro, M. C.; Tamborini, E.; Parrini, J. S.; *Planta Med.* **2000**, *66*, 284.
10. Kardono, L. B. S.; Tsauri, S.; Padmawinata, K.; Pezzuto, J.; Kinghorn, A. D.; *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1447.
11. Boros, C.; Stermitz, F.; *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173.
12. Abe, F.; Mori, T.; Yamauchi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2947.
13. Abe, F.; Mori, T.; Yamauchi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2784.
14. Peckolt, T.; *Arch. Pharm.* **1870**, *2*, 140.
15. dos Santos, N. P.; Pinto, A. C.; de Alencastro, R. B.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 666.