

# Cumarinas encontradas no gênero *Kielmeyera* - Família Clusiaceae

## Coumarins isolated from *Kielmeyera* genus (Clusiaceae)

Elita Scio\*

**RESUMO** – O gênero *Kielmeyera* (Clusiaceae) é conhecido por possuir xantonas como constituintes principais; porém, cumarinas já foram isoladas de várias espécies. As fórmulas estruturais dessas cumarinas e sua distribuição natural são apresentadas nesse trabalho.

**PALAVRA-CHAVES** – *Kielmeyera*, cumarinas, Clusiaceae.

**SUMMARY** – The genus *Kielmeyera* (Clusiaceae) is known to produce xanthenes as their main constituents, however coumarins have been isolated from several species. The structural formulae of those coumarins and their natural distribution are given.

**KEYWORDS** – *Kielmeyera*, coumarins, Clusiaceae.

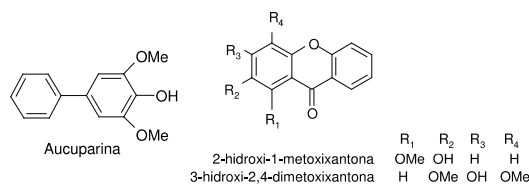
### INTRODUÇÃO

A família Clusiaceae, também conhecida por Guttiferae, compreende 49 gêneros - mais de 1000 espécies - de larga distribuição nas regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo, com um gênero, *Hypericum*, atingindo as regiões temperadas. São frequentes nos cerrados duas espécies de *Kielmeyera*, uma delas conhecida como pau-santo. Outro gênero frequente é a *Caraipa*, enquanto *Mammea* é cultivado pelos frutos comestíveis. O bacuri, fruta da região amazônica, pertence ao gênero *Platonia*. *Clusia* é frequente nas matas litorâneas, com lindas flores brancas de sexo separado em plantas dióicas. Certas espécies de *Hypericum* com flores amarelas são comuns nos campos do sul do Brasil. Inclui-se nessa família o gênero asiático *Garcinia* (Joly, 1991).

Dentre os constituintes químicos presentes em espécies da família Clusiaceae encontram-se xantonas simples e prenilhadas (Bennett & Lee, 1989), cumarinas (Guilet *et al.*, 2001; Guilet *et al.*, 1999; McKee *et al.*, 1998; Crombie *et al.*, 1970), flavonóides (Goh *et al.*, 1992) e triterpenos (Cao *et al.*, 1997).

Os constituintes mais comuns isolados de espécies do gênero *Kielmeyera* são as xantonas (Pimenta *et al.*, 1964; Antonaccio *et al.*, 1965; Oliveira *et al.*, 1966; Gottlieb *et al.*, 1966; Gottlieb & Magalhães, 1966; Silva *et al.*, 1967; Duarte *et al.*, 1968; Oliveira *et al.*, 1968; Gottlieb *et al.*, 1968; Gottlieb *et al.*, 1969; Corrêa *et al.*, 1970; Castelão Jr. *et al.*, 1977; Gottlieb & Nagem, 1977; Pinto *et al.*, 1987; Cortez *et al.*, 1998) porém, cumarinas também foram identificadas. Exemplos representativos destas cumarinas estão relacionados no **Quadro 1**.

Algumas atividades biológicas já foram relatadas para espécies do gênero *Kielmeyera*. Por exemplo, atividade esquistosomicida do extrato hexânico de *K. coriacea* quando testado em camundongos (Lopes *et al.*, 1977). Na concentração de 100ppm, o extrato etanólico das partes aéreas de *K. variabilis* apresentou atividade moluscicida para *Biomphalaria glabrata* (Souza *et al.*, 1984). Do extrato diclorometânico das partes aéreas de *K. coriacea* Mart., popularmente denominada pau-santo, foram isoladas algumas substâncias com atividade fungicida. As xantonas - 2-hidroxi-1-metoxixantona; 3-hidroxi-2,4-dimetoxixantona; 1,3,7-triidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)-xantona, a jacareubina e o bifenil aucuparina apresentaram atividade fungicida contra o fungo patogênico de planta, *Cladosporium cucumerinum*, enquanto 1,3,7-triidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)-xantona e jacareubina inibiram o crescimento de *Candida albicans* (Cortez *et al.*, 1998).



O extrato diclorometânico e as cumarinas 4-(1-metilpropil)-5,7-dihidroxi-8-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-6-(3-metil-but-2-enil)-cromen-2-ona, 9-(1-metilpropil)-4-hidroxi-5-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,3-dihidrofuro[2,3-f]cromen-7-ona e 5,7-dihidroxi-8-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-6-(3-metil-but-2-enil)-4-fenil-cromen-2-ona extraídas de *K. albopunctata* apresentaram atividade tripanosomicida

Recebido em 2004

\*Prof. Adjunto do Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF – Juiz de Fora, MG

significativa quando testadas a 500µg/mL, matando 99, 100, 99% dos parasitas, respectivamente (Scio *et al.*, 2003).

#### Biossíntese de Cumarinas

As cumarinas são derivadas do ácido chiquímico, via orto-hidroxilação catalisada pela enzima trans-cinamato 4- hidroxilase (a), isomerização cis-trans da dupla ligação da cadeia lateral (b) e (c), lactonização (d) do ácido cinâmico. A maioria das cumarinas são hidroxiladas em C7. A isomerização cis trans da dupla ligação da cadeia lateral é catalisada pela luz com  $\lambda=360\text{nm}$ . A lactonização ocorre espontaneamente (Dewick, 1997) (Figura 1).

Uma enorme variedade de furanocumarinas é conhecida. A cadeia lateral de origem isoprenóide pode ser biossintetizada pela via clássica do mevalonato/acetato ou pela via da 1-desoxi-D-xilulose, mevalonato independente. Ambas as rotas biossintéticas fornecem o isopentenil pirofosfato (IPP) e o dimetilalil pirofosfato (DMAPP), os dois principais blocos construtores dos terpenos (Stanjek *et al.*, 1999) (Figura 2).

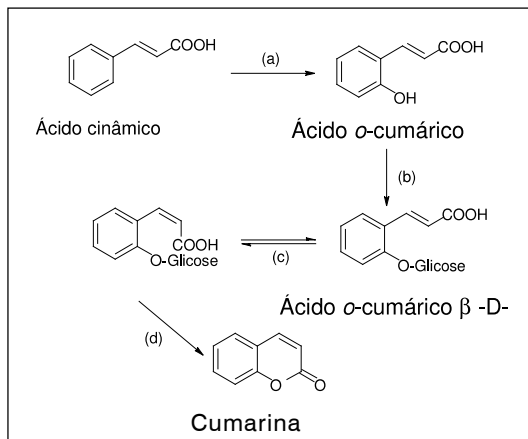


FIG. 1 - Biossíntese de cumarinas

Estudos de incorporação de marcadores radioativos estabeleceram que a biossíntese de furanocumarinas envolve uma monooxigenase P450 dependente (Hamerski *et al.*, 1990; Stanjek *et al.*, 1999) (Figura 3).

#### Atividades biológicas das cumarinas

Muitas atividades biológicas foram descritas para as cumarinas como atividade citotóxica (Guilet *et al.*, 2001), anti-HIV1 pela inibição da transcriptase reversa (Buckheit *et al.*, 1995; McKee *et al.*, 1996), antifúngica (Kofinas *et al.*, 1998), inseticida (Morris e Pagan, 1953; Djerassi *et al.*, 1960), vasodilatador coronário pela inibição da cAMP-fosfodiesterase (Lemmich *et al.*, 1983) e anticoagulante, inibindo a formação de tromboxana nas plaquetas (Kosuge *et al.*, 1985; Ko *et al.*, 1989; Chen *et al.*, 1995).

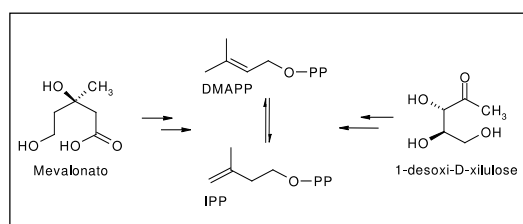


FIG. 2 - Formação do DMAPP e do IPP pelas vias do mevalonato e 1-desoxi- D-xilulose

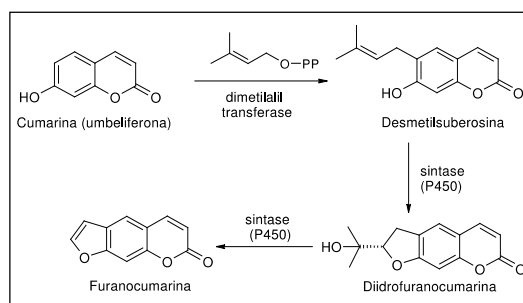
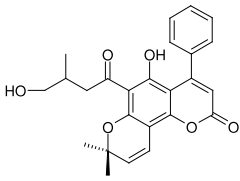
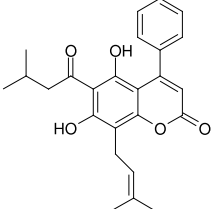
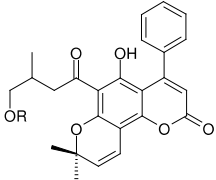
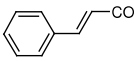
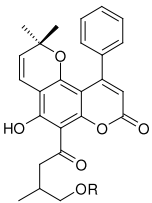
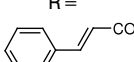
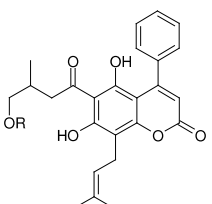
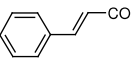
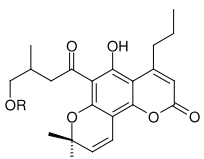
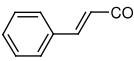
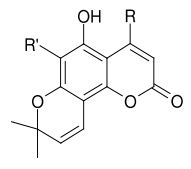



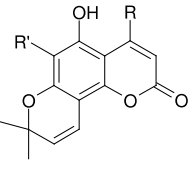


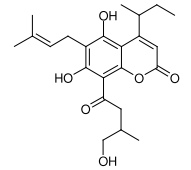
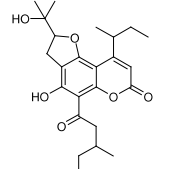
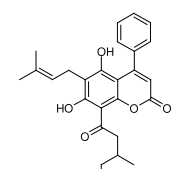


FIG. 3 - Biossíntese de furanocumarinas

#### QUADRO 1 Cumarinas encontradas no gênero *Kielmeyera*

Estrutura	Espécie	Referência
	<i>K. pumila</i>	Nagem & Silva, 1988
	<i>K. elata</i>	Gramacho <i>et al.</i> , 1999
	<i>K. lathrophyton</i>	Cruz <i>et al.</i> , 2001
	<i>K. pumila</i>	Nagem & Silva, 1988
	<i>K. elata</i>	Gramacho <i>et al.</i> , 1999

Estrutura		Espécie	Referência
	Hidroximameigina	<i>K. elata</i>	Gramacho <i>et al.</i> , 1999
	Mameisina	<i>K. elata</i>	Gramacho <i>et al.</i> , 1999
	5-hidroxi-6-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-4-fenil-2-2'-dimetil-2H,6H-benzo[1,2-b:3-4-b']-dipiran-2-ona R = 	<i>K. argentea</i>	Cruz <i>et al.</i> , 1998b
	7-hidroxi-8-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-4-fenil-2-2'-dimetil-2H,6H-benzo[1,2-b:3-4-b']-dipiran-2-ona R = 	<i>K. reticulata</i>	Cruz <i>et al.</i> , 1998a
	5,7-diidroxi-6-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-8-(3metil-2-butenil)-4-fenil-2H-1-benzopiran-2-ona R = 	<i>K. argentea</i>	Cruz <i>et al.</i> , 1998b
	5-hidroxi-6-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-4-n-propil-2-2'-dimetil-2H,6H-benzo[1,2-b:3-4-b']-dipiran-2-ona R = 	<i>K. argentea</i>	Cruz <i>et al.</i> , 1998b

Estrutura		Espécie	Referência
	<p>7-hidroxi-8-(3-metil-1-oxobutil)-4-s-butil-6,6'-dimetilpirano (2',3':5,6)-cumarina R s-butil</p> <p><math>R'</math> </p> <p>7-hidroxi-8-(2-metil-1-oxobutil)-4-s-butil-6,6'-dimetilpirano (2',3':5,6)-cumarina R s-butil</p> <p><math>R'</math> </p> <p>7-hidroxi-8-(2-metil-1-oxobutil)-4-n-propil-6,6'-dimetilpirano (2',3':5,6)-cumarina R n-propil</p> <p><math>R'</math> </p>	<p><i>K. lathrophyton</i></p>	<p>Cruz <i>et al.</i>, 2001</p>
	<p>5-hidroxi-6-(2-metil-1-oxobutil)-4-fenil-6',6'-dimetilpirano (2',3':7,8)-cumarina</p> <p>R enil</p> <p><math>R'</math> </p> <p>5-hidroxi-6-(2-metil-1-oxobutil)-4-n-propil-6',6'-dimetilpirano (2',3':7,8)-cumarina</p> <p>R n-propil</p> <p><math>R'</math> </p>		
  	<p>4-(1-metilpropil)-5,7-dihidroxi-8-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-6-(3-metilbut-2-enil)-cromen-2-ona</p> <p>9-(1-metilpropil)-4-hidroxi-5-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,3-dihidrofuro[2,3-f]cromen-7-ona</p> <p>5,7-dihidroxi-8-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-6-(3-metilbut-2-enil)-4-fenil-cromen-2-ona</p>	<p><i>K. albopunctata</i></p>	<p>Scio <i>et al.</i>; 2003</p>

## REFERÊNCIAS

- Antonaccio, L.D.; Silva, L.G.F.; Corrêa, D. de B.; Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T. A química das gutíferas brasileiras III – Euxantomas de *Kielmeyera excelsa*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 37: 229-230, 1965.
- Bennett, G.J. & Lee H.H. Review article number 43 - Xanthenes from Guttiferae. *Phytochemistry* 28: 967-998, 1989.
- Buckheit, R.W.; Flakas-Boltz, V.; Decker, W.D.; Roberson, J.L.; Stup, T.L.; Pyle, C.A.; White, E.L.; McMahon, J.B.; Boyd, M.R.; Bader, J.P.; Nickell, D.J.; Barth, H.; Antonicci, T.K. Comparative anti-HIV evaluation of diverse HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitor-resistant virus isolates demonstrates the existence of distinct phenotypic subgroups. *Antiviral Res.* 26: 117-132, 1995.
- Cao, S.G.; Sim, K.Y.; Goh, S.H.; Xue, F.; Mak, T.C.W. Gracilipene: a heterocyclic sec-trisnor-oleano from *Calophyllum gracilipes* (Guttiferae). *Tetrahedron Letters* 38: 4783-4786, 1997.
- Castelão Jr, J.F.; Gottlieb, O.R.; Lima, R.A.de; Mesquita, A.A.L. Xantholignoids from *Kielmeyera* and *Carapa* species – <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of xanthenes. *Phytochemistry* 16: 735-740, 1977.
- Chen, Y.F.; Tsai, H.Y.; Wu, T.S. Antiinflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens*. *Planta Med.* 61: 2-8, 1995.
- Corrêa, D. de B.; Silva, L.G.F.; Gottlieb, O.R.; Gonçalves, S.J. Quinone and xanthone constituents of *Kielmeyera rupestris*. *Phytochemistry* 9: 447-451, 1970.
- Cortez, D.A.G.; Young, M.C.M.; Marston, A.; Wolfender, J.L.; Hostettmann, K. Xanthenes triterpenes and a biphenyl from *Kielmeyera coriacea*. *Phytochemistry* 47: 1367-1374, 1998.
- Crombie, L.; Games, D.E.; Haskins, N.J.; Reed, G.F. Identification of new *Mammea* coumarins: four 7,8-annulated relatives of the *Mammea* coumarins A/AA-A/AB, B/AB, and two of the acyl family, B/AA (isomammein) and B/AB. *Tetrahedron Letters* 46: 3979-3982, 1970.
- Cruz, F.G.; Silva-Neto, J.T.; Guedes, M.L.S. Xanthenes and coumarins from *Kielmeyera lathrophyton*. *J. Braz. Soc.* 12: 117-122, 2001.
- Cruz, F.G.; Moreira, L.M.; David, J.M.; Guedes, M.L.S.; Chávez, J.P. Coumarins from *Kielmeyera reticulata*. *Phytochemistry* 47: 1363-1366, 1998a.
- Cruz, F.G.; Santos, N.A.S.; David, J.M.; Guedes, M.L.S.; Chávez, J.P. Coumarins from *Kielmeyera elata*. *Phytochemistry* 48: 703-706, 1998b.
- Souza, C.P. de; Azevedo, M.L.L. de; Lopes, J.L.C.; Sarti, J.; Santos, D. dos; Lopes, J.N.C.; Vichnewski, W.; Nasi, A.M.T.T.; Leitão, H.D. Chemoprophylaxis of schistosomiasis molluscicidal activity of natural products - tests with adult snails and eggs. *An Acad Bras. Cienc.* 56: 333-338, 1984.
- Djerassi, C.; Eisenbraun, E.J.; Finnegan, R.A.; Gilbert, B. Naturally occurring oxygen heterocyclics - 7- The structure of mammein. *J. Org. Chem.* 25: 2164-2169, 1960.
- Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, ed. John Wiley & Sons, 1997, 467p.
- Duarte, A.P.; Corrêa, D. de B.; Silva, L.G.F.; Janot, S.; Gottlieb, O.R. A química das Guttíferas brasileiras. XVI – *Kielmeyera rupestris* n.sp. *An. Acad. Bras. Cienc.* 40: 307-311, 1968.
- Goh, S.H.; Jantan, I.; Waterman, P.G. Neoflavonoid and biflavonoid constituents of *Calophyllum inophylloide*. *J. Nat. Prod.* 55: 1415-1420, 1992.
- Gottlieb, O.R. & Magalhães, M.T. A química das gutíferas brasileiras XI. Sobre a biossíntese de aucuparinas e de xantonas. *An. Acad. Bras. Cienc.* 38: 339-441, 1966.
- Gottlieb, O.R. & Nagem, T.J. 2-hidroxy-3,4-dimethoxixanthenone from *Kielmeyera* species. *Rev. Latinoamer. Quím.* 8: 137-138, 1977.
- Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T.; Pereira, M.O. da S.; Mesquita, A.A.L.; Corrêa, D. de B.; Oliveira, G.G. de. The chemistry of Brazilian Guttiferae – V 2,3,4- and 1,3,5-tryoxygenated xanthenes from *Kielmeyera* species. *Tetrahedron* 24:1601-1610, 1968.
- Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T.; Stefani, G.M. The chemistry of brazilian Guttiferae – VI. 1,2,8-tryoxygenated xanthenes from *Kielmeyera petiolaris*. *Tetrahedron* 22: 1785-1788, 1966.
- Gottlieb, O.R.; Mesquita, A.A.L.; Silva, E.M. da; Melo, M.T. de. Xanthenes of *Kielmeyera ferruginea*. *Phytochemistry* 8: 665-666, 1969.
- Gramacho, R.S.; Nagem, T.J.; Oliveira, T.T.; Queiroz, M.W.L.R.; Neves, A.A.; Saddy, N. Phenylcoumarins from *Kielmeyera elata*. *Phytochemistry* 51: 579-581, 1999.
- Guilet, D.; Hélesbeux, J.J.; Séraphin, D.; Sévenet, T.; Richomme, P.; Bruneton, J. Novel cytotoxic 4-phenylfuranocoumarins from *Calophyllum dispar*. *J. Nat. Prod.* 64: 563-568, 2001.
- Guilet, D.; Morel, C.; Noyer, N.; Cornec, M.; Séraphin, D.; Wiart, C.; Hadi, A.H.A.; Sévenet, T.; Richomme, P.; Bruneton, J. Four new 4-phenylcoumarins from *Calophyllum dispar* isolation and hemisynthesis. *Heterocycles* 51: 67-76, 1999.
- Hammerski, D.; Beier, R.C.; Kneusel, R.E.; Matern, U.; Himmelspach, K. Accumulation of coumarins in elicitor-treated cell suspension cultures of *Ammi majus*. *Phytochemistry* 29: 1137-1142, 1990.
- Joly, A.B. Introdução à taxonomia vegetal, 10. ed. Companhia Editora Nacional, 1991, 777p.
- Ko, F.N.; Wu, T.S.; Liou, M.J.; Huang, T.F.; Teng, C.M. Inhibition of platelet thromboxane formation and phosphoinositides breakdown by osthole from *Angelica pubescens*. *Thromb Haemostasis* 62: 996-999, 1989.
- Kofinas, C.; Chinou, I.; Loukis, A.; Harvala, C.; Maillard, M.; Hostettmann, K. Flavonoids and bioactive coumarins of *Tordylium apulum*. *Phytochemistry* 48: 637-641, 1998.
- Kosuge, T.; Yokata, M.; Sugiyama, K.; Yamamoto, T.; Mure, T.; Yamazawa, H. Studies on bioactive substances in crude drugs used for arthritic diseases in traditional chinese medicine - 2- Isolation and identification of antiinflammatory and analgesic principle from the root of *Angelica pubescens* Maxim. *Chem. Pharm. Bull.* 33: 5351-5354, 1985.
- Lemlich, J.; Havelund, S.; Thastrup, O. Dihydrofurocoumarin glucosides from *Angelica archangelica* and *Angelica silvestris*. *Phytochemistry* 22: 553-555, 1983.
- Lopes, J.L.C.; Lopes, J.N.C.; Gilbert, B.; Bonini, S.E. Osajaxanthenone from *Kielmeyera coriacea*. *Phytochemistry* 16: 1101, 1977.
- McKee, T.C.; Fuller, R.W.; Covington, C.D.; Cardellina II, J.H.; Gulakowski, R.J.; Krepps, B.L.; McMahon, J.B.; Boyd, M.R. New pyranocoumarins isolated from *Calophyllum lanigerum* and *Calophyllum teysmannii*. *J. Nat. Prod.* 59: 754-758, 1996.
- McKee, T.C.; Covington, C.D.; Fuller, R.W.; Bokesch, H.R.; Young, S.; Cardellina II, J.H.; Kadushin, M.R.; Soejarto, D.D.; Stevens, P.F.; Cragg, G.M.; Boyd, M.R. Pyranocoumarins from tropical species of the genus *Calophyllum*: A chemotaxonomic study of extracts in the National Cancer Institute Collection. *J. Nat. Prod.* 61: 1252-1256, 1998.
- Morris, M.P. & Pagan, C. The isolation of the toxic principles of mamey. *J. Am. Chem. Soc.* 75: 1489, 1953.
- Nagem, T.J. & Silva, M.A. Xanthenes and phenylcoumarins from *Kielmeyera pumila*. *Phytochemistry* 27: 2961-2962, 1988.
- Oliveira, G.G. de; Mesquita, A.A.L.; Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T. A química das gutíferas brasileiras XVI – Novas xantonas de *Kielmeyera speciosa*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 40:29-31, 1968.
- Oliveira, G.G. de; Mesquita, A.A.L.; Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T. A química das gutíferas brasileiras VIII – Constituintes xantônicos de *Kielmeyera speciosa*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 38:421-423, 1966.
- Pimenta, A.; Mesquita, A.A.L.; Camey, M.; Gottlieb, O.R.; Magalhães, T. A química das Guttiferae brasileiras I. Constituintes xantônicos de *Kielmeyera coriacea*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 36: 39-41, 1964.
- Pinto, M.M. de M.; Mesquita, A.A.L.; Gottlieb, O.R. Xantholignoids from *Kielmeyera coriacea*. *Phytochemistry* 26: 2045-2048, 1987.
- Scio, E.; Ribeiro, A.; Alves, T.M.A.; Romanha, A.J.; Shin, Y.G.; Cordell, G.A.; Zani, C.L. New bioactive coumarins from *Kielmeyera albopunctata*. *J. Nat. Prod.* 66: 634-637, 2003.
- Silva, L.G.F.; Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T. A química das gutíferas brasileiras XV – Constituintes da *Kielmeyera rosea*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 40: 155-156, 1968.
- Stanjek, V.; Piel, J.; Boland, W. Biosynthesis of furanocoumarins: mevalonate-independent prenylation of umbelliferone in *Apium graveolens* (Apiaceae). *Phytochemistry* 50: 1141-1145, 1999.

Endereço para correspondência  
Juiz de Fora, MG - CEP 36036-330  
elita.scio@ufjf.edu.br