

José L. Mola, Elis Regina de Araujo e Gouvan C. de Magalhães*

Departamento de Química - Universidade de Brasília - 70 910-900 - Brasília - DF

Recebido em 3/7/96; aceito em 12/2/97

SOLASODINE FROM *SOLANUM* SPECIES OF THE FEDERAL DISTRICT. An isolation method of the steroidal alkaloid solasodine was applied to the fruits of seven species of the *Solanum* genus from the Federal District. Two of these species show promising yields. The purity of the isolated alkaloid allows it to be transformed into an intermediate for steroidal drugs production, 16-desihidropregnenolona, and to the lactone vespertiline.

Keywords: solasodine; alkaloids; steroids.

INTRODUÇÃO

Os compostos esteroidais apresentam múltiplas variações estruturais. Suas propriedades farmacológicas foram profundamente estudadas e constituem, em nossos dias, um poderoso recurso que encontra aplicações tanto em medicina humana como veterinária. A produção comercial dessas drogas tem tido, fundamentalmente, como matéria prima, a diosgenina, uma sapogenina esteroidal, presente na forma de glicosídeo em várias plantas, e em alta concentração nas dioscoreas¹. A disponibilidade, no mercado, desta matéria prima vem apresentando, no entanto, dificuldades crescentes e, por isto, foi necessário encontrar outras fontes capazes de substituir a diosgenina. O conhecimento de que o alcaloide esteroidal solasodina, análogo nitrogenado da diosgenina, pode, igualmente a esta, ser convertido no acetato de 16-desihidropregnenolona² despertou, há algum tempo, o interesse em encontrar plantas com alto conteúdo deste alcaloide^{3,4,5}, interesse que ainda se mantém vigente⁶ (Fig. 1).

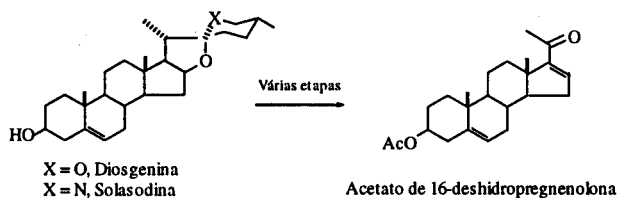


Figura 1

Tanto o colesterol como o β -sitosterol têm sido ultimamente transformados, por via microbiológica, em compostos que permitem preparar diuréticos e anticoncepcionais. Estas transformações são tão convenientes que a diosgenina deixou de ser a fonte preferencial, de matéria prima, para essas drogas. No entanto, os anticoncepcionais constituem apenas 5% da produção mundial de esteroides. Progestinas e corticosteroides para tratamento de artrites, inflamações da pele, etc, que representam o grosso da produção mundial de drogas esteroidais, continuam, no entanto, a ser mais facilmente acessíveis a partir da 16-desihidropregnenolona obtida da degradação da diosgenina ou solasodina⁴. Por outro lado, a estrutura da 16-desihidropregnenolona, por possuir a cadeia acetilica em C₁₇, facilita sua transformação em acetato de desihidroepiandrosterona^{7,8} (Fig.2), material de partida para a produção de andrógenos.

É importante salientar que países como a antiga URSS e

Hungria, durante anos, utilizaram a solasodina, extraída do *Solanum laciniatum* como única fonte de produção de progesterona e cortisona^{4,9}.

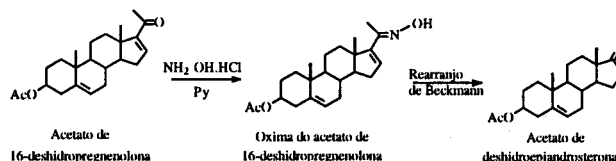


Figura 2

Com frequência, existem marcadas diferenças entre o conteúdo de alcaloide no material vegetal e o que pode realmente ser isolado do mesmo com qualidade conveniente para sua degradação química até a 16-desihidropregnenolona. Submetemos os frutos de sete espécies de solanos, encontrados no DF, a uma técnica de purificação e isolamento, aperfeiçoada no nosso laboratório, que permitiu tirar conclusões quanto à quantidade comprovada de solasodina nos materiais estudados. Este método de extração é especialmente conveniente por permitir o isolamento de solasodina livre do dieno que se forma no processo de hidrólise dos glicosídeos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados alcançados com o estudo químico dos frutos de sete espécies de solanos encontrados no DF, aparecem na tabela a seguir.

Duas espécies de solanos mostraram-se adequadas à exploração comercial, tendo em vista que apresentaram um conteúdo de solasodina maior do que 1%¹⁷: *Solanum incarceratum* e *Solanum viarum*. Seria recomendável cultivá-las em áreas maiores e constatar outros parâmetros: possível rendimento por hectare, resistência a pragas e enfermidades, etc. O *Solanum lycocarpum* apresenta um rendimento de solasodina inferior a 1%, mas pode ter interesse comercial devido ao tamanho dos seus frutos (encontramos frutos com até 1 kg de peso) e por ser planta nativa do cerrado.

O método de extração da solasodina, dos frutos de plantas do gênero *Solanum*, por nós desenvolvido, é econômico e mostrou-se possível de ser utilizado em quantidades industriais. Ele permite obter solasodina com qualidade adequada para enfrentar transformações posteriores. Os parâmetros exigidos, para estes fins, são um mínimo de pureza de 95% e conteúdo máximo de 3% do dieno que é sempre produzido como artefato da hidrólise¹⁸.

Solanum lycocarpum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|-------|------|-----------|-----------------------|
| 07.09.94 | 243,10 | 2,5 | 1,70 | 0,69 | | |
| 07.10.94 | 220,15 | 3,4 | 1,54 | 0,70 | | |
| 07.10.94 | 440,30 | 7,8 | 2,99 | 0,68 | | |
| 12.11.94 | 229,65 | 0,9 | 0,58 | 0,25 | | |
| 07.12.94 | 101,08 | 1,68 | 0,92 | 0,91 | 0,64 | 0,26 ^{10,11} |

Solanum incarceratum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|-------|------|-----------|--------------|
| 10.03.95 | 54,14 | 2,48 | 0,89 | 1,65 | | |
| 07.04.95 | 133,1 | 6,74 | 2,36 | 1,77 | 1,71 | |

Solanum aculeatissimum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|-------|------|-----------|--------------------|
| 07.04.95 | 106,1 | 4,47 | 0,95 | 0,89 | | 2,80 ¹² |

Solanum viarum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|-------|------|-----------|---------------------------------------|
| 22.02.95 | 37,30 | 1,25 | 0,81 | 2,17 | | |
| 07.04.95 | 68,5 | 2,40 | 1,63 | 2,38 | | |
| 25.04.95 | 88,16 | 3,56 | 2,49 | 2,82 | 2,46 | 5,4 ¹³ ; 1,2 ¹⁴ |

Solanum grandiflorum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|-------|------|-----------|--------------------|
| 04.11.94 | 222,5 | 2,80 | 1,37 | 0,62 | | 0,15 ¹⁰ |

Solanum gemellum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|---------|----|-----------|--------------|
| 26.06.95 | 98 | 2,31 | mistura | ≅1 | | |

Solanum asperum

| Data | BS (g) | Ppt (g) | S (g) | % | Média (%) | Literatura % |
|----------|--------|---------|---------|---|-----------|--------------------|
| 20.11.95 | 76,57 | 0,54 | mistura | | | 0,42 ¹⁶ |

S = solasodina, BS = base seca, Ppt = precipitado, Literatura = dados obtidos da literatura.

PARTE EXPERIMENTAL

Foram coletados frutos de sete espécies de solanos do Distrito Federal, identificados pela professora Carolyn Elionore Barnes Proença e por sua aluna de Mestrado Suelma Ribeiro Silva, do Departamento de Botânica da Universidade de Brasília.

Método de purificação e isolamento de solasodina

As operações estão referidas a uma quantidade, 200g, de pó vegetal seco em estufa a 60°.

O pó vegetal, seco, é extraído com etanol 95° em soxhlet. O extrato alcoólico é concentrado sob vácuo até 66 mL e a ele é adicionado um volume igual de HCl 0,5 M. A mistura anterior é lavada com 3x15 mL de tolueno a temperatura de 65°C. Uma solução de NaOH 6M é adicionada à mistura quente (65°), até alcançar pH=10. O líquido é esfriado até 15°C e é deixado em repouso por 30'. Assim, é obtido um precipitado (glicosídeos crus) que é separado por centrifugação, a 3.000 RPM. O precipitado, glicosídeos, é hidrolisado por refluxo em uma solução de 15 mL de EtOH 95° e 15 mL de HCl 3,0 M, para cada 1,0 g de sólidos. Uma solução de NaOH 6M é adicionada à mistura, ainda quente, até alcançar pH 10. A mistura é esfriada a 15°C e deixada permanecer em repouso por 30'. O precipitado produzido (precipitado primário) é separado por filtração a vácuo, é seco a 70°C e pulverizado. O pó é refluxado, durante 20', em tolueno (10 mL para 1,0g) e filtrado a quente. A solução, de tolueno, é esfriada a 5-8°C e o alcaloide cristalizado é separado por filtração a vácuo e lavado com tolueno frio (0 a 5°C).

O produto puro, obtido das espécies 1 a 5, apresentou PF na faixa de 199-201°C e foi submetido a análises espectroscópicas

de IV, RMN de ¹H e EM que se mostraram idênticas às da literatura. As espécies 6 e 7 apresentaram-se como sendo uma mistura de alcaloides de difícil separação, mas foi possível identificar um deles como sendo a solasodina.

As mostras de solasodina obtidas também foram submetidas a duas técnicas de degradação química, descritas na literatura, na produção de 16-deshidropregnenolona¹⁹ e na produção de 3,16-dihidroxi-5-bisnorcolênico 22→16 lactona (vespertilina)^{20,21}.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPDF e ao RHAÉ pelo apoio financeiro.

REFERENCIAS

- Jaggi, R. K.; Kapoor, V. K.; *Indian Drugs* 1992, 29, 191.
- Sato, Y.; Ikekawa, N.; Mosettig, E.; *J. Org. Chem.* 1959, 24, 893.
- Schreiber, K.; In *The Alkaloids, Vol. X*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press; New York-London 1968.
- Mann, J. D.; *Advances in Agronomy* 1978, 30, 207.
- Ripperger, H.; Schreiber, K.; In *The Alkaloids, Vol. XIX*; Rodrigo R. G. A. Ed.; Academic Press; New York-London, 1981.
- Jaggi, R. K.; Kapoor, V. K.; *J. of Scientific & Industrial Research* 1994, 53, 34.
- Rosenkranz, G.; Mancera, O.; Sondheimer, F.; Djerassi C.; *J. Org. Chem.* 1994, 21, 520.

8. Fried, J.; Edwards, J. A.; *Organic Reactions in Steroid Chemistry* **1972**, *21*, 520.
9. Verbist, J. F.; Monnet, R.; *Plantes médicinales et phytothérapie* **1977**, *tome XI, n° 1*, 40.
10. Montidome, M.; Leekning, M. E.; Gottlieb, O. R.; *Anais Acad. bras. Ci.* **1970**, *42 (suplemento)*, 375.
11. Kerber, V. A.; Miguel, O. G.; Moreira, E. A.; Gomes, E. C.; Weiss, F. A.; Vieira, R. F.; *Rev. Bras. Farm.* **1993**, *74*, 77.
12. Kadkade, P.G.; Rolz, C.; *Lloydia* **1977**, *40*, 217.
13. Maiti, P. C.; Mookerjea, S.; Mathew, R.; *J. Pharm. Sci.* **1965**, *14*, 1828.
14. Telek, L.; *Plant Med.* **1979**, *37*, 92.
15. Barbosa-Filho, J. M.; Agra, M. F.; Oliveira, R. A. G.; Paulo, M. Q.; Trolin, G.; Cunha, E. V. L.; Ataíde, J. R.; Bhattacharyya, J.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1991**, *86*, 189.
16. Bhattacharyya, J.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *47*, 1059.
17. Kaul, B. L.; Zutshi, U.; In *Cultivation and Utilization of Medicinal Plants*; Atal, C. K.; Kapur, B. M., ED.; CSIR; New Delhi, 1982.
18. Mola, J.; Coll, F.; Fuentes, V.; Granada, M.; Espinosa, J.; Ferrer, A.; Alonso, E.; *Rev. Cubana Quim.* **1989**, *5*, 65.
19. Suvorov, N. N.; Morozovkaia, L. M.; *Revista de Quimica General* **1960**, *XXX*, 2062.
20. Sato, Y.; Latham, H. G.; Mosettig, E.; *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1496.
21. Sato, Y.; Ikekawa, N.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5058.