

Metabólitos derivados da dibromotirosina das esponjas *Aplysina fulva*, *A. conulosa* (sp. n.) e *A. fistularis*

Fabio R. Pereira¹ (PG), Suzi O. Marques¹ (IC), Andréa M. Nascimento¹ (PD), Renata C. Gandolfi¹ (IC), Eduardo Hajdu² (PQ), Solange Peixinho³ (PQ), Marcio R. Custódio⁴ (PQ) e Roberto G. S. Berlinck^{1*} (PQ).

¹Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil, ²Museu Nacional, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Quinta da Boa Vista, s/n, 20940-040, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, ³Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, ⁴Departamento de Fisiologia - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. Rua do Matão - Travessa 14 - n. 321. Cidade Universitária. Email: rgsberlinck@iqsc.usp.br

Palavras Chave: esponja, Verongida, dibromotirosina.

Introdução

Esponjas marinhas pertencentes à Ordem Verongida constituem a mais rica fonte de metabólitos bromados da natureza,¹ sendo estes compostos considerados marcadores quimiotaxonômicos para esponjas pertencentes à esta Ordem.

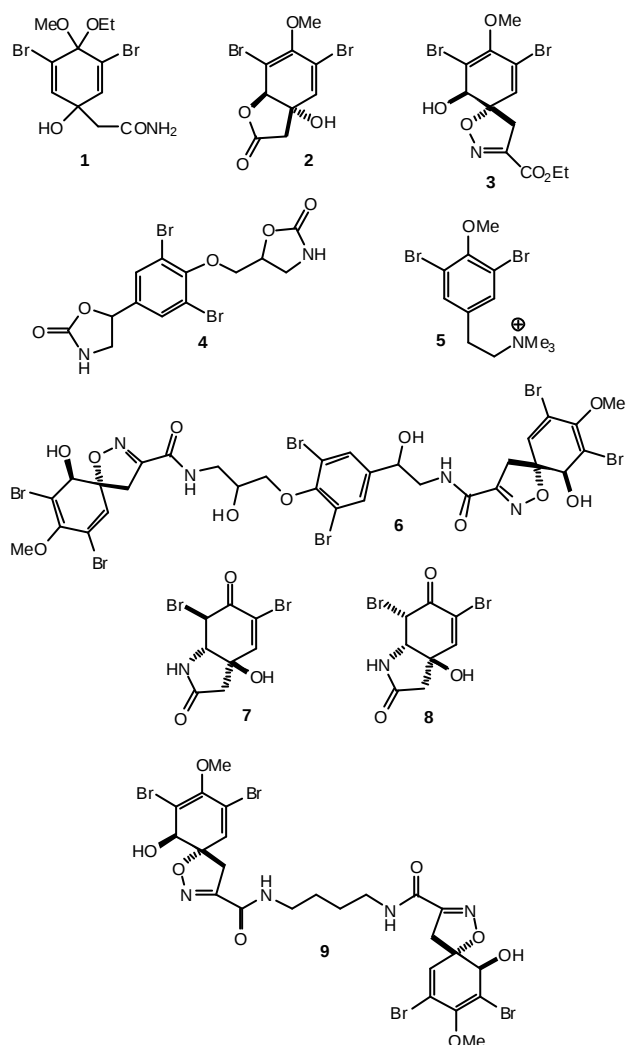
Dando continuidade aos nossos estudos de isolamento de metabólitos derivados da dibromotirosina de esponjas da ordem Verongida oriundas do litoral brasileiro, demos continuidade ao estudo químico da esponja *Aplysina fulva*. Amostras desta espécie coletadas em Salvador (BA) e em Arraial do Cabo (RJ) foram anteriormente estudadas pelo nosso grupo, e forneceram diferentes derivados da dibromotirosina.² Neste trabalho, apresentamos os resultados parciais da investigação química desta esponja re-coletada em Angra dos Reis (RJ) e em São Sebastião (SP). Novos espécimes desta esponja também foram coletados no mangue de Jiribatuba (BA) e os resultados parciais da investigação química destes espécimes também são aqui apresentados. Paralelamente realizamos o estudo químico da esponja *Aplysina conulosa* (sp. n.) e apresentamos também os resultados parciais da investigação química da esponja *Aplysina fistularis*, ambas coletadas na Baía de Todos os Santos (Salvador, BA).

Resultados e Discussão

Espécimes da esponja *A. fulva* coletados no mangue de Jiribatuba foram imediatamente congelados após coleta. Espécimes desta mesma espécie coletados em Angra dos Reis foram imediatamente preservados em acetona. Espécimes de *A. fulva* coletados em São Sebastião foram imediatamente preservados em EtOH. As esponjas *A. fistularis* e *A. conulosa* coletadas na Baía de Todos os Santos foram imediatamente congeladas após a coleta. Todas as esponjas foram submetidas ao mesmo procedimento de extração: as esponjas preservadas em solventes

foram separadas do solvente e trituradas em MeOH. As esponjas congeladas foram liofilizadas até a completa remoção de água e posteriormente trituradas em MeOH. Os solventes de extração do material de cada coleta foi evaporado até se obter uma suspensão de 500 mL em H₂O a qual foi submetida à partição líquido-líquido com AcOEt. O extrato AcOEt de cada amostra coletada separadamente foi submetido a uma série de cromatografias em coluna de sílica-gel (em geral com gradientes de MeOH em CH₂Cl₂, ou gradiente de acetona em CH₂Cl₂, ou ainda gradiente de MeCN em CH₂Cl₂), e as frações contendo derivados da dibromotirosina (detectados por CCD em 254 nm) foram purificados por HPLC (em coluna de fase reversa C18, utilizando diferentes proporções de MeOH-H₂O ou MeCN-H₂O, ou ainda em coluna de sílica gel derivatizada com grupos fenila, com as mesmas misturas de eluentes).

O fracionamento cromatográfico da esponja *A. conulosa*, espécie nova (descrição em andamento), forneceu ao metabólitos já conhecidos **1**, **2** (aeroplisinina-2), o artefato de isolamento **3**, **4** e **5**. O fracionamento cromatográfico (ainda em andamento) preliminar da esponja *A. fistularis* forneceu o metabólito **5**. O extrato bruto da esponja *A. fulva* coletada no mangue de Jiribatuba forneceu a fistularina-3 (**6**) e outros metabólitos que estão sendo atualmente identificados. Já a amostra de *A. fulva* coletada em Angra dos Reis forneceu até o momento (fracionamento em andamento) mistura de diastereoisômeros cavernicolina-1 (**7**) e cavernicolina-2 (**8**) enquanto que a mesma esponja coletada em São Sebastião forneceu, também até o momento presente, a aerotionina (**9**). Todos os compostos foram identificados por análise de seus dados de RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY, HMQC, HMBC, NOESY, infravermelho, ultravioleta e espectrometria de massas, bem como por comparação com dados da literatura.



Apesar de todos os compostos isolados já terem sido anteriormente identificados em outras esponjas, cabe assinalar que a aeroplisinina-2 foi isolada anteriormente uma única vez, a partir da esponja *A. aerophoba*.³ Já o artefato de condensação com EtOH **3** provém do ácido correspondente, o qual foi anteriormente isolado também uma única vez a partir da esponja *Pseudoceratina* sp.⁴ A bis-oxazolidinona **4** foi isolada diversas vezes de esponjas da Ordem Verongida, recentemente tendo sido pela primeira vez isolada de uma ascídia (*Clavelina oblonga*).⁵ O sal de amônio **5** foi anteriormente isolado das esponjas *Verongula* sp. e *V. gigantea*.⁶ Por sua vez, a fistularina-3 (**6**) foi isolada de diversas esponjas da Ordem Verongida, inclusive recentemente a partir da esponja *A. cauliformis* pelo nosso grupo.^{7,8} Os dois epímeros da cavernicolina **7** e **8** foram isolados também uma única vez a partir da esponja *A. cavernicola*.⁹ Por fim a aeroplisinina (**9**) foi um dos primeiros metabólitos tetrabromados isolados de esponjas da Ordem Verongida, tendo sido reportada primeiramente a partir das esponjas *Verongia* (= *Aplysina*) *aerophoba* e *V. thiona*,^{10,11} e posteriormente

de várias outras esponjas da Ordem Verongida,¹² mas nunca de *A. fulva*. A ocorrência de metabólitos isolados anteriormente apenas uma única vez em esponjas brasileiras da Ordem Verongida indica que estes animais apresentam um perfil de metabolismo secundário bastante homogêneo, praticamente em todos os oceanos, confirmando hipóteses de que derivados da dibromotirosina são recorrentes e marcadores quimiotaxonômicos em esponjas da Ordem Verongida.

Agradecimentos

Os autores são agradecidos ao CEBIMar-USP pelo apoio logístico nas coletas em São Sebastião, à American Society of Pharmacognosy Foundation e FAPESP pelo apoio financeiro (01/03095-5) e bolsas concedidas à S.O.M., A.M.N., ao CNPq pelas bolsas outorgadas à F.R.P. e R.C.G.

¹ Gribble, G.W., *Chemosphere*, **2003**, 52, 289-297.

² Berlinck, R.G.S., Hajdu, E., da Rocha, R.M., de Oliveira, J.H.H.L., Hernandez, I.L.C., Seleglim, M.H.R., Granato, A.C., de Almeida, E.V.R., Nunez, C.V., Muricy, G., Peixinho, S., Pessoa, C., Moraes, M.O., Cavalcanti, B.C., Nascimento, G.G.F., Thiemann, O., Silva, M., Souza, A.O., Silva, C.L., Minarini, P.R.R., *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 510-522.

³ Minale, L., Sodano, G., Chan, W.R., Chen, A.M., *Chem. Comm.*, **1972**, 674-675.

⁴ Aiello, A., Fattorusso, E., Menna, M., Pansini, M., *Biochem. Syst. Ecol.*, **1995**, 23, 377-381.

⁵ Kossuga, M. H., MacMillan, J. B., Rogers, E. W., Molinski, T. F., Nascimento, G. G. F., Rocha, R. M and Berlinck, R. G. S., *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 1879-1881.

⁶ Granato, A.C., Oliveira, J.H.H.L., Seleglim, M.H.R., Berlinck, R.G.S., Macedo, M.L., Ferreira, A.G., Rocha, R.M., Hajdu, E., Peixinho, S., Pessoa, C.O., Moraes, M.O., Cavalcanti, B.C., *Química Nova*, **2005**, 28, 192-198.

⁷ Rogers, E.W., Oliveira, M.F., Berlinck, R.G.S., König, G.M., Molinski, T.F., *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68, 891-896.

⁸ Oliveira, M.F., Oliveira, J.H.H.L., Galetti, F.C.S., Souza, A.O., Silva, C.L., Hajdu, E., Peixinho, S., Berlinck, R.G.S., *Planta Medica*, no prelo, 2006.

⁹ D'Ambrosio, M., Guerriero, A., Tranldi, P., Pietra, F., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4403-4406.

¹⁰ Moody, K., Thomson, R.H., Fattorusso, E., Minale, L., Sodano, G., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4403-4406.

¹¹ Fattorusso, E., Minale, L., Sodano, G., Moody, K., Thomson, R.H., *Chem. Comm.*, **1970**, 752-753.

¹² Faulkner, D.J., *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 1-48.