

Derivados Nitrogenados da Ascídia *Didemnum ligulum*

Miriam H. Kossuga¹ (PG), Maria Teresa P. Gambardella¹ (PQ), Rosana M. Rocha² (PQ), Roberto G. S. Berlinck^{1*} (PQ). Email: rgsberlinck@iqsc.usp.br

¹Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil,

²Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Centro Politécnico, Curitiba, PR.

Palavras Chave: ascídia, produtos naturais marinhos, *Didemnum ligulum*.

Introdução

Ascídias são um grupo de invertebrados exclusivamente marinhos, tipicamente bioprodutores de compostos nitrogenados.¹ Dentre estes, destacam-se uma enorme variedade de peptídeos, alcalóides e derivados nitrogenados. Nossos estudos anteriores com extratos bioativos de ascídias levou ao isolamento de purinas modificadas,² alcalóides indolo-maleimido-imidazólicos,³ alcalóides piridoacridínicos,⁴ bem como uma amina alifática e um derivado bis-oxazolidínico.⁵

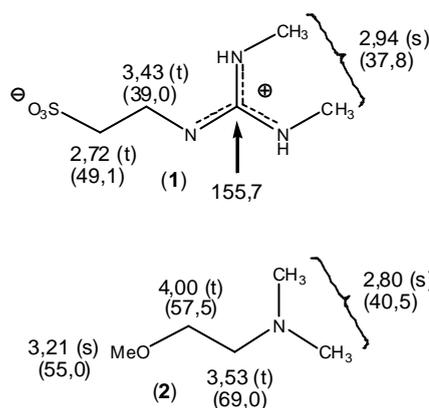
Durante screening farmacológico realizado com extratos de mais de 100 ascídias, observamos que o extrato bruto da ascídia *Didemnum ligulum* apresentou atividade antituberculose. O fracionamento cromatográfico deste extrato levou ao isolamento da asterubina (1), identificada por análise por difração de raios-X, e da *N,N*-dimetil-*O*-metiletanolamina (2), identificada pela análise de seus dados espectroscópicos.

Resultados e Discussão

A ascídia *D. ligulum* originária de São Sebastião (SP) foi extraída com MeOH, e o extrato MeOH evaporado até se obter uma suspensão aquosa a qual foi particionada com AcOEt. A fração AcOEt foi evaporada, seca e submetida à cromatografia em Sephadex LH20 (MeOH), a partir da qual a fração contendo compostos nitrogenados (Dragendorff) foi separada por cromatografia flash em coluna de fase reversa C₈ (gradiente de MeOH em H₂O). A primeira fração obtida cristalizou, e o sobrenadante foi purificado por HPLC em coluna fenila (MeOH-H₂O 7:3). O composto cristalino mostrou ser a asterubina (1), enquanto que o produto purificado por HPLC mostrou ser o composto 2.

A asterubina (1) foi identificada por análise por difração em raios-X de cristais formados em MeOH-d₄ dentro de tubo de RMN. Posteriormente obtivemos seus dados de RMN-¹H, RMN-¹³C e HMQC que possibilitou a atribuição dos sinais de ¹Hs e ¹³Cs, ainda não reportada na literatura (Figura 1). A análise por espectrometria de massas da asterubina também confirmou a presença do grupo ácido sulfônico. Já a *N,N*-dimetil-*O*-metiletanolamina (2) teve sua estrutura determinada pela análise de seus dados espectroscópicos, incluindo RMN-¹H, RMN-¹³C (BBD

e DEPT), HSQC (Figura 1) e espectrometria de massas (FAB), cujo espectro apresentou pico de íon quase molecular [M+H]⁺ intenso em *m/z* 104, compatível com a fórmula C₅H₁₄NO.



A asterubina já havia sido isolada anteriormente de estrela do mar (*Asteria Rubens*),^{6a} e mais recentemente da esponja *Phoriospongia* sp.,⁷ mas nunca de uma ascídia. Tal fato pode indicar que a ocorrência de compostos estruturalmente relacionados pode ser ampla, inclusive em organismos com pouca relação filogenética.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CEBIMar-USP pelo apoio logístico e ajuda nas coletas realizadas, à FAPESP pelo apoio financeiro (01/03095-5) e à CAPES pela bolsa de doutorado à M.H.K.

¹(a) Davidson, B. S., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1771-1791; (b) Ding, Q.; Chichak, K.; Lown, J. W., *Curr. Med. Chem.*, **1999**, *6*, 1-27 (c) Selvi, S. T.; Mohan, P. S., *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **1999**, *38B*, 1118-1120. (d) Groundwater, P. W.; Munawar, M. A., *Advan. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *70*, 89-161.

²Lindsay, B., Almeida, A.M.P., Smith, C., Rocha, R.M., Berlinck, R.G.S.; Ireland, C.M., *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 1573-1575.

³Berlinck, R.G.S., Britton, R., Piers, E., Lim, L., Roberge, M., Rocha, R.M. and Andersen, R.J., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9850-9856.

⁴Torres, Y.R., Bugni, T.S., Berlinck, R.G.S., Ireland, C.M., Magalhães, A., Ferreira, A.G., Rocha, R.M., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5429-5432.

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

⁶(a) Ackermann, D., *Z. physiol. Chem.*, **1935**, *232*, 206-12; (b) Ackermann, D., *Verh. physik.-med. Ges. Wurzburg*, **1936**, *59*, 73.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁷Professor Robert Capon, The University of Queensland,
comunicação pessoal.