Dicetopiperazinas isoladas do fungo endofítico *Penicillium crustosum*.

Warley de S. Borges[1] (PG), Noemi J. Vieira[1] (PG), Rosa Durán-Patrón[2] (PQ), Isidro Gonzalez Collado[2] (PQ), Carlos H. T. P. da Silva[1] (PQ), Mônica T. Pupo[1] (PQ)* mtpupo@fcfrp.usp.br

1 Universidade de São Paulo, Avenida do Café s/n. 14040-903 – Ribeirão Preto – SP – Brasil.
2 Universidad de Cádiz, 11510 Puerto Real – Cádiz - España.

Palavras Chave: *O-preniltirosil-dicetopiperazinas, fungo endofítico, Penicillium crustosum, modelagem molecular.*

Introdução

Dicetopiperazinas são metabólitos secundários comumente produzidos por fungos.[1] Normalmente estes compostos apresentam diversas atividades biológicas, tais como: antibiótica, antitumoral e imunossupressora.[2] Do fungo endofítico *Penicillium crustosum* (VR4), isolado de folhas de *Viguiera robusta*, foram isolados três dicetopiperazinas (**1**-**3**), sendo uma inédita na literatura (**3**). Este trabalho descreve a elucidação estrutural e análise conformacional destes compostos.

Resultados e Discussão

Durante um processo de biotransformação do composto 1-tetralona (figura 1) o fungo *P. crustosum* produziu três dicetopiperazinas (figura 2). O mesmo fungo quando cultivado sem adição do substrato não produziu tais compostos.

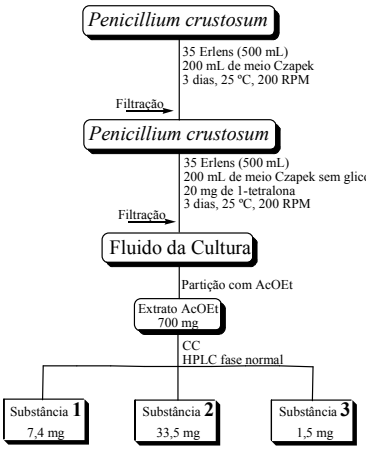

Figura 1. Esquema representativo do cultivo do fungo *P. crustosum* e obtenção das dicetopiperazinas.

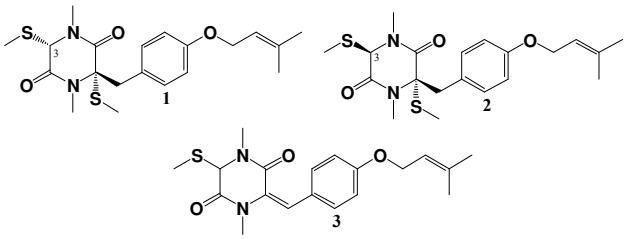

Figura 2. Dicetopiperazinas isoladas do fungo *P. crustosum*.

Interessantemente, o mesmo fungo quando cultivado na presença de 10 % do composto ácido clorogênico produziu as dicetopiperazinas **1** e **2** que foram identificadas por comparação via HPLC com os padrões previamente isolados.
O espectro de RMN ^{1}H de **1** e **2** mostrou que o sinal referente ao grupamento -SCH_3 ligado a C3 está mais blindado no composto **2** sugerindo uma relação *cis* com o grupamento *O*-preniltirosil adotando uma conformação dobrada, estabilizada pela interação CH/π. Esta conformação foi confirmada por experimentos de n.O.e. irradiando-se os hidrogênios do grupamento -SCH_3, o que levou ao aumento de intensidade dos sinais dos hidrogênios aromáticos. Os compostos **1** e **2** foram submetidos a análise conformacional usando o software Spartan '06 1.1.2. Dois confôrmeros de baixa energia, um extendido (A) e um dobrado (B), foram obtidos para o composto **2** já para o composto **1** a conformação extendida foi a preferencial (C) (figura 3).

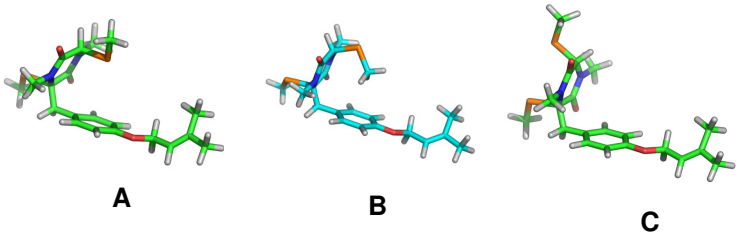

Figura 3. Análise conformacional das substâncias **1** (**C**) e **2** (**A** e **B**)

Conclusões

A associação de técnicas de RMN ^{1}H, n.O.e. e modelagem molecular permitiu a proposição da conformação dobrada para **2**, possível pela estabilização via interação CH/π. É interessante destacar que as dicetopiperazinas só foram produzidas por *P. crustosum* em experimentos de biotransformação da 1-tetralona (**1-3**) e ácido clorogênico (**1-2**). Portanto, estes compostos podem estar relacionados a uma resposta de defesa do fungo frente a um fator de estresse (substâncias químicas adicionadas ao meio).

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq

[1] Laws, I.; Mantle, P. G. *Phytochemistry* **1985**, *4*, 1395.

[2] Ameur, R. M. B.; Mellouli, L.; Chabchoub, F.; Fotso, S.; Bejar, S.;

Chem. Nat. Compd. **2004**, *40*, 510.