

Isolamento de novos alcalóides indólicos contendo grupo nitro, obtidos a partir de uma linhagem marinha de *P. citrinum*.

Eli F. Pimenta¹ (PG)*, D. E. Williams² (PQ), R. J. Andersen² (PQ), Mirna H. R. Selegim³ (PQ), Roberto G. S. Berlinck¹ (PQ). e-mail: eliferp@iqsc.usp.br

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

²Departments of Chemistry and Earth & Ocean Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, V6T 1Z1 Canada, ³Departamento de Ecologia e Biologia Evolutiva, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP.

Palavras Chave: Microrganismos marinhos, alcalóides indólicos, nitro, *Penicillium*.

Introdução

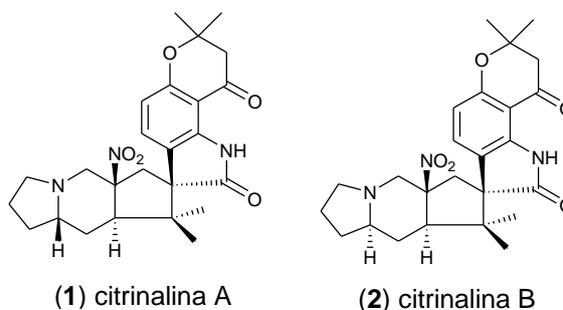
Desde sua descoberta no início do século XIX, os alcalóides têm demonstrado apresentar várias atividades biológicas contra várias doenças. Dentre outros podemos citar a vimblastina¹ e a colchicina² que são fármacos utilizados em tratamento de câncer. Compostos que possuem um grupo nitro também costumam ser biologicamente ativos. Dentre os fármacos que possuem um grupo nitro podemos citar o antimicrobiano cloranfenicol; a ranitidina que é utilizada no tratamento de úlcera, e a nimesulida que possui efeito antiinflamatório. Portanto, estas classes de compostos são de grande importância para a indústria farmacêutica. Recentemente em nosso trabalho uma espécie de *P. citrinum* isolada de uma alga *Caulerpa* sp., produziu interessantes e raros metabólitos secundários. São os dois novos alcalóides indólicos **1** e **2**, no entanto, estes são produzidos biologicamente por *P. citrinum* como compostos minoritários. Tendo em vista a necessidade de se isolar maior quantidade de tais compostos, foi realizada uma otimização para uma melhor produção destes por parte de *P. citrinum*. Para tal processo foi utilizado um Planejamento Fatorial Fracionário (FFD).

Resultados e Discussão

O procedimento de otimização para melhor produção do alcalóide foi realizado utilizando um FFD, com as seguintes variáveis: [sais], [nutrientes], tempo de incubação, pH inicial e temperatura). Foram realizados $2^{5-1} = 16$ experimentos com um ponto central. As análises foram realizadas baseadas na área do pico do alcalóide em HPLC, e foi estabelecida uma condição ótima para produção dos alcalóides. A linhagem de *P. citrinum* foi inoculada em meio de cultura e crescida em condições otimizadas. Após o período de incubação o meio de cultura foi filtrado, extraído e submetido a separações cromatográficas por cromatografia em fase reversa.

Os dois alcalóides isolados tiveram suas estruturas estabelecidas pela análise de seus dados

espectroscópicos (RMN mono- e bidimensionais e por espectrometria de massas), inclusive sua estereoquímica relativa. O composto **1** foi nomeado de citrinalina A e **2** foi nomeado de citrinalina B. A estereoquímica de **1** e **2** foi estabelecida pela análise de seus espectros tROESY. As atividades biológicas dos compostos **1** e **2** ainda não foram avaliadas.



Os alcalóides isolados diferem em apenas um estereocentro, sendo totalmente inéditos na literatura. O procedimento de otimização para uma maior produção dos alcalóides foi excelente para a citrinalina A, no entanto para a citrinalina B este meio ótimo encontrado não foi efetivo. Isto se deve porque a produção dos dois alcalóides são em tempos distintos. A citrinalina A é produzida a partir de 10 dias e tem um máximo em torno de 30 dias, já a citrinalina B é produzida a partir de 8 dias e tem máximo em torno de 15 dias. Pelo fato do meio de cultura otimizado ter um tempo de incubação de 28 dias este foi melhor para a produção da citrinalina A, para a citrinalina B deveria ser feito uma outra otimização.

Conclusões

O procedimento de otimização utilizado foi excelente para melhorar a produção de metabólitos minoritários, e pode ser empregado de maneira geral com linhagens fúngicas.

Agradecimentos

Os autores são gratos a Fapesp pelo apoio financeiro (06/61693-0 e 05/60175-2).

¹Correia, J. J. *Pharmacology & therapeutics*. **1991**, 127-147.

²Iwasaki, S. *Pmedicinal Research*. **1993**, 183-198.