

- ¹⁰⁹ H. Hidaka, H. Kubota, M. Gratzel, N. Serpone, and E. Pelizzetti, *Nouv. J. Chim.*, **9**, 000 (1985).
- ¹¹⁰ H. Hidaka, H. Kubota, M. Gratzel, E. Pelizzetti, and N. Serpone, in preparation.
- ¹¹¹ H. Hidaka, E. Pelizzetti, and N. Serpone, work in progress.
- ¹¹² S.N. Frank and A.J. Bard, *J. Phys. Chem.*, **81**, 1484 (1977).
- ¹¹³ K. Kayo, H. Yoneyama, and H. Tamura, *J. Phys. Chem.*, **84**, 1705 (1980).
- ¹¹⁴ H. Reiche, W.W. Dunn, and A.J. Bard, *J. Phys. Chem.*, **83**, 2248 (1979).
- ¹¹⁵ E. Borgarello, N. Serpone, and E. Pelizzetti, in preparation.

REVISÃO

PRODUTOS NATURAIS DE ORGANISMOS MARINHOS

Uma revisão sobre os diterpenos da alga parda *Dictyota* spp.

Valéria Laneuville Teixeira (a, b), Therezinha Tomassini (b) e Alphonse Kelecom (c)

(a) – Lab. Botânica Marinha, Faculdade de Biologia e Psicologia
Maria Thereza, Rua Visc. do Rio Branco, 869, 24020 – Niterói, (RJ)

(b) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, CCS, UFRJ, Bloco H,
Cidade Universitária, 21941 – Rio de Janeiro, (RJ)

(c) – Lab. de Produtos Naturais do Mar, Departamento de
Biologia Geral, UFF, C.P. 183, 24000 – Niterói, (RJ)

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos quinze anos, o conhecimento sobre os compostos químicos de algas marinhas bentônicas tem aumentado enormemente. Tais organismos, pertencentes às divisões *Cyanophyta* (algas verde-azuladas), *Chlorophyta* (algas verdes), *Phaeophyta* (algas pardas) e *Rhodophyta* (algas vermelhas) apresentam um grande número de representantes produtores de metabólitos secundários, de ampla variedade estrutural, cuja maioria tem exibido, em laboratório, as mais diversas atividades biológicas. Os efeitos destes produtos em sistemas marinhos, no entanto, são ainda desconhecidos. Pesquisas recentes tem demonstrado que tais compostos fazem parte de uma estratégia presumivelmente defensiva frente a predação por herbívoros¹.

Existe vasta e considerável literatura toxicológica e química sobre os cianofíceas, principalmente da família *Oscillatoriaceae*. Foram caracterizadas lactonas macrocíclicas (e.g. debromoaplysiatoxina, (1) e alcalóides indólicos (e.g. lyngbyatoxina A, (2) que são apresentados no Quadro I. Informações detalhadas podem ser obtidas na excelente revisão de R. E. Moore².

Estudos mais limitados tem sido realizados sobre as algas verdes. Até o momento, a ordem *Siphonales*, típica de águas quentes, tem se revelado a principal produtora de compostos anti-herbívoros, cuja ação parece estar relacionada com a presença de diterpenos acíclicos contendo o grupo (E,E) 1,4-diacetoxibutadieno (e.g. 4,9-diacetoxiundecol, (3)³.

As algas vermelhas, em especial a classe *Florideophyceae*, foram intensamente estudadas. Em revisão recente, K.L. Erickson⁴ comenta mais de duzentos e cinquenta metabó-

litos secundários isolados somente do gênero *Laurencia!* Simplificando ao extremo, pode-se dizer que as algas vermelhas consistem no principal grupo de plantas marinhas produtoras de metabólitos polihalogenados, quer sejam terpenoidais (e.g. 4 e 5) ou não (e.g. 6 a 8).

Dentre as algas pardas, destacam-se os representantes da ordem *Dictyotales*, típicos de mares tropicais e subtropicais, sendo prolíficas na produção de substâncias fenólicas (e.g. 9) e terpenoídicas (e.g. 10).

Se a ação defensiva dos metabólitos secundários de macroalgas marinhas tem sido proposta, certamente nem todos os compostos isolados tem apresentado atividade anti-herbívoria. Alguns, tais como hidrocarbonetos odoríferos (e.g. 11) conhecidos em vários gêneros de *Phaeophyceae*, estão envolvidos em outras funções vitais, atuando como feromônios sexuais.⁵

Observações realizadas ao longo dos últimos anos tem demonstrado que os representantes tropicais e subtropicais são os principais produtores de compostos biologicamente ativos¹. Espécies do mesmo gênero, porém de distribuição restrita às regiões frias não tem exibido tais propriedades, assim como outras espécies de águas quentes. Esta situação parece estar intimamente relacionada com diferentes estratégias evolutivas defensivas de macroalgas marinhas.

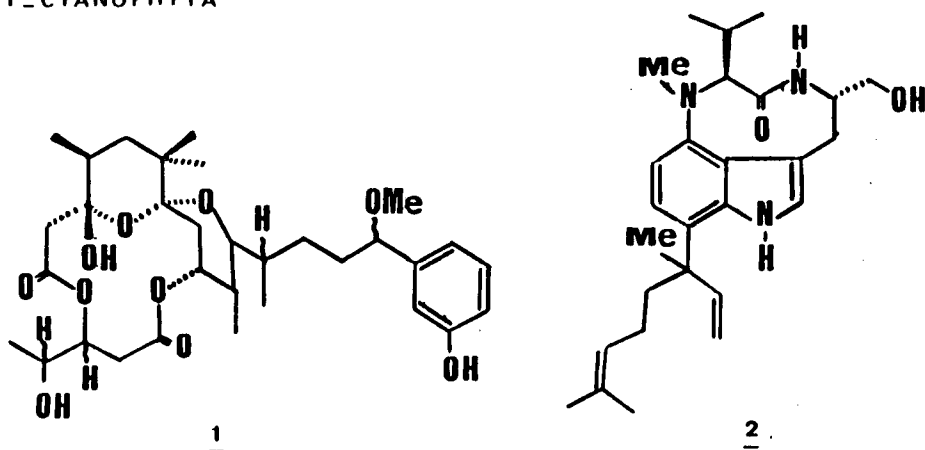
2. ESTRATÉGIAS EVOLUTIVAS DE ALGAS MARINHAS BENTÔNICAS E A SÍNTESE DE DEFESAS QUÍMICAS

Como mencionado acima, os metabólitos secundários mais abundantes das algas marinhas parecem estar relacio-

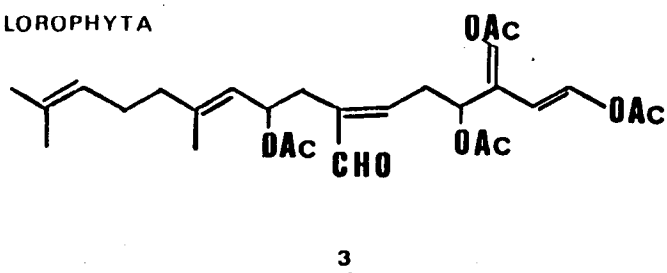
QUADRO 1

Metabólitos secundários característicos de algas marinhas bentônicas

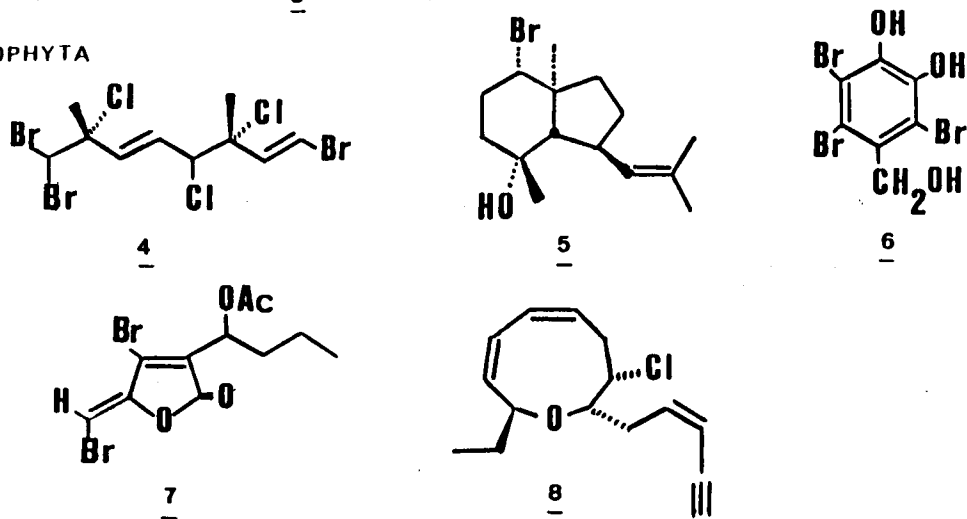
1 - CYANOPHYTA



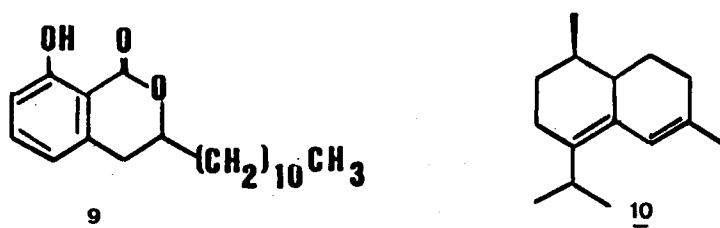
2 - CHLOROPHYTA



3 - RHODOPHYTA



4 - PHAEOPHYTA



nados com o controle da atividade predatória. Esta hipótese está de acordo com as teorias desenvolvidas na correlação entre grande diversidade de predadores e produção de defesas químicas. Os mares tropicais e subtropicais, com grande diversidade de herbívoros devem apresentar, portanto, um elevado número de espécies produtoras de compostos com propriedade defensiva, atuando como repelentes ou toxinas.

Uma questão deve surgir, de imediato: Se a grande diversidade de predadores e competidores conduziram, ao longo da Evolução, ao sucesso de organismos produtores de defesas químicas nos mares quentes, por que nem todas as espécies tropicais e subtropicais seguiram este caminho? Desde a década de cinquenta, vários estudos ecológicos^{6, 7, 8} tem estabelecido modelos teóricos sobre estratégias evolutivas dos vegetais. Para as macroalgas marinhas, o modelo proposto por Littler & Littler⁹ tem fornecido subsídios para esta compreensão. Aquele estabelece duas estratégias básicas, subdividindo as macroalgas em formas oportunistas e formas sucessionais avançadas. Inúmeras características morfo-fisiológicas são confrontadas (colonização, ciclo reprodutivo, complexidade estrutural, produtividade, valor calórico, etc.), destaca-se a de maior relevância para os fitoquímicos — a estratégia para minimizar os efeitos da herbivoria. As formas oportunistas, como por exemplo, as algas verdes dos gêneros *Ulva* e *Enteromorpha*, escapam da predação pela sua natureza imprevisível temporal e espacial e pelo rápido crescimento de suas populações. Por outro lado, as formas sucessionais avançadas reduzem a palatabilidade pela sua complexidade estrutural (nem todo o talo tem valor nutricional, como as calcáreas) e/ou pela produção de defesas químicas. No entanto, nem todas as espécies de macroalgas marinhas parecem inserir-se perfeitamente nestas duas categorias. Entre as algas pardas, os representantes da família *Dictyotaceae*, com várias características estruturais e fisiológicas das formas oportunistas, tem sido assunto de muitas investigações¹⁰ dada sua grande resistência à predação e pela produção de defesas químicas^{10, 11}.

3. PRODUTOS NATURAIS DA FAMÍLIA DICTYOTA-CEAE

Os representantes da família *Dictyotaceae* tem se revelado uma fonte excepcional de compostos biologicamente ativos. Três grupos podem ser reconhecidos quimicamente nesta família: o grupo "Dictyopteris", o grupo "Taonia" e o grupo "Dictyota" (Quadro II).

As espécies de *Dictyopteris* têm apresentado um quadro heterogêneo. Enquanto a maioria produz hidrocarbonetos C-11 odoríferos^{12, 13, 14} (e.g. 11) assim como compostos contendo enxofre^{15, 16} (e.g. 12), além dos taninos inerentes a todas as espécies da família, *Dictyopteris undulata* (= *zonaroides*)^{17, 18, 19, 20} e *D. divaricata*^{21, 22} tem exibido sesquiterpenos de origem biossintética mista. Zonarol (13), um representante típico desta classe de compostos, possui atividade antibacteriana e anti-fungos¹⁷.

Ao contrário das espécies de *Dictyopteris*, os representantes do grupo "Taonia", com distribuição geográfica mais restrita, não tem ocorrência registrada no Brasil²³. Como

produto característico podemos citar o taondiol (14) isolado de *Taonia atomaria*^{24, 25}.

O grupo "Dictyota" consiste de plantas morfologicamente semelhantes pertencentes aos gêneros *Dictyota*, *Dilophus*, *Spatoglossum*, *Pachydictyon* e *Glossophora*, todas produtoras de diterpenos policíclicos (15 a 18) com esqueletos exclusivos de organismos marinhos^{26, 27, 28, 29}. O gênero cosmopolita *Dictyota* vem sendo o mais estudado.

4. OS DITERPENOS DE DICTYOTA SPP.

4.1. Considerações sobre a biogênese

Atualmente são conhecidos nas espécies de *Dictyota* mais de setenta diterpenos distribuídos em doze tipos de esqueletos. Estes podem ser divididos em três grupos, relacionados entre si, pela primeira ciclização do precursor *t, t, c* — geranilgeraniol (19). Toma-se necessário ressaltar que nenhum trabalho biossintético existe, e que apesar da proposta apresentada no Quadro 3 ser lógica, é puramente teórico-especulativa. Para facilitar a observação das relações entre os diferentes esqueletos, adotamos a numeração do precursor 19, assim como não apresentamos os passos intermediários.

O grupo 1 inclui derivados prenilados de sesquiterpenos conhecidos como resultantes da ciclização 1,10 do geranilgeraniol (19), levando à formação do derivado prenilado do germacrano (20)³⁰. Posterior ciclização em 2,7 ou 2,6 fornece homólogos prenilados do occidentalol (21)³¹ ou do guaiano (22)³².

O grupo 2, com quatro tipos de esqueleto, deriva da ciclização em 1,11 do geranilgeraniol (19). O intermediário monocíclico assim formado (23) não tem representantes naturais conhecidos. Ciclização de 23 em 10,14 origina o esqueleto dollabelano (24), encontrado em diterpenos de algas e lesmas-do-mar^{29, 33}. A ciclização transanular de 24 em 2,6 ou 2,7 produz o inusitado esqueleto dictymano (25)³⁴ ou o mais freqüente esqueleto dolastano (26)³⁵. A obtenção do seco-dolastano (27)³⁶ pode ser entendida, teoricamente, por dois caminhos biossintéticos: o primeiro, a partir da ciclização em 2,7 do precursor 23 e o segundo, pela clivagem oxidativa da ligação 10,14 do dolastano (26). A funcionalização dos carbonos C-10 e C-14 do linearol (54), único seco-dolastano conhecido, favorece o segundo mecanismo³⁶.

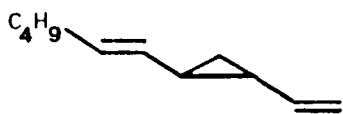
O grupo 3, com cinco tipos de esqueletos, deriva da ciclização em 2,10 do geranilgeraniol (19). Tal ciclização anti-Markovnikov, *a priori* desfavorável, leva à formação do esqueleto xeniano (28)³⁷ encontrado em numerosos diterpenos de algas pardas³⁸ e octocorais³⁹. Ciclização transanular do xeniano (28) em 2,7; 1,6 ou 4,6 produz, respectivamente, os diterpenos bicíclicos de esqueletos cicloxeniano (29)⁴⁰, crenulano (30)⁴² e crenulidano (31)⁴³. Enfim, o esqueleto dichotomano (33)⁴⁰, o único não isoprênico, resulta provavelmente da ciclização em 2,6 do xeniano (28) e subsequente migração da ligação C-5/C-6 para C-5/C-7.

A química de produtos naturais de origem marinha tem evoluído tão rapidamente nos últimos anos a ponto de exis-

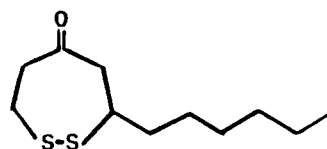
QUADRO 2

Metabólitos secundários característicos da família *Dictyotaceae*

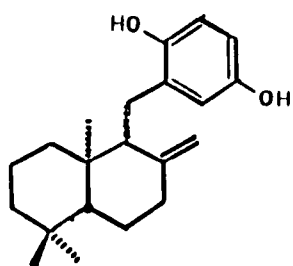
1-GRUPO 'DICTYOPTERIS'



11

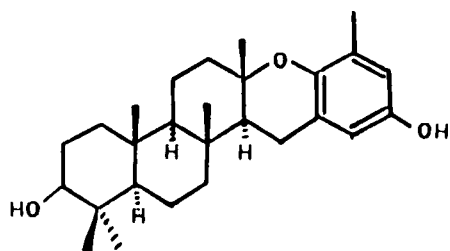


12



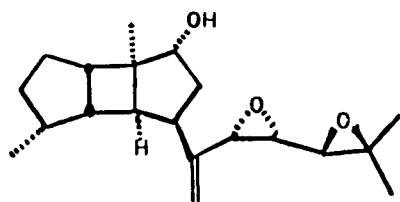
13

2-GRUPO 'TAONIA'

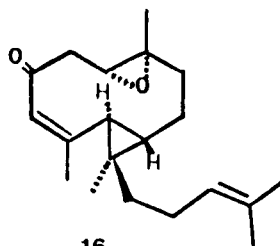


14

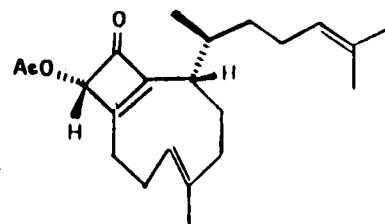
3-GRUPO 'DICTYOTA'



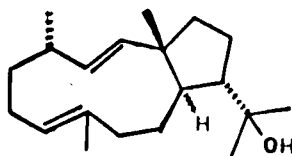
15



16



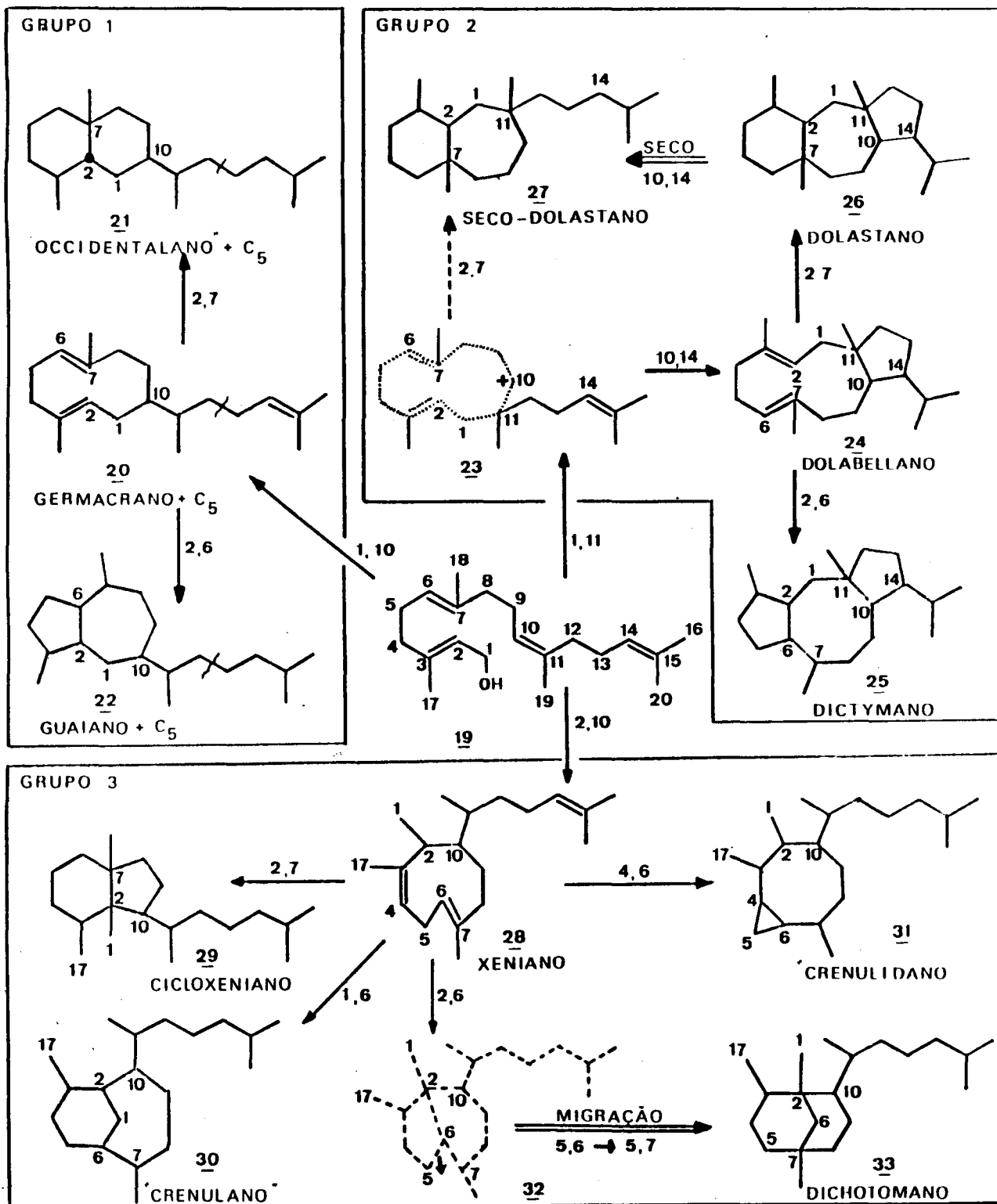
17



18

QUADRO 3

Proposta biossintética dos esqueletos diterpênicos de *Dictyota* spp



tirem numerações conflitantes dos vários tipos de esqueletos apresentados anteriormente.

Os diterpenos do grupo 1 são, geralmente, numerados como os sesquiterpenos correspondentes. Para estes esqueletos (34 a 36), a cadeia lateral ligada ao C-7 é numerada de forma idêntica; a metila *trans* do grupo isopropilideno recebe a numeração 16, enquanto a metila *cis*, 20. As metilas em C-4 e C-10 recebem, respectivamente, os números 17 e 18³⁰⁻³² (Quadro 4).

Para os diterpenos do grupo 2 existem duas numerações em vigor: a do dolabellano (37)³³ e dictymano (38)³⁴, atribuindo o C-1 ao carbono quaternário; e a do dolastano (39)³⁵ e seco-dolastano (40)³⁶, onde o C-1 é o carbono do anel de seis membros substituído pelo grupo metila. As metilas nas junções cíclicas em C-5 e C-12 são numeradas, respectivamente, 16 e 20, mas a numeração oposta também existe. Além disso, o esqueleto dolastano foi criticado⁴⁴ pois não define a estereoquímica das junções cíclicas. Por isso, foi proposto o nome alternativo clavularano (41) definido como no Quadro 4⁴⁴. Se esta proposta estereoquímica é melhor que a do dolastano, o nome clavularano, dado posteriormente, não deveria ser mantido.

O grupo 3 é ainda mais confuso. A numeração adotada para o dichotomano (46) baseia-se em estudo de raios-X que definiu o esqueleto⁴⁰. Existem duas numerações do crenulano (44)^{42, 45} e do crenulidano (45)^{43, 46}. O ciclo-xeniano (43) segue a numeração do dictyodial (55)³⁸, com inversão nas metilas terminais da cadeia lateral³⁵. O esqueleto xeniano (42) conhece três numerações^{37, 38, 47} e dois nomes: xeniano³⁷ e xenicano⁴⁷. Deve-se dar preferência ao nome xeniano pois deriva do gênero *Xenia* (Octocorallia), do qual foram obtidos os primeiros diterpenos desta série³⁷. Além disso, no trabalho que propõe o nome xenicano⁴⁷ existem erros de numeração de esqueleto bem como a omissão de um carbono da cadeia lateral da fórmula base que o define⁴⁷. Uma numeração única para os esqueletos do grupo 3 faz-se indispensável. Para isso é preciso definir o esqueleto xeniano como em 42, segundo Vanderah *et al*³⁷ e derivar os outros esqueletos a partir deste. O que aqui se sugere são as orientações propostas por Sun *et al*⁴³ para o crenulidano (45), por Ishitsuka *et al*⁴⁵ para o crenulano (44) e por Ravi & Wells⁴⁷ para o ciclo-xeniano (43), apresentadas no Quadro 4. As moléculas serão assim orientadas com a cadeia lateral à direita, a exemplo dos esteróides.

As demais numerações deveriam ser abandonadas, assim como, a denominação crenulatano, atribuída anteriormente ao crenulidano, como sugerido por Sun *et al*⁴³.

Para todos os esqueletos definidos no Quadro 4, existem dúvidas quanto à estereoquímica de um ou mais centros quirais, já que nos compostos naturais isolados até o momento, estes carbonos são insaturados. Assim mesmo, foi definida, arbitrariamente (ver Quadro 4), as estereoquímicas dos carbonos 1 e 6 do xeniano (42)⁴⁷, 1 e 9 do dolastano (39)³⁵ e 1 do clavularano (41)⁴⁴. Estas atribuições poderão não corresponder às estereoquímicas destes centros quirais nos hidrocarbonetos parentes dos esqueletos em questão. Isso levou à aceitação da configuração relativa *cis* no dolastano (39) e *trans* no dolabellano (37) para os grupos isopropila e da metila do anel de cinco membros. Tal fato foi corrigido na definição do clavularano (41)⁴⁴.

Apesar de muitas estruturas terem sido determinadas pela difração de raios-X, a configuração absoluta só foi definida para o dictymano (38)³⁴, alguns dolastanos (39)⁴⁸ e clavularanos (41)⁴⁹.

4.2. Distribuição nas diversas espécies

Em 1973, Hirschfeld e colaboradores³² isolaram da alga parda *Pachydictyon coriaceum*, o álcool diterpênico pachydictyol A (47) que foi obtido posteriormente de *Dictyota dichotoma*^{40, 50}, *D. crenulata*⁴³ e *Dictyota* sp.⁵¹. Este foi o primeiro representante "guaiano" obtido a partir das *Dictyotaceae*. Atualmente são conhecidos mais de vinte compostos deste esqueleto em diferentes espécies *Dictyota*^{51 a 57}, *Dilophus*⁵², *Pachydictyon*³² e *Glossophora*²⁹, assim como no molusco *Aplysia depilans*^{53, 58}, evidenciando seu hábito alimentar^{52, 58}.

O isolamento e elucidação estrutural do hidroxidilophol (48) em *Dictyota mansonii*³⁰ e do dilophol (49) em *D. dichotoma*^{40, 41} e *Dilophus ligulatus*⁵⁹ suportam uma relação íntima entre estes dois gêneros.

Dictyota acutiloba, coletada no Havaí³¹, vem sendo a única alga deste gênero a apresentar representantes do tipo "occidentalano", o dictyoleno (50) e a dictyoxepina (51).

Investigações químicas de *D. dichotoma*^{55, 61} revelaram a presença de diterpenos de esqueleto dolabellano, produtos originalmente encontrados no molusco herbívoro *Dolabella californica*^{33, 58} e na alga parda *Glossophora galapagensis*³⁷. Os dolabellanos, ilustrados pelo 18-hidroxi-3,7-dolabelladieno (520, foram posteriormente isolados de uma espécie não identificada de *Dictyota*^{62, 63}, do molusco *Aplysia dactylomela*⁶⁴ e da hepática *Odontoschima denudatum*⁶⁵. Enfim, dolabellanos rearranjados do tipo *abeo* 15(1 → 11) foram isolados de dois octocorais australianos dos gêneros *Clavularia*⁴⁹ e *Cespitularia*⁶⁶. Os diterpenos de octocorais tem configuração absoluta oposta à dos dolabellanos de *D. dichotoma*⁵⁵.

Sun *et al*⁶⁷ extraíram de *Dictyota divaricata*, terpenos de esqueleto dolastano, encontrado anteriormente nas glândulas digestivas de *Dolabella auricularia*³⁵, o que evidencia a preferência alimentar deste herbívoro pelas algas da família *Dictyotaceae*. Compostos afins foram isolados também em *D. linearis*^{68, 69, 70}, como o amijidictyol (53) e o derivado seco-dolastano, linearol (54)³⁶. Três dolastanos foram obtidos do octocoral *Clavularia inflata*⁴⁴ e, neste caso, logicamente, não há relação alimentar entre *Dictyota* e *Clavularia*. Os diterpenos de *Clavularia* são caracterizados pela ausência de hidroxila em C-14, pelo C-8 não funcionalizado e pertencentes à série de configuração absoluta oposta à dos dolastanos de algas⁴⁹.

Dictyodial (55), precursor dos diterpenos do grupo 3, foi isolado das espécies *Dictyota crenulata*^{38, 71}, *D. flabellata*³⁸ e *D. dichotoma*⁴⁰. Compostos com esqueleto xeniano foram obtidos da lesma-do-mar *Aplysia depilans*³⁸ e são muito freqüentes nos octocorais do gênero *Xenia*^{37, 39}. Foram também extraídos de outras espécies de *Dictyota* e gêneros afins^{46, 50, 72, 73, 74}.

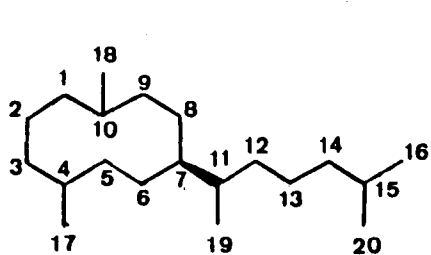
No molusco *Aplysia vaccaria*⁷⁵ observou-se a presença

QUADRO 4

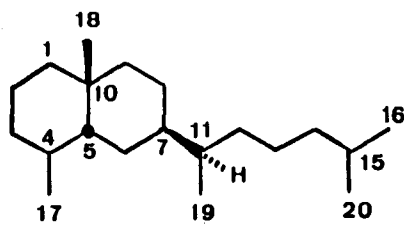
Esqueletos de *Dictyota* spp.: numeração e estereoquímica

Obs.: Os carbonos de estereoquímica não especificada são sp_2 em todos os compostos isolados

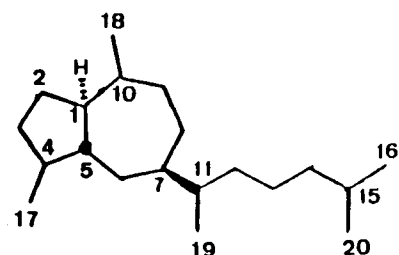
GRUPO 1



34

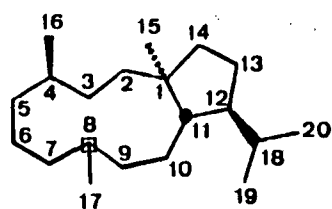


35

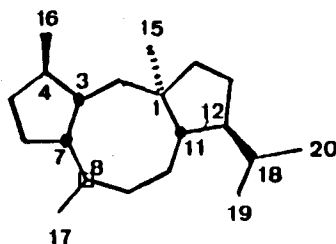


36

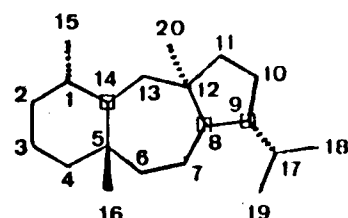
GRUPO 2



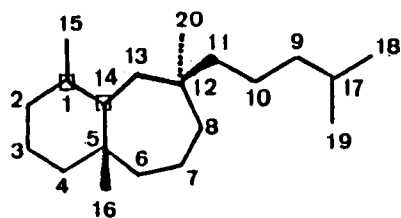
37



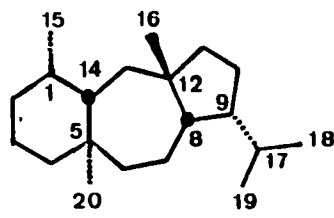
38



39

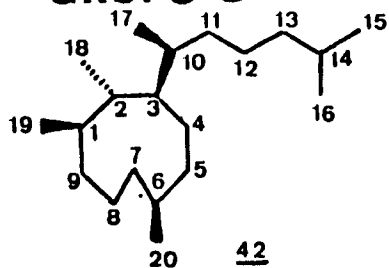


40

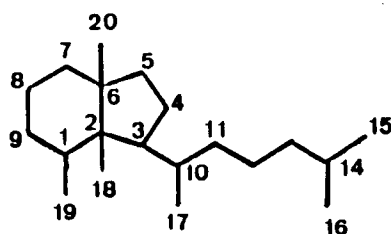


41

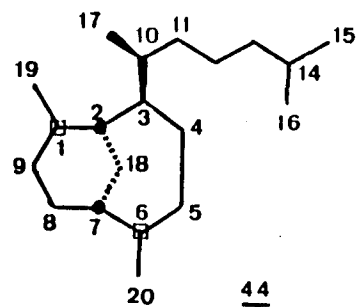
GRUPO 3



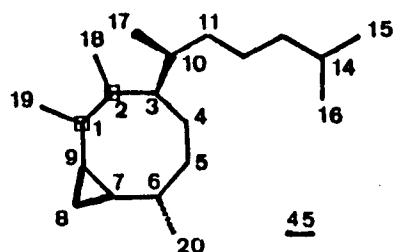
42



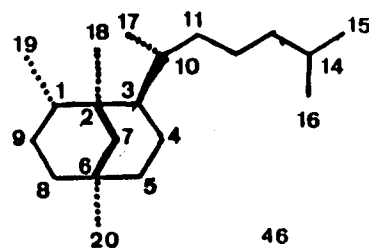
43



44



45



46

de acetoxicrenulido (56) de *Dictyota crenulata*⁴³. Dois outros crenulidanos foram isolados da alga parda *Pachydictyon coriaceum*⁴⁶, o que reafirma a grande afinidade entre estes dois gêneros de *Dictyotaceae*. Esta afinidade recebe outra confirmação pela presença de β -crenural (57) em *D. crenulata*⁴² e *P. coriaceum*, onde foi descrito como sanadaol^{45, 75}.

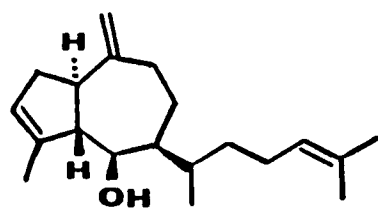
Dois grupos parecem ser exclusivos de *Dictyota dichotoma*, os dichotomanos (58, 59)⁴⁰ e os cicloxenianos (60, 61)⁴⁰, sendo o último esqueleto ainda mal definido.

A Tabela 1 apresenta o número de compostos isolados de cada esqueleto com as respectivas espécies de *Dictyota* onde foram isolados.

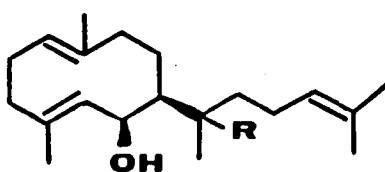
TABELA 1
Distribuição dos esqueletos diterpênicos nas espécies de *Dictyota* e número de compostos isolados

Nome do esqueleto	Número de compostos isolados	Espécies estudadas	Referências
germacrano + C ₅	3	<i>Dictyota mansonii</i> <i>Dictyota dichotoma</i>	30, 40 e 41
"occidentalano" + C ₅	2	<i>Dictyota acutiloba</i>	31
guaiano + C ₅ *	18	<i>Dictyota crenulata</i> <i>Dictyota dichotoma</i> <i>Dictyota flabellata</i> <i>Dictyota</i> sp.	40, 43, 50 a 57
dolabellano *	14	<i>Dictyota dichotoma</i> <i>Dictyota</i> sp.	56, 61 a 63
dictymano	1	<i>Dictyota dichotoma</i>	34
dolastano *	14	<i>Dictyota divaricata</i> <i>Dictyota linearis</i> <i>Dictyota</i> sp.	48, 67 a 70
seco-dolastano	1	<i>Dictyota linearis</i>	36
xeniano *	15	<i>Dictyota crenulata</i> <i>Dictyota dichotoma</i> <i>Dictyota flabellata</i> <i>Dictyota prolificans</i> <i>Dictyota spinulosa</i> <i>Dictyota</i> sp.	38, 41, 47, 51, 71 a 74
crenulidano *	1	<i>Dictyota crenulata</i>	43
crenulano *	1	<i>Dictyota crenulata</i>	42
dichotomano	2	<i>Dictyota dichotoma</i>	41
cicloxeniano	2	<i>Dictyota dichotoma</i>	41

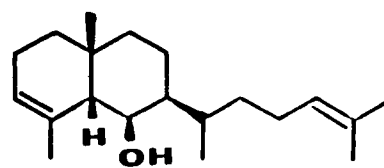
* presentes em outros organismos marinhos



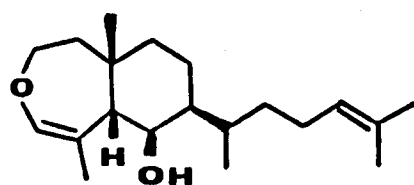
47



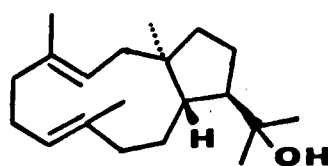
48 R:OH
49 R:H



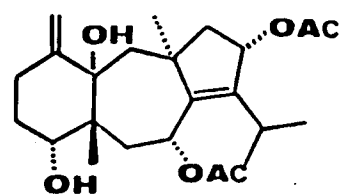
50



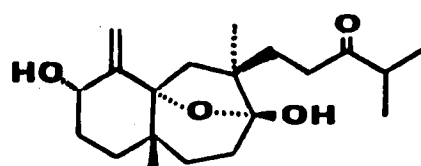
51



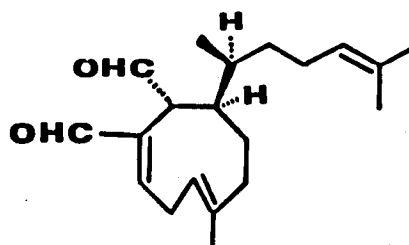
52



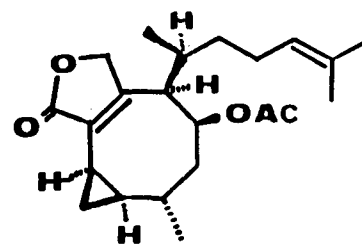
53



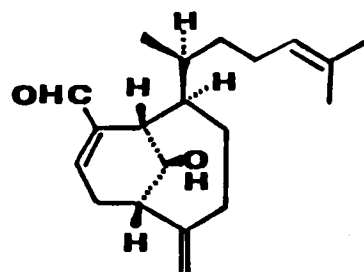
54



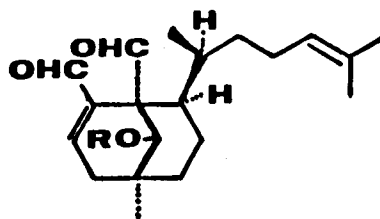
55



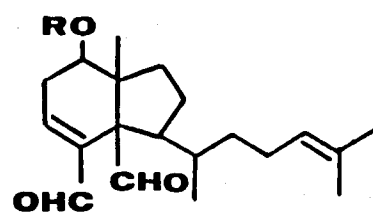
56



57



58 R:H
59 R:AC



60 R:H
61 R:AC

5. ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS DITERPENOS DE DICTYOTA SPP.

Nos últimos quinze anos, a possibilidade de utilização de metabólitos secundários de origem marinha nas indústrias farmacêuticas tem estimulado ambiciosos programas visando à obtenção de novas substâncias bioativas a partir de inúmeros organismos. As algas têm sido alvo de intensas pesquisas em Farmacologia Marinha. Alguns resultados, obtidos com extratos brutos são apresentados no Quadro 5⁷⁷.

Podemos observar que as algas pardas constituem o grupo mais promissor como fonte de substâncias antimicrobianas, com percentuais de extratos ativos mais altos para todos os microorganismos testados. Como fonte de substâncias

de atividade anti-vírus, as algas pardas são apenas superadas pelas cianofíceas, embora o pequeno número de algas verde-azuladas ensaiadas pode não representar estatisticamente esta divisão. Como fonte potencial de compostos anti-neoplásicos, as atividades citotóxicas apontam para as algas verdes e pardas.

De acordo com os resultados apresentados no Quadro 5, os extratos de uma grande variedade de espécies de *Dictyota* tem exibido atividades citotóxica⁷⁸, antibacteriana^{79, 80}, anti-virótica⁸¹, anti-fungos⁸² e anti-tumores⁸².

De um modo geral, os herbívoros parecem evitar estas delicadas plantas como alimento^{10, 11}, o que levou ao estudo de seus principais componentes. Poucos estudos, no entanto, correlacionam atividade biológica observada com a presença de determinada substância.

QUADRO 5

Atividade biológica dos extratos brutos de algas marinhas bentônicas

DIVISÕES	E.c.	% de espécies ativas (número de espécies examinadas)			P.a.	ANTI-VÍRUS		ANTI-NEOPLÁSICO	
		ANTIBIÓTICO				HSV-1	KB	CV-1	
		B.s.	S.c.						
Cyanophyta	—	—	—	— (2)	100 (5)	—	—	—	(zero)
Chlorophyta	—	10	—	— (31)	7 (42)	12	36	—	(34)
Phaeophyta	2	28	11	7 (46)	25 (19)	5	50	—	(31)
Rhodophyta	1	14	4	4 (104)	17 (42)	—	43	—	(68)

E.c. = *Escherichia coli*; B.s. = *Bacillus subtilis*; S.c. = *Saccharomyces cerevisiae*; P.a. = *Penicillium atrovirens*; HSV-1 = *Herpes simplex vírus-1*; K.B. = células cancerosas da nasofaringe; CV-1 = células cancerosas de macaco.

Alguns exemplos de diterpenos bioativos podem ser destacados, como o acetoxicrenulido (56), ictiotóxico potente⁴³, dictyodial (55), antibacteriano e anti-fungos³⁸ e pachydictyol A (47), antibiótico de ação moderada. Estudos com dolabellanos também estabeleceram características atividades antibacterianas⁵⁵.

Além disso, o Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos, obteve resultados positivos de atividade anti-neoplásica (leucemia P 388) com dolastanos⁸³.

6. A QUÍMICA DE DITERPENOS E TAXONOMIA DE DICTYOTA SPP.

Para vários representantes do gênero *Dictyota* existem problemas no estabelecimento taxonômico dos limites de separação entre as espécies e variedades. Por exemplo, *Dictyota dichotoma*, espécie polimórfica e de limites mal definidos, deve incluir um complexo de espécies²³. Este fato pode explicar porque *D. dichotoma* produz diterpenos de sete esqueletos diferentes pertencentes aos três grupos mencionados anteriormente. O emprego de produtos natu-

rais como marcadores taxonômicos poderia estabelecer de forma definitiva os limites desta e outras espécies.

Nos últimos anos, os estudos voltados principalmente para os compostos diterpênicos, têm contribuído para a compreensão e futura definição das espécies de várias algas marinhas da família *Dictyotaceae*. Os dados obtidos, no entanto, ainda não foram objeto de especulações quimio-taxonômicas e filogenéticas. Entretanto, no que concerne ao gênero *Dictyota*, os diterpenos surgem como os melhores candidatos para marcadores⁸⁴.

7. PERSPECTIVAS E CONCLUSÃO

Em contraste com a abundante literatura sobre as algas do Atlântico Norte, Pacífico e do Mar Mediterrâneo, a flora marinha do Brasil não tem recebido ainda a devida atenção dos pesquisadores da área de Produtos Naturais. Embora não podendo ainda afirmar que a nossa flora marinha seja totalmente conhecida, a soma dos conhecimentos atuais já tem permitido a abertura de novos campos de pesquisa. Assim, por volta de 1970, surgiram trabalhos com propósitos mais diversificados e voltados para outras áreas afins²³.

Na área de Química e de extração de produtos de interesse econômico, poucos trabalhos vem sendo relatados nos últimos anos, sendo restritos à parte inorgânica (e.g. 85) ou a compostos do metabolismo primário. Quanto à extração e caracterização de metabólitos secundários, nenhum estudo até agora foi realizado.

7. REFERÊNCIAS

- ¹ W. Fenical em "Pacific Seaweed Aquaculture", (Editado por I.A. Abbott, M.S. Foster e L.F. Ecklund) California Sea Grant College Program, La Jolla, 1980, p.144.
- ² R.E. Moore em "Marine Natural Products - Chemical and Biological Perspectives", (Editado por P.J. Scheurer), Academic Press, London, 1981, vol. IV, chap. I.
- ³ L.M.V. Tillekeratne e F.J. Schmitz, *Phytochemistry*, **23**, 1331 (1984).
- ⁴ K.L. Erickson em "Marine Natural Products - Chemical and Biological Perspectives", (Editado por P.J. Scheurer), Academic Press, London, 1983, vol. V, chap. IV.
- ⁵ J. Jaenicke, *Naturwissenschaften*, **64**, 69 (1977).
- ⁶ E.P. Odum, E.J. Kuenzler e M.X. Blunt, *Limnol. Oceanogr.*, **3**, 340 (1958).
- ⁷ E.P. Odum, *Science*, **164**, 262 (1969).
- ⁸ K.H. Mann, *Science*, **182**, 975 (1973).
- ⁹ M.M. Littler e D.S. Littler, *Am. Nat.*, **116**, 25 (1980).
- ¹⁰ M.M. Littler e D.S. Littler, *J. Phycol.*, **19**, 229 (1983).
- ¹¹ M.E. Hay, *Aquat. Bot.*, **11**, 97 (1981).
- ¹² R.E. Moore, J.A. Pettus Jr. e M.S. Doty, *Tetr. Lett.*, **46**, 4787 (1968).
- ¹³ R.E. Moore e J.A. Pettus Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**(12), 3087 (1971).
- ¹⁴ R.E. Moore, J.A. Pettus Jr. e J. Mistysyn, *J. Org. Chem.*, **39**(15), 2201 (1974).
- ¹⁵ P. Roller, R.E. Moore e K. Au, *J. Chem. Soc. D.*, **10**, 503 (1971).
- ¹⁶ R.E. Moore, *J. Chem. Soc. D.*, **19**, 1168 (1971).
- ¹⁷ W. Fenical, J.J. Sims, R.M. Wing e P.C. Radlick, *Phytochemistry*, **11**, 1161 (1972).
- ¹⁸ W. Fenical, J.J. Sims, D. Squatrito, R.M. Wing e P.C. Radlick, *J. Org. Chem.*, **38**(13), 2383 (1973).
- ¹⁹ W. Fenical e O. Mc. Connell, *Experientia*, **31**(9), 1004 (1975).
- ²⁰ M. Ochi, H. Kotsuki, K. Muraoka e T. Tokoroyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**(2), 629 (1979).
- ²¹ T. Kajiwara, K. Kodama e A. Hatanaka, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **46**(6), 771 (1980).
- ²² M. Suzuki, N. Kowata e E. Kurosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**(8), 2366 (1981).
- ²³ E.C. de Oliveira Filho, Tese de Livre Docência, Dept. de Botânica, Universidade de São Paulo (1977).
- ²⁴ A.G. González, J. Darias, J.D. Martín e C. Pascual, *Tetrahedron*, **29**, 1605 (1973).
- ²⁵ A.G. González, J.D. Martín e M.L. Rodriguez, *Tetr. Lett.*, 3657 (1973).
- ²⁶ W.H. Gerwick, W. Fenical, D. Van Englen e J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7991 (1980).
- ²⁷ R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Wells e J.F. Blount, *Tetr. Lett.*, 4155 (1978).
- ²⁸ M. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, Y. Kawakami, J. Nagai e T. Sato, *J. Org. Chem.*, **48**, 1937 (1983).
- ²⁹ H.H. Sun e W. Fenical, *Phytochemistry*, **18**, 340 (1979).
- ³⁰ H.H. Sun e W. Fenical, *J. Org. Chem.*, **44**, 1354 (1979).
- ³¹ H.H. Sun, S.M. Waraszkiewicz, K.L. Erickson, J. Finer e J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3516 (1977).
- ³² D.R. Hirschfeld, W. Fenical, G.M.Y. Lin, R.M. Wing, P. Radlick e J.J. Sims, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4049 (1973).
- ³³ C. Ireland e D.J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **42**, 3157 (1977).
- ³⁴ N. Enoki, A. Furusaki, K. Suemiro, R. Ishida e T. Matsumoto, *Tetr. Lett.*, **24**, 4341 (1983).
- ³⁵ G.R. Pettit, R.H. Ode, C.L. Herald, R.B. Von Dreele e C. Michel, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4677 (1976).
- ³⁶ M. Ochi, I. Miura e T. Tokoroyama, *J.C.S. Chem. Comm.*, 100 (1981).
- ³⁷ D.J. Vanderah, P.A. Steudler, L.S. Ciereszko, F.J. Schmitz, J.D. Ekstrand e D. Van der Helm, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5780 (1977).
- ³⁸ J. Finer, J. Clardy, W. Fenical, L. Minale, R. Riccio, J. Battaile, M. Kirkup e R.E. Moore, *J. Org. Chem.*, **44**, 2044 (1979).
- ³⁹ Y. Kasman e A. Groweiss, *J. Org. Chem.*, **45**, 3814 (1980).
- ⁴⁰ J.F. Blount, R.W. Dunlop, K.L. Erickson e R.J. Wells, *Austr. J. Chem.*, **35**, 145 (1982).
- ⁴¹ N. Enoki, H. Shirahama, K. Suehiro, E. Osawa, R. Ishida e T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 459 (1984).
- ⁴² M.P. Kirkup e R.E. Moore, *Phytochemistry*, **22**, 2527 (1983).
- ⁴³ H.H. Sun, F.J. Mc Enroe e W. Fenical, *J. Org. Chem.*, **48**, 1903 (1983).
- ⁴⁴ J.C. Braekman, D. Daloze, R. Schubert, M. Albericci, B. Tursch e R. Karlsson, *Tetrahedron*, **34**, 1551 (1978).
- ⁴⁵ M. Ishitsuka, T. Kusumi e H. Kakisawa, *Tetr. Lett.*, **23**, 3179 (1982).
- ⁴⁶ M. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, Y. Kawakami, Y. Nagai e T. Sato, *Tetr. Lett.*, **24**, 5117 (1983).
- ⁴⁷ B.N. Ravi e R.J. Wells, *Austr. J. Chem.*, **35**, 121 (1982).
- ⁴⁸ A.G. González, J.D. Martín, M. Norte, P. Rivera, A. Pericles e J. Fayos, *Tetrahedron*, **39**, 3355 (1983).
- ⁴⁹ B.F. Bowden, J.C. Braekman, J.C. Coll e S.J. Mitchell, *Austr. J. Chem.*, **33**, 927 (1980).
- ⁵⁰ D.J. Faulkner, B.N. Navi, J. Finer e J. Clardy, *Phytochemistry*, **16**, 991 (1977).
- ⁵¹ A.G. González, J.D. Martín, C. Pérez e J. Ruvirosa, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, **27**, 280 (1982).
- ⁵² E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, C. Santa Croce, D. Sica, V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli e C. Tringali, *J.C.S. Chem. Comm.*, 575 (1976).
- ⁵³ B. Danise, L. Minale, R. Riccio, V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli, C. Tringali, E. Fattorusso, S. Magno e L. Mayol, *Experientia*, **33**, 413 (1977).
- ⁵⁴ K.J. Robertson e W. Fenical, *Phytochemistry*, **16**, 1071 (1977).
- ⁵⁵ V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli, C. Tringali, E. Fattorusso, S. Magno e L. Mayol, *Tetrahedron*, **36**, 1409 (1980).
- ⁵⁶ N. Enoki, R. Ishida, S. Urano, T. Tokoroyama e T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1837 (1982).

- ⁵⁷ N. Enoki, K. Tsuzuki, S. Omura, R. Ishida e T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1627 (1983).
- ⁵⁸ L. Minale e R. Riccio, *Tetr. Lett.*, 2711 (1976).
- ⁵⁹ V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli, C. Tringali, E. Fattorusso, S. Magno e L. Mayol, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1024 (1976).
- ⁶⁰ C. Ireland, D.J. Faulkner, J. Finer e J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 4664 (1976).
- ⁶¹ V. Amico, R. Currenti, G. Oriente, M. Piattelli e L. Tringali, *Phytochemistry*, 20, 848 (1981).
- ⁶² C. Tringali, M. Piattelli e G. Nicolosi, *Tetrahedron*, 40, 799 (1984).
- ⁶³ C. Tringali, G. Nicolosi, M. Piattelli e R. Rocco, *Phytochemistry*, 23, 1681 (1984).
- ⁶⁴ A.G. González, J.D. Martín, M. Norte, R. Pérez, V. Weyler, S. Rafii e J. Clardy, *Tetr. Lett.*, 24, 1075 (1983).
- ⁶⁵ K. Uomada, S. Hayasmi e J.D. Connolly, *Chem. Lett.*, 599 (1984).
- ⁶⁶ B.F. Bowden, J.C. Coll, S.J. Mitchell, G.J. Stokie e J.F. Blount, *Austr. J. Chem.*, 31, 2039 (1978).
- ⁶⁷ H.H. Sun, O.J. Mc Connell, W. Fenical, K. Hirotsu e J. Clardy, *Tetrahedron*, 37, 1237 (1981).
- ⁶⁸ P. Crews, T.E. Klein, E.R. Hogue e B.L. Myers, *J. Org. Chem.*, 47, 811 (1982).
- ⁶⁹ M. Ochi, M. Watanabe, I. Miura, M. Tanaguchi e T. Tokoroyama, *Chem. Lett.*, 1229 (1980).
- ⁷⁰ M. Ochi, M. Watanabe, M. Kido, Y. Ichikawa, I. Miura e T. Tokoroyama, *Chem. Lett.*, 1233 (1980).
- ⁷¹ M.P. Kirkup e R.E. Moore, *Phytochemistry*, 22, 2539 (1983).
- ⁷² N. Enoki, R. Ishida e T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1749 (1982).
- ⁷³ J. Tanaka e T. Higa, *Chem. Lett.*, 231 (1984).
- ⁷⁴ N. Enoki, H. Shirahama, E. Osawa, S. Urano, R. Ishida e T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1399 (1984).
- ⁷⁵ S.L. Midland, R.M. Wing e J.J. Sims, *J. Org. Chem.*, 48, 1906 (1983).
- ⁷⁶ M. Ishitsuka, T. Kusumi, J. Tanaka e H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, 1517 (1982).
- ⁷⁷ K.L. Rinehart Jr., P.D. Shaw, L.S. Shield, J.B. Gloer, G.C. Harbour, M.E.S. Koker, D. Samain, R.E. Schwartz, A.A. Tymiak, D.L. Weller, G.T. Carter, M.H.G. Munro, R.G. Hughes Jr., M.E. Renis, E.B. Swynenberg, D.A. Stringfellow, J.J. Vavra, J.H. Coats, G.E. Zurenko, S.L. Kuentzel, L.H. Li, G.J. Bakus, R.C. Brusca, L.L. Craft, D.N. Young e J.L. Connor, *Pure & Applied. Chem.*, 53, 795 (1981).
- ⁷⁸ Y. Hashimoto, N. Fusetani e K. Nozawa, *Proc. Int. Seaweed Symp.* 7th, 569 (1971).
- ⁷⁹ P.R. Burkholder, L.M. Burkholder e L.R. Almodovar, *Bot. Mar.*, 11, 149 (1968).
- ⁸⁰ I.S. Hornsey e D. Hide, *Br. Phycol. J.*, 9, 353 (1974).
- ⁸¹ T.J. Starr, M. Piferrer e M. Kajima, *Tex. Rep. Biol. Med.*, 24, 208 (1966).
- ⁸² M. Kashiwagi, T.R. Norton, Dept. of Pharmacology, Univ. of Hawaii, resultados não publicados, citados na referência 38.
- ⁸³ D.J. Faulkner, *Tetrahedron*, 33, 1421 (1977).
- ⁸⁴ E. Fattorusso em "Marine Natural Products", (editado por D.J. Faulkner e W. Fenical), Plenum Press, New York, 1977, p. 165.
- ⁸⁵ J.R.D. Guimarães, L.D. de Lacerda e V.L. Teixeira, *Rev. Brasil. Biol.*, 42, 553 (1982).

REVISÃO

O MÉTODO DE MARCADORES DE SPIN APLICADO A BIOQUÍMICA

Janice Rodrigues Perussi, Ana Célia Ruggiero e Marcel Tabak

*Departamento de Química e Física Molecular – Instituto de Física e Química de São Carlos – USP
CP 369 – 13.560 – São Carlos (SP)*

Recebido em 10/05/85

I. INTRODUÇÃO

A aplicação da espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (RPE) exige a presença de elétrons desemparelhados no sistema em estudo. Dessa forma pode ser aplicada a metaloproteínas e metaloenzimas que contém centros paramagnéticos assim como a radicais livres intermediários em reações bioquímicas. Como a maioria dos sistemas são diamagnéticos (ou seja não possuem elétrons desemparelhados), a aplicação de RPE pode ser estendida através da ligação covalente ou da difusão simples de um radical livre estável (marcador de spin) no sistema em estudo. Desta forma não apenas sistemas que possuem paramagnetismo in-

trínseco (metaloproteínas) mas outros sistemas podem ser estudados.

O método de marcadores de spin foi originalmente proposto por Mc Connell e col. (1) em 1965 e tem fornecido informações moleculares e função de membranas, ácidos nucleicos e outros sistemas biológicos (2).

Em princípio, qualquer espécie paramagnética (ex. Mn^{2+} , Co^{2+} , outros íons de metais de transição e lantanídeos) poderia ser um marcador de spin. Na prática, os marcadores de spin são geralmente do tipo nitróxido, ou seja, moléculas que contém um fragmento paramagnético $N-O$. A utilidade do método de marcação com nitróxido resulta da grande sensibilidade da RPE, do fato de que amostras