

PRODUÇÃO DA α,β -DEIDROCURVULARINA PELO FUNGO *Penicillium* sp. PARA SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE DERIVADOS EM TESTES BIOLÓGICOS.

Camila N. Farias, Juliana R. Gubiani, Roberto G. S. Berlinck

Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo

camila.farias@usp.br

Objetivos

Os objetivos deste projeto incluem o isolamento da α,β -deidrocurvularina produzida pelo fungo *Penicillium* sp. e a preparação de derivados da α,β -deidrocurvularina para a avaliação biológica dos mesmos.

Métodos e Procedimentos

O fungo *Penicillium* sp. foi cultivado em modo estático a 15 °C em 11 L de meio de cultivo contendo malte 3%, peptona e água do mar artificial. Após 20 dias, o meio de crescimento e o micélio foram filtrados. O meio de cultura foi particionado com AcOEt e, após evaporação, a fração AcOEt foi particionada com MeCN/Hexano. O extrato MeCN foi submetido a uma série de separações cromatográficas em colunas de sílica gel derivatizada com grupos cianopropila e de sílica-gel. A α,β -deidrocurvularina isolada foi analisada por RMN ^1H . A 9-hidroxicurvularina foi preparada reagindo-se a α,β -deidrocurvularina com NaBH_4 a uma solução de MeOH/THF 1:10.¹ A 10,11-epoxicurvularina foi obtida pela reação de epoxidação do produto natural com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ em MeCN.² Os derivados oxazolidina e oxazol foram preparados pela reação α,β -deidrocurvularina com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ em EtOH sob refluxo. Os derivados pirazolina e pirazol foram preparados seguindo-se um procedimento similar, utilizando-se o $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$.³ Os produtos obtidos foram purificados em HPLC.

Resultados

Após a obtenção da α,β -deidrocurvularina, a análise por RMN de ^1H e comparação com dados da literatura^{4,5} confirmou a pureza da α,β -deidrocurvularina. A 9-hidroxicurvularina foi obtida com rendimentos entre 0,5 e 4,6% e a

10,11-epoxicurvularina com rendimentos entre 9,6-18,5% nas diferentes reações. A obtenção dos produtos foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e 2D. A formação dos derivados oxazol, oxazolidina, pirazol e pirazolina foi indicada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Conclusões

O fungo *Penicillium* sp. foi crescido em 11 L de meio de cultivo, do qual obteve-se 314,7 mg da α,β -deidrocurvularina pura. Esta foi derivatizada em reações de semi-síntese para obtenção dos derivados 9-hidroxicurvularina, 10,11-epoxicurvularina, oxazolidina, oxazol, pirazolina e pirazol.

Referências Bibliográficas

- ¹Varma, R.S.; Kabalka, G.W. *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 985-990.
- ²Engel, R. G.; *et al.* **Química Orgânica Experimental**. Técnicas de Escala Pequena. 3 ed., São Paulo: Cengage Learning, 2012.
- ³Ashraf Ali, M.; Shahar Yar, M. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **2007**, 22, 183-189.
- ⁴Castro, M.V. **2015**. 185 f. Tese, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.
- ⁵Arai, K.; Rawlings, B.J.; Yoshizawa, Y.; Vederas, J.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3391-3399.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP pelo apoio financeiro (BIOTA-BIOprospecTA 2013/50228-8) e ao CNPq pela bolsa de estudos a C.N.F. (143024/2018-3).