

Semi-Síntese de Derivados Heteroaromáticos da (-)-Palitantina para a Obtenção de Análogos Bioativos

Beatriz G. Sampaio, Pedro M. Santucci, Roberto G. S. Berlinck

Universidade de São Paulo

beatriz_sampaio@usp.br

Objetivos

Desenvolver métodos para a derivatização química da palitantina, metabólito secundário produzido pelo fungo *Geomyces* sp. Os objetivos podem ser especificados como se segue:

- 1) Crescer o fungo *Geomyces* sp. para obter grandes quantidades da palitantina após isolá-la e realizar a identificação do composto purificado;
- 2) Desenvolver reações que possibilitem obter derivados semi-sintéticos a partir da palitantina;
- 3) Caracterizar os produtos de reação obtidos;
- 4) Submeter os produtos obtidos e purificados a ensaios de atividade biológica.

Métodos e Procedimentos

I. Reativação e crescimento do fungo *Geomyces* sp.

A linhagem do fungo *Geomyces* sp. foi inoculada em placas de Petri contendo ágar dextrose de batata (PDA) e este foi incubado por 14 dias, a 15 °C. Em seguida, o fungo foi replicado para outras placas com PDA, sendo incubado por 7 dias.

II. Isolamento da palitantina

Discos de ágar com pré-culturas do fungo foram transferidos para frascos Schott com meio extrato de Malte 0,4% em água deionizada. Os frascos foram incubados sob condição estática, em 15 °C por 28 dias, tendo o crescimento interrompido com a adição de acetato de etila aos meios de crescimento. Após filtração, o filtrado foi submetido a uma partição líquido-líquido. O extrato orgânico

obtido foi ressuspenso em metanol. Esta fração foi particionada com hexano (1:1).

A fração AcOEt-MeOH foi pré-fracionada por extração em fase sólida, empregando-se coluna de sílica-gel derivatizada com grupos cianopropila, utilizando gradiente de eluição em modo normal.

As frações que apresentaram palitantina foram combinadas. A fração contendo a palitantina impura foi purificada por cromatografia por exclusão de tamanho em coluna de Sephadex LH-20, utilizando-se MeOH como eluente. As separações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada, bem como por análises de ¹H RMN e HPLC-UV-MS.

III. Tentativas de oxidação do álcool primário da palitantina para formar o aldeído.

Foram utilizados os seguintes reagentes para esta oxidação: ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e o oxidante de Swern (cloreto de oxalila, dimetilsulfóxido e Et₃N). Ambos experimentos foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar, São Carlos).

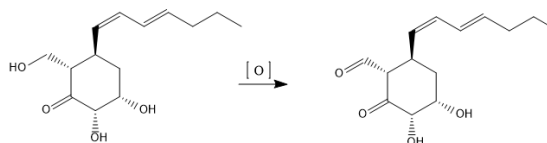


Figura 1: Reação de oxidação da palitantina.

III. a) IBX

O IBX foi sintetizado a partir de ácido 2-iodobenzóico e oxone (1:3) em água, a 70 °C por 3 h, formando um precipitado. Foram realizadas reações variando-se o solvente (DMSO, DMF e MeCN), a temperatura (0 °C, CATP - Condições Ambientais de Temperatura

e Pressão, 50 °C e 60 °C) e o excesso de oxidante. Após as reações fez-se a extração do meio reacional, o qual foi analisado por HPLC-UV-MS.

III. b) Reação de Swern

Realizou-se uma reação teste com 1-octanol a partir de cloreto de oxalila e DMSO, dissolvidos em CH₂Cl₂, sob atmosfera de nitrogênio a -60 °C. Ao final da reação, adicionou-se Et₃N e removeu-se o banho de gelo, então foi realizada a extração do meio reacional com AcOEt. Esta fração foi analisada por GC-MS.¹

Resultados

I. Cultivo da linhagem fúngica *Geomyces* sp

Foram obtidos 2,16203 g da fração MeOH desengordurada após partição da fração AcOEt entre hexano e MeOH. Após a extração em fase sólida em coluna pré-empacotada com fase cianopropila, foi obtida a palitantina (1,2842 g) nas duas primeiras frações, hexano/CH₂Cl₂ 1:1 e CH₂Cl₂.

Após purificação por cromatografia em coluna de Sephadex LH-20, obteve-se 0,9364 g de palitantina. A fração purificada foi comparada por RMN-¹H (Figura 2) com o padrão de palitantina obtido anteriormente, confirmando a presença do composto e de impurezas na amostra.

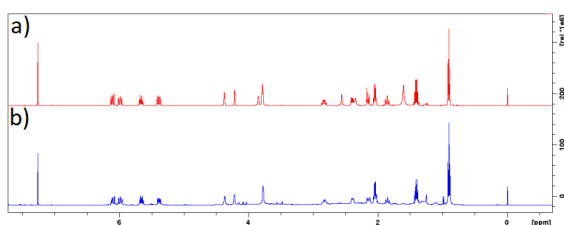


Figura 2: Comparação entre os espectros de RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) da palitantina previamente isolada (a) e obtida após cromatografia em coluna de Sephadex com MeOH (b).

O espectro de massas obtidos por HPLC-UV-MS (Figura 3) apresentou sinais em m/z 255,2 [M+H]⁺, m/z 237,1 [M+H-H₂O]⁺, m/z 219,2 [M+H-2H₂O]⁺ e em m/z 277,1 [M+Na]⁺ referentes à palitantina e seus íons-fragmento.

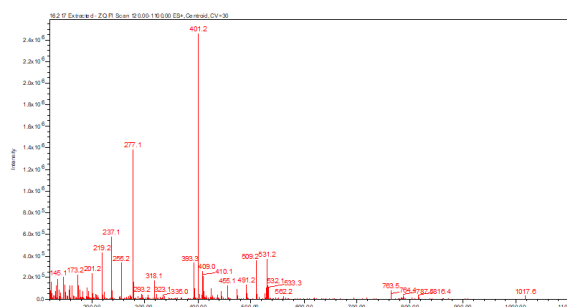


Figura 3: Espectro de massas em modo ESI-positivo referente ao pico da palitantina no cromatograma.

II. Tentativas de oxidação com IBX

Todas as reações foram monitoradas por CCD, analisando-se o consumo da palitantina. Ao realizar a análise por HPLC-UV-MS após a reação não observou-se nenhum sinal referente ao produto, que por manter as duplas ligações conjugadas em sua composição deveria ser observado no UV-Vis em comprimentos de onda semelhantes ao da palitantina.

III. Reação de Swern

A tentativa da reação de Swern com 1-octanol foi analisada por GC-MS. O cromatograma indicou apenas a presença do reagente, não sendo observado nenhum sinal referente ao produto esperado, 1-octanal.

Conclusões

A palitantina demonstra ser uma molécula de difícil derivatização, não apresentando o comportamento esperado. Mostra-se necessário aprimorar reações já realizadas, como o teste da reação de Swern, e continuar a busca na literatura por reações que possam ser realizadas.

Referências Bibliográficas

1. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* 1978, 34, 1651-1660.