

SEMI-SÍNTESE E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE DERIVADOS DA PALITANTINA

Vinícius Gimenes Roqueto

Pedro Santucci, Kléber Thiago de Oliveira

Roberto Gomes de Souza Berlinck

Instituto de Química de São Carlos - USP

vini.g_roqueto@usp.br

Objetivos

A palitantina foi descoberta em 1936¹ e, embora apresente atividade moderada antiparasitária e antifúngica,² foi relatada como sendo potente inibidor da enzima acetilcolinesterase.³ Entretanto, as sínteses totais reportadas para a palitantina apresentaram rendimentos de, no máximo, 25% em 8 diferentes estratégias sintéticas.⁴ Tal gargalo justifica a ausência da síntese de derivados da palitantina. Recentemente nosso grupo descobriu uma linhagem fúngica capaz de produzir a (+)-palitantina **1** com rendimento de 160 mg/L.⁴ Assim, esse estudo visou o isolamento de gramas do metabólito por via fermentativa a partir de uma linhagem do fungo *Penicillium* sp., a semi-síntese de 5 derivados imínicos, a investigação de métodos de redução seletiva para a ligação imínica (C=N), gerando 3 hidrazinas, uma sulfonil-hidrazida e uma hidroxilamina para avaliar o efeito destas mudanças estruturais nas atividades biológicas da (+)-palitantina.

Métodos e Procedimentos

O fungo *Penicillium* sp. (AMF1a), preservado à -80 °C, foi reativado e inoculado em 10 L de malte 2% em água deionizada. Após o tempo de cultivo, extraiu-se o meio líquido com 10 L de AcOEt e particionou-se o extrato de AcOEt seco em MeOH e H₂O/Hexano. O extrato de MeOH foi submetido a duas purificações por cromatografia em coluna: uma empacotada com sílica ligada à cianopropila e outra com sílica gel. Por fim, o composto puro foi obtido por recristalização em EtOH a frio. Explorou-se a semi-síntese dos derivados da palitantina por formação de oximas e hidrazonas

por reações do grupo carbonílico presentes em **1** frente aos nucleófilos **2-6** (3 hidrazonas, uma sulfonil hidrazida e uma oxima). Além disso, investigou-se a redução das ligações C=N dos derivados por diversos agentes redutores.^{5,6} Por fim, as separações dos possíveis diastereoisômeros formados estão sendo realizadas por HPLC. Os derivados serão caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos.

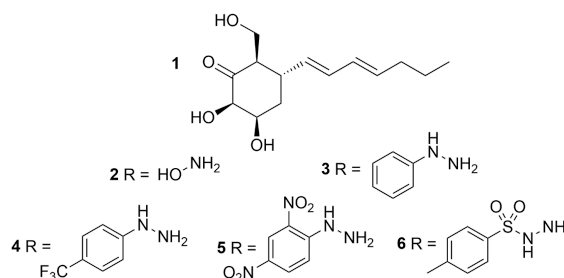


Figura 1: Representação estrutural da (+)-palitantina **1** e seus derivados imínicos **2-6**.

Resultados

O isolamento da (+)-palitantina foi otimizado de 1,6 g de produção inicial para 2,5 g utilizando-se método de produção estabelecido por Planejamento Experimental.⁴ A metodologia de síntese dos derivados também foi otimizada em reação à purificação. Para os compostos **2-6**, rendimentos iniciais de 80,2%, 89,7%, 23,4%, 52,2% e 33,1% e passaram a 90,4%, 73,1%, 83,4%, 88,27% e 75,7%. A etapa de redução dos derivados nitrogenados tem se mostrado

desafiadora. Nesse sentido, foi necessário desenvolver uma metodologia quimiosseletiva para a redução da ligação C=N a partir da investigação de diversas metodologias de redução que, ou degradam a molécula ou são ineficientes. A separação dos possíveis diastereoisômeros formados após a reação de redução também se mostrou desafiadora, devido à formação de mais produtos do que o esperado.

Conclusões

A semi-síntese dos derivados da (+)-palitantina é um trabalho desafiador do ponto de vista quimiosseletivo, visto que se trata de um produto natural polifuncionalizado e isso limita o emprego de condições ácidas. Os procedimentos de redução dos derivados nitrogenados formados estão sendo otimizados, bem como a purificação dos produtos formados, antes de se avaliar a atividade biológica dos produtos formados.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP (2024/15885-2), CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

Referências

1. Birkinshaw, J. H. & Raistrick, H. Studies in the biochemistry of micro-organisms: Palitantin, C₁₄H₂₂O₄, a hitherto undescribed metabolic product of *Penicillium palitans* Westling. *Biochem. J.* **30**, 801–808 (1936).
2. Fuska, J., Kuhr, I., Nemec, P. & Fusková, A. The effect of palitantin, a metabolite of *Penicillium frequentans* on *Leishmania brasiliensis*. *Folia Microbiol. (Praha)* **15**, 111–116 (1970).
3. Huang, X.-S. *et al.* A New Polyketide from the Mangrove Endophytic Fungus *Penicillium* sp. sk14JW2P. *Helv. Chim. Acta* **97**, 664–668 (2014).
4. Improved production of palitantin by design of experiments and semi-synthesis of palitantin derivatives for bioactivity assessment. *Fitoterapia* **180**, 106310 (2025).
5. Khurana, J. M., Kandpal, B. M., Sharma, P. & Gupta, M. A novel method of reduction

of >C=N-group in hydrazones, phenylhydrazones, azines, and tosylhydrazones by Mg–methanol. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **146**, 187–190 (2015).

6. Perdicchia, D., Licandro, E., Maiorana, S., Baldoli, C. & Giannini, C. A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones. *Tetrahedron* **59**, 7733–7742 (2003).