

"Microorganismi produttori micotossine indoliche - una bibliografia"

Giorgio Samorini

Febbraio 1986, Bologna

Col presente lavoro si è inteso radunare un primo insieme di conoscenze inerenti la produzione di micotossine a nucleo indolico da parte di varie specie di microorganismi. Pur senza la pretesa dell'eshaustività delle tabelle che seguono, considerato anche l'attuale ed in parte non ancora pubblicato incremento delle ricerche nel campo della microbiologia indolica, riteniamo che questo lavoro possa mostrarsi utile come bibliografia generale sulla quale, ovviamente; operare ulteriori aggiornamenti.

In questa sede non si è voluto considerare nè l'intera classe dei Basidiomiceti nè, fra gli Ascomiceti, l'ordine dei Clavicipitales (coi generi *Claviceps*, *Balansia*, ecc.), per i quali, data la ricchezza ed estensione dei dati, sono necessarie distinte e specifiche tabelle. Inoltre, non si sono voluti prendere in considerazione i risultati di vari studi biosintetici relativi a microorganismi fatti sviluppare su mezzi nutritizi arricchiti con composti indolici (studi di trasformazioni microbiologiche), mantenendo il soggetto di ricerca sui soli microorganismi produttori "a priori" micotossine indoliche (non si sono, quindi e ad esempio, presi in considerazione studi quali quello dei giapponesi H. Ishii et al. sulla capacità dello *Streptomyces roseochromogenes* di trasformare metabolicamente il dietilamide dell'acido lisergico in etilamide dell'acido lisergico e altri metaboliti affini (34), mentre questo stesso microorganismo è citato nelle tabelle che seguono per la sua abilità di produrre noragroclavina).

Varie fra le micotossine indoliche prodotte da microorganismi inferiori hanno come struttura chimica quella degli alcaloidi dell'ergot (clavinici, ergolinici, ecc.), mentre un folto e distinto gruppo è dotato di proprietà neurotropiche "tremorgeniche"; è stata recentemente avanzata l'ipotesi che alcune di queste possano essere responsabili di un insoluto caso di grave intossicazione collettiva umana avvenuta in Francia nel 1951, a seguito della consumazione di farina contaminata da microorganismi (R.L. Bouchet, "L'affaire du Pont-Saint-Esprit: des hypothèses jamais vérifiées", *Phytoma-Défense des Cultures*, pp.33-36, dic.1980; vedi anche ref.42), così come sono probabilmente responsabili, distintamente o a fianco degli alcaloidi ergotici, di un numero ben maggiore di casi di intossicazioni neurotropiche causate da pani "maledetti", perdendosi a ritroso nel tempo del-

la storia dell'uomo agricoltore, coltivatore di graminaceae, consumatore in massa di farine (vedi ad es., la ricerca storica-medioevale di P.Camporesi, "Il pane selvaggio", Il Mulino Ed., Bologna, 1980). Le micotossine tremorgeniche, in particolare quelle prodotte da specie di *Aspergillus* e *Penicillium*, sono altrettanto e più palesemente responsabili di intossicazioni mortali presso gli animali di allevamento (maiali, bovidi, conigli, ecc., (41)).

Ricordiamci, inoltre, che alcuni dei microorganismi qui considerati sono notoriamente produttori, oltre che di alcaloidi indolici, di diverse micotossine (composti tossicogenici, citotossici, ecc.), a volte in concentrazioni maggiori delle precedenti, e che alcune di queste, pur prive di atomi di azoto (composti non-alcaloidei), sono dotate di proprietà neurotossiche e/o tremorgeniche (vedi, ad es., la verrucosidina e la citreoviridina prodotte rispettivamente dai *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium* (8) e *P.citreoviride* e *pulvillorum* (59), di cui riportiamo tuttavia le relative strutture chimiche in T21).

Studi biosintetici hanno mostrato alcune affinità fra le varie micotossine indoliche prodotte da differenti microorganismi. Si è così notata la somiglianza biosintetica fra l'acido cyclopiazotico e derivati, metaboliti del *Penicillium cyclopium*, e gli alcaloidi dell'ergot (24), così come fra questi ed i composti tremorgenici (42), in più casi co-prodotti dal medesimo microorganismo. D'altronde, la presenza di alcaloidi tremorgenici (paspalina et altri) quali metaboliti secondari, a fianco di quelli ergotici, della *Claviceps paspali* (23, 27, 56), avvalorava ulteriormente questa ipotesi di affinità biosintetica. I composti tremorgenici del gruppo paspalinico sono strutturalmente vicini a quelli, sempre tremorgenici, dei gruppi penitremici e janthitremici rispettivamente prodotti dai *Penicillium crustosum* e *janthinellum* (36, 38).

Da notare, tuttavia, che in più casi le micotossine citate vengono prodotte in significative quantità solo da determinati ceppi delle specie considerate, presentandosi altrimenti in quantità metaboliche insignificanti (in tracce).

A seguito della tabella relativa ai microorganismi considerati, vengono riportate la posizione tassonomica dei generi coinvolti, l'elenco riassuntivo dei composti citati associati ai relativi microorganismi produttori, come anche riportate le rispettive formule di struttura, oltre all'indicazione delle proprietà farmacologiche, almeno per quelle per le quali è stato possibile ritrovare documentata conferma.

Tabella A: Microorganismi produttori di micotossine indoliche

<u>Specie</u>	<u>Alcaloidi ritrovati</u>
1. <u>Ascochyta imperfecta</u> Peck	Alcaloidi clavinici (62)
2. <u>Aspergillus amstedolami</u>	Echinulina (9); Criptoechinulina A (10); Neoechinuline A,B,C (2,12,20)
3. <u>Aspergillus caespitosus</u>	Verruculogeno, fumitremorgene B(22)
4. <u>Aspergillus clavatus</u> Desmazieres	Acido lisergico (62); Triptotriptovalina, triptotriptovalone(15); Nortriptotriptovalina, deossitriptotriptovalina, deossinortriptotriptovalone (7)
5. <u>Aspergillus conicus</u> Bloch.	Alcaloidi clavinici (62)
6. <u>Aspergillus echinulatus</u> Délacr.	Echinulina (50)
7. <u>Aspergillus flavus</u> Link.	Ergocriptina, agroclavina, elimoclavina (21); Acido cyclopiazonico (26); Aflatrene (28); aflavinina (29)
8. <u>Aspergillus fumigatus</u> Fres.	Agroclavina, elimoclavina, festuclavina, fumigaclavine A,B,C, secoclavina (62); piroclavina, isosetoclavina, fumitremorgeni A,B,C, epossifumitremorgina C, verruculogeno, triptotriptovalina, triptotriptovalone, composto TR-2 (42, 64, 65); isotriptotriptovalina, norisotriptotriptovalina, composti FTE, FTF, FTG, FTH (66)
9. <u>Aspergillus glaucus</u> Link.(°)	Echinina(11); echinulina(9)
10. <u>Aspergillus nidulans</u> (Eidam)Wint.	Alcaloidi clavinici (62)
11. <u>Aspergillus ruber</u> Bremer	Alcaloidi indolici (62)
12. <u>Aspergillus terreus</u> Thom	Gliotossina (52)
13. <u>Aspergillus ustus</u>	Austamide, Bravianamide F, deossibrevianamide E (57)
14. <u>Aspergillus versicolor</u> (Vuill.)Tirab.	Alcaloidi clavinici (62); Acido cyclopiazonico (26)
15. <u>Chaetomium globosum</u> Kunze	Chaetoglobosine A-F, 19-O-Acetilchaetoglobosine A,B,D(48,53)
16. <u>Colonectria decora</u> (Wall.)Sacc.	18alfa-idrossi-ioimbina (62)
17. <u>Cunninghamella bertholletiae</u> Stadel	11-idrossi-ioimbina, 10-idrossi-alfa-ioimbina (62)
18. <u>Cunninghamella echinulata</u> Thaxter	11-idrossi-ioimbina, 10-idrossi-alfa-ioimbina (62)
19. <u>Dematium chodatii</u> Nechitsch	Alcaloidi clavinici (62)
20. <u>Diplodia macrospora</u>	Chaetoglobosine L e K (49)
21. <u>Geotrichum candidum</u> Link	Ergosina, agroclavina, elimoclavina, acido lisergico (21)

Tabella A (continua)

<u>Specie</u>	<u>Alcaloidi ritrovati</u>
22. <u>Gliocladium deliquescens</u>	Gliotossina, bisdetiobis(metiltio)-gliotossina (39)
23. <u>Isariopsis griseola</u> Sacc.	Alcaloidi claviniici (62)
24. <u>Mucor hiemalis</u> Wehm.	Ergosina (21)
25. <u>Mucor subtilissimus</u> Berk.	Alcaloidi claviniici (62)
26. <u>Penicillium aurantio-virens</u>	Chaetoglobosina C (52)
27. <u>Penicillium brevi-compactum</u> Dierckx	Brevianamidi A-F (4,5)
28. <u>Penicillium chermesinum</u> Biourge	Costaclavina (1)
29. <u>Penicillium cinerascens</u>	Gliotossina (52)
30. <u>Penicillium concavo-rugulosum</u>	Alcaloidi claviniici (62); Rugolovasine A e B (17)
31. <u>Penicillium corylophiloides</u>	Alcaloidi claviniici (62)
32. <u>Penicillium crustosum</u>	Penitremiti A-F (13,18,35,36,37) Roquefortina, 16-idrossiroquefortina (60)
33. <u>Penicillium cyclopium</u> Westl.	Penitremiti A(63); penitremiti B(18); Acido imino cyclopiazonico, acido bissecodeidrocyclopiazonico (33); Cyclopiamine A,B (6)
34. <u>Penicillium expansum</u> Link.	Alcaloidi claviniici (62); Composti tremorgenici in tracce(13)
35. <u>Penicillium gladioli</u> McCull.etThom	composti tremorgenici in tracce(13)
36. <u>Penicillium granulatum</u> Bain.	Alcaloidi claviniici (62); Penitremiti (13,18)
37. <u>Penicillium griseofulvum</u> Dierckx	Acido cyclopiazonico (14)
38. <u>Penicillium islandicum</u>	Rugolovasine A e B, 8-clororugolovasine A e B (17)
39. <u>Penicillium janthinellum</u>	Janthitremiti A-F (38,40)
40. <u>Penicillium lanosum</u> Westl.	Lanosulina (19)
41. <u>Penicillium martensii</u> Biourge	Penitremiti B (13,18)
42. <u>Penicillium olivino-viride</u> Biourge	Penitremiti C (13,18)
43. <u>Penicillium oxalicum</u>	Oxalina (43,44); roquefortina(60)
44. <u>Penicillium palitans</u>	Penitremiti A,B,C (13)
45. <u>Penicillium paraherquei</u>	Paraherquamide (67)
46. <u>Penicillium paxilli</u>	Paxillina (16)
47. <u>Penicillium piscarium</u> Westl.	Verruculogeno, fumitremorgina B(25)
48. <u>Penicillium puberulum</u> Bain.	Penitremiti C (13,18)
49. <u>Penicillium purpurogenum</u>	Alcaloidi claviniici (62)

Tabella A (continua)

<u>Specie</u>	<u>Alcaloidi ritrovati</u>
50. <u>Penicillium roqueforti</u>	Roquefortina, festuclavina, isofumigaclavina (45,51); Marcfortine A,B,C (46,47)
51. <u>Penicillium rugulosum</u> Thom.	Alcaloidi clavinici (62)
52. <u>Penicillium terlikowskii</u>	Gliotossina, gliotossina acetato, deidrogliotossina (52)
53. <u>Penicillium verruculosum</u> Peyronel	Verruculogeno (22)
54. <u>Penicillium urticae</u> Bainier	Cyclopiamine A,B, Acido cyclopiazotico (6)
55. <u>Phycomyces nitens</u> (Agardh.)Kunze	Alcaloidi indolici (62)
56. <u>Rhizopus arrhizus</u> Fischer	Fumigaclavina B (55,62)
57. <u>Rhizopus formosensis</u>	Alcaloidi clavinici (62)
58. <u>Rhizopus nigricans</u> Ehreimb.	Alcaloidi indolici (62); Ergosinina, ergosina, agroclavina(21)
59. <u>Streptomyces cinnamonensis</u> Okami	Desacetildiidrovinolina etere (62)
60. <u>Streptomyces purpurescens</u>	Noragroclavina (62)
61. <u>Streptomyces rimosus</u> Finlay	Noragroclavina(62); 10-idrossi-beta-ioimbina (62)
62. <u>Streptomyces roseochromogenes</u>	Noragroclavina (62)
63. <u>Trichochooma paradoxa</u> Jungh	Alcaloidi clavinici (62)

(°) - A.glaucus è specie collettiva comprendente l'A.herbariorum(Wigg.) Fischer, l'A.echinulatus Délacr. et altri(61).

TABELLA B

Tassonomia dei generi considerati (°)

<u>genere</u>	<u>famiglia</u>	<u>Ordine</u>	<u>Classe</u>
Ascochyta	Sphaeropsidaceae	SPHAEROPSIDALES	DEUTEROMYCETES
Aspergillus	Eurotiaceae	EUROTIALES	ASCOMYCETES
Chaetomium	Melanosporaceae	SPHAERIALES	ASCOMYCETES
Colonectria	Nectriaceae	SPHAERIALES	ASCOMYCETES
Cunninghamella	Mucoraceae	ZYGYMYCETALES	PHYCOMYCETES
Dematium	Dematiaceae	MONILIALES	DEUTEROMYCETES
Diplodia	Sphaeropsidaceae	SPHAEROPSIDALES	DEUTEROMYCETES
Geotrichum	Moniliaceae	MONILIALES	DEUTEROMYCETES
Gliocadium	Eurotiaceae	EUROTIALES	ASCOMYCETES
Isariopsis	Stilbaceae	MONILIALES	DEUTEROMYCETES
Mucor	Mucoraceae	ZYGYMYCETALES	PHYCOMYCETES
Penicillium	Eurotiaceae	EUROTIALES	ASCOMYCETES
Phycomyces	Mucoraceae	ZYGYMYCETALES	PHYCOMYCETES
Rhizopus	Mucoraceae	ZYGYMYCETALES	PHYCOMYCETES
Streptomyces	Streptomycetaceae	STREPTOMYCETALES	SCHIZOMYCETES
Trichochooma	Onygenaceae	EUROTIALES	ASCOMYCETES

(°) - Per la nomenclatura e le posizioni tassonomiche dei microorganismi considerati si è fatto riferimento al testo generale di L.Vignoli(61).
Sinonimi: EUROTIALES = PLECTASCALES; Nectriaceae = Hypocreaceae;
Eurotiaceae = Aspergillaceae.

TABELLA C - Elenco dei composti citati in relazione coi relativi microorganismi produttori e loro formule di struttura (°)

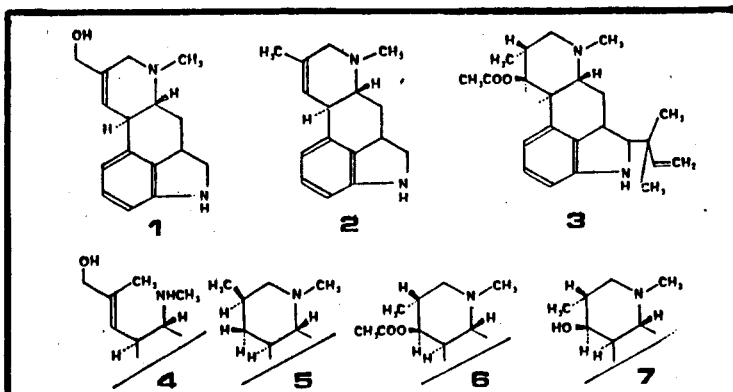
19-O-Acetilchaetoglob sine A,B,D: 15 (T27)
 Acido bissecodeidrocyclopiazonico: 33 (T5)
 Acido cyclopiazonico: 7, 14, 37, 54 (T5)
 Acido imino cyclopiazonico: 33 (T13)
 Acido lisergico: 4, 21
 Aflatrem (Tr.): 7 (T30)
 Aflavinina: 7 (T28)
 Agroclavina (Er.): 7, 8, 21, 58 (T1)
 Alcaloidi clavini (Er.): 1, 5, 10, 14, 19, 23, 25, 30, 31, 34, 36, 49, 51, 57, 63 (T1, T2)
 Alcaloidi indolici: 11, 55, 58
 Austamide: 13 (T16)
 Bisdetiobis(metiltio)gliotossina: 22 (T17)
 Brevianamidi A-E: 27 (T15)
 Brevianamide F: 13, 27 (T15)
 Chaetoglobosine A,B,D,E,F: 15 (T27)
 Chaetoglobosina C: 15, 26 (T27)
 Chaetoglobosine L e K: 20 (T23)
 Citroviridina (Nt.) (°°) (T21)
 8-clororugulovasine A,B: 38 (T25)
 Costaclavina (Er.): 28 (T2)
 Criptoechinulina A: 2 (T18)
 Cyclopiamine A,B: 33, 54 (T8)
 Deidrogliotossina: 52
 Deossibrevianamide E: 13 (T14)
 Deossinortriptoquivalina (Tr.): 4 (T12)
 Deossinortriptoquivalone (Tr.): 4 (T12)
 Deossitriptoquivalina (Tr.): 4 (T12)
 Desacetildiidrovinolina: 59 (°°°) (T20)
 Echinina: 9 (T10)
 Echinulina: 2, 6, 9 (T10)
 Elimoclavina (Er.): 7, 8, 21 (T1)
 Epossifumitremorgina C (Tr.): 8 (T3)
 Ergocriptina (Er.): 7
 Ergosina (Er.): 21, 24, 58
 Ergosinina (Er.): 58
 Festuclavina (Er.): 8, 50 (T2)
 FTE-FTH (Tr.): 8 (T22)
 Fumigaclavina A (Er.): 8 (T1)
 Fumigaclavina B (Er.): 8, 56 (T1)
 Fumigaclavina C (Er.): 8 (T1)
 Fumitremorgina A (Tr.): 8 (T3)
 Fumitremorgina B (Tr.): 3, 8, 47 (T3)
 Fumitremorgina C (Tr.): 8 (T3)
 Gliotossina: 12, 22, 29, 52 (T17)
 Gliotossina acetato: 52
 10-idrossi-alfa-ioimbina: 17, 18 (T24) (°°°°)
 10-idrossi-beta-ioimbina: 61 (T24) (°°°°)
 11-idrossi-ioimbina: 17, 18 (T24) (°°°°)
 18-idrossi-ioimbina: 16 (T24) (°°°°)
 16-idrossi-roquefortina (Nt.): 32 (T29)
 Isofumigaclavina (Er.): 50
 Isosetoclavina (Er.): 8 (T2)
 Isotriptoquivalina (Tr.): 8 (T22)
 Janthitreml A-F (Tr.): 39 (T19)
 Lanosulina: 40 (T6)
 Marcfortine A,B,C: 50 (T11)

TABELLA C (continua)

Neoechinuline A,B,C: 2 (T10)
Noragroclavina (Er.): 59, 60, 61, 62
Norisotriptoquivalina (Tr.): 4, 8 (T22)
Nortriptoquivalina (Tr.): 4 (T12)
Oxalina: 43 (T7)
Paraherquamide: 45 (T9)
Paxillina (Tr.): 46 (T26)
Penitrema A (Tr.): 32, 33, 36, 44 (T4)
Penitrema B (Tr.): 32, 33, 36, 41, 44 (T4)
Penitrema C (Tr.): 32, 36, 42, 44, 48 (T4)
Penitrema D (Tr.): 32, 36 (T4)
Penitrema E, F (Tr.): 32, 36 (T4)
Piroclavina (Er.): 8, (T2)
Roquefortina (Nt.): 32, 43, 50 (T11)
Rugulovasine A,B (Er.): 30, 38 (T25)
Secaclavina (=cianoclavinal) (Er.): 8 (T1)
TR-2 (Tr.): 8 (T3)
Triptoquivalina (Tr.): 4, 8 (T12)
Triptoquivalone (Tr.): 4, 8 (T12)
Verrucosidina (Tr.) (°°) (T21)
Verruculogeno (Tr.): 3, 8, 47, 53 (T3)

- (°) - I simboli fra parentesi (T1, T2, ecc.) indicano la posizione della relativa formula di struttura nelle tabelle che seguono; l'abbreviazione (Er.) implica l'appartenenza del composto al gruppo degli alcaloidi ergotici o loro derivati, per le cui proprietà farmacologiche, dotate di significativo grado di diversificazione al loro interno, si rimanda l'interessato a specifici trattati (vedi, ad es., lo studio generale raccolto da F.P.Spano e M.Trabucchi, (1978) (54)); l'abbreviazione (Tr.) indica proprietà farmacologiche di natura "tremorgenica", mentre il simbolo (Nt.) è associato a generali proprietà neurotossiche per i relativi composti.
- (°°) - Pur non trattandosi di basi azotate indoliche, le formule di struttura di questi due composti, citreoviridina e verrucosidina, vengono ugualmente riportate a titolo di esempio, poiché farmacologicamente affini ad altri qui citati, per le loro proprietà neurotossiche e/o tremorgeniche. Vengono rispettivamente prodotti dal *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium* (8) e *P.citreoviride* e *pulvillorum* (59) e fanno parte di un più esteso gruppo di metaboliti prodotti da diversi microrganismi, attualmente soggetti a specifiche ricerche biochimiche e farmacologiche.
- (°°°) - Derivato della vindolina appartenente al gruppo di alcaloidi dotati dello scheletro carbonilico dell'"*aspidosperma*", noti metaboliti secondari di *Catharantus roseus* (L.) G. Don ed altre Apocynaceae (30).
- (°°°°) - Derivati della ioimbina, alcaloide indolico prodotto principalmente dalla *Corinanthè yohimbe* (Rubiaceae), pianta originaria dell'Africa occidentale considerata allucinogena ed afrodisiaca, soggetta a commercio ed utilizzo da parte delle popolazioni locali (68).

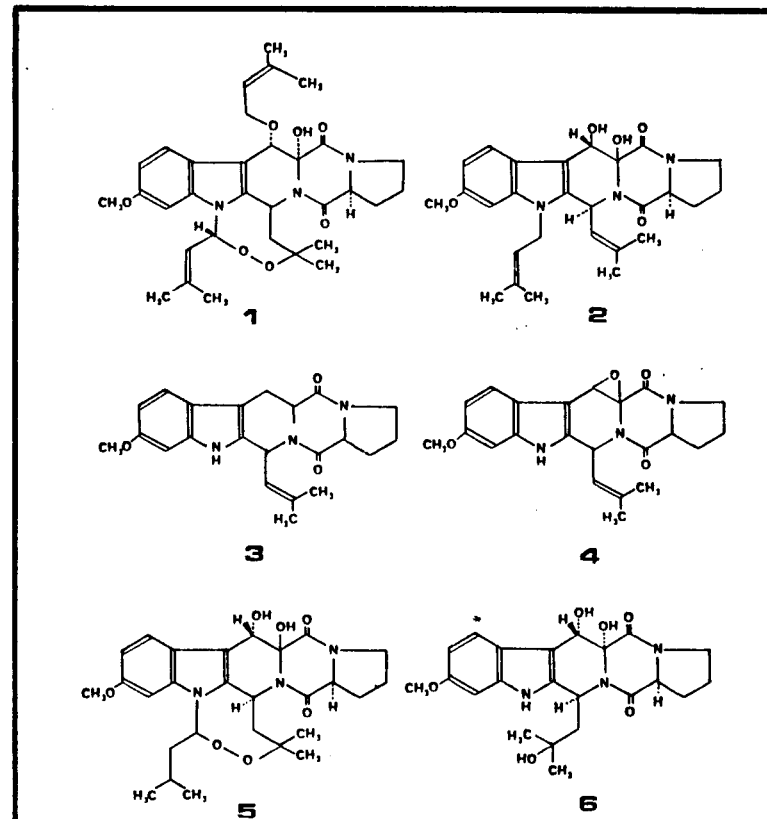
Strutture chimiche dei composti citati



Derivati ergolinici:

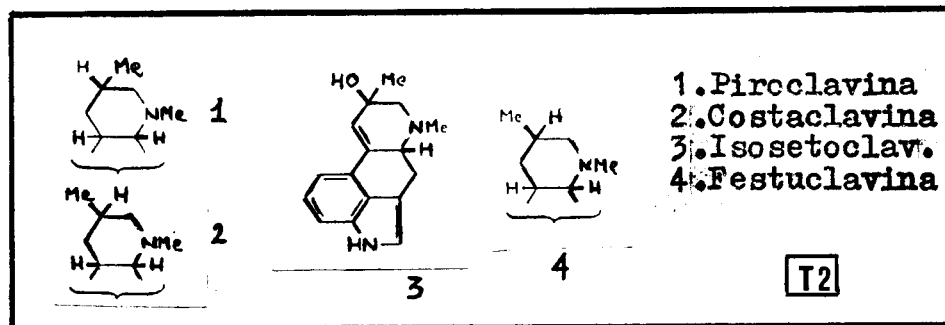
1. Elimoclavina T1
2. Agroclavina
3. fumigaclavina C
4. cianoclavina I (= secoclavina)
5. festuclavina
6. fumigaclavina A
7. fumigaclavina B

(in 4, 5, 6 e 7 è stata raffigurata solo la parte sup. della formula, la restante corrispondendo a quella in fig. 1)



fumitremorgine:

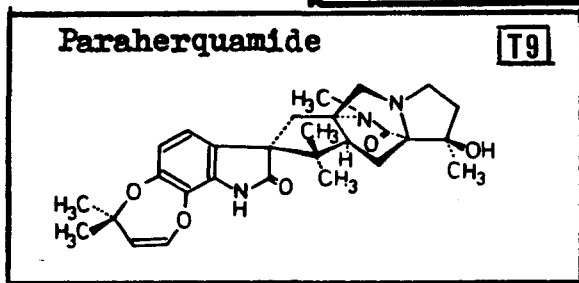
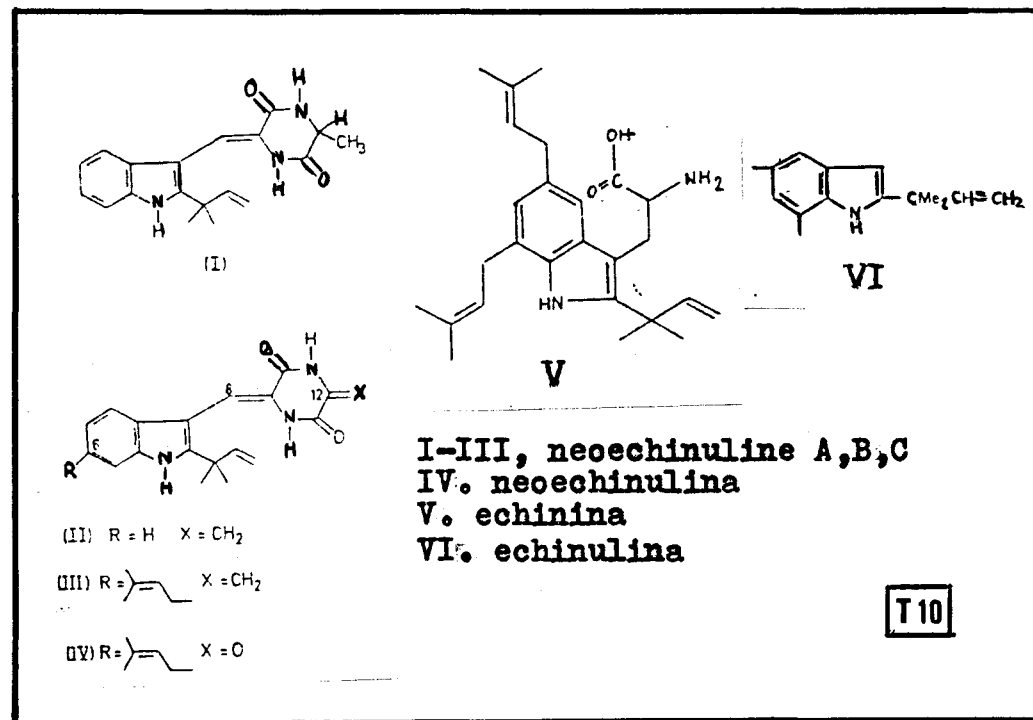
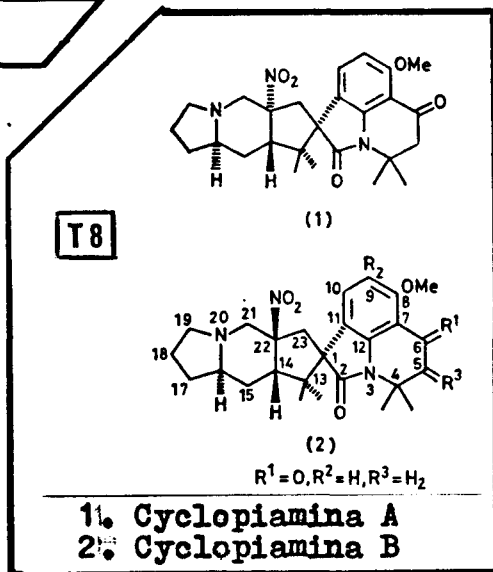
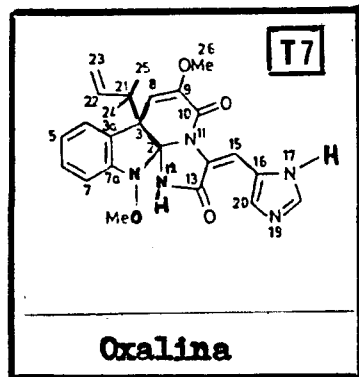
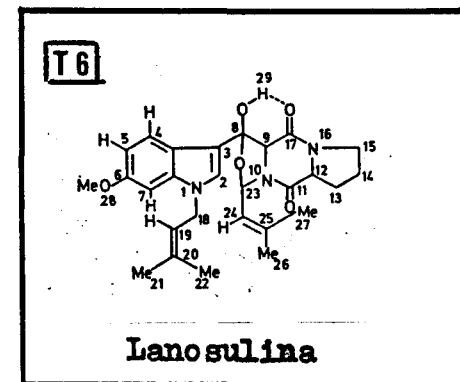
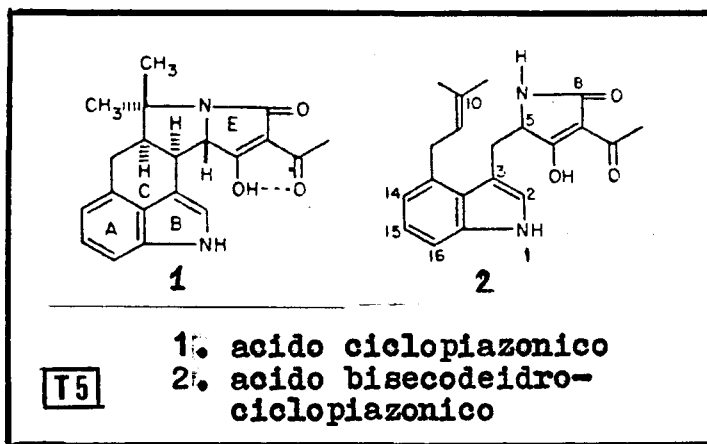
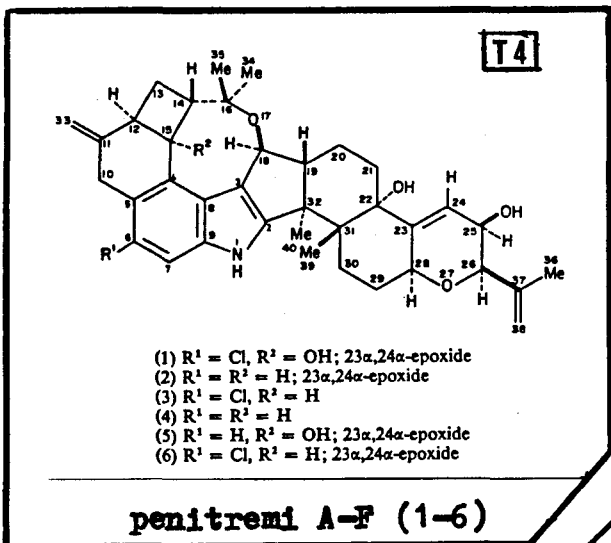
1. fumitremorgina A T3
2. fumitremorgina B
3. fumitremorgina C
4. epossifumitremorgina C
5. verrucologene
6. composto TR-2



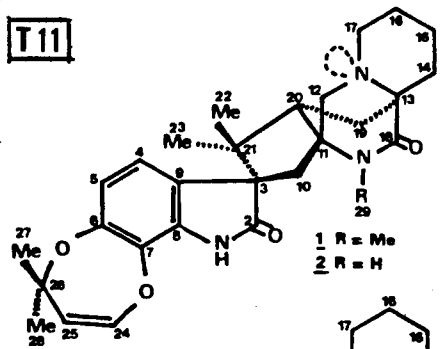
1. Picroclavina
2. Costaclavina
3. Isosetoclav.
4. Festuclavina

T2

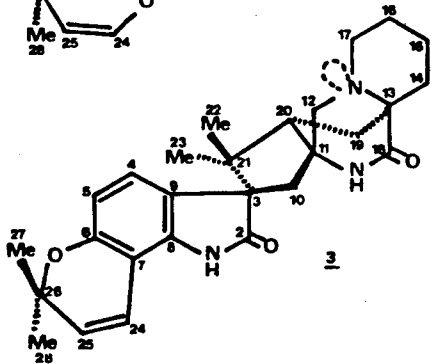
Strutture chimiche dei composti citati (continua)



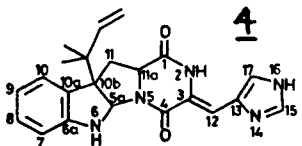
T11



1 R = Me
2 R = H

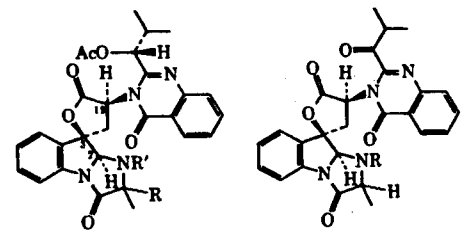


3



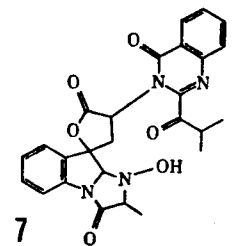
4

1. Marcfortina A
2. marcfortina B
3. marcfortina C
4. roquefortina



1. R = CH₃; R' = OH
2. R = H; R' = OH
3. R = CH₃; R' = H
4. R = H; R' = H
5. R = OH
6. R = H

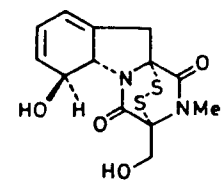
T12



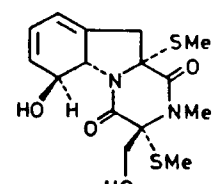
7

1. Triptoquivalina
2. nortriptoquivalina
3. deossitriptoquivalina
4. deossinortriptoquivalina
5. nortriptoquivalone
6. deossinortriptoquivalone
7. triptoquivalone

1. Gliotossina
2. Bisdetiobis(metiltio)gliot.

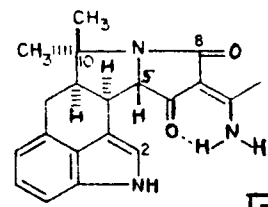


(1)



(2)

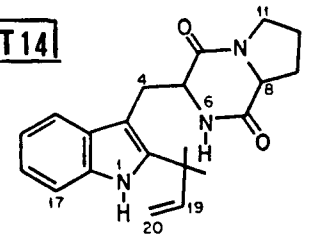
T17



T13

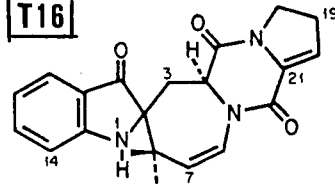
Imino acido
cyclopiazonico

T14

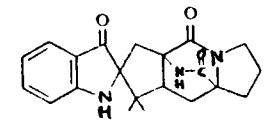


Deossibrevianamide

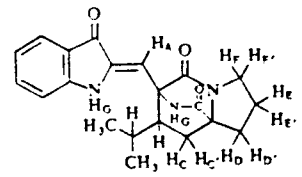
T16



Austamide

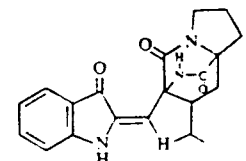


1

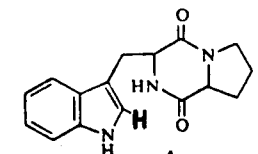


2

T15



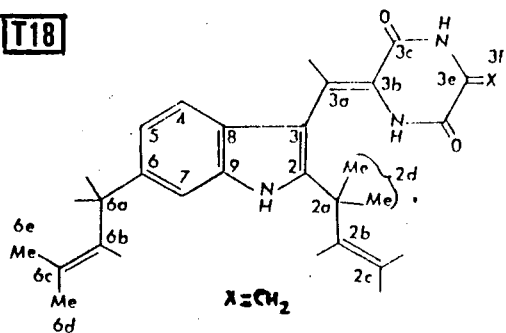
3



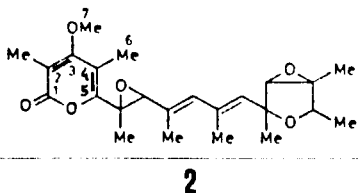
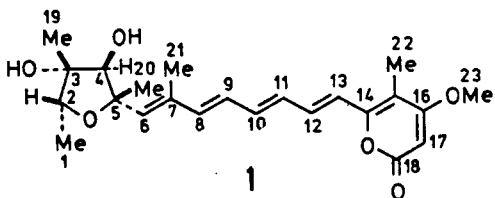
4

1. Brevianamide A
2. brevianamide C
3. brevianamide D
4. brevianamide F

T18



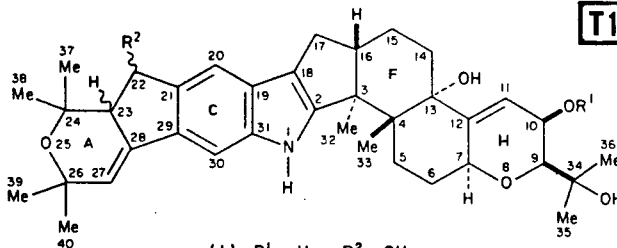
Criptoechinulina A



1. citreoviridina
2. verrucosidina

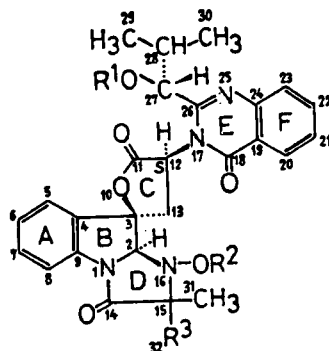
T21

T19



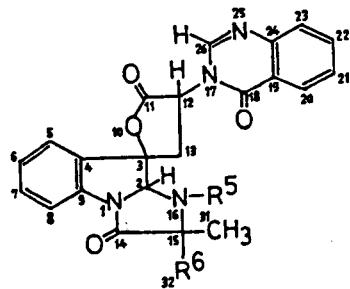
- (1) $R^1 = H, R^2 = OH$
- (2) $R^1 = Ac, R^2 = OH$
- (3) $R^1 = Ac, R^2 = H$

Janthitremit E, F, G (1, 2, 3)



FTE (Isotryptoquevaline) (I),
($R^1 = H, R^2 = COCH_3, R^3 = CH_3$).

FTD (Norisotryptoquevaline) (IV),
($R^1 = H, R^2 = COCH_3, R^3 = H$)



FTE (VIII), ($R^5 = OH, R^6 = H$).

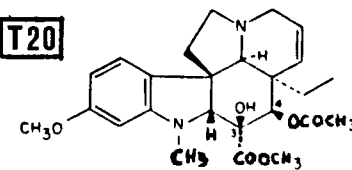
FTF (X), ($R^5 = H, R^6 = H$).

FTG (XII), ($R^5 = OH, R^6 = CH_3$)

FTH (XIV, epimer of FTE),
($R^5 = OH, R^6 = H$).

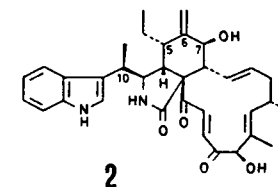
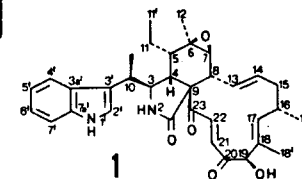
T22

T20



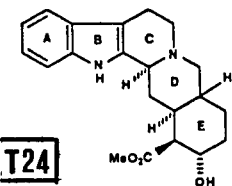
Vindolina

T23



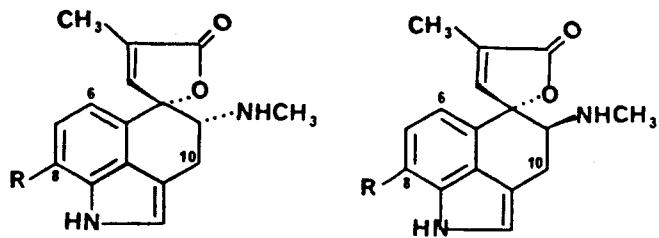
1. Chaetoglobosina K
2. Chaetoglobosina L

T24



1: α -H₂₀
2: β -H₂₀

1. α -ioimbina
2. β -ioimbina



1 R = H

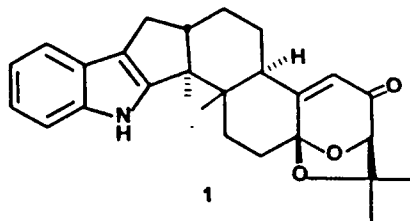
2 R = Cl

3 R = H

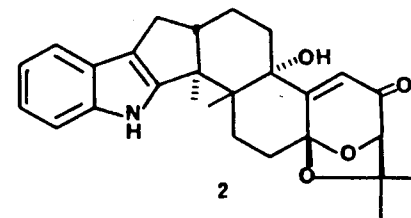
4 R = Cl

1. Rugulovasina A
2. 8-cloro-Rugulovasina A
3. Rugulovasina B
4. 8-cloro-rugulovasina B

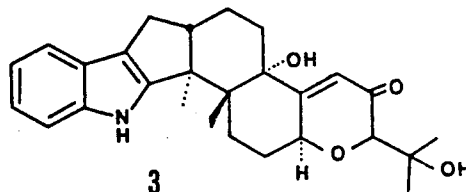
T25



1



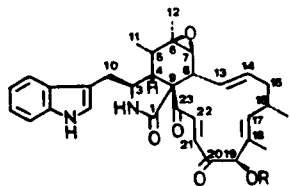
2



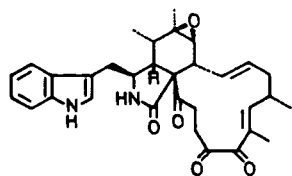
3

1. Paspalicina
2. Paspalina
3. Paxillina

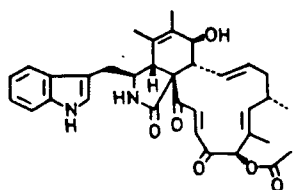
T26



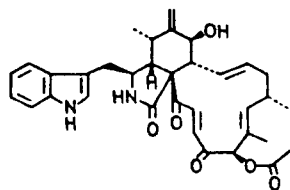
- R = H: Chaetoglobosin A (1)
R = Ac: 19-O-Acetylchaetoglobosin A (2)



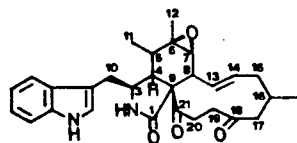
Chaetoglobosin C (3)



19-O-Acetylchaetoglobosin B (4)

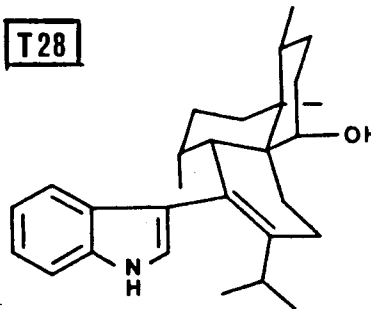


19-O-Acetylchaetoglobosin D (5)



Cytochalasin G(6)

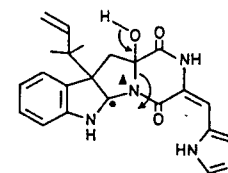
T27



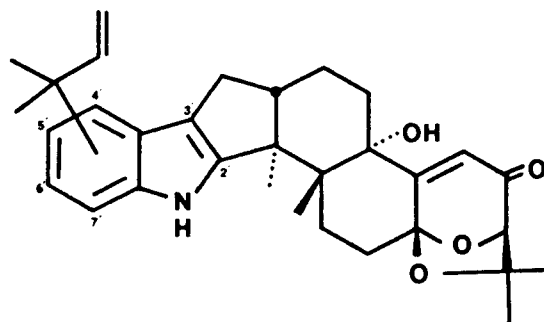
T28

Aflavinina

T29



16-idrossi-roquefortina



Aflatrem

T30

BIBLIOGRAFIA

- 1) S.L.Agurell, "Costaclavine from *Penicillium chermesinum*", *Experientia*, 20: 25-26, (1964)
- 2) M.Barbetta et al., "Neoechinuline: a new indole metabolite from *Aspergillus amstedolami*" *Tetr.Lett.*, 4457-4460, (1969)
- 3) K.D.Barrow et al., "Biosynthesis of the neurotoxin alkaloid roquefortine", *Chem.Comm.*, 225-226, (1979)
- 4) A.J.Birch, J.J.Wright, "Studies in relation to Biosynthesis XLII. The structural elucidation and some aspects of the biosynthesis of the Brevianamides A and E", *Tetr.*, 26: 2329-2344, (1970)
- 5) A.J.Birch et al., "Studies in relation to Biosynthesis XLIV. Structural elucidation of Brevianamides B,C,D and F", *Tetr.*, 28: 2999-3008, (1972)
- 6) R.F.Bond et al., "Cyclopiamines A and B, novel oxindole metabolites of *Penicillium cyclopium* Westling", *J.C.S.Perkin I*, 1751-1761, (1979)
- 7) G.Buchi et al., "Four new mycotoxins of *Aspergillus clavatus* related to tryptoquivaline", *J.Org.Chem.*, 42: 244-246, (1977)
- 8) T.Burka et al., "Verrucosidin, a tremorgen from *Penicillium verrucosum* var. *Cyclopium*", *Chem.Comm.*, 544-545, (1983)
- 9) C.Cardani et al., "The constitution of echinulin", *Tetr.Lett.*, 1-8, (1959)
- 10) R.Cardillo et al., "Molecular structure of cryptoechinuline A, a new metabolite of *Aspergillus amstedolami*, isolated during investigations on echinuline biosynthesis", *Tetr.Lett.*, 3163-3166, (1974)
- 11) G.Casmati et al., "Echinina, un nuovo aminoacido indolico di provenienza naturale", *Gazz.Chim.It.*, 93: 349-354, (1963)
- 12) G.Casmati et al., "Neoechinuline: a new isoprenyl-indole metabolite from *Aspergillus amstedolami*", *Gazz.Chim.It.*, 103: 141-151, (1973)
- 13) A.Ciegler, J.I.Pitt, "Survey of the genus *Penicillium* for tremorgenic toxin production", *Mycopath.Mycol.Appl.* 42: 119-124, (1970)
- 14) A.A.Chalmers et al., "Biosynthesis of alfa-cyclopiazonic acid: stereochemical aspects of d-ring formation", *Chem.Comm.*, 1367-1368, (1982)
- 15) J.Clardy et al., "Tryptoquivaline and tryptoquivalone, two tremorgenic metabolites of *Aspergillus clavatus*", *J.Amer.Chem.Soc.*, 96: 663-665, (1975)
- 16) R.J.Cole et al., "A new tremorgenic metabolite from *Penicillium paxillii*", *Can.J.Microb.*, 20: 1159-1162, (1974)
- 17) R.J.Cole, J.W.Kirksey, "Structures of rugolovasine-A and -B and 8-chlororugolovasine-A and B", *Tetr.Lett.*, 3849-3852, (1976)
- 18) S.J.Cysewski, "Chemistry of the tremorgenic Mycotoxins", in J.P. Wyllie, L.G.Morehous, "Mycotoxic fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses", vol.1, (1977), pp.357-364
- 19) D.T.Dix et al., "Molecular structure of the metabolite lanosulin", *Chem.Comm.*, 1168-1169, (1972)
- 20) A.Dossena et al., "New metabolites of *Aspergillus amstedolami* related to the biogenesis of neoechinulin", *Chem.Comm.*, 771-772, (1974)
- 21) H.El-Refai et al., "The alkaloid of fungi. I. The formation of ergoline alkaloids by representative mold fungi", *Japan.J.Microb.*, 14: 91-97, (1970)
- 22) J.Fayos et al., "Structure of verruculogen, a tremor producing peroxide from *Penicillium verruculosum*", *J.Amer.Chem.Soc.*, 96: 663-665, (1975)
- 23) Th.Fehr, W.Acklin, "Die Isolierung zweier neuartiger Indol-Derivate aus dem Mycel von *Claviceps paspali* Stev.etHall", *Helv.Chim.Acta*, 49: 1907-1910, (1966)
- 24) H.G.Floss, "Biosynthesis of ergot alkaloids and related compounds", *Tetr.*, 32: 873-912, (1976)

- 25) R.T.Gallagher et al., "Production of the tremorgenic mycotoxins verruculogen and fumitremorgin B by *Penicillium piscarium* Westl.", *Appl.Envir.Microb.*, 33: 730-731, (1977)
- 26) R.T.Gallagher et al., "Cyclopiazonic acid production by aflatoxinogenic and non-aflatoxinogenic strains of *Aspergillus flavus*", *Mycopath.Mycol.Appl.*, 66: 31-36, (1978)
- 27) R.T.Gallagher et al., "Paspaline, a tremorgenic metabolite from *Claviceps paspali* Stev.etHall", *Tetr.Lett.*, 235-238, (1980)
- 28) R.T.Gallagher, J.Clardy, "Aflatrem, a tremorgenic toxin from *Aspergillus flavus*", *Tetr.Lett.*, 239-242, (1980)
- 29) R.T.Gallagher et al., "Aflavinine, a novel indole-mevalonate metabolite from tremorgen-producing *Aspergillus flavus* species", *Tetr.lett.*, 243-246, (1980)
- 30) D.Ganiziger, M.Hesse, "A chemotaxonomic study of the sub-family Plumerioideae of the Apocynaceae", *Lloydia*, 39: 326-349, (1976)
- 31) G.P.Gorst-Allman, et al., "The biosynthesis of roquefortine. An investigation of acetate and mevalonate incorporation using high-field NMR spectroscopy", *Chem.Comm.*, 652-653, (1982)
- 32) C.W.Holzappel, "The isolation and structure of cyclopiazonic acid, a toxic metabolite of *Penicillium cyclopium* Westl.", *Tetr.* 24: 2101-2119, (1968)
- 33) C.W.Holzappel et al., "The isolation and structure of two new indole derivatives from *Penicillium cyclopium* Westl.", *Tetr.*, 26: 5239-5246, (1970)
- 34) H.Ishii et al., "Studies on Lysergic Acid Diethylamide and Related Compounds. 8. Structural identification of new metabolites of lysergic acid diethylamide obtained by microbial transformation using *Streptomyces roseochromogenes*", *J.C.S.Perkin I*, 902-905, (1980)
- 35) A.E.deJesus et al., "Tremorgenic mycotoxins from *Penicillium crustosum*: isolation of penitrems A-F and the structure elucidation and absolute configuration of penitrem A", *J.C.S.Perkin I*, 1847-1856, (1983)
- 36) A.E.deJesus et al., "Tremorgenic mycotoxins from *Penicillium crustosum*. Structure elucidation and absolute configurations of penitrems B-F", *J.C.S.Perkin I*, 1857-1861, (1983)
- 37) A.E.deJesus et al., "Tremorgenic mycotoxins from *Penicillium crustosum*. Biosynthesis of penitrem A", *J.C.S.Perkin I*, 1863-1868, (1983)
- 38) A.E.deJesus et al., "Structure elucidation of the Janthitrems, novel tremorgenic mycotoxins from *Penicillium janthinellum*", *J.Chem.Soc.*, 697-701, (1984)
- 39) G.W.Kirby et al., "Biosynthesis of bisdethiobis(methylthio)gliotoxin, a new metabolite of *Gliocadium deliquescens*", *J.C.S.Perkin I*, 119-121, (1980)
- 40) D.L.Lauren, R.T.Gallagher, "High-performance liquid chromatography of the janthitrems: fluorescent tremorgenic mycotoxins produced by *Penicillium janthinellum*", *J.Chromat.*, 248: 150-154, (1982)
- 41) C.Moreau, "Troubles nerveux et digestifs liés à la consommation, par les animaux, d'aliments contaminées par des *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*", *Rev.Mycol.*, 43: 227-238, (1979)
- 42) C.Moreau, "Les mycotoxines neurotropes de l'*Aspergillus fumigatus*; une hypothèse sur le pain maudit de Pont-Saint-Esprit", *Bull.Soc.Mycol.Fr.*, 98: 261-273, (1982)
- 43) D.W.Nagel et al., "X-ray structure of oxaline, a novel alkaloid from *Penicillium oxalicum*", *Chem.Comm.*, 1021-1022, (1974)
- 44) D.W.Nagel et al., "The chemistry and ¹³C NMR assignments of oxaline, a novel alkaloid from *Penicillium oxalicum*", *Tetr.*, 32: 2625-2631, (1976)
- 45) S.Ohmomo et al., "Isolation of festuclavine and three new indole alkaloids, roquefortine A, B and C from the cultures of *Penicillium roqueforti*", *Agr.Biol.Chem.*, 39: 1333-1334, (1975)

- 46) J. Polonski et al., "Isolation and structure (X-ray analysis) of marcfortine A, a new alkaloid from *Penicillium roqueforti*", *Chem. Comm.*, 601-602, (1980)
- 47) T. Prangé et al., "Structures of marcfortine B and C (X-ray analysis), alkaloids from *Penicillium roqueforti*", *Tetr. Lett.*, 1877-1880, (1981)
- 48) A. Probst, C. Tamm, "19-O-Acetylchaetoglobosin B and 19-O-Acetylchaetoglobosin D, two new metabolites of *Chaetomium globosum*", *Helv. Chim. Acta*, 64: 2056-2064, (1981)
- 49) A. Probst et al., "Chaetoglobosin L, a new metabolite of *Diplodia macrospora*", *Helv. Chim. Acta*, 65: 1543-1546, (1982)
- 50) A. Quilico, L. Panizzi, "Chemische Untersuchungen über *Aspergillus echinulatus*. I Mitteilung", *Chem. Ber.*, 76: 348-358, (1943)
- 51) P. M. Scott et al., "Roquefortine and isofumigaclavine A, metabolites from *Penicillium roqueforti*", *Experientia*, 32: 140, (1976)
- 52) P. M. Scott, "Penicillium Mycotoxins", in T. D. Wyllie, L. G. Morehous, "Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses", vol. 1, (1977), pp. 283-356
- 53) S. Sekita et al., "Structures of chaetoglobosins C, D, E and F, cytotoxic indol-3-yl-(13)cytochalasans from *Chaetomium globosum*", *Tetr. Lett.*, 1351-1354, (1976)
- 54) P. F. Spano, M. Trabucchi, "Ergot alkaloids", *Pharmacology*, vol. 16, Supplemento 1, (1978), pp. 1-213
- 55) J. F. Spilsbury et al., "The isolation of festuclavine and two new clavine alkaloids from *Aspergillus fumigatus* Fres.", *J. Chem. Soc.*, 2085-2091, (1961)
- 56) S. P. Springer, J. Clardy, "Paspaline and paspalinine, two indolemevalonate metabolites from *Claviceps paspali*", *Tetr. Lett.*, 231-234, (1980)
- 57) P. S. Steyn, "Austamide, a new toxic metabolite from *Aspergillus ustus*", *Tetr. Lett.*, 3331-3334, (1971)
- 58) P. S. Steyn et al., "Cytochalasins E and K, toxic metabolites from *Aspergillus clavatus*", *J. C. S. Perkin I*, 541-544, (1982)
- 59) P. S. Steyn et al., "Biosynthesis of citreoviridin. A carbon-13 NMR study", *J. C. S. Perkin I*, 2175-2178, (1982)
- 60) P. S. Steyn, R. Vlegaar, "Roquefortine, an intermediate in the biosynthesis of oxaline cultures of *Penicillium oxalicum*", *Chem. Comm.*, 560-561, (1983)
- 61) L. Vignoli, "Sistematica delle piante inferiori (Tallofite)", Calderini Ed., Bologna, (1964)
- 62) J. J. Willaman, Li H. L., "Alkaloid-bearing plants and their contained alkaloids", *Suppl. Lloydia*, 33: pp. 1-11, (1970)
- 63) B. J. Wilson et al., "Tremorgenic toxin from *Penicillium cyclopium* grown on food materials", *Nature*, 220: 77-78, (1968)
- 64) M. Yamazaki et al., "Crystal structure and absolute configuration of fumitremorgin B, a tremorgenic toxin from *Aspergillus fumigatus* Fres", *Tetr. Lett.*, 27-28, (1975)
- 65) M. Yamazaki et al., "The structure of a tremorgenic metabolite from *Aspergillus fumigatus* Fres., fumitremorgin A", *Tetr. Lett.*, 1241-1244, (1975)
- 66) M. Yamazaki et al., "Structure determination of six tryptoquinoline-related metabolites from *Aspergillus fumigatus*", *Tetr. Lett.*, 2861-2864, (1976)
- 67) M. Yamazaki et al., "The structure of paraherquamide, a toxic metabolite from *Penicillium paraherquei*", *Tetr. Lett.*, 135-136, 1981
- 68) W. H. Lewis, M. R. F. Elvin-Lewis, "Medical Botany", J. Wiley Ed., N.Y. & London, (1976), p. 401