Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

SÍNTESE DE OZONÍDEOS DERIVADO DE ÁCIDO ABIETICO E AVALIAÇÃO COMO ANTIMALÁRICO

Lu Tzu Chieh (IC)[a], Paulo M. Imamura (PQ)[a]*, Antoniana U. Krettli (PQ)[b], Anderson Andrade (PQ),[b] Fernando P. Varotti (PQ)[b]

imam@iqm.unicamp.br

[a] *Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas - SP – Brasil;* [b] *FIOCRUZ,Belo Horizonte/MG*

Palavras Chave: Ácido abiético, Ozonídeo, Antimalárico

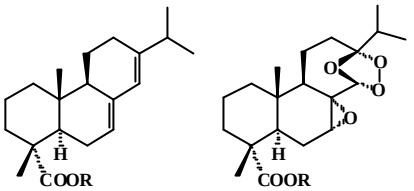
Introdução

A malária é uma doença infecciosa de parasitose tropical causada pelo protozoário *Plasmodium falciparum* e é transmitida pela fêmea do mosquito *Anopheres.* Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) existe, no mundo, cerca de 3,2 bilhões de pessoas que vivem em áreas de risco. Anualmente, entre 300 a 500 milhões são infectadas causando a morte de quase 2 milhões e o continente africano é o mais afetado segundo dados estatísticos com cerca de 80% de caso. Durante muito tempo, a cloroquinona e a artemisina foram consideradas como antimaláricos potentes. Entretanto, é cada vez mais freqüente encontrar casos de resistência a essas drogas, havendo a necessidade de uma busca contínua de antimaláricos oriundos de produtos naturais ou sintéticos. Foi sintetizado recentemente, no nosso laboratório, o endoperóxido (**4**) a partir do ácido abiético (**1**) e este foi testado como antimalárico pela Dra. A.U. Krettli da FIOCRUZ (Belo Horizonte/ MG). Os resultados foram considerados promissores e como conseqüência, foi proposta a síntese de novos derivados a fim de encontrar um composto com melhor potencial farmacológico.

Resultados e Discussão

O ácido abiético (**1**) utilizado neste projeto foi obtido da resina de *Pinus elliottii*.[1] Esterificação deste ácido com diazometando seguido da reação de ozonólise forneceu o ozonídeo (**4**) que foi submetido para teste como antimalárico. Paralelamente, o sal (**3**) e o próprio ácido (**1**) também foram convertidos em seus respectivos ozonídeos em rendimentos de aproximadamente 20%. Vale ressaltar que durante o processo de purificação do ozonídio do sal (coluna de sílica gel), recuperou-se o ozonídeo na forma de ácido (**5**). O baixo rendimento se deve a perda observada durante o processo de purificação. A amostra deste ozonídeo (**5**) está sendo atualmente testado como antimalárico no laboratório da FIOCRUZ(BH/MG).

Os ensaios realizados com o ozonídeo (**4**) como antimalárico mostraram resultados muito próximos quando comparado com o da artemisinina (controle) na concentração de IC90 e dobro para IC50 (respectivamente 5,2μgmL^{-1} e 2,5 μgmL^{-1} para (**4**) e 4,5 μgmL^{-1} e 1,4 μgmL^{-1} para artemisinina,)



1 R = H
2 R = CH_3
3 R = $H_3\overset{+}{N}CH_2Ar$

4 R = CH_3
5 R = H

Com intuito de obter maior número de derivados, diferentes abietamidas estão sendo preparados. Os primeiros ensaios testados foram a desidratação de sal (**3**) sem o uso de solvente,[2] preparação de amidas via de cloreto de ácido ($SOCl_2$)[3] e também a reação promovida com o uso de dicicloexilcarbodiimida (DCC) como reagente.[4] Infelizmente nenhum deles forneceu o produto desejado. Atualmente a preparação das diversas amidas está sendo feita via cloreto de ácido utilizando cloreto de oxalila[5] e, em seguida estas serão convertidos nos respectivos ozonídeos.

Conclusões

O ozonídeo (**4**) mostrou ser um antimalárico em potencial e em vista deste resultado outros derivados estão sendo preparados, entre eles o ozonídeo (**5**). Este está, no momento, sendo testado a sua atividade como antimalárico. Devido à dificuldade encontrada na solubilização do produto, outros derivados abietamidas estão sendo sintetizados para verificar a melhorar solubilidade.

Agradecimentos

SAE, CNPq, FIOCRUZ, FAPESP

[1] R. Ikan, *Natural Products – A Laboratory Guide*, Ed. Israel Universities Press, Jerusalém, **1969**, p. 169.

[2]B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *Synth. Commun.*, **1993**, *23 (19)*, 2761.
[3]Y. Fujita; K. Sempuku, K. Litaguchi; T. Mori, H. Mural; Y. Yoshikuni; H. Enomoto; R. Löser, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, *28*, 454.
[4]B. M. Trostm R. C. Bunt, S. R. Pulley, *J. Org. Chem*., **1994**, *59*, 4204.
[5]M. Gavagnin; N. Ungur; F. Castelluccio; C. Muniain; G. Cimino, *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 273.