

Avaliação da atividade antiplasmodica *in vitro* dos derivados semi-sintéticos do 4-nerolidilcatecol

Ana Cristina da Silva Pinto¹ (PG)*, Adrian Martin Pohlit² (PQ), Valter F. de Andrade-Neto³ (PQ), Wanderli Pedro Tadei⁴ (PQ), Francisco Célio Maia Chaves⁵ (PQ), Pedro Paulo R. Vieira⁶ (PQ), Luiz Francisco Rocha e Silva⁶, Márcia R.S. Melo². anacristinadsp@hotmail.com

¹Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas – UFAM, 69077-000, Campus Universitário, Manaus, AM, ²Laboratório de Princípios Ativos da Amazônia - LAPAAM, Coordenação de Pesquisas em Produtos Naturais - CPPN, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, 69060-001, Manaus, AM, ³Laboratório de Biologia da Malária e Toxoplasmose, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN, 59072-970, Natal, RN, ⁴Laboratório de Dengue e Malária, Coordenação de Pesquisas em Ciências da Saúde - CPCS, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, 69060-001, Manaus, AM, ⁵Embrapa Amazônia Ocidental – EMBRAPA, 69010-970, Manaus, AM, ⁶Laboratório da Gerência de Malária, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, FMTAM, 69040-000, Manaus, AM.

Palavras Chave: 4-nerolidilcatecol; *Plasmodium falciparum*, malária, derivados semi-sintéticos.

Introdução

A espécie *Pothomorphe peltata* (L.) Miq. conhecida como caapeba e pariparoba, está distribuída nas Américas Central e Sul e é usada na medicina popular no tratamento da malária. A substância 4-nerolidilcatecol (**1**), presente nas raízes e folhas, é o componente majoritário dessa espécie. Em recentes estudos foi comprovada a atividade antimalárica do 4-nerolidilcatecol¹. O presente trabalho aborda a avaliação *in vitro* dos derivados semi-sintéticos de **1** (figura 1) na inibição do *Plasmodium falciparum*.

Resultados e Discussão

A espécie *P. peltata* foi cultivada e coletada na Embrapa/AM. As raízes (150g) foram extraídas com CHCl₃:EtOH 1:1 (3x150mL de 15min) em ultra-som. O extrato (19,5g; 13%) foi cromatografado em sílica gel com CHCl₃:EtOH 9:1, isolando-se **1** (8,6g; 44,1%). Os derivados **2** (38,8%), **3** (3,1%) e **4** (1,7%) foram preparados pelo tratamento de **1** com BnBr em DMF e K₂CO₃ sob agitação por 18h. Adicionou-se H₂O, extraiu-se com CHCl₃ e AcOEt, secaram-se as fases orgânicas com MgSO₄ e após remoção do solvente, purificou-se por CC *flash* e CCDP. **5** (4,4%) foi preparado por tratamento de **1** com Et₃N, BzCl em N₂ e agitação por 20 min a 110°C e ficando em t.a. por 139h. Adicionou-se H₂O e extraiu-se com CHCl₃, lavou-se a fase orgânica com HCl 0,1N, NaHCO₃ aq. e NaCl sat. Após concentração, o produto foi purificado por CC. **6** (10,1%) e **7** (8,7%) foram preparados por tratamento de **1** com CH₂N₂ (10mL) sob agitação em t.a. Após concentração, obteve-se uma mistura que foi purificada por CCDP. **8** (56,3%) foi preparado pela acetilação de **1** com Ac₂O e piridina, seguido pelo tratamento do produto acetilado com 1,2M% de *m*-CPBA em CH₂Cl₂ a -5°C deixando-se aquecer até t.a. (11 dias). A solução foi tratada

com Na₂S₂O₃, NaHCO₃ e seca com NaSO₄. O produto foi purificado por CC *flash*.

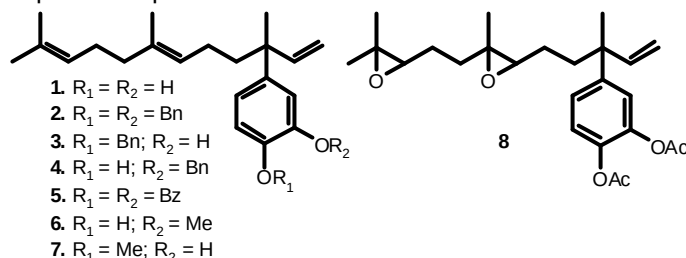


Figura 1. Estrutura de **1** e seus derivados **7-8**.

As amostras foram avaliadas em testes *in vitro* em cepas K1 de *P. falciparum* cultivadas segundo Trager e Jensen². As amostras foram diluídas em DMSO na conc. estoque de 1mg/mL. O teste foi feito em triplicata e os dados de atividade antiplasmodica foram analisados em Biostat 1.0 usando Anova e teste de Student (tabela 1).

Tabela 1. Atividade antiplasmodica de **1-8**.

<i>P. falciparum</i>		
Substância	2 Concs. fixas*	Cl ₅₀ (mg/mL)
1	A	0,21
2	A	11,10
3	A	-
4	A	1,15
5	A	0,35
6	PA	-
7	I	-
8	A	1,70
cloroquina	A	0,46

*A-ativa (inibição de 80-100%), PA-parcialmente ativa (inibição 50-79%) e I-inativas (inibição<50%) nas concs. de 50 e 2,5 µg/mL.

Conclusões

1,2,4,5 e 8 tem potencial como antimaláricos.

Agradecimentos

FAPEAM (PIPT 6/03,CBA-UFAM 1577/05), POSGRAD e PIBIC/INPA. PPG-7/CNPq (557106/06), MCT/PPBio.

¹ Andrade-Neto et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2007**, 102, 359.

² Trager W., Jensen J. B. *Science*. **1976**, 193, 673.