

Eclética Química

Print version ISSN 0100-4670 On-line version ISSN 1678-4618

Eclet. Quím. vol.27 São Paulo 2002

<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-46702002000100015>

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMALÁRICA DE NOVOS OZONÍDEOS

Luiz Cláudio de Almeida BARBOSA*

Célia Regina Álvares MALTHA*

Elson Santiago ALVARENGA*

RESUMO: A reação de cicloadição [3+4] entre diferentes dienos (ciclopentadieno, 2-metilfurano e furano) e halocetonas levou aos cicloadutos correspondentes, cuja reação de ozonólise forneceu os ozonídeos 3a,5a-Dimetil-8,9,10-trioxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (**6**), 2,3a,5a-Trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (**9**), 2,3b,5b-Trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (**10**, isômero *exo*), 2,3b,5b-Trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo [5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (**11**, isômero *endo*), 3a-Isopropil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (**14**). A atividade antimalárica dos ozonídeos foi avaliada em testes "*in vitro*" contra cepas de *Plasmodium falciparum*, oriundos da Tailândia.

PALAVRAS-CHAVE: Ozonídeos, cicloadição [3+4], cátion oxialílico, malária.

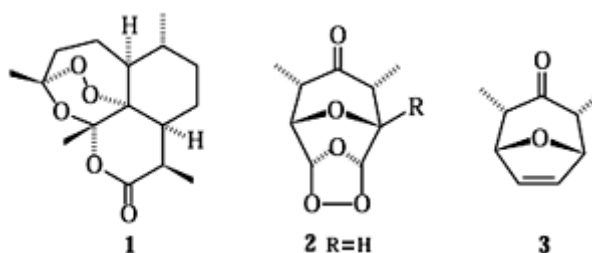
Introdução

A malária é uma doença parasitária conhecida pelo homem há muitos anos.⁸ Apesar dos grandes esforços e da realização de programas de erradicação da malária, esta moléstia é, provavelmente, a endemia de maior disseminação entre os povos. A Organização Mundial de Saúde estima que a cada ano existam aproximadamente 280 milhões de novos casos de malária, e que em torno de 2 milhões de mortes podem ser atribuídas a essa doença.

Historicamente, os produtos naturais representam uma das mais antigas fontes de compostos bioativos e de grande potencialidade, especialmente quando associados aos métodos de "screening" aleatório baseados em procedimentos farmacológicos e bioquímicos modernos.⁶

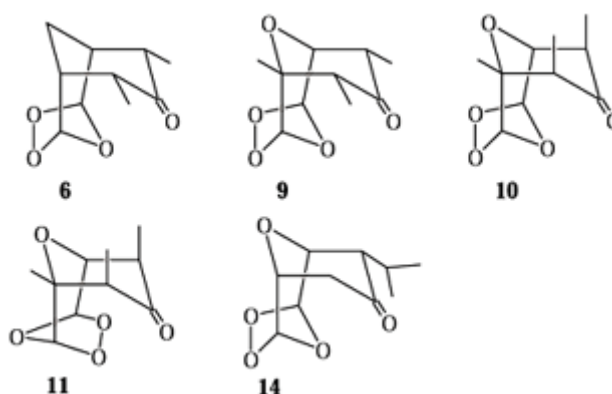
Embora existam numerosas drogas no mercado para o tratamento e prevenção de doenças diversas, muitas delas tornam-se ineficazes devido ao surgimento de resistência múltipla. A resistência do parasita da malária a alguns antimaláricos tem sido apontada como o principal fator limitante para a prevenção da doença em áreas endêmicas de todo o mundo.^{2,10,13}

Há então, a necessidade da descoberta de novas drogas antimaláricas, especialmente aquelas com novos mecanismos de ação. Testes biológicos realizados com a artemisinina **1**, lactona sesquiterpênica isolada de uma tradicional erva chinesa (*Artemisia annua* L.), mostraram atividade contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina.^{1,7,9} Destaca-se na estrutura da artemisinina o grupo endoperóxido, uma unidade funcional de ocorrência rara em produtos naturais.^{11,14}



A síntese inesperada do ozonídeo (**2**) durante a ozonólise do 2a,4a-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**3**)² despertou o interesse para a investigação da atividade antimalárica de (**2**) devido à presença do grupo endoperóxido. Tal observação estrutural motivou, então, a investigação do potencial antimalárico do ozonídeo (**2**). Os ensaios realizados contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum*, oriundos da Tailândia, mostraram IC₅₀ (concentração que causa 50% de inibição do crescimento) para ozonídeos análogos de (**2**) na faixa de 2 a 20 mg cm⁻³, sendo observado para a artemisinina, nas mesmas condições, IC₅₀ de 10⁻³ mg cm⁻³.²

O presente trabalho teve como objetivo preparar novos ozonídeos com vistas à obtenção de compostos mais ativos. Objetivou-se também investigar a influência da ligação éter sobre a estabilidade dos ozonídeos. Assim, neste trabalho apresentamos a síntese dos ozonídeos (**6**), (**9**), (**10**), (**11**) e (**14**), obtidos através da ozonólise de diferentes cicloadutos, os quais foram obtidos a partir de reações de cicloadição [3+4].⁴ Também são apresentados os resultados dos testes "in vitro" realizados contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum*.⁵



Parte experimental

Procedimentos experimentais gerais: As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho Gallenkamp e não foram corrigidas. Os espectros no infravermelho foram registrados em pastilhas de KBr, ou solução de clorofórmio, em um espectrômetro Perkin Elmer 881, na região de 4.000 a 600 cm^{-1} . Os espectros de RMN de ^1H (250 MHz) e de ^{13}C (62,5 MHz) foram registrados em um espectrômetro Bruker WM 250 utilizando-se CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna. Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro V.G. Analytical ZAB-IF, operando a 70 eV, por impacto eletrônico. Os reagentes utilizados nas reações e os solventes foram previamente purificados e secos de acordo com os procedimentos descritos na literatura.¹² O ciclopentadieno foi obtido por destilação do dicitopentadieno, à pressão atmosférica (41,5 - 42,0 °C). O composto (**13**) foi preparado conforme procedimento descrito na literatura.³ Para a purificação dos compostos utilizou-se a cromatografia em coluna de sílica-gel 60 (70-230 mesh-ASTM, Merck). Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se placas de sílica-gel Camlab polygram Silk/UV₂₅₄, com 1,25 mm de espessura.

Os ensaios de atividade biológica foram realizados "*in vitro*" contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum*, oriundos da Tailândia, de acordo com a metodologia descrita na literatura.⁵

Procedimentos Sintéticos:

2a,4a-Dimetilbiciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**5**). A uma mistura de iodeto de sódio anidro (11,25 g, 75 mmol), cobre em pó (2,5 g, 7,5 mmol) e ciclopentadieno (2,31 g, 2,9 mL, 35 mmol), em acetonitrila anidra (50 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada gota a gota uma solução de 2,4-dibromopentan-3-ona (**4**) (4,5 g, 17,3 mmol), em acetonitrila anidra (20 mL), por um período de 50 minutos, a 0 °C. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 16 horas sendo, em seguida, resfriada a 0 °C, para a adição de 50 mL de diclorometano. A mistura resultante foi vertida sobre água e gelo picado (500 mL) e mantida sob agitação magnética até a completa precipitação dos sais de cobre. Após filtração sobre Celite, o filtrado foi mantido em repouso até a separação das fases, e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de amônia (35% v/v, 3 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (200 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se um óleo amarelado, cuja purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (éter de petróleo:éter dietílico 9:1) forneceu o alqueno (**5**) (1,81 g, 12,1 mmol, 70%). **IV** (filme NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 3.056, 2.962, 2.931, 2.866, 1.707, 1.453, 1.374, 1.352, 1.037, 982, 734. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1,05 (d, 6H, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 7,0$ Hz, 2-Me, 4-Me), 1,98 (d, 1H, $J_{8',8} = 11,0$ Hz, H8'), 2,15 (dt, 1H, $J_{8,8'} = 11,0$ Hz, $J_{8,1} = J_{8,5} = 5,0$ Hz, H8), 2,52 (dq, 2H, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,0$, $J_{2,1} = J_{4,5} = 3,0$ Hz, H2 e H4), 2,78 (m, 2H, H1 e H5), 6,13 (s, 2H, H6 e H7). **EM** m/z (%): 150,1050 (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ requer 150,1045, 20), 135 (8), 121 (15), 109 (18), 93 (100), 79 (50), 57 (55), 43 (60).

1,2a,4a-Trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**7**) e *1,2b,4b-trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-*

en-3-ona (**8**). A uma mistura de iodeto de sódio anidro (45 g, 300 mmol), cobre em pó (10 g, 157 mmol) e 2-metilfurano (16,4 g, 18 mL, 200 mmol), em acetonitrila (125 mL), sobre atmosfera de nitrogênio, foi adicionada gota a gota uma solução de 2,4-dibromopentan-3-ona **4** (15,6 g, 60 mmol), em acetonitrila anidra (50 mL), por um período de 50 minutos, a 0 °C. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 16 horas, sendo, em seguida, resfriada a 0 °C, para a adição de 150 mL de diclorometano. A mistura resultante foi vertida sobre água e gelo picado (500 mL) e mantida sob agitação magnética até a completa precipitação dos sais de cobre. Após filtração sobre Celite, o filtrado foi mantido em repouso até a separação das fases. A fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de amônia (35% v/v, 3 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (200 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se um óleo amarelado, cuja purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (éter de petróleo:éter dietílico 2:1) forneceu o alqueno (**7**) (6,12 g, 36,8 mmol, 61,4%) e o alqueno (**8**) (0,55 g, 3,3 mmol, 5,5%). Dados de (**7**): **IV** (filme NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 3.077, 2.973, 2.935, 2.873, 1.708, 1.594, 1.454, 1.378, 1.272, 1.221, 1.166, 1.130, 1.075, 1.019, 911, 742. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 250 MHz) d : 0,95 e 1,01 (2d, 6H, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 7,0$ Hz, 2-Me e 4-Me), 1,50 (s, 3H, 1-Me), 2,55 (q, 1H, $J_{2,\text{Me}} = 7,0$ Hz, H2), 2,75 (dq, 1H, $J_{4,\text{Me}} = 7,0$, $J_{4,5} = 4,5$ Hz, H4), 4,84 (dd, 1H, $J_{5,4} = 4,5$, $J_{5,6} = 1,5$ Hz, H5), 6,12 (d, 1H, $J_{7,6} = 6,0$, H7), 6,27 (dd, 1H, $J_{6,7} = 6,0$ Hz, $J_{6,5} = 1,5$ Hz, H6). **EM** *m/z* (%): 166,0990 (M⁺, C₁₀H₁₄O₂ requer 166,0994, 5), 151 (16,2), 123 (11,8), 109 (41,2), 95 (88,2), 83 (61,7), 57 (100). Dados de (**8**): **IV** (filme NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 3.075, 2.975, 2.934, 2.876, 1.707, 1.455, 1.376, 1.223, 1.187, 912, 765. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 250 MHz) d : 1,30 e 1,38 (2d, 6H, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 7,0$ Hz, 2-Me, 4-Me), 1,38 (d, 3H, $J_{\text{Me},2} = 7,0$ Hz, 2-Me), 1,45 (s, 1H, 1-Me), 2,20-2,38 (m, 2H, H2, H4), 4,68 (d, 1H, $J_{5,6} = 1,5$ Hz, H5), 6,05 (d, 1H, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H7), 6,20 (dd, 1H, $J_{6,7} = 6,0$, $J_{6,5} = 1,5$ Hz, H6). **EM** *m/z* (%): 166,0989 (M⁺, C₁₀H₁₄O₂ requer 166,0994, 6), 151 (12,8), 123 (2,7), 109 (72,5), 95 (96,3), 81 (21,1), 67 (23,8).

Procedimento para ozonólise dos alquenos

A uma solução do alqueno (2 mmol) em éter de petróleo a 0 °C, foi borbulhado ozônio. Após 10 minutos o fluxo de ozônio foi removido e a reação interrompida. A mistura foi concentrada em evaporador rotatório e levou à obtenção de um material sólido que, após recristalização em mistura diclorometano:éter dietílico (1:1) e secagem, forneceu os ozonídeos desejados (sólidos cristalinos) com rendimentos quantitativos.

3a,5a-Dimetil-8,9,10-trioxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (**6**)

Sólido branco, **T_f** = 70-83 °C (com decomposição). **IV** (CHCl₃, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 3.023, 2.972, 2.936, 2.871, 1.707, 1.460, 1.386, 1.047, 1.020, 949. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 250 MHz) d : 1,24 (d, 6H, $J_{\text{Me},3} = J_{\text{Me},5} = 7,0$ Hz, 3-Me, 5-Me), 1,80 (d quinteto, 1H, $J_{11',11} = 13,0$ Hz, $J_{11',2} = J_{11',6} = J_{11',1} = J_{11',7} = 1,8$ Hz, H11'), 2,32 (m, 2H, H2 e H6), 2,50-2,65 (m, 2H, H3 e H5), 2,89 (dt, 1H, $J_{11',11} =$

13,0, $J_{11,2} = J_{11,6} = 4,0$ Hz, H11), 5,77 (m, 2H, H1 e H7).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) d : 12,65 (3-Me e 5-Me), 28,06 (C11), 42,77 (C2 e C6), 47,25 (C3 e C5), 102,60 (C1 e C7), 210,59 (C4). Análise elementar: Encontrado C 60,34%, H 7,08%, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ requer C 60,59%, H 7,12%.

2,3a,5a-Trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (9)

Sólido branco, $T_f = 70-85$ °C (com decomposição). **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 2.981, 2.940, 2.878, 1.713, 1.453, 1.383, 1.081, 943, 882. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 250 MHz) d : 1,15 e 1,20 (2d, 6H, $J_{\text{Me},3} = J_{\text{Me},5} = 7,0$ Hz, 3-Me e 5-Me), 1,34 (s, 3H, 2-Me), 2,56 (dq, 1H, $J_{3,\text{Me}} = 7,0$ Hz, $J_{3,5} = 1,4$ Hz, H3), 2,90 (quinteto largo, 1H, $J_{5,\text{Me}} = 7,0$ Hz, H5), 4,08 (d largo, 1H, $J_{6,7} = 6$ Hz, H6), 5,49 (m, 1H, H1), 5,72 (m, 1H, H7). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 62,5 MHz) d : 9,23 e 9,65 (3-Me e 5-Me), 21,09 (2-Me), 45,08 (C5), 51,63 (C3), 76,60 (C6), 79,31 (C2), 99,08 (C1), 101,89 (C7), 206,85 (C4). Análise elementar: Encontrado C 55,78%, H 6,60%, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ requer C 56,07%, H 6,59%.

2,3b,5b-Trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (10 isômero exo e 11 isômero endo)

Dados para a mistura de **10** e **11**: Sólido branco, $T_f = 80-90$ °C (com decomposição). **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 3.025, 2.970, 2.940, 2.870, 1.700, 1.460, 1.380, 1.040, 1.070, 950, 880. **RMN de ^1H para o isômero 10** (CDCl_3 , 250 MHz) d : 1,18 e 1,29 (2d, 6H, $J_{\text{Me},3} = J_{\text{Me},5} = 7,9$ Hz), 2,20 (q, 1H, $J_{3,\text{Me}} = 7,9$ Hz), 1,30 (s, 2H, 2-Me), 2,20 (q, 1H, $J_{3,\text{Me}} = 7,9$ Hz), 2,50 (q, 1H, $J_{5,\text{Me}} = 7,9$ Hz), 4,18 (d, 1H, $J_{6,7} = 6,0$ Hz, H6), 5,40 (s, 1H, H1), 5,90 (d, 1H, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H7). **RMN de ^1H para o isômero 11** (CDCl_3 , 250 MHz) d : 1,17 (s, 3H, 2-Me), 1,22 e 1,35 (2d, 6H, $J_{\text{Me},3} = J_{\text{Me},5} = 7,9$ Hz, 3-Me e 5-Me), 2,50 (q, 1H, $J_{5,\text{Me}} = 7,9$ Hz, H5), 2,43 (q, 1H, $J_{3,\text{Me}} = 7,9$ Hz, H3), 3,78 (s, 1H, H6), 5,25 (s largo, 1H, H1), 5,55 (s largo, 1H, H7). Análise elementar para a mistura (**10+11**): Encontrado C 56,03%, H 6,58%, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ requer C 56,07%, H 6,59%.

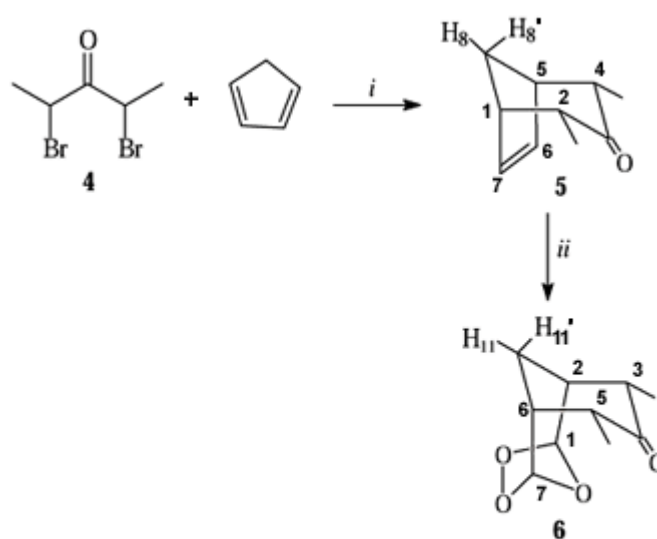
3a-Isopropil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (14).

Sólido branco. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 3.022, 2.975, 2.940, 2.860, 1.705, 1462, 1385, 1370 1040, 1070. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 250 MHz) d : 1,08 e 1,28 (2d, 6H, $J_{\text{Me},\text{CH}} = 7,0$ Hz, Me), 2,20-2,40 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 2,52-2,72 (m, 1H, H3), 2,65 (d, 1H, $J_{5',5} = 15,5$ Hz, H5'), 2,93 (dd, 1H, $J_{5,5'} = 15,5$ Hz, $J_{5,6} = 5,3$ Hz, H5), 4,26-4,38 (m, H2 e H6), 5,72 e 5,78 (2s, H1 e H7).

Resultados e discussão

A reação de (**4**) com ciclopentadieno ([Esquema 1](#)) forneceu o cicloaduto (**5**), com rendimento de 70%. O espectro de massas de (**5**) mostrou sinal em m/z 150, relativo ao íon molecular. O grupo

carbonila foi identificado no espectro na região do infravermelho pela presença de uma banda de absorção intensa em 1.701 cm^{-1} . O espectro de RMN de ^1H do cicloaduto (**5**) mostrou um duplo quarteto em δ 2,52 ($J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,0\text{ Hz}$, $J_{2,1} = J_{4,5} = 3,0\text{ Hz}$), relativo aos hidrogênios H2 e H4, e um simpleto em δ 6,13 para os hidrogênios H6 e H7. Os hidrogênios metilênicos H8 apresentaram sinais diferenciados no espectro de RMN de ^1H . Para H8'(hidrogênio *endo*), foi observado um duplete em δ 1,98 ($J_{8,8'} = 11,0\text{ Hz}$), e para H8 (hidrogênio *exo*) foi observado um duplo tripleto em δ 2,15 ($J_{8,8'} = 11,0\text{ Hz}$, $J_{8,1} = J_{8,5} = 5,0\text{ Hz}$). A maior blindagem do hidrogênio H8' em relação ao hidrogênio H8 certamente é devida à interação da ligação C-H com os elétrons do sistema p da carbonila.



i) NaI, Cu, CH₃CN, 70%; *ii*) éter de petróleo, O₃, 100%.

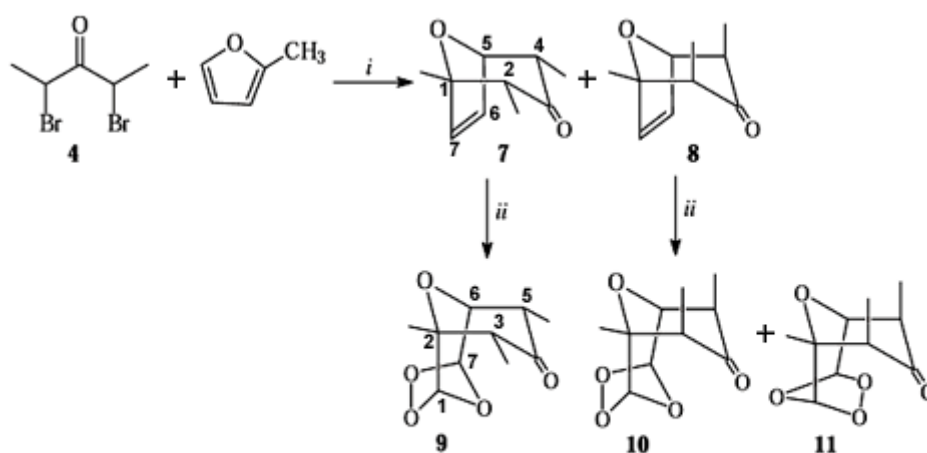
Esquema 1

A ozonólise de (**5**) forneceu o ozonídeo (**6**), cuja fórmula molecular foi deduzida pela análise elementar. O espectro de RMN de ^1H de (**6**) apresentou um multiplete em δ 5,77, atribuído aos hidrogênios metínicos H1 e H7, diretamente conectados aos átomos de oxigênio do grupo ozonídeo. Analogamente à discussão do sinal dos hidrogênios metilênicos H8 no oxabicyclo (**5**), também foram observados sinais distintos para os hidrogênios metilênicos H11 em (**6**), conforme apresentado na parte experimental. Um total de seis sinais foram observados no espectro de RMN de ^{13}C de (**6**), conforme esperado pela simetria da molécula.

Em trabalhos anteriores foi observado que a ozonólise de cicloadutos nos quais o grupo carbonila foi totalmente reduzido, ou convertido em éteres, levou à formação de um material polimérico. Até então, acreditava-se que a estabilidade dos ozonídeos estaria relacionada à presença do átomo de oxigênio em ponte pois, provavelmente, a interação entre o par de elétrons do átomo de oxigênio e o sistema de elétrons p da carbonila contribuiria para reduzir a nucleofilicidade do átomo de oxigênio em ponte, estabilizando assim os ozonídeos contra destruição por esse centro nucleofílico.

O sucesso da reação de ozonólise de (5) é consideravelmente importante no contexto da proposta de síntese de ozonídeos, pois mostrou que a estabilidade dos mesmos não se correlaciona com a presença do átomo de oxigênio em ponte, embora a presença do grupo carbonila nesse tipo de oxabicyclo seja essencial para estabilizar o ozonídeo.³

A reação da cetona (4) com 2-metilfurano ([Esquema 2](#)) forneceu os oxabicyclos (7) e (8) com rendimentos de 61,4% e 5,5%, respectivamente. Os espectros de massas de (7) e (8) apresentaram o sinal do íon molecular em m/z 166, que está de acordo com o valor requerido para ambos. O grupo carbonila dos compostos (7) e (8) foram confirmados no espectro na região do infravermelho pela presença das absorções em 1.708 cm^{-1} e 1.707 cm^{-1} , respectivamente. O sinal simples observado em δ 1,50 e δ 1,45 no espectro de RMN de ^1H de (7) e (8), respectivamente, caracterizaram o grupo metila em C1. A multiplicidade dos sinais observada no espectro do isômero (7) para os hidrogênios H2 (δ 2,55, quarteto, $J_{2,\text{Me}} = 7,0\text{ Hz}$) e H4 (δ 2,75, duplo quarteto, $J_{4,\text{Me}} = 7,0\text{ Hz}$, $J_{4,5} = 4,5\text{ Hz}$) também confirmaram a presença do substituinte metil em C1. A assimetria molecular estabelecida nos bicyclos (7) e (8) pela presença do grupo metil em C1 ocasionou multiplicidade de sinal diferenciada também para os hidrogênios olefínicos H6 e H7 sendo observado, em ambos os casos, um duplo duplete para H6 e um duplete para H7.



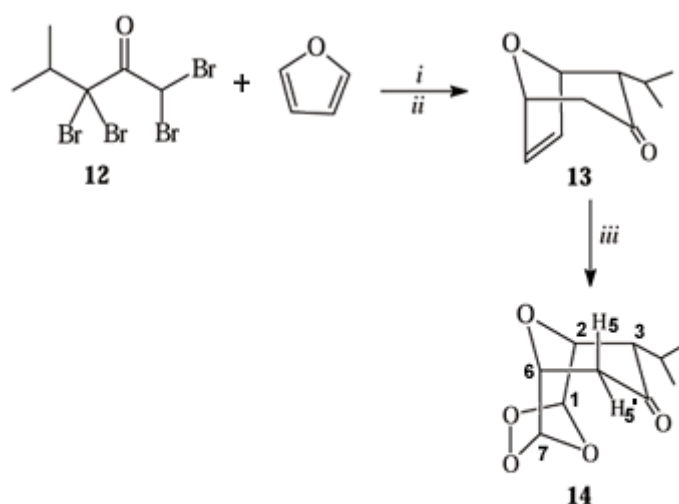
i) NaI, Cu, CH₃CN, 61,4% (7), 5,5% (8); ii) éter de petróleo, O₃, 100%.

Esquema 2

Ozonídeos estruturalmente distintos foram obtidos das reações de ozonólise dos oxabicyclos (7) e (8). A formação dos isômeros (9), (10) e (11) pode ser entendida considerando-se o impedimento espacial na face *endo* dos oxabicyclos (7) e (8), decorrente da disposição dos substituintes metil em C2 e C4. No caso do composto (7) (isômero aa), a face *endo* da molécula é consideravelmente mais impedida, em relação ao isômero bb (8), pois os substituintes metil estão direcionados para essa face. Portanto, somente o ozonídeo (9) foi obtido a partir de (7). Ao contrário de (7), a ozonólise de (8) forneceu dois produtos [ozonídeos (10) e (11)]. A análise do espectro de RMN de ^1H do produto obtido da ozonólise de (8) mostrou a formação dos dois ozonídeos, uma vez que todos os sinais no espectro se apresentaram duplicados. A formação de (10) e (11), obtidos na proporção 2:1, pode ser

explicada considerando-se o menor impedimento espacial na face *endo*, já que os substituintes metil estão agora direcionados para a face *exo* da molécula.

Diferentemente dos casos anteriores, o oxabicyclo (**13**) ([Esquema 3](#)) não foi obtido diretamente como produto da reação de cicloadição [3+4]. A reação da cetona (**12**) com furano produziu inicialmente um cicloaduto dibromado que, após remoção reductiva dos dois átomos de bromo, forneceu o oxabicyclo (**13**) com rendimento de 55%.³ O ozonídeo (**14**) foi obtido da ozonólise de (**13**). Em trabalho anterior (resultados não publicados) observou-se na ozonólise do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, análogo de (**3**) sem os grupos metilas, ocorreu polimerização do material. No caso do composto (**13**), que possui apenas um grupo alquila vizinho à carbonila, observou-se a formação do ozonídeo, conforme verificado pela análise do espectro de RMN. Entretanto, a presença de alguns sinais pouco intensos e alargados nesse espectro indica que tenha ocorrido polimerização parcial do ozonídeo. Esse resultado mostra que a presença de apenas um grupo alquila vizinho à carbonila é suficiente para estabilizar, pelo menos parcialmente, o ozonídeo.



i) Et_2Zn , Benzeno, Zn/Cu , $\text{MeOH/NH}_4\text{Cl}$, ii) DIBAH, CH_2Cl_2 -24°C ; 55%; iii) éter de petróleo, O_3 , 100%.

Esquema 3

O espectro de RMN de ^1H de (**14**) apresentou dois dupletos (d 1,08 e d 1,28), que foram atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo isopropil, e um multiplete em d 2,20-2,40, atribuído ao hidrogênio metínico do mesmo substituinte. Os hidrogênios metilênicos H_5 e $\text{H}_{5'}$ apresentaram sinais distintos no espectro de RMN de ^1H . Para H_5 (hidrogênio *exo*) foi observado um duplo duplete em d 2,93 ($J_{5,5'} = 15,5$ Hz, $J_{5,6} = 5,3$ Hz) e para $\text{H}_{5'}$ (hidrogênio *endo*) observou-se um duplete em d 2,65 ($J_{5',5} = 15,5$ Hz).

Todos os ozonídeos foram submetidos a testes "*in vitro*" para avaliação da atividade antimalárica. Os ensaios foram realizados contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum*.⁵ Os resultados obtidos ([Tabela 1](#)) mostram que os ozonídeos (**9**), (**10**), (**11**) e (**14**) foram considerados

inativos, por apresentarem valores de IC_{50} acima de 500 mg cm^{-3} .

Tabela 1 – Atividade antimalárica dos ozonídeos*

Ozonídeo	$IC_{50}/\mu\text{g cm}^{-3}$
(6)	13,6
(9)	> 500
(10)	> 500
(11)	> 500
(14)	> 500

*Para comparação: IC_{50} para artemisinina (1) = $10^{-3} \mu\text{g cm}^{-3}$, para quinina = $0,18 \mu\text{g cm}^{-3}$. Cada resultado é a média de duas determinações com erro $\leq 10\%$.

O valor de IC_{50} encontrado para o ozonídeo (6) é especialmente interessante. Ao se comparar os valores de IC_{50} para os ozonídeos (6) ($13,6 \text{ mg cm}^{-3}$) e (2) (18 mg cm^{-3})², nota-se que (6) é potencialmente mais ativo. Portanto, a natureza do átomo ou grupo substituinte em ponte parece ser, a princípio, um dos fatores determinantes no mecanismo de interação dos ozonídeos com o parasita.

Conclusão

A reação de cicloadição [3+4], que ocorre entre cátions oxialílicos e dienos, foi utilizada com sucesso para o preparo dos ozonídeos (6), (9), (10), (11) e (14), que foram obtidos com rendimentos quantitativos. Todos os ozonídeos foram submetidos a testes para avaliação da atividade antimalárica contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum*. Os resultados obtidos mostraram maior atividade para o ozonídeo (6).

Agradecimento

Os autores expressam seus agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (LCAB), e também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro. Ao pesquisador David C. Warhust (Escola de Higiene e Medicina Tropical, Londres) agradecemos pela realização dos ensaios biológicos.

BARBOSA, L.C.A., MALTHA, C.R.A., ALVARENGA, E.S. Synthesis and evaluation of new ozonides with antimalarial activity. *Ecl.Quím. (São Paulo)*, v.27, p. , 2002.

ABSTRACT: Abstract: The [3+4] cycloaddition reaction between different dienes (cyclopentadiene, 2-methylfuran and furane) and haloketones formed their corresponding

cycloadducts. Ozonolysis of the cycloadducts yielded the ozonides 3a ,5a -dimethyl-8,9,10-trioxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (6), 2,3a ,5a -trimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (9), 2,3b ,5b -trimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (10, *exo* isomer), 2,3b ,5b -trimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (11, *endo* isomer), 3a -isopropyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (14). The antimalaria activity of the ozonides was evaluated "in vitro" against strain of *Plasmodium falciparum*, from Thailand.

KEYWORDS: Ozonides, [3+4] cycloaddition, oxyallyl cation, malaria.

Referências Bibliográficas

- 1 AVERY, M. A.; CHONG, W. K. M.; BUPP, J. Tricyclic analogues of artemisinin: synthesis and antimalarial activity of (+)-4,5-secoartemisinin and (-)-5-Nor-4,5-secoartemisinin. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, v.21, p.1487-1489, 1990. [[Links](#)]
- 2 BARBOSA, L. C. A.; CUTLER, D.; MANN, J.; CRABBE, M. J.; KIRBY, C.; WARHURST, D. C. The design, synthesis and biological evaluation of stable ozonides with antimalarial activity. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, v.11, p.1101-1105, 1996. [[Links](#)]
- 3 BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; MANN, J.; PILÓ-VELOSO, D. Novel rearrangement of 2-a-isopropyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ene producing the monoterpene 3-hydroxyphellandral. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, v.5, p.585-587, 1993. [[Links](#)]
4. DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Cicloadições [3+4] via cátions oxalílicos: aplicações em sínteses orgânicas. *Química Nova*, v.40, p.18-29, 1997. [[Links](#)]
5. EKONG, R. M.; KIRBY, G. C.; PATETL, G.; PHILLIPSON, J. D.; WARHURST, D.C. Comparison of the *in vitro* activities of quassinoids with activity eukaryotic protein-synthesis. *Biochem. Pharmacol.*, v.40, p.297-301, 1990. [[Links](#)]
6. GANELLIN, C. R.; ROBERTS, S. M. *Medicinal Chemistry: The Role of Organic Chemistry in Drug Research*. 2.ed. London: Academic Press. 1994. 302p. [[Links](#)]
7. KLAYMAN, D. Qinghaosu (Artemisinin): An antimalarial drug from China. *Science*, v.228, p.1049-1054, 1985. [[Links](#)]
8. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. *Química Farmacêutica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois S. A., 1982. 783p. [[Links](#)]
9. LI, Z. L.; GU, H. M.; WARHURST, D. C.; PETERS, W. Effects of qinghaosu and related compounds on incorporation of [G-³H] hypoxanthine by *Plasmodium falciparum* in vitro. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hygi.*, v.77, p.522-523, 1983. [[Links](#)]
10. NEWBOLD, C. The path of drug resistance. *Nature*, v.345, p.202-203, 1990. [[Links](#)]
11. O'NEILL, M. J.; BRAY, D. H.; BOARDMAN, P.; PHILLIPSON, J. D.; WARHURST, D. C. Plants as sources of antimalarial drugs Part. 1. *In vitro* test method for the evaluation of crude

extracts from plants. *Planta Medica*, p.394-398, 1985. [[Links](#)]

12. PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. *Purification of laboratory Chemicals* 3. ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd. 1988. 340p. [[Links](#)]

13. PETERS, W.; ROBINSON, B. L.; TOVEY, G.; ROSSIER, J. C.; JEFFORD, C. W. The chemotherapy of rodent malaria. L. The activities of some synthetic 1,2,4-trioxanes against chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant parasites. Part 3: Observations on 'Fenozan-50F', a difluorinated 3,3'-spirocyclopentane 1,2,4-trioxane. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* v.87, p.112-123, 1993. [[Links](#)]

14. POSNER, G. H.; GONZÁLEZ, L.; CUMMING, J. N.; KLINEDINST, D.; SHAPIRO, T. A. Synthesis and antimalarial activity of heteroatom-containing bicyclic endoperoxides. *Tetrahedron*, v.53, p.37-50, 1997. [[Links](#)]

Recebido em 29.01.2002.

Aceito em 25.03.2002.

*Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) – Departamento de Química – UFV – 36571-000 – Viçosa – MG – Brasil.