

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO LUPEOL

LIMA, Daísa Milaine Rezende¹; CARVALHO, Ivone²; GOMES, Adriane da Silveira³

¹ Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. milaine.daisa@gmail.com; ² Colaboradora – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP; ³ Orientadora – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. adriane.gomes@ifgoiano.edu.br.

RESUMO: Lupeol, betulina e ácido betulínico são triterpenos que apresentam várias atividades biológicas, entre as quais, vale destacar, a atividade anti-inflamatória. O lupeol apresenta um esqueleto constituído por quatro anéis de seis membros e um de cinco, com duas porções que podem ser modificadas por semi-síntese. Assim, foi realizada a preparação dos análogos **2** e **3**, em rendimentos de 13% e 92%, respectivamente, a partir da modificação da cadeia lateral do anel de cinco membros do lupeol. Os compostos obtidos serão submetidos a ensaios de atividade anti-inflamatória.

Palavras-chave: Lupeol. Síntese. Análogos.

INTRODUÇÃO

Lupeol, betulina e ácido betulínico são triterpenos que pertencem à família dos lupanós. Estes compostos têm apresentado várias atividades biológicas, entre as quais, vale destacar, a atividade anti-inflamatória (YUNES; CECHINEL FILHO, 2009). O lupeol apresenta um esqueleto constituído por quatro anéis de seis membros e um de cinco, com duas porções que podem ser modificadas por semi-síntese. Modificações químicas podem ser realizadas no intuito de otimizar a atividade biológica e/ou propriedades físico-químicas de uma dada molécula.

Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo sintetizar análogos do lupeol, modificando a cadeia lateral do anel de cinco membros.

MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, foram realizados os processos de extração, purificação e isolamento do lupeol a partir da casca de *Dipteryx alata* Vogel (Baru), obtido em rendimento de 75%, utilizando técnicas como maceração, cromatografia em coluna e recristalização (PUEBLA et al., 2010).

Para a preparação do derivado epóxido **2**, o lupeol (**1**) foi dissolvido em diclorometano e resfriado a 5 °C; a essa mistura foi adicionada, por gotejamento, uma mistura de ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) em DCM. Após a adição desse reagente o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por cerca de 2 h (CONSTANTINO;

LACERDA JR; ARAGÃO, 2001). O produto desejado foi obtido em rendimento de 13%.

A partir do lupeol também foi realizada a preparação do derivado hidrogenado **3**, utilizando um hidrogenador, com sistema acoplado para adição de gás hidrogênio ao sistema reacional, paládio-carvão como catalizador em mistura dos solventes metanol, tetraidrofurano e ácido acético. A pressão utilizada foi de 10 atm por cerca de 2 horas (FUJI et al., 1979). O produto foi obtido em rendimento de 92%.

O lupeol e os compostos sintetizados foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e de ¹³C.

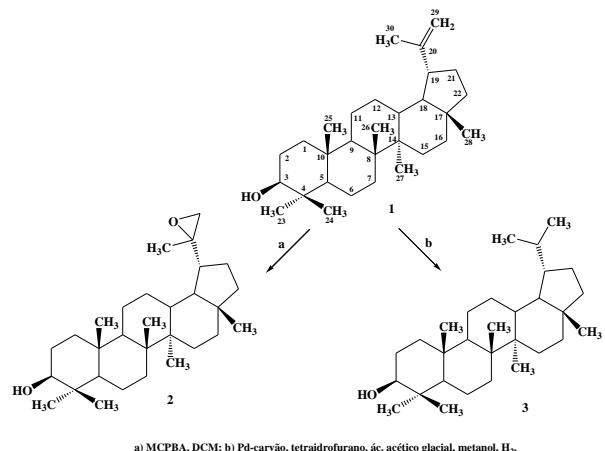
RESULTADOS E DISCUSSÃO

No espectro de RMN de ¹H do lupeol foi possível observar um conjunto de sinais na região de δ 0,74-1,98 ppm dos hidrogênios do esqueleto triterpênico. Também, foram observados os sinais dos dois hidrogênios metilênicos (H-29a e H-29b) em δ 4,52 ppm (dd) e δ 4,62 ppm (d) e dois multipletos em δ 3,15-3,10 ppm e 2,35-2,25 ppm, atribuídos aos hidrogênios metílicos H-3 e H-19, respectivamente. No espectro de RMN de ¹³C são observados 30 sinais, sendo sete grupos CH₃, onze CH₂, seis grupos CH e seis carbonos quaternários (não hidrogenados). Os sinais característicos estão em δ 150,99 ppm, 109,33 ppm e 79,01 ppm referentes aos C-29, C-20 e C-3, respectivamente.

No espectro de RMN de ¹H do derivado epóxido do lupeol (**2**) foi possível observar a presença dos sinais dos hidrogênios H-29a e H-29b em δ 2,52 ppm (d) e δ 2,58 ppm (d), região de menor blindagem, quando comparado aos sinais

observados para o lupeol. Também, foi verificada a presença dos sinais dos hidrogênios metínicos, H-3 e H-19, em δ 3,09-3,16 ppm (m) e δ 2,10 ppm (d).

Analizando o espectro de RMN de ^1H do derivado hidrogenado **3**, foi possível observar a ausência dos sinais dos dois hidrogênios metilênicos do lupeol (H-29a e H-29b) em δ 4,52 ppm (dd) e δ 4,62 ppm (d) e a presença dos sinais dos hidrogênios metínicos, H-3 e H-20, em δ 3,16-3,10 ppm (m) e δ 1,86-1,74 ppm (m). Ainda, são visualizados oito singletos entre os deslocamentos de 0,96 a 0,68 ppm referentes aos hidrogênios das metilas (CH_3).



Esquema 1- Compostos obtidos a partir da modificação na cadeia lateral do anel de cinco membros do lupeol.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3**, foi observado que os carbonos C-20 e C-29 aparecem em campo de menor blindagem, δ 29,39 ppm e δ 28,00 ppm, quando comparado aos sinais para esses carbonos no espectro do lupeol.

CONCLUSÃO

Os análogos **2** e **3** do lupeol foram satisfatoriamente obtidos pelos métodos estudados e serão submetidos a ensaios de atividade anti-inflamatória. O composto **2** será utilizado para obtenção de outros análogos, uma vez que a abertura do epóxido pode ser realizada na presença de diversos catalisadores e solventes.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, à FAPEG e ao IF Goiano – Câmpus Iporá.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CONSTANTINO, M. G.; JUNIOR, V. L.; ARAGÃO, V. Niobium Pentachloride Catalysed

Ring Opening of Epoxides. **Molecules**, v.06, p. 770-776, 2001.

FUJI, K.; ICHIKAWA, K.; NODE, M.; FUJITA, E. Hard acid and soft nucleophile system: new efficient method for removal of benzyl protecting group. **Journal of Organic Chemistry**, v.44, p.1661-1664, 1979.

PUEBLA, P.; OSHIMA-FRANCO, Y.; FRANCO, L. M.; DOS SANTOS, M. G.; DA SILVA, R. V.; RUBEM-MAURO, L.; SAN FELICIANO, A. Chemical Constituents of the Bark of Dipteryx alata Vogel, an Active Species against Bothrops jararacussu Venom. **Molecules**, v.15, p.8193-8204, 2010.

YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V. **Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia**. 2. ed. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí, 2009.