

## SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO LUPEOL

**LIMA, Daísa Milaine Rezende<sup>1</sup>; CARVALHO, Ivone<sup>2</sup>; GOMES, Adriane da Silveira<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. [milaine.daisa@gmail.com](mailto:milaine.daisa@gmail.com); <sup>2</sup> Colaboradora – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP; <sup>3</sup> Orientadora – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. [adriane.gomes@ifgoiano.edu.br](mailto: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 lupanos. 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 <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

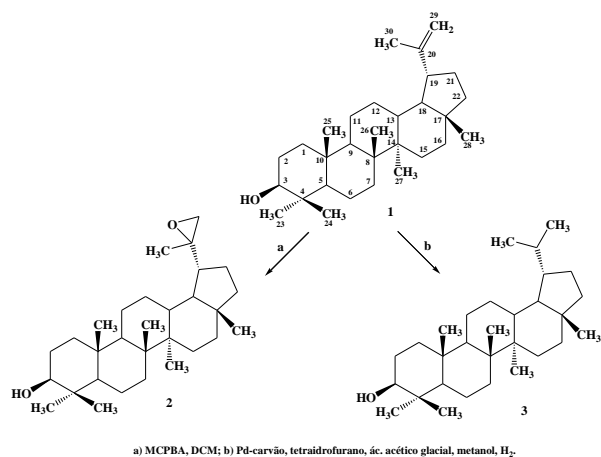
### RESULTADOS E DISCUSSÃO

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do lupeol foi possível observar um conjunto de sinais na região de  $\delta$  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  $\delta$  4,52 ppm (dd) e  $\delta$  4,62 ppm (d) e dois multipletos em  $\delta$  3,15-3,10 ppm e 2,35-2,25 ppm, atribuídos aos hidrogênios metínicos H-3 e H-19, respectivamente. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C são observados 30 sinais, sendo sete grupos CH<sub>3</sub>, onze CH<sub>2</sub>, seis grupos CH e seis carbonos quaternários (não hidrogenados). Os sinais característicos estão em  $\delta$  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 <sup>1</sup>H do derivado epóxido do lupeol (**2**) foi possível observar a presença dos sinais dos hidrogênios H-29a e H-29b em  $\delta$  2,52 ppm (d) e  $\delta$  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  $\delta$  3,09-3,16 ppm (m) e  $\delta$  2,10 ppm (d).

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado hydrogenado **3**, foi possível observar a ausência dos sinais dos dois hidrogênios metilênicos do lupeol (H-29a e H-29b) em  $\delta$  4,52 ppm (dd) e  $\delta$  4,62 ppm (d) e a presença dos sinais dos hidrogênios metínicos, H-3 e H-20, em  $\delta$  3,16-3,10 ppm (m) e  $\delta$  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 ( $\text{CH}_3$ ).



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

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3**, foi observado que os carbonos C-20 e C-29 aparecem em campo de menor blindagem,  $\delta$  29,39 ppm e  $\delta$  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.