

SÍNTESE DE DERIVADO TRIAZÓLICO DO LUPEOL

MOREIRA, Raiane Franco¹; CARVALHO, Ivone²; GOMES, Adriane da Silveira³

¹ Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. rai.anefranco@hotmail.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: A partir do lupeol, um triterpeno com diversas propriedades medicinais, foi realizada em duas etapas a preparação do derivado azido, que foi submetido à reação de cicloadição com o alcino 3-etinilpiridina para fornecer o derivado triazólico desejado, que será avaliado em ensaios de atividade anti-inflamatória.

Palavras-chave: Lupeol. Síntese. Triazol.

INTRODUÇÃO

O lupeol, um triterpenóide da família dos lupanos, apresenta diversas propriedades medicinais, destacando-se os efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, cardiovasculares e antitumorais (GALLO; SARACHINE, 2009; PALANIMUTHU; MANOHARAN, 2012).

O planejamento adequado de variações na estrutura do lupeol pode resultar em derivados com maior interesse terapêutico, seja por apresentar atividade melhorada ou menor toxicidade.

Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo sintetizar derivados triazólicos do lupeol.

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).

A partir do lupeol (**1**) foi realizada a síntese do intermediário **2**, em 68% de rendimento, utilizando cloreto de cloroacetila em DCM. O derivado éster **2** foi submetido a uma reação com azida de sódio em mistura de DMF-THF, a temperatura ambiente, para preparação do derivado azido **3**, em 74% de rendimento.

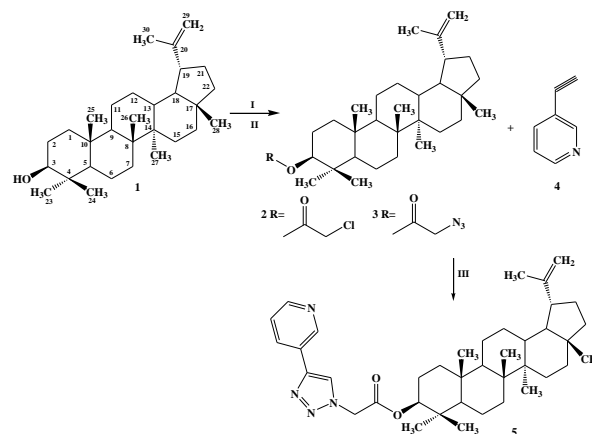
A preparação do composto **5** foi realizada a partir do derivado **3** e do alcino comercial 3-etinilpiridina (**4**), empregando CuSO_4 como catalizador, em presença de ascorbato de sódio, em mistura de DMF-THF. O derivado triazólico do lupeol foi obtido em 53% de rendimento (MOROTTI et al., 2015).

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

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 (dd) e δ 4,62 (d). Ainda, foram verificados dois multipletos em δ 3,15-3,10 e 2,35-2,25, atribuídos aos hidrogênios metínicos H-3 e H-19, respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2**, obtido pela reação de acilação do lupeol, além dos sinais característicos do lupeol foi observado o deslocamento do H-3 para região de desblindagem, em δ 4,57 ppm, além do aparecimento de um duplo dubleto em δ 4,05 ppm referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao átomo de cloro.



I- Cloreto de cloroacetila, DCM; II- NaN_3 , DMF-THF; III- CuSO_4 , ascorbato de sódio, DMF-THF.

Esquema 1- Etapas para a preparação do derivado triazólico de lupeol (**5**).

O espectro de RMN de ^1H do composto **3** apresentou sinais em δ 4,55-4,63 ppm (m) e 3,88 ppm (s), referente aos hidrogênios H-29a e H-3 e $\text{CH}_2\text{-N}_3$, respectivamente.

Na análise do espectro de RMN de ^1H derivado triazólico **5**, preparado via reação de cicloadição, foi possível observar os sinais dos hidrogênios do esqueleto triterpênico, além dos sinais em δ 2,27-2,37 ppm (H-19), 4,55-4,63 ppm (H-29a e H-3), 4,68 ppm (H-29b) e 5,25 ppm (CH_2 ligado a carbonila). O hidrogênio aromático do anel triazólico foi observado em δ 8,01 ppm como um singlete. Já os quatro sinais referente aos hidrogênios da piridina apareceram em δ 9,01 ppm, 8,60 ppm, 8,23 ppm e 7,40 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** além dos carbonos característicos do lupeol foi possível observar o carbono carbonílico em 165,8 ppm, os carbonos piridínicos em 150,9 ppm, 149,3 ppm, 133,2 ppm, 126,5 ppm e 121,3 e os carbonos triazólicos em 145,1 ppm e 123,8 ppm. O carbono metilênico ligado a carbonila foi observado em 51,2 ppm.

CONCLUSÃO

O derivado triazólico **5** foi sintetizado em rendimento satisfatório pelas reações empregadas. Assim, outros compostos serão preparados a partir de um conjunto de outros nove alcalinos comerciais disponíveis em nosso laboratório. Os compostos obtidos serão avaliados em ensaios de atividade anti-inflamatória, visando estabelecer um estudo de relação estrutura-atividade.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GALLO, M. B. C.; SARACHINE, M. J. Biological Activities of Lupeol. **International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v.3, p.46-66, 2009.

MOROTTI, A. L. M.; LANG, K. L.; CARVALHO, I.; SCHENKEL, E. P.; BERNARDES, L. S. C. Semi-synthesis of new glycosidic triazole derivatives of dihydrocucurbitacin B. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p.303-307, 2015.

PALANIMUTHU, D.; MANOHARAN, S. Lupeol protects abnormalities in cell surface moieties during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induced hamster buccal pouch carcinogenesis. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.3, p.1337-1342, 2012.

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.