

# OBTENÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO BETULÍNICO E AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES EM CÉLULAS TUMORAIS

Eduardo Corsino Freire<sup>1</sup> (PG), Alaíde de Sá Barreto<sup>2</sup>, Márcia Alves Marques Capella(PQ)<sup>3</sup>, Michelly Christiane de Souza Braz<sup>4</sup>(IC), Leonardo Coutada<sup>4</sup> (PQ), Glaucia B C A Slana<sup>4</sup>(PQ), Rosângela S C Lopes<sup>1</sup>(PQ), Cláudio C Lopes<sup>1</sup>(PQ).

<sup>1</sup>Laboratório de Síntese e Análise de Produtos Estratégicos, Instituto de Química / UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), <sup>2</sup> Universidade Estadual da Zona Oeste , Rio de Janeiro (RJ), <sup>3</sup> Instituto de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ), Rio de Janeiro (RJ), <sup>4</sup>Plataforma de Métodos Analíticos, Farmanguinhos / Fiocruz, Rio de Janeiro (RJ),

glauciaslana@gmail.com

Palavras Chave: *Eugenia florida*, Betulinico, Betulinamida, melanona, anti-tumoral

## Introdução

O uso de plantas medicinais é um recurso terapêutico há muito tempo utilizado pela população e em muitos casos este é o único meio disposto para o tratamento de algumas doenças. Os terpenos apresentam uma subclassificação, dos quais os triterpenos são amplamente estudados. Dentre os triterpenos citados na literatura, o ácido betulínico é um composto com atividades farmacológicas muito promissoras como anti-HIV1, antiinflamatória, antiparasitária e principalmente anticarcinogênica. Devido a estas atividades, diversos derivados foram e ainda estão sendo desenvolvidos para tentar aperfeiçoar as propriedades do ácido betulínico e desta forma ser utilizados como medicamentos.

O ácido betulínico e alguns de seus derivados apresentam atividade específica “*in vitro*” contra melanoma humano, sendo os derivados nitrogenados substâncias muito promissoras para o tratamento dessa doença<sup>1-2</sup>.

## Resultados e Discussão

O ácido betulínico um triterpeno pentacíclico da família dos lupanos, com atividades antitumorais, anti-HIV, antiinflamatória e antimalarial sendo um promissor agente terapêutico foi isolado a partir do extrato bruto das folhas de *Eugenia florida*, uma representante da família Myrtaceae e amplamente distribuída nas Américas. Com um rendimento entre 10 a 20% do peso da folha, utilizando-se uma mistura de solventes de baixo custo, sem o esgotamento da fonte de matéria prima. O betulínico foi purificado obtendo-se um produto com 99 % de pureza A partir deste foram preparados seus derivados, através de reações de metilação, hidrogenação, acetilação, oxidação e formação de amida, resultando nos derivados: Betulonato de metila, Diidrobetulonato de metila, Ácido Diidrobetulínico, Acetilbetulinato de metila, Betulonato de metila , Diidrobetulonato de metila e N,N-Dietil-Betulonamida, sendo este um novo derivado nitorgenado do ácido betulínico, que foi

obtido através de metodologia facilmente aplicável, utilizando-se o pentacloroeto de nióbio como promotor da reação, obtendo-se um rendimento de 98%.

Os derivados nostraram ativos em estudos farmacológicos “*in vitro*” em linhagens celulares tumorais como B16F10, Melan-A, MCF7 e multirresistente a fármacos como a linhagem Ma104. Sendo a amida derivada apresentando uma maior citotoxicidade e especificidade, revelando-se um promissor agente antitumoral.

## Conclusões

Os estudos da avaliação estrutura/atividade do ácido betulínico na topoisomerase I demonstraram a importância dos grupos polares nas posições C3 e C28, além de indicar a importância da ligação lipofílica realizada com a porção apolar do sítio de ligação. Nossos resultados também abrem caminho para posteriores estudos nas áreas de química farmacêutica e farmacologia, indicando que o desenvolvimento de novos derivados do ácido betulínico pode favorecer melhores respostas nesse alvo terapêutico no combate as neoplasias.

## Agradecimentos

FIOCRUZ-FARMANGUINHOS  
CAPES

<sup>1</sup> Baglin, I. et al. J.Enzyme Inhib. Med. Chem. **2003**, V. 18, p. 111-117.

<sup>2</sup> Baltina, L.A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett, **2003**, V. 3, p. 3549-3552.