

Preparação e avaliação da atividade antibacteriana de derivados do triterpeno betulina.

Michele Debiasi Alberton Magina¹ (PG)*, Cristian Soldi² (PG), Juliana Bastos Dalmarco² (PG), Eduardo Dalmarco¹ (PQ), Moacir Geraldo Pizzolatti² (PQ) e Inês Maria da Costa Brighente² (PQ).

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau – SC, 89.010-971, Brasil.

²Laboratório de Química de Produtos Naturais, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 88040-900, Brasil. michele@furb.br

Palavras Chave: *Betulina, derivados, atividade antibacteriana.*

Introdução

O triterpeno betulina (figura 1) (lup-20(29)-eno-3 β ,28-diol), pertencente à classe dos lupanos. Muitos estudos com derivados da betulina foram encontrados na literatura, relatando atividade antiviral contra influenza A, herpes simplex tipo 1 e HIV. Foram encontrados trabalhos sobre a síntese de derivados da betulina com atividades antiinflamatória e antitumoral contra células de câncer prostático, ovariano, contra leucemia, contra câncer de mama, osteosarcoma, dentre outros. Sobre a atividade antibacteriana da betulina alguns relatos foram encontrados, mostrando que este triterpeno não possui atividade antibacteriana satisfatória¹. Com seus derivados, porém, poucos estudos foram realizados no sentido de avaliar se modificações estruturais em sua molécula promoveriam melhoras na atividade. Deste modo, modificações estruturais foram realizadas através de reações simples, com o objetivo de avaliar a influência de diferentes substituintes colocados nos grupos hidroxila (posições C-28 e C-3) na atividade antibacteriana desta substância.

Resultados e Discussão

O triterpeno betulina (lup-20(29)-eno, 3 β , 28-diol), utilizado como material de partida para a obtenção dos derivados foi obtido da espécie *Eugenia brasiliensis*². Dois derivados oxidados foram obtidos através de reações utilizando o clorocromato de piridinium (PCC). Seis derivados esterificados da betulina (tabela 1) foram obtidos através do tratamento deste, dissolvido em piridina ou trietilamina com anidrido acético e cloretos de acila correspondentes. As reações foram acompanhadas através de CCD. Os derivados obtidos foram identificados através de seu ponto de fusão e espectros de IV e RMN de ¹H. Os derivados foram diluídos em DMSO e submetidos aos testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM)³ frente aos microorganismos *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 e *P. aeruginosa* ATCC 27853. A CIM foi definida como a última concentração do composto capaz de inibir a presença de turbidez no micropoço. Cada experimento foi realizado em duplicata. Foram considerados ativos extratos ou frações com valor de CIM inferior a 100 μ g/mL (em negrito na tabela).

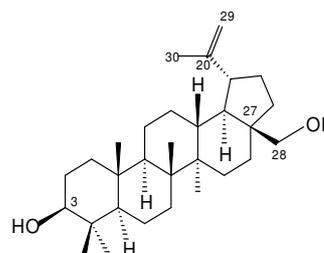


Figura 1. Estrutura do triterpeno betulina

Tabela 1. Concentração inibitória mínima (μ mol/mL) dos derivados da betulina.

Derivados	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Betulina	1,40	0,33	1,40
Acido betulínico (28-óico)	2,45	1,22	0,61
Acido betulônico (3-oxo, 28-óico)	0,68	0,17	0,17
28-acetato	0,63	0,31	0,31
3,28-diacetato	1,17	0,59	0,15
3,28-dibutirato	2,57	0,63	0,63
3,28-dihexanoato	2,37	0,59	2,37
3,28-dioctanoato	1,97	0,97	3,95
3,28-didecanoato	3,60	0,45	1,80
Gentamicina (μ g/mL)	0,002	0,003	0,004

Conclusões

O derivado mais ativo foi o 3,28-diacetato contra *P. aeruginosa*. Porém, a esterificação apenas do carbono 28 não demonstrou a mesma atividade. A colocação de substituintes maiores que o grupo acetil nas posições 3 e 28 também diminui a atividade dos compostos. O derivado dioxidado também apresentou potência semelhante ao derivado diacetilado.

Agradecimentos

FURB, CNPq

¹Sami et al. *Eur J Pharm Sci.* 2006 29, 1–13.

²Magina et al. *Resumos.* 2009, 32°. RA SBQ.

³CLSI. 15^o suplemento informativo. Wayne: CLSI, 2005. (M. 100/ 25, n.1).