

INTRODUÇÃO

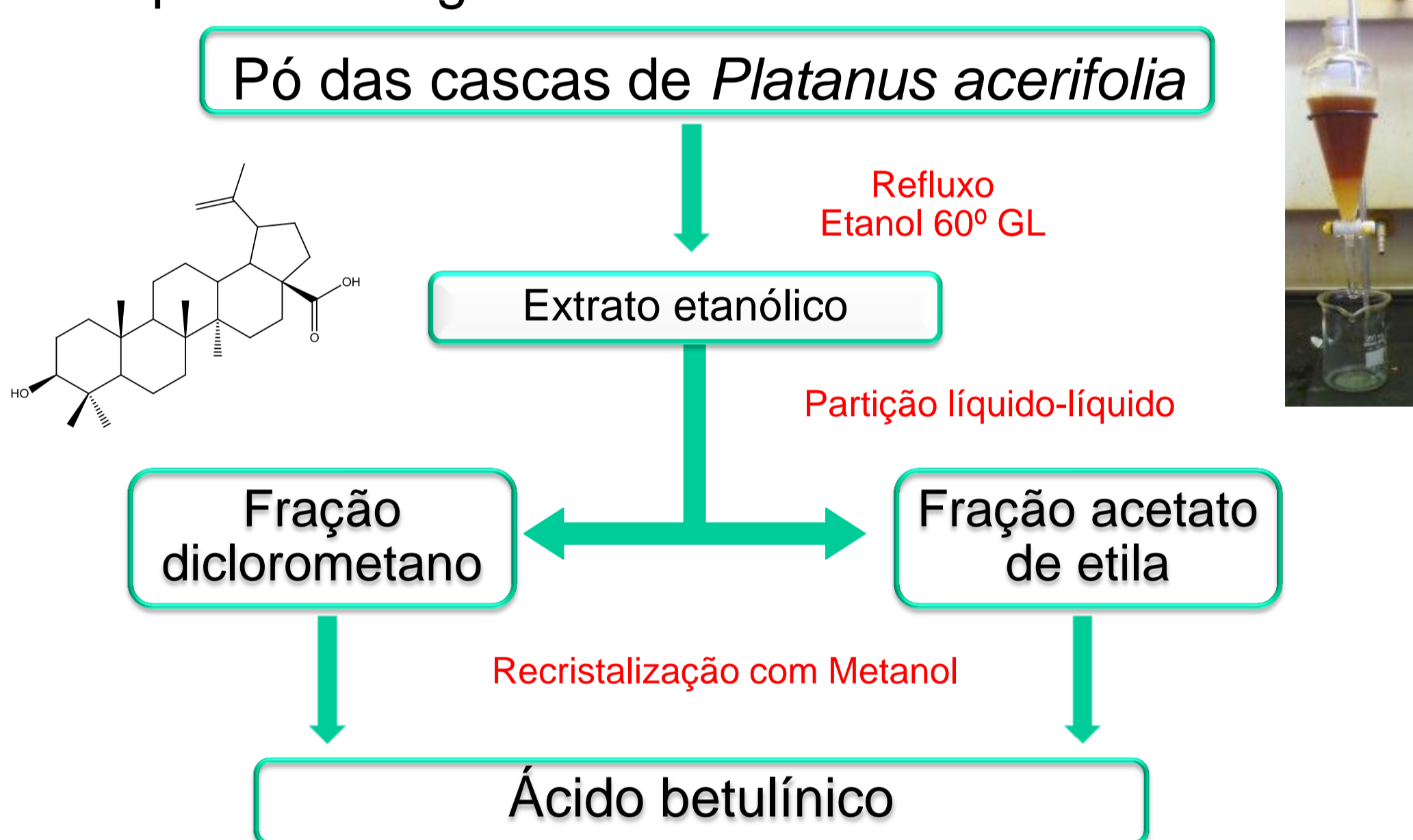
A bioatividade de moléculas de diversas classes do metabolismo secundário vegetal, como triterpenos, a exemplo dos ácidos betulínico (AB) e ursólico (AU) tem sido relatada, demonstrando serem potentes antimaláricos e antitumorais. Tem-se conhecimento que derivados semissintéticos desses compostos induziram melhora tanto na atividade antimalárica frente cepas de *Plasmodium falciparum* (FCB1, W2, D7) como na atividade em células C6 de glioma de rato^{1,2,3}. Flavanos da espécie *Brosimum acutifolium*⁴ também foram relatadas como potenciais compostos anti glioma, sendo nesse trabalho empregadas no acoplamento com ácido betulínico.

OBJETIVOS

Obter derivado semissintético do ácido betulínico a partir de esterificação com a flavana Brosimina B (S2).

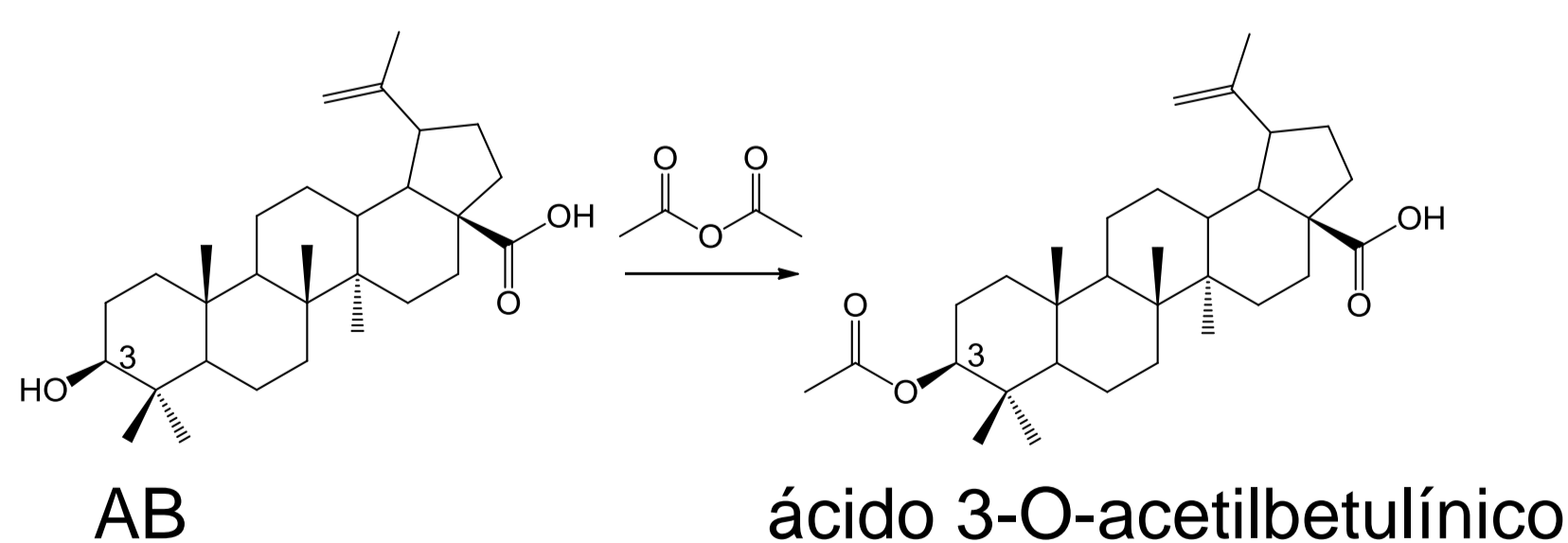
MATERIAIS E MÉTODOS

A obtenção do triterpeno foi realizada² como descrito no esquema a seguir:



Esquema 1. Obtenção do ácido betulínico.

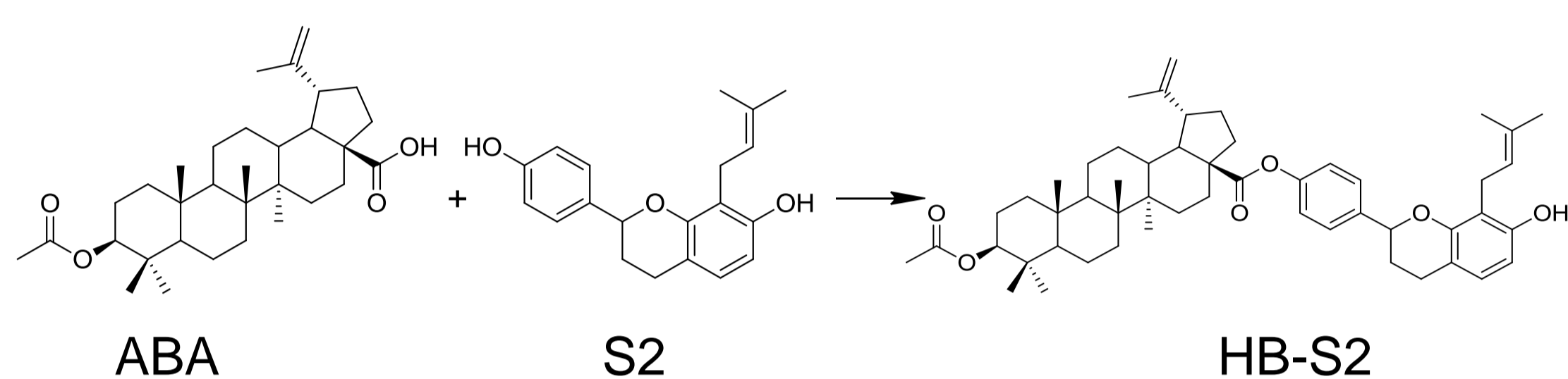
O triterpeno foi modificado a partir de reação de acetilação, no carbono C-3, com o intuito de evitar a hidroxilação nessa posição com o ácido presente na própria molécula, impedindo assim, a síntese de um possível dímero. A reação ocorreu por 24 horas e na presença de anidrido acético e piridina, ilustrada na figura abaixo:



A flavana Brosimina B foi obtida por meio de cromatografia em coluna a partir de extrato etanólico das cascas de *Brosimum acutifolium*, como descrito por Couto em 2013.

O acoplamento entre o triterpeno e a flavana foi planejado com base na reação de esterificação entre o ácido carboxílico presente no carbono C-28 do ABA e a hidroxila fenólica do anel B das flavanas.

O derivado acetilado foi submetido à reação com a Brosimina B (S2), em presença dos catalizadores (4-dimetilaminopiridina e N,N'-disopropilcarbodimida) originando um híbrido, como ilustrado na figura abaixo:



O produto foi submetido à separação por cromatografia em camada delgada preparativa para o isolamento do híbrido HB-S2.

O composto obtido foi testado frente células de câncer de mama (MCF7), as quais foram cultivadas em meio DMEM Low, com suplementação de soro fetal bovino (SFB) 10%. Para o tratamento, foram utilizadas seis diferentes concentrações que variaram de 5 a 100 μM em um período de 48 horas. Em seguida, foram avaliadas através de reação com o reagente MTT (segundo método descrito por Mosman)⁶ utilizando espectrofotômetro de UV (λ 570 e 630 nm).

RESULTADOS

Os compostos sintetizados ABA e HB-S2 tiveram rendimentos em torno de 98% e 23%, respectivamente.

O híbrido HB-S2 teve sua atividade testada em células de câncer de mama, apresentando IC_{50} de $28,4 \pm 0,18 \mu\text{g}$.

Dados estatísticos estão em fase de finalização.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, obtivemos um rendimento significativo para o ácido 3-O-acetil betulínico e considerável para o híbrido HB-S2. Em decorrência da atividade biológica, HB-S2 demonstrou ser um composto promissor no possível tratamento de neoplasia da mama.

REFERÊNCIAS

- GNOATTO, S.C.B. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 16, p. 771-782, 2008.
- INNOCENTE, A.M. *et al.* Molecules v. 17, 12003-12014, 2012.
- SILVA, G.N.S. *et al.* Malaria Journal, V.12:89, 2013.
- LE COINTE, P. Amazônia Brasileira III. 2ª Edição ilustrada. Companhia Editora Nacional, Belém-PA, 1947.
- COUTO, N.M.G. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Química. Universidade Federal do Pará, Belém, 2013.
- Mosmann T. *et al.* Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, v. 55-63. p. 16-65, 1983.

APOIO FINANCEIRO

CNPq, CAPES, INCT-if e FAPERGS