

INTRODUÇÃO

Leucemia Mieloide Crônica

- Tratamento atual: imatinib
- Resistência ao imatinib: morte¹
- **TRIPTOLIDA**: ativa contra células resistentes ao imatinib²



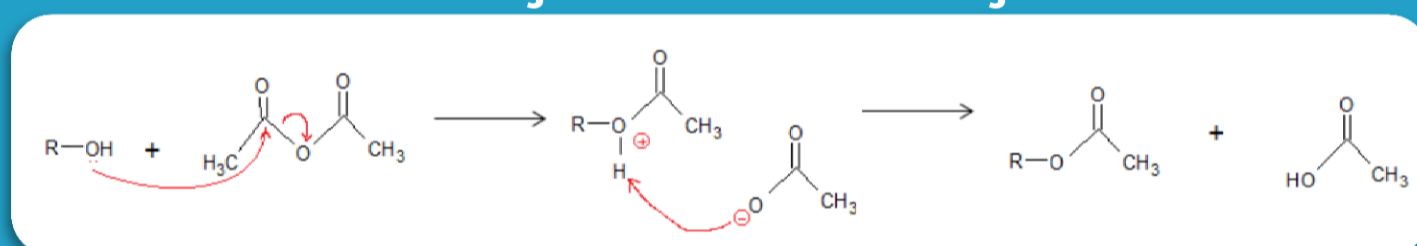
OBJETIVO

Realizar modificações estruturais no ácido betulínico a fim de gerar análogos estruturais da triptolida.

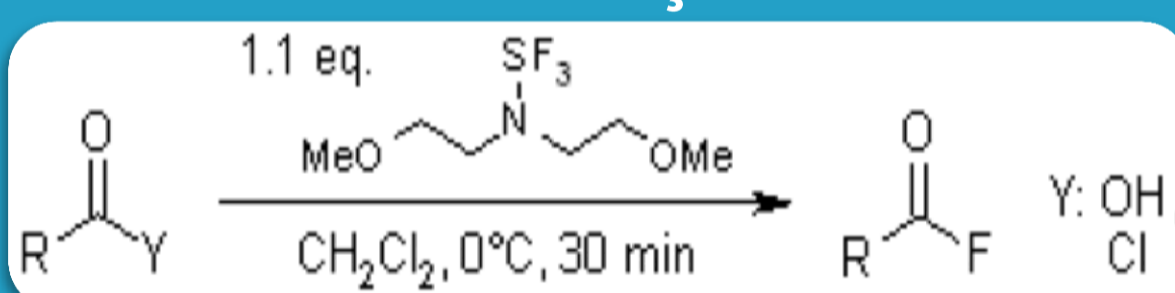
SEMI-SÍNTESE DOS DERIVADOS

O ácido betulínico foi extraído das cascas de *Platanus acerifolia*, e seus derivados obtidos através das reações abaixo³. A elucidação das estruturas foi feita por RMN ¹H e ¹³C, IV e massas.

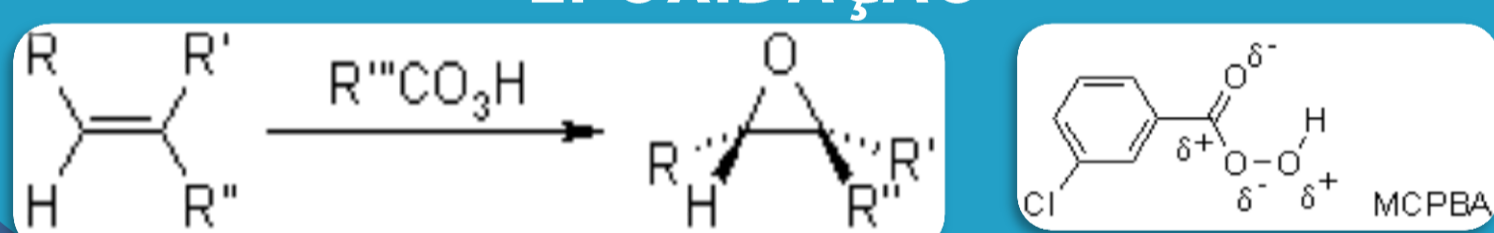
ACILAÇÃO/ACETILAÇÃO



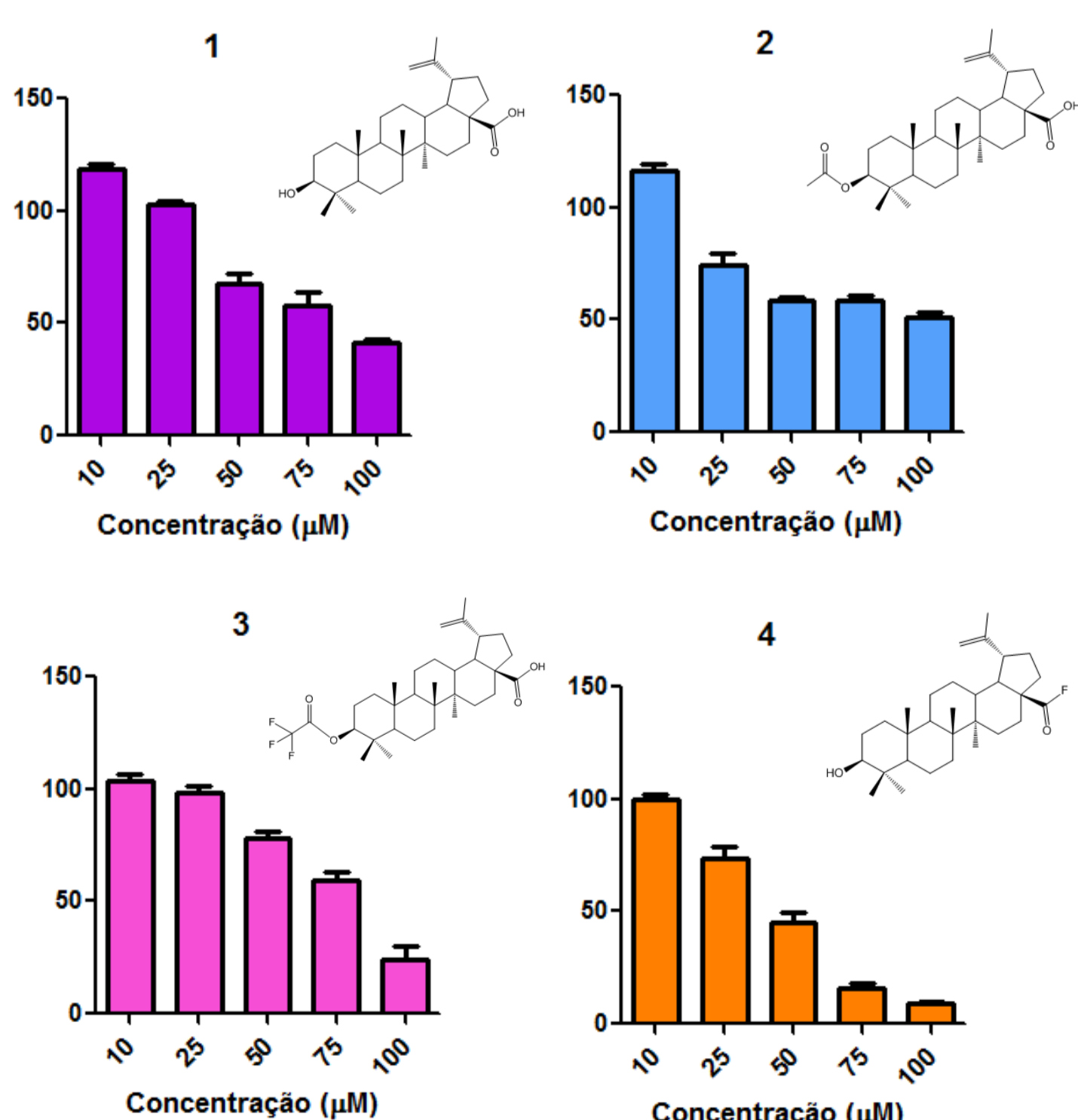
FLUORAÇÃO



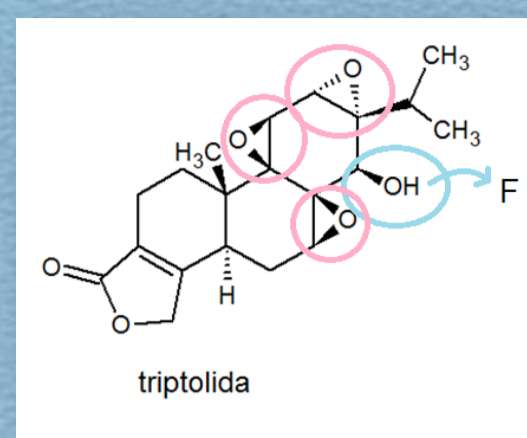
EPOXIDAÇÃO



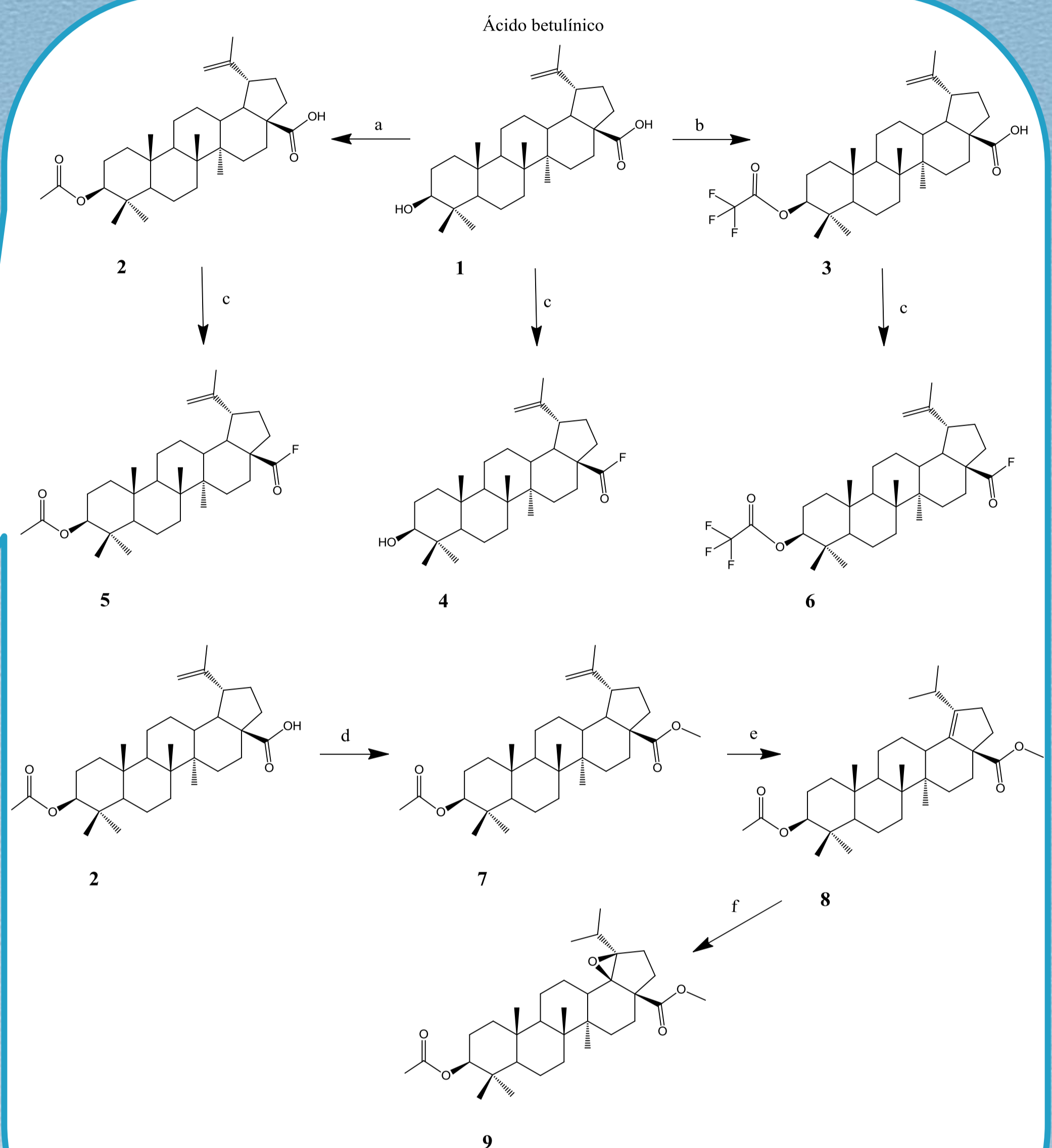
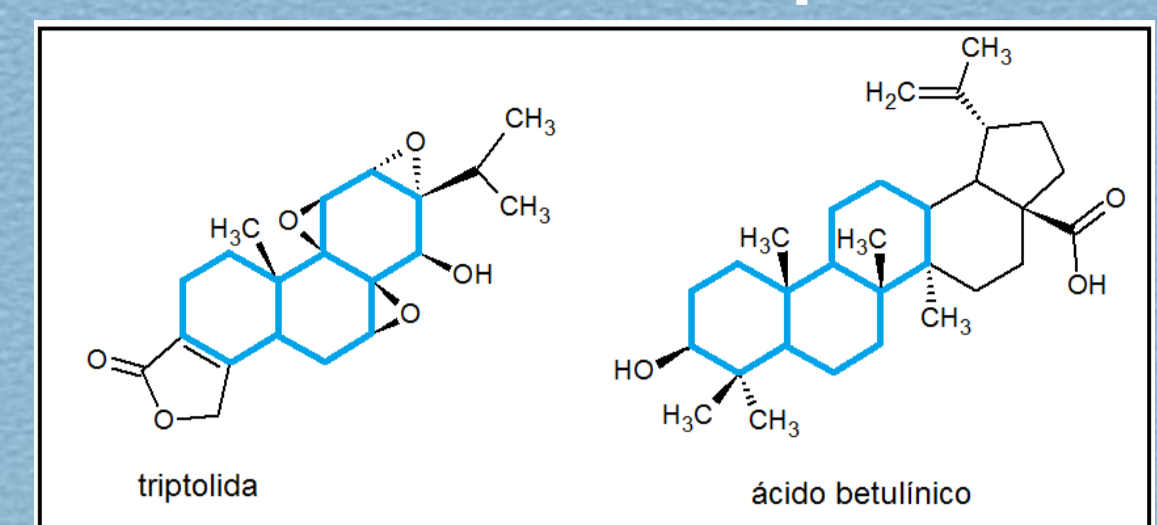
Viabilidade (%)



Relação Estrutura-Atividade



Ácido Betulínico x Triptolida

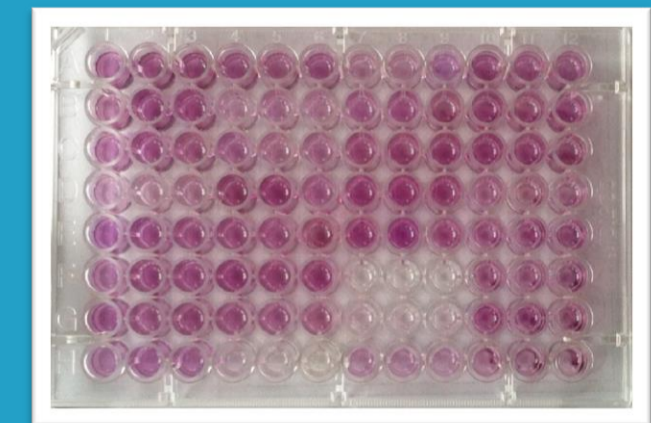
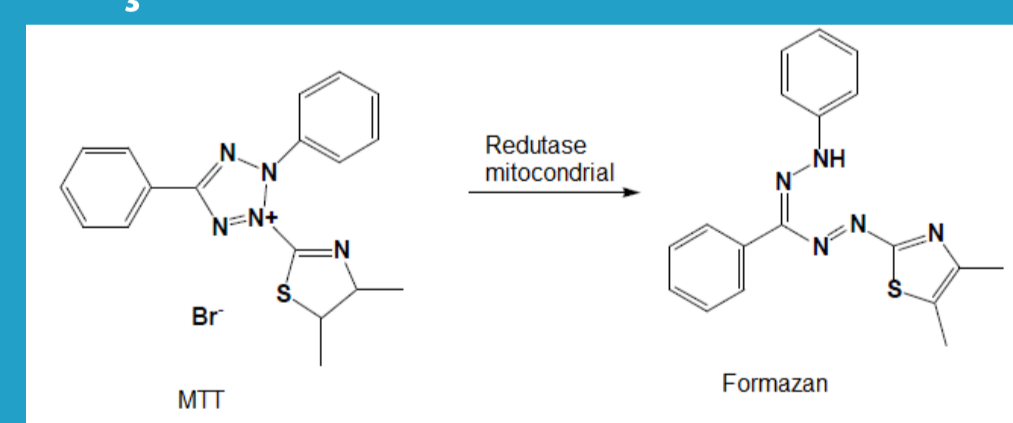


Reagentes e condições: (a) piridina, anidrido acético, RT, 24h; (b) CH₂Cl₂, anidrido trifluoroacético, RT, 1h; (c) deoxo-fluor, 0°C, 24h; (d) CH₂Cl₂, CH₃I, K₂CO₃, 55 °C, 48h; (e) tolueno, HBr, anidrido acético, ácido acético, RT, 3 semanas; (f) CH₂Cl₂, mCPBA, Na₂CO₃, 0°C, 24h.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL

Teste do MTT (viabilidade celular) em células HeLa, após 24h de tratamento⁴.

Princípio: avaliação da viabilidade mitocondrial através da atividade da enzima redutase, que converte o MTT em cristais de formazan. Quando solubilizados em DMSO os cristais apresentam coloração violeta.



CONCLUSÃO

Todas as moléculas testadas diminuíram a viabilidade das células HeLa. Nos derivados fluorados esse efeito foi maior, indicando uma maior atividade antitumoral na presença de flúor.

Referências

1. Wintrobe's Clinical Hematology 12 ed (2009), v. 2, editado por John P. Greer et al. Cap. 85, p. 2006.
2. XU, F. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 18 (2010) 1806–1815
3. <http://organic-chemistry.org/synthesis>, acesso setembro 2014.
4. MOSMANN, T. Journal of Immunological Methods, 65 (1983), 55-63.

Agradecimentos

