

Um método rápido, verde e eficiente para a obtenção de naftoquinonas contendo calcogênios: Potente atividade antitumoral e estudos de mecanismos de ação

André A. Vieira (PQ)^{a,f}, Igor R. Brandão (IC)^a, Wagner O. Valença (PG)^b, Carlos A. de Simone (PQ)^c, Bruno C. Cavalcanti (PQ)^d, Claudia Pessoa (PQ)^{d,e}, Teiliane R. Carneiro (PG)^d, Antonio L. Braga (PQ)^{a*} e Eufrânio N. da Silva Júnior (PQ)^{b*} braga.antonio@ufsc.br, eufranio@ufmg.br

^aUFSC, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil. ^bUFMG, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil. ^cUSP, 13560-160, São Carlos, SP, Brasil. ^dUFC, 60430-270, Fortaleza, CE, Brasil. ^eFiocruz – Ceará, 60180-900, Fortaleza, CE, Brasil; ^fUFBA, 40170-290, Salvador, BA, Brasil.

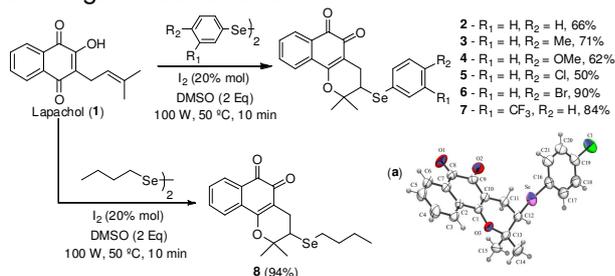
Palavras Chave: quinonas, calcogênio, câncer.

Introdução

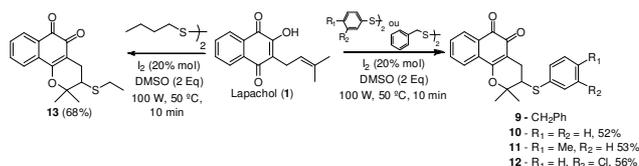
Organocalcogênios são extensivamente estudados devido suas reconhecidas atividades biológicas.^{1,2} Em química medicinal, naftoquinonas podem ser consideradas uma classe especial por apresentarem acentuada atividade contra diversas doenças, inclusive o câncer.³ A obtenção de híbridos com a presença de dois centros redox, quinona e calcogênio foi recentemente relatada como uma importante abordagem para a obtenção de substâncias antitumorais.⁴ Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem se dedicando em identificar substâncias naftoquinoidais com atividade contra diversos tipos de câncer.⁵ Neste trabalho apresentamos um método rápido, verde e eficiente para a preparação de lapachonas contendo calcogênios. A avaliação da atividade farmacológica contra linhagens de células tumorais (HL-60, MOLT-4, HCT-116, HCT-8, PC3, PC3M, OVCAR-3, OVCAR-8, SF295 e MDA-MB-435) e normais (L929 e V79) e células mononucleares de sangue periférico humano também foi realizada, além de estudos de mecanismos de ação farmacológica.

Resultados e Discussão

A calcogenilação do lapachol (**1**) foi realizada utilizando-se iodo molecular como catalisador, DMSO como um oxidante estequiométrico e diferentes nucleófilos sob irradiação de microondas. As substâncias obtidas (Esquemas 1 e 2) foram caracterizadas por espectroscopia de RMN, IV e por cristalografia de raios-X.



Esquema 1. Síntese de β-lapachonas contendo selênio. (a) Projeção ORTEP-3 do composto **5**.



Esquema 2. Síntese de β-lapachonas contendo enxofre.

Em geral, todos os compostos apresentaram-se moderadamente e/ou altamente ativos (IC₅₀ < 2 μM) em diversas linhagens celulares. As substâncias foram mais ativas que doxorubicina, um medicamento usado clinicamente contra câncer, e β-lapachona, atualmente em fase II de estudos clínicos contra tumores sólidos. Os dados não serão apresentados neste resumo devido o escopo do mesmo.

A geração intracelular de espécies reativas de oxigênio dos compostos mais ativos foi estudada por citometria de fluxo evidenciando a participação de EROs no dano celular. Peroxidação lipídica (TBARS) e oxidação proteica também foi observada. Danos oxidativos nas bases nitrogenadas do ADN via ensaio do cometa evidenciou a atuação das lapachonas no ADN.

Conclusões

Doze β-lapachonas contendo calcogênios, inéditas na literatura foram mostradas. Estudos de atividade antitumoral e mecanismos de ação foram realizados evidenciando a potente atividade antitumoral, geração de EROs e dano ao ADN como principais vias de morte celular.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPESC, FAPEMIG.

¹Klayman, D. L.; Günter, H. H. *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*; Wiley: New York, 1973.

²Nascimento, V. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138.

³Constantino, L. et al. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 65.

⁴Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10920.

⁵de Castro, S. L. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 678.