

Processo de Latenciação no Planejamento de Fármacos: Síntese de Derivados Bis-1,4-Naftoquinonas Acetilados

Roberta K. F. Marra (PQ), Hugo L. Dacach (IC), Fernando de C. da Silva (PQ), Vitor F. Ferreira (PQ)*

¹ Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Outeiro de São João Batista, s/n°, Campus do Valonguinho. CEP 24020-150 Niterói – RJ, Brasil.

cegvito@vm.uff.br

Palavras Chave: pró-fármacos, 1,4-naftoquinonas, acetilação redutiva.

Abstract

Latentiation process in Drug Planning: Synthesis of Bis-1,4-Naphthoquinones Acetylated Derivatives. This work involves the synthesis of naphthoquinones acetylated derivatives.

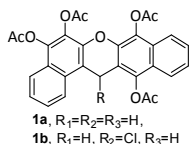
Introdução

O processo de latenciação é uma das principais estratégias no planejamento de novos fármacos, e tem sido um processo bastante utilizado nos últimos anos, principalmente no design de quimioterápicos que atuam especificamente contra o câncer e a AIDS, que estão entre os maiores desafios da ciência atualmente.^{1,2}

As quinonas, xantenos e benzoxantenos, despertam grande interesse devido as suas atividades biológicas e farmacológicas, como por exemplo, microbicidas, tripanocidas, virucidas, antifúngicas, antimalarial e antitumorais, para as quinonas e antibacterianas, antivirais e anti-inflamatórias para os xantenos.³

Recentemente, Reichstein et al demonstrou que a acetilação redutiva das carbonilas da quinona com acetato tem efeito altamente positivo contra hiperproliferação queratinócito.⁴

Prévios estudos realizados no nosso grupo de pesquisa, e não publicados, mostraram que os derivados acetilados são mais ativos que os seus α,β -naftoxantenos de origem que se mostraram inativos.



	MRC-5	SKMELL 28	HCT116	MCF 7
1a	4.9 (4.45-5.4)	4.96 (4.37-5.62)	4.82 (3.77-6.16)	5.18 (4.80-5.58)
1b	4.23 (3.88-4.62)	5.071 (4.19-6.13)	4.46 (3.60-5.52)	5.55 (5.2-5.94)

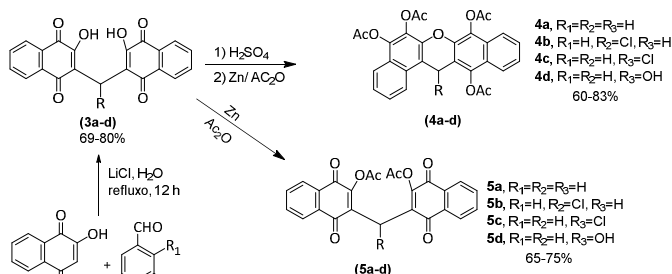
Tabela 1. Percentual da viabilidade celular das células MRC-5, SKMELL 4, HCT116, MES-SA /DX5 em 20 μ M.

Diante disso, estamos desenvolvendo uma série de derivados **3**, **4** e **5** para avaliação da atividade antitumoral.

Resultados e Discussão

A rota sintética empregada no presente trabalho envolveu a reação da lausona (**1**) com diferentes aldeídos arílicos (**2a-d**), em presença de cloreto de lítio e água, que levou a formação dos derivados bis-1,4-naftoquinonas (**3a-d**) que posteriormente foram submetidas à reação de acetilação utilizando-se anidrido acético e zinco, originando os derivados acetilados (**5a-d**). Já para obtenção dos derivados **4a-d**, primeiramente realizou-se a ciclização de **3a-d** em ácido sulfúrico concentrado e posterior acetilação redutiva.

As estruturas de todos os derivados obtidos foram confirmadas por métodos espectroscópicos de análise como ¹H e ¹³C-APT RMN e infravermelho.



Esquema 1. Reação de formação dos derivados bis-1,4-naftoquinonas acetilados (**4a-d**).

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizadas oito substâncias inéditas. Estes derivados são candidatos à pró-fármacos e terão suas atividades antitumorais avaliadas.

Agradecimentos

FAPERJ

¹ Bundgaard, H.; *Drugs Fut.* **1991**, *16*, 443.

² Meier, C. et al.; *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 759.

³ Ferreira, V. F. *Rev. Virt. Quim.* **2010**, *2*, 140-160.

⁴ Reichstein, A.; et. al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7273-7284.