Síntese e Avaliação da Citotoxicidade de Naftoquinonas Contendo Como Substituintes Aminas Aromáticas

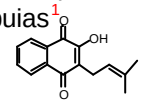
Eufrânio N. da Silva Júnior (PG)[a], Maria Cecília B. V. de Souza (PQ)[a], Antônio V. Pinto (PQ)[b], Maria do Carmo F. R. Pinto (PQ)[b], Marilia O. F. Goulart (PQ)[c], Claudia Pessoa (PQ)[d], Letícia V. Costa-Lotufo (PQ)[d], Raquel C. Montenegro (PQ)[d], Manoel Odorico de Moraes (PQ)[d] e Vitor F. Ferreira[a] (PQ)[*] cegvito@vm.uff.br[*]

[a]Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Dept. de Química Orgânica, Campus do Valouguinho, 24020-150, Niterói, RJ; [b]Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ; [c]Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia, Tabuleiro do Martins, Maceió, Alagoas, 57072-970, [d]Universidade Federal do Ceará, Dept. de Fisiologia e Farmacologia, Campus do Porangabussu, 60.430-270, Fortaleza, Ceará

Palavras Chave: *furanonaftoquinonas, câncer*

Introdução

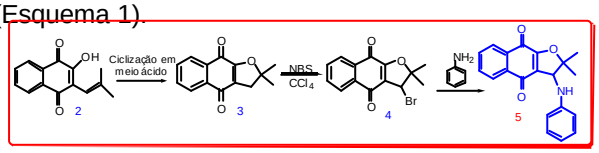
As quinonas representam uma ampla e variada família de metabólitos de distribuição natural. O interesse por estas substâncias foi intensificado nos últimos anos, devido sua importância nos processos bioquímicos vitais, como também em estudos farmacológicos. Dentre as naftoquinonas naturais, destaca-se o lapachol (**1**) que pode ser considerado um dos principais representantes do grupo de quinonas das tabebuias[1]



1

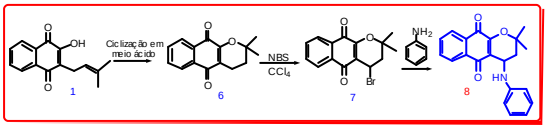
Resultados e Discussão

A obtenção do nor-lapachol (**2**) por oxidação de Hooker[2], a partir do lapachol (**1**), possibilitou a síntese da a-nor-lapachona (**3**), seguida de reação com NBS em tetracloreto de carbono para a inserção de átomo de bromo na posição três, obtendo-se o derivado (**4**)[3]. Reação de substituição nucleofílica do átomo do bromo de **4** por anilina forneceu a *para*-furanonaftoquinona (**5**) aminada na posição três (Esquema 1).



Esquema 1. Rota sintética para a obtenção de 5.

O Esquema 2 descreve a rota sintética para a preparação da *para*-piranonaftoquinona, com a obtenção da a-lapachona (**6**), a partir do lapachol (**1**), por ciclização em meio ácido, obtendo-se, em seguida, o derivado bromado **7** por bromação alílica[4], seguida de substituição nucleofílica por anilina levando ao derivado **8**.



Esquema 2. Rota sintética para obtenção de 8.

As quinonas **5** e **8** foram submetidas aos ensaios de citoxicidade frente às células neoplásicas humanas SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (cólon) e MDAMB-435 (mama). A determinação das porcentagens de inibição média das substâncias **5** e **8** foi realizada pelo método do MTT[5], após 72 horas de incubação, em concentração única de 5 µg/mL. As placas foram lidas no espectrofotômetro de placa a um comprimento de onda de 595 nm. Doxorrubicina (100 µg/mL) foi utilizada como controle positivo. Os ensaios foram realizados na estação automatizada BIOMEK 3000 (Beckman).

Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de ensaios de citotoxicidade em relação a células tumorais para os compostos **5** e **8**.

	SF-295			HCT-8			MDAMB-435		
Am.	MEDIA	EPM	N	MEDIA	EPM	N	MEDIA	EPM	N
Contr	0	0	2	0	0	2	0	0	2
5	103,34	0,15	2	105,25	0,07	2	108,47	0,00	2
8	101,05	0,45	2	104,13	0,49	2	108,37	0,11	2
Dox	91,63	1,40	2	88,44	0,77	2	99,26	1,59	2

Conclusões

Os dois derivados inéditos quinônicos sintetizados foram significativamente ativos frente às três linhagens de células tumorais humanas, indicando a potencialidade desta classe de substâncias, como antitumorais.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, IM-Inofar (CNPq), FAPERJ.

[1] Silva, M. N. et al *Quim. Nova* 26, **2003**, 407;
[2] Fieser, L. F. et al *J. Chem. Soc.* 70, **1947**, 3215;
[3] Pinto, A. V. et al *An. Acad. Bras. Ci.*54(1), **1982**, 107;

[4] Cruz, F. S. et al *Rev. Latinoamer. Quím.* 8, **1977**, 138;
[5]. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods.* 65, **1983,** 55.