

Síntese de nor-lapachonas éteres-substituídas

Eufrânio Nunes da Silva Júnior (PG)^a, Antônio Ventura Pinto (PQ)^{b*}, Maria do Carmo F. R. Pinto (PQ)^b, Carlos Alberto de Simone (PQ)^c e Carlos Kleber Z. Andrade (PQ)^{a*} ckleber@unb.br e avpinto@globo.com*

^a IQ, Universidade de Brasília, 70910-970, Brasília, DF, Brasil; ^b NPPN, UFRJ, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

^c IQ e Biotecnologia, UFAL, 57072-970 Maceió, Alagoas, Brasil.

Palavras Chave: Furanonaftoquinonas, tripanocida

Introdução

O lapachol (**1**) foi isolado do lenho da árvore argentina "lapacho" (Bignoniaceae) por Paternò, em 1882, e vem sendo estudado desde então por diversos grupos.¹ Esta substância apresenta ampla atividade farmacológica, tais como tripanocida e anti-câncer.^{2,3} Recentemente, diferentes substâncias obtidas a partir de **1** com atividade farmacológica foram relatadas, destacando-se a β -lapachona (**2**) e a nor- β -lapachona (**3**),² Figura 1.

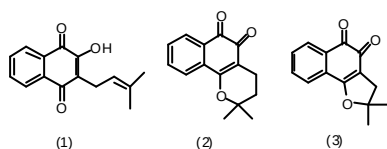


Figura 1. Lapachol (**1**), β -lapachona (**2**) e nor- β -lapachona (**3**)

Estas quinonas provocam o estresse oxidativo, via processos biológicos íncitos, induzindo a formação endógena deletéria de espécies bioativas do oxigênio (O_2 , $\cdot OH$, $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2), tal como ocorre no interior do *Tripanossoma cruzi*, parasita causador da doença de Chagas.⁴ Esta ação bioquímica gerou uma crescente busca por compostos quinônicos bio-ativos, como nor- β -lapachonas substituídas.

Derivados da nor- β -lapachona substituídos na posição C-3 apresentam importante atividade tripanocida⁵ e anti-câncer⁶ (Figura 2).

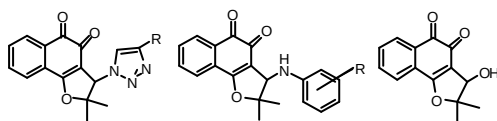


Figura 2. Derivados da nor- β -lapachona substituídos na posição três com atividade anti-câncer e tripanocida

Resultados e Discussão

Em um programa de obtenção de novas naftoquinonas ativas contra o *Tripanossoma Cruzi*, nosso grupo de pesquisa, associado a vários outros pesquisadores, tem reportado a síntese de naftoquinonas aminadas,⁷ naftoquinonas triazólicas,⁶ assim como heterocíclicos obtidos a partir do lapachol (**1**), como imidazóis e oxazóis com atividade

tripanocida. A síntese de novas quinonas, descritas na Figura 3, foi realizada utilizando-se a 3-bromo- β -nor-lapachona (**5**), obtida a partir do nor-lapachol (**4**), que foi submetida à reação de substituição com diferentes álcoois, fornecendo os derivados **6-9**, inéditos na literatura.

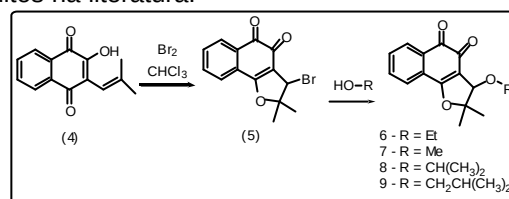


Figura 3. Rota sintética para a obtenção dos derivados **6, 7, 8 e 9**

Dados de espectroscopia de RMN de 1H , ^{13}C e I.V. são coerentes com as estruturas propostas. Para a substância **7**, foi realizada análise de raios-x, comprovando inequivocamente sua estrutura. Estas quatro substâncias substituídas na posição C₃ da nor- β -lapachona consistem novas naftoquinonas potencialmente úteis para futuros estudos farmacológicos, visando a compostos com propriedades tripanocidas.

Conclusões

Foi desenvolvida uma rota de introdução de porção éter na posição C-3 do anel furânico. A obtenção de novos derivados utilizando álcoois como nucleófilos apresenta-se como uma importante fonte de naftoquinonas substituídas para estudos em Química Medicinal.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, UFRJ e UnB

¹ Paternò, E. *Gazz. Chim. Ital.* **12**, **1882**, 337.

² Pinto, A.V. *et al. Arzneim-Forsch* **47**(1), **1997**, 74

³ Rao, K. V. *et al. J. Cancer Res.* **28**, **1968**, 1952

⁴ da Silva, M. N. *et al. Quim. Nova* **26**(3), **2003**, 407

⁵ da Silva Júnior, E. N. *et al. Eur J. Med. Chem.* **2007**, doi 10.1016/j.ejmech.2007.10.015.

⁶ da Silva Júnior, E. N. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **15**, **2007**, 7035

⁷ de Castro, S. L. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2006**, **41**, 526

⁸ Moura, K. C. *et al. Braz. J. Chem. Soc.* **2001**, **12**, 325