

Síntese e Avaliação Citotóxica em Linhagens de Células Cancerígenas de Novos Análogos de α - e β - Lapachonas

Fernando de C. da Silva^{1,2} (PQ), Sabrina B. Ferreira¹ (PQ), Evelyne Alves dos Santos³ (IC), Ana Jérsia Araújo³ (PG), Cláudia Pessoa³ (PQ), Manoel O. Moraes³ (PQ), Letícia V. Costa-Lotuf³ (PQ), Raquel Carvalho Montenegro³ (PQ), Carlos R. Kaiser² (PQ), Vitor F. Ferreira¹ (PQ)

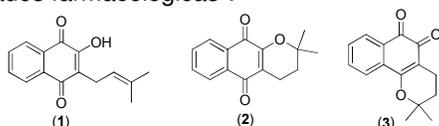
gqofernando@yahoo.com.br, ceqvito@vm.uff.br

1 - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Inst. de Química, Dept. de Química Orgânica, CT, bloco A, lab 621, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ; 2 - Universidade Federal Fluminense, Inst. de Química, Dept. de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-141, Niterói, RJ; 3 - Universidade Federal do Ceará, Dept. de Fisiologia e Farmacologia, Campus do Porangabussu, 60.430-270, Fortaleza, Ceará

Palavras Chave: naftoquinona, lapachona, câncer

Introdução

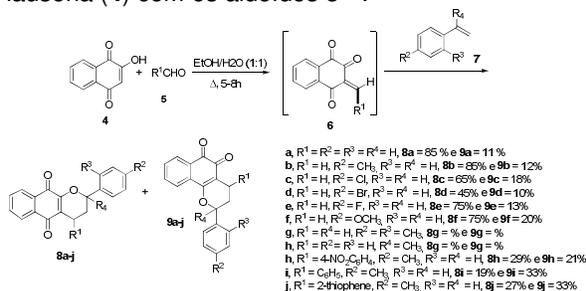
As quinonas são substâncias de origem natural presentes em diferentes famílias de plantas desempenhando uma variedade de funções bioquímicas e fisiológicas¹. A química de quinonas tem sido uma boa fonte de compostos ativos gerando assim um bom protótipo para o estudo de novas drogas. Dentre as naftoquinonas naturais, destacam-se o lapachol (**1**), e seus derivados α - (**2**) e β - (**3**) lapachonas que apresentam diferentes atividades farmacológicas².



Nosso principal interesse neste trabalho é a síntese de novos análogos de α - e β - lapachonas com potencial atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células cancerígenas.

Resultados e Discussão

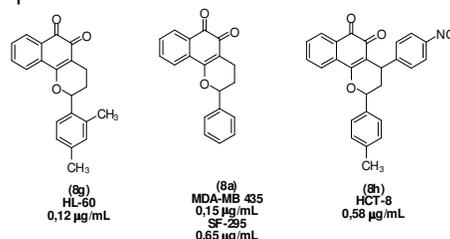
As lapachonas **8** e **9** foram obtidas a partir da reação de hetero Diels-Alder entre os estirenos substituídos **6** e o intermediário de quinona metide **6** gerado a partir da condensação de Knoevenagel da lausona (**4**) com os aldeídos **5**^{3,4}.



Esquema 1: Rota sintética para preparação dos análogos de lapachonas.

As naftoquinonas **8a-j** e **9a-j** foram submetidas aos ensaios de citotoxicidade frente às células neoplásicas humanas HL-60 (leucemia) SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (côlon) e MDAMB-435 (melanoma). A determinação das porcentagens de inibição média foi realizada pelo método do

MTT⁵, após 72 horas de incubação, em concentrações de 0.01-5 $\mu\text{g/mL}$. Doxorubicina (100 $\mu\text{g/mL}$) foi utilizada como controle positivo. Foi observado que todos os análogos **8a-j** da α -lapachona demonstraram atividade citotóxica de leve (> 5 $\mu\text{g/mL}$) a moderada (5 a 1 $\mu\text{g/mL}$). Ao contrário disto, foram observados efeitos citotóxicos altos para os análogos da β -lapachona. Abaixo estão ilustrados os compostos mais ativos para cada tipo de célula.



Nenhum destes compostos apresentou destruição da membrana de eritrócitos de ratos o que demonstram a seletividade da citotoxicidade dos compostos para células neoplásicas.

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho são satisfatórios, haja vista a obtenção de novos análogos de α - e β - lapachonas em bons rendimentos por uma metodologia barata e eficiente. Os resultados farmacológicos foram satisfatórios demonstrando que os análogos de β -lapachonas são promissores agentes e estudos do mecanismo de ação destes compostos estão em andamento.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPERJ-PRONEX (E-26/171.512.2006)

- Weigenand, O.; Hussein, A. A.; Lall, N.; Meyer, J. *Nat Prod*, **2004**, *67*, 1936.
- Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Greend, I. R.; *Arkivoc*, **2007**, Part II, 145.
- Nair, V.; Treasa, P. M.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4549.
- Peng, Da-Quan; Liu, Yun; Lu, Zhi-Feng; Shen, Yong-Miao; Xu, Jian-Hua; *Synthesis*, **2008**, 1182.
- Mosmann, T. J. *Immunol. Methods*, **65**, **1983**, 55.