

## Síntese e atividade citotóxica de novas $\alpha$ - e $\beta$ -lapachonas substituídas no anel aromático

Ana Carolina G. de Souza<sup>1</sup>(IC), David R. da Rocha<sup>1</sup>(PG), Miller B. de B. e Silva<sup>3</sup>(IC), Cláudia Pessoa<sup>3</sup> (PQ), Manoel Odorico de Moraes<sup>3</sup> (PQ), Leticia Veras Costa-Lotuf<sup>3</sup> (PQ), Raquel Carvalho Montenegro (PQ)<sup>3</sup>, Wilson C. Santos<sup>2</sup> (PQ), Vitor F. Ferreira<sup>1</sup> (PQ)\*. [cegvito@vm.uff.br](mailto:cegvito@vm.uff.br)

1 - Universidade Federal Fluminense, Inst. de Química, Dept. Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEG 24020-150, Niterói, RJ 2- Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, 24241-000, Niterói, RJ 3- Universidade Federal do Ceará, Laboratório de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia CEP 60431-970, Fortaleza, CE  
Palavra Chave: naftoquinona,  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachona, hetero Diels-Alder

### Introdução

As quinonas naturais e sintéticas são substâncias especialmente atraídas devido às múltiplas atividades biológicas.<sup>1</sup>

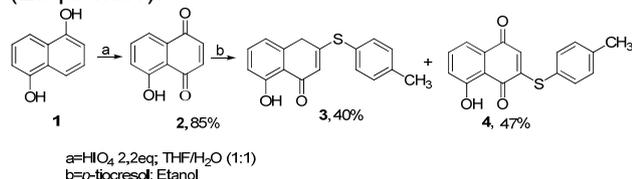
Ao longo do tempo, o número de estudos feitos com moléculas desta família vem aumentando substancialmente, não só devido à ampla e variada distribuição desses metabólitos naturais, mas também devido a sua importância nos processos bioquímicos vitais.<sup>2</sup>

Nesta família, merecem destaque as  $\alpha$  e  $\beta$ -lapachonas, substâncias que compõem uma classe de elevada importância, especialmente por suas ações tripanomicidas, antimaláricas e citotóxicas.<sup>3</sup>

O objetivo deste trabalho constitui-se na síntese de novas  $\alpha$  e  $\beta$ -lapachonas, contendo um grupamento hidroxila no anel benzênico e a determinação da citotoxicidade em células neoplásicas *in vitro*. Este estudo se justifica pelo fato deste padrão de substituição ainda não ter sido devidamente explorado dos pontos de vistas sintético e biológicos.

### Resultados e Discussão

Para obtenção das novas  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas **6** e **7**, se realizou inicialmente uma oxidação do 1,5-naftalenodiol **1** usando HIO<sub>4</sub>, dando origem a **2** com 85% de rendimento. Posteriormente, através de uma reação de adição de Michael empregando *p*-tiocresol, se produziu os intermediários **3** e **4**, com 40% e 47% de rendimentos, respectivamente (Esquema1).

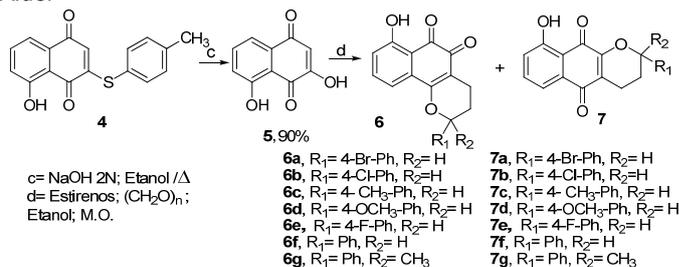


Esquema 1: Obtenção do intermediário **4**.

A partir da substância **4**, se procedeu uma reação de substituição do grupo tiocresol em meio básico, obtendo-se **5** com 90% de rendimento.

Por fim, realizou-se uma reação tandem Knoevenagel e Hetero Diels-Alder formando novas  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas **6a-g** e **7a-g** com rendimentos entre 45 e 75%(Esquema 2).<sup>4</sup>

33<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Esquema 2: Obtenção das  $\alpha$  e  $\beta$ -lapachonas.

As substâncias obtidas foram avaliadas quanto a sua atividade citotóxica e os resultados apresentados pelas substâncias já testadas estão relacionados na Tabela 1.

Tabela 1: Atividade citotóxica das substâncias em 4 linhagens de células tumorais humanas.

Amostras	MDAMB-435	HL-60	HCT-8	SF-295
4	14,95	1,42	10,52	6,21
6a	0,16	3,84	3,30	0,99
6c	0,17	3,28	3,28	2,34
6d	0,54	2,85	5,89	6,69
7d	>14,86	>14,86	>14,86	>14,86
Dox	0,88	0,03	0,06	0,41

\* IC<sub>50</sub> (Concentração que inibe 50% do crescimento celular) expressada em  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . DOX – Doxorubicina.

### Conclusões

Neste trabalho apresentamos a síntese de novas  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas **6a-g** e **7a-g** em bons rendimentos. Os derivados apresentados na Tabela 1 apresentaram atividade citotóxica, sendo **6 a-d** muito promissores. Ao final deste estudo poderemos estabelecer o efeito provocado pelo novo padrão de substituição no anel aromático dos novos compostos apresentados.

### Agradecimentos

CNPq, FAPERJ-PRONEX, FINEP e CAPES

<sup>1</sup>Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F.; *Org Prep Proced Int* **2009**, 3, 211-215.

<sup>2</sup>Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova*, **2003**, 26, 407 - 416.

<sup>3</sup>Santos, E. V. M.; Carneiro, J. W. M.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 87-93.

<sup>4</sup> da Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, 20, 1478.