

Síntese de novas nor- α - e nor- β -lapachonas substituídas no anel aromático

David R. da Rocha¹(PG), Ana Carolina G. de Souza¹(IC), Wilson C. Santos² (PQ), Vitor F. Ferreira¹ (PQ)*. cegvito@vm.uff.br

1 - Universidade Federal Fluminense, Inst. de Química, Dept. de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEG 24020-150, Niterói, RJ 2- Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, 24241-000, Niterói, RJ

Palavra Chave: naftoquinona, nor- α - e β -lapachona

Introdução

As quinonas têm sido alvo de grande interesse devido a variedade de atividades biológicas apresentadas por esta família.¹ Isto pode ser evidenciado pelo aumento constante de relatos na literatura a respeito da avaliação biológica de novas naftoquinonas naturais e sintéticas.²

Nas últimas décadas, um grande número de naftoquinonas tem sido estudadas, sobretudo quanto a sua atividade antitumoral.³ Dentre estas, destacam-se como os compostos mais estudados nos últimos anos a β -lapachona (1) e nor- β -lapachona (2).⁶ (Figura 1)

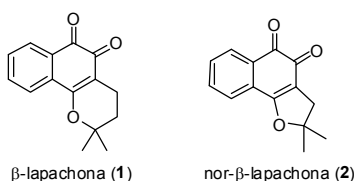
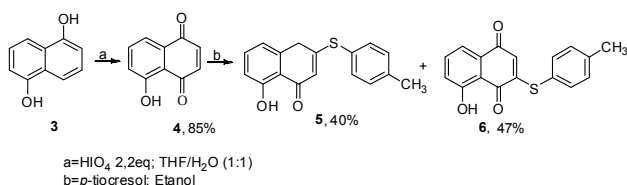


Figura 1. B-lapachona (1) e nor- β -lapachona (2)

O objetivo deste trabalho constitui-se na síntese de novas nor- α e nor- β -lapachonas, contendo um grupamento hidroxila no anel benzênico.

Resultados e Discussão

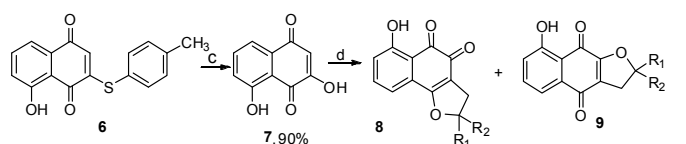
Para obtenção das substâncias propostas neste trabalho, inicialmente promoveu-se a oxidação do 1,5-naftalenodiol (3) empregando HIO_4 , de modo a gerar 2 com 85% de rendimento. Na sequência, procedeu-se uma adição de Michael empregando *p*-tiocresol, obtendo-se os intermediários 3 e 4, com 40% e 47% de rendimentos, respectivamente (Esquema1).



Esquema 1. Obtenção dos intermediários 5 e 6

A partir da substância 6, realizou-se uma reação de substituição do grupo tiocresol em meio alcalino, obtendo-se 7 com 90% de rendimento.

Por fim, obtiveram-se as novas nor- α - e nor- β -lapachonas a partir de 6, empregando-se nitrato de cério e amônio em THF, com rendimentos globais variando entre 77 e 88% (Esquema 2).



c= NaOH 2N; Etanol / Δ
 d= Estirenos; CAN; THF

8a, R ₁ = 4-Br-Ph, R ₂ = H, 30%	9a, R ₁ = 4-Br-Ph, R ₂ = H, 41%
8b, R ₁ = 4-Cl-Ph, R ₂ = H, 32%	9b, R ₁ = 4-Cl-Ph, R ₂ = H, 40%
8c, R ₁ = 4-CH ₃ -Ph, R ₂ = H, 25%	9c, R ₁ = 4-CH ₃ -Ph, R ₂ = H, 38%
8d, R ₁ = 4-OCH ₃ -Ph, R ₂ = H, 5%	9d, R ₁ = 4-OCH ₃ -Ph, R ₂ = H, 13%
8e, R ₁ = 4-F-Ph, R ₂ = H, 30%	9e, R ₁ = 4-F-Ph, R ₂ = H, 37%
8f, R ₁ = Ph, R ₂ = H, 30%	9f, R ₁ = Ph, R ₂ = H, 38%
8g, R ₁ = Ph, R ₂ = CH ₃ , 31%	9g, R ₁ = Ph, R ₂ = CH ₃ , 43%

Esquema 2 Obtenção das novas nor- α e nor- β -lapachonas

Uma vez sintetizados, estes compostos serão agora avaliados quanto a sua atividade antitumoral frente a linhagens de células tumorais humanas.

Conclusões

Neste trabalho apresentamos a síntese de novas nor- α - e nor- β -lapachonas em bons rendimentos, os quais serão avaliados quanto sua atividade citotóxica. De posse destes dados poderemos estabelecer o efeito provocado pelo novo padrão de substituição no anel aromático dos novos compostos apresentados.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ-PRONEX, FINEP e CAPES.

¹ da Silva, A. J. M.; Netto, C. D.; Pacienza-Lima, W.; Torres-Santos, E. C.; Rossi-Bergmann, B.; Maurel, S.; Alexis Valentin, A.; Costa, P. R. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 176.

² Oliveira, C. G. T.; Frederico, F. M.; Ferreira, V. F.; Freitas, C. C.; Rabello, R. F.; Carballido, J. M.; Corra, L. C. D. *J. Braz. Chem. Soc.*; **2001**, 12, 339.

³ Phillips, R. M.; Jaffar, M.; Maitland, D. J.; Loadman, P. M.; Shnyder, S. D.; Steans, G.; Copper, P. A.; Race, A.; Patterson, A. V.; Stratford, I. J.; *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 2107.

⁴ Ferreira, D. C. M.; Goulart, M. O. F.; Moreira, M. S. A.; Pinto, A. V.; Tapsoba, I.; Arbault, S.; Amatore, C. *ChemBioChem*, **2009**, 10, 528.