

# Síntese e atividade anti-câncer de novas 9-hidroxi- $\alpha$ e 7-hidroxi- $\beta$ -lapachonas

David R. da Rocha<sup>1\*</sup> (PQ), Ana C. G. de Souza<sup>1</sup> (IC), Jackson A. L. C. Resende<sup>2</sup> (PQ), Wilson C. Santos<sup>3</sup> (PQ), Evelyn A. dos Santos<sup>4</sup> (PG), Cláudia Pessoa<sup>4</sup> (PQ), Manoel O. de Moraes<sup>4</sup> (PQ), Leticia V. Costa-Lotuf<sup>4</sup> (PQ), Raquel C. Montenegro<sup>4</sup> (PQ) e Vitor F. Ferreira<sup>1</sup> davidrocha@uol.com.br

1- Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Niterói, RJ. 2- Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Inorgânica, Niterói, RJ. 3 - Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Niterói, RJ. 4- Universidade Federal do Ceará, Laboratório de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Fortaleza, CEI.

Palavras Chave: Naftoquinonas,  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas, hetero Diels-Alder, Câncer.

## Introdução

As naftoquinonas constituem uma classe de substâncias naturais e sintéticas notoriamente atrativa quanto às suas atividades biológicas.<sup>1</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, o que na maior parte dos casos, está relacionada ao fato de elevarem o estresse oxidativo nas células e causarem danos em seus componentes.<sup>2</sup>

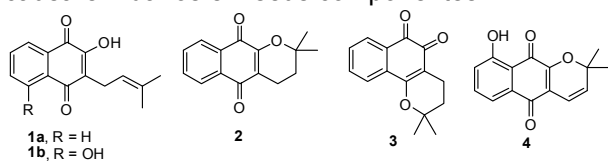
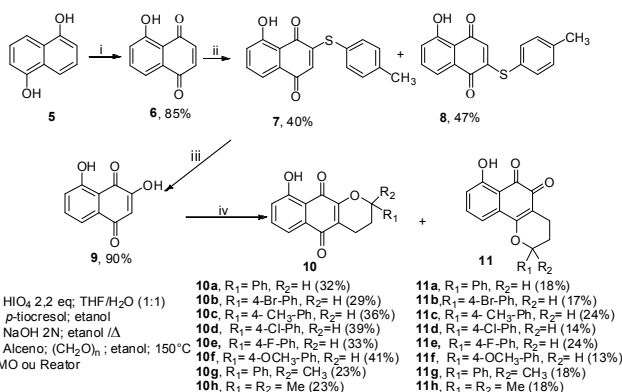


Figura 1. Naftoquinonas naturais de destaque

## Resultados e Discussão

No intuito de preparar as  $\alpha$ - e  $\beta$ -pirano-naftoquinonas **10a-h** e **11a-h**, foi inicialmente realizada a oxidação do 1,5-naftalenodiol (**5**) empregando HIO<sub>4</sub> para gerar a juglona (**6**) em 85% de rendimento. A etapa posterior consistiu na adição de Michael do *p*-tiocresol em **6**, obtendo-se os dois adutos isoméricos **7** e **8**, os quais tiveram suas estruturas corretamente determinadas por cristalografia de raios-X (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese das pirano-naftoquinonas **10a-h** e **11a-h**.

A hidrólise de **7** em meio básico levou a naftoquinona **9** em 90% de rendimento. Por fim,

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

para obtenção das  $\alpha$ - e  $\beta$ -pirano-naftoquinonas **10a-h** e **11a-h**, respectivamente, foi usada a reação de Knoevenagel seguida da reação de hetero Diels-Alder sob irradiação de microondas usando diversos estirenos como hetero-dienófilos. (Esquema 1).

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

Tabela 1. Atividade citotóxica das substâncias

| Composto          | MDA-MB435 | HL-60 | HCT-8 | SF295 | Eritrócitos (ED <sub>50</sub> - µg/mL) |
|-------------------|-----------|-------|-------|-------|--|
| Doxo <sup>b</sup> | 0.88      | 0.03  | 0.06  | 0.41  | 250                                    |
| <b>3</b>          | 0.25      | 1.65  | 0.83  | 0.91  | 250                                    |
| <b>11a</b>        | 0.11      | 1.30  | 1.40  | 2.15  | 250                                    |
| <b>11b</b>        | 0.15      | 3.84  | 3.30  | 0.99  | 250                                    |
| <b>11c</b>        | 0.15      | 3.28  | 3.28  | 2.34  | 250                                    |
| <b>11d</b>        | 0.17      | 3.40  | 2.49  | 2.84  | 250                                    |
| <b>11e</b>        | 0.21      | 3.21  | 2.81  | 3.21  | 250                                    |
| <b>11f</b>        | 0.53      | 2.85  | 5.88  | 6.69  | 250                                    |
| <b>11g</b>        | 0.47      | 2.56  | 3.06  | 4.71  | 250                                    |
| <b>11h</b>        | 0.31      | 1.94  | 2.17  | 2.52  | 250                                    |

\* A atividade citotóxica com IC<sub>50</sub> expressa em µM

## Conclusões

Neste trabalho foram obtidas as  $\alpha$  e  $\beta$ -pirano-naftoquinonas **10a-h** e **11a-h** substituídas com um grupo hidroxila no anel aromático. Estas foram avaliadas quanto a suas propriedades antineoplásicas, onde os derivados **11a-h** apresentaram excelentes resultados frente as células de melanoma (MDA-MB435), sendo muito mais ativos, neste caso, que a substância controle.

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