

# Síntese de Novos Análogos do Lapachol via Reações de Acoplamento Cruzado de Suzuki-Miyaura. Evolução Antitumoral.

Sara L. S. Gomes<sup>1</sup> (PG)\*, Arinice M. Costa<sup>2</sup> (IC), Gardênia C. G. Militão<sup>2</sup> (PQ), Paulo R. R. Costa<sup>1</sup> (PQ), Alcides J. M. da Silva<sup>1</sup> (PQ). (saralsg@hotmail.com)

<sup>1</sup>Laboratório de Química Bioorganica, Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais, Centro de Ciências da Saúde, Bl. H, Cidade Universitária, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 21941-590, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 50670-901, Brasil.

Palavras Chave: Lapachol, Paládio, Suzuki-Miyaura.

## Introdução

O Lapachol (**1**) é uma naftoquinona extraída da casca do Pau d'Arco. Este composto apresenta atividade antineoplásica que é associada à inibição da reparação do DNA e também atua como um inibidor da oxidação e fosforilação nas mitocôndrias. Acredita-se que a presença do grupo prenil seja importante para a atividade observada. Recentemente, as atividades moluscida, antimalarial, antitripanossoma e antiviral do lapachol e seus análogos vem sendo descritas.<sup>1</sup>

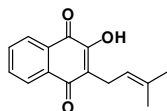
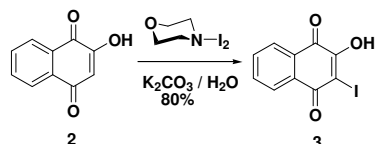


Figura 1. Lapachol (**1**)

## Resultados e Discussão

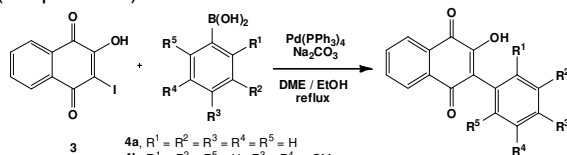
Este trabalho tem por objetivo sintetizar novos análogos do lapachol do tipo (**5**), empregando as reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre (**3**) e (**4a-c**) e analisar, posteriormente, seus perfis farmacológicos.

Utilizando a lausona (2) como material de partida, esta foi transformada em 3-iodo-lausona (3) em bom rendimento químico (80%), com o uso do complexo morfolina-iodo (Esquema 1).<sup>2</sup>



Esquema 1

Em seguida, as reações de acoplamento cruzado foram conduzidas com diferentes tipos de ácidos arilborônicos (**4a-c**), nas condições descritas por Suzuki,<sup>3</sup> fornecendo os produtos esperados (**5a-c**) (Esquema 2).



4a, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H  
4b, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OMe  
4c, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H

Esquema 2

5a, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H (60%)  
5b, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OMe (50%)  
5c, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H (50%)

Então, o grupo hidroxila em (**5a-c**) foi protegido na forma de OAc e OCONET<sub>2</sub> de acordo com as condições clássicas, descritas na literatura, fornecendo os produtos (**6-9**) (Figura 2).

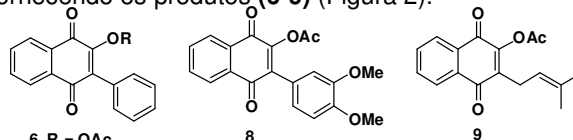


Figura 2. Proteção do grupo hidroxila.

A Tabela 1 mostra os IC<sub>50</sub> obtidos para (**5a-c**) e **6-9** nas seguintes linhagens celulares: HL-60, HCT-8, SF-295 e MDA-MB435.

Table 1. IC<sub>50</sub> (µM) dos análogos do lapachol em quarto tipos de células tumorais.

Linhagens celulares	5c	6	7
HL – 60	11.8	>17	2.2
HCT – 8	11.5	>17	2.0
SF – 295	11.8	>17	8.5
MDA-MB435	9.7	>17	13.7

5a, 5b, 8 e 9 foram inativos nas linhagens celulares estudadas.

## Conclusões

As reações de acoplamento cruzado forneceram os produtos desejados. Outros ácidos arilborônicos e condições reacionais estão sendo testadas, visando estender o número de análogos sintéticos do lapachol e melhorar os rendimentos químicos, respectivamente. As análises antitumorais mostram que algumas destas moléculas são promissoras e que o análogo (**7**) é o mais ativo.

## Agradecimentos

UFRJ, CAPES, CNPq, PIBIC, FINEP, FAPERJ, UFP e a Central Analítica do NPPN.

1) Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Green, I. R., *ARKIVOC* 2007 (ii), 145

2) da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R.; Frota, L. C. R. M.; Canavez, R. C. P.; Gomes, S. L. S., *J. Braz. Chem. Soc.* 2009, 1916.

3) Suzuki, A., *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 83.