

Síntese e Avaliação biológica de Híbridos Naftoquinona-Triazol-Cumarina contra Carcinoma de Células Escamosas Orais

Luana da S. M. Forezi (PQ),^{1*} Amanda de A. Borges (IC)¹, Amanda V. Ribeiro (IC)², Anna C. C. da Fonseca (PQ),³ Ruan C. B. Ribeiro (PG),¹ Bruno K. Robbs (PQ),² Fernando de C. da Silva (PQ),¹ Vitor F. Ferreira (PQ)⁴

luanaforezi@id.uff.br

¹Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química-UFF; ²Departamento de Ciências Básicas, Instituto de Saúde de Nova Friburgo, UFF-Campus Nova Friburgo; ³Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Odontologia-INSF-UFF-Campus Nova Friburgo; ⁴Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia-UFF.

Palavras Chave: Naftoquinona, Menadiona, Cumarina, 4-Hidroxi-cumarina, 1,2,3-Triazol

Introdução

A busca por novos fármacos capazes de diminuir ou eliminar a taxa de morbidade, mortalidade e sofrimento dos pacientes acometidos pelas diversas doenças têm sido um dos principais focos da síntese orgânica associada à Química Medicinal.

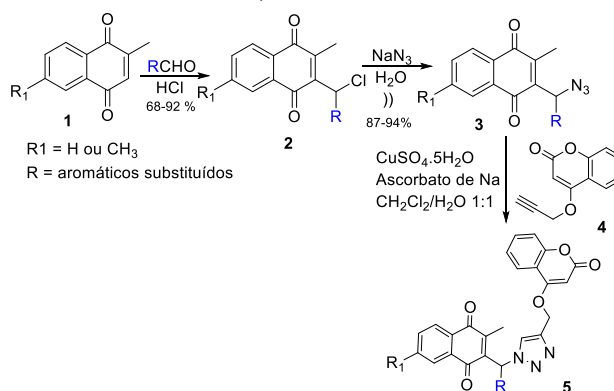
A determinação dos alvos de estudo que levará a síntese de novas moléculas bioativas inicia-se pela sua relevância na literatura, como é o caso das naftoquinonas, das cumarinas e dos sistemas 1,2,3-triazólicos, cujos estudos farmacológicos mostram variadas biodinamicidades e numerosas propriedades biológicas individuais.

Com base nisso, o objetivo deste trabalho é obter novos híbridos naftoquinona-cumarina conectados por um espaçador 1,2,3-triazólico, buscando uma boa relação entre a estrutura e a atividade. Assim, pretende-se investigar como a junção de tais sistemas - naftoquinona, cumarina e 1,2,3-triazol - pode influenciar na atividade dessas novas moléculas, mais especificamente frente às células escamosas orais (OSCC).

Resultados e Discussão

Para a obtenção dos híbridos naftoquinônicos-cumarínicos do tipo **5**, inicialmente se fez necessário a síntese dos intermediários **3** e **4**. Os intermediários clorados **2** foram obtidos reagindo-se a menadiona adequada **1** com diferentes aldeídos em presença de HCl gasoso, empregando ácido acético glacial. Os intermediários **2** foram reagidos com azida de sódio, empregando uma mistura água/etanol durante 30 minutos no ultrassom (Esquema 1). Para a obtenção da cumarina propargilada **4** reagiu-se a 4-hidróxi-cumarina comercial com brometo de propargila em meio básico e o produto foi obtido com 89 % de rendimento. Após a síntese dos intermediários-chave **3** e **4**, partiu-se para o acoplamento entre os dois núcleos. Os azido compostos **3** foram reagidos com a cumarina propargilada **4** através de uma

cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) (Esquema 1). Todos os compostos do tipo **5** foram caracterizados por métodos físicos de análise - RMN de ¹H e ¹³C-APT, IV e HRMS.



Esquema 1: Síntese de híbridos naftoquinona-cumarina do tipo **6**

Os derivados do tipo **5** tiveram sua atividade biológica *in vitro* avaliada frente às células escamosas orais (OSCC) - câncer de boca. Os derivados **5a** (R¹=H e R=Ph) e **5b** (R¹=H e R=4-F-Ph) foram os mais promissores com valores de IC₅₀ 26,72 μM e 33,22 μM, respectivamente. Os compostos também foram seletivos (SI>2) para células tumorais.

Conclusões

Os compostos **5a** e **5b** exibiram expressiva atividade *in vitro* frente às células escamosas orais, além de elevada seletividade, o que sugere que estas substâncias são promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ.

Kotali, A.; Nasiopoulou, D. A.; Tsoleridis, C. A.; Harris, P. A.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D. J. *Molecules* **2016**, *21*(2), 138.

Verrest, L.; Dorlo, T. P. C. *Clin. Pharmacokinet.* **2017**, *56*, 583-606.