

# Síntese de Novas Pirano-Naftoquinonas Substituídas no Anel Aromático com Atividade Antineoplásica

Leonardo G. C. de Moraes (IC)<sup>1</sup>, Caroline S. Moreira (PG)<sup>1</sup>, Daniel P. Pinheiro (PG)<sup>2</sup>, Caroline Nicoletti (PG)<sup>3</sup>, Debora O. Futuro (PQ)<sup>3</sup>, Vítor F. Ferreira (PQ)<sup>1</sup>, Claudia do Ó Pessoa (PQ)<sup>2</sup>, David R. Rocha (PQ)<sup>1\*</sup>

\*davidrocha@id.uff.br

<sup>1</sup>Universidade Federal Fluminense, Inst. de Química, Dept. de Química Orgânica, Valonguinho, 24020-150, Niterói, RJ. <sup>2</sup>Universidade Federal do Ceará, Cent. de Ciências da Saúde, Dept. de Fisiologia e Farmacologia, 60431-970 - Fortaleza, CE. <sup>3</sup>Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Santa Rosa, 24241-002, Niterói, RJ.

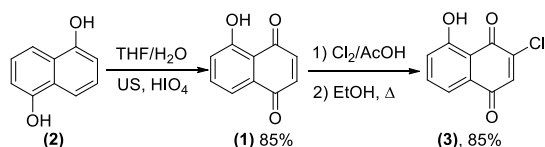
Palavras Chave: naftoquinonas,  $\alpha$ -xiloidonas, lapachonas

## Introdução

Pirano-naftoquinonas são amplamente estudadas na literatura devido a sua atividade biológica e é visto que modificações no seu anel aromático podem aumentar sua atividade antineoplásica.<sup>1</sup> Porém, é necessário desenvolver rotas sintéticas regioespecíficas para essas substâncias substituídas no anel aromático. Assim, o objetivo desse trabalho é a síntese de novas  $\alpha$ -xiloidonas,  $\alpha$ -lapachonas e  $\beta$ -lapachonas hidroxiladas no anel aromático, preparadas de forma regioespecífica e a investigação de sua atividade antineoplásica.

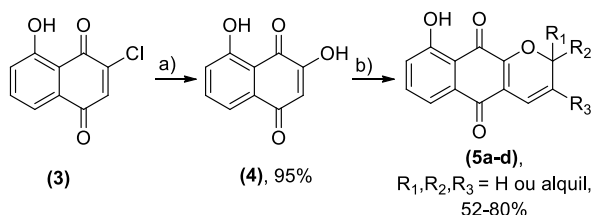
## Resultados e Discussão

A etapa chave na metodologia deste projeto é a obtenção do intermediário clorado **2** de forma regioespecífica. A metodologia inicia-se pela formação de juglona (**1**) ao oxidar 1,5-naftalenodiol (**2**) com ácido periódico com 85% de rendimento. A cloração de **1**, promove a formação do intermediário clorado **3** em 85% de rendimento (Esquema 1).<sup>2</sup>



Esquema 1. Síntese de **3**

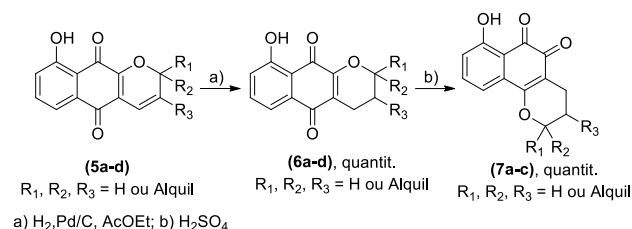
O intermediário clorado **2** foi submetido à reação em meio de  $K_2CO_3$  levando à hidroxi-juglona (**4**).<sup>1</sup> Uma reação de eletrociclização de Knoevenagel foi realizada entre **3** e diferentes aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados produzindo as  $\alpha$ -xiloidonas (**5a-d**) em rendimentos entre 52 e 80% (Esquema 2).<sup>4</sup>



a) 1) MeOH/H<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2) H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M; b) (R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)C=C(R<sub>3</sub>)(CHO), EtOH/H<sub>2</sub>O, HCOOH 1%, MO

Esquema 2. Síntese de  $\alpha$ -xiloidonas (**5a-d**)

Para a produção das  $\alpha$ -lapachonas (**6a-d**), uma hidrogenação catalítica em **5a-d** foi realizada com rendimentos quantitativos.<sup>5</sup> Por fim, as  $\beta$ -lapachonas (**7a-c**) foram preparadas ao isomerizar **6a-c** em meio contendo ácido sulfúrico concentrado (Esquema 3).<sup>6</sup>



Esquema 3. Síntese de  $\alpha$  e  $\beta$ -lapachonas

Todas as onze naftoquinonas sintetizadas foram testadas contra cinco linhagens de tumor humano, SNB-19, HCT-116, PC-3, MCF-7 e HL-60, e contra uma linhagem não tumoral, L929. As substâncias **7a-c** apresentaram os melhores resultados, com destaque para sua atividade contra HL-60 apresentando IC<sub>50</sub> entre 0.42  $\mu$ M e 0.77  $\mu$ M e índices de seletividades entre 5.32 e 13.18. Nesses ensaios, a doxorrubicina foi utilizada como padrão (IC<sub>50</sub>=0.02  $\mu$ M e SI=86.00)

## Conclusões

Neste trabalho, foram sintetizados onze pirano-naftoquinonas com rendimentos de moderados a excelentes. Nos ensaios, **7a-c** apresentaram resultados promissores frente a HL-60, com baixos valores de IC<sub>50</sub> e alta seletividade. Esses resultados levam a crer que há uma importância na hidroxila para a atividade antineoplásica destas naftoquinonas.

## Agradecimentos

CNPq, FAPERJ-PRONEX, FINEP e CAPES

<sup>1</sup> da Rocha, D. R. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4315-4322.

<sup>2</sup> Neufeind, S. et al. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2633-2641.

<sup>3</sup> Grunwell, J. R. et al. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 91-95.

<sup>4</sup> Ferreira, S. B. et al. *Synlett* **2011**, *11*, 1551-1554.

<sup>5</sup> Lee, Y. R. et al. *Synthesis* **2005**, *18*, 3026-3034.

<sup>6</sup> Watson, R. B. et al. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1310-1313.