

## UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS ABUNDANTES NA SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS

Paulo R.R. Costa, Cláudio C. Lopes, Rosângela S.C. Lopes e Antonio V. Pinto

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, C.C.S., Bloco H, 21941 - Rio de Janeiro-RJ - Brasil

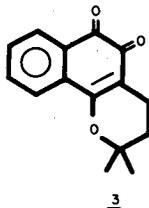
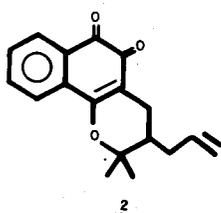
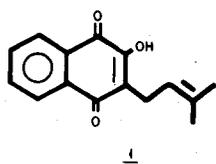
Recebido em 19/06/84

### 1. INTRODUÇÃO

São numerosas as estruturas quinoidais encontradas na natureza<sup>1</sup>. Muitas delas desempenham importantes funções na fisiologia<sup>2</sup> de animais e vegetais.

Com relação às propriedades farmacológicas as quinonas, tanto naturais como sintéticas, caracterizam-se pelo seu amplo espectro de ação. São encontradas neste grupo substâncias ativas contra a teileriose<sup>3</sup>, substâncias antibióticas<sup>4</sup>, antimalarais<sup>5</sup> e antitumorais<sup>6</sup>.

A toxicidade do lapachol (1) e alguns derivados foi investigada contra *Trypanosoma cruzi*. Alguns destes compostos mostraram-se potentes inibidores do crescimento do parasita em ratos. Resultado especialmente interessante foi obtido com 3-*alil-β*-lapachona (2). Esta substância esteriliza o sangue chagásico<sup>7</sup>, podendo-se vislumbrar uma potencial aplicação em bancos de sangue.

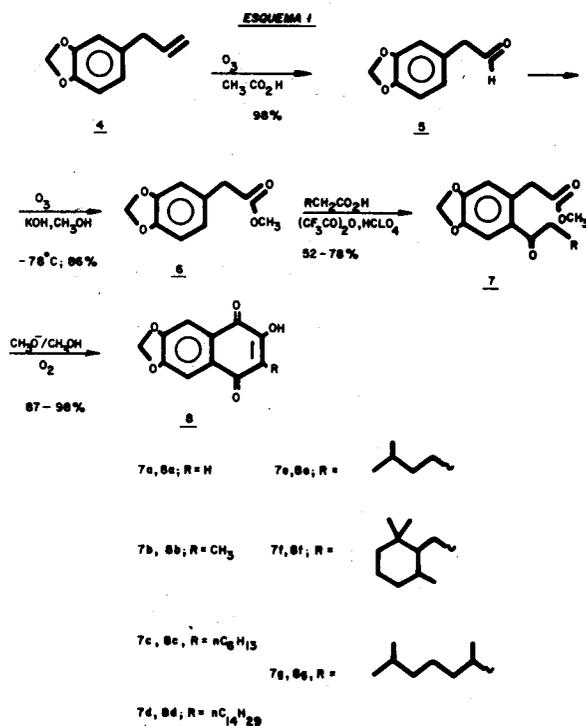


Inibidores da penetração de cercárias representam até o momento os únicos agentes profiláticos disponíveis contra a Schistosomose. Substâncias do tipo 3, preparadas a partir de 1, inibiram a penetração de cercárias em caudas de camundongos<sup>8</sup>, sendo portanto potencialmente úteis no combate a esta endemia.

### 2. SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS POTENCIALMENTE ATIVAS NO COMBATE A DOENÇAS TROPICAIS E NEOPLASIAS

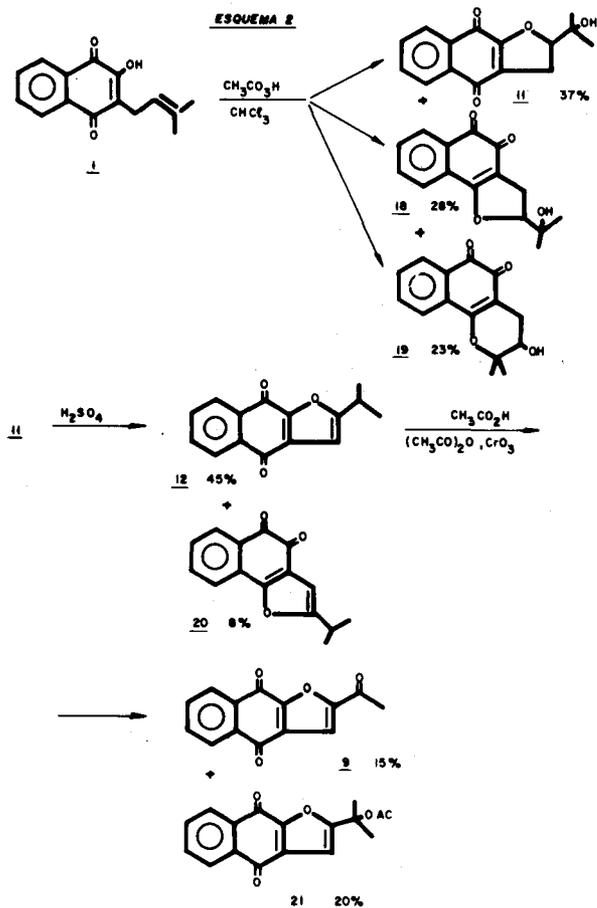
Tendo em vista a presença do núcleo quinoidal em diversas substâncias biologicamente ativas, vem sendo realizado no NPPN-UFRJ, nos últimos anos, um programa de pesquisas objetivando a síntese de novas substâncias desta classe a partir de produtos naturais abundantes e comercialmente disponíveis.

Visando à síntese de naftoquinonas ativas no combate a doenças tropicais foi recentemente preparada<sup>9</sup> uma série de derivados de lawsona (8a-g), em bom rendimento global, a partir de um alilbenzeno abundante no Brasil, o safrol (4), e ácidos carboxílicos de natureza graxa e terpenoidal (Esquema 1). O éster 6 foi obtido a partir da ozonólise de 4 ao aldeído 5, seguido de oxidação com ozônio em meio



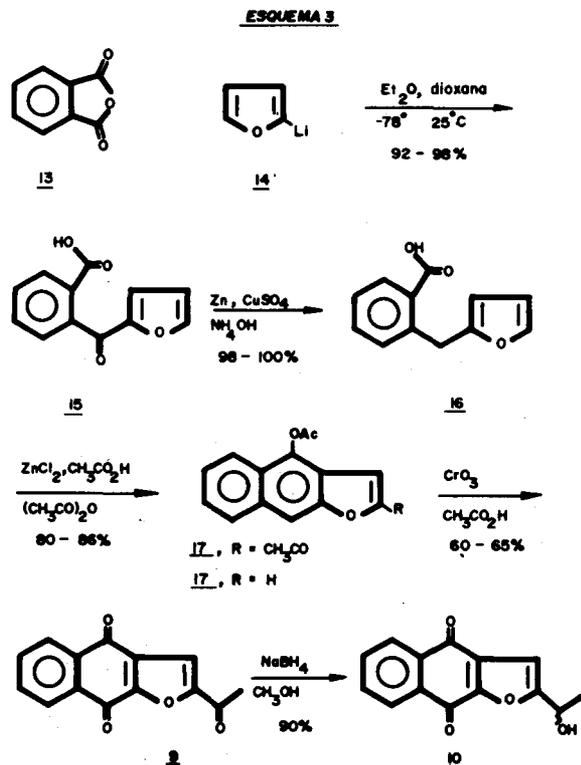
de metanol contendo hidróxido de potássio a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Acilação de 6 por tratamento com o ácido carboxílico desejado em anidrido trifluoracético contendo ácido perclórico como catalisador forneceu os cetoésteres 7a-g. Tratamento de 7a-g com metóxido de sódio em metanol, sob refluxo, seguido de passagem de oxigênio seco, forneceu as 3-alkil-lawsonas (8a-g) como sólidos vermelhos cristalinos em  $\sim 40\%$  de rendimento global a partir de 4. O método acima descrito representa uma nova abordagem na síntese de 3-alkil-lawsonas, as quais são usualmente produzidas por alquilação de lawsonas.

Em relação à preparação de substâncias anti-neoplásicas, nossa atenção voltou-se principalmente para substâncias do grupo das furanonaftoquinonas. As substâncias 9 e 10 foram ativas em ensaios "in vitro" contra células do tipo KB<sup>10</sup>, porém a pequena quantidade de material isolada de fonte natural não permitiu a Kingston e cols. uma completa avaliação da sua atividade "in vitro". Este fato justifica plenamente o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação destes compostos. A primeira síntese de 9 foi publicada por Kingston e Rao<sup>10</sup> em rendimento global menor que 5%, deixando clara a necessidade de se buscarem procedimentos sintéticos alternativos. Inicialmente preparamos 9 a partir do lapachol (1) em  $\sim 15\%$  de rendimento (Esquema 2)<sup>11</sup>. Assim, o tratamento de 1 com ácido peracético em clorofórmio forneceu 11, que após desidratação com ácido sulfúrico produziu o derivado fu-



rânico 12; pelo tratamento de 12 com trióxido de cromo foi obtida a metilcetona 9. Além da melhoria de rendimento e do caráter biomimético da síntese acima descrita, este trabalho permitiu a determinação inequívoca da posição do grupo acetila no carbono 2 do anel furânico.

A importância do grupo naftoquinônico com estrutura base para a obtenção de outras substâncias antineoplásicas nos levou ao desenvolvimento de uma metodologia sintética alternativa para a obtenção de 9 e 10, bem como de seus derivados (Esquema 3)<sup>12</sup>. Assim, quando se adicionou uma solução de anidrido ftálico (13) a uma suspensão de 2-litiofurana (14) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , obteve-se o cetoácido 15 em 98% de rendimento. Este composto foi reduzido ao ácido 16 com zinco, sulfato de amônio e hidróxido de amônio. Tratamento de 16 com anidrido acético sob refluxo, contendo cloreto de zinco como catalisador, forneceu uma mistura de 17a e 17b (8/2 por RMN<sup>1</sup>H). Oxidação desta mistura produziu, em 36% de rendimento global a partir de 13, a furanonaftoquinona 9. Redução de 9 com boridreto de sódio em metanol produziu, em 90% de rendimento, ( $\pm$ ) 10.



Claramente a utilização de anidridos ftálicos e furanas adequadamente substituídos poderão conduzir, pela mesma estratégia mostrada no Esquema 3, a derivados de 9 e 10, permitindo dessa maneira uma avaliação entre estrutura e atividade anti-neoplásica. Trabalhos neste sentido estão em andamento em nosso laboratório.

### 3. CONCLUSÃO

A preparação de substâncias de natureza naftoquinônica a partir de produtos naturais e matérias primas abundantes tem se mostrado exequível do ponto de vista sintético

e farmacológico. Desta forma daremos prosseguimento à obtenção e avaliação farmacológica de novas substâncias desta classe, buscando obter compostos anti-neoplásicos e/ou ativos no combate a doenças tropicais.

#### 4. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Antonio J. R. da Silva, NPPN-UFRJ, pelos espectros de RMN<sup>1</sup>H e E.M., ao CNPq e CEPG-UFRJ pelo apoio financeiro dispensado.

#### 5. REFERÊNCIAS

- 1 R. H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones", Academic Press (1971).
- 2 A. White, P. Handler e E. L. Smith, "Principles of Biochemistry", McGraw-Hill Inc. (1973).

- 3 P. Bochm et al., "The Bibliog. Major Trop. Dis.", 4, 2 (1981).
- 4 E. M. Acton et al. *J. Med. Chem.*, 22, 922 (1979).
- 5 L. Fieser & cols, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (série I a XVI), 3151 a 3244 (1948).
- 6 D. G. I. Kingston e M. M. Rao, *Planta Médica*, 39, 230 (1980).
- 7 J. N. Lopes et al., *An. Trop. Med. Parasitol.*, 72, 1 (1978).
- 8 A. V. Pinto, M. C. R. Pinto e B. Gilbert, *Trans. Roy. Soc. Trop. Hyg.*, 71, 133 (1977).
- 9 P. R. R. Costa, C. C. Lopes e A. V. Pinto, *Synth. Comm.*, 13, 691 (1983).
- 10 M. M. Rao e D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.*, 600, 45 (1982).
- 11 A. V. Pinto, M. C. R. Pinto, M. A. Aguiar e R. S. Capella, *Ann. Acad. Brasil. Ciênc.*, 54, 1 (1982).
- 12 C. C. Lopes, R. S. C. Lopes, A. V. Pinto e P. R. R. Costa, *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 621 (1982).

### ARTIGO

#### RMN <sup>13</sup>C DE DITERPENOS COM ESQUELETO CLEISTANTANO

Angelo C. Pinto\*, Anibal L. Pereira\* e Octavio A. C. Antunes\*\*

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais\*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Bloco H, 21941 - Rio de Janeiro-RJ - Brasil.  
Instituto de Química\*\*, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Recebido em 02/04/84

#### 1. INTRODUÇÃO

O estudo fitoquímico da família Velloziaceae tem resultado no isolamento de um grande número de substâncias terpênicas, principalmente di e triterpenos. Dentre os diterpenos, os mais comumente encontrados são os isopimaranos<sup>1</sup> e os cleistantanos<sup>2</sup>. A estereoquímica absoluta destas duas classes de diterpenos isolados de diversas velozíáceas foi determinada por estudos de Dicroísmo Circular e Dispersão Ótica Rotatória que demonstraram que a junção dos anéis A e B é *trans* com configuração 5S,10S<sup>3</sup>. Este fato corrobora registros da literatura que descrevem os pimaranos como os precursores biogênicos dos cleistantanos<sup>4</sup>.

A espectrometria de r.m.n. <sup>13</sup>C tem encontrado larga aplicação na elucidação estrutural de produtos naturais<sup>5</sup>. A maioria dos trabalhos se referem a substâncias alifáticas (alicíclicas e cíclicas) sendo em número reduzido os trabalhos de r.m.n. <sup>13</sup>C de substâncias aromáticas ou parcialmente aromáticas.

Nas substâncias alifáticas pequenas variações estruturais levam a mudanças dos deslocamentos químicos previstos. Já nas aromáticas, os elétrons π podem transmitir o efeito de grupos substituintes através do sistema aromático, difi-

cultando a interpretação dos deslocamentos químicos observados.

A faixa de variação na frequência de absorção de carbonos de núcleos aromáticos é pequena quando comparada com as variações em carbonos de hidrocarbonetos alifáticos. O deslocamento químico de carbonos de núcleos aromáticos está diretamente associado com a densidade eletrônica (ρ) dos mesmos. Quanto menor for a densidade eletrônica maior será o valor da frequência de absorção (Tabela 1)<sup>6,7</sup>.

TABELA 1

Deslocamentos químicos em vários sistemas de anéis aromáticos<sup>6</sup>.

Substância	fórmula molecular	ρ	δC
ion ciclopropênio	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0,50	176,8
ion tropílio	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>	0,86	155,4
benzeno	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1,00	128,7
anion do ciclopentadieno	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	1,20	102,1
dianion do ciclooctatetraeno	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> <sup>=</sup>	1,25	85,3