

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

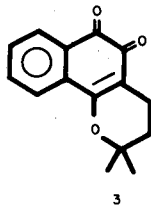
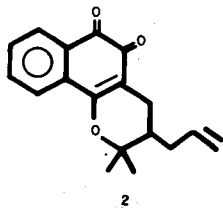
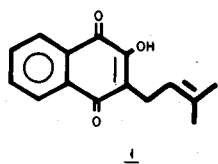
Recebido em 19/06/84

1. INTRODUÇÃO

São numerosas as estruturas quinoidais encontradas na natureza¹. Muitas delas desempenham importantes funções na fisiologia² 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 teileriose³, substâncias antibióticas⁴, antimalaricais⁵ e antitumorais⁶.

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 chagásico⁷, podendo-se vislumbrar uma potencial aplicação em bancos de sangue.

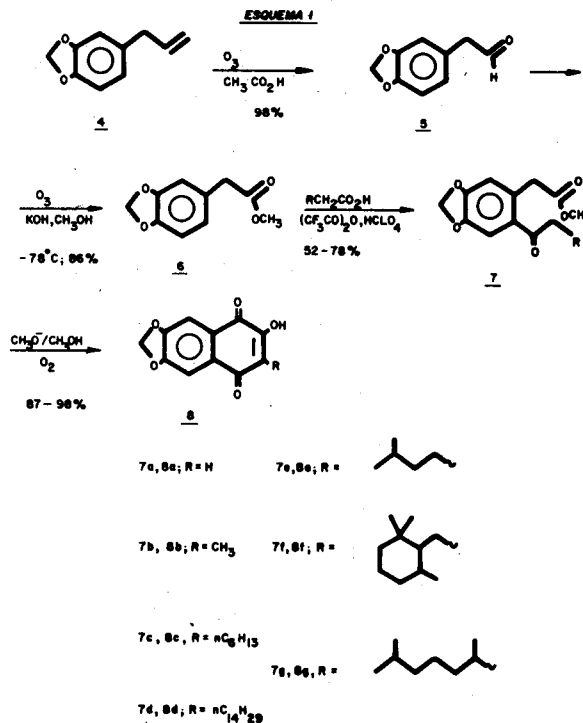


Inibidores da penetração de cercárias representam até o momento os únicos agentes profiláticos disponíveis contra a Schistosomose. Substâncias do tipo 3, preparadas a partir de 1, inibiram a penetração de cercárias em caudas de camundongos⁸, sendo portanto potencialmente úteis no combate a esta endemia.

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

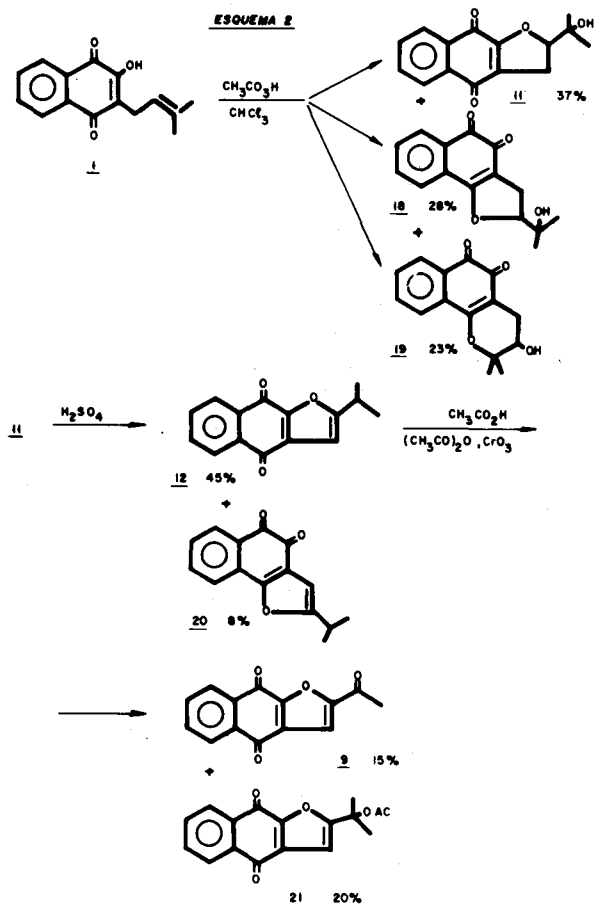
Tendo em vista a presença do núcleo quinoidal em diversas substâncias biologicamente ativas, vem sendo realizado no NPPN-UFRJ, nos últimos anos, um programa de pesquisas objetivando a síntese de novas substâncias desta classe a partir de produtos naturais abundantes e comercialmente disponíveis.

Visando à síntese de naftoquinonas ativas no combate a doenças tropicais foi recentemente preparada⁹ 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



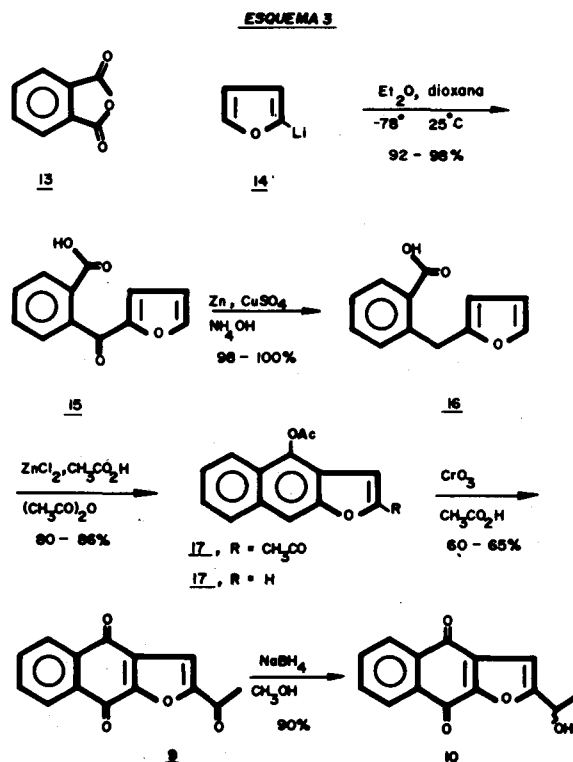
de metanol contendo hidróxido de potássio a -78°C . Acilação de **6** por tratamento com o ácido carboxílico desejado em anidrido trifluoracético contendo ácido perclórico como catalisador forneceu os cetoésteres **7a-g**. Tratamento de **7a-g** com metóxido de sódio em metanol, sob refluxo, seguido 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 KB¹⁰, 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 Rao¹⁰ 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)¹¹. 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)¹². Assim, quando se adicionou uma solução de anidrido ftálico (**13**) a uma suspensão de 2-litiofurana (**14**) a -78°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 RMN¹H). 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 RMN¹H 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 ¹³C 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 isopimaranos¹ e os cleistantanos². 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,10S³. Este fato corrobora registros da literatura que descrevem os pimaranos como os precursores biogênicos dos cleistantanos⁴.

A espectrometria de r.m.n. ¹³C tem encontrado larga aplicação na elucidação estrutural de produtos naturais⁵. A maioria dos trabalhos se referem a substâncias alifáticas (alicíclicas e cíclicas) sendo em número reduzido os trabalhos de r.m.n. ¹³C 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)^{6,7}.

TABELA 1

Deslocamentos químicos em vários sistemas de anéis aromáticos⁶.

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