

SÍNTESE E ESTUDO DE APLICAÇÕES POTENCIAIS DE NOVOS DERIVADOS DA 3,5,8-TRIIDRÓXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALENONA E DA 5-AMINO-8-HIDRÓXI-1,4-NAFTOQUINONA

Rosane Catarina dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Valter Stefani

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química,

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Defesa em 30.09.1998

Palavras-chave: naftoquinonas, naftoquinoniminas, antibióticos.

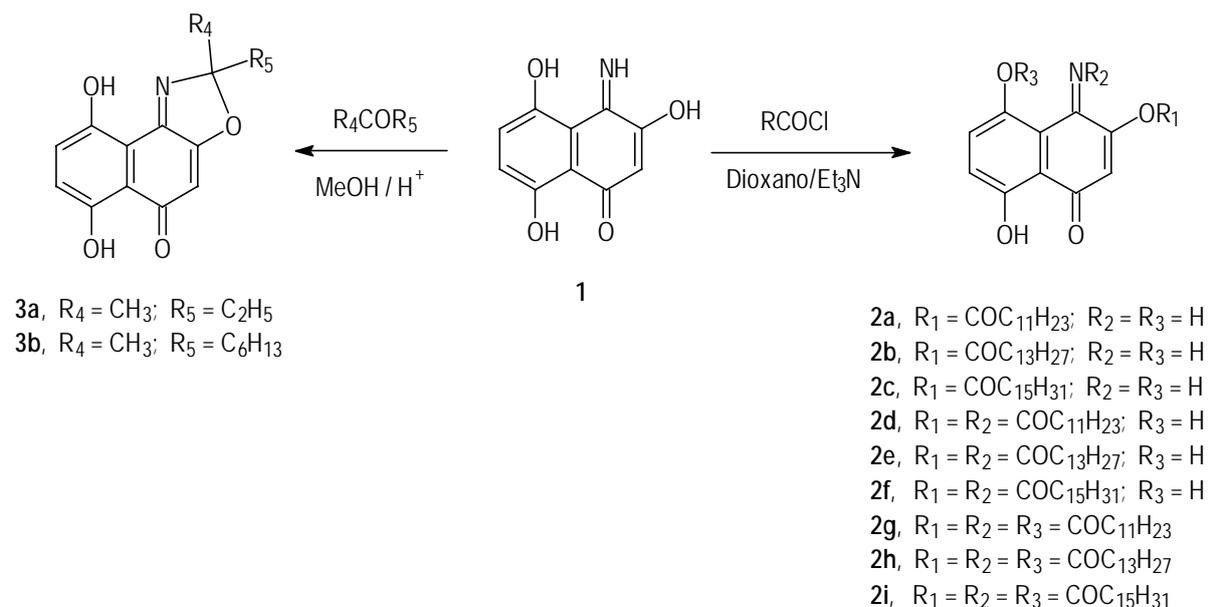
As naftoquinonas são muito estudadas¹. Suas aplicações mais conhecidas relacionam-se a área de corantes, mas, atualmente, aplicam-se também como fotoestabilizantes, em papéis termosensíveis, discos ópticos, na indústria fotográfica e, em medicina, como antimaláricos, antitumorais, antibióticos, e inibidores enzimáticos, úteis no tratamento do HIV e infecções oportunistas da AIDS². As naftoquinoniminas são importantes derivados das naftoquinonas³, pesquisa-se sua utilização no tratamento de tuberculose, malária e mal de Chagas⁴ e como precursoras de iminoantraciclina, que são poderosos agentes antitumorais, com a vantagem de apresentarem menor cardiotoxicidade do que as antraciclina⁵. Outra classe importante é a das aminonaftoquinonas⁶, especialmente devido a sua versatilidade sintética que as convertem em matérias-primas úteis para construção de compostos tetracíclicos, sistemas de impressão a cores e compostos antiinflamatórios⁷.

Neste trabalho, descrevemos a síntese de novos derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (**1**), contendo cadeias carbonadas longas, e os estudos para verificar suas potencialidades como cristais líquidos⁸ e a atividade antimicrobiana frente ao *Staphylococcus aureus*.

A naftoquinonimina **1** foi preparada segundo metodologia previamente descrita³, a partir da 5,8-diidroxi-1,4-naftoquinona (naftazarina) em duas etapas sintéticas: conversão da naftazarina em 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona (naftopurpurina), por reação com NaOH aquoso em presença de O₂ do ar, seguida de amonólise da naftopurpurina.

Os derivados acilados **2a-i** foram sintetizados por reação de **1** com os cloretos de acila correspondentes, empregando dioxano como solvente, em presença de trietilamina. As reações mostraram ser sensíveis a temperatura, tempo de contato dos reagentes e pureza do haleto de acila, obtendo-se misturas, em variadas proporções, dos derivados mono-, di- e trissubstituídos. Os rendimentos dos derivados, isoladamente, variaram de 45% (**2a-c**) a 10% (**2d,e,h**), após separação cromatográfica (silicagel/clorofórmio) e recristalização, enquanto que a taxa de conversão foi > 85%. Os haletos de acila utilizados foram previamente preparados a partir dos ácidos láurico, mirístico e palmítico por reação com cloreto de tionila e posterior purificação por metodologia convencional.

As oxazolilnaftoquinoniminas **3a,b** foram sintetizadas pela reação de **1** com butanona³ ou 2-octanona, sob catálise ácida, com rendimentos de 50% após purificação por cromatografia em coluna (silicagel/CHCl₃) e recristalização. As tentativas de reação com outros aldeídos e cetonas de cadeias longas (p. ex. heptanal) ou com estrutura complexa (p. ex. cânfora) conduziram às esperadas oxazolilnaftoquinoniminas com baixos rendimentos e com muita dificuldade para atingir-se o grau de pureza adequado para os ensaios biológicos.



Todos os novos derivados apresentaram dados espectroscópicos compatíveis com as estruturas indicadas.

Para testar a potencialidade dos novos derivados como cristais líquidos foi efetuado o teste do intervalo de fusão sob microscopia com feixe de luz polarizada, verificando-se que nenhuma delas mostrou comportamento compatível de cristal líquido.

Os testes para verificar a atividade antimicrobiana dos novos compostos frente ao *Staphylococcus aureus* foram realizados segundo metodologia tradicional. Em testes de susceptibilidade frente ao *S. aureus* apresentaram os melhores resultados os compostos **2a,b** e **3a**, apresentando halos de inibição de 11, 10 e 12 mm, respectivamente. O produto de partida (**1**) e os derivados **2d-e** não mostraram atividade inibitória frente a esse microorganismo. Para comparação, foram testadas as atividades da 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona, da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona e da ampicilina, que apresentaram halos de inibição de 19, 21 e 18 mm, respectivamente⁹.

(CAPES, FAPERGS)

Referências Bibliográficas

- (1) THOMPSON, R. *Naturally Occuring Quinones*, Academic Press, Londres, 1971.
- (2) TOURNAIRE, C. et al. Synthesis and protozoocidal activities of quinones. *Eur. J. Med. Chem.* 1996, **31**, p. 507.
- (3) FONTOURA, L.A.M. **Síntese, estudos estruturais e reatividade de naftoquinoniminas estáveis**. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, UFRGS, 1990.
- (4) TARLOVSKY, M. N. S. et al. Isoxazolyl-naphthoquinoneimines on growth and oxygen radical production in *Trypanosoma cruzi* and *Crithidia fasciculata*. *Experientia*, 1990, **46**, p. 502.
- (5) FARINA, F. et al. 1,3-dipolarcycloaddition of nitrile oxides to 1,4-naphthoquinones derivatives. *Heterocycles*, 1995, **40**, p. 413.
- (6) FRUTCHMANN, R. et al. 1,4-naphthoquinone derivatives and their use as drugs. *Chemical Abstracts*, v. 104, 109277n, 1986.
- (7) FARIÑA, F.; MARTINEZ-UTRILLA, R.; PAREDES, M. C.; STEFANI, V. Synthesis of 5-amino-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone and derivatives. *Synthesis*, p781-784, 1985.
- (8) BILLARD, J. et al The mesophases of octaalkanoxyloxy-9,10-anthraquinone. *Liquid Crystals*, 1994, **16**, p.333.
- (9) SANTOS, ROSANE. C.; STEFANI, V.; BRANDELLI, R. Síntese e estudo de aplicações potenciais de novos derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)-naftalenona. *Livro de Resumos, XX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas/MG, maio de 1998.*