

**SÍNTESE DE DERIVADOS GLICOSIL-TRIAZÓLICOS DA LAUSONA**Flaviano M. Ottoni<sup>1\*</sup>, Ricardo J. Alves<sup>2</sup>

1. Estudante de doutorado da Faculdade de Farmácia da UFMG

2. FAFAR-UFMG - Departamento de Produtos Farmacêuticos / Orientador

**Resumo:**

No presente trabalho é descrita a síntese de derivados da lausona, uma substância natural isolada de plantas do gênero *Lawsonia*, pertencente à classe das naftoquinonas, que apresenta diversas atividades biológicas. Foram obtidos derivados glicosil-triazólicos peracetilados e desacetilados, através de reação “click”, regindo-se o derivado 2-O-propargílico da lausona com quatro glicosilazidas derivadas de D-glicose, D-galactose, D-N-acetilglicosamina e L-fucose. O objetivo é obter derivados da lausona, com caráter lipo/hidrofílico mais favoráveis, possibilitando que uma biodisponibilidade adequada seja alcançada, com vistas ao desenvolvimento dessas substâncias como fármacos.

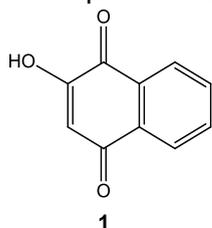
**Palavras-chave:** lausona; derivados glicosil-triazólicos; reação “click”.

**Apoio financeiro:** CAPES.

**Introdução:**

A lausona (**1**) (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) é uma naftoquinona isolada de plantas do gênero *Lawsonia*<sup>1</sup>, cujo teor está entre 0.5 – 1,5%.<sup>2,3</sup> A lausona (**1**) está presente na tinta de “hena”, utilizada como corante para cabelos e pele e no tratamento de micoses e feridas desde a antiguidade (**Figura 1**).<sup>3</sup>

**Figura 1** – Estrutura química da lausona (**1**).

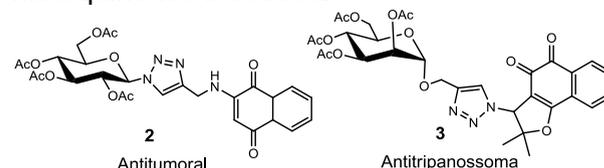


Várias atividades biológicas estão relacionadas com a lausona (antimicrobiana, tripanossomicida, antiviral, antitumoral, entre outras).<sup>3</sup> O principal mecanismo de ação parece estar relacionado com a formação de

espécies reativas de oxigênio (radicais semiquinônicos e espécies radicalares de oxigênio) capazes de reagir com macromoléculas presentes nas células.<sup>4,5</sup> É possível também que ocorra a intercalação da porção naftoquinônica entre os pares de bases do DNA, bem como a inibição de topoisomerases.<sup>5,6</sup>

A lausona (**1**) é comercializada a baixo custo e tem sido bastante utilizada na síntese de vários derivados bioativos nos últimos anos.<sup>3</sup> Um derivado naftoquinônico, denominado atovaquona, já foi aprovado como fármaco para o tratamento de malária, toxoplasmose, pneumocistose, etc.<sup>7</sup> Derivados glicosilados também foram obtidos e avaliados, apresentando atividades antifúngica e antitumoral.<sup>8,9</sup> O derivado β-D-glicopiranosídeo da lausona, foi isolado de plantas das espécies *Lawsonia alba* e avaliado, atuando como inibidor da enzima urease.<sup>10</sup> Os estudos realizados com relação aos derivados glicosídicos da lausona nos últimos anos forneceram resultados interessantes. Derivados triazólicos bioativos também foram descritos e avaliados, indicando que o anel triazólico contribui para a atividade biológica.<sup>11</sup> Derivados glicosil-triazólicos de naftoquinonas também foram obtidos e avaliados biologicamente, apresentando atividade antitumoral e antitripanossoma (**Figura 2**).<sup>12,13</sup>

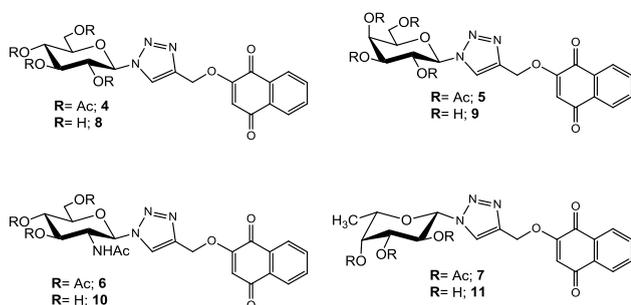
**Figura 2** – Derivados glicosil-triazólicos de naftoquinonas bioativos.



A síntese de derivados glicosil-triazólicos da lausona pode fornecer compostos com atividade antimicrobiana e/ou antitumoral potentes, devido à própria lausona apresentar tais atividades. Além disso, a possibilidade de variar o carboidrato permite um estudo da relação estrutura/atividade. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi sintetizar derivados glicosil-triazólicos

peracetilados e desacetilados da lausona, através de reação “click”, variando-se a porção sacarídica (Erro! Fonte de referência não encontrada.).<sup>14,15</sup>

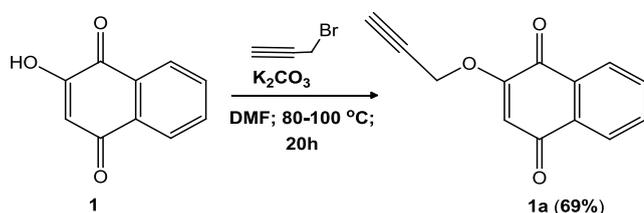
**Figura 3** – Estrutura química dos derivados glicosil-triazólicos da lausona (**4-11**).



### Metodologia:

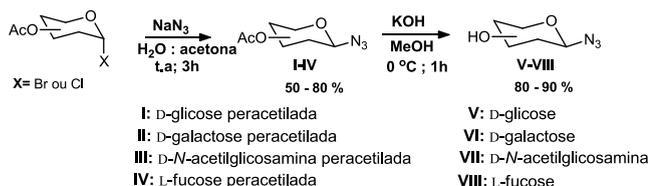
O derivado 2-O-propargílico da lausona **1a** foi obtido segundo as condições de reação mostradas no esquema a seguir (**Figura 4**), utilizando carbonato de potássio e brometo de propargila em DMF sob refluxo.<sup>16</sup>

**Figura 4** – Esquema de síntese do 2-O-propargil-lausona (**1a**).



Foram sintetizadas oito glicosilazidas, peracetiladas (**I-IV**) e desacetiladas (**V-VIII**), a partir da reação entre haletos de glicosila e azida de sódio (**Figura 5**), segundo técnicas descritas na literatura.<sup>17</sup> As glicosilazidas desacetiladas foram obtidas, através da reação de metanolise, utilizando KOH/MeOH.<sup>18</sup>

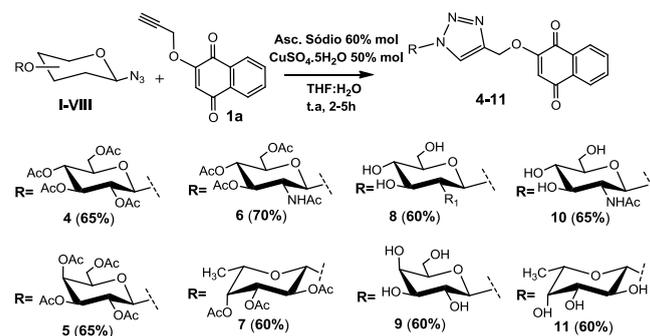
**Figura 5** – Esquema de síntese das glicosilazidas.



A síntese dos derivados glicosil-triazólicos da lausona foi realizada a partir do derivado propargílico da lausona (**1a**) e das glicosilazidas de D-glicose, D-galactose, D-N-acetilglicosamina e L-fucose, em suas formas peracetiladas e desacetiladas, através de

reação “click” (**Figura 6**).<sup>14,15</sup>

**Figura 6** – Esquema de síntese dos glicosil-triazóis da lausona (**4-11**).



As condições da reação “click” foram baseadas no método descrito por Sharpless e colaboradores, o qual utiliza ascorbato de sódio e sulfato de cobre pentaidratado,  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , formando-se  $Cu^{I+}$  *in situ*, que atua como o catalisador da reação.<sup>14,15</sup>

### Resultados e Discussão:

O derivado 2-O-propargil-lausona foi sintetizado com base em método descrito na literatura.<sup>16</sup> Foi utilizada uma temperatura de 100 °C e o tempo de reação foi de 24 h. O derivado 2-O-propargil-lausona **1a** foi obtido com um rendimento de 69%. As glicosilazidas **I-VIII** foram obtidas à temperatura ambiente e tempo de reação entre 3-5 h, cujos rendimentos foram na faixa de 60 a 85%. Os derivados glicosil-triazólicos **4-11** foram obtidos através de reação “click”, utilizando  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  como fonte de cobre (II) e uma mistura de THF:H<sub>2</sub>O (1:1) como solvente.<sup>14,15</sup> O rendimento foi na faixa de 40-67% e o tempo de reação foi de quatro horas.

Os glicosil-triazóis **4-7** foram obtidos a partir das glicosil-azidas acetiladas **I-IV** e o glicosil-triazóis **8-11** a partir das glicosil-azidas desacetiladas **V-VIII**. Os derivados foram purificados, tratando-se com solução alcalina de EDTA (20% p/v) e/ou por cromatografia em coluna de sílica, incorporados a Florisil® para remover o cobre.

Todos os derivados glicosil-triazólicos da lausona **4-11** foram devidamente caracterizados por espectroscopia no infravermelho e de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

### Conclusões:

Oito derivados glicosil-triazólicos inéditos foram obtidos no presente trabalho, sendo a maioria obtida em bom rendimento (≥60%). A reação “click” propiciou a obtenção

de tais derivados através de condições de fácil execução com um tempo curto de reação, os produtos foram facilmente purificados e não houve uso de reagentes caros. Pelo fato de a lausona (**1**) ser de baixo custo e de fácil acesso comercial, seus derivados podem ser obtidos em grandes quantidades. Os oito derivados glicosil-triazólicos da lausona foram enviados para avaliação da atividade antimicrobiana e antitumoral, cujos resultados serão apresentados oportunamente.

### Referências bibliográficas

- <sup>1</sup> CHAUDHARY, G.; GOYAL, S.; POONIA, P. *Lawsonia inermis* L.: a phytopharmacological review. **Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.**, v. 2, n. 2, p. 91-8, 2010.
- <sup>2</sup> RAJWAR, S.; KHATRI, P. Pharmacognostic & Phitochemical Studies on Various Plant Parts of *Lawsoniainermis* (Henna). **Asian J. Pharm. Sci. Clin. Res. (AJPSR)**, v. 1, n. 3, p. 22-40, 2012.
- <sup>3</sup> JORDÃO, A. K. *et al.* Lawsonsone in organic synthesis. **RSC Adv.**, v. 5, n. 83, p. 67909-67943, 2015.
- <sup>4</sup> FOYE, W. O.; SENGUPTA, S. K. “**Principles of Medicinal Chemistry**”; *Baltimore*, p. 822-845, 1996.
- <sup>5</sup> DA SILVA, Milton N. *et al.* Synthesis of new aldehyde derivatives from  $\beta$ -lapachone and nor- $\beta$ -lapachone. **Arkivoc**, v. 156, 2003.
- <sup>6</sup> HUSSAIN, H. *et al.* Lapachol: an overview. **Arkivoc**, v. 2, p. 145-171, 2007.
- <sup>7</sup> DIKE, S. Y. *et al.* A Single-Pot Synthesis of Atovaquone: An Antiparasitic Drug of Choice. **Org. Process Res. Dev.**, v. 18, n. 5, p. 618-625, 2014.
- <sup>8</sup> POLONIK, S. G. *et al.* Synthesis and anti-fungal activity of acetylated glycosides of 1, 4-naphthoquinone. **Pharm. Chem. J.**, v. 20, n. 2, p. 93-97, 1986.
- <sup>9</sup> FEDOROV, S. N. *et al.* Antileukemic properties and structure-activity relationships of O- and S-glycosylated derivatives of juglone and related 1, 4-naphthoquinones. **Open Glycosci.**, v. 4, n. 1, p. 1-5, 2011.
- <sup>10</sup> UDDIN, N. *et al.* Bioassay-guided isolation of urease and  $\alpha$ -chymotrypsin inhibitory constituents from the stems of *Lawsonia Alba* Lam.(Henna). **Fitoterapia**, v. 84, p. 202-207, 2013.
- <sup>11</sup> HAIDER, S.; ALAM, M. S.; HAMID, H. 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. **Inflamm. Cell Signal.**, v. 1, n. 2, 2014.
- <sup>12</sup> DA CRUZ, E. H. *et al.* 1, 2, 3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1, 4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 22, n. 5, p. 1608-1619, 2014.
- <sup>13</sup> JARDIM, G. A. M. *et al.* On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. **RSC Adv.**, v. 5, n. 95, p. 78047-78060, 2015.
- <sup>14</sup> ROSTOVTSEV, V. V. *et al.* A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angew. Chem.**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.
- <sup>15</sup> DE OLIVEIRA FREITAS, L. B. *et al.* A reação “click” na síntese de 1, 2, 3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.
- <sup>16</sup> Raja, R. *et al.* Crystal structure of 2-[[1-(4-bromobenzyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl] methoxy] naphthalene-1, 4-dione. **Acta Crystallogr. Sect. E: Crystallogr. Comm.**, v. 71, n. 4, p. 231-232, 2015.
- <sup>17</sup> GYÖRGYDEÁK, Z.; THIEM, Joachim. Synthesis and transformation of glycosylazides. **Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.**, v. 60, p. 103, 2006.
- <sup>18</sup> COLLINS, P.; FERRIER, R. **Monosaccharides: Their chemistry and their roles in natural products**. Chichester: John Wiley & Sons, 1995. 574 p.