

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE TOXIDEZ DE AMINODERIVADOS DA 1,4-NAFTOQUINONA

Bruna Cavalcante Cardoso¹, Ilsamar Mendes Soares², Larla Cristina da Silva³

¹Estudante do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas Médio – IFTO. Bolsista do Programa de Iniciação Científica. e-mail: bruna.cardoso@estudante.ifto.edu.br

²Licenciado e bacharel em Ciências Biológicas e Professor do Instituto Federal De Educação Ciência E Tecnologia do Tocantins. E-mail: ilsamar.soares@gmail.com

³Licenciada em Química e Professora do Instituto Federal De Educação Ciência E Tecnologia do Tocantins. E-mail: cristina.silva@ifto.edu.br

Resumo: As naftoquinonas têm sido cada vez mais estudadas na atualidade, devido a diversidade de aplicações biológicas desse composto orgânico. Nesse trabalho, a 1,4-naftoquinona foi obtida através da oxidação do naftaleno usando trióxido de cromo (VI) como agente oxidante. Para síntese dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona foram utilizadas três metodologias. A utilização do banho de ultrassom no preparo dos aminoderivados aumentou de maneira significativa o rendimento da reação. O microcrustáceo *Artemia salina* Leach foi utilizado como bioindicador na avaliação da toxidez dos aminoderivados sintetizados. O composto NQB apresentou DL₅₀ > 1200 ppm, sendo considerado não tóxico para o ambiente.

Palavras-chave: naftoquinona, aminoderivados, toxicidade

1 INTRODUÇÃO

As naftoquinonas, devido à diversidade de aplicações biológicas, tem sido bastantes estudadas, apresentando-se como ótima opção na obtenção de novos candidatos a agentes antimicrobianos.

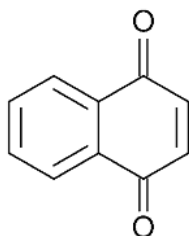


Figura 1: Fórmula estrutural da 1,4-naftoquinona

Na maioria dos trabalhos recentes sobre derivados da 1,4-naftoquinona são realizadas modificações na posição 2 da porção quinoídica, na tentativa de desenvolver novos compostos, mais eficientes e menos tóxicos (SILVA JR. et al., 2012). A formação de derivados das naftoquinonas e de conjugados destas com outras moléculas com atividade biológica também tem sido muito utilizada.

A literatura apresenta grande quantidade de modificações na posição 2 da porção quinoídica, pela reação do grupamento hidroxila com aminas diversas. O grupo de trabalho do professor Celso A. Câmara, da Universidade Federal Rural do Pernambuco (UFRPE) vem, há anos, sintetizando diversos derivados nitrogenados do lapachol e avaliando a atividade biológica destes. A esses derivados foram associados diversos resultados de atividade biológica interessantes. Em 2012, foram publicados resultados de uma série de derivados de naftoquinonas contra a forma tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*. Neste trabalho foram testadas 33 moléculas sintetizadas a partir das naftoquinonas lapachol e

lausona, sendo que 15 destas apresentaram valores de IC₅₀ menores que o padrão benzonidazol (SILVA-JUNIOR et al., 2012).

Neste sentido, este trabalho buscou sintetizar cinco aminoderivados da 1,4-naftoquinona, que apresentam potencial atividade antibacteriana, e avaliar sua toxidez.

2 METODOLOGIA

2.1 Obtenção da 1,4-naftoquinona

A 1,4-naftoquinona foi obtida pela metodologia descrita na literatura (ORGANIC SYNTHESIS COLLECTIVE, 1963), com um rendimento esperado entre 18 a 22%. Foi utilizado o papel de filtro comum para a filtragem do material. Na tentativa de minimizar perdas do composto, o papel de filtro comum foi substituído por papel de filtro quantitativo para filtrações médias. A literatura indicava que a mistura da reação deveria ser mantida em agitação em banho de gelo por 18 horas. No entanto, não foram observadas diferenças significativas no rendimento com a diminuição do tempo de agitação nessas condições. Em vista disso, a metodologia descrita na referência foi adaptada, diminuindo o tempo da reação de 18 para 4 horas. A cromatografia em camada delgada (CCD) do sólido amarelo pálido obtido apresentou a formação de um único produto, que foi caracterizado por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹³C e ¹H e infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), para confirmação da estrutura do produto obtido. O ponto de fusão para o composto sintetizado foi de 123,3 °C, semelhante ao da literatura (123-124 °C, PERIASAMY e BHATT, 1977). A figura 2 apresenta a proposta mecanística para a obtenção da 1,4-naftoquinona a partir do naftaleno.

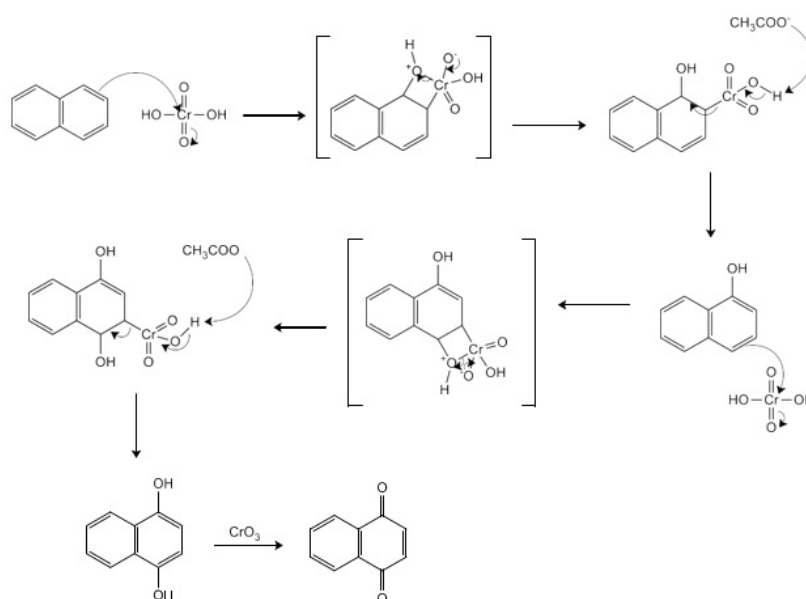


Figura 2: Mecanismo de obtenção da 1,4-naftoquinona a partir do naftaleno

2.2 Preparo dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona

Os amino-derivados da 1,4-naftoquinona foram preparados por três metodologias diferentes, a partir da 1,4-naftoquinona e das aminas A (anilina), B (benzilamina), C (etanolamina), D (etilenodiamina) e E (1,6-diaminoexano). Os compostos obtidos receberam os seguintes códigos: NQA, NQB, NQC, NQD e NQE, sendo a última letra referente a amina utilizada. A escolha das aminas se deu baseado no estudo da influência do tamanho da cadeia espaçadora entre o grupo amino e o anel aromático (aminas A e B), a preferência de nucleófilos pelo anel quinoídico (amina C) e no estudo da capacidade de substituição dos grupos amino, ou seja, se reagentes com mais grupos amino teriam múltiplas substituições (aminas D e E). Ao fim dos 30 minutos, a mistura reacional foi filtrada utilizando papel de filtro quantitativo e o sólido foi lavado com etanol gelado, para retirar o excesso de reagente. Abaixo estão apresentados os rendimentos obtidos para os derivados aminados da 1,4-naftoquinona (figura 3).

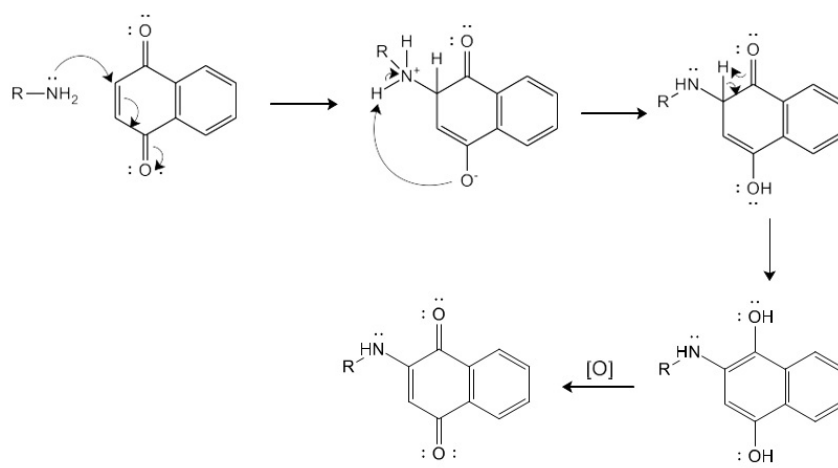


Figura 3: Mecanismo de obtenção dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona

2.3 Novas metodologias de obtenção dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona

A síntese dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona foi feita, conforme mencionado, através de três metodologias: a primeira utilizando etanol como solvente e aquecimento (1); a segunda utilizando acetonitrila como solvente e irradiação em banho de ultrassom (2); e a terceira utilizando etanol como solvente e irradiação em banho de ultrassom (3). As metodologias 2 e 3 foram propostas no intuito de melhorar os rendimentos apresentados pela metodologia 1, além de tentar técnicas que permitam economia de energia durante o processo reacional. Notou-se que os rendimentos baixos apresentados na metodologia 1 eram, em grande parte, oriundos da solubilidade do produto formado em etanol. Assim, na metodologia 2, o etanol foi substituído por acetonitrila, na tentativa de melhorar os rendimentos. O solvente acetonitrila foi escolhido por ser mais polar que o etanol, o que consequentemente diminuiria

a solubilidade dos produtos formados, que apresentam, em sua maioria, caráter menos polar. A volatilidade do solvente também foi considerada para sua escolha. Também foi testada a fonte de irradiação, buscando-se melhorar o rendimento. A reação da 1,4-naftoquinona com anilina (amina A) não formou produto, em função da baixa reatividade entre esta amina e a 1,4-naftoquinona.

2.4 Ensaio de toxidez geral utilizando o microcrustáceo *Artemia salina* Leach

O microcrustáceo *Artemia salina* Leach foi utilizado para avaliar a toxidez dos compostos sintetizados. Cistos do microcrustáceo foram colocados em água do mar artificial, por 48 horas, para eclosão. Após este período, os náupilos vivos foram submetidos a soluções dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona em concentrações entre 10 e 1200 ppm. Os ensaios foram feitos em quintuplicata para cada concentração. Após 24 horas, contou-se os náupilos vivos e, a partir destes dados, foram construídos os gráficos de percentual de mortalidade em função da concentração e determinada a DL_{50} (dose letal para 50% dos indivíduos) para cada composto ensaiado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram realizados os processos de obtenção da 1,4-naftoquinona, porém com baixo rendimento (19%) ao ser sintetizada pela metodologia descrita na literatura (ORGANIC SYNTHESIS COLLECTIVE, 1963), que informava um rendimento esperado entre 18 a 22%. O baixo rendimento na obtenção do produto, nesta preparação, estava associado à etapa da filtração. Utilizando-se o papel de filtro comum havia grandes perdas do produto, observado através da formação de sólido amarelo pálido na solução mãe. Na tentativa de minimizar essas perdas, o papel de filtro comum foi substituído por papel de filtro quantitativo para filtrações médias e o rendimento na obtenção do produto subiu para 49%.

Os amino-derivados da 1,4-naftoquinona foram preparados, por três metodologias diferentes, a partir da 1,4-naftoquinona e as aminas A (anilina), B (benzilamina), C (etanolamina), D (etilenodiamina), E (1,6-diaminohexano). Os compostos obtidos receberam os seguintes códigos: NQA, NQB, NQC, NQD e NQE, sendo a última letra referente a amina utilizada. A tabela 1 apresenta o rendimento das reações de obtenção dos aminoderivados utilizando etanol como solvente e aquecimento.

Tabela 1: rendimentos na obtenção dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona

Amina	Aspecto Físico	Rendimento (%)
A	Sólido marrom	10
B	Sólido vermelho	47
C	Sólido marrom	20
D	Sólido marrom	27
E	Sólido vermelho escuro	60

Foram ainda utilizadas novas metodologias para a obtenção dos aminoderivados da 1,4-naftoquinona.

Tabela 2: Rendimentos obtidos para os derivados aminados da 1,4-naftoquinona utilizando as metodologias 1, 2, 3 e aspectos físicos para os produtos obtidos

Amina	Aspecto Físico	Rendimento (%)		
		Metodologia 1 ^a	Metodologia 2 ^b	Metodologia 3 ^c
A	Sólido marrom	10	-	-
B	Sólido vermelho	47	75	71
□	Sólido marrom	20	42	39
D	Sólido marrom	27	47	71
E	Sólido vermelho escuro	60	70	79

A partir dos rendimentos apresentados, observou-se que a utilização de irradiação por ultrassom melhorou significativamente o rendimento dos produtos obtidos.

Além disso, a utilização de acetonitrila como solvente também apresentou melhora significativa no rendimento, se comparado com a metodologia 1. Isso se deve a menor solubilidade do produto no solvente acetonitrila, preservando maior quantidade de massa do produto na forma sólida.

Ao testar o nível de toxicidade dos compostos considerou-se que o composto NQB não é tóxico, pois na concentração de 1200 ppm apresentou apenas 17% de mortalidade. Os demais compostos tiveram determinados os valores de DL₅₀ conforme mostrados na Tabela 3 e os gráficos das Figuras 4, 5 e 6 mostram a taxa de mortalidade em função da concentração em ppm para as substâncias NQC, NQD e NQE, respectivamente.

Tabela 3: Valores de DL₅₀ para os aminoderivados da 1,4-naftoquinona ensaiados

Composto	DL ₅₀ (ppm)
NQB	>1200
NQ□	127
NQD	456
NQE	510

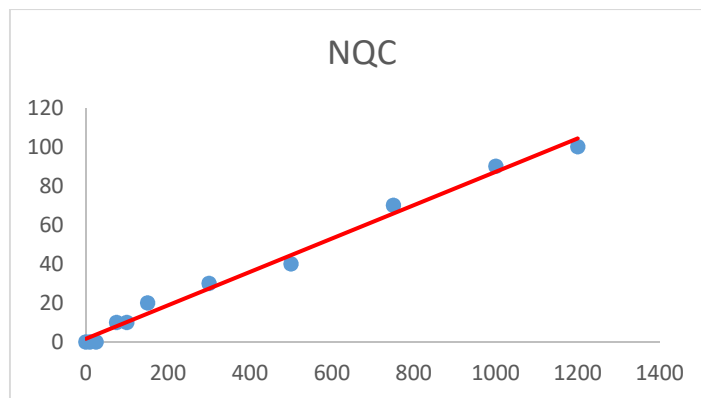


Figura 4: Gráfico de % de mortalidade em função da concentração do aminoderivado NQC

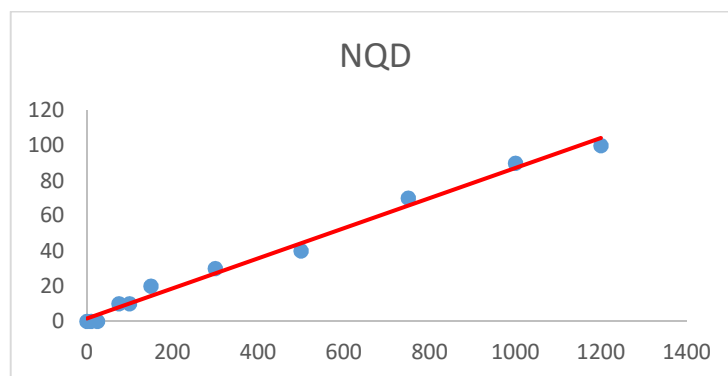


Figura 5: Gráfico de % de mortalidade em função da concentração do aminoderivado NQD

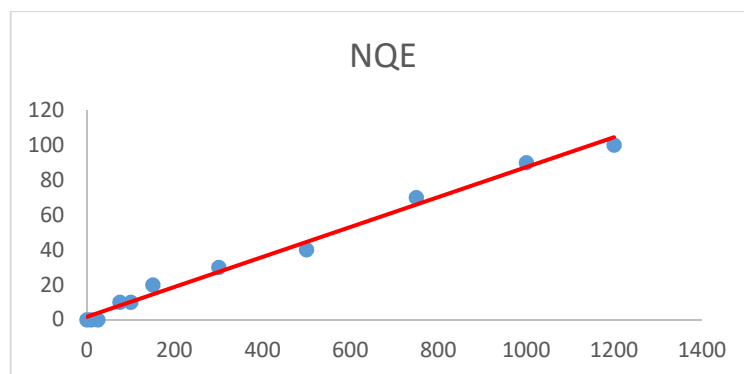


Figura 6: Gráfico de % de mortalidade em função da concentração do aminoderivado NQE

A elevada toxidez do composto NQC já era esperada, levando em conta que a amina utilizada para sua obtenção (etanolamina) já apresenta elevada toxidez para organismos celulares.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as naftoquinonas de maneira geral apresentem elevada toxicidade para organismos

celulares, em virtude de sua elevada capacidade em produzir espécies reativas de oxigênio (EROs), os aminoderivados da 1,4-naftoquinona apresentaram redução da toxidez quando comparados a 1,4-naftoquinona.

Como perspectivas para a continuidade deste trabalho tem-se a síntese de novos aminoderivados, o estudo da relação entre estrutura dos compostos e atividade biológica (QSAR), para verificação das propriedades farmacocinéticas dos compostos sintetizados, e a avaliação da capacidade antibacteriana dos aminoderivados sintetizados.

6 AGRADEÇIMENTOS

Agradeço ao Instituto Federal do Tocantins pelo apoio ao projeto e ao CNPq pelo financiamento da bolsa de pesquisa.

REFERÊNCIAS

HORNING, E. C. *Organic Synthesis Collective*, Vol. 4, 1963, p. 698-699.

PERIASAMY, M.; BHATT, V. M. A new 1,2-shift in the oxidation of aromatic rings. *Tetrahedron Letters*, 27, 1977, p. 2357-2360.

SILVA JR, E. N.; MELO, I. M. M.; DIOGO, E. B. T.; COSTA, V. A.; SOUZA FILHO, J. D.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA, R. N.; ARAUJO, A. S.; EMERY, F. S.; SANTOS, M. R.; SIMONE, C. A.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; CASTRO, S. L. On the search for potential anti-Trypanosoma cruzi drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 2012, p. 304-312.