

Naftilcromonas com potencial farmacêutico

Emília P.T. Leitão^{a,*} e Osvaldo S. Ascenso^b

^aHovione FarmaCiencia SA, Sete Casas 2674-506 Loures, Portugal

^bInstituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier, Universidade Nova de Lisboa, Apartado 127, 2780-901 Oeiras, Portugal
eleitao@hovione.com

Naphthylchromones with pharmaceutical potential – *Considering the high number of diseases without cure or effective treatments, it is becoming increasingly urgent to discover new molecules to treat these pathologies. The synthesis of hybrid compounds, starting from natural products, is a strategy that may lead to the discovery of efficient drugs. As an example, naphthylchromones are obtained by combining two important classes of compounds: flavones and naphthalenes. Flavones, a subclass of flavonoids, have proven biological activity. Naphthalenes are potent and effective antimicrobial agents against a wide range of human pathogens.*

Considerando o elevado número de doenças ainda sem cura ou com tratamentos pouco eficazes, torna-se cada vez mais urgente descobrir novas moléculas para tratar essas patologias. A síntese de compostos híbridos, tendo como base produtos naturais, é uma estratégia que pode dar origem a fármacos mais eficientes. As naftilcromonas são exemplos desse tipo de híbridos, sendo obtidas por combinação de duas classes importantes de compostos: as flavonas e os naftalenos. As flavonas, um subgrupo dos flavonoides, têm atividade biológica comprovada. Por outro lado, os naftalenos são compostos com uma potente atividade antimicrobiana, sendo eficazes contra uma ampla gama de agentes patogénicos.

Flavonas: estruturas privilegiadas

Com a evolução dos tempos surgem novas doenças que requerem novos fármacos. A procura de tratamentos para determinada doença é tão antiga quanto a História da humanidade e, tal como para o homem primitivo, a natureza continua a ser a fonte de inspiração para os cientistas nessa busca. As flavonas são uma importante classe de compostos naturais pertencentes à família dos flavonoides. Nas plantas, as flavonas geralmente ocorrem como 7-O-glicosídeos, com vários açúcares, nomeadamente a glucose, mas outros açúcares podem também estar ligados ao anel aromático [1]. Devido ao número elevado de modificações que podem sofrer, nomeadamente de hidroxilação, O-metilação e C-glicosilação, o número de flavonas que se podem formar é vasto, com mais de 800 compostos isolados [2]. As flavonas estão largamente distribuídas por toda a planta, nas flores, frutos, caules, folhas e raízes. Já foram isolados a partir de quase todas as frutas e legumes. Em alguns alimentos, como a maçã, a concentração é maior na casca, enquanto que nos frutos cítricos (na laranja, por exemplo) a concentração é maior na polpa [3]. Na salsa, aipo e pimenta, as flavonas mais abundantes são a apigenina (1) e a luteolina (2) (Figura 1).

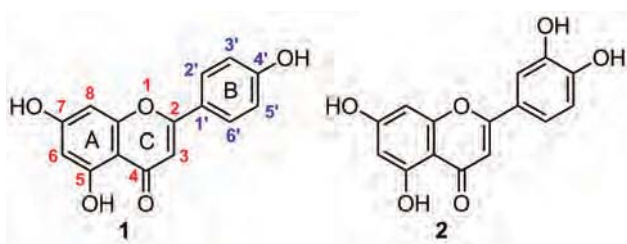


Figura 1 – Estrutura molecular da apigenina (1) e da luteolina (2). A numeração indicada é a usada nos compostos flavonoides.

A cebola, chá, limão, laranja, azeitona e pimentão também são uma boa fonte de flavonas. Estes compostos também são encontrados em muitas plantas, grãos e famílias de herbáceas, por exemplo a Apiaceae (ou Umbelliferae), onde se incluem as espécies *Ammi visnaga* e *Angelica archangelica* [4] (Figura 2).

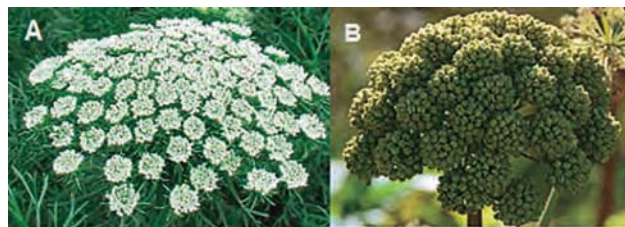


Figura 2 – Plantas herbáceas. A) Os frutos da *Ammi visnaga* são usados para aliviar cólicas renais e alguns distúrbios cardiovasculares. B) A *Angelica archangelica* é usada como estimulante de apetite e no desconforto gástrico, como flatulência e enfartamento.

O interesse nas flavonas deve-se às diversas funções biológicas e ecológicas que desempenham bem como às suas aplicações nas indústrias de corantes e farmacêuticas. Um dos mais importantes benefícios das flavonas glicosiladas (ligadas a açúcares) é o seu envolvimento na proteção das plantas contra a luz ultravioleta. Também estão envolvidas em várias interações entre as plantas e outros organismos, como insetos e microrganismos e, claro, outras plantas [5]. Por exemplo, nas flores de cor azul, as flavonas estão presentes como copigmentos, com a antocianina delphinidina (3), produzindo uma cor azul intensa e atuando na atração de abelhas para a polinização [6], como é o caso da flor das esporas (Figura 3).

As flavonas também são importantes para a indústria de corantes devido ao grande interesse em produzir pigmentos naturais. As flavonas naturais são tipicamente amarelas.

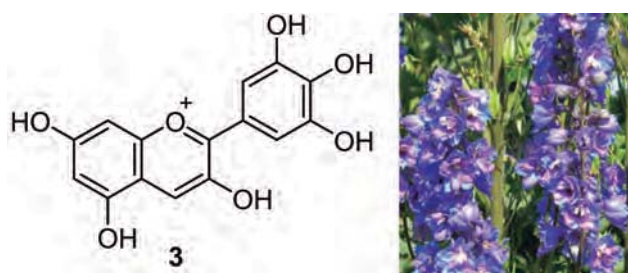


Figura 3 – Estrutura molecular da delphinidina e flores das esporas.

No entanto, fruto da copigmentação com outras moléculas, podem dar origem a um conjunto variado de cores. São compostos estáveis, não se degradando rapidamente [6]. Na indústria farmacêutica, o interesse pelas flavonas deve-se à ampla diversidade de atividades biológicas que apresentam. A flavona (4) e seus derivados são intermediários importantes na síntese de drogas anticancerígenas, anti-inflamatórias, antibacterianas, anti-HIV [7] e antioxidantes. A flavona (4), por exemplo, é um inibidor potente seletivo da proliferação de células e descobriu-se ser mais eficaz para induzir a apoptose das células do que a camptotecina (5), um conhecido agente antitumoral [8] (Figura 4).

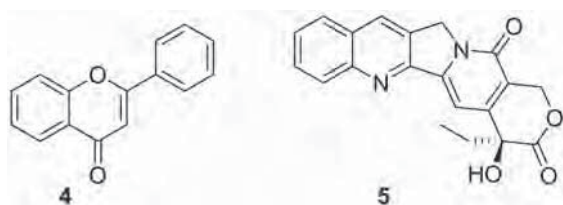


Figura 4 – Estruturas moleculares da flavona (4) e da camptotecina (5).

A apigenina (1), uma flavona natural, é um potente inibidor de proliferação celular. Esta propriedade é suportada por estudos que mostram que estes compostos são excelentes captadores de radicais livres [8]. A diosmetina (6), outra flavona natural, aumenta os níveis de ATP em células renais e liberta ATP reduzindo o efeito da ocratoxina A [9]. A diosmetina está presente nos citrinos e na *Teucrium gnaphalodes* (Figura 5), uma espécie endêmica da Península Ibérica que cresce em altitudes entre os 200 m e os 1500 m [10].

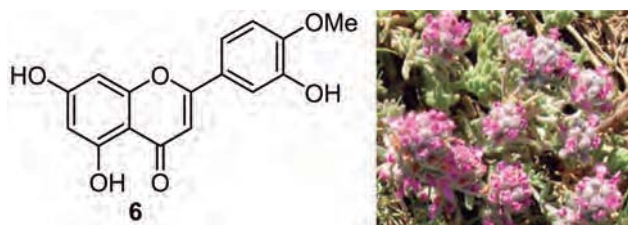


Figura 5 – Estrutura molecular da diosmetina e a *Teucrium gnaphalodes* de onde pode ser extraída.

A diosmina (7) (um glicosídeo da diosmetina) (Figura 6) é um princípio ativo utilizado em fármacos para o tratamento de varizes, petéquias, hemorroidas e alguns outros tratamentos relacionados com a coagulação sanguínea [11]. O estudo deste tipo de compostos pode auxiliar no tratamento de doenças fatais. Por exemplo, o Daflon é um fármaco que consiste numa mistura de 90% de diosmina e 10% de hesperidina (8) [12].

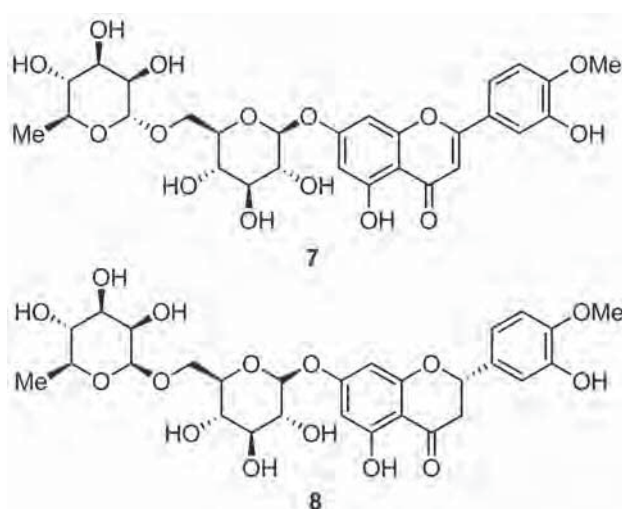


Figura 6 – Estruturas moleculares da diosmina (7) e da hesperidina (8).

O hidrocloreto (ou cloridrato) de flavoxato (9) (Figura 7), disponível em Portugal sob o nome comercial Urispas (Paladin), é um exemplo de uma flavona sintética usada para tratar espasmos da bexiga [13].

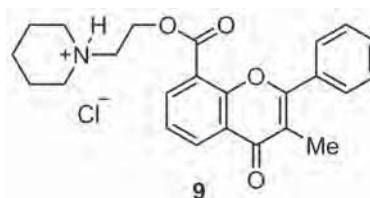


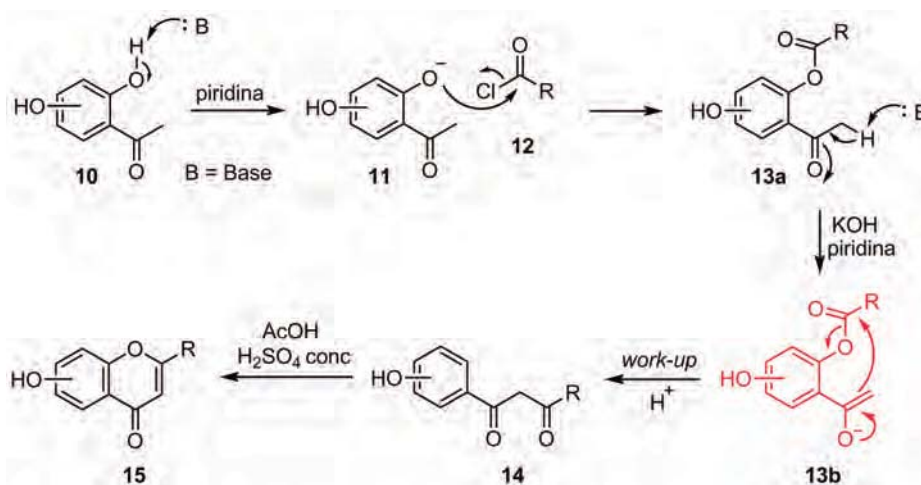
Figura 7 – Estrutura molecular do hidrocloreto de flavoxato.

Síntese de 2-naftilcromonas

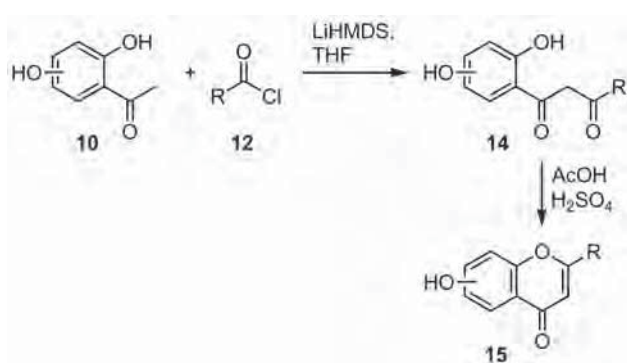
As principais vias de síntese de flavonas incluem a síntese de Allan–Robinson [14], a condensação de Claisen–Schmidt (via calcona) [15], a reação intramolecular de Wittig [16], o rearranjo de Baker–Venkataraman (via dicetona) [17] ou ainda metodologias “one-pot” usando outros tipos de reagentes tais como fenóis halogenados e alcinos [18].

O método de Baker–Venkataraman é o mais utilizado para preparar flavonas. Este método envolve a reação de uma *o*-hidroxiacetofenona (10) com um cloreto de acilo (12) formando o éster fenólico (13), o qual, por tratamento com base (piridina/ KOH) é convertido na 1,3-dicetona (14) que por tratamento ácido origina a cromona (15) (Esquema 1) [19,20].

No entanto, o método convencional de Baker–Venkataraman não é adequado para a síntese de grandes quantidades de flavonas, devido aos baixos rendimentos obtidos nos passos de benzoilação e de condensação de Claisen. Para além disso, requer condições drásticas para se efetuar a ciclização da 1,3-dicetona em flavona, tal como o uso de ácido acético glacial e ácido sulfúrico concentrado. A fim de se aumentar o rendimento do processo, foram surgindo ao longo dos anos novas versões deste processo. Cushman e Nagarathnam [21,22] modificaram o processo de síntese da 1,3-dicetona (14) intermediária (Esquema 2). A 1,3-dicetona (14) é preparada diretamente por reação da 2'-hidroxiacetofenona (10) com o cloreto de benzoilo (12) na



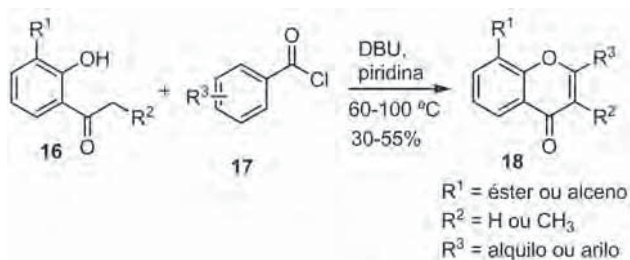
Esquema 1 – Síntese de flavonas via intermediário 1,3-dicetona. O rearranjo de Baker–Venkataraman está indicado a vermelho.



Esquema 2 – Síntese de flavonas pelo método de Cushman e Nagarathnam.

presença de LiHMDS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Este método não envolve o rearranjo de Baker–Venkataraman, em vez disso envolve polianíons litiados. Neste método evita-se a formação de 3-aróilflavonas e não é necessário proteger os grupos fenólicos. No entanto, esta reação não é economicamente viável devido ao custo do LiHMDS e de se processar em condições criogénicas.

Uma versão modificada do método de Baker–Venkataraman envolve o uso de *tert*-butóxido de potássio como mediador no passo de formação da 1,3-dicetona intermediária [23]. Alternativamente, as flavonas (**18**) podem ser obtidas em rendimentos razoáveis (30–55%) aquecendo as 2'-hidroxiacetofenonas (**16**) e o cloreto de acilo (**17**) em piridina anidra e na presença de DBU (Esquema 3) [24].



Esquema 3 – Síntese de flavonas em piridina e DBU.

As 2-naftilcromonas apresentadas neste artigo foram preparadas utilizando o método Baker–Venkataraman, em que se isolaram todos os intermediários, ou usando o método “one-pot”. Este método consiste em efetuar, con-

secutivamente, as reações de esterificação e de condensação de Claisen intramolecular sem realizar operações físicas entre as reações (separações, purificações, etc.). Este método demonstrou ser o economicamente mais favorável, por produzir maior quantidade de produto (maior rendimento), por utilizar menos equipamentos e outros recursos materiais (ex: solventes e reagentes auxiliares), e por reduzir o tempo do processo. Usando estes dois métodos foram sintetizadas as 2-naftilcromonas apresentadas na Figura 8, cujo potencial farmacêutico se encontra em investigação. A atividade antimicrobiana (em bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e leveduras), a antioxidante (pelo método DPPH), a enzimática (anti-elastase, anticolagenase, antitirosinase e antiacetilcolinesterase) e a toxicidade geral (bioensaio *Artemia salina*) destes compostos está a ser investigada.

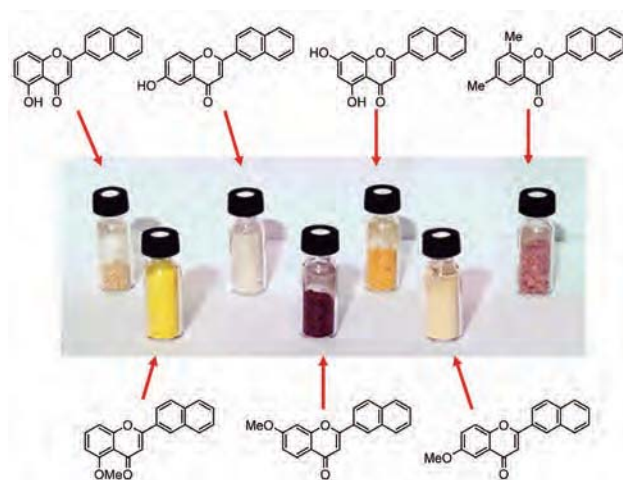


Figura 8 – Naftilcromonas sintetizadas [25].

Conclusão

A natureza continua a ser uma fonte de inspiração na área de investigação farmacêutica. A descoberta de novas moléculas, em especial moléculas sintéticas derivadas de compostos naturais, contribui para o alargamento dos horizontes dos cientistas nesta área de investigação, mas ainda assim, existe um caminho considerável a percorrer.

Agradecimentos

Agradecemos à Hovione pelo financiamento do projeto de sínteses de nafto-flavonas e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (PEst-OE/EQB/LA0004/2011 e R&D Unit UID/CBQ/04612/2013). Agradecemos também ao Prof. Christopher Maycock e à Doutora Rita Ventura pela sua contribuição neste trabalho.

Referências

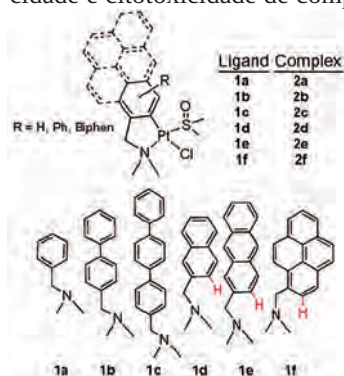
- [1] P.C.H. Hollman; I.C.W. Arts, *J. Sci. Food Agric.* **80** (2000) 1081–1093.
- [2] J. F. Ballesteros, M. J. Sanz, A. Ubeda, M. A. Miranda, S. Iborra, T. M. Paya, M. J. Alcaraz, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 2794–2797.
- [3] A. Orzechowski, P. Osteaszewski, M. Jank, S. J. Berwid, *Reprod. Nutr. Dev.* **42** (2002) 461–477.
- [4] J.B. Harborne, *Nat. Prod. Reports* **16** (1999) 509–523.
- [5] S. Martens, A. Mithöfer, *Phytochem.* **66** (2005) 2399–2407.
- [6] J.A. Joule, G.F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*. 2nd ed., Wokigham (UK), 1987.
- [7] C. Pouget, C. Fagnere, J.P. Basly, G. Habrioux, A.J. Chulia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12** (2002) 1059–1061.
- [8] B. Winkel-Shirley, *Plant Physiol.* **127** (2001) 1399–1404.
- [9] M. Poór, B. Veres, P. B. Jakus, C. Antus, G. Montskó, Z. Zrínyi, S. Vladimir-Knezevic, J. Petrik, T. Koszegi, *J. Photochem. Photobiol., B* **132** (2014) 1–9.
- [10] F.A.T. Barberán, M.I. Gil, F. Tomás, F. Ferreres, A. Arques, *J. Nat. Prod.* **48** (1985) 859–860.
- [11] A.F. Izzo, F. Capasso, G. Grandolini, *Fitoterapia: Impiego razionale delle droghe vegetali*. Springer: Itália, 2006.
- [12] K.A. Lyseng-Williamson, C.M. Perry, *Drugs* **63** (2003) 71–100.
- [13] *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health. Flavoxate*. PubMed Health.
- [14] A. Banerji, N. Goomer, *Synthesis* (1980) 874–875.
- [15] Y. Hoshino, T. Oohinata, N. Takeno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **59** (1986) 2351–2352.
- [16] Y.L. Floc'h, M. LeFeuvre, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 2751–2752.
- [17] T.S. Wheeler, *Org. Synth. Coll. Vol.* **4** (1963) 478–481.
- [18] B. Liang, M. Huang, Z. You, Z. Xiong, K. Lu, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 6097–6100.
- [19] J. Chisen, I.C. Chisen, J.S. Rafelt, D.J. Macquarrie, J.H. Clark, *Chem. Commun.* (1997) 2203–2204.
- [20] M. Balogh, P. Laszlo, *Organic Chemistry Using Clays*. Springer, Berlin, 1993.
- [21] M. Cushman, D. Nagarathnam, *Tetrahedron Lett.* **47** (1991) 5071–5076.
- [22] M. Cushman, D. Nagarathnam, R.L. Geahlen, *J. Nat. Prod.* **54** (1991) 1345–1352.
- [23] J.J. Ares, P.E. Outt, S.V. Kakodkar, R.C. Buss, J.C. Geiger, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 7903–7905.
- [24] C. Riva, C. DeToma, L. Donadd, C. Boi, R. Pennini, G. Motta, A. Leonardi, *Synthesis* (1997), 195–201.
- [25] E.P.T. Leitão, Preparação de nafto-flavonóides com potencial aplicação terapêutica. Tese de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, 2015.

ATUALIDADES CIENTÍFICAS

Influência da aromaticidade na atividade anticancerígena de complexos de platina

A cisplatina e as gerações seguintes de fármacos baseados na platina tornaram-se agentes bem estabelecidos para o tratamento de vários tipos de cancro nos últimos 40 anos. No entanto, a sua eficácia ainda é prejudicada por problemas clínicos, incluindo um espectro limitado de atividade e alta toxicidade, levando a efeitos colaterais como neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade. Com efeito, a falta de atividade é geralmente ligada ao desenvolvimento de resistência intrínseca ou adquirida, os mecanismos dos quais estão relacionados com as suas propriedades de ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade). Nas últimas duas décadas assistiu-se ao desenvolvimento de novos complexos metálicos com mecanismos de ação diferentes dos fármacos tradicionalmente utilizados. Tem assumido particular relevância a otimização da lipofilicidade do potencial fármaco para permitir uma maior absorção celular. A estratégia tem passado, nomeadamente, por modificações estruturais nos ligandos.

José Ruiz, da Universidade de Murcia, Espanha, e colegas investigaram a influência da aromaticidade na hidrofobicidade e citotoxicidade de complexos de platina. A equipa sintetizou vários ligandos bidentados C,N com diferentes sistemas aromáticos testando os complexos correspondentes em várias linhas celulares tumorais. Os compostos revelaram uma elevada citotoxicidade para a linha MDA-MB-231 e foi possível estabelecer uma relação entre a aromaticidade/hidrofobicidade e citotoxicidade nos complexos estudados.



Fontes:

Aromatic ligands for anticancer complexes, http://www.chemistryviews.org/details/ezone/10528409/Aromatic_Ligands_for_Anticancer_Complexes.html?elq_mid=18022&elq_cid=3941189 (Acedido em 18/06/2017)

A. Zamora, S.A. Pérez, M. Rothmund, V. Rodríguez, R. Schobert, C. Janiak, J. Ruiz. Exploring the influence of the aromaticity on the anticancer and antivascular activities of organoplatinum(II) complexes. *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 5614–5625.

Paulo Mendes
(pjpgm@uevora.pt)