

## SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS NAFTOHIDROQUINÓNICOS HÍBRIDOS POTENCIALMENTE ANTICANCERÍGENOS

J. Maldonado, A. Molinari, A. Oliva, S. Morales, O. Román.

*Instituto de Química, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.*

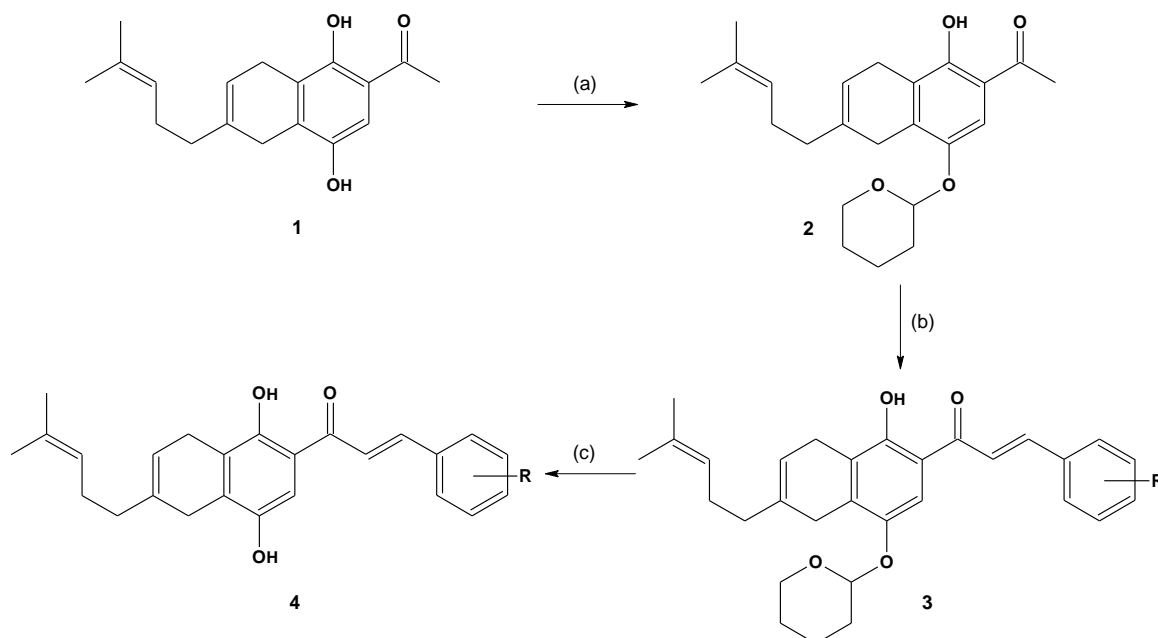
*javier.maldonado.p@mail.pucv.cl*

### INTRODUCCIÓN

La hibridación molecular es una estrategia clásica de diseño racional de fármacos que se basa en la combinación de dos o más unidades farmacofóricas en una entidad química común. Éste concepto ha tomado gran relevancia en la química-médica, incrementando el interés por diseñar un agente de modulación que permita actuar simultáneamente frente a diversos blancos de una enfermedad, mediante diferentes mecanismos de acción. Estos compuestos híbridos han sido evaluados para el tratamiento de diversas enfermedades y entre éstas se ha estudiado su acción frente a cultivos celulares neoplásicos con buenos resultados de citotoxicidad, con lo cual un número importante de estos surgen como posibles fármacos en el tratamiento de quimioterapia para el cáncer. Diversos estudios han reportado que compuestos que presentan estructuras del tipo 1,3-diaril-2-propen-1-onas denominados comúnmente como “chalconas”, son bioactivos y presentan entre otras, significativas propiedades anticancerígenas<sup>1</sup>. Por otra parte, es ampliamente conocido que compuestos que contienen unidades del tipo 1,4-quinónicas / 1,4-hidroquinónicas presentan actividad citotóxica-antineoplásica<sup>2</sup>. Considerando lo anterior, queremos informar la síntesis de nuevas moléculas híbridas que presenten en la estructura un sistema 1,4-hidroquinónico, como parte de una estructura base del tipo 1,3-diaril-2-propen-1-ona característica de las chalconas. Los nuevos compuestos híbridos **4** se obtuvieron mediante la condensación de derivados 4-hidroxi protegidos de 2-acetil-5,8-dihidro-6-(4-metil-3-pentenil)-1,4-naftohidroquinona **2** (Esquema 1) con diferentes benzaldehídos sustituidos en presencia de hidróxido de bario utilizando etanol absoluto como solvente, seguido de la hidrólisis en medio ácido utilizando ácido p-toluensulfónico en metanol.

## RESULTADOS

Para sintetizar los nuevos híbridos del tipo benzohidroquinonas-chalconas **4** fue necesario proteger el grupo hidroxilo del precursor **1**, mediante la reacción de formación de acetales mixtos con dihidropirano (DHP), utilizando p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) en diclorometano como solvente, obteniendo un producto sólido de color amarillo pálido con rendimiento de 85%. Posteriormente se realizó la condensación aldólica del producto **2** con diferentes benzaldehídos (mono- y disustituídos) en un medio básico, para la reacción fue necesario utilizar hidróxido de bario en etanol absoluto empleando tubos de alta presión, obteniendo un sólido naranja con rendimientos entre 60-70%. Finalmente para la obtención de los compuestos híbridos **4** se realizó la desprotección del grupo THP de los derivados **3** respectivamente, utilizando ácido p-toluensulfónico en metanol. En la reacción se obtuvieron productos sólidos de color naranja logrando óptimos rendimientos (cercaos al 90%), como se muestra en el **Esquema 1**.



**Esquema 1.** Ruta de síntesis de los derivados híbridos hidroquinónicos **4**; (a) DHP/PPTS/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O/benzaldehídos/etanol absoluto; (c) ácido p-toluensulfónico/metanol.

Todos los productos sintetizados fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), confirmándose las estructuras de los compuestos híbridos obtenidos **4**.

En resumen en los espectros RMN  $^1\text{H}$  de los derivados **4** se identificaron las señales correspondientes a los protones  $\text{H}_\alpha$  y  $\text{H}_\beta$  del sistema insaturado característico de chalconas en la región aromática ( $\delta$  7.64-7.91). Como resultado se observan dos dobletes en 7.67 ppm para  $\text{H}_\alpha$  y 7.87 ppm para  $\text{H}_\beta$ , con una constante de acoplamiento (J) 15.4-15.5 Hz, indicando la presencia del isómero *trans* de los productos híbridos. Además se identificaron las señales correspondientes a los protones de los grupos hidroxilos del sistema 1,4-benzohidroquinónico, observando dos singletes en 7.98 ppm y 13.1 ppm.

## **CONCLUSIÓN**

Se lograron obtener los nuevos compuestos híbridos del tipo benzohidroquinonas-chalconas con buenos rendimientos de reacción, identificando las estructuras con técnicas espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , donde en evaluaciones posteriores se realizarán los estudios de sus propiedades citotóxicas-antineoplásicas frente a diferentes líneas de cultivos celulares cancerígenos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen el financiamiento de esta investigación a Proyectos DI-PUCV 037.437/2015, 039.331/2016 y Beca CONICYT Doctorado J. Maldonado 21140688.

## **REFERENCIAS**

1. B. Ivkovic, K. Nikolic, B. Llic, Z. Zizak, R. Novakovic, O. Cudina, S. Vladimirov. Eur. J. Med. Chem., 63, 239 (2013).
2. A. Molinari, A. Oliva, M. Arismendi, E. Imbarack, C. Gálvez, J. Maldonado, A. San Feliciano. Journal Heterocyclic Chem. **52** (2014) 620-622.