

CZU: 547.655.6:615.277.3

SINTEZA ȘI EVALUAREA DERIVAȚILOR DE NAFTOCHINONĂ PENTRU APLICAȚII ANTICANCERIGENE**Natalia SUCMAN*, Fliur MACAEV***Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova*Autor corespondent*: natalia_sucman@yahoo.com

Introducere. Cancerul rămâne o cauză principală de mortalitate la nivel global, cu aproximativ 10 milioane de decese anual, iar incidența acestuia este așteptată să crească. Tratamentele convenționale, inclusiv chimioterapia, suferă adesea de lipsă de selectivitate, rezultând în efecte secundare severe și eficacitate limitată din cauza mecanismelor de rezistență multidrog (MDR) [1,2]. Naftochinonele, recunoscute pentru proprietățile lor farmacologice diverse, au demonstrat potențial în țintirea selectivă a celulelor canceroase. Acestea manifestă activitate anticancerigenă prin mecanisme multiple, cum ar fi generarea de specii reactive de oxigen (ROS) [3], inhibarea topoizomerazei ADN [4] și inducerea apoptozei, făcându-le o clasă promițătoare pentru dezvoltarea terapiilor multimodale împotriva cancerului [5].

Scopul lucrării. Explorarea potențialului derivaților de naftochinonă ca agenți anticancerigeni multifuncționali, cu citotoxicitate selectivă asupra diverselor linii celulare de cancer.

Material și metode. S-au utilizat substanțe chimice de calitate reactivă. Compușii sintetizați au fost caracterizați structural utilizând ¹H-, ¹³C-RMN, IR, GC-MS și analiză elementală. Proprietățile anticancerigene au fost evaluate prin teste de citotoxicitate pe mai multe linii celulare de cancer, inclusiv adenocarcinom pancreatic (Capan-1), carcinom colorectal (HCT-116), glioblastom (LN229) și diverse linii de leucemie, conform metodelor descrise în [6].

Rezultate. Au fost sintetizați mai mulți derivați noi de 2,5-dihidroxi-1,4-naftochinonă, folosind 2-hidroxi-juglona și aldehide în prezența esterului Hantzsch. Această sinteză a implicat utilizarea diferitelor aldehide aromatice, precum și aldehide alifatiche de origine naturală și sintetică. Studiile au demonstrat că, în cazul aldehydelor aromatice, adăugarea la 2-hidroxi-juglona decurge conform metodei stabilite. Cu toate acestea, când au fost utilizate aldehide naturale, reacția a dus la formarea unor produse neașteptate. Unii dintre derivații nou sintetizați au fost testați pentru activitate anticancerigenă pe un spectru larg de linii celulare, inclusiv adenocarcinom pancreatic, carcinom colorectal, glioblastom, carcinom pulmonar, leucemie limfoblastică acută, leucemie mieloidă acută, leucemie mieloidă cronică și limfom non-Hodgkin. Rezultatele preliminare au indicat că anumiți compuși au prezentat o bioactivitate semnificativă, cu valori IC₅₀ în intervalul 1–2 μM, evidențiind potențialul lor ca agenți anticancerigeni puternici (rezultate nepublicate).

Concluzii Acest studiu a sintetizat și caracterizat derivați de 2-hidroxi-juglona cu fragmente alifatiche diferite, care au demonstrat activitate anticancerigenă semnificativă. Aceste rezultate subliniază potențialul juglonelor 2-hidroxi ca agenți versatili, capabili să depășească limitările terapiilor convenționale în ceea ce privește rezistența și toxicitatea.

Cuvinte cheie: naftochinone, juglona, activitate anticancerigenă, citotoxicitate

Bibliografie.

1. Mir S. A., et al., *Molecules*, 2022, 27, 4473.
2. Holohan C., et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 714-726.
3. Pereyra et al. *Cancer Cell International*, 2019, 19, 207.
4. Bastow et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001, 47(3), 187–198
5. Liu et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(1):103–110
6. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

CZU: 547.655.6:615.277.3

SYNTHESIS AND EVALUATION OF NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES FOR ANTICANCER APPLICATIONS

Natalia SUCMAN*, Fliur MACAEV

Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University

Corresponding author*: natalia_sucman@yahoo.com

Introduction. Cancer remains a major cause of mortality globally, accounting for approximately 10 million deaths annually, and its incidence is expected to rise. Conventional treatments, including chemotherapy, often suffer from a lack of selectivity, resulting in severe side effects and limited efficacy due to multidrug resistance (MDR) mechanisms [1,2]. Naphthoquinones, recognized for their diverse pharmacological properties, have shown promise in selectively targeting cancer cells. They exhibit anticancer activity through multiple mechanisms, such as reactive oxygen species (ROS) generation [3], DNA topoisomerase inhibition [4], and apoptosis induction, making them a promising class for developing multimodal cancer therapies [5].

Aim of the study. To explore the potential of naphthoquinone derivatives as multifunctional anticancer agents with selective cytotoxicity across various cancer cell lines.

Material and methods. Reagent-grade chemicals were used. Synthesized compounds were structurally characterized using ^1H - and ^{13}C -NMR, IR, GC-MS, and elemental analysis. Anticancer properties were assessed using cytotoxicity assays across multiple cancer cell lines, including pancreatic adenocarcinoma (Capan-1), colorectal carcinoma (HCT-116), glioblastoma (LN229), and several leukemia lines via methods described in [6].

Results. The number of new 2,5-dihydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives were synthesized from 2-hydroxy-juglone and aldehydes in the presence of Hantzsch ester. This synthesis utilized a variety of aromatic aldehydes, such as anisic, vanillic, and 4-N,N-dimethylaminobenzaldehyde, as well as aliphatic aldehydes of both natural and synthetic origin. The studies have demonstrated that with aromatic aldehydes, the addition to 2-hydroxy-juglone proceeds as per the established method. However, when natural aldehydes were used, the reaction led to the formation of some unexpected products. Some of the newly synthesized derivatives were tested for anticancer activity across a range of cancer cell lines, including Pancreatic Adenocarcinoma, Colorectal Carcinoma, Glioblastoma, Lung Carcinoma, Acute Lymphoblastic Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, and non-Hodgkin Lymphoma. Preliminary results indicated that select compounds exhibited significant bioactivity, with IC_{50} values in the 1–2 μM concentration range, highlighting their potential as potent anticancer agents (unpublished results).

Conclusions. This study synthesized and characterized 2-hydroxyjuglone derivatives with different aliphatic fragments, which demonstrated significant anticancer activity. These results underscore the potential of 2-hydroxyjuglones as versatile agents capable of addressing resistance and toxicity limitations in conventional therapies.

Key words: Naphthoquinones, juglone, Anticancer Activity, Cytotoxicity

Bibliography

1. Mir S. A., et al., *Molecules*, 2022, 27, 4473.
2. Holohan C., et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 714-726.
3. Pereyra et al. *Cancer Cell International*, 2019, 19, 207
4. Bastow et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001, 47(3), 187–198
5. Liu et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(1):103–110
6. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

AUTHORS' ORCID

Natalia Sucman

<https://orcid.org/0000-0001-8733-3040>

Fliur Macaev

<https://orcid.org/0000-0002-3094-1990>