

Síntese, identificação espectroscópica e avaliação de atividades biológicas de (iodo) benzoatos de alquila, alguns análogos da procaína

Denilson S. Santos¹ (IC), Eliza S. Martin² (PG), Dirceu Aparecido Borges¹ (IC), Gilmar N. Volpini Jr³ (IC), Patrícia M. Oguma⁴ (IC), Evelyn C. S. Santos⁴ (IC), Rozanna M. Muzzi⁵ (PQ), Ana Lúcia Arruda³ (PQ), Elias A. Severino⁶ (PQ), Maria de Fátima C. Matos⁴ (PQ) e Neusa M. M. Somera^{*1} (PQ)

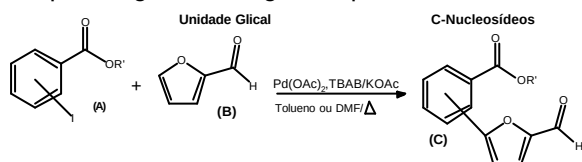
1)DQI-CCET-UFMS, Avenida Sen. Filinto Muller, 1555, Campo Grande, MS, CEP 79074-460; 2)Mestrado em Química-UNESP-Ilha Solteira; 3)CCBS-UCDB, Av Tamandaré, 6000, Jd Seminário, Campo Grande, MS, CEP 79917-900; 4)CCBS-UFMS-Caixa Postal 549, Campo Grande, MS, CEP 79070-900; 5)UFGD-Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS; 6)Kardol Indústria Química Ltda, Polo Empresarial Norte, Campo Grande, MS, CEP 79018-800.

*e-mail: neusasomera@bol.com.br

Palavras Chave: Iodobenzoatos de alquila, Atividade Antifúngica, Atividade Antineoplásica

Introdução

Em busca de novos agentes terapêuticos e visando a preparação de unidades aglicais (A) para futuras reações de acoplamento intermediadas por paládio, do tipo Heck, para obtenção de C-Nucleosídeos (C)¹, foram preparados benzoatos e iodobenzoatos de alquila, alguns análogos da procaína.



R' = Grupos alquil ou (CH₂)₂N(CH₃)₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₂C(CH₃)₂

Resultados e Discussão

Através de metodologias clássicas⁴ de esterificação foram obtidos análogos da procaína: Método 1 – ArCO₂H/ROH/H₂SO₄ – Benzoatos de isoamila [2-Iodo (1) (73,8%), 3-Iodo (2) (53,8%) e 4-Iodo (3) (80,0%)]; Método 2 – ArCO₂H/KHCO₃/RCI – 2-Iodobenzoatos de [N,N-Dimetil-2-Etila (4) (82,8%) e N,N-Dimetil-3-Propila (7) (68,0%)], 3-Iodobenzoatos de [N,N-Dimetil-2-Etila (5) (63,8%) e N,N-Dimetil-3-Propila (8) (68,7%)] e 4-Iodobenzoatos de [N,N-Dimetil-2-Etila (6) (38,5%) e N,N-Dimetil-3-Propila (9) (65,8%)]. Benzoatos de alquila foram preparados através de três metodologias de esterificação: Metodologia 1 – ArCO₂H/ROH/H₂SO₄, Metodologia 2 – ArCO₂H/K₂CO₃/RCI/Acetona e Metodologia 3 – ArCOCl/ROH/C₆H₅N(CH₃)₂/AcOEt: Benzoatos de metila (10) (72,1%), etila (11) (46,7%), propila (12) (89,3%), isopropila (13) (66,8%) e butila (14) (80,1%). Através de duas metodologias de esterificação: Metodologia 1 – ArCO₂H/ROH/H₂SO₄ e Metodologia 2 – ArCO₂H/K₂CO₃/RCI/NaI/Acetona foram preparados iodobenzoatos de alquila: Benzoatos de metila [2-Iodo(15) (92,0%), 3-Iodo(16) (51,4%) e 4-Iodo(17) (96,5%)], Benzoatos de etila [2-Iodo(18) (89,9%), 3-Iodo(19) (90,6%) e 4-Iodo(20) (90,2%)], Benzoatos de propila [2-Iodo(21) (97,1%), 3-Iodo(22) (37,2%) e 4-Iodo(23) (92,8%)], Benzoatos de i-propila [2-Iodo(24) (81,9%), 3-Iodo(25) (49,7%) e 4-Iodo (26) (78,8%)], Benzoatos de butila [2-

Iodo(27) (68,0%), 3-Iodo(28) (96,5%) e 4-Iodo(29) (83,3%) e 2-Iodobenzoato de t-butila (30) (15,5%).

Ensaios de atividade antifúngica³ mostraram atividade inibitória dos compostos (4), (2) e (6) apenas contra o microrganismo *Aspergillus fumigatus* CCT 1277, sendo ineficazes contra *Candida albicans* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* e *Candida parapsilosis* CCT 3438. Os compostos (1), (3), (5), (7), (8) e (9) não apresentaram atividade antifúngica contra nenhum dos fungos testados. Os compostos (18), (19) e (20) foram eficazes contra *Cryptococcus neoformans* e originaram resultados negativos contra *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* CCT 3438 e *Candida tropicalis* CCT 2651.

Testes de atividade antineoplásica² em linhagens de células neoplásicas humanas, Hep₂ (carcinoma de laringe) e H₂₉₂ (carcinoma muco epidermóide de pulmão humano), *in vitro*, mostraram que o (1) apresentou uma moderada atividade em ambas as linhagens celulares e que tanto (2) quanto (3) apresentaram moderada atividade, com uma maior seletividade e potência frente à linhagem Hep₂. Os compostos (11), (18), (19) e (20) foram inativos até a maior dose testada, contra as duas células humanas neoplásicas e o composto (19) apresentou uma moderada atividade em Hep₂ (DE₅₀*=36.27 ± 3,0) sendo, no entanto, inativo até a maior dose testada, contra as células humanas neoplásicas H₂₉₂.

Conclusões

Neste trabalho foram feitas preparações e avaliações de atividades biológicas de benzoatos e iodobenzoatos de alquila, alguns análogos da procaína.

Agradecimentos

CPq-PROPP/UFMS/CNPq/KARDOL Ind. Quím. Ltda/FUNDECT

¹Jaramillo, C. & Knapp, S., *Synthesis*, 1-20, 1994.

²Rubinstein, L.V. *et al.*, of *in Vitro Anticancer-Drug-Screening. Journal of the National Cancer Institute*, v. 82, p. 1113-1118, 1990.

³Smania, A. *et al.*, Antibacterial activity of substance produced by the fungus *Pycnoporus sanguineus* (Fr.) Merr. *Journal Ethnopharmacology*, 45, 177, 1995.

⁴Vogel, A. I. *et al.*, Vogel's. Textbook of practical organic chemistry, 5th Ed., Longman Scientific & Technical, New York, 1989.

