

Síntese e avaliação da citotoxicidade de novos sais de Zincke e um sal de piridínio quiral.

Matheus V. Machado^{1*}(IC), Giseli Cenzi¹(PG), Sarah Capelupe Simões¹(IC), Gustavo H. R. Viana¹(PQ), Rosemeire B. Alves²(PQ), Rossimiriam P. de Freitas²(PQ), Fernando P. Varotti¹(PQ).

¹Universidade Federal de São João del Rei, Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Divinópolis/ MG, 35501-296, Brasil.

²Departamento de Química, ICEx, UFMG, Av. Pres. Antonio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brasil.

*e-mail: matheusmg15@gmail.com

Palavras chave: Sais de Zincke, Sais de piridínio, citotoxicidade.

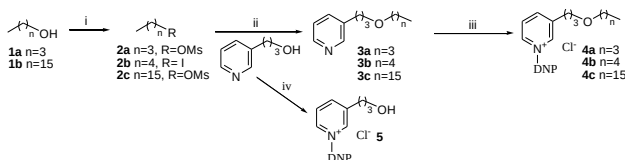
Introdução

Os sais de Zincke são compostos altamente eletrofílicos que podem ser facilmente preparados por meio de uma reação de substituição nucleofílica aromática entre um derivado piridínico e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno¹. Esses compostos quaternários de amônio possuem diversas aplicações e propriedades tais como versatilidade em transformações químicas e amplo espectro de atividades biológicas².

Neste trabalho descrevemos a síntese e avaliação da citotoxicidade de uma série de novos sais de Zincke derivados do 3-piridinopropanol e um sal de piridínio quiral. O estudo dos sais de Zincke é particularmente interessante, pois por serem utilizados tradicionalmente como intermediários de síntese na preparação de sais de piridínio foram pouco estudados do ponto de vista biológico.

Resultados e Discussão

Primeiramente realizou-se a mesilação de alcoóis de cadeias de diferentes tamanhos, e isto levou aos derivados **2a** e **2c** (Esquema 1). A eterificação clássica de Williamson do 3-piridinopropanol comercial com os derivados mesilados e o 1-iodopentano **2b** em condições de transferência de fase resultou na formação dos éteres **3a-c**. A reação entre cada um dos éteres obtidos na etapa anterior além do próprio 3-piridinopropanol com o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno levou a formação dos sais de Zincke **4a-c** e **5**.

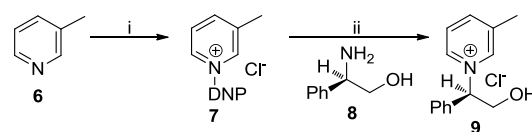


Reagentes e condições: i) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 24h, 78-94%; ii) NaOH , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, t.a., 72h, 15-69%; iii) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH , Δ , 48h, 65-95%; iv) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH , Δ , 16h, 15%.

Esquema 1. Síntese dos novos sais de Zincke.

Finalmente, a reação de substituição nucleofílica aromática entre a 3-picolina **6** e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno resultou na formação do sal de ^{35ª} Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Zincke **7** que posteriormente foi convertido em seu respectivo sal de piridínio quiral **9** pelo tratamento deste com o L-fenilglicinol **8** (Esquema 2).



Reagentes e condições: i) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, acetona, Δ , 16h 35%; ii) 1-BuOH, Δ , 15h, 57%.

Esquema 2. Síntese do sal de Zincke **7** e do sal piridínico quiral **9**.

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas usuais. Os sais de Zincke e sal de piridínio obtidos tiveram sua citotoxicidade avaliada pelo ensaio de MTT. Os resultados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Atividade antimalárica dos análogos da teonaladina C.

Compostos	Rendimento (%)	IL50 ($\mu\text{g/mL}$) $\pm$ S.D. ^a
3a	57	100
3b	15	10
3c	69	100 $\pm$ 12,5
4a	85	1040 $\pm$ 25,2
4b	65	>1000
4c	95	10,2 $\pm$ 1,2
5	15	30,2 $\pm$ 1,4
7	35	>1000
9	57	>1000

^aOs valores são a média $\pm$ desvio padrão.

Conclusões

A maioria dos compostos avaliados apresentou baixa toxicidade para células humanas. Ensaio de atividade antimalárica ainda em progresso poderão orientar futuras modificações nessa série de compostos de forma a otimizar suas atividades.

Agradecimentos

CNPq e FAPEMIG

¹ Cheng, W.; Kurth, M. J. *Organic Preparations and Procedures Int.* **2002**, *34*, 585.

² Pernak, J.; Kalewska, J.; Ksycinska, H.; Cybulski, J. *Eur. Med. Chem.* **2001**, *36*, 899.