

## DERIVADOS DE MUSTARDA — I

Nova orientação na obtenção de substâncias alcoilantes

Primeiros produtos obtidos

HUGO CASTRO FARIA \*

REINOUT F. A. ALTMAN \*\*

(Laboratório do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional do Câncer

Muito se tem estudado em relação à mustarda nitrogenada e derivados e sua ação contra a mitose celular, mas ainda não o suficiente.

Está demonstrado que dois grupamentos —  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (beta-cloroetila) ligados a Nitrogênio, isto é, a mustarda nitrogenada tem efeito contra a mitose da célula normal e da cancerosa. Fig. 1.

Três grupamentos produzem efeito porém são extremamente tóxicos. Fig. 3.

mero de carbonos de um ou dos dois grupamentos alcoilantes.

Centenas de compostos foram sintetizados em vários países, principalmente por HADDOW, LARONOV, SAKURAY e ISHIDATE, etc., assim apareceram vários produtos conhecidos, como o Nitromin, Sarcolisina, Citoxan, etc.

A mudança do radical R não interfere na especificidade do grupamento cloroetila, torna-o mais ou menos tó-

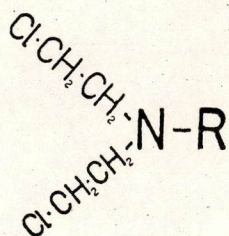


Fig 1

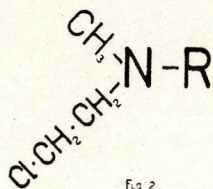


Fig 2

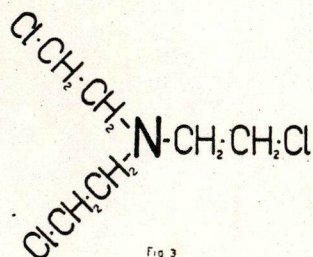


Fig 3

Os trabalhos feitos até agora consistem em sua maioria em modificar o radical R ligado ao N que já tem dois Beta-cloroetila, ou então variar o nú-

xico, mais ou menos ativo, pode facilitar a permeabilidade celular, porém praticamente não modifica a especificidade reacional.

\* Professor Catedrático de Química Fisiológica da Faculdade de Ciências Médicas, Pesquisador do Laboratório do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional do Câncer.

\*\* Pesquisador do S.N.C., Consultor científico do INPA.



Há necessidade de 2 Beta-cloroetila ligado a N para existir efeito antimetabólico tanto para célula normal quanto para patológica. Isto é, dois grupamentos acoilantes agiriam de modo ainda discutido sendo porém sugeridas, por vários autores, as seguintes possibilidades:

- 1) Introdução de 2 alcoilas em grupos OH de radicais fosfatos adjacentes, seja na mesma molécula de ácido nucleico ou seja a mesma dupla alcoilação em radicais OH pertencentes a 2 cadeias paralelas. (Esta hipótese mais adotada é chamada teoria "cross linking").
- 2) Formação de esterres cíclicos entre fosfato, ribose, e dupla alcoilação na molécula do ácido nucleico.
- 3) Ruptura, com introdução de alcoilas entre as ligações 3 e 5 fosfato e pentose nas moléculas do DNA ou RNA.
- 4) Alcoilação de base púrica e pirimídicas na cadeia do ácido nucleico.
- 5) Alcoilação de nucleotídios-coenzimas indispensáveis às sínteses nucleares.
- 6) Ação sobre síntese de proteínas plasmáticas.
- 7) Inibição da glicólise anaeróbia, etc., etc.

Em qualquer mustarda experimental sempre os grupamentos acoilantes tem o mesmo ângulo na molécula (Figura 4) reagindo conseqüentemente nos mesmos locais. Estes locais não são bem conhecidos porém são aqueles que são comuns às células normais e cancerosas donde não houver especificidade.

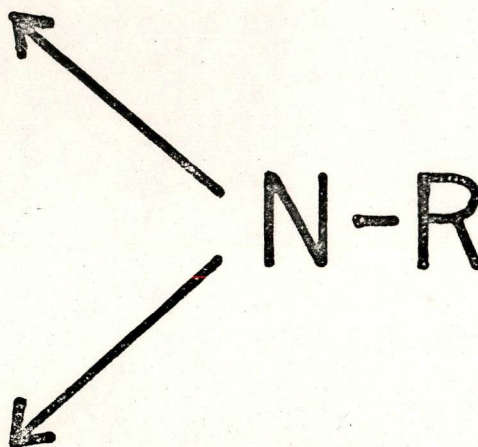


Fig. 4

As flexas indicam a orientação espacial dos grupamentos cloroetila ligados a nitrogênio.

Se mantivermos dois grupamentos cloroetila na mesma molécula porém modificando seu ângulo dentro desta molécula, o que acontecer? Fig. 5.

Deverá haver modificação na especificidade, isto é, deverá reagir mais com um núcleo proteína do que com

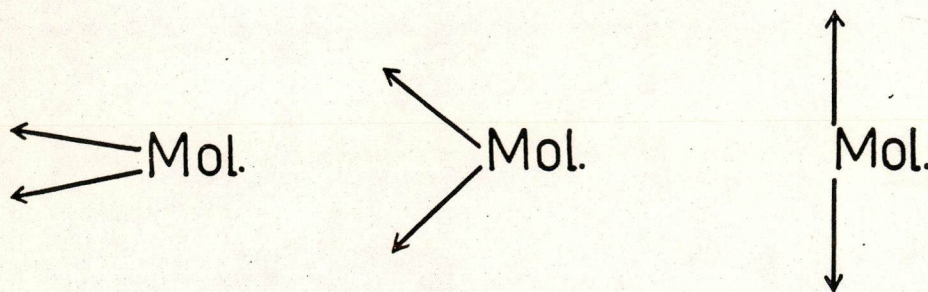


Fig. 5 — As flexas indicam a orientação espacial dos grupamentos cloroetila ligados a nitrogênio.



outra; poderá reagir mais com o núcleo proteína normal do que com a cancerosa ou vice-versa.

Esta é a nossa orientação para obtenção de novos compostos que são sintetizados no nosso Laboratório.

Os grupamentos cloroetila deverão ser postos em diversos ângulos na mesma molécula-base, experimentando-se então a ação contra a mitose de célula normal e cancerosa.

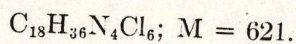
Com esta orientação estamos sintetizando produtos originais que estão

sendo experimentados e cujos resultados definitivos serão objeto de próximas publicações.

Os primeiros produtos obtidos tiveram como base a molécula do benzeno na qual já haviam 3 radicais OH — a floroglucina e o pirogalol. Nestes produtos foram condensados 2 e 3 radicais bis beta cloroetila ligado a nitrogênio.

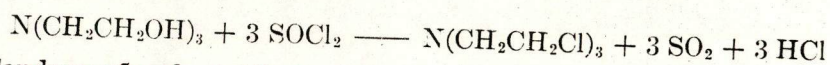
Por dificuldade material os primeiros produtos não foram feitos com radicais monocloroetila ligados a N como é teoricamente desejado.

Preparação nº 1.001: Tri- bis- ( $\beta$  cloroetil)-amina- $\beta$  etil -amina,

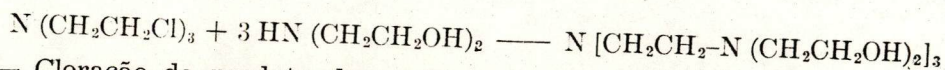


A síntese deste composto foi realizada em 3 fases:

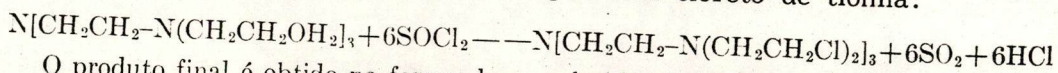
1ª — Preparação da tri-(beta-cloroetil)-amina por ação de cloreto de tionila sobre tri-etanolamina:



2ª — Condensação da tri(beta-cloroetil)-amina com 3 moléculas de dietanolamina:

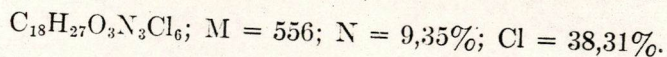


3ª — Cloração do produto da condensação com cloreto de tionila:



O produto final é obtido na forma do seu cloridrato com 4 moléculas de ácido clorídrico:  $C_{18}H_{36}N_4Cl_{10} \cdot 4 HCl$ ;  $M = 767$ ;  $N = 7,30\%$ ;  $Cl = 46,80\%$  total e  $27,77\%$  orgânico.

Preparação nº 1.002: 1,3,5,-trioxi-2,4,6-tri-beta-cloroetil-benzeno,



Por ação de bromo sobre floroglucinol obtem-se tribromo-floro-glucinol que é condensado a beta-cloro-etilamina:

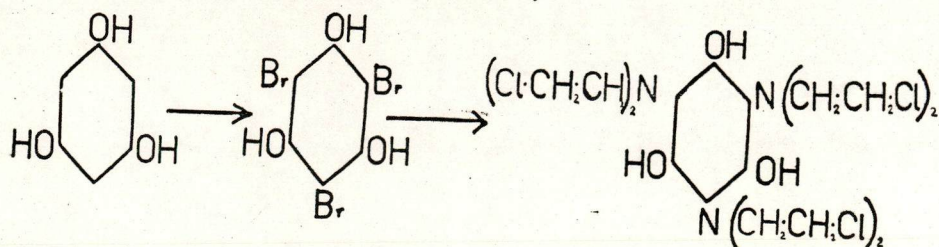


Fig. 6



Preparação nº 1.003: 1,2,3-tri-oxi- 4,6-di(beta-cloroetil-amino)-benzeno,

$C_{14}H_{20}O_3N_2Cl_4$ ; M = 405; N = 6,90% Cl = 35,0%.

Transforma-se o pirogalol (1,2,3,-trioxibenzeno) no seu dibromo-derivado que é condensado com a di-(beta-cloro-etil)amina):

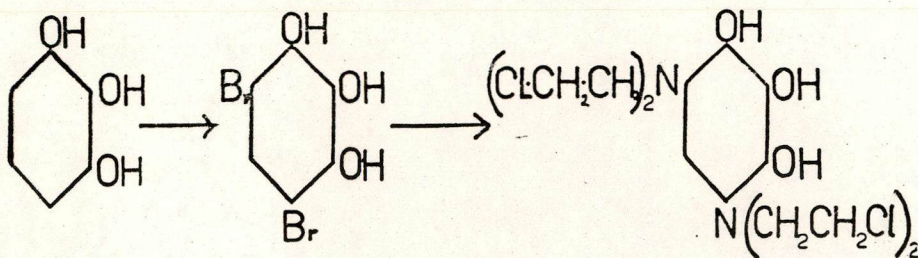


Fig. 7

#### S U M M A R Y

Mustard derivatives were obtained by synthesis.

In one basic molecule they change the position where was bound radical  $\beta\text{-Cl-CH}_2\text{-CH}_2$  — Doing that they expect to obtain modification: of the antimitotic and of specific activity.