

# Síntese e atividade citotóxica de compostos tiazolidínicos substituídos

Hannah Paloma dos Santos Aires<sup>1\*</sup> (IC), Ivanildo Manguera da Silva<sup>2</sup> (PG), Maria do Desterro Rodrigues<sup>3</sup> (TC,) Silene Carneiro do Nascimento<sup>3</sup>(PQ), Julianna Ferreira Cavalcanti de Albuquerque<sup>3</sup> (PQ) [Julianna@ufpe.br](mailto:Julianna@ufpe.br)

<sup>1</sup>Departamento de Engenharia Química da UFPE, <sup>2</sup>Departamento de Farmácia da UFPE, <sup>3</sup>Departamento de Antibióticos da UFPE.

Palavras Chave: Tiazolidinadiona, Tiazolidinona, Derivados benzilidênicos, Atividade citotóxica

## Introdução

Derivados tiazolidínicos são compostos responsáveis por vários medicamentos existentes no comércio destacando-se as atividades hipoglicemiantes, antimicrobianas, antitumorais entre outras<sup>1</sup>. Estes compostos vêm sendo estudados por diversos pesquisadores em várias partes do mundo, devido a essas notáveis propriedades farmacológicas<sup>1,2</sup>. Atividades Biológicas importantes destacam-se a cada ano com novas pesquisas com a finalidade de descobrir outros fármacos mais eficientes contra males diferentes que acometem a população mundial. Desse modo, novas substâncias estão sendo sintetizadas e testadas contra outras doenças. Os derivados tiazolidínicos e seus análogos estruturais, substituídos nas diversas posições do anel heterocíclico, são moléculas potencialmente ativas que despertam interesses às indústrias farmacêuticas mundiais. Dois novos compostos foram sintetizados com a finalidade de determinar a atividade citotóxica *in vitro* frente a duas linhagens celulares, células HEP-2 (derivadas de carcinoma epidermóide de laringe), células NCI-H292, (derivadas de carcinoma mucoepidermóide de pulmão).

## Resultados e Discussão

Os novos compostos 3-(3-clorobenzil)-5-(3-bromobenzilideno-tiazolidina-2,4-diona (Ju-235) e 3-(3-clorobenzil)-5-(3-clorobenzilideno-tiazolidina-2,4-diona (Ju-236) foram obtidos através da síntese de um composto 3-(3-Clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona (Ju-234) com 3-bromobenzaldeído e 2-clorobenzaldeído respectivamente, usando etanol e piperidina em refluxo. A purificação foi realizada por lavagens com água e recristalizações. Os resultados físico-químicos estão apresentados na tabela 1. A estrutura química foi comprovada através de métodos físicos de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN<sup>1</sup>H), Infravermelho e Massas.

Tabela 1: Constantes físico-química dos compostos

Composto	PF.	Rf	Sistema	Rd. (%)
Ju-235	162 <sup>o</sup> -163 <sup>o</sup> C	0,50	Hex/CHCl <sub>3</sub> (0.67:0.33)	26%
Ju-236	136 <sup>o</sup> -138 <sup>o</sup> C	0,52	Hex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.67:0.33)	56%

A atividade citotóxica foi realizada nas linhagens NCI-H192 (obtidas de carcinoma mucoepidermóide

de pulmão) e HEP-2 (derivadas de carcinoma epidermóide de laringe).

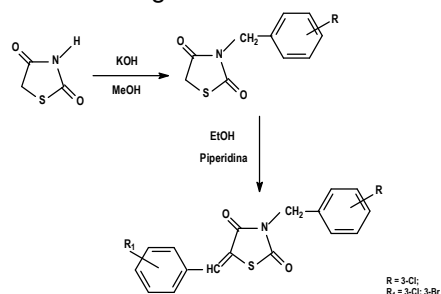


Fig. 1: Esquema de síntese dos compostos

Uma suspensão 10<sup>5</sup> células/mL foi distribuída em placas de cultura com 96 poços e foram incubadas a 37°C em estufa, com atmosfera úmida, enriquecida com 5% de CO<sub>2</sub>. Após 24h foi adicionado aos derivados tiazolidínicos (10, 5, 2,5 e 1,25µg/mL) das substâncias em estudo. Após 72h foi adicionada às placas 25µL de MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-brometo de difeniltetrazólio. As placas foram mantidas por 2h em estufa, em seguida foi adicionado 100 µl de DMSO a cada poço para dissolução dos cristais Formazan. O resultado da Cl<sub>50</sub>, mostrou ser maior que 10µg/mL nas linhagens utilizadas para os compostos, avaliados. Os compostos são considerados ativos quando a Cl<sub>50</sub> é igual ou superior a 30µ/mL<sup>3</sup>. Os compostos apresentaram a Cl<sub>50</sub> na faixa de 10µg/mL, com uma leve diferença entre os dois derivados. Os resultados dos compostos testados estavam muito abaixo do protocolo exigido<sup>4</sup>.

## Conclusões

Os derivados sintetizados não apresentaram citotoxicidade para as linhagens testadas, HEP-2 e células NCI-H292, Os rendimentos compostos testados foram considerados baixo para Ju-235 e bom para Ju-236.

## Agradecimentos

Ao laboratório de Cancerologia Experimental do Departamento de Antibióticos da UFPE.

<sup>1</sup>Gouveia, F. L., Oliveira, R. M. B., Oliveira, T. B., Silva, I. M., Nascimento, S. C., Sena, K. X. F. R., Albuquerque, J. F. C. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2009**, 44, 5, 2038-2043.

<sup>2</sup>Vicini, P. Geronikaki, A., Anastasia, Incerti, M. Zani, F. *Bioorg. Med.*

**1992**, 153 (1-2), 265-267

<sup>3</sup>Ferrari, M.; Fornasiero, M.C.; Isetta, A.M. *J. Immunology Methods*. **1972**, 3, 1-103.