

# Síntese e avaliação da atividade antitumoral de $\beta$ -carbolinas contendo o grupo carboidrazida-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno) na posição-3

Valéria A. Barbosa<sup>1</sup>(PG), Camila M. Kisukuri<sup>1</sup>(IC), Manuela P. Panice<sup>1</sup>(PG), Franciele C. Savariz<sup>1</sup>(PG), Emerson Meyer<sup>1</sup>(PQ), Mary A. Foglio<sup>2</sup>(PQ), João E. Carvalho<sup>2</sup>(PQ), Maria Helena Sarragiotto<sup>1</sup>(PQ)\*  
[mhsarragiotto@uem.br](mailto:mhsarragiotto@uem.br)

1. Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá - PR.

2. CPQBA/UNICAMP, CP 6171, 13081-970, Campinas - SP.

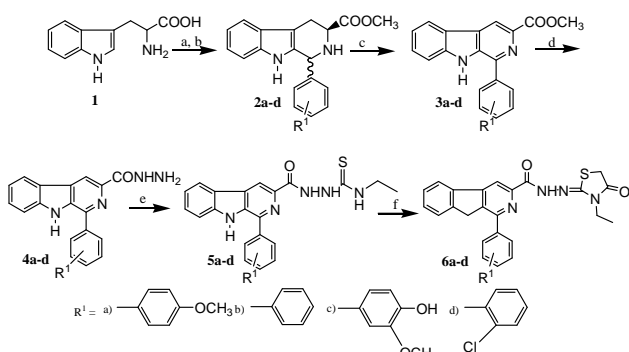
PalavrasChave:  $\beta$ -carbolina, síntese, tiazolidinona, atividade antitumoral

## Introdução

Trabalhos anteriores realizado por nosso grupo de pesquisa mostraram que compostos  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo carboidrazida-tiazolidinona na posição-3 apresentam potente atividade antitumoral<sup>1</sup>. Dados da literatura mostraram a presença de substituintes no N do anel tiazolidinil tem influência sobre a atividade biológica<sup>2</sup>. Diante desses dados e com o intuito de se obter compostos  $\beta$ -carbolínicos mais ativos, realizou-se, nesse trabalho, a síntese e a avaliação da atividade antitumoral de compostos  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo carboidrazida-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno) na posição-3.

## Resultados e Discussão

A rota para a síntese dos derivados contendo o anel N-etil-tiazolidinona **6a-d** está ilustrada no **Esquema 1**. As carboidrazidas **4a-d** foram preparadas segundo procedimentos descritos na literatura<sup>2</sup>. A reação de **4a-d** com etilisotiocianato forneceu as etil-tiossemicarbazidas **5a-d** que após a reação com bromo acetato de etila, na presença de acetato de sódio e hidróxido de potássio em etanol, resultou nos derivados  $\beta$ -carbolínicos **6a-d**.



**Condições:** a) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo, 48hs; b) Aldeído (R<sub>1</sub>COH), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, t. amb., 48hs; c) S/xileno, refluxo, 48hs; d) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, EtOH, refluxo, 48hs; e) SCNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, EtOH, refluxo, 24hs; f) bromoacetato de etila, AcONa, KOH, EtOH, refluxo, 24hs.

**Esquema 1.** Síntese dos derivados (**6a-d**).

As estruturas dos compostos foram confirmadas pelos dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C/DEPT. A formação do grupo carboidrazida-N-etil-tiazolidinona nos compostos **6a-d** foi evidenciada

pela presença dos sinais na faixa de  $\delta_H$  3,92 – 4,13 e em  $\delta_C$  37,6 – 38,9 referentes aos hidrogênios e carbonos do grupo metilênico do anel tiazolidínico, respectivamente. Foi observado também um tripleto  $\delta_H$  1,22 – 1,33 e um quarteto em  $\delta_H$  3,78 – 3,93 e  $\delta_C$  29,4 – 33,5 e  $\delta_C$  12,1 – 12,4, respectivamente, referente ao grupo N-etil do anel tiazolidínico.

A atividade antitumoral dos derivados sintetizados (**6a-d**) foi realizada em culturas de oito células tumorais humana de glioma (U251) melanoma (UACC-62), mama (MCF7), ovário resistente (NCI/ADR), pulmão (NCI-460), próstata (PCO-3), ovário (OVCAR), colon (HT29) e uma linhagem de célula de rim de macaco verde (Vero).

Os valores do ensaio *in vitro* para a atividade antitumoral dos compostos sintetizados podem ser observados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Atividade Antitumoral dos derivados **6a-d**

	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>	<b>6d</b>
<b>U251</b>	1,95	0,46	0,70	0,74
<b>UACC</b>	7,05	88,03	64,12	1,89
<b>MCF7</b>	6,52	17,21	1,66	6,84
<b>NCI-ADR/Res</b>	12,16	8,89	100	0,25
<b>NCI-H460</b>	8,56	100	72,04	4,12
<b>PC-3</b>	1,32	100	2,55	2,69
<b>OVCAR</b>	6,52	100	3,76	3,97
<b>HT-29</b>	9,62	100	100	88,87
<b>VERO</b>	12,19	64,51	0,70	0,23

## Conclusões

Neste trabalho foi realizada a síntese de novos derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo grupo carboidrazida-3-etil-tiazolidinona **6a-d** na posição-3. Todos os derivados apresentaram potente atividade frente a células tumorais de glioma com valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 0,46 – 1,95  $\mu$ M. O composto **6b** apresentou baixa toxicidade, sendo 140 vezes menos tóxico para células normais que para células tumorais de glioma. O composto **6d**, foi o mais ativo frente as de células tumorais de ovário resistente com valor de IC<sub>50</sub> de 0,25  $\mu$ M.

## Agradecimentos

DQI/UEM, CAPES, CNPq e Fundação Araucária.

<sup>1</sup>Panice, M. R.; et al. XVIII Encontro de Química da região Sul (SBQ sul), 2010.

<sup>2</sup>Kavitha, C. V.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 2290.