

Síntese e atividade frente a células tumorais humanas de derivados β -carbolínicos contendo o grupo N^3 -fenil-4-tiazolidinona na posição-3

Valéria A. Barbosa¹ (PG), Manuela R. Panice¹ (PG), Mary A. Foglio² (PQ), João E. Carvalho² (PQ), Ana Lucia T. G. Ruiz² (PQ), Emerson Meyer¹ (PQ), Maria Helena Sarragiotto¹ (PQ)* 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.

Palavras Chave: β -carbolina, síntese, tiazolidinona, atividade antitumoral.

Introdução

O câncer é a doença que continua sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo. Devido a necessidade do desenvolvimento de novos compostos quimioterápicos para o tratamento dessa doença, nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido a síntese e avaliação de atividades biológicas de compostos com modificações estruturais no esqueleto β -carbolínico. Nossos estudos demonstraram que a introdução de heterocíclis apropriados na posição-3 do anel β -carbolínico resulta em compostos com potente atividade antitumoral¹.

Além disso, relatos da literatura têm demonstrado que substituintes em diferentes posições no esqueleto β -carbolínico, bem como no nitrogênio do núcleo tiazolidinona exercem influência sobre as atividades biológicas^{2, 3}.

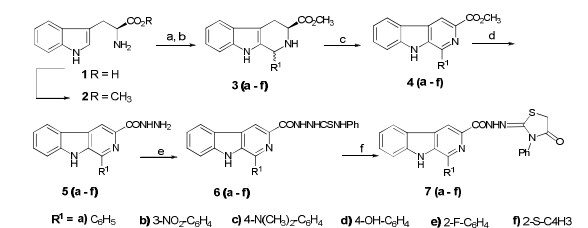
Dessa forma e com o intuito de se obter compostos mais ativos foi realizada, no presente trabalho, a síntese e a avaliação da atividade antitumoral de uma série de derivados contendo o heterociclo N^3 -fenil-4-tiazolidinona acoplado à posição-3 do esqueleto β -carbolínico.

pela reação de oxidação de **3(a-g)** seguido do tratamento com hidrazina hidratada. Para a síntese dos compostos desejados **7(a-g)**, os derivados tiossemicarbazidas N -fenilssubstituído **6(a-f)** foram obtidos pela reação de **5(a-g)** com fenilisotiociano em etanol seguido da condensação com bromoacetato de etila na presença de acetato de sódio e hidróxido de potássio. Os compostos obtidos foram caracterizados com bases em seus dados espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C.

A atividade dos compostos sintetizados foi avaliada frente a oito culturas de células tumorais humanas de glioma (U251), mama (MCF7), Mama resistente (NCI/ADR), Rim (786-0), Pulmão (NCI-460), ovário (OVCAR), Colo (HT29), Leucemia (K-562) e uma linhagem de célula de rim de macaco verde (Vero). A introdução de um anel aromático ao núcleo tiazolidínico forneceu compostos com potente atividade/seletividade com valores de GI₅₀ de 0,20 e 0,12 μ M frente às células de leucemia para os derivados **7a** e **7d**, respectivamente e o derivado **7f** foi inativo para todas as células tumorais testadas exceto para leucemia (GI₅₀ 0,40 μ M) o que lhe conferiu uma potente seletividade para essa linhagem de célula. O derivado **7b** apresentou potente atividade frente às células tumorais de Mama resistente e ovário com valores de GI₅₀ de 0,19 e 0,83 μ M, respectivamente.

Resultados e Discussão

A rota sintética empregada para a síntese dos derivados **7(a-f)** está apresentada no **Esquema 1**.



Condições: a) CH₃OH, H₂SO₄, refluxo 48 h; b) aldeído R¹CHO, CH₂Cl₂, TFA; c) S/xileno, refluxo; d) NHNH₂·H₂O, EtOH, refluxo, 72h; e) PhNCS, EtOH, refluxo 48 h; f) BrCH₂CO₂C₂H₅, AcONa, KOH, EtOH, refluxo 48 h.

Esquema 1. Rota sintética para os derivados **7(a-f)**

Para a obtenção dos compostos desejados utilizou-se como material de partida o L-triptofano (**1**) comercial que foi esterificado e em seguida condensado via reação de Pictet Spengler com diferentes aldeídos aromáticos para a formação das tetraidro- β -carbolinas **3(a-f)**. Os intermediários 3-carboidrazida- β -carbolinas **5(a-g)** foram preparados

Conclusões

Neste trabalho realizou-se a síntese e a avaliação da atividade antitumoral de derivados β -carbolínicos contendo o grupo N -fenil-4-tiazolidinona. Os compostos sintetizados mostraram uma alta seletividade para a atividade antitumoral.

Agradecimentos

DQI-UEM, CAPES, CNPq, Fundação Araucária

¹ Savariz, F. C.; Formagio, A. S. N.; Barbosa, V. A.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Duarte, M. C. T.; Dias Filho, B. P.; Sarragiotto, M. H.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, vol. 21, 288.

² Barbosa, V. A.; Formagio, A. S. N.; Savariz, F. C.; Foglio, M. A.; Spindola, H. M.; Carvalho, J. E.; Meyer, E.; Sarragiotto, M. H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 6400.

³ Liesen, A. P.; Aquino, T. M.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, J.; *Quim. Nova* **2008**, vol. 31, 369.