

SÍNTESE E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS CICLOPENTA[*B*]INDÓLICOS

ANA BEATRIZ S. VELLOSA¹, DANIELA CRISTINA FERNANDES², FERNANDO ANTÔNIO SANTOS COELHO³.

¹ Graduando em Licenciatura em Química, Bolsista PIBIFSP, IFSP, Câmpus Matão, biatriz.sv@hotmail.com.

² Doutora em Química, Orientadora, IFSP, Campus Matão, daniaraf@ifsp.edu.br.

³ Doutor em Química, Professor colaborador, UNICAMP, Campinas, coelho@iqm.unicamp.br

Área de conhecimento (Tabela CNPq): 1.06.01.02-3

Apresentado no
8º Congresso de Inovação, Ciência e Tecnologia do IFSP
06 a 09 de novembro de 2017 - Cubatão-SP, Brasil

RESUMO: Câncer é um conjunto de doenças que se caracterizam por uma reprodução celular descontrolada com crescimento e migração de células tumorais para outros órgãos do corpo. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a estimativa para o Brasil, no ano de 2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer, indicando a urgente necessidade de novos fármacos anticancerígenos. Baseado em uma metodologia simples, este trabalho visa realizar a síntese em maior escala do derivado ciclopenta[*b*]indol (**1**), potente candidato a fármaco anticancerígeno. Duas etapas para a preparação de **1** foram concluídas com sucesso, sendo a primeira obtida via reação de Morita-Baylis Hillman (MBH) e a segunda via oxidação com ácido 2-iodóxi-benzoico (IBX). A caracterização das substâncias foi realizada comparando-se os fatores de retenção dos padrões e as amostras obtidas por meio da cromatografia em camada delgada e HPLC e por meio dos espectros no infravermelho (IV).

PALAVRAS-CHAVE: Síntese Orgânica; Ciclopenta[*b*]indol; Câncer; Cromatografia.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF CYCLOPENTA[*B*]INDOLIC DERIVATIVES

ABSTRACT: Cancer is a set of diseases that are characterized by uncontrolled cell reproduction with growth and migration of tumor cells to other organs of the body. According to the National Cancer Institute (INCA) the estimate for Brazil, in 2017, indicates the occurrence of about 600 thousand new cases of cancer, indicating the urgent need for new anticancer drugs. Based on a simple methodology, this work aims to carry out the synthesis on a larger scale of cyclopenta[*b*]indole derivative (**1**), a potent anticancer drug candidate. Two steps for the preparation of **1** were successfully completed, the first one being obtained via the Morita-Baylis Hillman (MBH) reaction and the second via oxidation with 2-iodoxy-benzoic acid (IBX). The characterization of the substances was performed by comparing the retention factors of the standards and the samples obtained by means of thin layer chromatography and HPLC and by the infrared (IR) spectra.

KEYWORDS: Organic Synthesis; Cyclopenta[*b*]indole; Cancer; Chromatography.

INTRODUÇÃO

Câncer é um conjunto de doenças que se caracterizam por uma reprodução celular descontrolada, podendo esta neoplasia ser benigna (inofensiva) ou maligna (proliferação e migração celular) (SAHA, 2013). Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2014) em 2012 o câncer foi responsável por 8,2 milhões de mortes e, estima-se que esse número aumente em cerca de 70% até 2030.

A classe dos derivados ciclopenta[*b*]indóis mostrou-se bastante promissora na inibição da polimerização da tubulina (proteína responsável pela formação de microtúbulos, transporte intracelular e divisão celular), além de mostrar interessante inibição da migração celular e baixa toxicidade (KAVALLARIS, 2010; SANTOS, 2016). Um especial destaque se deu para o derivado indólico **1** (**Figura 1**), que apresentou valor de inibição próximo a colchicina, substância padrão nos ensaios biológicos. Acerca destes resultados, muitos estudos ainda são necessários para completa elucidação bioquímica desta substância no sítio de ação da tubulina, além da realização de ensaios biológicos e toxicológicos complementares.

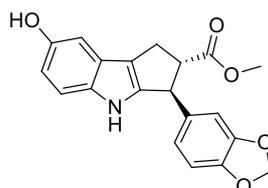
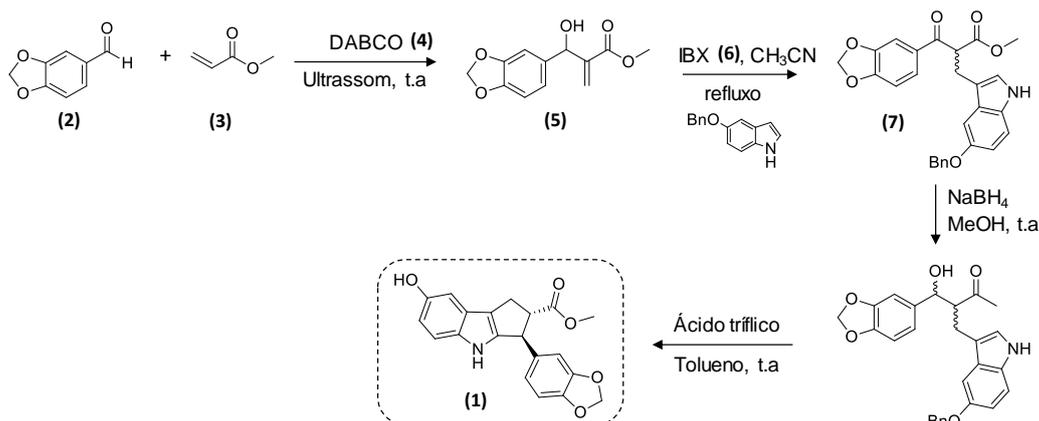


FIGURA 1. Estrutura química do derivado indólico **1**.

Assim sendo, o objetivo deste trabalho é a síntese em maior escala de **1**, com o intuito de dar prosseguimento nos ensaios e auxiliar na finalização da proposta de se obter novos agentes terapêuticos ao combate ao câncer por meio de rotas sintéticas simples e eficazes.

MATERIAL E MÉTODOS

O ciclopenta[*b*]indol **1** será sintetizado utilizando a estratégia mostrada no **Esquema 1**. O produto é uma mistura racêmica com majoritariamente um único diastereoisômero em *anti*, sendo essa configuração importante na interação com o alvo biológico tubulina. Neste trabalho foram realizadas as duas primeiras etapas da rota sintética mostrada abaixo. Os produtos foram devidamente caracterizados por meio da cromatografia em camada delgada, HPLC e análise dos espectros no infravermelho (IV).



ESQUEMA 1. Rota sintética para a síntese do ciclopenta[*b*]indol **1**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A formação dos produtos foi investigada por meio da cromatografia delgada comparativa. Na **Figura 2**, nota-se claramente a formação de um produto mais polar tanto na 1ª etapa da reação (**Figura 2A**) como na 2ª etapa (**Figura 2B**). Esta formação foi comprovada pela comparação entre o Fator de Retenção (Rf) do produto obtido e o padrão já obtido em estudos anteriores (compostos

puros). A análise dos cromatogramas no HPLC e dos espectros no infravermelho (IV) estão em andamento.

O mecanismo comumente aceito para a primeira etapa de reação (Reação de MBH) ocorre via uma adição de Michael do catalisador DABCO (4) ao sistema α,β insaturado do acrilato de metila (3). A condensação aldólica entre o produto formado e o aldeído (2) leva a um alcóxido, que sofre uma transferência de próton para a formação de 5 (Figura 3B).

Já para a síntese do composto 7, o agente oxidante é o ácido 2-iodóxi-benzóico (6) (IBX) em que o ataque do oxigênio de 5 sobre o iodo hipervalente em 6, faz com que ocorra a oxidação fenólica para uma cetona, representada pelo composto 7, provavelmente passando pela formação de um complexo entre o reagente de iodo e a hidroxila fenólica. A adição do indol se dá via reação de Michel (Figura 3A).

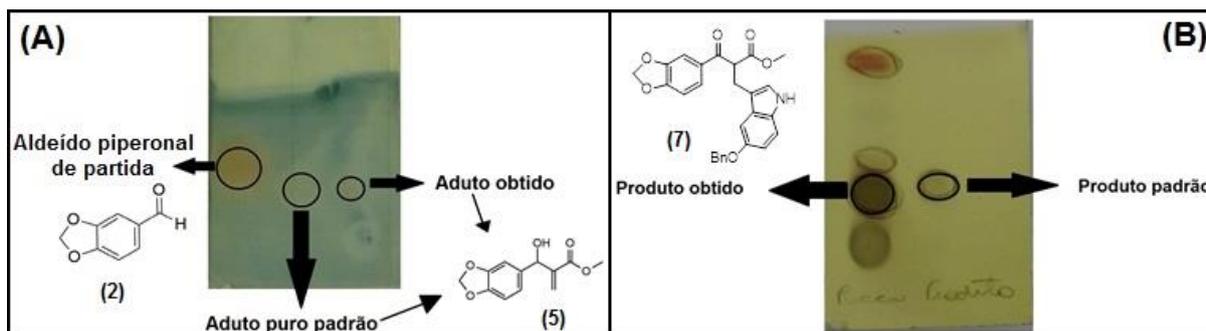


FIGURA 2. Cromatoplaça mostrando a formação e pureza dos compostos 5 e 7.

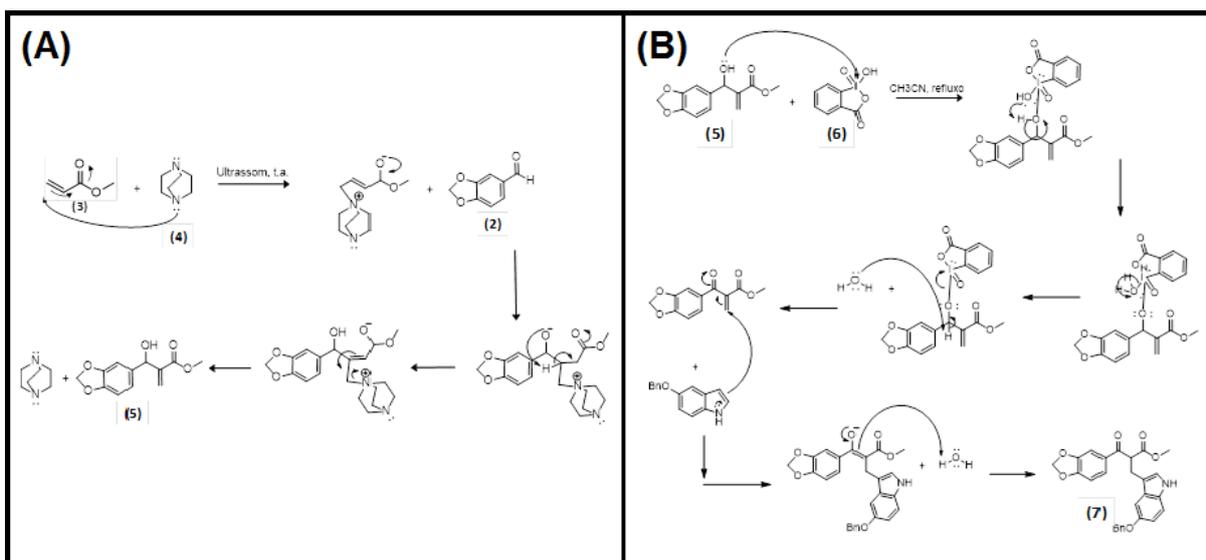


FIGURA 3. Mecanismo de reação para a formação de 5 e 7.

CONCLUSÕES

Nesse trabalho mostra-se as duas primeiras etapas da reação no Esquema 1 e o estudo mecanístico para a formação dos produtos obtidos. As próximas etapas estão sendo realizadas para a síntese de 1, bem como a identificação e determinação da pureza por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV e RMN. Ao final, tal substância será submetida aos ensaios biológicos e toxicológicos na busca de um novo protótipo para a terapia do câncer.

REFERÊNCIAS

KAVALLARIS, M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, p. 194-204, 2010.

SAHA, S. K. et al. Molecular approaches towards development of purified natural products and their structurally known derivatives as efficient anti-cancer drugs: Current trends. **European Journal of Pharmacology**, v. 714, p. 239-248, 2013.

SANTOS, M. S. et al, Diastereoselective Synthesis of Biologically Active Cyclopenta[b]indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 15, p. 6626-39, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Cancer**. Geneva, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/cancer/en/>>. Acesso em: 17 out. 2016.