

Ciclopenta[b]indois: Resolução Enantiomérica na busca de candidatos mais potentes para Atividade Antitumoral

*Daniara Cr. Fernandes¹ (PG), Ricardo Nascimento dos Santos² (PG), Wanessa F. Altei (PG), Manoel T. R. Júnior¹ (PQ), Adriano D. Andricopulo² (PQ) e Fernando Coelho¹ (PQ).

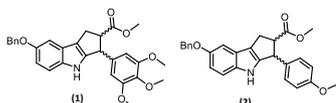
daniara.fernandes@iqm.unicamp.br

1- Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química/ UNICAMP, Caixa Postal 6154, 13084-970, Campinas-SP, Brasil. 2- Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 13560-970, São Carlos-SP, Brasil.

Palavras Chave: ciclopenta[b]indol, resolução, tubulina.

Introdução

A quiralidade molecular é um fenômeno que pervaga na natureza, estando presente na maioria dos processos biológicos naturais. Durante os últimos anos, o avanço na tecnologia quiral passou a priorizar a identificação das diferenças na interação com as macromoléculas biológicas, sobretudo após a tragédia ocorrida com a talidomida¹. Enantiômeros puros podem ser obtidos por síntese assimétrica ou resolução racêmica, sendo a última metodologia muito utilizada na indústria farmacêutica por se obter ambos os compostos, fato essencial para testes biológicos. Tendo em vista os resultados alcançados em trabalhos anteriores com o descobrimento de uma nova classe de inibidores de tubulina, o objetivo deste trabalho foi a obtenção dos ciclopenta[b]indólicos **1** e **2** opticamente puros, por meio da resolução com uma amina quiral.



Resultados e Discussão

Os ciclopenta[b]indois **1** e **2** foram identificados com considerável capacidade de modular a polimerização de tubulina em ensaios *in vitro* (a), em ensaios de migração (*wound healing*) em células MDA-MB-231 (adenocarcinoma mamário humano) (b) e na organização dos microtúbulos através do ensaio de imunofluorescência (c).

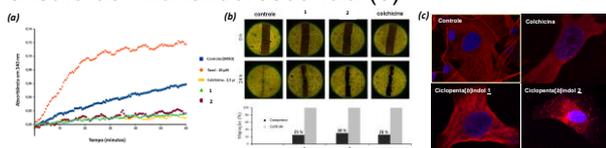
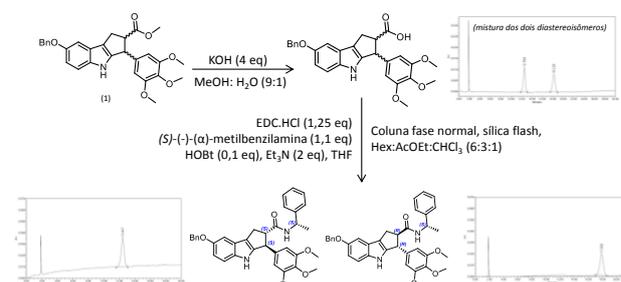


Figura 1. Efeito dos ciclopenta[b]indois **1** e **2** na inibição da proteína tubulina.

Esses compostos são sintetizados utilizando adutos de Morita-Baylis-Hillman, IBX e ácido tríflico. O produto é uma mistura racêmica com majoritariamente um único diastereoisômero em *anti*. A identificação do mecanismo molecular dos compostos com o sítio da colchicina por meio da competição com colchicina fluorescente permitiu um 37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

estudo computacional mais aprofundado em relação às conformações e interações com o alvo. Os enantiômeros *RR* e *SS* foram analisados por docagem utilizando o programa GOLD 5.1 (PDB 1SA0). Os valores sugeriram que o enantiômero *SS* tem uma maior contribuição na atividade observada. Isso nos levou a propor o isolamento das duas substâncias quirais por resolução com uma amina opticamente pura². Os derivados diastereoisoméricos formados foram então separados por métodos convencionais de cromatografia (coluna de fase normal, sílica flash, Hex:AcOEt:CHCl₃ (6:3:1)). (Esquema 1).



Esquema 1. Condições utilizadas para resolução da mistura racêmica do ciclopenta[b]indol **1**.

As amidas sintetizadas foram submetidas à hidrólise com HCl:H₂O e em seguida a uma reação de esterificação com MeOH para obtenção dos produtos ativos originais enantiomericamente puros.

Conclusões

A resolução dos enantiômeros via formação de diastereoisômero é uma metodologia clássica e foi adequada para misturas racêmicas complexas. Os compostos opticamente puros serão submetidos aos ensaios bioquímicos e biológicos previamente testados com a mistura racêmica.

Agradecimentos

À Fapesp e ao CNPq pelo apoio financeiro.

¹Wenda, C., Rajendran A., Journal of Chromatography A, **2009**, 1216, 8750.

²Imamura, P. M., Química Nova, **2012**, 35, 8, 1680.