

Síntese de oxindóis portadores do grupo ferroceno com potencial atividade anti-câncer

Bárbara Vasconcellos (IC)¹, Lígia Marcondes (IC)², Núbia M. Ribeiro (PQ)¹, Marcos Dias Pereira (PQ)², Angelo C. Pinto (PQ)¹, Maria D. Vargas (PQ)³

¹ Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ

email: nubia@iq.ufrj.br

² Depto de Bioquímica - Instituto de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ

email: marcosdp@iq.ufrj.br

³ Instituto de Química – Universidade Federal Fluminense

Palavras Chave: ferroceno, câncer, oxindol

Introdução

O câncer mata cerca de 6,0 milhões de pessoas por ano, sendo a terceira causa de óbitos no mundo¹.

O desenvolvimento de resistência a drogas representa um desafio no tratamento quimioterápico do câncer e doenças microbianas. Nos últimos anos, vários compostos da classe dos oxindóis estão em avaliação clínica contra alguns tipos de câncer².

O principal alvo molecular dos oxindóis são as Proteínas Tirosina Quinase (PTKs), componentes críticos de sinalização que controla a proliferação e a diferenciação celular. Dessa forma inibidores seletivos de PTKs são considerados de alto valor terapêutico³. Assim como os oxindóis, o grupo ferroceno foi incorporado à estrutura de vários compostos com atividade biológica.

O objetivo deste trabalho foi, portanto, sintetizar oxindóis portadores do grupo ferroceno, oferecendo compostos-modelo para estudos químico farmacológicos.

Resultados e Discussão

Inicialmente, foi otimizada as condições reacionais para a síntese dos oxindóis a partir de isatinas. A próxima etapa do trabalho foi proceder as reações de condensação.

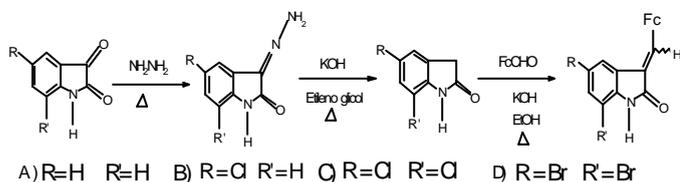


Figura 1. Rota sintética utilizada

Tabela 1: Resultado das reações de redução

Oxindóis	Tempo	Rendimento
A	1 hora	80%
B	2 horas	75%
C	2 horas	75%
D	2 horas	75%

Tabela 2. Resultado das reações de condensação

Prod. Cond.	Tempo	Rendimento
A	20 minutos	89%
B	2 horas	60%
C	2 horas	60%
D	2 horas	70%

Após a síntese dos oxindóis, foi determinada a atividade biológica destes novos compostos através da técnica de “replica plate”. Para isto foi utilizado, como modelo de estudo, células da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta técnica baseia-se na visualização do crescimento celular das células de levedura em meio de cultura rico YPD 2% (glicose 2%, peptona 2%, extrato de levedura 1% e Agar 2%) acrescido com diferentes concentrações da droga (25, 50, 75, 100, 300µg/mL).

Após 24h de acompanhamento foi observado que todos os compostos sintetizados, com destaque para o produto A, apresentaram capacidade de inibir o crescimento celular. Aliado a este resultado foi observado ainda que estes compostos apresentaram um elevado poder de inibição do crescimento de células deficientes na síntese da enzima Cu/Zn-superoxido dismutase, o que sugere que possam estar envolvidos com a produção do radical superóxido (O₂[•]).

Conclusões

- As reações de condensação foram realizadas com sucesso.
- Combinando as propriedades farmacológicas do ferroceno com as dos oxindóis, foram sintetizados compostos com possível potencial para atividade anti-câncer.

Agradecimentos

A CNPq pelo apoio financeiro.

¹ [http:// www.inca.org.br](http://www.inca.org.br)

² Knockaert, M. e cols Trends Pharmacol. Sci **23**, 417-25 (2002)

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³ Mohammadi, M., G. et al., *Science*, 1997, 276,0955-
-959