

NOWE SIARKOWE POCHODNE BETULINY, SYNTEZA I WSTĘPNE BADANIA AKTYWNOŚCI ANTYPROLIFERACYJNEJ *IN VITRO*



Elwira Chrobak¹, Marta Świtalska², Joanna Wietrzyk², Ewa Bębenek¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

²Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław
echrobak@sum.edu.pl

Wprowadzenie

Betulina i kwas α -liponowy to naturalnie występujące substancje charakteryzujące się szerokim spektrum działania biologicznego [1-3]. Łączenie różnych jednostek fitochemicznych z innymi układami posiadającymi potencjał biologiczny jest często stosowaną metodą otrzymywania nowych związków, często o wyższej aktywności biologicznej lub nowym kierunku działania [4-5]. Przeprowadzone badania dotyczyły otrzymywania liponianowych pochodnych betuliny metodą Steglicha. Dla nowych związków wykonano charakterystykę parametrów fizykochemicznych i ocenę potencjalnej aktywności biologicznej. W tym celu wykorzystano metody eksperymentalne oraz *in silico*.

Lipofilowość

Eksperymentalne wartości lipofilowości $\log P_{TLC}$ dla betuliny **1**, kwasu α -liponowego **2** oraz pochodnych liponianowych **3-7** określono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz (RP-TLC) (Tabela 1).

Metody *in silico*

Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano dostępne on-line programy:

- parametry fizykochemiczne (SwissADME) (Tabela 1)
- teoretyczne wartości parametru lipofilowości (VCCLAB) (Rycina 1)
- do wyznaczenia prawdopodobnych kierunków aktywności biologicznej (Way2Drug) (Tabela 2).

Synteza

Uzyskanie związków docelowych wymagało wstępnej modyfikacji szkieletu triterpenoidowego betuliny w pozycjach C3, C28 i C30. Betulinę i jej acylowe pochodne poddano reakcji z kwasem α -liponowym metodą Steglicha, uzyskując odpowiednie α -liponiany **3-7** z bardzo dobrymi wydajnościami w zakresie 50-90%. Strukturę nowych pochodnych potwierdzono poprzez analizę metodami spektroskopowymi ¹H, ¹³C NMR oraz HRMS.

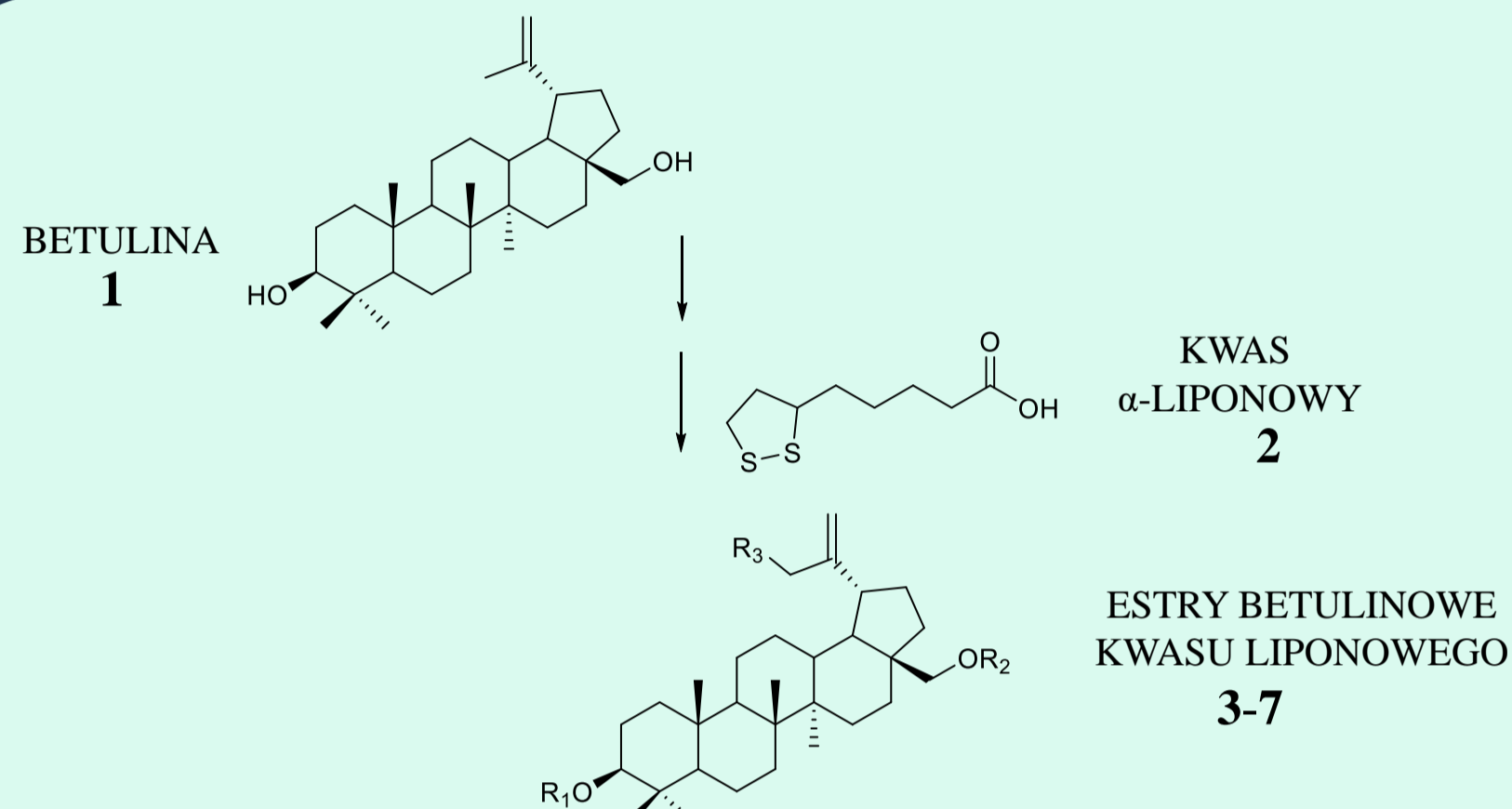


Tabela 1. Wybrane parametry fizykochemiczne lipofilowość eksperymentalna ($\log P_{TLC}$) i teoretyczna (MLOGP), masa cząsteczkowa (M), topologiczna powierzchnia polarna cząsteczki (TPSA), ilość miejsc o charakterze donorowym (nHD) oraz ilość miejsc o charakterze akceptorowym (nHA) dla wiązań wodorowych, liczba wiązań rotacyjnych (nROT) oraz prognoza lekopodobieństwa pochodnych liponianowych **3-7**.

	$\log P_{TLC}$	MLOGP	Parametry fizykochemiczne					Lekopodobieństwo	
			M [g/mol]	TPSA [Å ²]	nHD	nHA	nROT	Lipinski	Veber
3	7,66	7,43	631,03	97,13	1	3	9	Nie	Tak
4	8,12	7,18	731,10	129,50	0	6	14	Nie	Nie
5	8,29	7,43	631,03	97,13	1	3	9	Nie	Tak
6	9,28	7,43	673,06	103,20	0	4	11	Nie	Nie
7	9,34	7,68	673,06	103,20	0	4	11	Nie	Nie

Rycina 1. Teoretyczne i eksperymentalne ($\log P_{TLC}$) wartości lipofilowości wyznaczone dla związków **3-7**.

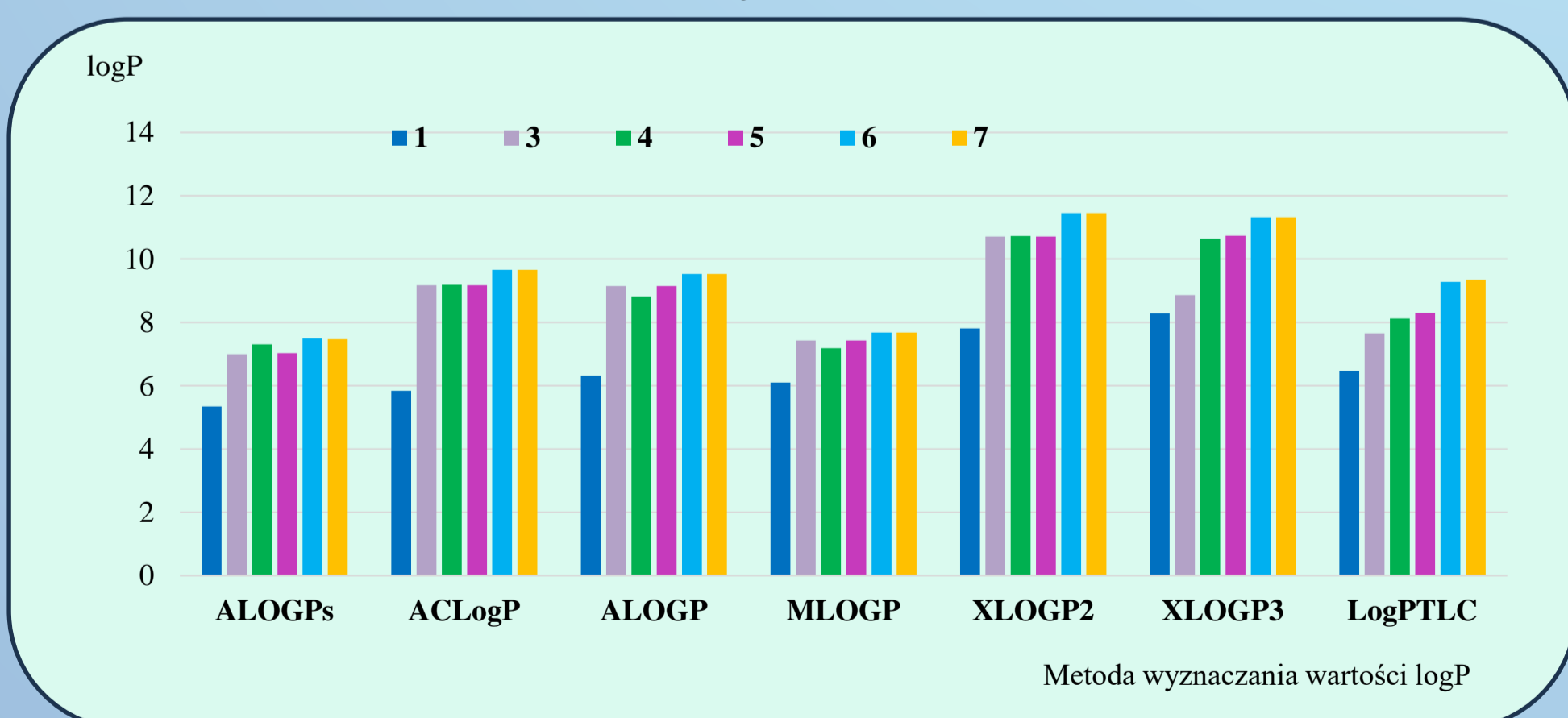


Tabela 3. Współczynniki korelacji (*r*) wyznaczone pomiędzy wartościami teoretycznymi i eksperymentalną wartością $\log P_{TLC}$ dla związków **3-7**.

	ALOGPs	ACLogP	ALOGP	MLOGP	XLOGP2	XLOGP3
$\log P_{TLC}$	0,833	0,814	0,811	0,828	0,861	0,854

Tabela 2. Prognozowane główne kierunki aktywności pochodnych liponianowych **3-7** ($P_a > 0,7$).

Działanie	3	4	5	6	7
Hepatoprotekcyjne	0,996	0,992	0,996	0,995	0,995
Przeciwzapalne	0,741	0,811	0,707	0,757	0,743
Przeciwnowotworowe	0,861	0,892	0,881	0,892	0,893
	czerniak 0,741	rak jelita grubego 0,767 czerniak 0,751 rak szyjki macicy 0,723	rak jelita grubego 0,719 czerniak 0,776	rak jelita grubego 0,743 czerniak 0,769 rak płuca 0,722	rak jelita grubego 0,753 czerniak 0,764 rak płuca 0,715

Aktywność antyproliferacyjna

Spośród prognozowanych kierunków działania wybrano aktywność przeciwnowotworową. Betulinę **1** i liponiany **3-7** testowano pod kątem działania antyproliferacyjnego przeciwko komórkom ludzkich linii nowotworowych takich jak białaczka (MV4-11), rak płuca (A549), rak piersi (MCF-7), gruczolakorak prostaty PC-3, rak jelita grubego HCT116, rak trzustki MiaPaca-2 i czerniak Hs294T. Badane związki nie wykazały aktywności w stosunku do linii MCF-7, A549 oraz MiaPaca-2. Działanie na pozostałe linie komórkowe przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Aktywność antyproliferacyjna IC_{50} [μ g/ml] betuliny **1** oraz pochodnych liponianowych **3-7** na komórki ludzkich linii nowotworowych i cytotoksyczność wobec linii prawidłowych komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego (MCF-10A).

	MV4-11	PC-3	HCT116	MCF-10A
1	14,5±5,7	22,8±4,4	16,7±3,3	43,6±0,4
3	>100	70,7±3,5	>100	>100
4	43,8±17,0	>100	>100	>100
5	48,3±13,4	48,4±7,7	25,1±7,2	>100
6	25,5±8,9	>100	>100	>100
7	>100	>100	>100	>100

LITERATURA

- [1] Adepoju, F.O. et al. *Biomolecules* **2023**, *13*, 1105.
[2] Salehi, B. et al. *Biomolecules* **2019**, *9*, 356.

- [3] Tibullo, D. et al. *Inflamm. Res.* **2017**, *66*, 947-959.
[4] Xiong, J. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6451-69.
[5] Arifian, H. et al. *Molecules* **2022**, *27*, 7631.