

Synteza, struktura i aktywność biologiczna nowych sulfonamidowych pochodnych ftalazynonu oraz ich kompleksów miedzi(II)



Jakub Kokoszka¹, Margot de Belie¹, Łukasz Balewski¹, Małgorzata Szczesio², Andrzej Olczak², Justyna Stefanowicz-Hajduk³, Anita Kornicka¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk,

²Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Politechnika Łódzka, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź,

³Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

www.gumed.edu.pl

e-mail: kokjaks@gumed.edu.pl

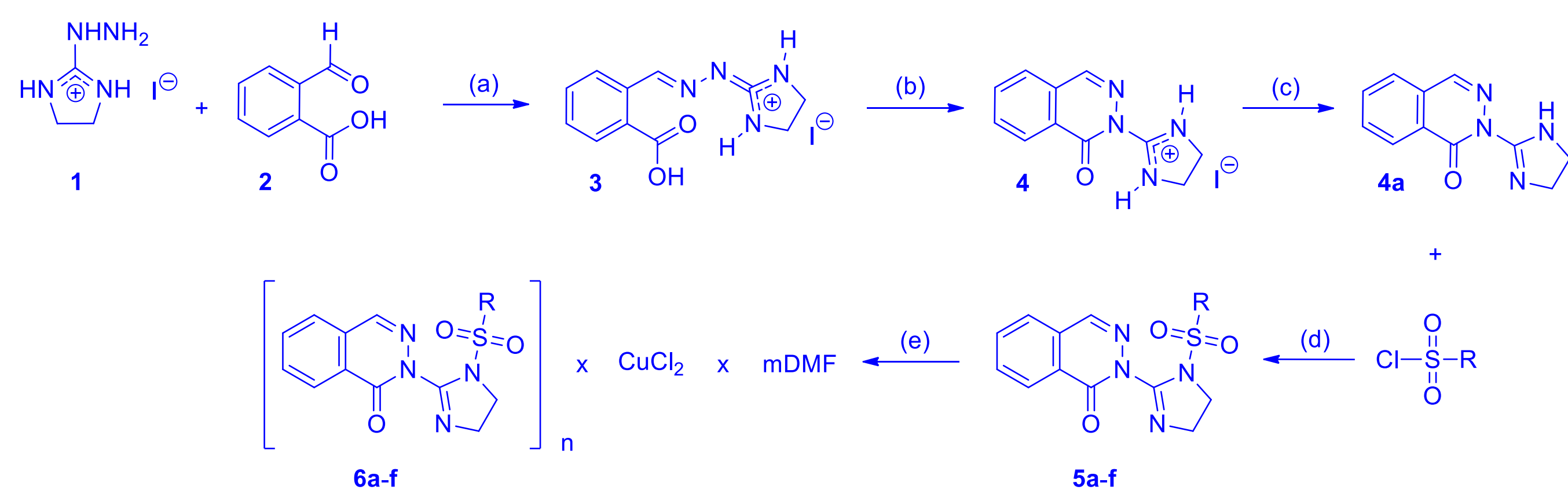
Wprowadzenie

Miedź zajmuje szczególne miejsce wśród metali przejściowych z uwagi na jej udział w procesach metabolicznych. Wchodzi między innymi w skład wielu białek i kluczowych enzymów. Jednocześnie stwierdzono korzystne właściwości lecznicze związków kompleksowych miedzi(II), które przejawiają się w ich działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, przeciwwirusowym, przeciwzapalnym, a także hamującym wzrost komórek nowotworowych [1-3]. Stanowi to istotną przesłankę do poszukiwania nowych leków chemioterapeutycznych wśród kompleksów miedzi(II) z ligandami heterocyklicznymi. Fakt, iż potężniejsza miedź(II) cechuje stosunkowo niską toksyczność, przy jednocześnie wysokiej aktywności biologicznej, przemawia za bezpieczeństwem ich zastosowania w terapii.

Kontynuując prowadzone w Katedrze badania nad syntezą, strukturą i właściwościami biologicznymi potężnych koordynacyjnych miedzi(II) z azotowymi związkami heterocyklicznymi, przeprowadzono reakcje ligandów posiadających w swojej strukturze układ ftalazyn-1(2H)-onu z chlorkiem miedzi(II), otrzymując kompleksy miedzi(II).

Synteza

Pierwszym etapem prac było otrzymanie 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)ftalazyn-1(2H)-onu (**4a**). Wychodząc z 2-hydrazynylo-4,5-dihydro-1H-imidazolu (**1**) oraz 2-karboksybenzaldehydu (**2**), utworzony przejściowo kwas hydrazonometylo-benzoowy (**3**) w podwyższonej temperaturze cyklizuje do jodowodoru 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)ftalazyn-1(2H)-onu **4**. Sól **4** po przeprowadzeniu w wolną postać **4a** poddano działaniu wybranych chlorków kwasów sulfonowych, uzyskując szereg sulfonamidów **5a-f**, które wykorzystano jako ligandy do syntezy kompleksów miedzi(II) **6a-f**. Struktury nowo otrzymanych związków potwierdzono w oparciu o analizę elementarną, metody spektroskopowe i spektrometrię mas, a także badaniami rentgenostrukturalnymi kompleksu **6f**.

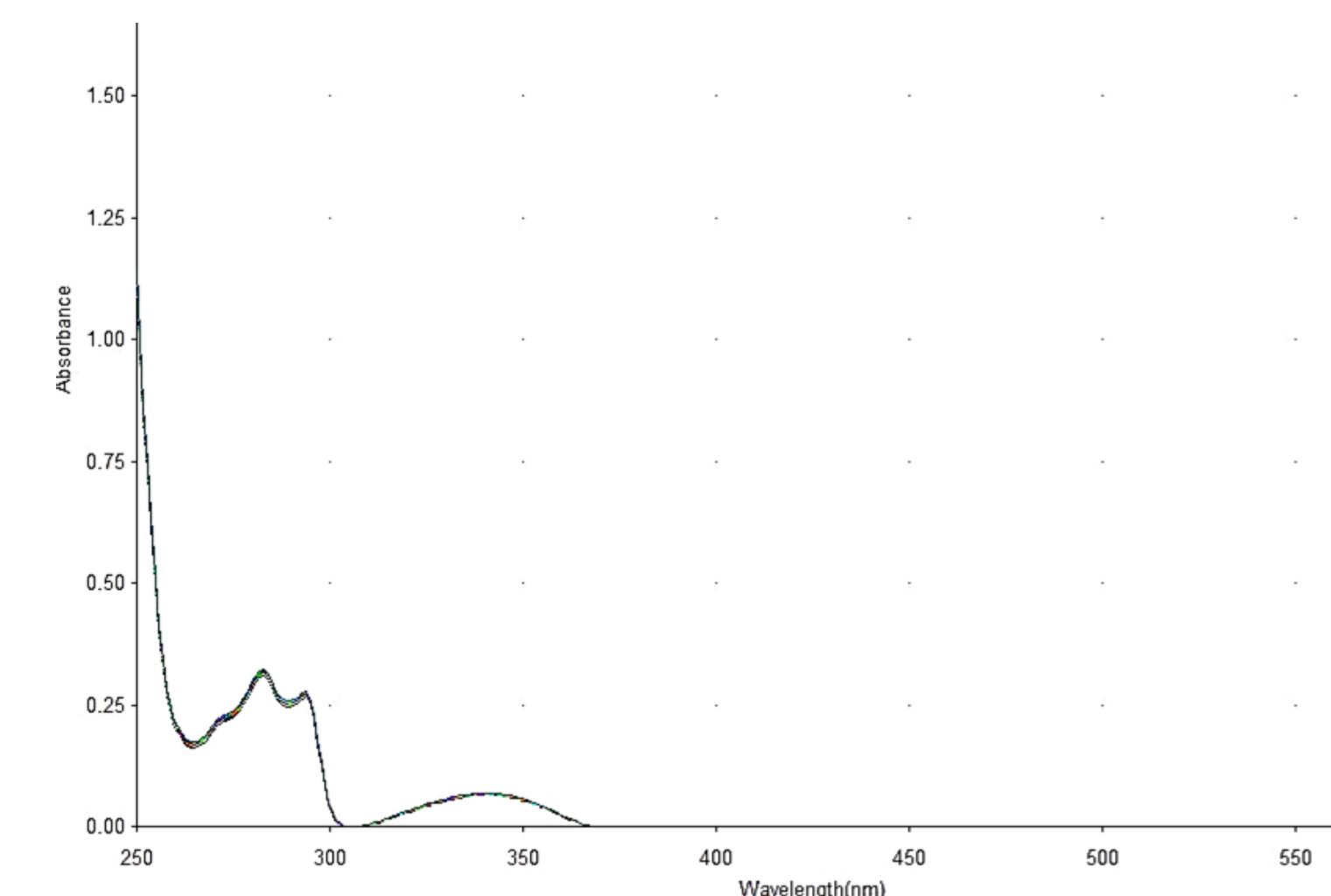
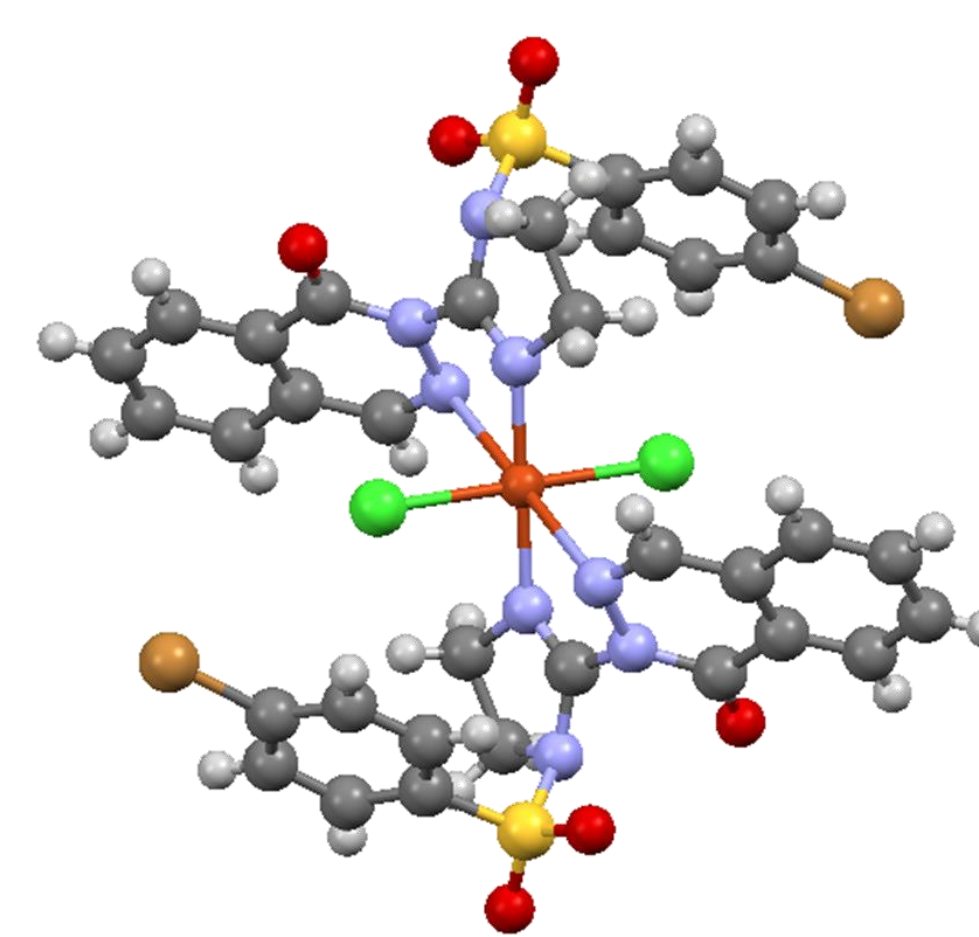


Ligand/Kompleks	5a/6a	5b/6b	5c/6c	5d/6d	5e/6e	5f/6f
R	-H ₂ C-CH ₃					
n	1	1	1	2	2	1
m	0	1	0	0	0	0

Odczynniki i warunki: (a) Lodowaty kwas octowy/acetony, 20 h, t. pok., (b) Lodowaty kwas octowy t. 120°C, 3.5-4h, (c) NaHCO_{3(aq)}, (d) DCE, odpowiedni chlorek sulfonowy, TEA, t. 60°C 0.5h, (e) DMF, CuCl₂·2H₂O, t. pok., 7-14 dni

Schemat 1. Synteza sulfonamidowych pochodnych 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)ftalazyn-1(2H)-onu **5a-f** oraz ich kompleksów miedzi(II) **6a-f**.

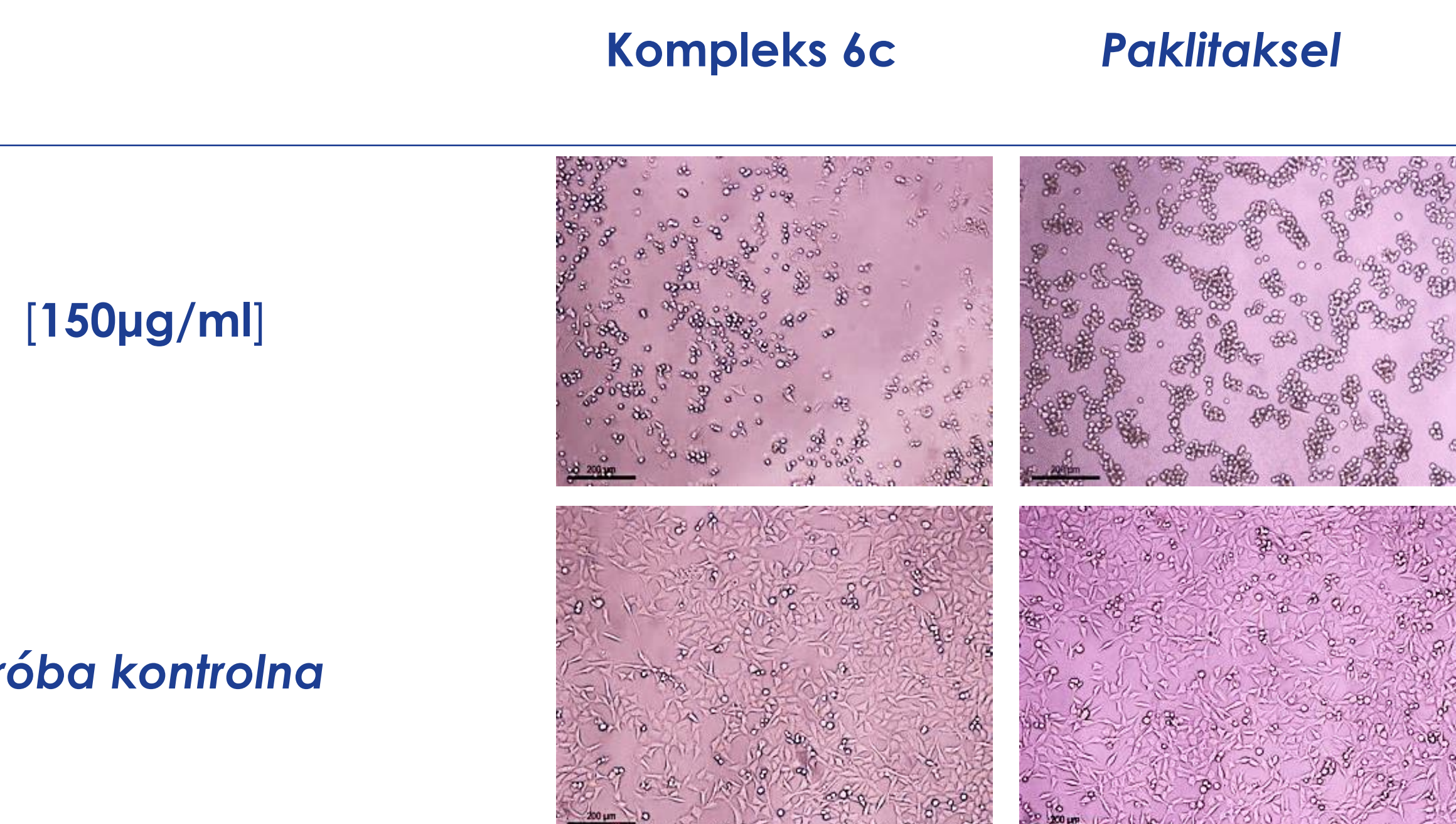
Stabilność kompleksów Cu(II) **5a-f** oceniono za pomocą spektroskopii UV-Vis w roztworze soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS, bufor Dulbecco, pH 7.4). Wyniki 24-godzinnej inkubacji w PBS potwierdziły, iż badane kompleksy miedzi(II) w warunkach eksperymentu są stosunkowo trwałe (**ryc. 1**).



Rycina 1. Struktura rentgenograficzna kompleksu Cu(II) **5f** (po lewej) i widmo UV-Vis roztworu kompleksu Cu(II) **5f** o stężeniu 40 μM w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (pH 7,4) (po prawej).

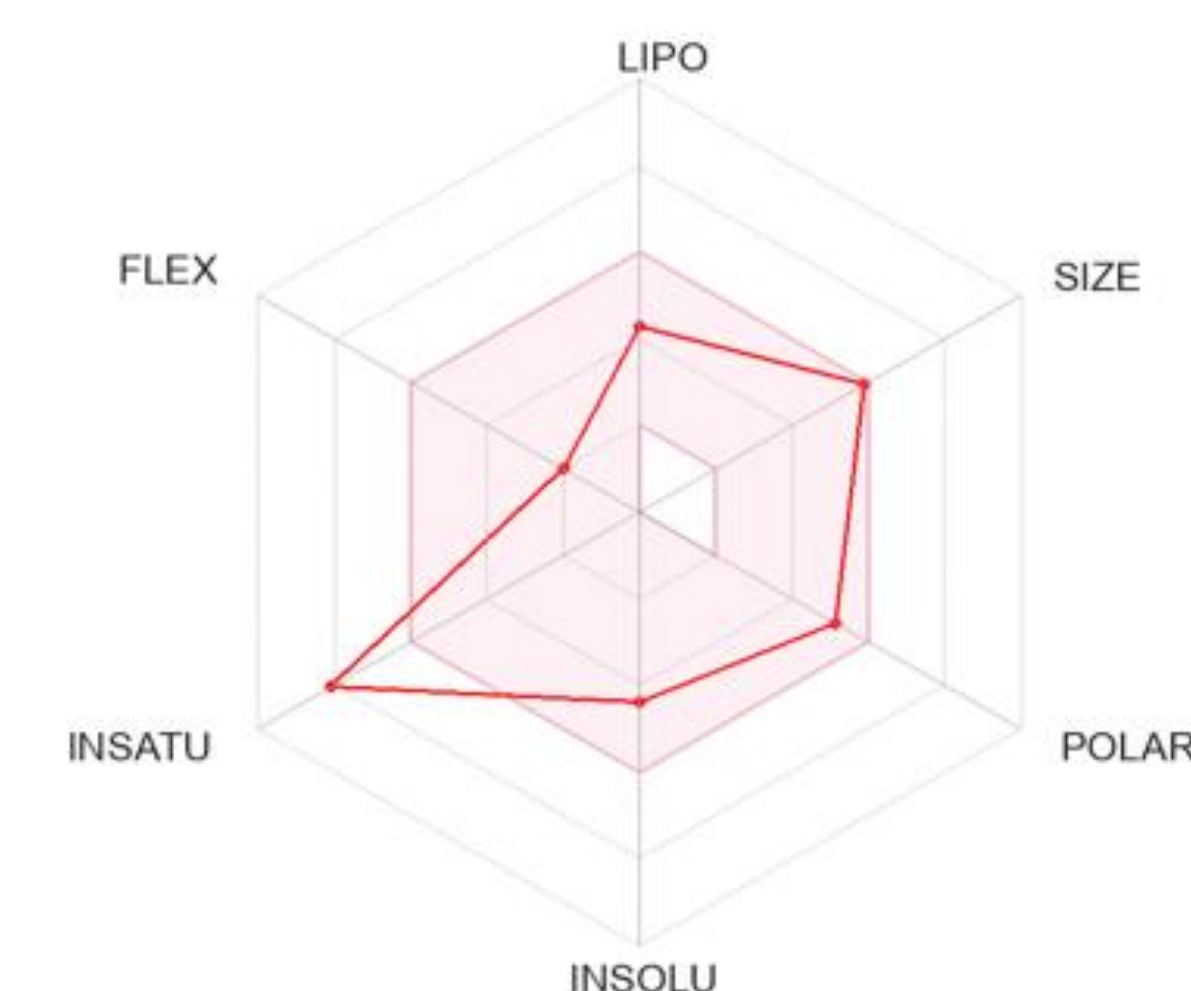
Badania biologiczne

W ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej GUMed przeprowadzono badania aktywności cytotoksycznej zarówno ligandów **5a-f**, jak i kompleksów miedzi(II) **6a-f**. Wyniki testów *in vitro* wskazują, iż wszystkie ligandy są nieaktywne. Natomiast wśród przebadanych związków koordynacyjnych miedzi(II) selektywną zdolnością do inhibicji linii komórkowej ludzkiego nowotworu szyjki macicy (HeLa) odznacza się kompleks miedzi(II) **6c**, posiadający ugrupowanie 3-sulfonylpirydylowe (IC₅₀ = 85,58 μg/ml).



Ryc. 2 Zdjęcia mikroskopowe komórek ludzkiego nowotworu szyjki macicy (HeLa) po 24-godzinnej inkubacji i w obecności związku **6c** (po lewej) i **paclitakselem** (po prawej).

Przeprowadzona dla aktywnego kompleksu miedzi(II) **6c** analiza parametrów farmakokinetycznych za pomocą programu internetowego SwissADME sugeruje, iż związek ten powinien cechować się dobrą biodostępnością po podaniu doustnym i wykazywać właściwości lekopodobne, co świadczy o jego możliwości zastosowania do dalszej optymalizacji aktywności biologicznej tej klasy związków (**ryc. 3**).



Rycina 3. Wykres biodostępności dla kompleksu **6c**.

Literatura:

- [1] Zehra, S.; Tabassum, S.; Arjmand, F. Drug Discov. Today 2021, 26, 1086–1096.
- [2] Weintraub, S.; Moskovitz, Y.; Fleker, O.; Levy, A.R.; Meir, A.; Ruthstein, S.; Benisvy, L.; Gruzman, A. JBC 2015, 20, 1287–1298.
- [3] Larbi, K.S.; Bouchoucha, A.; Bourouai, M.A.; Djebbar, S. J. Mol. Struct. 2023, 1291, 135901-135924.
- [4] Abbas, A.M.; Aboelmagd, A.; Kishk, S.M.; Nasrallah, H.H.; Boyd, W.C.; Kallil, H.; Orabi, A.S. Molecules 2022, 27, 7540-7569.
- [5] Ndagi, U.; Mhlongo, N.; Soliman, M.E. Drug Des. Devel. Ther. 2017, 3, 599–616.
- [6] Makowska, A.; Sączewski, F.; Bednarski, P.J.; Gdaniec, M.; Balewski, Ł.; Warmbier, M.; Kornicka, M. Molecules 2022, 27, 7155-7175.