

Synteza chiralnych hybryd ferrocen-aminokwas-diosgenina jako potencjalnych związków aktywnych biologicznie

Synthesis of chiral ferrocene-amino acid-diosgenin hybrids for biological evaluation

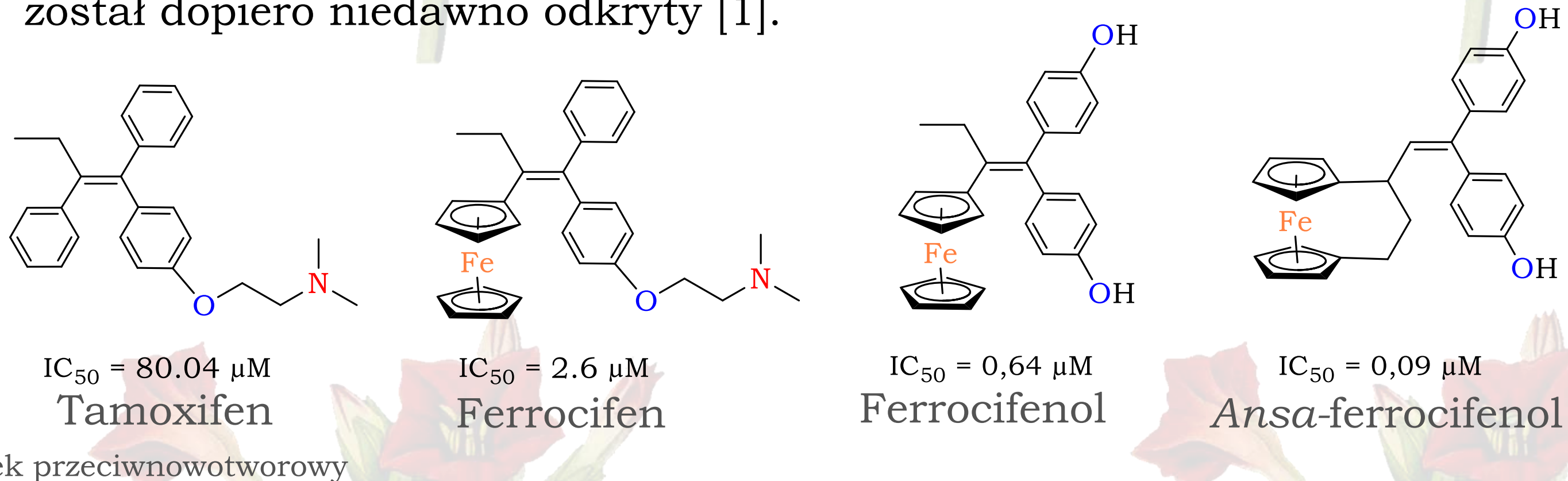
Maria Mazur^{1*}, Sylwia Żelazowska¹, Marcin Cybulski¹, Sandra Mościcka²

¹ Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej im. profesora Ignacego Mościckiego, Rydygiera 8, Warszawa, Polska

² Politechnika Warszawska - Wydział Chemiczny, Noakowskiego 1, Warszawa, Polska

Wstęp

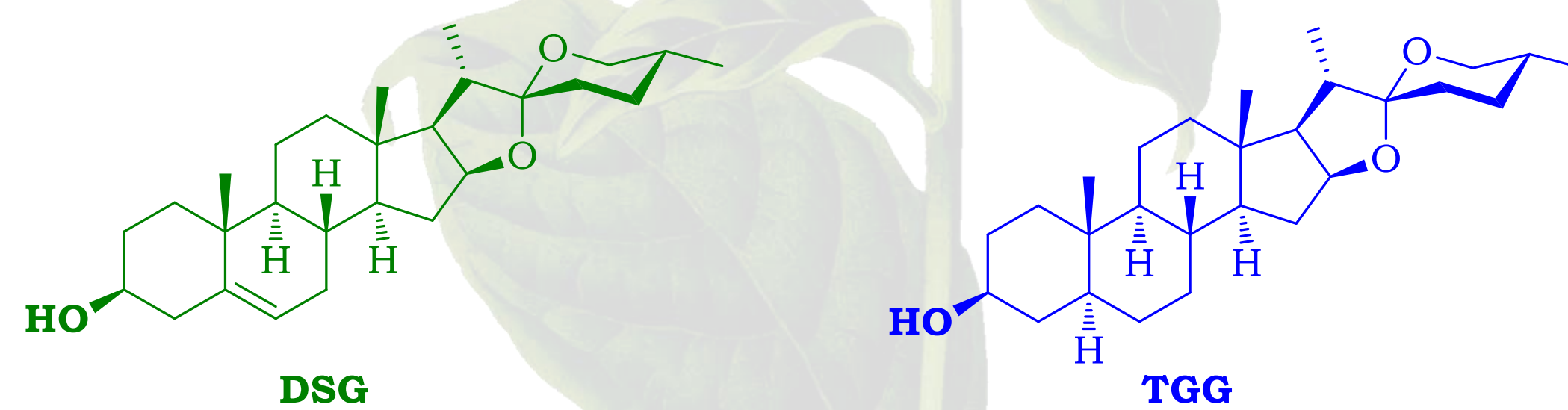
Ze względu na swoje unikalne właściwości fizyczne i chemiczne, różnorodność strukturalną, wymianę ligandów oraz właściwości redoks i katalityczne, związki metaloorganiczne stanowią obiecującą grupę potencjalnych leków. Wśród nich ferrocen i jego pochodne ze względu na ich stabilność i nietoksyczność, są często modyfikowane w celu otrzymania nowych związków o potencjalnych właściwościach biologicznych. Liczne pochodne ferrocenu, zwłaszcza połączenia z lekami lub związkami naturalnymi, wykazują zwiększoną aktywność biologiczną, natomiast potencjał *ansa*-ferrocenów w chemii medycznej został dopiero niedawno odkryty [1].



Schemat 1. Rozwój pochodnych ferrocenowych, IC₅₀ (MDA-MB-231)

Podstawione ferrocenofany wykazują chiralność planarną. Ponieważ stereoselektywność jest fundamentalną właściwością układu molekularnego i wpływa na podstawowe procesy biomolekularne, synteza optycznie czystych związków odgrywa niezwykle ważną rolę we współczesnej chemii organicznej. W medycynie problemem jest natomiast różne działanie biologiczne enancjomerów. Dlatego korzystne jest otrzymanie pojedynczego, aktywnego enancjomeru ze względu na: lepszą siłę działania, określoną farmakokinetykę, czy znane efekty toksyczne itp.

Jednym z nowoczesnych podejść do projektowania nowych, oryginalnych cząsteczek aktywnych jest modyfikacja związków występujących w źródłach naturalnych oraz szeroko stosowanych w medycynie tradycyjnej. Modyfikacja chemiczna pochodnych naturalnych, może prowadzić do otrzymania bardziej aktywnych analogów oraz o lepszej biodostępności. W naszym zespole wykazano, że przyłączenie aminokwasów do diosgeniny znacznie zwiększa jej aktywność w stosunku do badanych komórek nowotworowych [3]. Diosgenina występuje głównie w rodzinie roślin Dioscoreaceae, ale także w niektórych gatunkach z rodzin Solanaceae i Fabaceae w połączeniu z różnymi cukrami w postaci glikozydów, takich jak dioscyna i gracilina.



Schemat 2. Diosgenina i tigogenina

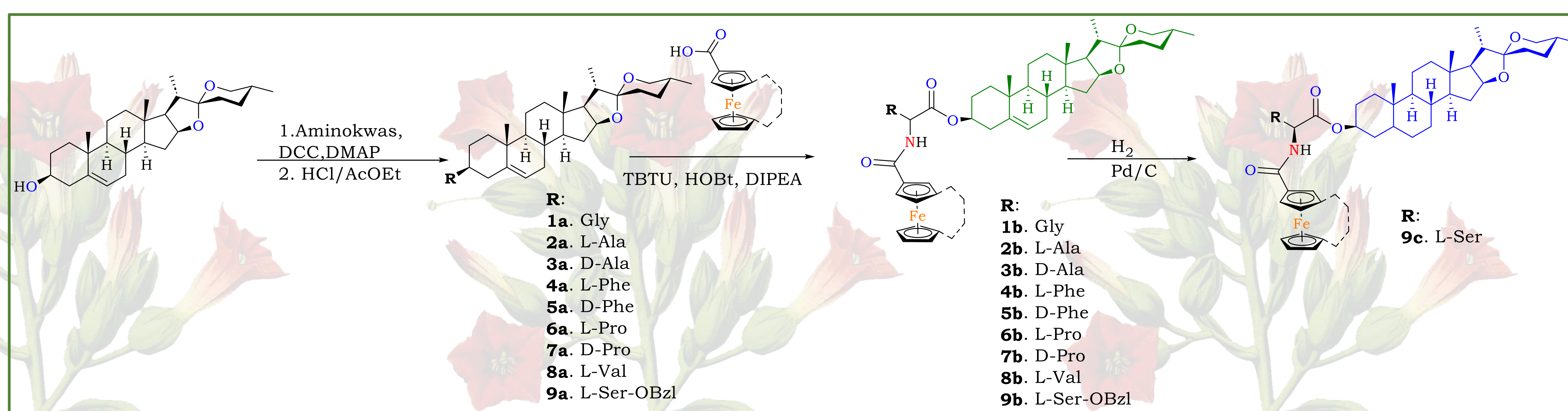
Diosgenina jest szeroko stosowana jako materiał wyjściowy do przemysłowej produkcji leków steroidowych i wykazuje różne rodzaje aktywności farmakologicznej [2]. Biorąc pod uwagę, że efekt synergiczny można osiągnąć poprzez otrzymanie dwufunkcyjnych cząsteczek, zaprojektowaliśmy koniugaty aminokwasowych saponin roślinnych z pochodnymi ferrocenu, których to aktywność przeciwnowotworowa wiąże się z indukcją apoptozy poprzez produkcję reaktywnych form tlenu.

Tabela 1. Wartości IC₅₀ (μM) po 48 godzinach inkubacji z komórkami [3].

Compound	MCF-7	PC-3	MDA-MB-231	HUVEC
TGG	> 100	> 100	> 100	—
DSG	21.0 ± 3.6	10.0 ± 2.9	20.0 ± 3.9	10.0 ± 2.5
TGG-L-Ser	1.4 ± 1.3	10.0 ± 2.3	10.5 ± 4.3	4.5 ± 1.7
DSG-Gly	8.5 ± 2.5	16.0 ± 2.7	30.0 ± 3.6	10.5 ± 3.8
DSG-L-Val	7.5 ± 2.6	12.0 ± 2.4	10.5 ± 2.7	9.5 ± 2.7
DSG-L-Ala	7.5 ± 4.0	19.0 ± 2.5	23.0 ± 5.2	8.5 ± 1.6
DSG-L-Phe	22.0 ± 3.4	> 100	> 100	11.0 ± 3.3
DSG-L-Pro	5.4 ± 3.7	10.0 ± 1.9	13.0 ± 3.5	7.5 ± 2.2

Cel i wyniki

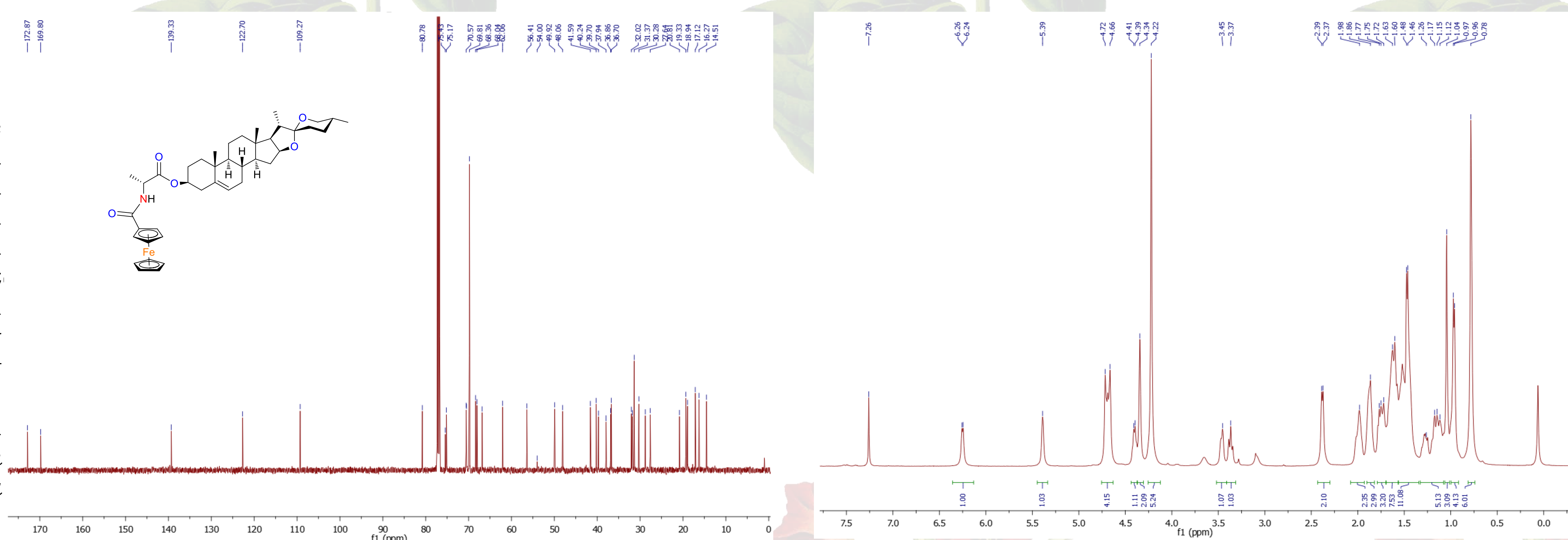
Ze względu na różnicę w aktywności biologicznej enancjomerów znanych leków, otrzymaliśmy zarówno koniugaty ferrocenu zawierające naturalne L-aminokwasy w swej strukturze jak również D-aminokwasy, co pozwoli na porównanie aktywności biologicznej obu serii. W pierwszej kolejności otrzymano szereg aminokwasowych pochodnych diosgeniny, w wyniku jej reakcji z odpowiednio chronionymi N-Boc-aminokwasami w obecności DCC i DMAP w DCM. W kolejnym etapie usunięto grupę Boc z funkcji aminowej za pomocą układu HCl/AcOEt. Otrzymane analogi diosgeniny poddano następnie reakcji z pochodną ferrocenu w obecności TBTU, HOBt i DIPEA. Struktury nowych koniugatów ferrocenu zostały potwierdzone za pomocą NMR i HRMS.



Schemat 3. Synteza hybryd ferrocen-aminokwas-diosgenina.

Podsumowanie

W oparciu o udowodnione działanie koniugatów diosgeniny z aminokwasami oraz możliwości zwiększenia ich aktywności biologicznej, zaprojektowano i otrzymano 10 aminokwasowych pochodnych diosgeniny i tigogeniny z ferrocenem. Trzy pary otrzymanych związków różniły się chiralnością L i D w części aminokwasowej. Koniugaty zostały w pełni scharakteryzowane (NMR, HRMS), a następnie zostaną poddane ewaluacji biologicznej *in vitro* w celu określenia ich profilu cytotoksyczności i mechanizmu działania.



Schemat 4. Widma ¹H i ¹³C NMR pochodnej D-alaniny.

Finansowanie

Praca finansowana z projektu NCN nr 2023/48/C/ST5/00259 „Nowe bioaktywne koniugaty chiralnych planarnie *ansa*-ferrocenów ze związkami naturalnymi - synteza, rozdzielanie enancjomerów, badania biologiczne *in vitro* oraz modelowanie molekularne i ADME *in silico*”.

Bibliografia

- [1] S. Top, J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen, Chem. Commun., 1996, 955–956.
- [2] Fernández-Cabezón L. et al., Front. Microbiol. 9 (2018) 958; b) Parus A., Postępy Fitoterapii, Pharmacological activities of saponins, 3 (2013) 200–204.
- [3] Michalak O. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 198 (2020) 105573.