

Σύνθεση αναλόγων της Υπερφορίνης με αντικαρκινική δράση

K. Π. Μητσοπούλου, Β. Π. Βιδάλη, Μ. Ι. Δακανάλη, Η. Α. Κουλαδούρος*

Εργαστήριο Χημείας, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιερά Οδός 75, 118 55, Αθήνα,

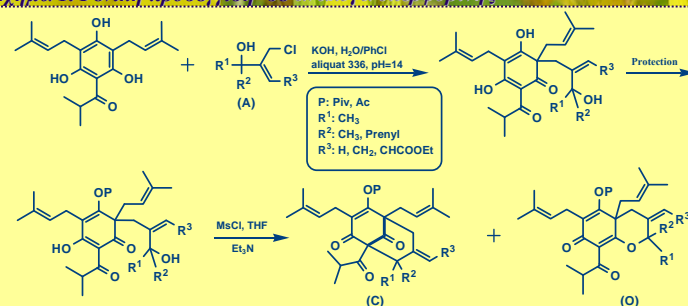
Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», 153 10, Αγ. Παρασκευή, Αθήνα

e-mail: ecoula@chem.demokritos.gr

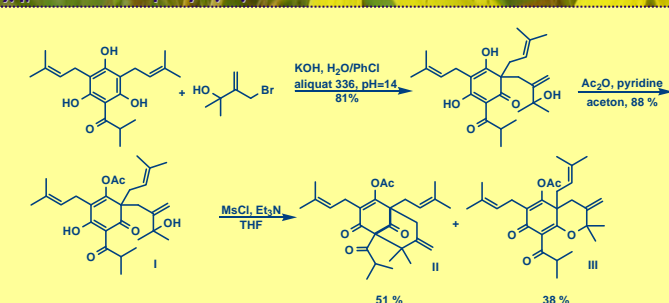
Hyperforin

Η υπερφορίνη, μια πολυκυκλική ακυλοφλωρογλουκινόλη (PPAP), είναι μια βιοδραστική ένωση με συναρπαστική χημική δομή και ενδιαφέρουσα βιολογική δράση. Η υπερφορίνη έχει απομονωθεί από το φυτό *Hypericum perforatum* (St. John's wort), γνωστό για τις αντικαταθλιπτικές και αντικαρκινικές ιδιότητές του^[1]. Πρόσφατα έχει παρατηρηθεί αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη σύνθεση αναλόγων της υπερφορίνης, με σκοπό τη βελτίωση της δραστηριότητας του μορίου. Μέχρι σήμερα, έχουμε αναπτύξει^[2] μια σύντομη βιομιμητική πορεία που οδηγεί στο πλήρως υποκατεστημένο δικυκλικό σύστημα των ακυλοφλωρογλουκινολών τύπου Α (Σχήμα 1). Χρησιμοποιώντας την παραπάνω πορεία, μπορούν να συντεθούν αρκετά C- και O-αναλόγα. Για την επίτευξη μιας αποτελεσματικής κυκλοποίησης, απαιτείται μια τριτοταγής αλκοόλη τύπου (Α). Με βάση την αλκοόλη αυτή, συντέθηκαν τρία νέα ανάλογα και εξετάστηκαν *in vitro* για τις αντικαρκινικές ιδιότητές τους σε αρκετές ανθρώπινες κυτταρικές σειρές.

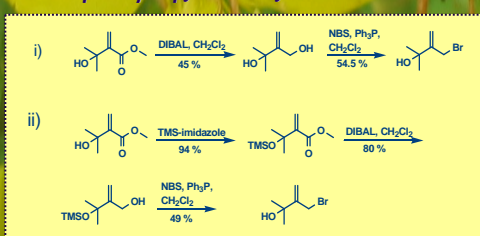
Σχήμα 1. Γενική προσέγγιση σε ανάλογα υπερφορίνης



Σχήμα 2. Σύνθεση παραγών

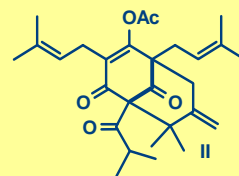
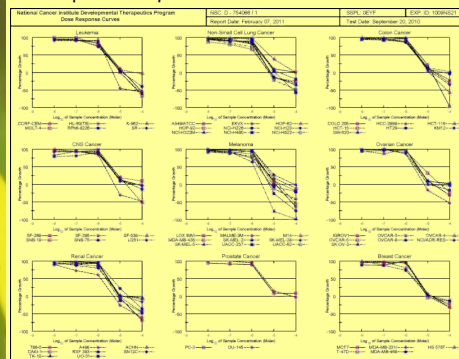


Σύνθεση πλευρικής αλυσίδας



Πίνακας 1

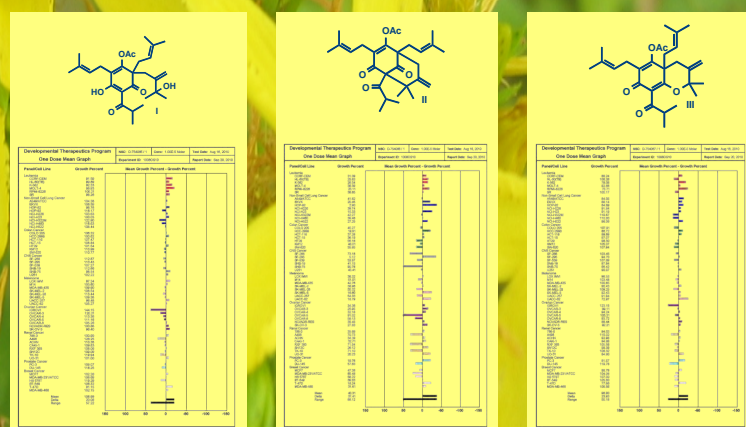
Από τα ανάλογα I, II και III που εξετάστηκαν, το ανάλογο II είχε σημαντική αναστολή ανάπτυξης σε 60 καρκινικές κυτταρικές σειρές σε συγκεντρώσεις της τάξεως των μM . Πιο συγκεκριμένα, το ανάλογο II σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες των $2 \mu M$ παρουσίασε σημαντική αναστολή ανάπτυξης κατά του μελανόματος, του ρινικού καρκίνου, του καρκίνου του πνεύμονα και του καρκίνου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Συμπληρωματικά, το ανάλογο II έδειξε χαμηλή κυτταροτοξικότητα (όπως φαίνεται από τις τιμές LC_{50} , οι οποίες είναι μεγαλύτερες του 0.1 mM). Γι' αυτό το λόγο προσδιορίστηκε ο θεραπευτικός δείκτης (Therapeutic Index, TI), δηλαδή ο λόγος LC_{50}/GI_{50} , ο οποίος ήταν άριστος σε όλες τις καρκινικές κυτταρικές σειρές. Επιπλέον, οι αποκλίσεις των τιμών του LC_{50} στις περιπτώσεις της λευχαιμίας, του καρκίνου του εντέρου και του μελανόματος έδειξαν ισχυρή εκλεκτικότητα. Αντίθετα, τα ανάλογα I και III ήταν μη δραστικά σε όλες τις καρκινικές κυτταρικές σειρές (Πίνακας 1). Στην ικανότητα αναστολής ανάπτυξης των κυτταρικών καρκινικών σειρών, προτείνεται ο ρόλο έλαιου του δικυκλικού συστήματος του C αλκυλομένου αναλόγου II.



Parent Cell Line	LC_{50} (μM)	GI_{50} (μM)	TI
LANC-046	0.0010	0.0001	10
LANC-054	0.0010	0.0001	10
LANC-059	0.0010	0.0001	10
LANC-060	0.0010	0.0001	10
LANC-063	0.0010	0.0001	10
LANC-067	0.0010	0.0001	10
LANC-069	0.0010	0.0001	10
LANC-070	0.0010	0.0001	10
LANC-072	0.0010	0.0001	10
LANC-073	0.0010	0.0001	10
LANC-075	0.0010	0.0001	10
LANC-076	0.0010	0.0001	10
LANC-077	0.0010	0.0001	10
LANC-078	0.0010	0.0001	10
LANC-079	0.0010	0.0001	10
LANC-080	0.0010	0.0001	10
LANC-081	0.0010	0.0001	10
LANC-082	0.0010	0.0001	10
LANC-083	0.0010	0.0001	10
LANC-084	0.0010	0.0001	10
LANC-085	0.0010	0.0001	10
LANC-086	0.0010	0.0001	10
LANC-087	0.0010	0.0001	10
LANC-088	0.0010	0.0001	10
LANC-089	0.0010	0.0001	10
LANC-090	0.0010	0.0001	10
LANC-091	0.0010	0.0001	10
LANC-092	0.0010	0.0001	10
LANC-093	0.0010	0.0001	10
LANC-094	0.0010	0.0001	10
LANC-095	0.0010	0.0001	10
LANC-096	0.0010	0.0001	10
LANC-097	0.0010	0.0001	10
LANC-098	0.0010	0.0001	10
LANC-099	0.0010	0.0001	10
LANC-100	0.0010	0.0001	10
LANC-101	0.0010	0.0001	10
LANC-102	0.0010	0.0001	10
LANC-103	0.0010	0.0001	10
LANC-104	0.0010	0.0001	10
LANC-105	0.0010	0.0001	10
LANC-106	0.0010	0.0001	10
LANC-107	0.0010	0.0001	10
LANC-108	0.0010	0.0001	10
LANC-109	0.0010	0.0001	10
LANC-110	0.0010	0.0001	10
LANC-111	0.0010	0.0001	10
LANC-112	0.0010	0.0001	10
LANC-113	0.0010	0.0001	10
LANC-114	0.0010	0.0001	10
LANC-115	0.0010	0.0001	10
LANC-116	0.0010	0.0001	10
LANC-117	0.0010	0.0001	10
LANC-118	0.0010	0.0001	10
LANC-119	0.0010	0.0001	10
LANC-120	0.0010	0.0001	10
LANC-121	0.0010	0.0001	10
LANC-122	0.0010	0.0001	10
LANC-123	0.0010	0.0001	10
LANC-124	0.0010	0.0001	10
LANC-125	0.0010	0.0001	10
LANC-126	0.0010	0.0001	10
LANC-127	0.0010	0.0001	10
LANC-128	0.0010	0.0001	10
LANC-129	0.0010	0.0001	10
LANC-130	0.0010	0.0001	10
LANC-131	0.0010	0.0001	10
LANC-132	0.0010	0.0001	10
LANC-133	0.0010	0.0001	10
LANC-134	0.0010	0.0001	10
LANC-135	0.0010	0.0001	10
LANC-136	0.0010	0.0001	10
LANC-137	0.0010	0.0001	10
LANC-138	0.0010	0.0001	10
LANC-139	0.0010	0.0001	10
LANC-140	0.0010	0.0001	10
LANC-141	0.0010	0.0001	10
LANC-142	0.0010	0.0001	10
LANC-143	0.0010	0.0001	10
LANC-144	0.0010	0.0001	10
LANC-145	0.0010	0.0001	10
LANC-146	0.0010	0.0001	10
LANC-147	0.0010	0.0001	10
LANC-148	0.0010	0.0001	10
LANC-149	0.0010	0.0001	10
LANC-150	0.0010	0.0001	10

NCI Γράφημα: Ποσοστό ανάπτυξης για 5 δόσεις

Πίνακας 2



NCI Γράφημα: Ποσοστό ανάπτυξης για 1 δόση

Βιβλιογραφία

- [1] a. Kraus, G. A. et al Tetrahedron 2005, 61, 2111; b. Nicolaou, K. C. et al Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2005, 44, 3895; c. Young, D. G. et al Org. Chem. 2002, 67, 3134; d. Mehta, G. et al Tet. Lett. 2004, 45, 1113; e. Stoltz, B. M. et al Org. Lett. 2002, 4, 1943; f. Grossman, R. B. et al Org. Lett. 2003, 5, 4619.
[2] E. A. Couladouros, M. Dakanali, K. D. Demadis and V. P. Vidali *Org. Lett.*, 2009, *11*, 4430-4433.

Ευχαριστίες

Ερευνητικό πρόγραμμα ΗΡΑΚΛΕΙΤΟΣ ΙΙ.