



BIOKONJUGATI FEROCENA I DERIVATA 2-TIOURACILA: SINTEZA, SPEKTRALNA KARAKTERIZACIJA I BIOLOŠKA AKTIVNOST

BIOCONJUGATES OF FERROCENE AND 2-THIOURACIL DERIVATIVES: SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY

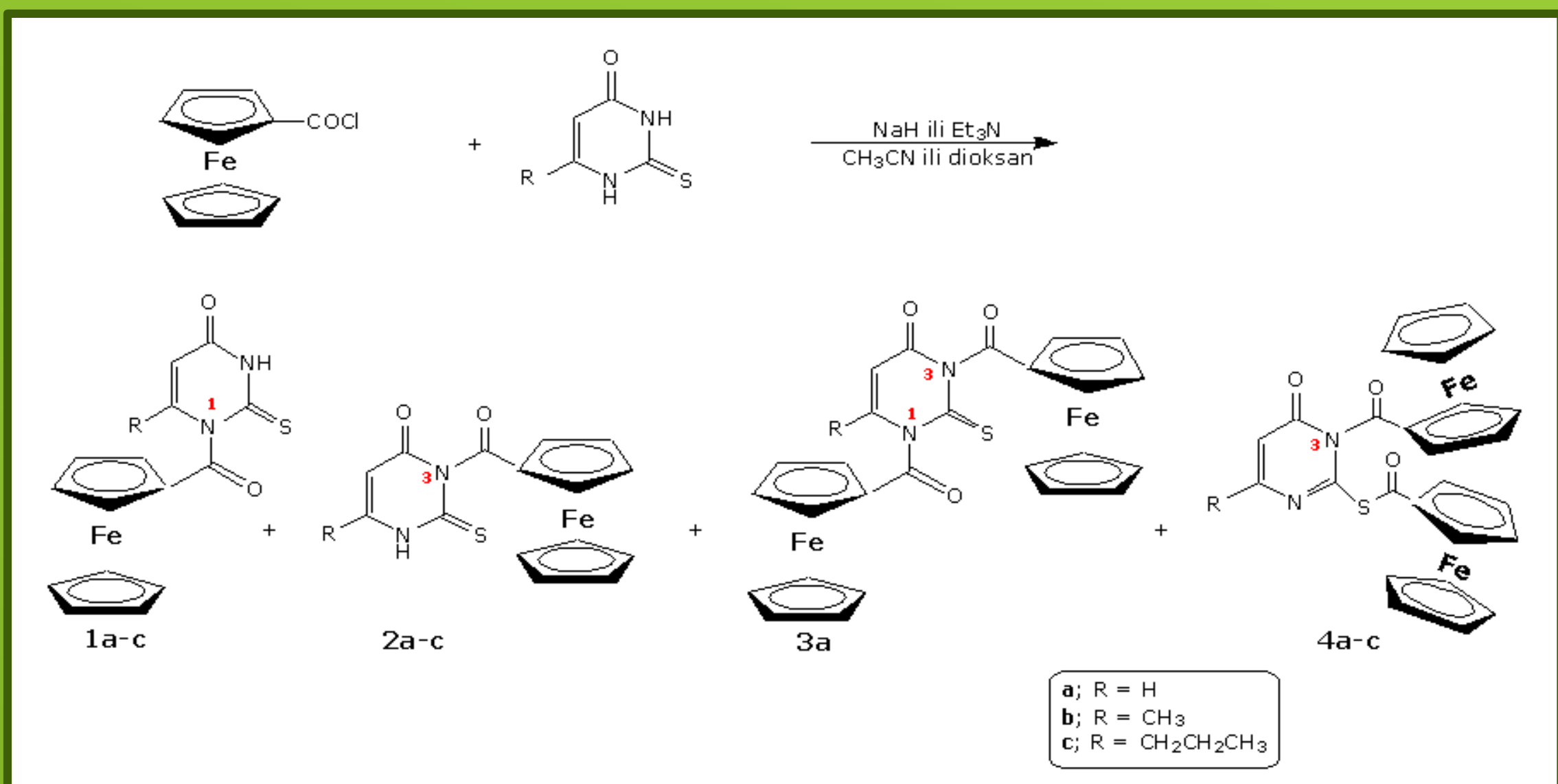
Jasmina Lapić, Rebeka Perčić, Iva Logarušić, Martina Bagović, Kristina Radošević, Senka Djaković

UVOD

Organometalni nukleozidi čine važnu skupinu spojeva koja pokazuju antikancerogeno i antivirusno djelovanje, a također mogu poslužiti kao elektrokemijski biosenzori, radioaktivne, IR i luminiscentne sonde te reaktivni međuprodukti u sintetskoj kemiji. [1] U našim prethodnim istraživanjima, ispitano je nekoliko postupka za pripremu *N*-ferroceniliranih derivata uracila, pri čemu karbonilna skupina povezuje organometalni i heterociklički dio, a ovisno o uvjetima reakcije nastaju *N*1 i *N*1/*N*3 konjugati. [2] 2-Tiouracil, 6-metil-2-tiouracil i 2-tiocitozin sasatavni su dio *t*-RNA, dok njihovi *S*-, *N*-, ili *S*, *N*-disupstituirani derivati pokazuju terapijska svojstva. [3]

U ovom je radu prikazana sinteza niz ferocenil-tioderivata s karbonilnom skupinom kao razmaknicom pri čemu je posebna pozornost posvećena utjecaju steričkog efekta supstituenta u položaju C6 baze te deprotonirajućeg agensa (NaH i Et₃N) i otapalana na regioselektivnost i prinos reakcije. Strukture pripremljenih spojeva potvrđene su IR i NMR spektroskopijom.

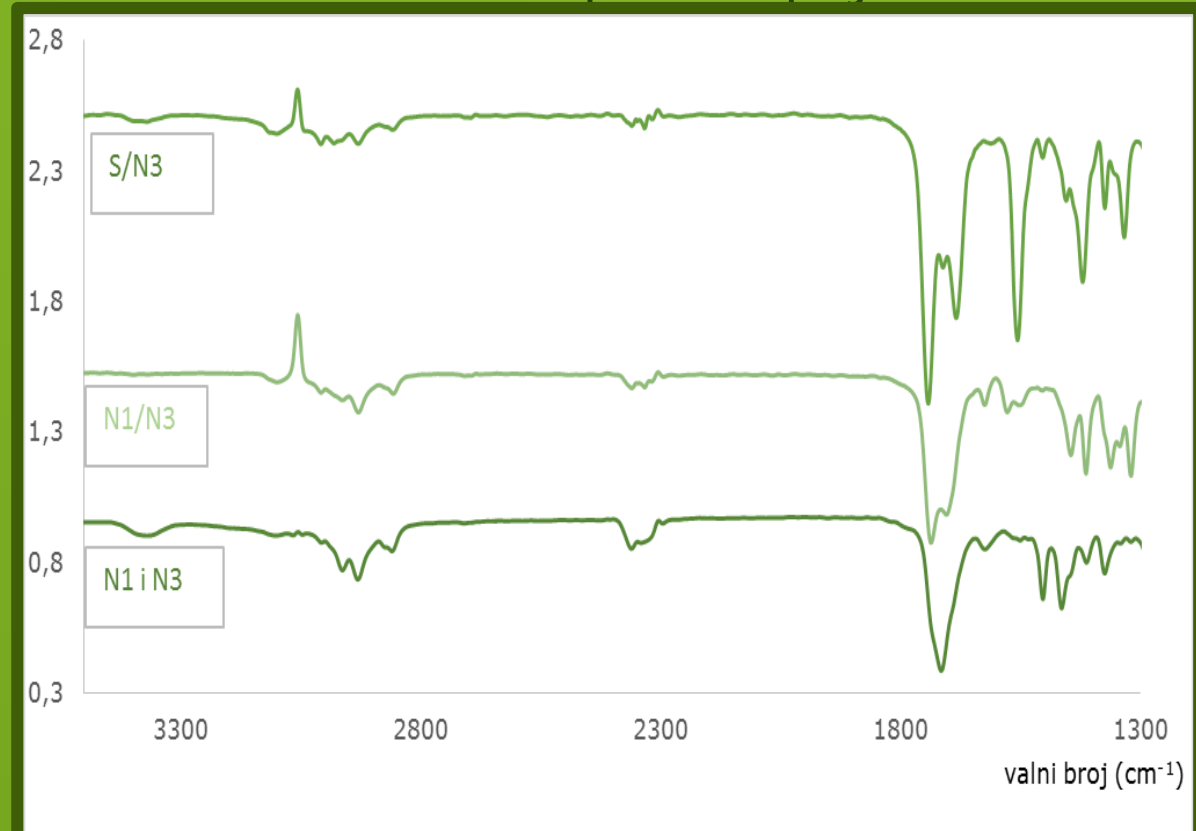
Shema 1. Priprava ferocenoil-2-tiouracilnih derivata



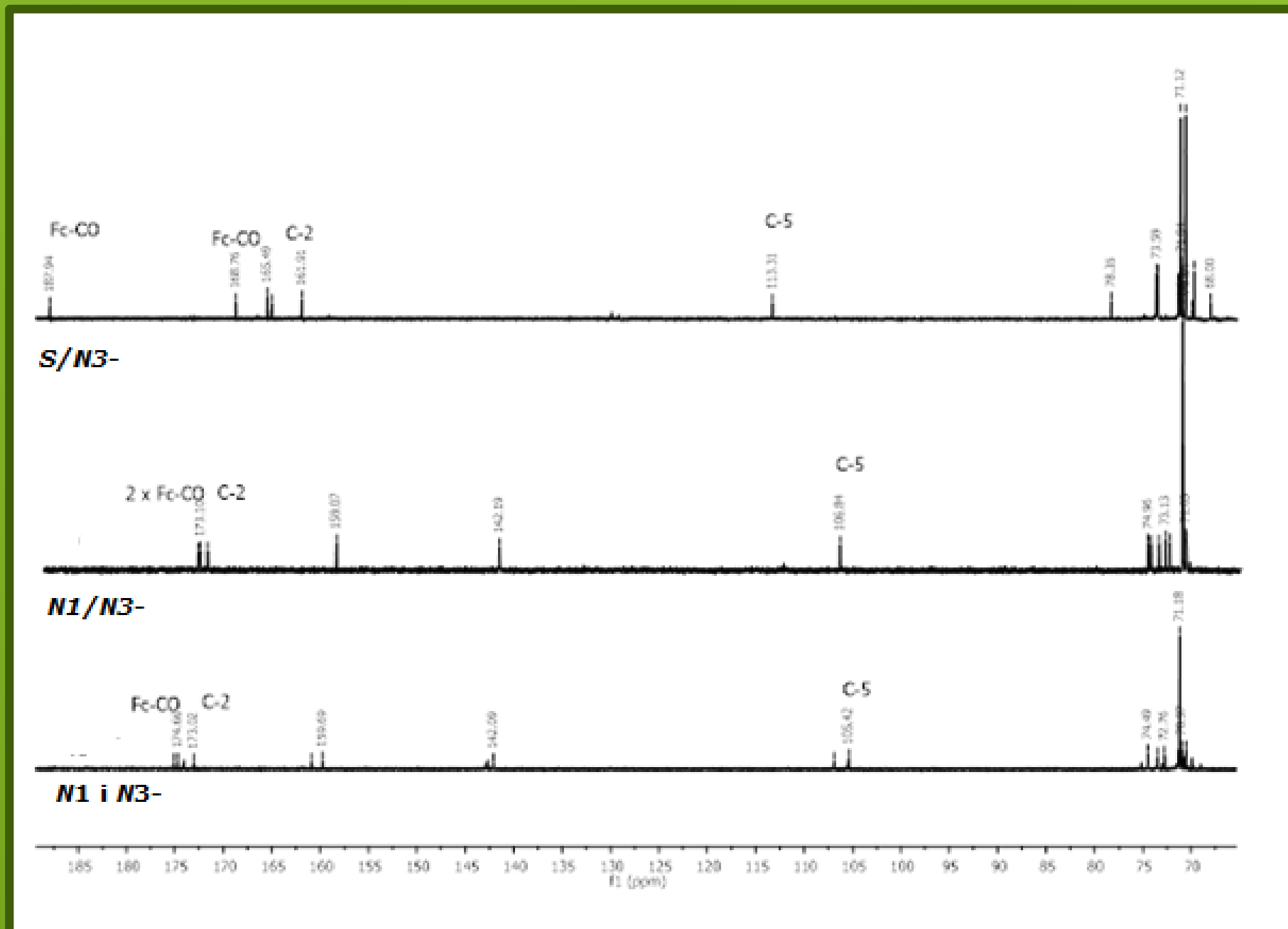
Tablica 1. Omjeri ferocenoil-2-tiouracilderivata

Nukleobaza	Otapalao	Baza	Omjeri izomera		
			mono- : biskonjugata	N1 : N3	N1/N3 : S/N3
2-tiouracil	acetonitril	NaH	31 : 68	40 : 60	65 : 35
6-metil-2-tiouracil			82 : 18	23 : 77	0 : 100
6-propil-2-tiouracil			83 : 17	13 : 87	0 : 100
2-tiouracil		Et ₃ N	33 : 67	40 : 60	17 : 83
6-metil-2-tiouracil			22 : 78	23 : 77	0 : 100
6-propil-2-tiouracil			25 : 75	13 : 87	0 : 100
2-tiouracil	dioksan	NaH	14 : 86	40 : 60	65 : 35
6-metil-2-tiouracil			27 : 73	23 : 77	0 : 100
6-propil-2-tiouracil			30 : 70	13 : 87	0 : 100
2-tiouracil		Et ₃ N	19 : 81	40 : 60	17 : 83
6-metil-2-tiouracil			15 : 85	23 : 77	0 : 100
6-propil-2-tiouracil			17 : 83	13 : 87	0 : 100

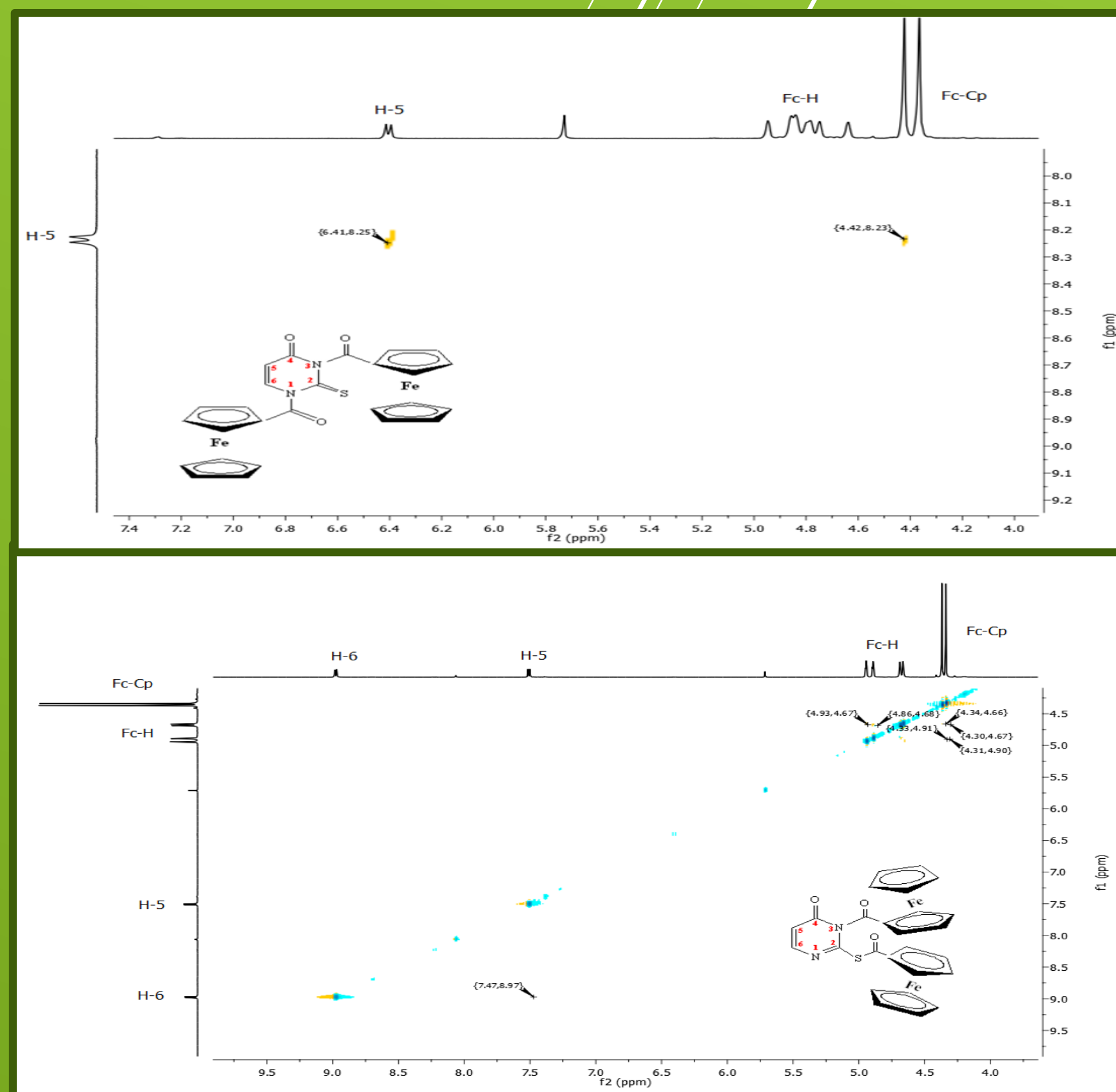
Slika 1. FTIR-spektri spojeva 1-4a



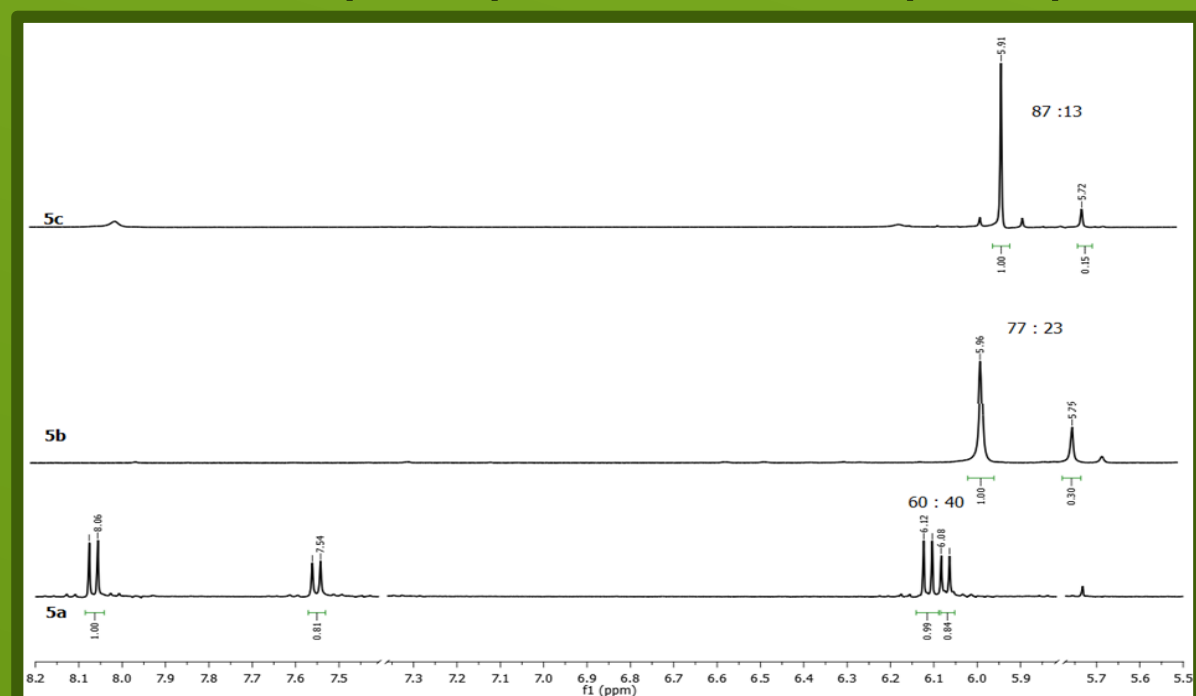
Slika 2. ¹³C-NMR-spektri spojeva 1a, 3a i 4a



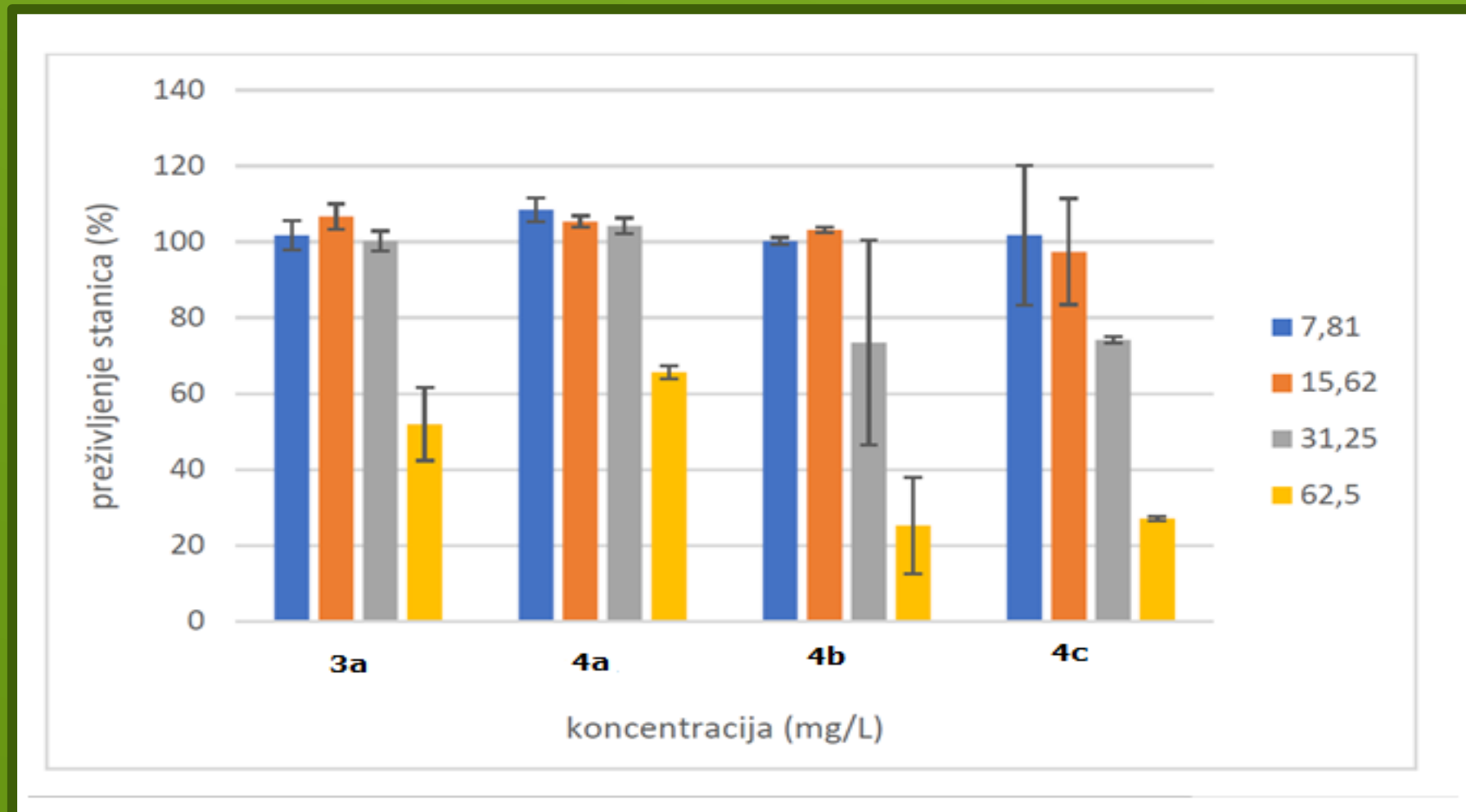
Slika 3. NOESY-spektari spojeva 3a i 4a



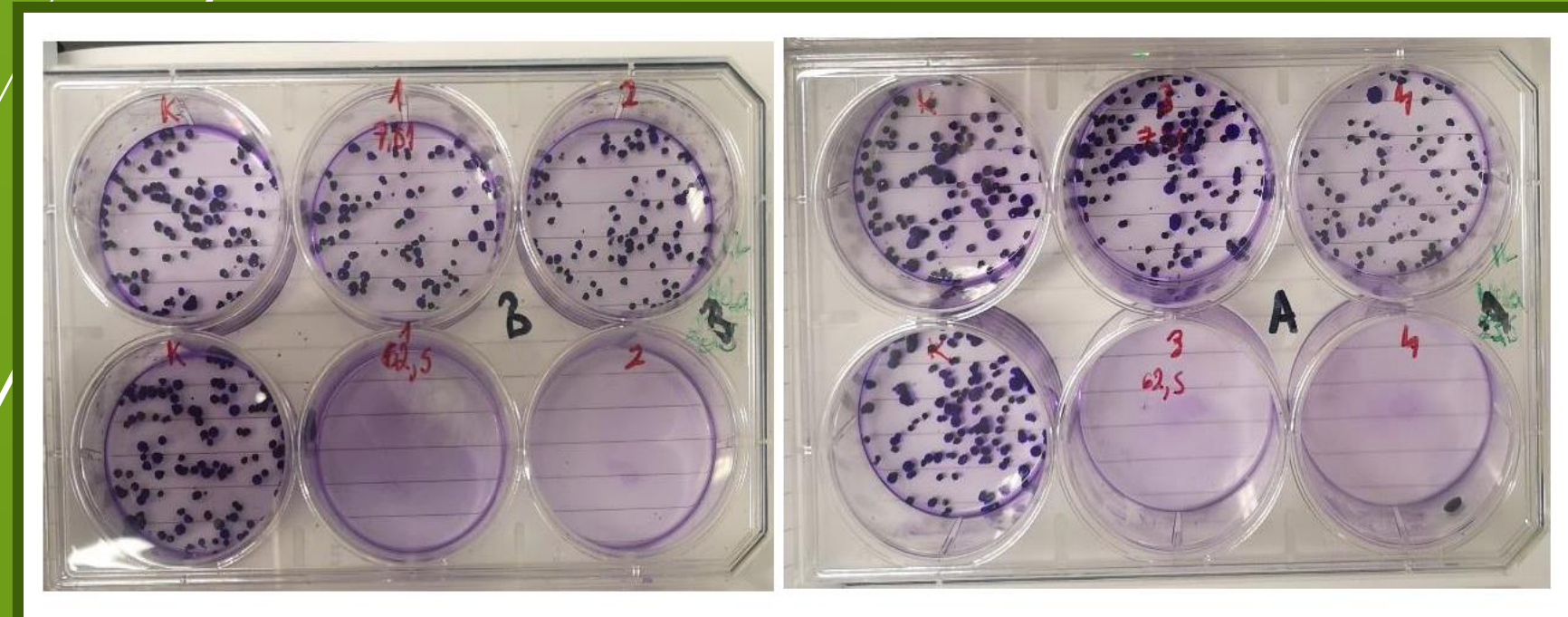
Slika 4. Dio ¹H-NMR-spektra smjese N1- (1a-c) i N3-izomera (2a-c)



Slika 5. Učinak spojeva 3a i 4a-c na preživljenje HeLa stanica



Slika 6. Klonogena analiza spojeva 3a i 4a-c na HeLa stanicama



ZAKLJUČAK

- Višestupanjskom sintezom pripremljen je intermedijar ferocenoil klorid koji je u reakciji s tiouracilom i njegovim 6-supstituiranim derivatima uz deprotonirajući agens (NaH ili Et₃N) u otapalu (acetonitril ili dioksan) preveden u mono- (**1a-c** i **2a-c**) i biskonjugate (**3a** i **4a-c**).
- U reakcijama provedenim s 6-supstituiranim derivatima 2-tiouracila dolazi do povećanog udjela *N*3-izomera, odnosno *S*/*N*3-izomer, te se može zaključiti da na regioselektivnost ovih reakcija utječe supstituent u položaju 6.
- Na osnovu kemijskih pomaka u ¹H spektrima spojeva **1** i **2** potvrđena je supstitucija pirimidinske baze na jednom ciklopentadienilnom prstenu ferocena, dok je kod spojeva **3a** i **4a-c** potvrđena supstitucija baze s dvije ferocenske podjedinice.
- Signal za ugljikov atom (C-2) u biskonjugatima **4a-c** u ¹³C-NMR spektru asigniran je u višem polju naspram tog ugljikovog atoma kod nesupstituirane baze što potvrđuje supstituciju i u položaju *S*- baze, odnosno nastajanje *S*/*N*3-izomera.
- Spojevi **3a** i **4a** imaju inhibitorski učinak na rast HeLa pri najvišoj ispitanoj koncentraciji (62,5 mgL⁻¹), dok spojevi **4b** i **4c** imaju učinak ovisan o dozi, odnosno s porastom koncentracije ispitivanog spoja smanjuje se preživljenje HeLa stanica.
- Klonogena analiza spojeva **3a** i **4a-c** na HeLa stanicama ne ukazuje na značajnu razliku u sposobnosti stvaranja kolonija među ispitivanim spojevima pri koncentracijama 7,81 mgL⁻¹ i 62,5 mgL⁻¹, a koja je vidljiva kod ispitivanja antiproliferativnog učinka.
- Ispitivanje *in vitro* biološke aktivnosti sintetiziranih biokonjugata ferocena i derivata 2-tiouracila na HeLa staničnoj liniji ukazuje na njihov antikancerogeni potencijal koji treba dodatno ispitati.

LITERATURA

- [1] M.K. Ismail, K. A. Armstrong, S. L. Hodder, S. L. Horswell, L. Male, H. V. Nguyen, E. A. Wilkinson, N. Hodges, J. Tucker, *Dalton Trans.* 49, (2020), 1181-1190.
- [2] J. Lapić, V. Havaić, D. Šakić, K. Sanković, S. Djaković, V. Vrček, *Eur. J. Org. Chem.* 24 (2015) 5424-5431.
- [3] T. Pospieszny; I. Małecka; Z. Paryzek. *Tetrahedron Letters* 51, (2010), 4166-4169.