

SYNTEZA I ANALIZA STRUKTURALNA 15-SELENOsparTEINY I PORÓWNANIE WŁAŚCIWOŚCI FUNGISTATYCZNYCH Z INNYMI POCHODNYMI SPARTEINY

Patrycja W. Kwaśniewska^a, Beata Jasiewicz^b, Urszula Rychlewska^b, Grzegorz Cofta^a, Anna K. Przybył^b

^a Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 38/42, 60-637 Poznań

^b Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań

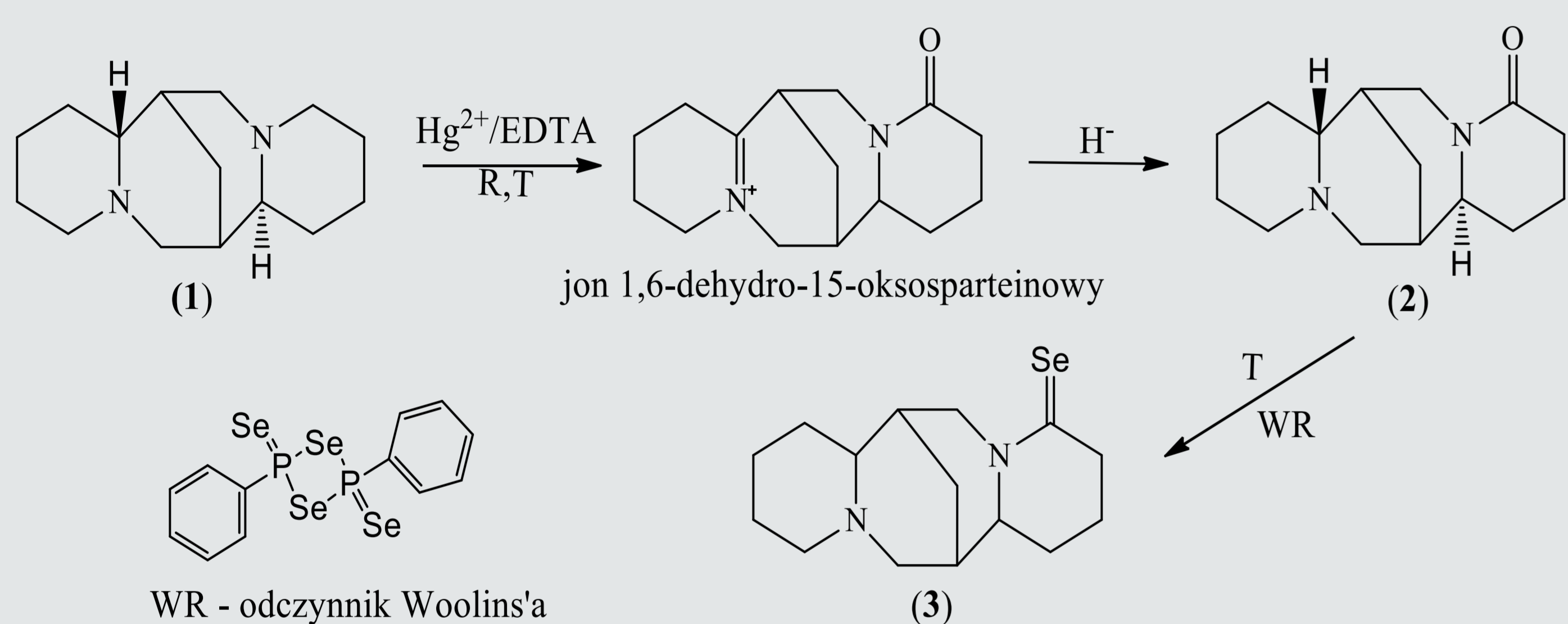
ABSTRAKT

W wyniku utlenienia sparteiny (1) otrzymano (-)-15-oksosparteinę (2), którą w reakcji z odczynnikiem Woollinsa przekształcono w (-)-15-selenosparteinę (3), związek o potencjalnej aktywności biologicznej. Produkt został scharakteryzowany za pomocą spektroskopii (IR, ESI-MS, NMR) oraz analizy RTG, a wyniki zostały porównane z obliczeniami molekularnymi. 15-Selenosparteina poddana została testowi na działanie inhibicyjne przeciwko mikrogrzybom powodującym zjawisko pleśnienia (*Aspergillus niger* van Tieghem) razem z innymi pochodnymi sparteiny.

WPROWADZENIE

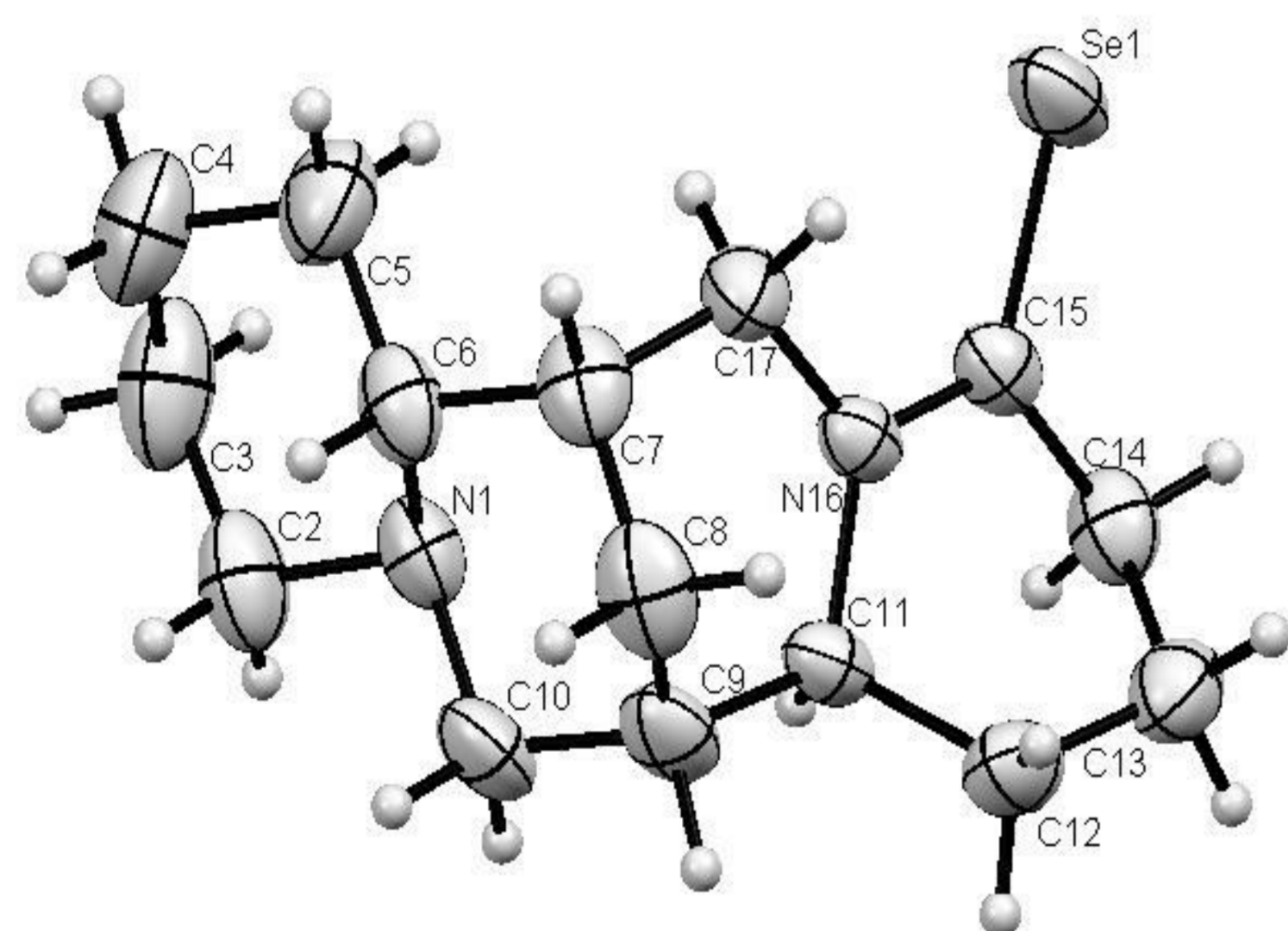
Aktywność biologiczna związków selenoorganicznych cały czas wzbudza ciekawość, ze względu na znaczącą rolę jaką odgrywa sam pierwiastek w funkcjonowaniu organizmu. Selen w organizmie ludzkim spełnia zarówno ważną rolę strukturalną jak i enzymatyczną [1]. Podobnym zainteresowaniem ze względu na właściwości biologiczne i biochemiczne, cieszą się również alkaloidy chinolizydynowe. Do poznanych wcześniej cech farmakologicznych tych związków możemy zaliczyć m.in. działanie pobudzające mięśni gładkich, właściwości hipoglikemiczne, hipotensyjne oraz antyarytmiczne [2]. Na podstawie licznych badań stwierdzono, że pełnią one szereg użytecznych funkcji biologicznych, a z doniesień literaturowych wynika, że mogą odgrywać rolę "bronii chemicznej" przed patogenami i owadami [3].

CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA



Rysunek 1. Schemat syntezy 15-selenosparteiny

Na drodze utlenienia wolnej zasady sparteiny (1) za pomocą wersenianu rtęci (II), otrzymany został nadchloran 15-oksosparteiny. Następnie została przygotowana wolna zasada 15-oksosparteiny (2), która ostatecznie w reakcji z odczynnikiem Woollinsa posłużyła do uzyskania produktu końcowego 3 (Rys.1).



Rysunek 2. Struktura krystalograficzna 15-selenosparteiny

PODZIĘKOWANIA:

Projekt finansowany/współfinansowany ze środków funduszy norweskich, w ramach programu Polsko-Norweska Współpraca Badawcza realizowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (umowa nr Pol-Nor/203119/32).



LITERATURA:

1. M.P. Rayman, Lancet 356 (2000) 233-241.
2. M. Wink, Alkaloids: biochemistry, ecology and medicinal applications, Ed. Plenum Press. 11, New York (1998) 265.
3. M. Wink, Planta Medica 53 (1987) 509-514.

BADANIA BIOLOGICZNE

Celem badań było przeprowadzenie analiz przesiewowych na aktywność fungistatyczną pochodnych sparteiny w tym (-)-15-selenosparteiny (3). Porównano następujące związki: (-)-sparteinę (1), (±)-sparteinę (1a), (+)-sparteinę (1b), (-)-15-oksosparteinę (2), (-)-15-selenosparteinę (3), 15-tiosparteinę (4), (-)-lupanine (5), (±)-lupanine (5a), oraz (+)-lupanine (5b). Wyniki badań nad aktywnością grzybobójczą alkaloidów bis-chinolizydynowych i ich pochodnych względem mikrogrzybów testowych przedstawiono w Tabeli 3.



Tabela 3. Średnie wartości wskaźników pokrycia próbek podczas inkubacji

L.p	24h	48h	72h	7 dni	L.p	24h	48h	72h	7 dni
1	0	2	2	2	4	0	2	2	2
1a	0	0	0	0	5	0	2	2	2
1b	0	2	2	2	5a	0	1	2	2
2	0	2	2	2	5b	0	2	2	2
3	0	0	0	0	k	1	2	2	2

0-brak wzrostu grzybnia na próbce (LD₁₀₀), 1- wzrost strzępek grzybnia bez zarodników, 2- wzrost strzępek grzybnia z zarodnikami, k – próba kontrolna

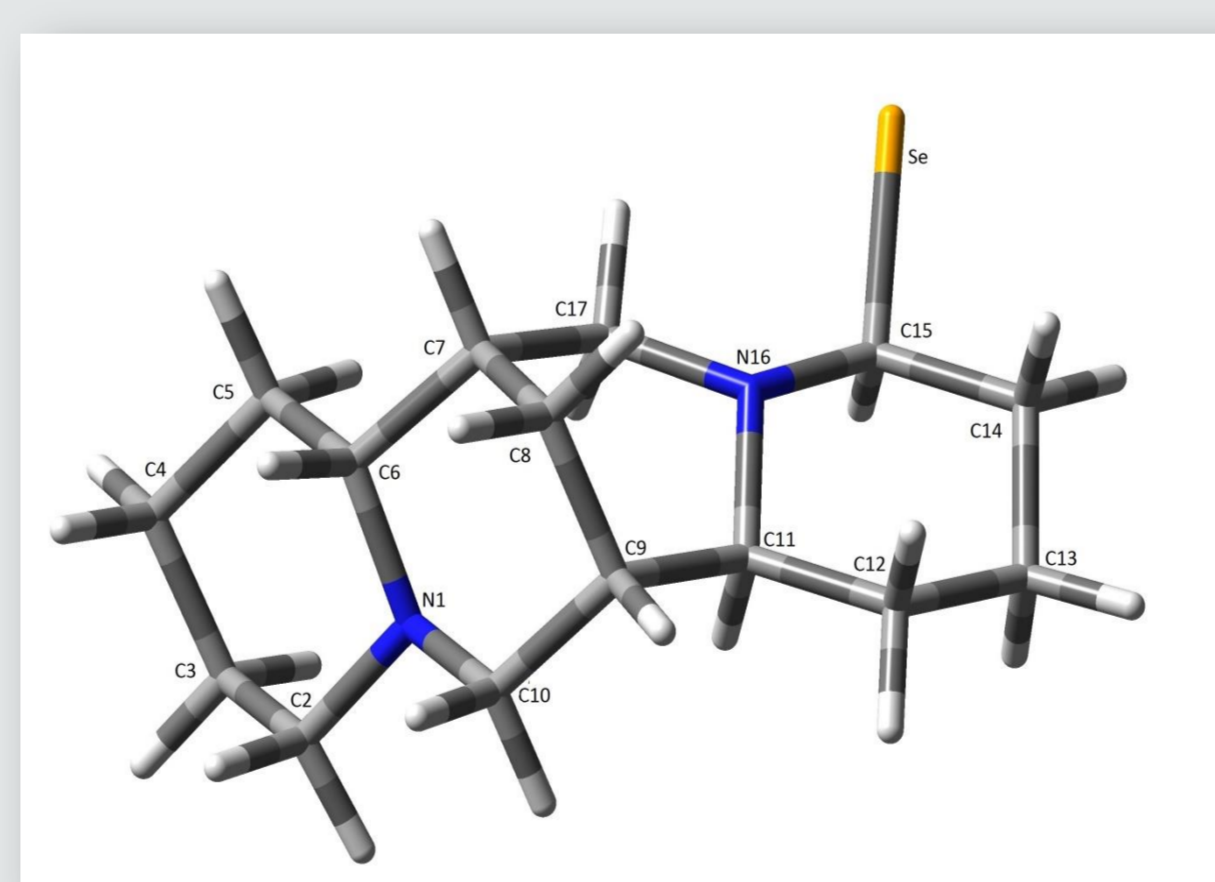


Parametry geometryczne 15-selenosparteiny (3) otrzymane metodami spektroskopowymi (¹³C i ¹H-NMR) i za pomocą analizy X-ray, porównano z parametrami uzyskanymi za pomocą symulacji komputerowych. W tym celu, korzystając z pakietów programu Gaussian 03W, wykonano odpowiednie obliczenia za pomocą metody DFT/B3LYP w bazie funkcyjnej 6-31G(d,p) [5]. Wartości przesunięć chemicznych atomów węgla 15-selenosparteiny zostały zestawione z wartościami przesunięć chemicznych znanych wcześniej okso- i tiopochodnej sparteiny (Tabela 2).

Tabela 2. Zestawienie sygnałów ¹³C-NMR 15-oksosparteiny [6], 15-tiosparteiny [7] i 15-selenosparteiny

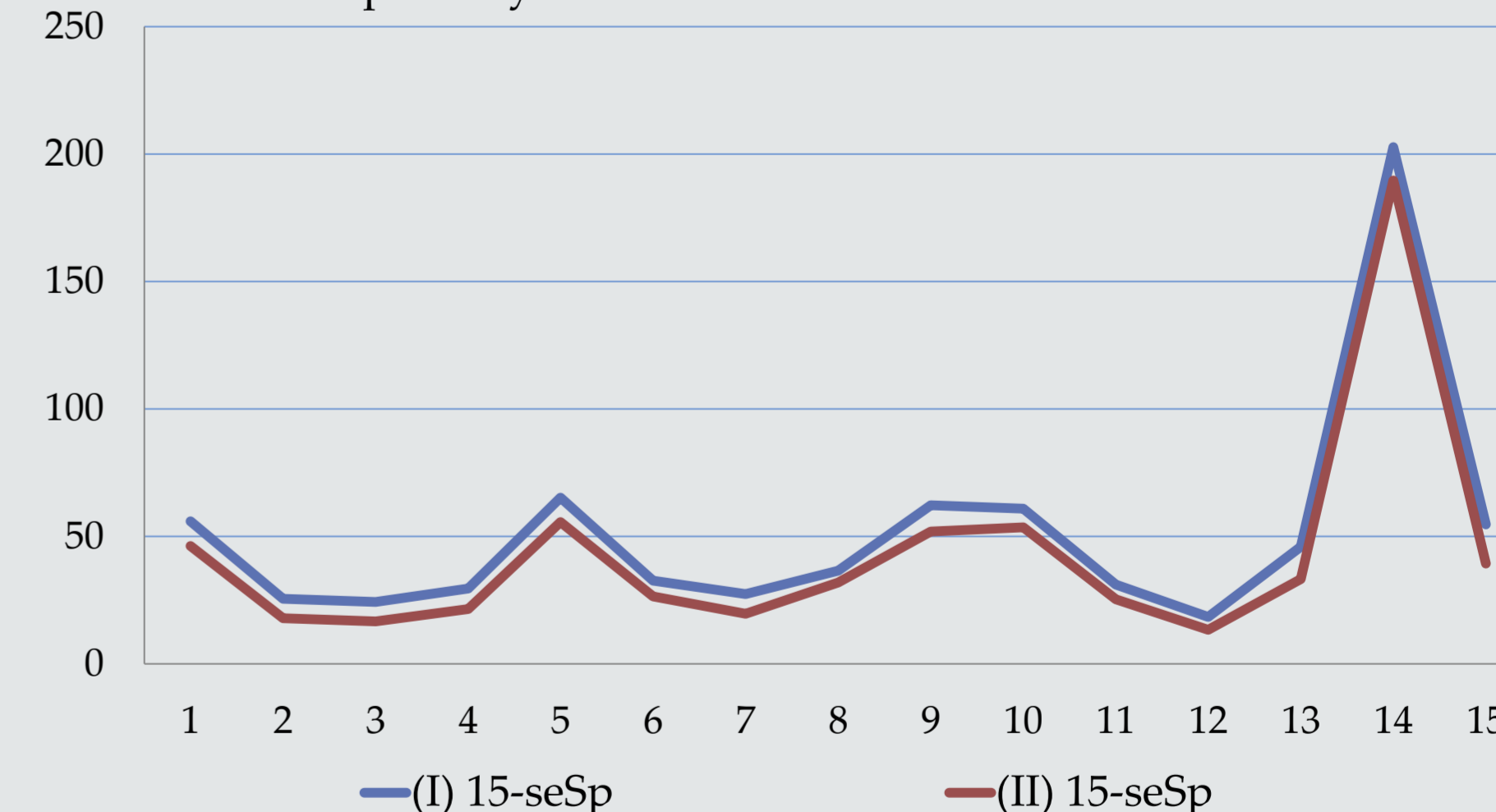
C	I 15-oxoSp	II 15-oxoSp	ΔδC (ppm)	I 15-seSp	II 15-seSp	ΔδC (ppm)	I 15-seSp	II 15-seSp	ΔδC (ppm)
2	56.2	47.8	-8.4	56.0	47.3	-8.7	55.9	46.3	-9.6
3	25.8	19.5	-6.3	25.5	18.0	-7.5	25.5	17.9	-7.6
4	24.6	18.5	-6.1	24.3	17.6	-7.6	24.3	16.7	-2.8
5	29.5	22.8	-6.7	29.5	22.0	-7.5	29.5	21.5	-8.0
6	65.8	56.5	-9.3	65.3	56.1	-9.2	65.2	55.6	-9.6
7	32.1	27.4	-4.7	32.5	26.9	-5.6	32.6	26.5	-6.1
8	27.3	21.5	-5.8	27.3	20.7	-6.6	27.4	19.7	-7.7
9	36.5	31.5	-5.0	36.7	31.8	-4.9	36.6	31.9	-4.7
10	61.5	53.5	-8.0	61.2	52.4	-8.8	62.2	51.9	-10.9
11	58.6	51.9	-6.7	61.1	53.1	-8.0	60.9	53.6	-7.3
12	32.1	26.4	-5.7	31.3	25.8	-5.5	31.1	25.3	-5.8
13	20.0	15.9	-4.1	18.3	14.0	-4.3	18.4	13.4	-5.0
14	32.7	25.8	-6.9	42.2	27.9	-14.3	45.9	33.3	-12.6
15	170.6	149.8	-20.8	200.1	179.7	-20.4	202.7	189.7	-13.0
17	40.2	32.7	-7.5	49.9	34.8	-15.1	54.7	39.3	-15.4

I – dane spektroskopowe
II – dane teoretyczne



Rysunek 3. Wizualizacja zoptymalizowanej cząsteczki 15-selenosparteiny

Wykres 1: Porównanie sygnałów spektroskopowych ¹³C-NMR 15-selenosparteiny z obliczeniami



PODSUMOWANIE

Wnikliwa analiza widm magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdza konformacyjne podobieństwo 15-selenosparteiny do 15-okso- i 15-tiosparteiny. 15-Selenosparteina (3) zbudowana jest z pełno krzesłowego układu *trans*-chinolizydyny oraz pierścieni C/D, gdzie pierścień C przyjmuje konformację sofy, a pierścień D konformację łodziową. Program Gaussian 03W wygenerował strukturę cząsteczki 15-selenosparteiny o najniższej energii całkowitej, która występuje w konformacji *trans*-chinolizydyny krzesło/krzesło/sofa/łódź.

Wybrane w teście przesiewowym alkaloidy bis-chinolizydynowe, wykazały działanie inhibicyjne przeciwko mikrogrzybom powodującym zjawisko pleśnienia (*Aspergillus niger* van Tieghem). Dzięki testom skriningowym możemy wyselekcjonować związki, których pochodne w przyszłości mogą posłużyć do wygenerowania nowych środków ochrony drewna pochodzenia naturalnego, aby zapewnić długotrwałe stosowanie tego materiału, nie szkodząc przy tym zdrowiu ludzi oraz środowisku naturalnemu.

4. A.K. Przybył, M. Kubicki, Tetrahedron 67 (2011) 7787-7793.
5. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, i inni. Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2004)
6. B. Jasiewicz, Molecules 13 (2008) 3-10.
7. T. Borowiak, G. Dutkiewicz, W. Wysocka, R. Kolanos, J. Mol. Struct. 647 (2003) 287-294.