

Uniwersytet w Białymstoku

Instytut Chemii



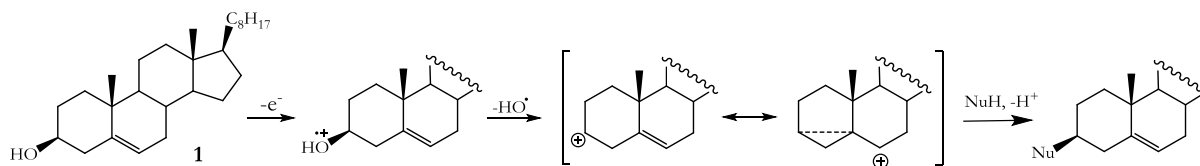
**Elektrochemiczna synteza
pochodnych cukrowych Δ^5 -steroidów
(*streszczenie*)**

Aneta Maria Tomkiel

Promotor pracy: prof. dr hab. Jacek W. Morzycki

Białystok 2016

Elektrochemiczne utlenianie cholesterolu (**1**) badane było w zespole profesora Morzyckiego przez kilka lat i zaowocowało opracowaniem nowej metody glikozylacji cholesterolu (**1**). Okazało się, że przebieg reakcji elektROUTLENIANIA zależy od warunków prowadzenia procesu. Reakcja w niepolarnym rozpuszczalniku - dichlorometanie skutkowała wytworzeniem kationorodnika powstałego poprzez wybite elektronu z atomu tlenu. Utworzony pierwotnie kationorodnik rozpadał się z wytworzeniem karbokationu homoallilowego i rodnika hydroksylogowego (**Schemat 1**). Mezoemerycznie stabilizowany karbokation jest dobrze znany w chemii steroidów. W warunkach buforowanych reaguje on z nukleofilami przeważnie w pozycji C6, gdyż tam jest większy ładunek dodatni i reakcja zachodzi szybciej, jednak trwalszy termodynamicznie jest produkt przyłączenia nukleofila do C3. Z tego powodu w warunkach kwaśnych (a takie właśnie występują w trakcie elektROUTLENIANIA), w których reakcja przyłączenia nukleofila jest odwracalna (kontrola termodynamiczna), tworzą się wyłącznie produkty podstawione przy węglu C3. Ze względów stereoelektronowych atak nukleofila na nieklasyczny karbokation może zachodzić wyłącznie od strony β (od góry). Karbokation ten reaguje ze wszystkimi nukleofilami obecnymi w mieszaninie reakcyjnej, co prowadzi do powstania produktów podstawienia w pozycji C3 z zachowaniem β konfiguracji.



Schemat 1. ElektROUTLENIANIE cholesterolu (**1**) w dichlorometanie w obecności nukleofila

Karbokation homoallilowy może też reagować z cukrem obecnym w mieszaninie reakcyjnej. Reakcja ta pozwala otrzymać pochodne cukrowe cholesterolu (**1**) i innych Δ^5 -steroidów z użyciem nieaktywowanego cukru, co jest niewątpliwą zaletą metody. Do wad należą: stosunkowo niewielka wydajność powstających glikokoniugatów, tworzenie się dużej ilości produktów ubocznych oraz konieczność stosowania nadmiaru substratu cukrowego w celu zwiększenia prawdopodobieństwa reakcji powstałego karbokationu z cukrem, w konkurencji z obecnym w środowisku reakcji cholesterolom (**1**).

Celem moich badań było udoskonalenie elektrochemicznej metody syntezy pochodnych cukrowych Δ^5 -steroidów (zwiększenie wydajności powstającego glikozydu lub glikokoniugatu oraz zmniejszenie ilości produktów ubocznych) poprzez zastąpienie w reakcji elektrochemicznej cholesterolu (**1**) jego aktywnymi pochodnymi.

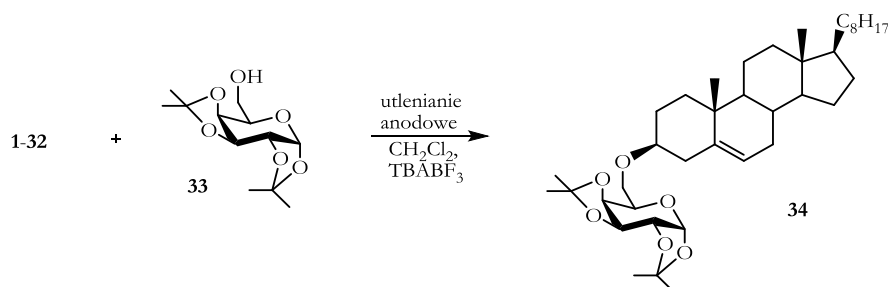
Otrzymałam szereg pochodnych cholesterolu (**1**) i *i*-cholesterolu (**2**): sulfidy (**3-5**), selenki (**6-7**), etery (**8-21**), estry (**22-24**), halogenki (**25** i **26**), trichloroacetoimidan (**27**), fosforany (**28-30**), tiol (**31**) i rodanek (**32**) (**Schemat 2**). Wszystkie uzyskane produkty przetestowałam w reakcji elektrochemicznej w obecności modelowego cukru - 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranozy (**33**) (**Schemat 3**). Zarejestrowałam też krzywe voltamperometryczne dla otrzymanych związków. Pokazały one, że wszystkie badane

pochodne są elektroaktywne w zakresie potencjału, w którym prowadzone są elektrolizy preparatywne.



HO- <i>i</i> -St (2)	<i>i</i> -PrO- <i>i</i> -St (10)	PhO-St (18)	I-St (26)
PhS-St (3)	BnO- <i>i</i> -St (11)	<i>p</i> -OH-PhO-St (19)	$\text{Cl}_3\text{C}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{St}$ (27)
PhS- <i>i</i> -St (4)	PhO- <i>i</i> -St (12)	<i>p</i> -CH ₃ O-PhO-St (20)	$\text{PhO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OPh})-\text{O}-\text{St}$ (28)
TolS- <i>i</i> -St (5)	<i>p</i> -OH-PhO- <i>i</i> -St (13)	TBDMSO-St (21)	(MeO) ₂ P-O-St (29)
PhSe-3 α -St (6)	TBDMSO- <i>i</i> -St (14)	TsO-St (22)	$(\text{Me})_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\text{St}$ (30)
PhSe-6 α - <i>i</i> -St (7)	MeO-St (15)	AcO-St (23)	$\text{HS}-\text{St}$ (31)
MeO- <i>i</i> -St (8)	<i>t</i> -Bu-O-St (16)	F ₃ C-C(O)O-St (24)	NCS-St (32)
EtO- <i>i</i> -St (9)	BnO-St (17)	Cl-St (25)	

Schemat 2. Otrzymane pochodne cholesterolu i *i*-cholesterolu (2-32)



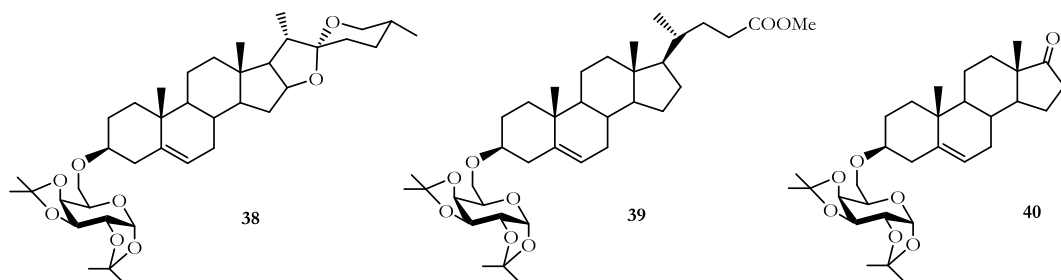
Schemat 3. Elektrochemiczne utlenianie pochodnych cholesterolu i *i*-cholesterolu w obecności 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranozy (33)

Część z otrzymanych związków okazała się być słabymi donorami (3, 6, 13, 15-26, 30-32), ale otrzymałam też aktywne pochodne. *i*-Cholesterol (2), etery (8-12 i 14), tioetery (4 i 5), trichloroacetoimidan (27) i fosforany (28 i 29) były dobrymi donorami w elektrochemicznej syntezie cukrowych pochodnych cholesterolu. Oczekiwany glikokoniugat, w którym cząsteczka cukru połączona jest z molekułą steroidu wiązaniem eterowym - 6-cholesterylo-1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galakto-piranoza (34), tworzył się z wydajnością od 33% do 58%.

W swojej pracy dążyłam do znalezienia dobrego donora cholesterylu, odpowiedniego do wykorzystania w elektrochemicznej syntezie pochodnych cukrowych steroidów. Poszukiwałam dobrego donora czyli takiego, który łatwo jest otrzymać w reakcji

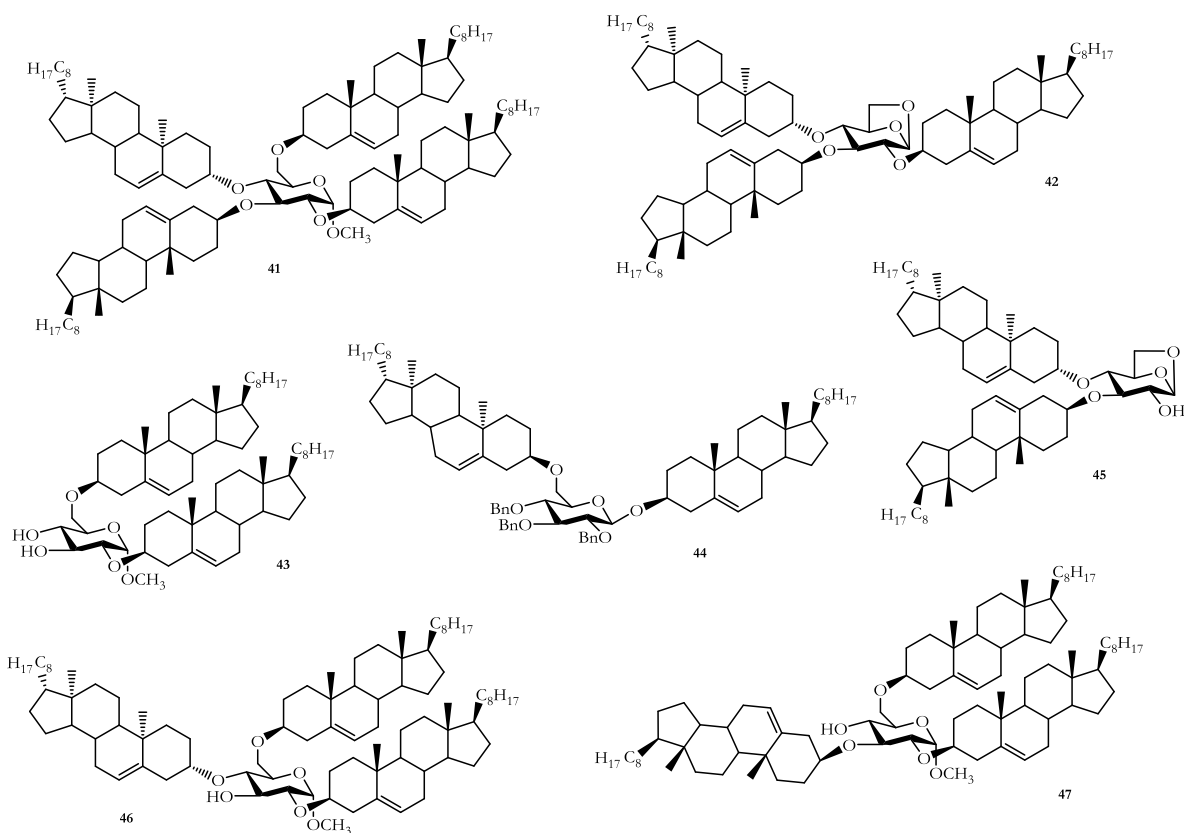
chemicznej i który reaguje wysokowydajnie w reakcji elektrochemicznej. Wybrałam reaktywny i łatwo dostępny difenylofosforan(V) cholesterylu (**28**) jako optymalny donor.

Otrzymałam analogiczne fosforanowe pochodne diosgeniny, cholenianu metylu oraz dehydroepiandrosteronu (**35-37**). W reakcji ich elektroutleniania w obecności 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranozy (**33**) powstały odpowiednie glikokoniugaty steroidowe (**38-40**) (Schemat 4).



Schemat 4. Glikokoniugaty uzyskane z fosforanów diosgeniny, cholenianu metylu oraz dehydroepiandrosteronu (**38-40**)

Przeprowadziłam anodowe utlenianie difenylofosforanu(V) cholesterylu (**28**) w obecności różnych cukrów. W reakcjach z cukrami posiadającymi kilka niezwiązanych grup hydroksylowych otrzymałam produkty policholesterylowane (Schemat 5).



Schemat 5. Niektóre di-, tri- i tetra-cholesterylowane związki uzyskane poprzez anodowe utlenianie difenylofosforanu(V) cholesterylu (**28**) w obecności różnych cukrów

Zastąpienie cholesterolu jego aktywnymi pochodnymi zwiększyło wydajność glikokoniugatów powstających metodą elektrochemiczną, pozwoliło na zastosowanie równomolowych ilości cukru i steroidu, a także wyeliminowało tworzenie się dużej ilości produktów ubocznych.

Elektrochemiczna cholesterylacja z zastosowaniem difenylofosforanu(V) cholesterylu jako donora to prosta i stosunkowo wydajna metoda syntezy, która umożliwia otrzymywanie nie tylko glikozydów, ale też glikokoniugatów, w których cząsteczka cholesterolu połączona jest z cukrem poprzez wiązanie eterowe. Możliwe okazało się również uzyskanie pochodnych zawierających dwie lub więcej cząsteczek cholesterolu przyłączonych do cząsteczki cukru. Jest to jedyna znana metoda umożliwiająca wprowadzenie w jednym etapie kilku cząsteczek cholesterolu do cząsteczki cukru.

Elektrochemiczna cholesterylacja jest stereoselektywna wobec obu substratów, zarówno cukru, jak i steroidu. Przyłączenie cukru do steroidu zawsze następuje w pozycji 3β steroidu, co wynika z przyczyn stereoelektronowych. Wiązanie pomiędzy węglem i grupą hydroksylową w cząsteczce cukru nie ulega rozerwaniu w trakcie elektrootleniania, dlatego w powstałym produkcie zachowana jest konfiguracja cukrowego substratu.

Reakcja elektrochemicznej glikozylacji jest regioselektywna w stosunku do steroidu i przyłączenie cząsteczki cukru następuje zwykle w pozycji C3, elektrootlenianie nie jest natomiast regioselektywne w stosunku do substratu cukrowego. Wszystkie grupy hydroksylowe cukru mogą tworzyć wiązanie eterowe z cholesterolem, choć pierwszorzędowa grupa hydroksylowa w pozycji C6 oraz anomeryczna grupa hydroksylowa w pozycji C1 są znacznie bardziej reaktywne niż pozostałe grupy hydroksylowe.