

Rozprawa doktorska

„Synteza analogów alkaloidów steroidowych”

Streszczenie

Alkaloidy *Solanum* zostały wyizolowane z roślin pochodzących z rodziny psiankowate (*Solanaceae*), rodzaju psianka (*Solanum*). Są to alkaloidy steroidowe, których budowa opiera się na szkielecie cholestanu. Głównymi przedstawicielami tej klasy związków są solasodyna, tomatydyna oraz solanidyna. Alkaloidy steroidowe mają różnorodne właściwości biologiczne m.in.: antyproliferacyjne, neurogenne, przeciwdrgawkowe i przeciwwzapalne. Szerokie spektrum aktywności biochemicznych i niskie stężenie w materiale roślinnym tych związków, zainspirowały chemików do projektowania ich syntetycznych analogów. Znanym przedstawicielem grupy alkaloidów *Solanum* jest solasodyna, będąca azotowym analogiem diosgeniny. Wydaje się, że to właśnie ten związek jest dobrym substratem w syntezie solasodyny i jej pochodnych. Proponowane dotychczas syntezy solasodyny z diosgeniny oparte są na trzystopniowej strategii: otwarcie pierścienia F (etap I), podstawienie grupy opuszczającej łańcucha bocznego nukleofilem azotowym (etap II) i zamknięcie pierścienia F (etap III).

Prowadzone przeze mnie badania koncentrowały się na projektowaniu nowych analogów alkaloidów steroidowych, syntezie solasodyny i jej analogów oraz na ocenie ich aktywności biologicznej. Jednym z założeń niniejszej dysertacji było opracowanie dogodnej strategii jednoczesnego otwarcia pierścienia F w diosgeninie i wprowadzenie atomu azotu w strukturę steroidu (wykorzystanie azydków bądź karbaminianów). Utworzona w ten sposób 26-azotowa pochodna diosgeniny mogłaby posłużyć jako intermediat w syntezie solasodyny i jej analogów. Prowadzone w tym kierunku badania zaowocowały skróceniem znanych i opisanych w literaturze metod otrzymywania solasodyny i opracowaniem dwuetapowej syntezy piwalanu solasodyny z piwalanu diosgeniny. Podjęłam również bezpośrednie próby przekształcenia układu spiroketalowego (diosgenina) w spirosolanowy (solasodyna) za pomocą nowego odczynnika – amidku diizobutyloglinowego, który można łatwo otrzymać z wodoru diizobutyloglinu (DIBAL) i chlorku amonu. Prowadziłam również badania w kierunku znalezienia metody syntezy 26a-F-homo-, 22a(N)-F-homo analogów solasodyny i ich N-podstawionych pochodnych. Założyłam bowiem, że związki z 7-członowym pierścieniem F mogą wykazywać podobne właściwości biologiczne jak ich macierzyste substraty. Zsyntezowane pochodne zostały przebadane pod kątem właściwości antyproliferacyjnych i przeciwneurodegeneracyjnych.

W swojej pracy poszukiwałam również metod syntezy innych aza-steroidów. Były nimi pochodne pirymidobenzimidazolu, które uzyskałam w wyniku reakcji kondensacji octanu 16-dehydropregnenolonu z 2-aminobenzimidazolem. Optymalizacja warunków reakcji (wpływ katalizatora, czasu reakcji, rozpuszczalnika, stężenia poszczególnych reagentów), pozwoliły otrzymać łącznie 6 nowych analogów. Uzyskane pochodne wykazały bardzo dobrą aktywność przeciwnowotworową względem linii komórkowych raka prostaty. Wyniki eksperymentów przeprowadzonych w ramach niniejszej dysertacji zostały opisane w 5 publikacjach o zasięgu międzynarodowym oraz były prezentowane na licznych konferencjach zagranicznych i krajowych.

Ursula Keiucoslo
09.09.2020v