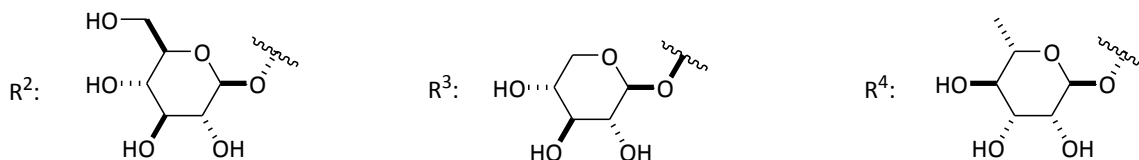
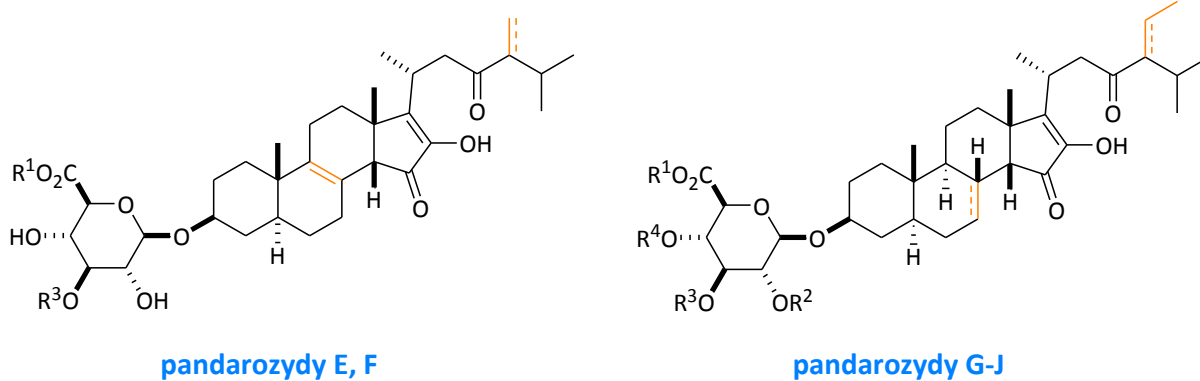


Streszczenie pracy doktorskiej nt. „Stereoselektywna synteza pandarozydów E-J”

Celem przedłożonej pracy doktorskiej była stereoselektywna synteza pandarozydów E-J. Stanowią one nową grupę saponin steroidowych (glikozydów steroidowych) wyekstrahowanych z karaibskiej gąbki *Pandaros acanthifolium* z rodziny Microcionidae, zebranej u wybrzeży Martyniki. Ich struktura została podana i szczegółowo opisana w roku 2010. Główna frakcja z ekstraktu zawierała cztery pandarozydy A-D i ich estry metylowe, nie wykazywały one jednak żadnego oczekiwanego działania biologicznego. Ponowne poszukiwania doprowadziły do odkrycia sześciu nowych bioaktywnych związków – pandarozydów E-J i ich estrów metylowych. Wykazywały one aktywność *in vitro* wobec trzech z czterech testowanych pasożytniczych pierwotniaków. Po raz pierwszy dla tej rodziny związków zidentyfikowano w części cukrowej cząsteczki D-ksylozy oraz L-ramnozy oprócz D-glukozy i kwasu D-glukuronowego. Cała grupa związków posiada niezwykle utleniony (2-hydroksycyklopent-2-enon) pierścień D oraz bardzo rzadko spotykaną w związkach pochodzenia naturalnego β -konfiguracją na atomie węgla C-14 (ułożenie *cis* pierścieni C i D). Różnice między poszczególnymi molekułami dotyczą obecności wiązania podwójnego w pierścieniach B i C, łańcucha alkilowego oraz części cukrowej (Rysunek 1). Badania *in vitro* wykazały działanie tych saponin wobec pasożytniczych pierwotniaków odpowiadających za choroby tropikalne, w tym malarię. Szczególnie aktywny jest pandarozyd G oraz jego ester metylowy, który silnie hamuje wzrost (najniższe wartości IC_{50}) szczepów: *Leishmania donovani* (IC_{50} dla Pandarozydu równe 1.3 i dla estru 0.051 μM) oraz *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC_{50} wynoszące odpowiednio 0.78 i 0.038 μM).^[1]

Związki te uzyskano z wydajnością (liczoną z masy mokrej próbki gąbki, po ekstrakcji i oczyszczaniu) od 1.7 do $10.3 \cdot 10^{-6}\%$. Otrzymane ilości nie pozwoliły na pełen zakres badań tych potencjalnie bardzo aktywnych związków.

Niestety procesy ekstrakcji i rozdziału bardzo skomplikowanych mieszanin saponin są długie, drogie i nie zawsze efektywne. Stąd też dużym wyzwaniem stawianym nowoczesnej chemii organicznej jest otrzymywanie poszczególnych struktur na drodze syntezy totalnej.



Rysunek 1. Struktury Pandarozydów E-J

Celem prowadzonych przeze mnie badań było zatem przedstawienie oraz aplikacja nowatorskich i wydajnych metod z obszaru strategii i koncepcji syntezy totalnej wybranych, nigdy dotąd niesyntezyzowanych produktów naturalnych pochodzenia morskiego.

Synteza saponin, w odróżnieniu od syntezy liniowych oligonukleotydów i polipeptydów (przewidywalne i zautomatyzowane), wymaga wciąż często indywidualnego podejścia i planowania ścieżki w zależności od struktury pożądanego produktu. Z dostępnych naturalnych bloków budulcowych w syntezie saponin steroidowych najczęściej wykorzystywane są monosacharydy oraz proste cząsteczki triterpenowe, które następnie z wykorzystaniem reakcji: zabezpieczania/odbezpieczania poszczególnych grup funkcyjnych, utleniania, stereoselektywnej redukcji, zmiany konfiguracji na centrach stereogenicznych czy eliminacji, są przekształcane w oczekiwane pochodne bioaktywne.

Pandarozyny były pierwszymi saponinami badanymi pod kątem działania przeciwprzeciwnowotworowego i były badane tylko w tym kierunku. Warto zatem podjąć próbę odtworzenia w warunkach laboratoryjnych tego niezwykłego, nieznanego dotąd związku choćby po to, żeby poznać jego pełną paletę możliwości biologicznych.

Niebagatelny problem stereokontrolowanej syntezy części cukrowej oraz nowatorskie zadanie syntezy fragmentu steroidowego stanowiły cel projektu. Warto zaznaczyć, że odpowiednio zaplanowana synteza ma na celu dostarczenie związków naturalnych i ich modyfikacji do badań biologicznych.

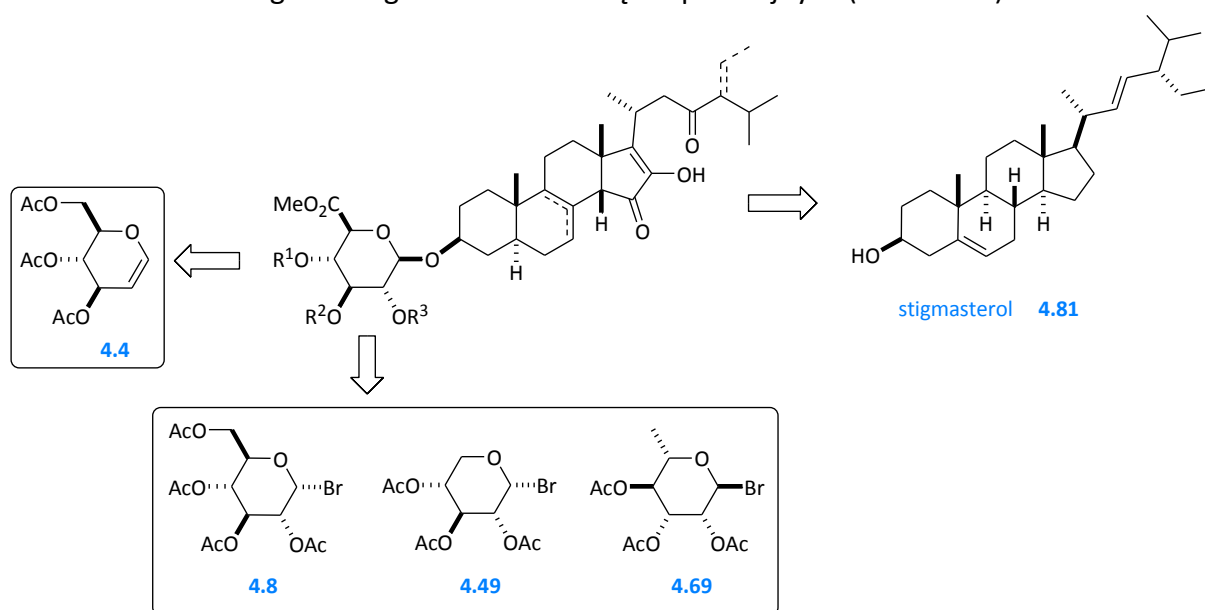
Syntezę podzielono na trzy etapy:

- 1/ synteza części sacharydowej saponiny,
- 2/ otrzymanie części aglikonowej,
- 3/ sprzęgnięcie obu w celu otrzymania ostatecznych struktur.

W toku badań okazało się jednak, że część dotycząca syntezy części sacharydowej pandarozydów jest połączona z poszukiwaniem najefektywniejszej metody sprzęgania steroidu z cukrem.

Wyselekcjonowałam i przygotowałam trzy cząsteczki mono- lub disacharydowe dające najlepsze wyniki w reakcji glikozydowania z modelowym aglikonem – cholesterolem. Okazało się, że najkrótsza i najwydajniejsza ścieżka syntetyczna prowadząca do modelowych połączeń z cholesterolem, prowadzi przez zastosowanie 1,2-anhydrocukru jako donora w reakcji glikozydowania. Opracowałam więc nową metodologię następczych reakcji epoksydowania-glikozydowania, w wyniku których glikozydy steroidowe otrzymywałam z doskonałą wydajnością powyżej 65%.

Zatem do otrzymania wszystkich trzech połączeń disacharydowych związkem wyjściowym był dostępny handlowo 3,4,6-tri-*O*-acetylo-D-glukal (**4.4**), który na kolejnych etapach poddawany był reakcji glikozydowania z bromkami poszczególnych acetylowanych: D-glukozy (**4.8**), D-ksylozy (**4.49**) oraz L-ramnozy (**4.69**). Natomiast do syntezy części aglikonowej wybrałam stigmasterol (**4.81**) ze względu na możliwość modyfikacji pierścienia B i łańcucha bocznego z uwagi na obecność wiązań podwójnych (Schemat 1).



Schemat 1: Retrosynteza pandarozydów E-J

Synteze aglikonu ukończyłam na zakończonej sukcesem funkcjonalizacji pierścienia D (wiązanie podwójne) z zastosowaniem grupy *m*-jodobenzoilowej zaproponowanej przez Breslowa, jako kierującej reakcję chlorowania w konkretne miejsce w cząsteczce. Etap ten był kamieniem milowym w całej syntezie części aglikonowej, umożliwił modyfikację pierścienia D tak, aby uzyskać ugrupowanie 2-hydroksycyklopent-2-enonu charakterystyczne dla całej rodziny pandarozydów.

Projekt jest kontynuowany w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej.

mgr Patrycja Gołębiowska