

Synteza alkaloidów Solanum alkaloids i ich analogów ze steroidowych sapogenin (Popularnonaukowe streszczenie projektu)

Alkaloidy steroidowe stanowią klasę związków zawierających azot, które wykazują strukturalne podobieństwo do steroidów, gdy posiadają taki sam szkielet węgla. Związki te występują w królestwie roślin (rzadziej zwierząt) zawsze w połączeniu z cukrami, to jest w postaci glikozydów.

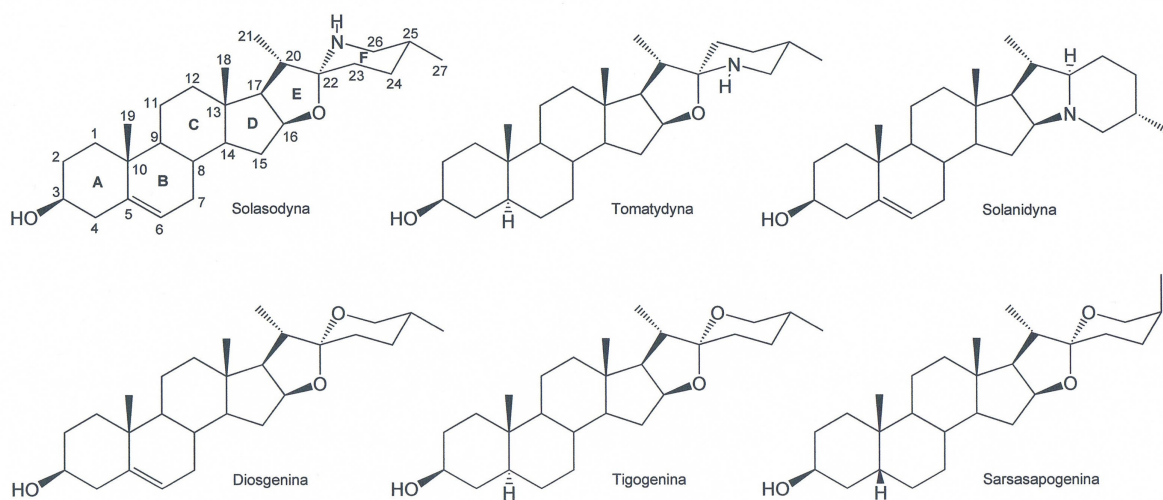
Związki naturalne można podzielić na dwie wielkie klasy: metabolity pierwotne i metabolity wtórne. Te ostatnie przyciągają szczególnie zainteresowanie ze względu na ich działanie na organizmy żywe. Głównym celem badań na polu produktów naturalnych jest poszukiwanie nowych substancji z różel naturalnych, które mogłyby być użyteczne dla ludzi jako leki. Stanowi one też inspirację dla chemików do syntezy różnych pochodzących z modyfikowanej struktury.

W rodzinie Solanaceae (psiankowate) występują głównie zioła, krzewy i drobne drzewa. Niektóre gatunki tej rodziny mają szczególne znaczenie dla ludzi, ponieważ od wieków stanowiły one źródło żywności (ziemniak, pomidor, bakłażan), inne stosowane są jako rośliny lecznicze, trujące, przyprawy (papryka, chili) i używki (tyto). Rodzina Solanaceae składa się z około 96 rodzajów i 2300 gatunków, szeroko rozpowszechnionych w krajach tropikalnych i regionach o umiarkowanym klimacie. W Polsce zidentyfikowano 9 rodzajów i około 20 gatunków należących do Solanaceae.

Rodzaj Solanum jest najliczniej reprezentowany w rodzinie Solanaceae i jest jednym z największych rodzajów roślin kwiatowych. Składa się on z ponad 1700 gatunków rozpowszechnionych na całym świecie, zarówno w strefie tropikalnej jak i umiarkowanej.

Wielka liczba gatunków Solanum jest wykorzystywana w tradycyjnej medycynie, ze względu na ich szeroki zakres aktywności farmakologicznej. Zioła lecznicze zawierają unikalne alkaloidy i składniki stosowane w różnorodnych dolegliwościach (cukrzyca, cholera, zapalenie oskrzeli, wysokie ciśnienie) oraz jako środki przeczyszczające. Wiele gatunków z rodzaju Solanum było szeroko stosowanych w leczeniu poważnych schorzeń, takich jak choroby nowotworowe, w tym choroby, astma, a także procesy zapalne. Najważniejszym składnikiem tych ziół są alkaloidy steroidowe typu spiroolanu lub solanidyny, które występują w postaci glikozydów i wykazują aktywność cytotoksyczną. Badania wykazały, że te alkaloidy oraz ich glikozydy przeciwdziałają namnażaniu się komórek raka okrężnicy, w tym choroby, prostaty i sutka. Stwierdzono też, że alkaloidy Solanum mają działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Glikoalkaloidy Solanum powodują również inaktywację wirusa opryszczki.

Alkaloidy Solanum są azotowymi analogami saponin steroidowych. Pewne gatunki Solanum, a mianowicie: *S. laciniatum* i *S. aviculare* były wykorzystywane jako surowce do syntezy różnorodnych hormonów steroidowych i adreno-kortykosteroidów. Te alkaloidy można podzielić na dwie kategorie według budowy ich łańcucha bocznego. W jednej grupie znajdują się układy oksazaspiro-steroidowe, jak np. w tomatydynie z *S. lycopersicum* (pomidor) i solasodynie z *S. melongena* (bakłażan). Przeciwnie do ich tlenowych odpowiedników, wszystkie te zawierające azot steroidy (spiroolan) mogą wykazywać różną konfigurację na atomie węgla spiro (jest ona 22R w solasodynie i 22S w tomatydynie). W spirostanach (z nielicznymi wyjątkami) konfiguracja na C-22 jest R jak w diosgeninie. Grupa metylowa na C-25 w spiroolanach jest zazwyczaj ekwatorialna, podczas gdy w spirostanach może być zarówno ekwatorialna (25R) (np. w diosgeninie) lub aksjalna (25S) (np. w sarsasapogeninie). Druga grupa alkaloidów Solanum posiada w swojej strukturze fragment indolizydynowy, jaki występuje w solanidynie wyizolowanej z *S. tuberosum* (ziemniak). Oprócz najbardziej rozpowszechnionych alkaloidów wspomnianych powyżej, wiele innych alkaloidów o podobnej budowie zostało wyizolowanych z roślin rodzaju Solanum. Aktywność przeciwnowotworowa niektórych alkaloidów Solanum została naukowo potwierdzona. Z powodu potencjalnej użyteczności klinicznej tych związków, byłoby bardzo pożyteczne opracowanie wydajnej metody ich syntezy, ponieważ same one trudnodostępne z ekstraktów roślinnych. Np., zawartość solasodyny w ekstraktach wynosi zaledwie 0.0274-0.0426%. Nieoczekiwanie mało uwagi poświęcono chemii alkaloidów Solanum i tylko nieliczne syntezy spiroolanów zostały jak dotąd opisane.



Mając na uwadze znaczenie farmaceutyczne rodzaju Solanum podjęliśmy się chemicznej syntezy alkaloidów Solanum i ich analogów. Mamy nadzieję na opracowanie prostej metody syntezy tych alkaloidów ze steroidowych sapogenin. Łatwo dostępne steroidowe sapogeniny, takie jak diosgenina, tigogenina, sarsasapogenina i ich pochodne, będą poddawane różnym przekształceniom chemicznym, w tym reakcjom z amidkiem diizobutyloglinowym, nowym reagentem niedawno przez nas wprowadzonym. Planujemy również syntezę analogów sapogenin zawierających atom siarki lub selenu zamiast atomu tlenu w pierścieniu F. Seria analogów alkaloidów będzie otrzymana ze steroidowych prekursorów łatwo dostępnych na drodze degradacji sapogenin spirostanowych. W wyniku kilkustopniowej rekonstrukcji pierścienia F wykonanej z zastosowaniem metatezy z

zamknięciem pierścienia powinny zostać otrzymane nowe analogi z jednym lub dwoma atomami azotu w łańcuchu bocznym. Zostaną również przeprowadzone dalsze przekształcenia tych analogów, np. ich utlenianie. Dokładna analiza konformacyjna układu spirostanu zostanie wykonana w oparciu o szczegółowe analizy widm NMR z pełnym przyporządkowaniem sygnałów. Analiza widm dwu-wymiarowych powinna pozwolić na rozróżnienie izomerów na C-22 i znaleźć sygnały diagnostyczne dla każdego z nich. Wnioski strukturalne dotyczące preferencji konformacyjnych uzyskane z NMR zostaną poparte wynikami obliczeń DFT. Struktury produktów krystalicznych zostaną wyznaczone za pomocą analizy dyfrakcji promieni Rentgena. Oprócz syntezy spirostanów i innych, rzadziej spotykanych, alkaloidów Solanum i ich analogów, otrzymana zostanie seria soli imidazoliowych i imidazoliniowych na bazie szkieletu steroidowego. M.in. zsyntezowane będą sole disteroidowe, które mogą znaleźć różnego rodzaju zastosowania; takie dimery steroidowe często obdarzone aktywnością biologiczną są szczególnie interesującym celem syntetycznym. Również zaprojektowane zostały analogi galeteronu, ostatnio wprowadzonego leku na raka prostaty. Analizy biologiczne obejmować będą badania cytotoksyczności wszystkich otrzymanych produktów końcowych, jak również ich aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i przeciwzapalnej, będą wykonane we współpracy z grupą badawczą prof. M. Strnady z Czeskiej Akademii Nauk. W przypadku otrzymania produktów o znaczącej aktywności biologicznej, rezultaty badań zostaną opatentowane.