

AUTOREFERAT

1. Izabella Jastrzębska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Dyplom doktora chemii – Uniwersytet Warszawski, Warszawa, 3 grudnia 2003, tytuł rozprawy doktorskiej: Nowe reakcje sapogenin steroidowych

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

a) asystent (15.02.2001-31.07.2001) Instytut Chemii/Uniwersytet w Białymstoku;

b) asystent (1.02.2003-30.09.2003) Instytut Chemii/Uniwersytet w Białymstoku;

c) asystent (1.10.2003-30.09.2004) Instytut Chemii/Uniwersytet w Białymstoku;

d) adiunkt (1.10.2004-30.09.2007) Instytut Chemii/Uniwersytet w Białymstoku;

e) researcher (1.10.2005-30.09.2006) Washington Medical School, St. Louis, USA;

f) adiunkt (1.10.2007-) Instytut Chemii/Uniwersytet w Białymstoku.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Chemia [4,5]-spiroketali steroidowych

b) lista publikacji dotycząca dysertacji:

H1. I. Jastrzębska, J. W. Morzycki; Unusual Baeyer-Villiger Oxidation of 23-Oxosarsasapogenin Acetate, *Polish Journal of Chemistry* **79**,1245-1248 (2005). IF 0.513

H2. M. A. Iglesias-Arteaga, I. Jastrzębska, J.W. Morzycki; Reactions of Sapogenins with *m*-Chloro-peroxybenzoic Acids Catalyzed by Lewis Acids, *Polish Journal of Chemistry* **80**, 667-671 (2006). IF 0.491

H3. Y. Lopez, I. Jastrzębska, R. Santillan, J. W. Morzycki; Synthesis of “glycospirostanes” – Steroid sapogenins with a sugar-like ring F, *Steroids* **73**, 449-457 (2008). IF 2.588

H4. I. Jastrzębska, L. Siergiejczyk, A. M. Tomkiel, Z. Urbańczyk-Lipkowska, D. Wójcik, J.W. Morzycki; On reactions of steroidal 23-oxo and 23,24-epoxysapogenins with Lewis acids, *Steroids* **74**, 675-683 (2009). IF 2.905

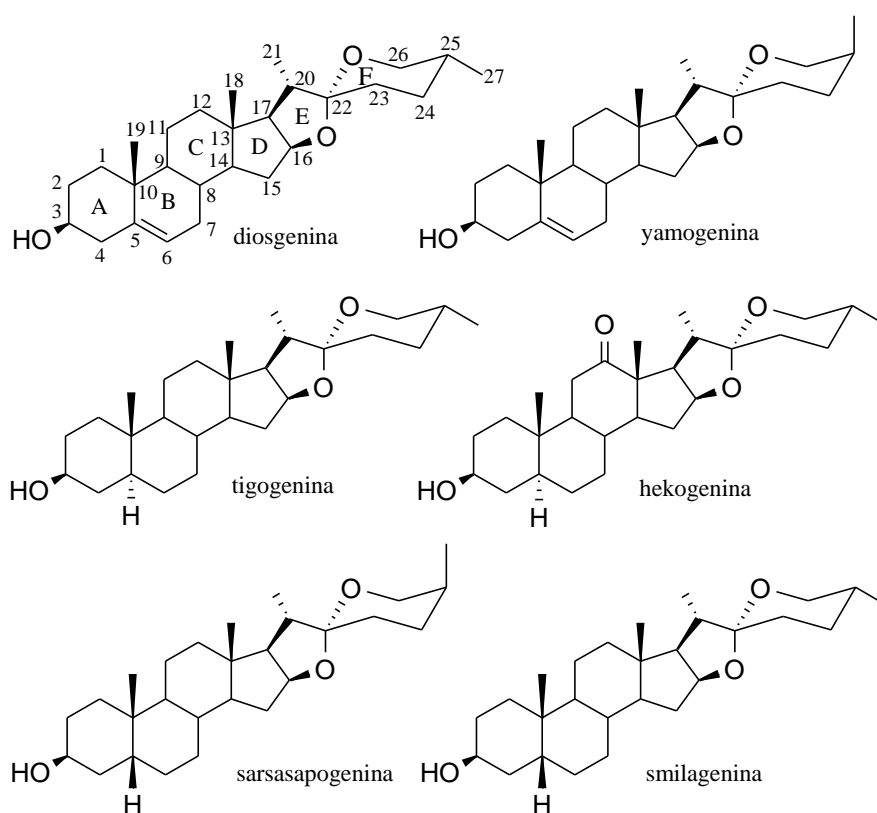
H5. I. Jastrzębska, A. Dobrogowska, E. Lutostańska, J.W. Morzycki; On reactions of spirostanesapogenins with benzeneselenic anhydride, *Tetrahedron* **66**, 5024-5029 (2010). IF 3.011

H6. I. Jastrzębska, Chemistry of steroidal saponinogens – new advances in a classical field, *Current Organic Chemistry* **16**, 353-372 (2012). Praca przeglądowa. IF 3.064

H7. I. Jastrzębska, M. Górecki, J. Frelek, R. Santillan, L. Siergiejczyk, J. W. Morzycki; Photoinduced isomerization of 23-oxosapogenins. Conformational analysis and spectroscopic characterization of 22-isosapogenins, *J. Org. Chem.* **77**, 11257-11269 (2012). IF 4.450

c) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

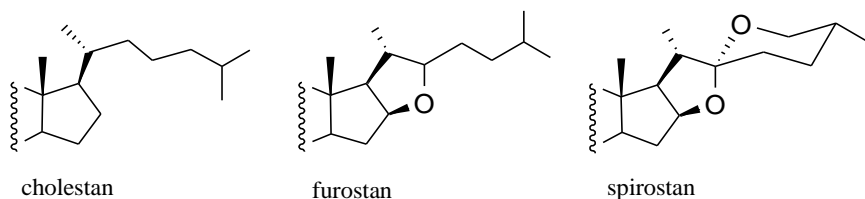
Struktury wybranych sapogenin spirostanowych przedstawiono na Rysunku 1.



Rysunek 1

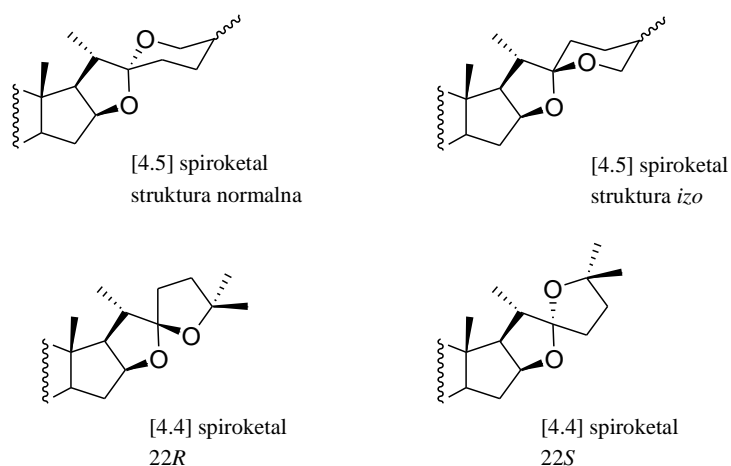
WPROWADZENIE

Saponiny steroidowe są szeroko rozpowszechnionymi glikozydami w świecie roślin charakteryzującymi się różnorodną aktywnością biologiczną [1]. W wyniku hydrolizy, saponiny, oprócz części cukrowej, dają aglikon steroidowy, zwany sapogeniną. Sapogeniny steroidowe dzielimy na pochodne: cholestanowe, furostanowe i spirostanowe (Rysunek 2) [2].



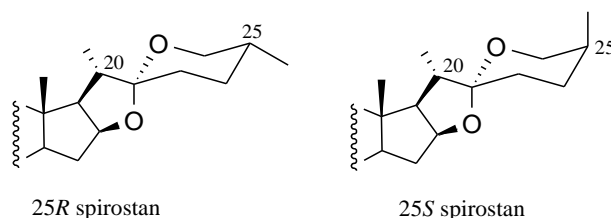
Rysunek 2

Sapogeniny spirostanowe, z dwoma dodatkowymi pierścieniami (E i F), połączonymi węglem spiro, są najczęściej występującymi w przyrodzie sapogeninami steroidowymi. Oprócz najczęściej występujących sapogenin z układem [4,5]-spiroketalowym, w naturze występują również izomeryczne związki o układzie [4,4]-spiroketalowym z konfiguracją albo *R* albo *S* na atomie węgla spiro (Rysunek 3).



Rysunek 3

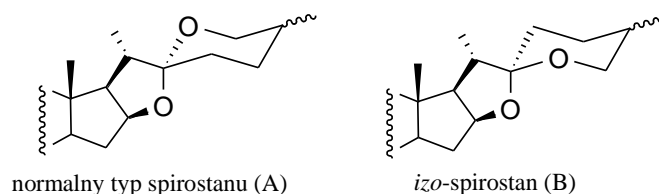
Sapogeniny spirostanowe mają najczęściej konfigurację *R* na węglu spiro (C22) oraz grupę metylową C21 – zorientowaną do dołu (20*S*). Ponadto, spirostany mogą różnić się konfiguracją na C25 (Rysunek 4). Związki z ekwatorialnie usytuowaną grupą metylową przy C25 (np. diosgenina), posiadają konfigurację 25*R*, natomiast, gdy grupa metylowa jest położona aksjalnie – mamy do czynienia z 25*S*-sapogeniną.



Rysunek 4

Istnieją również inne modyfikacje strukturalne, wśród sapogenin spirostanowych. Modyfikacje te dotyczą funkcjonalizacji pierścieni oraz stereochemii pomiędzy pierścieniami A i B (5α - i 5β -steroidy). Może również występować wiązanie podwójne C5-C6.

Innym rozróżnieniem, dotyczącym pierścienia F w spirostanach, jest tzw. typ normalny (A) oraz *izo*-spirostan (B). Omówione struktury przedstawiono na Rysunku 5.



Rysunek 5

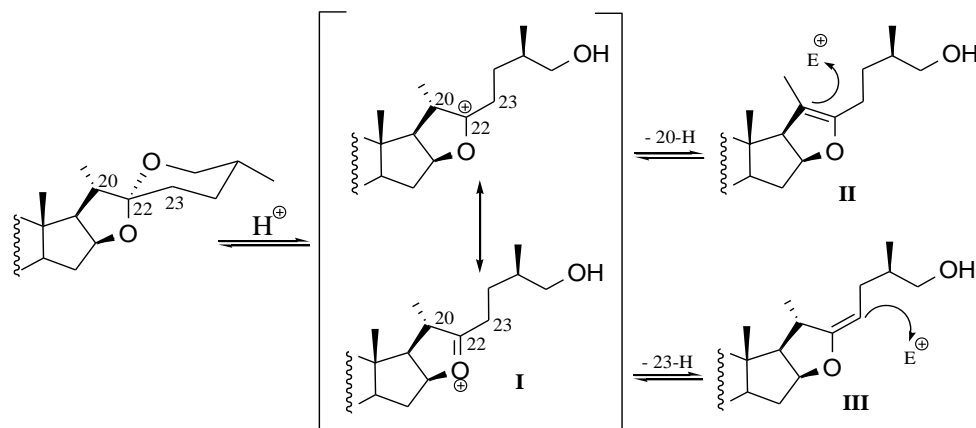
Chemia spirostanów była intensywnie badana w zeszłym stuleciu [3]. Sapogeniny roślinne, są stosunkowo tanim materiałem do syntezy wielu steroidów, wykorzystywanych w medycynie [4]. Substancje te, mogą być uzyskiwane w wyniku degradacji Markera, polegającej na sekwencji transformacji na układzie spiroketalowym w sapogeninach spirostanowych, prowadzące do związków zawierających 19 lub 21 atomów węgla [5]. Dzięki degradacji Markera, hormony steroidowe, takie jak estrogeny, czy kortykosteroidy okazały się najczęściej używanymi lekami w historii medycyny [6]. Odkrycia ostatnich lat, dotyczące wyizolowania nowych substancji naturalnych, charakteryzujących się interesującymi właściwościami biologicznymi, spowodowały znaczny postęp w chemii spirostanów. Sapogeniny steroidowe, były używane do syntezy furostanowych i spirostanowych analogów brassinosteroidów [7], aglikonu saponiny OSW-1 [8], pochodnych cefalostatyny [9,10], analogów ikogeniny [11], czy też sapogenin o działaniu przeciwnowotworowym [12].

Niedawno opublikowane zostały także prace związane z wykorzystaniem spirostanów w syntezie innych związków, wykazujących aktywność biologiczną. Przykładem może posłużyć synteza oksysteroli [13], repelentu – pavoniny 4 [14], sterolu polihydroksylowego - certonardosterolu D₂ [15], oraz wielu innych.

Przedstawione powyżej przykłady pokazują, iż chemia spirostanów steroidowych, jest dziedziną chemii, wartą eksploracji, pomimo jej stosunkowo długiej historii.

W obecności kwasów, w wyniku otwarcia pierścienia F w sapogeninach spirostanowych, tworzy się jon karboksylowy (I). Jon ten, może utracić w trakcie reakcji proton z pozycji C20, jak również C23, dając w efekcie odpowiednio eter enolu II lub III (Schemat 1). Oba powstałe w ten sposób intermediały są podatne na atak cząstki

elektrofilowej. W związku z tym, najczęściej obserwowanymi reakcjami w przypadku spirostanów, są procesy przebiegające na węglu α (C23) w stosunku do węgla spiro (C22).



Schemat 1

Stąd, wiele jest prac poświęconych reakcji halogenowania [16] oraz utleniania w pozycji C23 [17]. Spirostan, są też podatne na redukcję, przebiegającą z otwarciem pierścienia F [18] lub też otwarciem obu pierścieni (E i F), tworzących układ spiroketalowy [19].

Autorka, podczas przygotowywania dysertacji habilitacyjnej, miała do czynienia z wieloma aspektami chemii spirostanów, a szczególnie z reakcjami izomeryzacji, przebiegającej w obecności kwasów oraz w warunkach rodnikowych, z wieloma przykładami reakcji przegrupowania w omawianych związkach oraz syntezą sapogenin spirostanowych, zawierających pierścień F, przypominający cząsteczkę cukru. Wiele z przedstawionych powyżej reakcji opisanych jest w artykule przeglądowym **H6**. Omówione w dysertacji badania, przeprowadzane były w Uniwersytecie w Białymstoku, w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych, pod przewodnictwem prof. Jacka W. Morzyckiego, któremu Autorka pragnie podziękować.

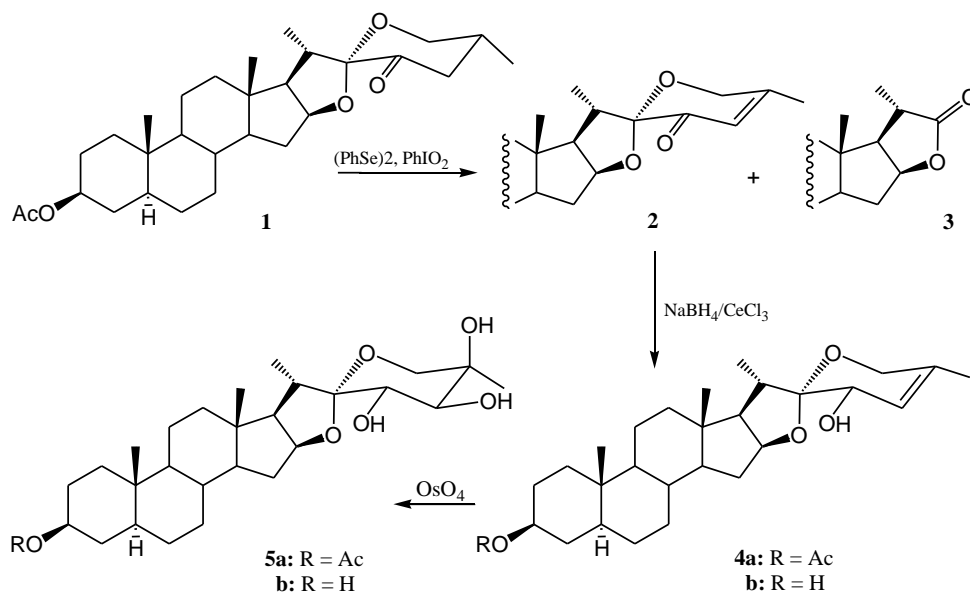
I. SYNTEZA SAPOGENIN SPIROSTANOWYCH, ZAWIERAJĄCYCH W SWOJEJ STRUKTURZE PIERŚCIEŃ CUKROWY

Jedną z najsilniej aktywnych saponin jest saponina cholestanowa OSW-1, która została wyizolowana z rośliny afrykańskiej *Ornithogalum saundersiae* [8,20]. Budowa saponiny OSW-1 jest ściśle związana z saponinami furostanowymi, zawiera ona grupę karbonylową w C22 oraz łańcuch cukrowy przy C16. W wyniku hydrolizy OSW-1 powstaje aglikon furostanowy. Właściwości cytotoksyczne saponiny OSW-1, zależą zarówno od

steroidowego aglikonu, jaki i od części cukrowej. Chociaż, nie jest jak dotąd poznana rola glikonu, można jednak stwierdzić, że część cukrowa zmniejsza charakter hydrofobowy cząsteczki saponiny i poprawia jej biodostępność.

Pierścień F w spirostanach przypomina w pewnym stopniu pierścień piranozowy węglowodanów. To podobieństwo, będzie nawet większe, jeżeli wprowadzi się w pozycje C23, C24 oraz C25, dodatkowe grupy hydroksylowe. Taka cząsteczka będzie jednocześnie *O*-glikozydem, jak i *C*-glikozydem. Pierwsza synteza tego typu związków (nazwanych przeze mnie „glikospirostanami”), jak i badania ich cytotoksyczności, są omówione poniżej [H3].

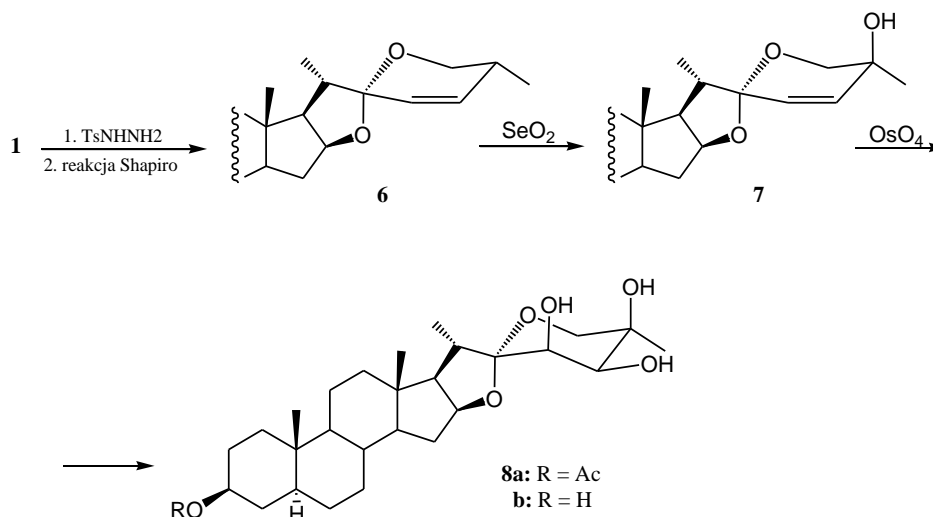
Na Schemacie 2 przedstawiona jest synteza glikospirostanu **5b**.



Schemat 2

Substratem do syntezy glikospirostanu **5**, był octan 23-oksotigogeniny (**1**), otrzymany z dostępnej handlowo, naturalnie występującej tigogeniny. Dehydrogenacja była przeprowadzana przy użyciu diselenku difenyłu, jako katalizatora oraz jodoksybenzenu, jako czynnika utleniającego [21]. W związku z tym, iż octan 23-oksotigogeniny może ulegać reakcjom przegrupowania [22], struktura otrzymanego produktu **2**, musiała być potwierdzona przy pomocy rentgenografii strukturalnej. Do wysoce stereoselektywnej redukcji α,β -nienasyconego ketonu **2** został wykorzystany odczynnik Luche'a ($\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$) [23]. Otrzymany, w wyniku redukcji alkohol allilowy **4a**, był następnie utleniany przy użyciu stechiometrycznej ilości czterotlenku osmu. Reakcja przebiegała stereoselektywnie, dając w efekcie jeden produkt z wydajnością 63%. Konfiguracja grup hydroksylowych w związku **5a** była potwierdzona przy wykorzystaniu spektroskopii ^1H NMR.

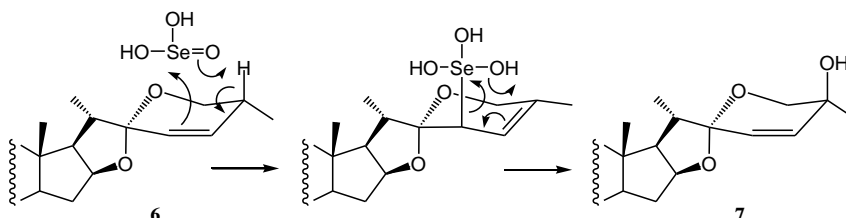
Do syntezy izomerycznego glikospirostanu **8b**, substratem był również octan 23-oksotigogeniny (**1**), który w pierwszej kolejności został przekształcony w octan (25*R*)-5 α -spirost-23-en-3 β -ol (**6**) poprzez zastosowanie procedury Shapiro [24]. *p*-Tosylohydrazon otrzymany z **1**, w wyniku reakcji z wodorkiem litu, we wrzącym toluenie, dał olefinę **6** z wydajnością 39% (Schemat 3).



Schemat 3

Hydroksylowanie allilowe związku **6** za pomocą SeO_2 , pozwoliło uzyskać czysty produkt **7** z bardzo dobrą wydajnością (87%). Reakcja była wysoce stereoselektywna – wprowadzona została grupa hydroksylowa w pozycję C25 od strony β , tzn. że otrzymano konfigurację 25*S* w powstałym związku **7**.

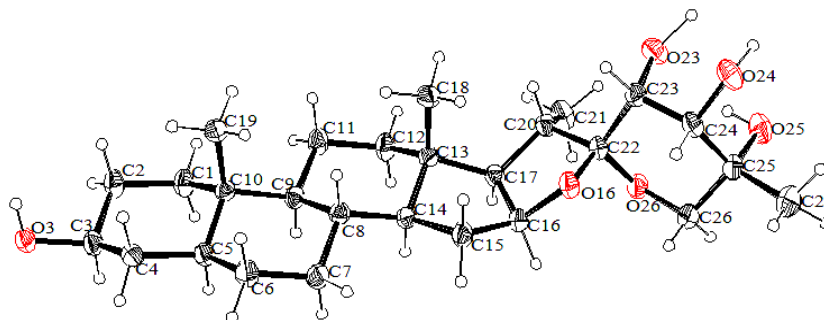
Prawdopodobny mechanizm omówionej powyżej reakcji hydroksylowania allilowego, przedstawiono na Schemacie 4. Możliwe, że SeO_2 atakuje na C23 cząsteczkę spirostanu z mniej zatłoczonej strony, a następnie w wyniku przegrupowania sigmatropowego grupa OH wprowadzona zostaje w aksjalną pozycję allilową.



Schemat 4

Ostatni etap syntezy glikospirostanu **8**, polegał na wprowadzeniu dodatkowych grup hydroksylowych do wiązania podwójnego w alkoholu allilowym **7** poprzez utlenienie OsO_4 , jak to było opisane w przypadku związku **4a**. I tak, jak w poprzednim przypadku, proces dihydroksylacji był wysoce stereoselektywny i powstawał tylko jeden produkt z wszystkimi

grupami hydroksylowymi od β -strony pierścienia F w spirostanie (**8b**). Powodem tego jest najprawdopodobniej fakt, iż zatłoczenie steryczne pochodzące od grupy OH z pozycji C25, nie jest aż tak istotne, jak wpływ, wywierany przez wiązanie aksjalne pomiędzy C22 i O16. Struktura związku **8b** została potwierdzona przez analizę rentgenograficzną, co przedstawia Rysunek 6.



Rysunek 6. Struktura (23*R*,24*S*,25*R*)-5 α -spirostano-3 β ,23,24,25-triolu (**8b**).

Podsumowując, można stwierdzić, iż otrzymane zostały po raz pierwszy, dwa glikospirostanu **5b** i **8b**, które są epimeryczne w pozycji C23. Związki te, będące jednocześnie *O*-glikozydami i *C*-glikozydami, są krystalicznymi, słabo rozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach organicznych, relatywnie stabilnymi substancjami.

Oba glikospirostanu **5b** i **8b**, były testowane na cytotoksyczność w stosunku do rakotwórczych linii komórkowych. Niestety, obie substancje okazały się nieaktywne w stężeniu poniżej 50 $\mu\text{mol/l}$.

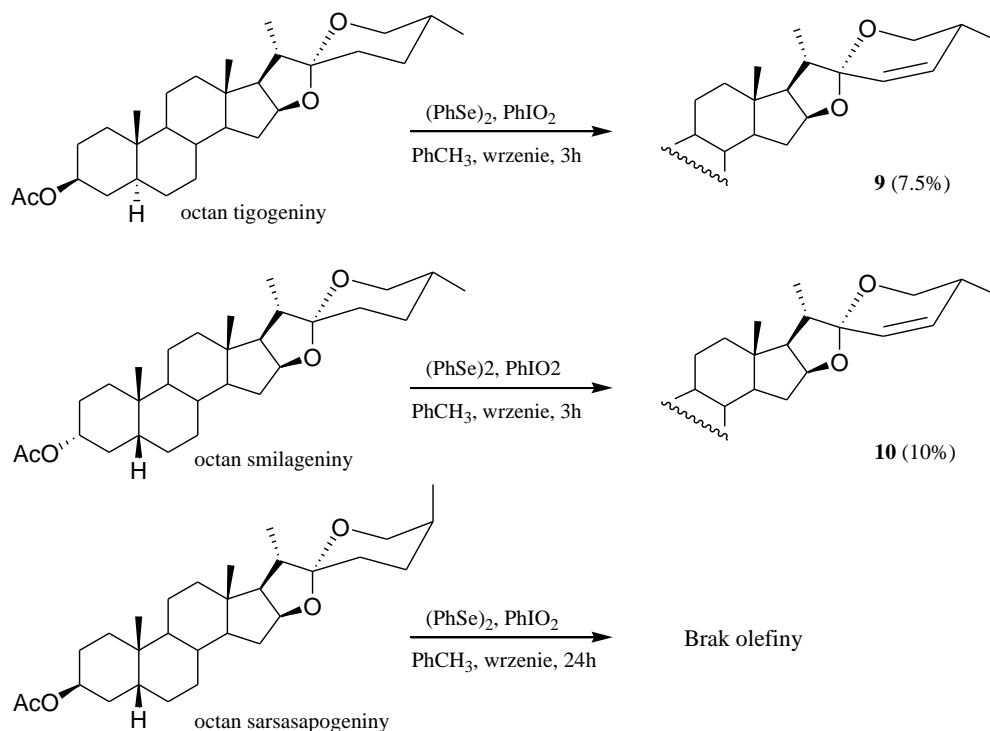
II. REAKCJE PRZEGRUPOWANIA

II.I Przegrupowania niesfunkcjonalizowanych spirostanów w pierścieniu F

Opisana powyżej synteza glikospirostanów oraz problem związany z otrzymaniem α,β -nienasyconego ketonu w pierścieniu F, pokazały nieoczekiwanie nowy kierunek badań w przypadku sapogenin spirostanowych. Badania reakcji z bezwodnikiem kwasu benzenoseleninowego (BSA), prowadziłam w celu uzyskania pochodnych spirostanów z wiązaniem podwójnym w pierścieniu F [**H5**].

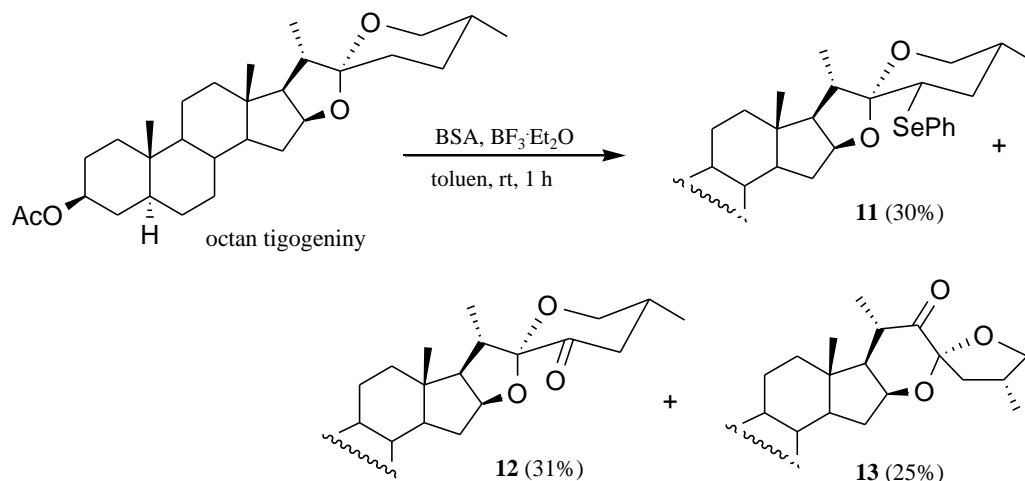
Na początku tego projektu, sprawdzono, czy spirostanu są odporne na działanie kwasu jodoksybenzoesowego (IBX) oraz jodoksybenzenu (stwierdzono, iż reakcja nie zachodzi). Jakkolwiek nie zaobserwowano również utleniania octanu tigogeniny z BSA w obecności katalizatora kwasowego (proces prowadzono we wrzącym benzenie, toluenie lub chlorobenzenie). Natomiast reakcja z BSA w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego (*p*-

TsOH), prowadziła do skomplikowanej mieszaniny produktów, jednakże żaden z nich nie okazał się pożądaną 23(24)-nienasyconą pochodną. Natomiast, kiedy reakcja była prowadzona metodą katalityczną [21], z niewielką ilością BSA i jodoksybenzenu, jako utleniacza stechiometrycznego we wrzącym toluenie bez dodatku *p*-TsOH, zachodziła reakcja dehydrogenacji do octanu 23-dehydrotigogeniny (**9**), niestety z bardzo niską wydajnością (7.5%). Takie same rezultaty uzyskano, gdy użyto katalitycznych ilości diselenku difenyłu, zamiast BSA. Wyniki przedstawiono na Schemacie 5.



Schemat 5

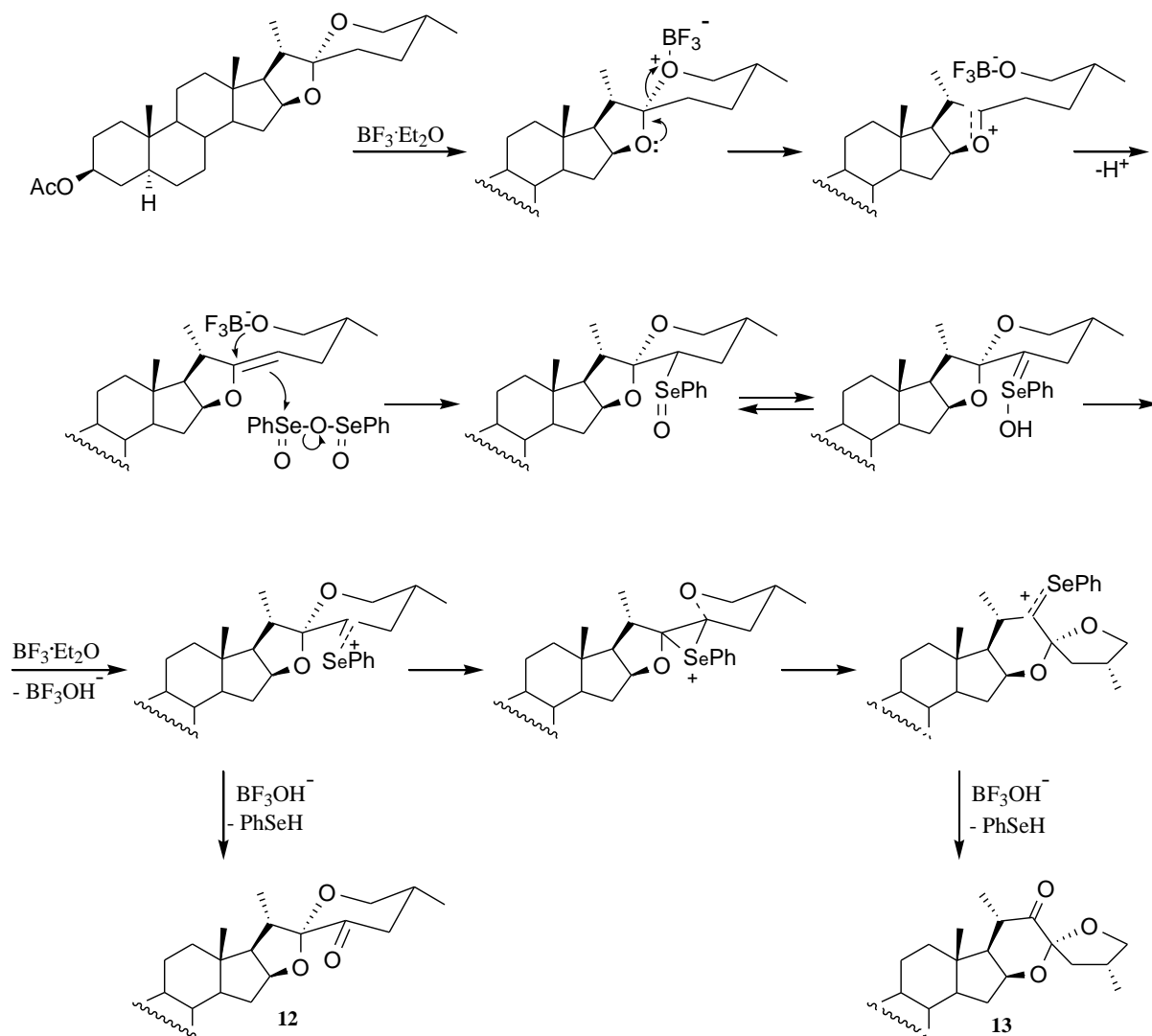
Przeprowadzono również badania saponin spirostanowych z BSA w obecności silnych kwasów Lewisa, w temperaturze pokojowej. Reakcja niesfunkcjonalizowanych w pierścieniu F saponin z BSA/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, dała w efekcie trzy produkty, uzyskane z porównywalną wydajnością: 23-fenyloselenek **11**, 23-oksospirostan **12** oraz jego izomer, 22-okso-23-spirozwiązek **13** (Schemat 6).



Schemat 6

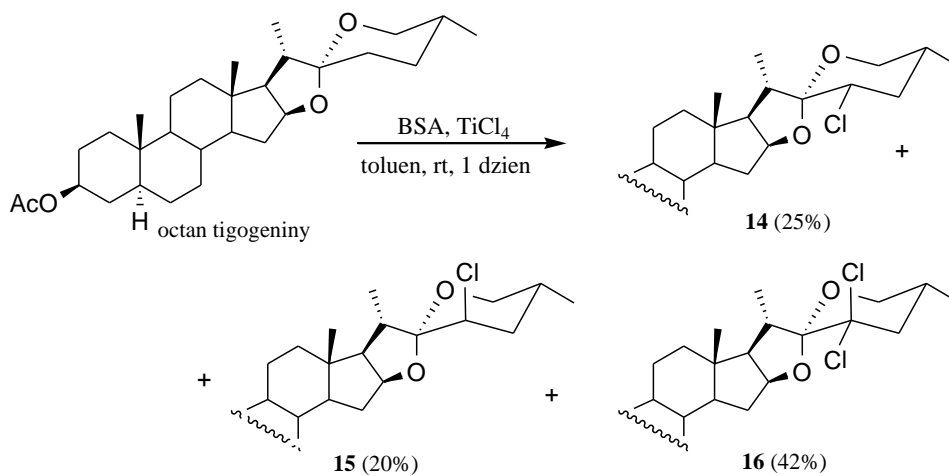
22-Okso-23-spirozwiązek **13** otrzymany został, jako rezultat przegrupowania katalizowanego kwasem Lewisa. Częściowa izomeryzacja ketonu **12** do **13**, zachodząca pod wpływem $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ jest reakcją znaną, chociaż opisany wcześniej proces wymaga zastosowania drastycznych warunków (wrzenie w THF, 7 dni) [25].

Prawdopodobny mechanizm reakcji [4,5]-spiroketali z BSA w obecności kwasu Lewisa, został przedstawiony na Schemacie 7. W pierwszym momencie następuje otwarcie pierścienia F, prowadzące do utworzenia stabilizowanego jonu karboksoniowego, o czym wspomniano wcześniej (Schemat 1). Rozsądne wydaje się również postulowanie, iż w tych warunkach reakcji, szybciej następuje enolizacja utworzonego wcześniej selenotlenku, niż *syn*-eliminacja. W wyniku migracji grupy hydroksylowej od atomu selenu do C23, a następnie eliminacji benzenoselenolu, powstaje 23-keton **12**. Utworzony kation fenyloseleniowy, może również ulegać przegrupowaniu do bardziej stabilnego termodynamicznie izomerycznego układu spiro, przed hydrolizą do ketonu [26].



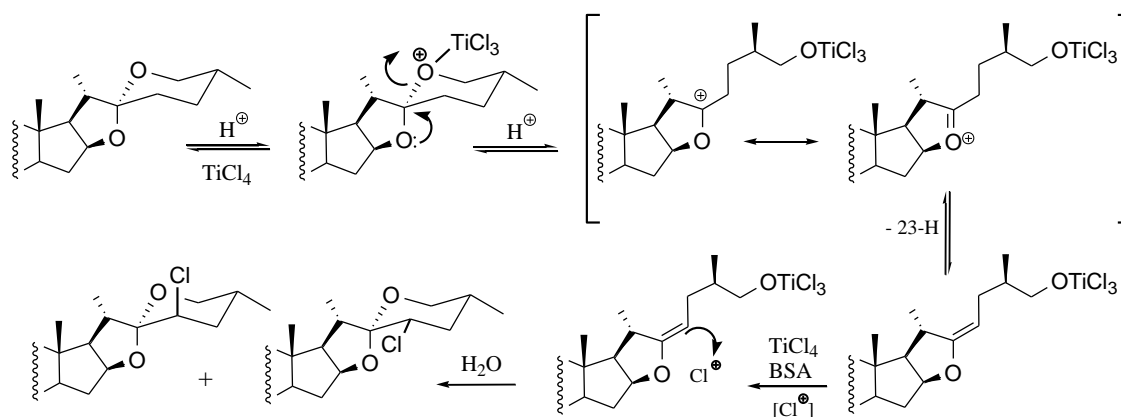
Schemat 7

Interesujące, że reakcja spirostanów z BSA w obecności TiCl_4 , daje jedynie produkty halogenowania **14-16**, jak to pokazano na Schemacie 8.



Schemat 8

Okazuje się, że BSA jest bardzo silnym utleniaczem w środowisku kwaśnym. Najwyraźniej, odczynnik ten utlenia jon chlorkowy do reaktywnej formy chloru, z którą reaguje powstały podczas reakcji z czterochlorkiem tytanu eter enolu. Przepuszczalny mechanizm reakcji halogenowania przedstawiono na Schemacie 9.



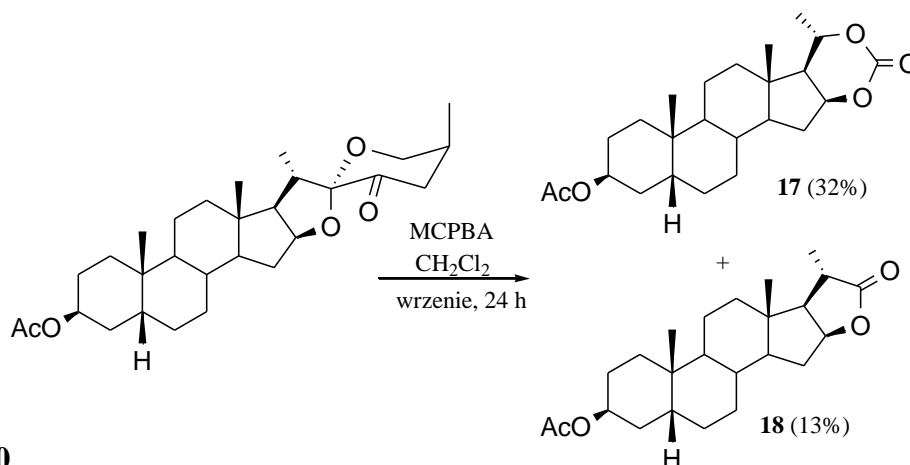
Schemat 9

II.II Przegrupowania 23-oksosapogenin spirostanowych

Reakcja Baeyera-Villigera jest użytecznym narzędziem syntetycznym do otrzymywania estrów i laktonów z ketonów, przez „wstawienie” atomu tlenu. Podczas tej reakcji, ketony traktowane są peroksykwasami, takimi jak kwas peroksybenzoesowy, czy peroksyoctowy lub też innymi peroksy-reagentami w obecności katalizatorów o charakterze kwaśnym [27].

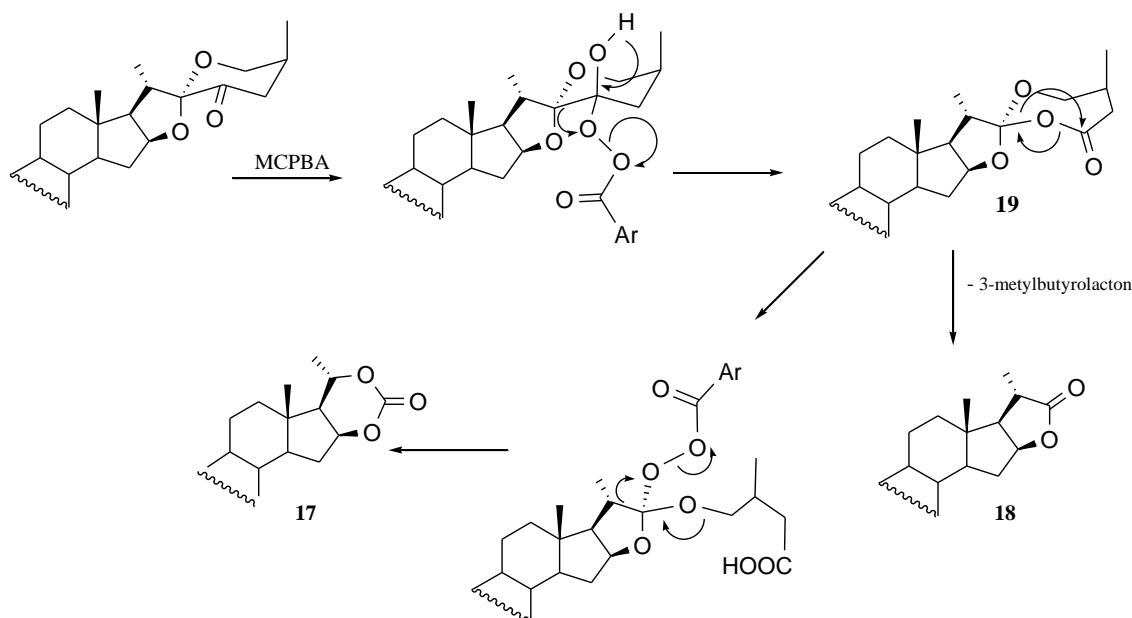
Opisane w literaturze niestandardowe przegrupowanie Beckmanna, zaobserwowane w układzie 23-hydroksyiminospirostanów [28], skłoniło mnie do przeprowadzenia reakcji zaprezentowanej poniżej. Przedstawiona reakcja Beckmanna prowadziła do degradacji układu spiroketalowego.

W moim projekcie, octan 23-oksosarsasapogeniny został poddany reakcji z kwasem *m*-chloroperoksybenzoesowym (MCPBA) [**H1**]. Reakcja zachodziła bardzo powoli w temperaturze pokojowej, podczas gdy we wrzącym chlorku metylenu z dwoma ekwiwalentami MCPBA, nastąpiła całkowita konwersja substratu. Tworzyły się w wyniku tego procesu dwa główne produkty: węglan **17** oraz lakton **18** (Schemat 10). Natomiast, nie otrzymano oczekiwanego orto-estru **19** (Schemat 11).



Schemat 10

Można założyć, że związek tego typu natychmiast po utworzeniu, ulega fragmentacji do laktonu **18** oraz 3-metylobutyrolaktonu. Prawdopodobny mechanizm tego procesu przedstawia Schemat 11.



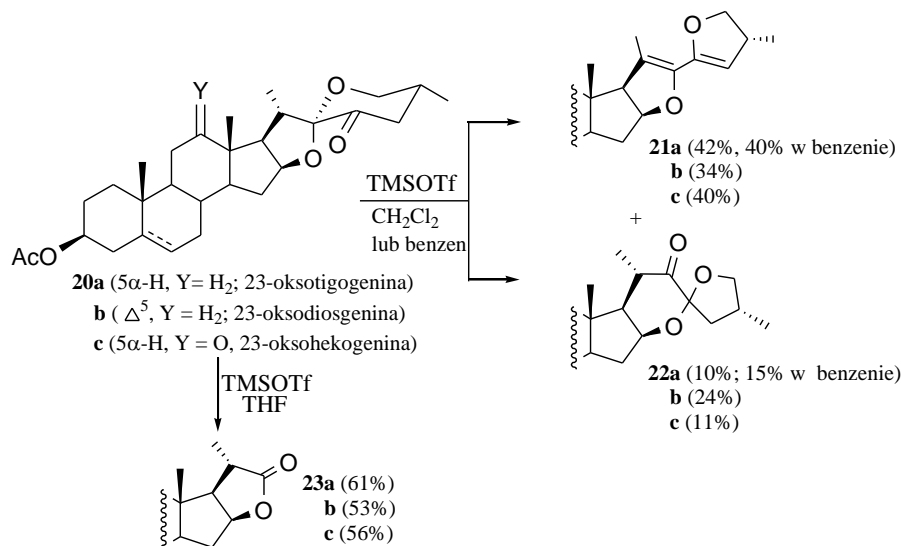
Schemat 11

Warto nadmienić, iż stosunek powstałych produktów **17** i **18** w reakcji Baeyera-Villigera, bardzo zależy od warunków. Okazuje się, że powolny (wielotygodniowy) proces, przeprowadzony w temperaturze pokojowej, dawał w dużej przewadze lakton **18** [29].

Stosunkowo niedawno ukazała się praca, dotycząca reakcji Beyera-Villigera, przeprowadzona dodatkowo w obecności kwasu Lewisa ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) [30]. W tych warunkach 23-oksospirostany (i w serii 25*S* i 25*R*), zostały przekształcone w laktony (takie jak **18**) z bardzo dobrą wydajnością.

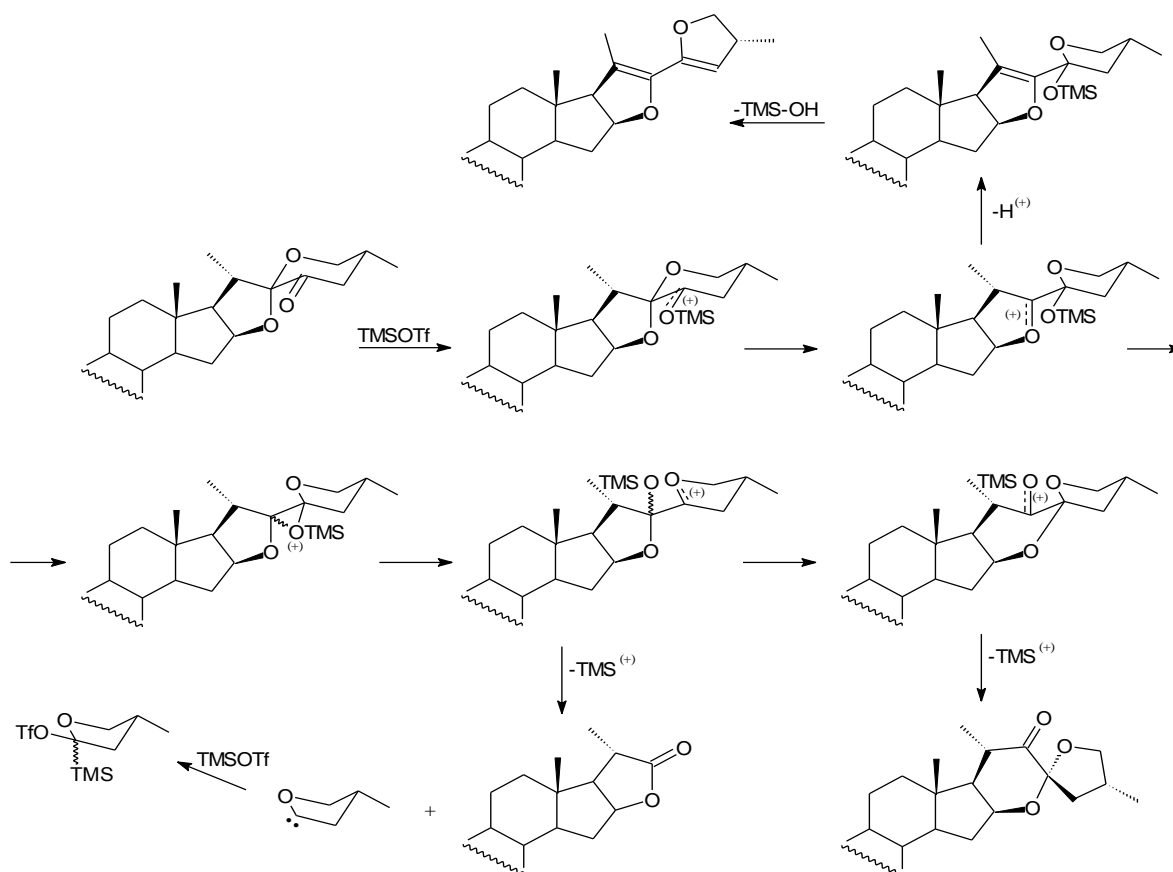
W związku z tym, że przebieg reakcji 23-ketonów z kwasami Lewisa bardzo zależy od warunków reakcji, postanowiłam zbadać reakcje sapogenin spirostanowych katalizowanych przez tryflat trimetylosililowy (TMSOTf) w różnorodnych rozpuszczalnikach.

Przegrupowanie było obserwowane wówczas, gdy 23-okospirostanu traktowane były TMSOTf w niepolarnych rozpuszczalnikach (chlorek metylenu lub benzen) [H4]. Głównymi produktami, które się tworzyły, były tzw. bisfurany (**21a**, **21b** lub **21c**), jak dotąd nieopisane w literaturze. Związki te, uzyskane w reakcji z tryflatem, powstały w wyniku reakcji przegrupowania i eliminacji. Ponadto, w procesie powstały 22-okso-23-spiropochodne **22**, z tym, że ze znacznie mniejszą wydajnością. Natomiast reakcja 23-ketonów z TMSOTf w THF, nieoczekiwanie dała w efekcie laktony **23** z dobrą wydajnością (Schemat 12). Reakcja ta, może mieć zastosowanie syntetyczne. Podobne laktony, wyizolowano z liści, ziaren oraz innych części roślin z gatunku *Solanaceae*. [31,32].



Schemat 12

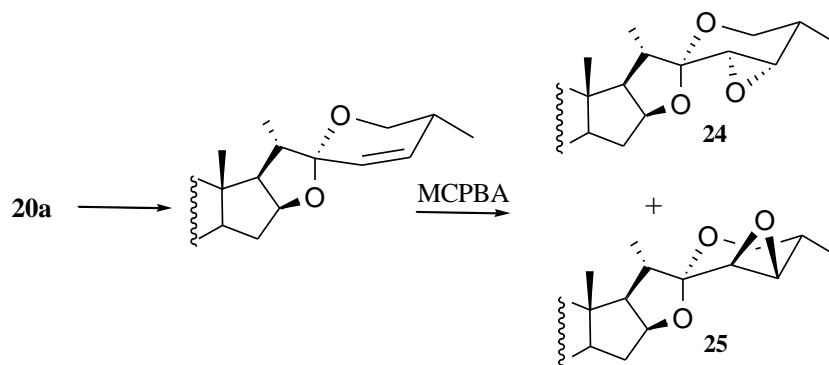
Prawdopodobny mechanizm reakcji przedstawia Schemat 13.



Schemat 13

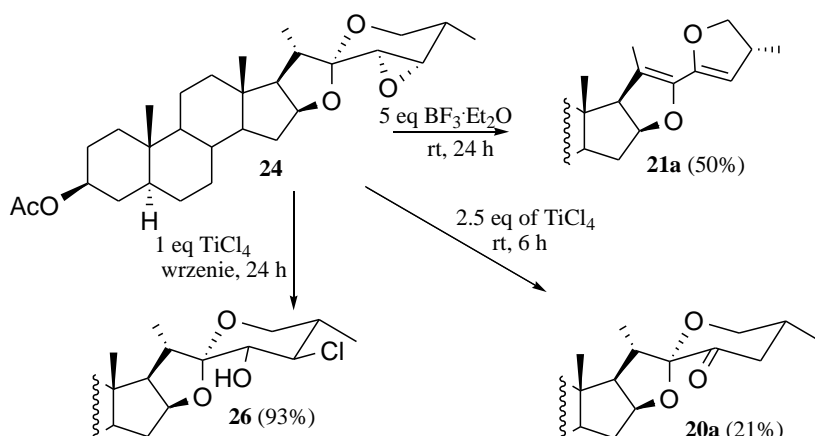
II.III Przegrupowanie 23,24-epoksysapogenin spirostanowych

Przegrupowania w sapogenianach spirostanowych wobec kwasów Lewisa, można było również oczekiwać w przypadku 23,24-epoksy pochodnych [H4]. Epoksydy zostały otrzymane z olefiny **9**, która powstała z octanu 23-okstotigogeniny (**20a**), w wyniku reakcji Shapiro 23-tosylohydrazonu, jak to było opisane wcześniej [H3]. Epoksydacja wobec MCPBA, dała mieszaninę α - i β -epoksydów (**24** i **25**) w stosunku 2 : 3 (Schemat 14). Epoksydy zostały rozdzielone, a następnie poddane reakcjom z kwasami Lewisa, w różnych warunkach. Konfiguracja uzyskanych epoksydów, była wydedukowana z widm ^1H NMR i potwierdzona analizą rentgenograficzną jednego z nich.



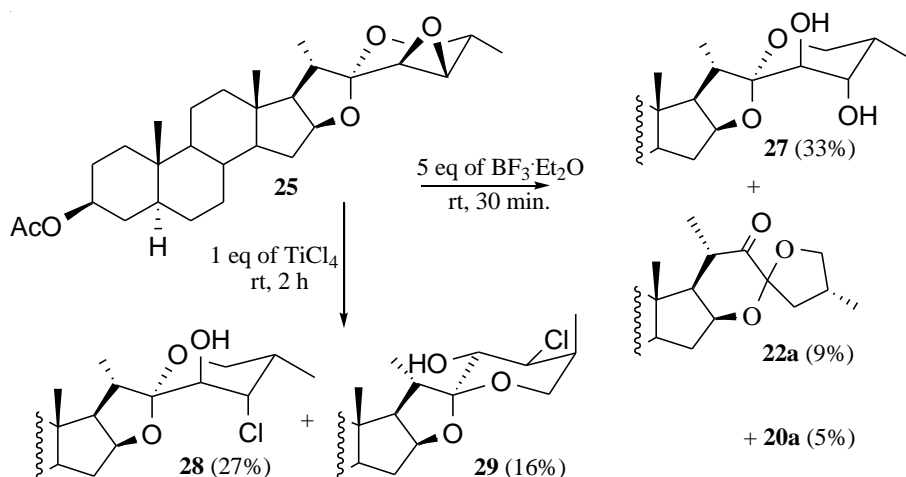
Schemat 14

Reakcje izomerycznych 23,24-epoksySpirostanów (**24** i **25**) z kwasami Lewisa, tak jak przewidywano, skutkowały reakcjami przegrupowania. W wyniku reakcji α-epoksydu **24** z $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w chlorku metylenu, tworzył się bisfuran **21a**, podczas gdy reakcja z chlorkiem tytanu, dała w efekcie 23-oksozwiązek **20a** (temp. pokojowa, 6 godzin) lub chlorohydrynę **26** (wrzenie, 24 godziny), jak to przedstawia Schemat 15.



Schemat 15

β-Epoksyd **25** okazał się bardziej reaktywny, w porównaniu do α-izomeru. W wyniku reakcji β-epoksydu **25** z $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w chlorku metylenu tworzył się, jako główny produkt diol **27**, a ponadto powstawały: octan 23-oksotigogeniny (**20a**) i jego izomer **22a**. Natomiast reakcja epoksydu **25** z TiCl_4 , dała dwie izomeryczne chlorohydryny **28** i **29** (Schemat 16).



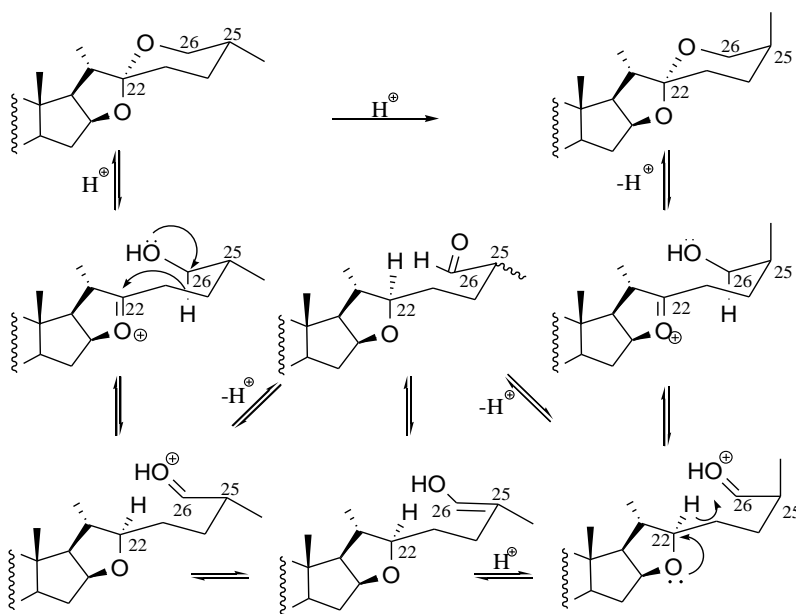
Schemat 16

Struktury chlorohydryn **26** i **28** oraz diolu **27** były potwierdzone za pomocą rentgenografii strukturalnej.

III. REAKCJE IZOMERYZACJI

III.I Izomeryzacja sapogenin w środowisku kwaśnym

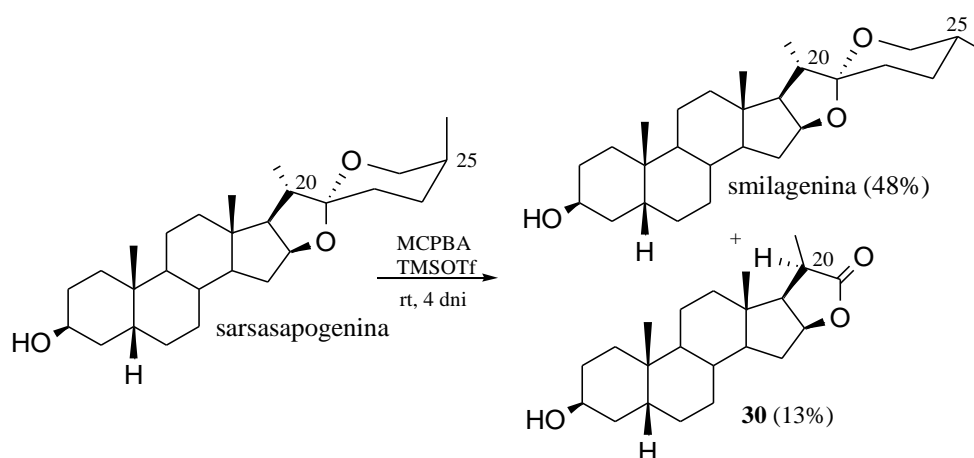
Dobrze znanym faktem jest, iż w środowisku kwaśnym następuje izomeryzacja sapogenin spirostanowych o konfiguracji *25S* do *25R* sapogenin. Chociaż obserwacje dotyczące izomeryzacji w układach spirostanowych, początkowo błędnie tłumaczono, jako przekształcenie normalnego typu spirostanu w *izo*-spirostan [33a-b]. Mechanizm konwersji sapogenin spirostanowych o konfiguracji *25S* do *25R* sapogenin został wyjaśniony, jako reakcja utleniania – redukcji, co pokazuje Schemat 17 [34].



Schemat 17

Po zachęcających rezultatach związanych z zaobserwowaną niestandardową reakcją Baeyera-Villigera w przypadku 23-oksospirostanoli [H1], interesujące wydawało się sprawdzenie wpływu MCPBA na sapogeniny spirostanowe niesfunkcjonalizowane w pierścieniu F.

Reakcja sarsasapogeniny i tigogeniny z MCPBA wobec TMSOTf została opisana [H2]. Proces prowadzono w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej przez 4 dni. W tych warunkach, następowała izomeryzacja na C25 w przypadku sarsasapogeniny oraz tworzenie się laktonu **30** o zmienionej konfiguracji 20*R* (20 *epi*-związek), w stosunku do substratu (20*S*). Wyniki omówionej reakcji przedstawia Schemat 18. Przykłady syntezy 20 *epi*-sapogenin były opisywane również w innych artykułach [35c].



Schemat 18

Natomiast reakcja tigogeniny w tych warunkach dała jedynie 20 *epi*C₂₂-lakton wraz z nieprzereagowanym substratem.

Uzyskane rezultaty mogą być łatwo wytłumaczone na gruncie mechaniki molekularnej, ponieważ w trakcie reakcji, może nastąpić odwrócenie konfiguracji na trzech centrach stereogenicznych (na C20, C22 i C25). Obliczenia mechaniki molekularnej (MM+) pokazują, że sapogeniny normalnego typu (20*S*) mają niższą energię steryczną, w porównaniu z ich epimerami na C20. Ponadto obliczenia MM+, wyjaśniają łatwość konwersji sarsasapogeniny (25*S*) do smilageniny (25*R*) oraz brak takiej izomeryzacji w przypadku tigogeniny. Inwersja na C20 w laktonie **30** jest konsekwencją specyficznego przebiegu degradacji układu spirostanowego, jak to opisano w H2.

Tabela 1 Obliczone energie steryczne dla 5α- i 5β-laktonów oraz 5β-spirostanów(HyperChem™, 3edycjaHypercube, Inc.)

Związek	Energia steryczna (kcal/mol)
---------	------------------------------

20 <i>S</i> -5 α -lakton	39.77
20 <i>R</i> -5 α -lakton	42.31
20 <i>S</i> -5 β -lakton	41.05
20 <i>R</i> -5 β -lakton	43.60
20 <i>S</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>R</i> -spirostan (smilagenina)	57.54
20 <i>S</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>S</i> -spirostan (sarsasapogenina)	58.64
20 <i>S</i> ,22 <i>S</i> ,25 <i>S</i> -spirostan	60.46
20 <i>S</i> ,22 <i>S</i> ,25 <i>R</i> -spirostan	61.71
20 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>R</i> -spirostan	62.18
20 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>S</i> -spirostan	63.43
20 <i>R</i> ,22 <i>S</i> ,25 <i>R</i> -spirostan	62.58
20 <i>R</i> ,22 <i>S</i> ,25 <i>S</i> -spirostan	61.48

III.II Izomeryzacja rodnikowa

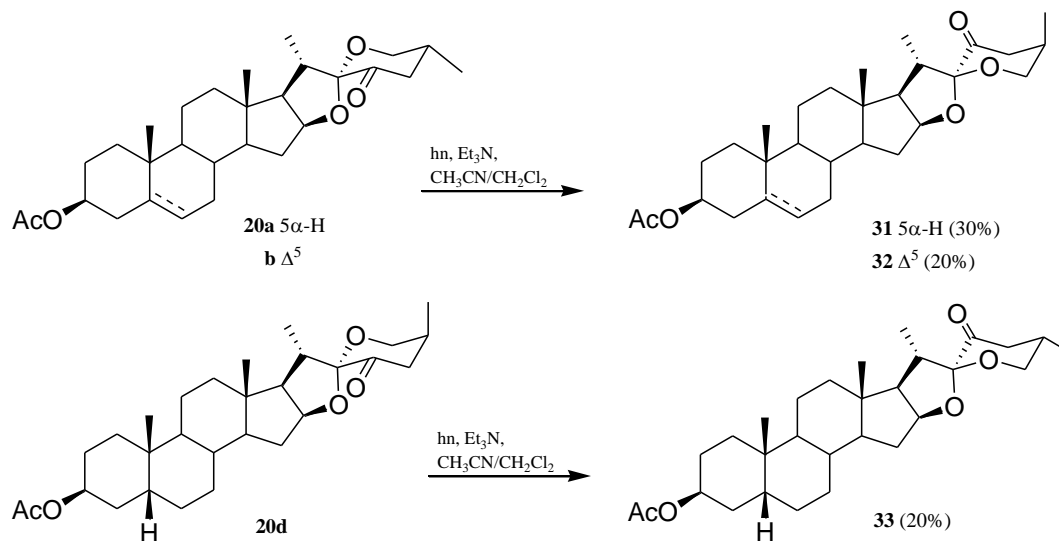
Żadna ze znanych metod izomeryzacji nie pozwala na zmianę konfiguracji na węglu spiro (C22), bez zmiany na innych centrach stereogenicznych układu spiroketalowego. Wydaje się, że nie istnieją w naturze 22-izomeryczne sapogeniny, chociaż jest kilka doniesień o izolacji takich substancji. Przykładem tego typu związku jest cefalostatyna 16 [36], z tym, że zaproponowana struktura została później zakwestionowana [37].

Problem z syntezą 22-izomerycznych spirostanów, związany jest z ich niestabilnością termodynamiczną. Jest to jednakże, wyzwanie dla chemików syntetyków, zwłaszcza, że te wysoko energetyczne stereoizomery, często charakteryzują się dużą aktywnością biologiczną [38].

Moją ciekawość rozbudziła reakcja Ciamiciana [39] i to ona była dla mnie inspiracją do przeprowadzenia fotochemicznej reakcji izomeryzacji spirostanów z grupą karbonylową przy C23 [H7].

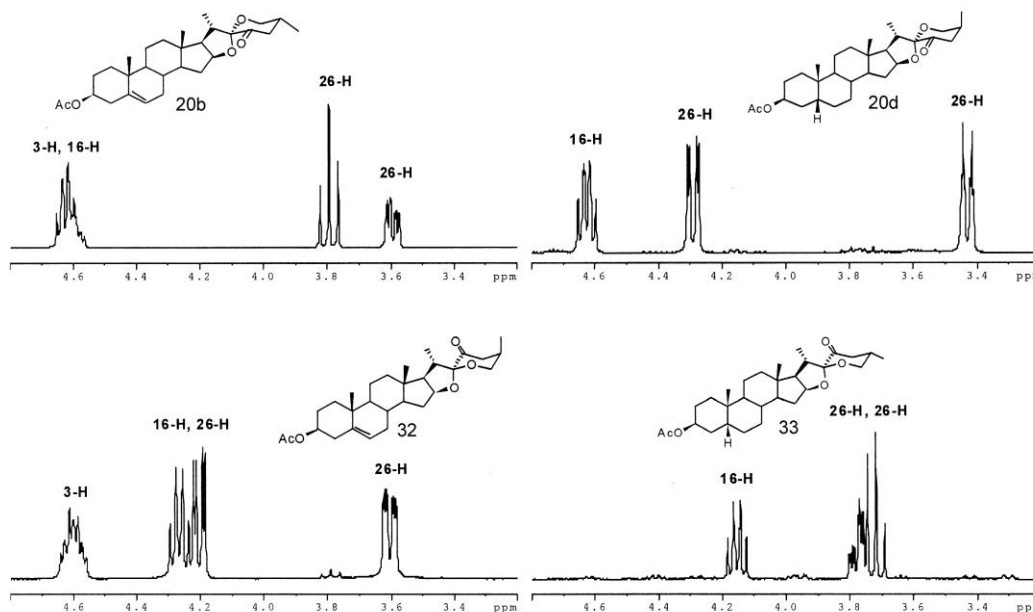
Ketony **20a**, **20b** i **20d** (Schemat 19) były otrzymane z naturalnie występujących sapogenin, odpowiednio: diosgeniny, tigogeniny oraz sarsasapogeniny. Sapogeniny będące substratami do reakcji, posiadają konfigurację *R* na węglu spiro (C22). Wprowadzenie grupy karbonylowej w pozycję C23, formalnie odwraca konfigurację na C22, zgodnie z pierwszeństwem podstawników (C23 staje się ważniejsze od C20). Sapogeniny zostały utlenione do ich 23-oksopochodnych zgodnie z procedurą Bartona [17b] ulepszoną przez Iglesiasa-Arteaga [40]. Naświetlanie lampą UV 23-ketonów **20** prowadzone było w układzie

acetonitryl - chlorek metylenu w obecności trietyloaminy w temperaturze pokojowej od jednej do dwóch godzin. W tych warunkach zachodził powolny proces izomeryzacji na węglu spiro (C22) do bardziej polarnych produktów **31**, **32** i **33**. Jednakże równowaga fotochemiczna nie może być osiągnięta, ze względu na stopniowe tworzenie się podczas naświetlania bardzo polarnych produktów reakcji następczych. Z tego powodu proces naświetlania przerywany był przy niepełnej konwersji. Z mieszaniny reakcyjnej wydzielone zostały znaczące ilości substratów **20a**, **20b** i **20d** (odpowiednio: 40%, 60% i 44%).



Schemat 19

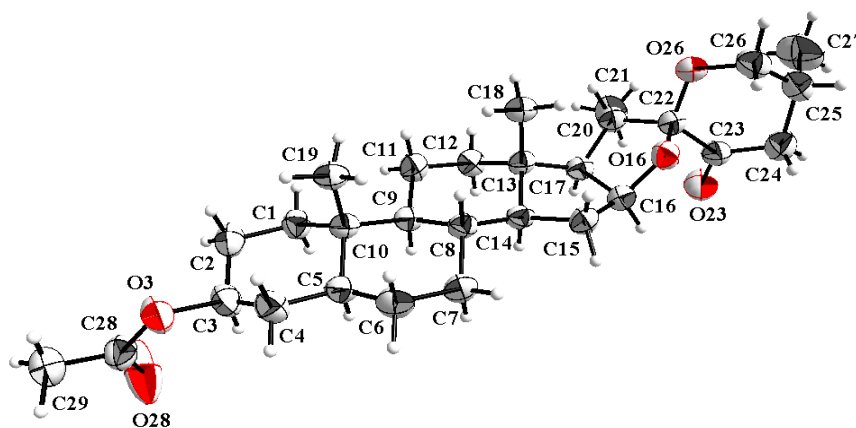
Udowodniono za pomocą MS-ESI, że produkty **31-33** są izomerami substratów. Na Rysunku 7 pokazano charakterystyczne dla spirostanów zakresy w ¹H NMR, w celu przedstawienia różnic pomiędzy substancjami wyjściowymi oraz otrzymanymi produktami.



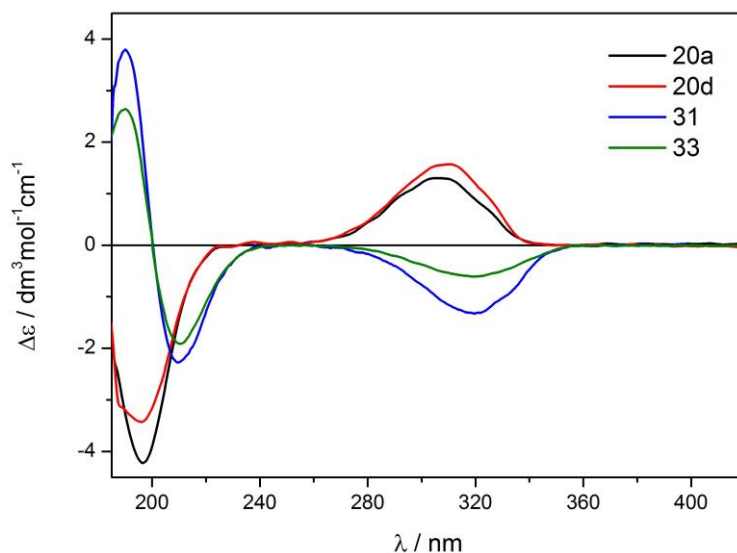
Rysunek 7 Wybrane sygnały ^1H NMR substratów (**20b**, **20d**) oraz produktów (**32**, **33**)

Przedstawione powyżej stałe sprzężenia protonów 26-H jednoznacznie wskazują położenie (aksjalne lub ekwatorialne) grupy metylowej przy C25. Oczywistym jest fakt, że podczas reakcji fotochemicznej, nietknięta pozostaje konfiguracja na tym centrum stereogenicznym. Zakładając, że izomeryzacja zachodzi na węglu spiro (C22) i dominuje forma krzesłowa pierścienia F, grupa metylowa przy C25, musi być aksjalna w produkcie **32**, inaczej niż ma to miejsce w substracie, czyli octanie 23-oksodiosgeniny (**20b**). Analogicznie, co było oczekiwane, grupa metylowa C25 w związku **33** musi być ekwatorialna, przeciwnie niż w substancji wyjściowej – octanie 23-oksosarsasapogeniny (**20d**), gdzie grupa metylowa przy C25 jest w położeniu aksjalnym. Powyższe przypuszczenia zostały potwierdzone przez analizę sygnałów 26-H [41].

Strukturę związku **31**, otrzymanego w wyniku naświetlania octanu 23-oksotigogeniny (**20a**) potwierdzono poprzez rentgenografię strukturalną (Rysunek 8). Inwersja konfiguracji na C22 (węgiel spiro) podczas reakcji fotochemicznej została udowodniona.

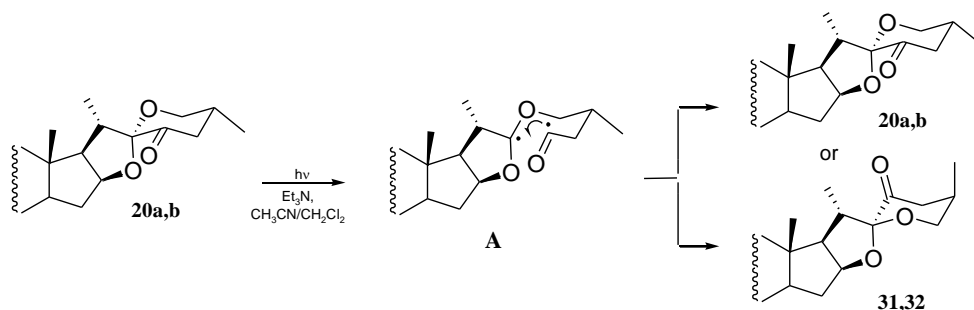
**Rysunek 8**

Dodatkowo, mocnego potwierdzenia cech strukturalnych w spiroapogeninach, diskutowanych powyżej dostarczają widma eksperymentalne oraz teoretyczne dichroizmu kołowego (CD). Ponieważ spektroskopia CD jest bardzo wrażliwa na małe zmiany geometrii oraz strukturę elektronową badanych cząsteczek, porównanie eksperymentalnych oraz teoretycznych widm CD, pozwoliło wyciągnąć ostateczne wnioski strukturalne (Rysunek 9). Użyteczność takiej kombinacji eksperymentalnych i teoretycznych metod chiralooptycznych do ustalenia konfiguracji na centrach stereogenicznych chiralnych cząsteczek organicznych była już wielokrotnie wykazana [42].



Rysunek 9. Widma ECD związków **20a** (czarny), **20d** (czerwony), **31** (niebieski) and **33** (zielony) mierzone w CH₃CN.

Utworzenie produktów izomeryzacji fotochemicznej 23-oksosapogenin może być wyjaśnione poprzez α -rozpad wiązania C22-C23 (Norrish typ I) [43]. Prawdopodobny mechanizm izomeryzacji fotochemicznej 23-oksospirostanoli przedstawia Schemat 20.

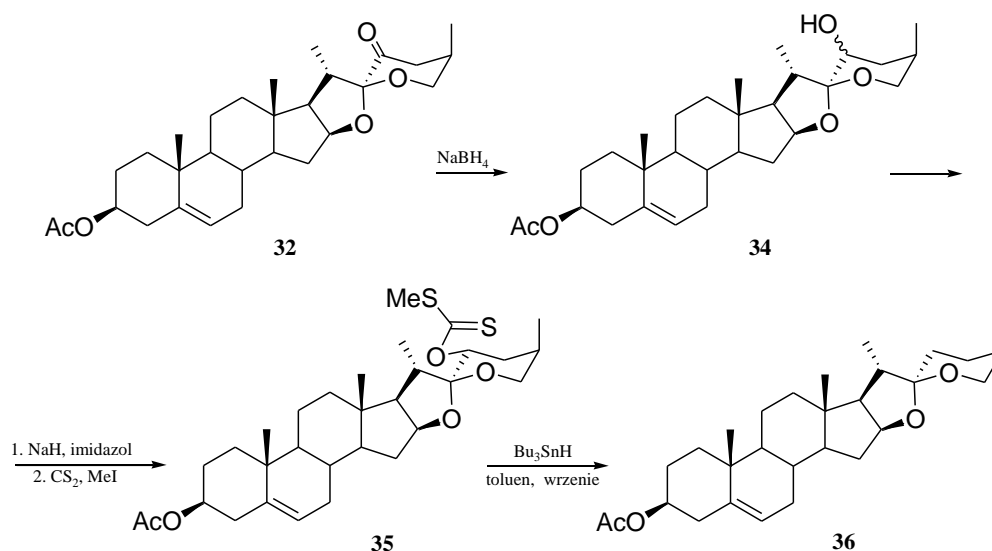


Schemat 20

Pod wpływem promieniowania, 23-ketony w początkowej fazie tworzą intermediat A, jako efekt α -rozpadu. Rodnik na C22 powstawał również podczas badań procesów fotochemicznych w układach 23-hydroksysapogenin steroidowych [44]. Tego typu rodniki są trwałe dzięki efektowi stabilizującemu sąsiadujących atomów tlenu. W związku z tym, iż rodnik na C22 jest płaski, rekonstrukcja wiązania C22-C23 poprzez rekombinację rodników może nastąpić z obu stron, dając w efekcie wyjściowy keton **20** lub jego izomer na atomie spiro (C22), czyli związek **31-33**.

Moim celem było uzyskanie niesfunkcjonalizowanej sapogeniny [4,5]-spirostanowej. W związku z tym, w następnej kolejności postanowiłam usunąć grupę karbonylową w 23-okso-22-izodiosgeninie **32** tak, aby została zachowana konfiguracja na atomie węgla spiro. Ze względu na fakt, iż reakcja Wolffa-Kishnera nie zachodziła w tym układzie z powodu zatłoczenia sterycznego wokół grupy karbonylowej przy C23 (nie tworzył się hydrazon), związek **32** został zredukowany za pomocą borowodoru sodu do mieszaniny epimerycznych 23-alkoholi **34**, które tworzyły się porównywalnej ilości. Stosunkowo wysoka zawartość w mieszaninie aksjalnego alkoholu, wynika z lepszego dostępu wodorku do grupy karbonylowej od strony przeciwnej do aksjalnie usytuowanej grupy metylowej C25. Z przeciwnej strony, dostęp reagenta jest utrudniony przez grupę metylową przy C20 [45]. Mieszanina alkoholi była w dalszej kolejności przekształcona w mesylany, a następnie przeprowadzono redukcję LiAlH_4 . W efekcie powstała trudna do rozdzielenia mieszanina produktów deoksygenacji. Najprawdopodobniej jednak, zaszły reakcje przegrupowania podczas redukcji wodorkiem, jak to było we wcześniej badanym przypadku 23-mesylanów w normalnym typie spirostanów [46].

Ostatecznie, mieszaninę alkoholi poddano reakcji deoksygenacji Bartona-McCombiego [47,48]. Na początku, utworzono ksantogeanian **35**, jakkolwiek z niską wydajnością. Interesujące, że tworzy się tylko jeden epimer (23*R*) ksantogeanianu **35**. Potwierdzeniem tego faktu jest duża stała sprzężenia 23-H ($J = 10.6$ i 5.4 Hz). Przymuszczalnie alkohol aksjalny nie daje odpowiedniego ksantogeanianu z powodu zawady przestrzennej. Redukcyjne usunięcie grupy ditiokarbonylowej ze związku **35** zachodzi stosunkowo łatwo z Bu_3SnH w toluenie, dając jako produkt pożądaną 22-izodiosgeninę (**36**). Opisane powyżej reakcje przedstawiono na Schemacie 21.



Schemat 21

Struktura otrzymanej izosapogeniny została jednoznacznie potwierdzona przez ^1H NMR oraz analizę CD.

Udowodniono, że 22-izo-23-oksozwiązki są relatywnie stabilne w postaci stałej, natomiast w roztworze, szczególnie w środowisku kwaśnym, następuje ich izomeryzacja do ketonów o naturalnej konfiguracji na C22. Natomiast w przypadku 22-izodiosgeniny, izomeryzacja do naturalnej sapogeniny, zachodziła nawet szybciej. Obserwacja ta może wyjaśnić, dlaczego związki wyizolowane ze źródeł naturalnych mają zawsze konfigurację na C22, charakterystyczną dla bardziej stabilnych izomerów.

Podsumowanie

W pracy przedstawiłam kilka nowych reakcji, dotyczących chemii sapogenin [4,5]-spirostanowych.

Najbardziej wartościowymi dokonaniem są:

- synteza “glikospirostanów”, sapogenin spirostanowych z pierścieniem F podobnym do strukturalnie do cząsteczki cukru, które były testowane na aktywność cytotoksyczną w stosunku do wielu komórek rakowych;
- zbadanie izomeryzacji sfunkcjonalizowanych (23-oksozwiązki) i niesfunkcjonalizowanych sapogenin w pierścieniu F, które były przeprowadzone odpowiednio, w warunkach rodnikowych i wobec kwasu Lewisa;
- odkrycie nietypowej reakcji spirostanów z bezwodnikiem benzenoseleninowym (BSA);
- zbadanie wielu przykładów reakcji przegrupowania w układzie spirostanowym, takie jak niestandardowa reakcja Baeyera-Villigera, czy process z TMSOTf w różnych rozpuszczalnikach;

Zainteresowanie chemią spirostanów wzrosło w ciągu ostatnich lat, głównie dzięki odkryciu cefalostatyn oraz ritterazyn, które wykazują bardzo silne działanie przeciwrakowe. Zakres badań oraz syntez przeprowadzonych przeze mnie, przyczyniły się, w pewnym stopniu, do dalszego poznania tych interesujących związków. Myślę jednak, że otrzymane wyniki wykazały, że warto kontynuować ten kierunek badań.

5. Omówienie pozostałych (P) osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Lista publikacji:

- P1.** J. W. Morzycki, A. Gryszkiewicz, I. Jastrzębska, Some reactions of 16 α ,17 α -oxidosteroids: a study related to the synthesis of the potent anti-tumor saponin OSW-1 aglycone, *Tetrahedron Letters* **41**, 3751-3754 (2000); IF 2.617
- P2.** J. W. Morzycki, A. Gryszkiewicz, I. Jastrzębska, Neighboring group participation in epoxide ring cleavage in reactions of some 16 α ,17 α -oxidosteroids with lithium hydroperoxide, *Tetrahedron* **57**, 2185-2193 (2001); IF 2.276
- P3.** J. W. Morzycki, I. Jastrzębska, Novel transformation of 23-bromosapogenins. Synthesis of (22*S*,23*R*)-22-hydroxy-23,26-epoxyfurostanes, *Tetrahedron Letters* **42**, 5989-5991 (2001); IF 2.280
- P4.** A. Gryszkiewicz, I. Jastrzębska, J. W. Morzycki, Nowe produkty naturalne o działaniu cytostatycznym, praca przeglądowa, *Wiadomości Chemiczne* **55**, 793-820 (2001).
- P5.** J. W. Morzycki, I. Jastrzębska, K. Katryński, Oxidation of furost-20(22)-enes with 3-chloroperoxybenzoic acid and osmium tetroxide, *Collect. Czech. Chem. Commun* **66**, 1746-1752 (2001); IF 0.778

- P6.** I. Jastrzębska, K. Katryński, J. W. Morzycki, Oxidation of 3 α ,5 α -cyclo-6 β methoxyfurost-20-ene and its 17 α -hydroxy derivative with 3-chloroperoxybenzoic acid and OsO₄, *Annals of the Polish Chemical Society*, 184 (2001).
- P7.** I. Jastrzębska, K. S. Katryński, J. W. Morzycki, Further study on oxidation of pseudosapogenin, *Arkivoc* **IX**, 46-54 (2002); IF 0.392
- P8.** R. Anulewicz-Ostrowska, I. Jastrzębska, J. W. Morzycki, J. Wójcik, An assisted solvolysis of 23-spirostanil bromides and tosylates. A new rearrangement of spirostanes to the bisfuran systems, *J. Org. Chem.* **67**, 6916-6924 (2002); IF 3.217
- P9.** A. Gryzkiewicz-Wojtkielewicz, I. Jastrzębska, J. W. Morzycki, D. B. Romanowska, Approaches towards the synthesis of cephalostatins, ritterazines and saponins from *Ornithogalumsaundersiae*– new natural products with cytostatic activity, *Current Organic Chemistry* **7**, 1257-1277 (2003); IF 2.521
- P10.** I. Jastrzębska, J. W. Morzycki, U. Trochimowicz, Lead tetraacetate – iodine oxidation of 23-spirostanols, *Tetrahedron Letters* **45**, 1929-1932 (2004); IF 2.484
- P11.** M. K. Cyrański, J. Frelek, I. Jastrzębska, J. W. Morzycki, Rearrangement of 23-oxospirostanes to the 22-oxo-23-spiroketal isomers promoted by Lewis acids – X-ray crystal structure of (23R, 25S)-3 β -acetoxy-16 β ,23:23,26-diepoxy-5 β -cholestan-22-one, *Steroids* **69**, 395-400 (2004); IF 2.337
- P12.** J. W. Morzycki, K. Paradowska, K. Dąbrowska-Balcerzak, I. Jastrzębska, L. Siergiejczyk, I. Wawer, ¹³C NMR study of spirostanes and furostanes in solution and solid state, *Journal of Molecular Structure* **744-747**, 447-455 (2005); IF 1.440,
- P13.** I. Jastrzebska, J. B Scaglione, G. T. DeKoster, N. P. Rath, D. F. Covey, Palladium-catalyzed potassium enoxyborate alkylation of enantiopure Hajos-Parrish indenone to construct rearranged steroid ring systems, *J. Org. Chem.* **72**, 4837-4843 (2007); IF 3.959
- P14.** J. B Scaglione, I. Jastrzebska, K. Krishnan, L. Ping, G. Akk, B. D. Manion, A. Benz, A. Taylor, N. P. Rath, A. S. Evers, C. F. Zorumski, S. Mennerick, D. F. Covey, Neurosteroid analogues. 14. Alternative ring system scaffolds: GABA modulatory and anesthetic actions of cyclopenta[*b*]phenantrenes and cyclopenta[*b*]anthracenes, *J. Med. Chem.* **51**, 1309-1318 (2008); IF 4.898
- P15.** I. Jastrzebska, Preparation of α -bromo ketones involving the reaction of enoltriethylborates with N-bromosuccinimide, *Journal of Chemistry*, ID 294107 (2013); IF 0.516

Inne osiągnięcia można podzielić na cztery grupy niezależnych zagadnień:

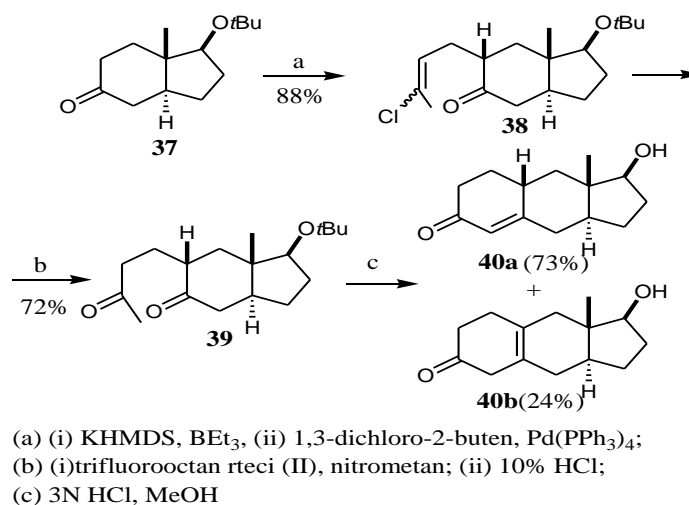
a) projekty związane z syntezą części steroidowej saponiny OSW-1 (pozycje: **P1-P2**, **P4** i **P9**);

Szczególnym problemem syntetycznym w przypadku aglikonu OSW-1 było uzyskanie odpowiedniej konfiguracji grup hydroksylowych w pierścieniu D. Opracowana w Naszym laboratorium metoda, zakładała użycie do otwarcia pierścienia 16 α ,17 α -epoksydowego nietoksycznego i niedrogiego odczynnika, jakim jest H₂O₂/LiOH [49].

b) prace dotyczące rozprawy doktorskiej (pozycje: **P3**, **P5-P8** oraz **P10-P12**);

c) projekt odnoszący się do syntezy potencjalnego neurosteroidu (pozycje: **P13-P14**);

Synteza analogu cyklopenta[b]antracenu, jako potencjalnego neurosteroidu, została wykonana w ramach stażu podoktorskiego (1.10.2005-30.09.2006). Opracowana przeze mnie metoda zakładała wykorzystanie reakcji alkilowania indenonu **37** *cis/trans*-1,3-dichlorobut-2-enem [50], produkt **38** tworzył się z wysoką wydajnością (Schemat 22).

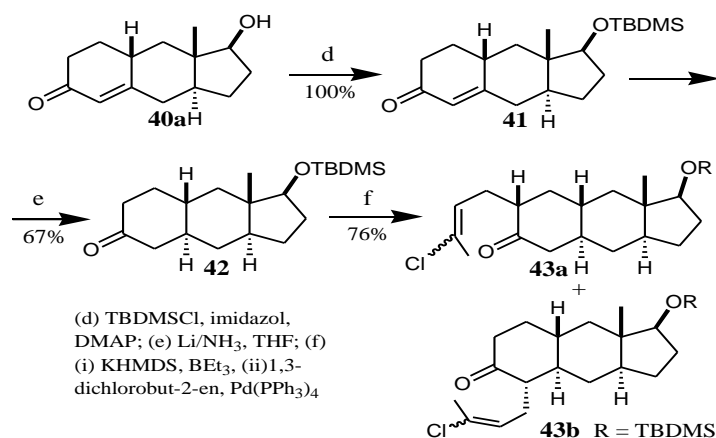


Schemat 22

Mieszanina izomerów **38**, była następnie poddawana reakcji z trifluoroocetanem rtęci, dając w efekcie diketon **39** [51]. W wyniku kondensacji aldolowej powstał analog benz[f]indenu **40a** oraz czteropodstawiona olefina **40b**. Przedstawiona droga syntezy była dużym ulepszeniem, w stosunku do metody poprzednio stosowanej (stara metoda otrzymania związku **43a** od **37** obejmowała 7 kroków, nowa zaś tylko 3) [52].

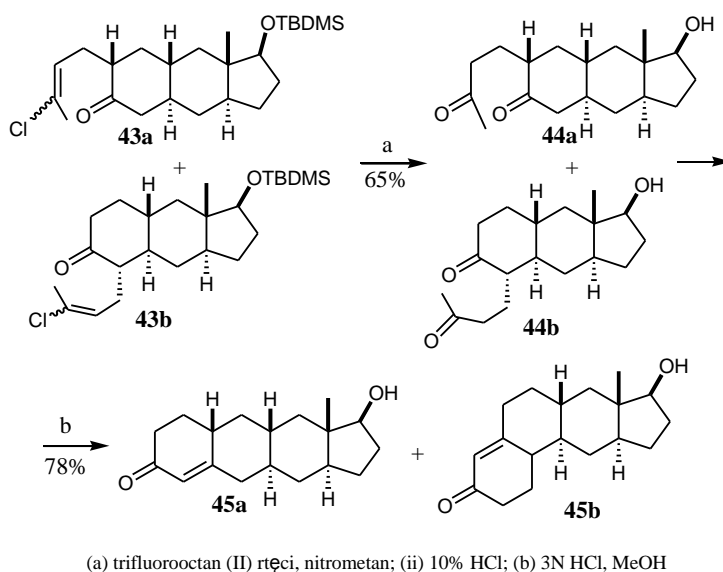
Enon **40a** poddany był następnie silylowaniu. Redukcja z Li/NH₃ prowadziła do połączenia pierścieni trans w ketonie **42**. Powstały keton alkilowano według opisanej powyżej metody. Jednakże, podczas gdy rezultatem alkilowania benz[f]indenu był jeden regio- i

stereoizomer, w tym przypadku, tworzyła się bardzo trudna do rozdzielania mieszanina dwóch regio- i stereoizomerów **43a** i **43b**. Omówione reakcje prezentuje Schemat 23.



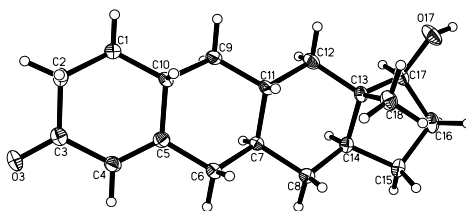
Schemat 23

Mieszanina produktów **43** została następnie poddana reakcji z trifluoroctanem rtęci, a następnie kondensacji aldolowej (Schemat 24). W wyniku tego procesu powstały związki **45a** i **45b**.



Schemat 24

Dzięki dokładnej chromatografii kolumnowej i rekrytalizacji uzyskano finalny cyklopenta[b]antracenon **45a**. Strukturę otrzymanego analogu potwierdziła rentgenografia strukturalna (Rysunek 10).



Rysunek 10

d) opracowanie nowej procedury α -bromowania ketonów steroidowych (**P15**);

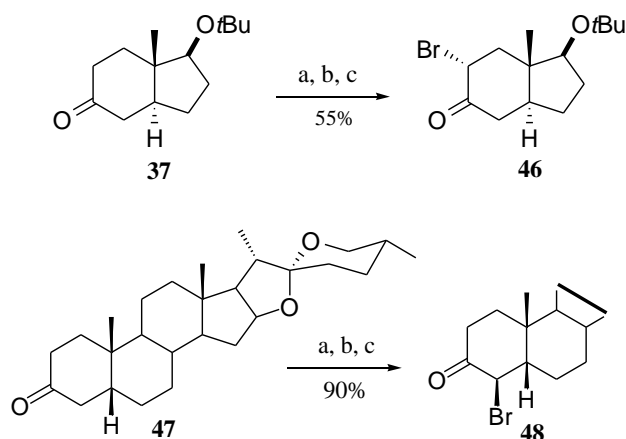
Reakcja bromowania w układzie spirostanów w klasycznych warunkach (Br_2 w AcOH), zachodzi w pierścieniu F na C23 [16]. Powodem tego jest tworzenie się enolu podatnego na atak elektrofilowy w pozycji α (C23) do węgla spiro (Schemat 1).

Podczas pracy nad projektem związanym z syntezą pochodnych cefalostatyn, prowadzonym w Naszym laboratorium, bromowanie spirostanów w pierścieniu F było procesem niemile widzianym. Pożądanym produktem był natomiast związek bromowany w pierścieniu A tak, aby można było dokonać konstrukcji centralnego pierścienia pirazynowego [53].

Wyzwaniem było opracowanie nowej metody bromowania, która byłaby odpowiednia dla układu sapogenin spirostanowych i nie zachodziłaby w pierścieniu F.

Opisałam nową procedurę tworzenia α -bromoketonów wykorzystując reakcję enolu trietyloboranu z NBS (Schemat 25). Enolan potasu otrzymano w wyniku reakcji odpowiedniego ketonu z heksametylodisilazaniem potasu (KHMDs). Z kolei trietyloboran potasu został utworzony z enolanu potasu w reakcji z trietyloboranem. Generowanie trietyloboranu potasu wymaga niskiej temperatury (-78°C), podczas gdy reakcja powstałego trietyloboranu z NBS zachodzi w temperaturze pokojowej. Ważne jest również, aby były zachowane warunki bezwodne.

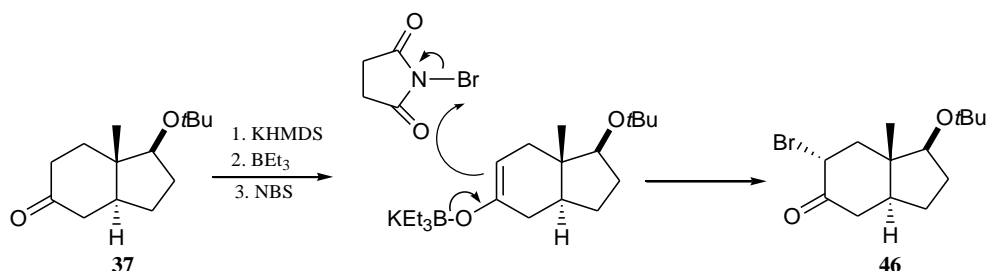
Jako związek modelowy do α -bromowania został wybrany układ indanonu [37, (1S,7aS)-1-tert-butoxy-hexahydro-7a-methyl-1H-inden-5(6H)-one], 5α - i 5β -cholestan-3-on oraz 5β -epismilagenon. Zbadano również przydatność omawianej procedury dla innych substancji.



Schemat 25 a) 1,1 ekwiwalent KHMDS, temperatura pokojowa; b) 1,1 ekwiwalent BEt_3 , -
78°C; c) dwa ekwiwalenty NBS, temperatura pokojowa

Metoda α -bromowania, opisana powyżej jest wysoce regioselektywna. Wydajność otrzymanych produktów jest bardzo dobra [np. 90% w przypadku 5 β -smilagenonu (**39**)]. Ponadto, grupa ochronna *tert*-butoksylowa toleruje wyżej opisane warunki reakcji.

Prawdopodobny mechanizm reakcji ketonu **37** przedstawiono na Schemacie 26.



Schemat 26

Lista publikacji oznaczona H1-H7, znajduje się na początku autoreferatu.

- [1] a) Hostettmann, K.; Marston, A. *Saponins*; University Press: Cambridge, UK, **1995**; b) Sautour M.; Mitaine Offer A.-C.; Lacaille-Dubois M.-A. *J. Nat. Med.* **2007**, *61*, 91-101.
- [2] Vincken, J.P.; Heng, L.; de Grot, A.; Gruppen, H. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 275-297.
- [3] Fieser, L.; Fieser, M. Saponinens. In *Steroids*; Reinhold Publishing Corporation: New York, **1959**.
- [4] (a) Torgov, I.V.; Chemistry of spirostanols(in Russian); Nauka: Moscow, **1986**; (b) Lazurievski, G.V., Ed. Stroeniei biologiczeskaya aktivnost steroidnych glikozydov ryada spirostana i furostana. Akad.Nauk Moldav. SSR, *Kishiniev* **1987**; (c) Tobari, A.; Teshima, M.; Koyanagi, J.; Kawase, M.; Miyamae, H.; Yoza, K.; Takasaki, A.; Nagamura, Y.; Saito, S..*Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 511-527.
- [5](a) Marker, R.E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 518-520; (b) Marker, R.E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 898-900.
- [6] Soto Laveaga, G.*Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci* **2005**, *36*, 743-760.

- [7] Iglesias-Arteaga, M.A.; Pérez Martínez, C.; Coll Manchado, F. *Steroids* **2002**, *67*, 159-163.
- [8] Morzycki, J.W.; Wojtkielewicz, A. *Phytochem. Rev.*, **2005**, *4*, 259-277.
- [9] (a) Gryszkiewicz-Wojtkielewicz, A.; Jastrzębska, I.; Morzycki, J.W.; Romanowska, D.B. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1257-1277; (b) LaCour, T.G.; Guo, C.; Bhandaru, S.; Boyd, M.R.; Fuchs, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 692-707.
- [10] Lee, S.; LaCour, T.G.; Fuchs, P.L. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2275-2314 oraz prace tam cytowane.
- [11] Wang, H.; Su, F.; Zhou, L.; Chen, X.; Lei, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2796-2800.
- [12] (a) Fernández-Herrera, M.A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M.V.; López-Dávila, M.; Escobar- Sánchez, M.L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B.M.; Sandoval-Ramírez, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2474-2484; (b) Fernández-Herrera, M.A.; Mohan, S.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez J. M. V.; Pérez-Cervantes, E.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Regla, I.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4827-2437; (c) Fernández-Herrera, M.A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M.V.; López-Dávila, M.; Mohan, S.; Escobar-Sánchez, M.L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B.M.; Sandoval-Ramírez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3877-3886.
- [13] Williams, J.R.; Gong, H.; Hoff, N.; Olubodun, O.I.; Carroll, P.J. *Organic Lett.*, **2004**, *6*, 269-271.
- [14] Williams, J.R.; Gong, H.; Hoff, N.; Olubodun. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10732-10736.
- [15] Jiang B.; Shi H.; Tian W.; Zhou, W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 469-476.
- [16] (a) Djerrasi, C.; Martinez, H.; Rozenkranz, G. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 303-308; (b) Djerrasi, C.; Lemin, A.J.; Martinez, H.; Rozenkranz, G.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, *75*, 4885-4887; (c) Mueller, G.P.; Norton, L.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 749-751; (d) Callow, R. K.; James, V. H. T.; Kennard, O.; Page, J. E.; Paton, P. N.; Riva di Sanseverino, L. *J. Chem. Soc. C* **1966**, *3*, 288-297; (e) Ruíz-Pérez, K. M.; Romero-Ávila, M., Flores-Pérez, B.; Flores-Álamo, M.; Moreno-Esparza, R.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2009**, *74*, 996-1002 oraz piśmiennictwo tam cytowane.
- [17] (a) Marker, R.E.; Shabica, A.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 813-816; (b) Barton, D.H.R.; Sammes, P.G.; Taylor, M.V.; Werstiuk, E. *J. Chem. Soc. C* **1970**, *14*, 1977-1981; (c) López, Y.; Ruíz-Pérez, K.M.; Yépez, R.; Santillan, R.; Flores-Alamo, M.; Iglesias-Arteaga, M.A. *Steroids* **2008**, *73*, 657-668 and references cited therein.
- [18] (a) Wall, M.E.; Serota, S.; Eddy, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1230-1237; (b) Pettit, G.R.; Bowyer, W.J. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 84-86; (c) Bäsler, S.; Brunck, A.; Winterfeldt, E. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1854-1880.
- [19] (a) Tschesche, R.; Saito, J.; Toepfer, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *12*, 967-970; (b) Ni, Y.; Kim, H-S.; Wilson, W.K.; Kisic, A.; Schroepfer, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3687-3690.
- [20] (a) (a) Kubo, S.; Mimaki, Y.; Terao, M.; Sashida, Y.; Nikaido, T.; Ohmoto, T. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3969-3973; (b) Tang, P.; Mamdani, F.; Hu, X.; Liu, J.O.; Yu, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**; *17*, 1003-1007; (c) Wojtkielewicz, A.; Długosz, M.; Maj, J.; Morzycki, J.W.; Nowakowski, M.; Renkiewicz, J.; Strnad, M.; Swaczynova, J.; Wilczewska, A.Z.; Wójcik, J. *J Med Chem* **2007**, *50*, 3667-3673.
- [21] (a) Barton, D. H. R.; Morzycki, J. W.; Motherwell, W. B.; Ley S. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1044-1045; (b) Barton, D. H. R., Godfrey, C. R. A.; Morzycki, J. W.; Motherwell, W. B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1947-1952.
- [22] Patrz pozycje [25] oraz [26c].

- [23] Luche J-L. *J Am Chem Soc* **1978**, 100:2226-2227.
- [24] Shapiro RH. *Org React* **1976**; 23:405-507.
- [25] Cyrański, M.K.; Frelek, J.; Jastrzebska, I.; Morzycki, J.W. *Steroids* **2004**, 69, 395-400.
- [26] (a) López, Y.; Santillan, R.; Farfán, N. *Steroids* **2006**, 71, 12-17. (b) Vázquez-Ramírez, I; Macías-Alonso, M.; Arcos-Ramos, R. O.; Ruíz-Pérez, K. M.; Solano-Ramírez, D. O.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2008**, 73, 642-651. (c) Hernández, R.; Marrero-Tellado, J.J.; Prout, K.; Suárez, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 275-277.
- [27] March, J.; Smith, M.B. *March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure.* 5th Edition. John Wiley & Sons, Inc. **2001**, p.1417 oraz piśmiennictwo tam cytowane.
- [28] Iglesias-Arteaga, M.A.; Sandoval-Ramirez, J.; Mata-Esma, M.Y.; Vinas-Bravo, O.; Bernem, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 454, 4921-4926.
- [29] Iglesias-Arteaga, M.A.; Velazquez-Herta, G.A.; Mendez-Stivalet, J.M.; Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J.M. *Arkivoc* **2005**, 109-126.
- [30] Macias-Alonso, M.; Morzycki, J.W.; Iglesias-Arteaga, M.A. *Steroids* **2011**, 76, 317-323.
- [31] González, A.G.; Freire, R.; Francisco, C.G.; Salazar, J.A.; Suárez, E. *Tetrahedron* **1973**, 29, 1731-1734.
- [32] Chakravarty, A.K.; Das, B.; Pakrashi, S.C. *Phytochemistry* **1982**, 21:2083-2085.
- [33] (a) Marker, R.E.; Rorhmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 846-851; (b) Marker, R.E.; Wagner, R.B.; Ulshafer, P.R.; Wittbecker, E.L.; Goldsmith, D.P.J.; Rouf, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2167-2230; (c) Wall, M.E.; Serota, S.; Witnauer, L.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3086-3089.
- [34] Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6693-6694.
- [35] (a) Wall, M.E.; Eddy, C.R.; Serota, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2849-2850; (b) Wall, M.E.; Walens, H.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5661-5665; (c) Morzycki, J.W.; Lopez, Y.; Płoszyńska, J.; Santillan, R.; Siergieńczyk, L.; Sobkowiak, A. *J. Electroanal. Chem.* **2007**, 610, 205-210.
- [36] Pettit, G. R.; Xu, J. P.; Schmidt, J. M.; Boyd, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2027-2032.
- [37] LaCour, T. G. *Steroid al anticancer agents*, PhD Thesis, Purdue University, 2001.
- [38] Flessner, T.; Jautelat, R.; Scholz, U.; Winterfeldt, E. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **2004**, 1-80.
- [39] Hassner, A.; Stumer, C.; *Organic syntheses based on name reactions*; p.59; Pergamon, **2002** prace tam cytowane.
- [40] Arteaga-Iglesias, M. A.; Gil, R. P.; Martinez, C. S. P.; Manchado, F. C. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 163-170.
- [41] Agrawal, P.K.; Bunsawansong, P.; Morris, G.A. *Phytochemistry* **1998**, 47, 255-257.
- [42] (a) Kołodziejska, R.; Górecki, M.; Frelek, J.; Dramiński, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2012**, 23, 683-689; (b) Polavarapu, P. L.; Frelek, J.; Woźnica, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, 22, 1720-1724; (c) Krohn, K.; Kouam, S. F.; Kuigoua, G. M.; Hussain, H.; Cludius-Brandt, S.; Flörke, U.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Draeger, S.; Schulz, B. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12121-12132; (d) Di Bari, L.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Rovini, M.; Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 3430-3436.
- [43] (a) Laue, T.; Plagens, A. *Named Organic Reactions* 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd, **2005**, 212-215. (b) Bohne, C. In *CRC Handbook of Photochemistry and Phytobiology*, Horspool, W.M.; Song, P.-S. Eds., CRC Press Inc, Boca Raton, **1995**, 416-422.

- [44] Jastrzębska, I.; Morzycki, J.W.; Trochimowicz, U. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1929–1932.
- [45] Dla porównania, redukcja wodorkiem grupy 23-okso w normalnym układzie spirostanów, patrz: Anulewicz- Ostrowska, R.; Jastrzębska, I.; Morzycki, J.W.; Wójcik, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6916-6924.
- [46] Betancor, C.; Dorta, R.L.; Freire, R.; Martín, A.; Prangé, T.; Suárez, E.J. *Org. Chem* **1998**, *63*, 6355-6362.
- [47] Barton, D. H. R.; McCombie, S.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1975**, 1574-1585.
- [48] Barton, D. H. R.; Stick, R.V.; Subramanian, R.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1976**, 2112-2116.
- [49] J. W. Morzycki, A. Gryszkiewicz, Z. Chilmonczyk, J. Cybulski, W. Szelejewski, Patent PL 191517 B1 (31.05.2006)
- [50] Negishi, E.; Luo, F; *J. Org. Chem* **1983**, *48*, 2427-2430.
- [51] Nemoto, H.; Satoh, A.; Ando, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1309-1314.
- [52] Scaglione, J. B.; Rath, N. P.; Covey, D. F. . *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1089-1092.
- [53] Łotowski, Z.; Gryszkiewicz, A.; Borowiecka, J.B.; Nikitiuk, A.; Morzycki, J.W. *J. Chem. Research (S)* **1999**, 662-663.

Izabella Jastrzębska