

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0203-10****Dizajn, syntéza a antiproliferatívna aktivita tetrahydrofuránov odvodených od (+)-varitriolu**Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.**Príjemca **Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Laboratory of Experimental Medicine, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University and University Hospital in Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic
2. Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute (DTP, Bethesda, USA)
3. University Paris South, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d Orsay, France

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Gracza, T. Intramolecular Oxycarbonylation in Stereoselective Synthesis in Stereoselective Synthesis of Drugs & Natural Products, Edited by Vasyl Andrushko and Natalia Andrushko, ISBN-10: 978-1118032179, ISBN-13: 978-1118032176, Copyright © 2000 Wiley[Imprint], Inc. 2013, Chapter 15, pp 421-440.
2. Lásiková, A.; Doháňošová, J; Hlavínová, L.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G.; Kožíšek, J.; Gracza, T. Tetrahedron: Asymmetry 2012, 23, 818-827. "Domino reaction: Pd(II)-catalyzed cyclization of unsaturated polyols and cross-coupling"

3. Doháňošová, J; Lásiková, A.; Toffano, M.; Gracza, T.; Vo-Thanh, G. *New J. Chem.* 2012, 36, 1744-1750. "Kinetic resolution of pent-4-ene-1,3-diol by Pd(II)-catalysed oxycarbonylation in ionic liquids"
4. Markovič, M., Lopatka, P., Kooš, P., Gracza, T. *Synthesis* 2014, 46, 817-821. "Asymmetric Formal Synthesis of (+)-Pyrenolide D"
5. Markovič, M.; Ďuranová, M.; Kooš, P.; Szolcsányi, P.; Gracza, T. *Tetrahedron* 2013, 69, 4185-4189. "Synthesis of bis-tetrahydrofuran subunit of (-)-neopallavicinin"

Uplatnenie výsledkov projektu

Vyvinuté stereoselektívne syntetické metódy umožňujú prípravu cielených molekúl s požadovanou biologickou aktivitou.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Bola vyvinutá nová syntetická metóda na konštrukciu dioxabicyklických skeletov a následne tetrahydrofuránových derivátov s 2,3-treo konfiguráciou. Kľúčovým krokom metódy je regio- a treo-diastereoselektívna Pd(II)-katalyzovaná oxykarbonylácia nenasýtených polyolov s použitím alternatívneho zdroja CO. Oxid uhoľnatý, ktorý predstavuje najlacnejší C1-syntón sa generuje in situ z pentakarbonyl železa priamo v reakčnom systéme. To umožňuje využitie tejto efektívnej metódy na prípravu karbonylových zlúčenín v kombinatoriálnej syntéze a v kontinuálnom prietokovom usporiadaní. Variabilitu karbonylačnej metódy demonštrujú nové totálne syntézy prírodných cytostatík, pyrenolidu D, neopallavicinínu a inhibítorov glykozidáz DLX. Vypracovala sa variabilná syntéza prírodného cytostatika (+)-varitriolu a jeho analógov s modifikovanou aromatickou časťou rodičovskej molekuly, konfiguráciou furanozidovej jednotky ako aj geometriou linkera z D-ribonolaktónu resp. domino Pd(II)-katalyzovanou cyklizáciou - "cross coupling" reakciou s príslušných alkenolov. Na základe biologického skríningu pripravených zlúčenín na ľudských nádorových bunkách sme dokázali, že za publikovanú vysokú cytotoxicitu prírodného materiálu izolovaného z húb *Emericella varicolor* zodpovedá niektorá z ďalších doposiaľ neidentifikovaných zlúčenín. Inšpirovaný predpokladanou biosyntézou sme vyvinuli prvú syntézu prírodného metabolitu (andytriolu) z *Aspergillus varicolor*, ktorý slúžil ako biosyntetický prekurzor pre prípravu varioxiránu. Kľúčovým krokom tejto biomimetickej syntézy varioxiránu je Sharplessova asymetrická epoxidácia.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Novel synthetic methodology for construction of dioxabicyclic skeletons and tetrahydrofuran derivatives with 2,3-threo configured substituents was developed. The key step of the method is highly regioselective and threo-diastereoselective Pd(II)-catalysed oxycarbonylation of unsaturated polyols using an alternative source of CO. Carbon monoxide, which is the cheapest C1-synthon is generated in situ from iron pentacarbonyl in the reaction system directly. This enables the use of this efficient method for the preparation of carbonyl compounds in combinatorial synthesis and continuous flow arrangement. The carbonylation methodology was applied in the synthesis of natural cytostatics, pyrenolide D, neopallavicinin and glycosidase inhibitors DLX. A variable synthesis of natural cytostatic (+)-varitriol and its analogues was developed. New varitriol analogues have been designed by modification of the parent molecule by substitution in aromatic ring, configuration of furanoside part as well as the geometry of the linker. All target compounds were prepared from D-ribonolactone and corresponding alkenols using domino Pd-catalysed cyclisation-cross coupling reaction, respectively. Newly prepared compounds were screened for their in vitro cytotoxicity towards certain human tumours and NCI60 cancer cell line panel. Based on biological screening we prove that for the published high cytotoxicity of natural material isolated from fungus *Emericella*

variecolor corresponds to one of the other yet unidentified compounds. Inspired assumed biosynthesis we developed the first synthesis of a natural metabolite (andytriol) from *Aspergillus variecolor*, who served as a biosynthetic precursor for the preparation of varioxirane. A key step in this biomimetic synthesis of varioxirane is the Sharpless asymmetric epoxidation.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.

V Bratislave 21. 11. 2014

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. Ing. Ján Šajbidor, DrSc.

V Bratislave 21. 11. 2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu