



Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0204-10**

Stereoselektívne syntézy bioaktívnych analógov indolizidínových alkaloidov.

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Štefan Marchalín, DrSc.**

Príjemca **Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, STU v Bratislave.**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU, oddelenia organickej, analytickej, anorganickej chémie, oddelenie biochémie a mikrobiológie a oddelenie NMR a hmotnostnej spektrometrie.
2. Chemický ústav SAV, laboratórium glykochémie
3. Farmaceutická fakulta UK, Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. URCOM, Université du Havre, 25 rue Philippe Lebon, France
2. Department of Chemistry, Juniata College, Huntingdon, USA
3. IRCOF, CNRS UMR 6014 & FR 3038 Université de Rouen & INSA de Rouen, Mont St. Aignan, 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. Šafář P., Žúžiová J., Marchalín Š., Prónayová N., Švorc Ľ., Vrábel V., Šesták S., Rendič D., Tognetti V., Joubert L., Daïch Adam: Combined chemical, biological, and theoretical DFT–QTAIM study of potent glycosidase inhibitors based on quaternary indolizinium salts. Eur. J. Org. Chem. 2012, 5498-5514.
2. Olejníková P., Kurucová M., Švorc Ľ., Marchalín Š.: Induction of resistance in Mycobacterium smegmatis. Can. J. Microbiol. 2013, 59, 126-129.

3. Olejníková P., Birošová L., Švorc L., Vihonská Z., Fiedlerová M., Marchalín Š., Šafář P.: Antimicrobial activity of newly synthesized indolizine derivatives. In: Book of Abstracts III. International conference on Antimicrobial research 1-3 october, Madrid, Spain, Formatex research center, p. 287 (Prednáška)
4. Šafář P., Žůžiová J., Marchalín Š., Prónayová N., Lawson A. M., Daich A.: En-route to scarce furo[3,2-f]indolizidines, -indolizidin-9-ols and their stable quaternary ammonium salts based on the stereoselective catalytic hydrogenation of furan nucleus. Tetrahedron 2014, 70, 6506–6514.
5. Světlík J., Prónayová N., Švorc L., Frečer V.: A complicated path of salicylaldehyde through the Biginelli reaction: a case of unexpected spiroketalization. Tetrahedron 2014, 70, 8354-8360.

Uplatnenie výsledkov projektu

Biologická aktivita indolizidínov a chinolizidínov je veľmi rozmanitá a intenzívne študovaná zahraničnými farmaceutickými spoločnosťami a v literatúre rozsiahle zdokumentovaná. Získané výsledky ukazujú, že niektoré chirálne indolizidíny a chinolizidíny vykazujú zaujímavú antimikrobiálnu, antifungálnu a antimutagénnu aktivitu. Nami zosyntetizované enantio- a diastereomérne čisté epimérne alkyindolizidindioly sú novým typom selektívneho inhibítora manozidázy. Pripravené zlúčeniny si zasluhujú širšiu pozornosť, pretože predstavujú potenciálne biologicky aktívne látky, ktoré patria do skupiny prírodných látok (alkaloidov). Štúdium vzťahu medzi štruktúrou a biologickou aktivitou nie je u vyššie spomenutých prírodných látok doteraz ukončené a preto naše nové štruktúry by mohli priniesť nové poznatky pre vyselektovanie nového účinného liečiva.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

V oblasti stereoselektívnej syntézy nových indolizidínov sa nám podarilo pomocou vhodného výberu chrániacich skupín zoptimalizovať prípravu epimérnych 6-etylindolizidín-7,8-diolov (analogy 1,6-dideoxykastanosperminu) z kyseliny L-glutámovej. Tento syntetický prístup otvára nové možnosti dizajnovania a syntézy viacnásobne substituovaných polyhydroxy-indolizidínových alkaloidov s rôznou relatívnou a absolútnou konfiguráciou a nádejnými farmakologickými profilmi (potenciálna antivirálna, antitumorová a imunomodulačná aktivita). Zistilo sa, že pri použití kyseliny L-2-aminoadipovej je možné získať nové kondenzované chinolizidínové deriváty, tiofénové analogy alkaloidov hydroxykryptopleurínu a kryptopleurínu. Všetky novosyntetizované indolizíny a chinolizíny sa podrobili biologickým testom s cieľom vyhodnotiť ich biologickú aktivitu. Cieľové molekuly, ako aj jednotlivé intermediáty, sú dostupné vo vysokej enantio- a diastereomérskej čistote. Vo všetkých prípadoch sa u študovaných diastereomérov potvrdila štruktúra a konfigurácia na stereogénnych centrách pomocou NMR experimentov a u vybraných indolizínov aj X-ray analýzou. Skompletizovalo sa štúdium stereoselektívneho priebehu katalytickej hydrogenácie rôznych typov hexahydro-furoindolizínónov. Zistilo sa, že hlavnými faktormi, ktoré ovplyvňujú stereoselektivitu hydrogenácie je typ katalyzátora a rigidita furoindolizínového skeletu. V rámci riešenia projektu sme za zaoberali aj stereochemickým štúdiom indolizidíniových solí, štruktúra ktorých nebola zatiaľ systematicky študovaná. Dosiahnuté výsledky umožňujú jednoznačne predpovedať výslednú konfiguráciu ako aj konformáciu týchto chirálnych solí.

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

In the area of synthesis of novel indolizidines a judicious selection of protecting groups allowed us to optimize the preparation of epimeric 6-ethyl-indolizidine-7,8-diones (analogs of 1,6-dideoxycatanospermin) from L-glutamic acid. The proposed route opens new venues for

designing syntheses of multiply substituted polyhydroxyindolizidine alkaloids with various relative and absolute configuration and promising pharmacological profiles (potential antiviral, antitumor and immunomodulation activity). It turned out that using the L-2-aminoadipic acid novel condensed quinolizidine derivatives could be obtained - thiophene analogs of the alkaloids hydroxycryptopleurine and cryptopleurine. All newly synthesized indolizines and quinolizines were tested to assess their bioactivity. Both target molecules and single intermediates are available in high enantio- and diastereoisomeric purity. In all cases of studied diastereoisomers both structure and configuration at stereogenic centers have been confirmed by NMR experiments and, in selected indolizines, also by X-ray analysis. The study of the stereoselective course of the catalytic hydrogenation of various types of hexahydrofuroindolizinones was accomplished. It was found out that the principal factors affecting stereoselectivity of the hydrogenation were the type of catalysts and rigidity of the furoindolizine skeleton. Within the scope of the project we undertook stereochemical studies of indolizidinium salts, the structure of which has not yet been systematically investigated. The results obtained so far allow us to unequivocally predict both the final configuration and conformation of the said chiral salts.

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

Zodpovedný riešiteľ

prof. Ing. Štefan Marchalín, 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