

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0210-07**

**Nové efektívne stratégie pre stereoselektívne syntézy analógov biologicky aktívnych indolizidínových alkaloidov z aminokyselín**

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.
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. URCOM, Université du Havre, 25 rue Philippe Lebon, Francúzsko
- 2.
- 3.

### 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., Bobošíková M., Marchalín Š., Prónayová N., Comesse S., Daich A.: Synthesis and reductive desulfurization of chiral non-racemic benzothienoindolizines. An efficient approach to a novel bioactive tylophorine alkaloid analogue and 6-phenylindolizidine. Tetrahedron: Asymm. 2009, 20, 2137-2144.
2. Šafář P., Žúžiová J., Marchalín Š., Tóthová E., Prónayová N., Švorc L., Vrábek V., Daich A.: Highly diastereoselective approach to novel phenylindolizidins via benzothieno analogues of tylophorine based on reductive desulfurization of benzo[b]thiophene.

Tetrahedron: Asymm. 2009, 20, 626-634.

3. Marchalín Š., Žúžiová J., Šafář P.: Stereoselektivná syntéza substituovaných indolizidinolov. Chem. Zv 5/9, 85 (2009). 61. Zjazd chemikov. Vysoké Tatry, Tatranské Matliare, 07. - 11.09.2009. ISSN 1336-7242. (Prednáška 3P06)

4. Marchalín Š., Žúžiová J., Šafář P.: Stereoselektivná syntéza nových alkyindolizidíndiolov. Chem. Listy 104, 426 (2010). 62. Sjezd asociací českých a slovenských chemických spoločností. Pardubice, ČR, 28. - 30.6.2010. (Prednáška 2L-05)

5. Šafář P., Žúžiová J., Bobošíková M., Marchalín Š., Prónayová N., Comesse S., Daïch A.: Regioselective ring opening of the chiral non-racemic furoindolizidinols. New entry to alkyindolizidinediol derivatives. Tetrahedron: Asymm. 2010, 21, 623-630.

### Uplatnenie výsledkov projektu

Biologická aktivita indolizidínov je veľmi rozmanitá a intenzívne študovaná zahraničnými farmaceutickými spoločnosťami a v literatúre rozsiahle zdokumentovaná. Predbežne získané výsledky ukazujú, že niektoré chirálne indolizidiny vykazujú zaujímavú antimikrobiálnu, antifungálnu a antimutagénnu aktivitu. Nové typy alkyindolizidíndiolov sú potenciálnymi inhibítormi glykozidáz. 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)

Uskutočnila sa syntéza nových, enantioméne čistých, regioizomérov hexahydrobenzotienoindolizínu vychádzajúca z benzotiofén-2-, resp.3-karbaldehydu a kyseliny (L)-glutámovej, ako lacného chirálneho stavebného bloku. Diastereoselektívna redukcia týchto benzotienoanalógov tyloforínu, poskytla nové trans-6-fenylindolizidíny, ktoré sú štruktúrne blízke alkaloidu ipalbidínu. V oblasti stereoselektívnej syntézy nových indolizidínov sa nám podarilo pomocou diastereoselektívnej redukčnej desulfurizácie pripraviť epimérne 7-fenylindolizidín-8-oly sledom šiestich syntetických krokov z kyseliny (L)-glutámovej v dobrom celkovom výťažku. Jednoduchou zámennou anelovaného tiofénového, resp. benzotiofénového jadra za furánové sa podarilo získať hexahydrofuroindolizínony, ktoré diastereošpecifickou katalytickou hydrogenáciou, následným nukleofilným otvorením THF a redukčnou debromáciou poskytli nové 6-etylindolizidín-7,8-dioly, analógy 1,6-dideoxykastanospermínu. Cieľové molekuly, ako aj jednotlivé intermediáty, sú dostupné vo vysokej enantio- a diastereoizomérenej čistote. Vo všetkých prípadoch sa u študovaných diastereoizomérov potvrdila štruktúra a konfigurácia na stereogénnych centrách pomocou NMR experimentov a u vybraných indolizínov aj X-ray analýzou. Všetky novosyntetizované indolizíny sa podrobili biologickým testom s cieľom vyhodnotiť ich biologickú aktivitu. Najúčinnější a hlavne perspektívny je (11aS)-benzotieno-[2,3-f]indolizín s antibakteriálnymi, antifungálnymi, antimutagénnymi a antihemolytickými účinkami. V záverečnej etape riešenia projektu sme za zaoberali aj stereochemickým štúdiom indolizidíniových solí, štruktúra ktorých nebola zatiaľ systematicky študovaná.

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

A synthesis, starting from cheap building blocks 2-(3-)-benzothiophenecarbaldehyde and (L)-glutamic acid, of enantiomerically pure regioisomers of hexahydrobenzothienoindolizines has been carried out. When subjected to diastereoselective reduction, the target compounds, benzothieno analogs of tylophorine, afforded novel trans-6-phenylindolizidine, compound structurally closely related to the alkaloid ipalbidine. Concerning the preparation of novel indolizidines, we have successfully used diastereoselective reductive desulfurization for preparation, in good overall yield, of epimeric 7-phenylindolizidin-8-ols by a chain of six synthetic steps, starting from (L)-glutamic acid. A simple exchange of the annelated thiophene or

benzothiophene ring for a furan ring led to hexahydrofuroindolizinones, which after diastereospecific catalytic hydrogenation, followed by nucleophilic ring opening of tetrahydrofuran and reductive debromination afforded novel 6-ethylindolizidine-7,8-ols, analogs of the 1,6-dideoxycastanospermine. 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. All newly synthesized indolizines were tested to assess their bioactivity. The most bioactive and thus most promising derivative proved to be the (11aS)-benzothieno[2,3-f]indolizine, which demonstrated antibacterial, anti-fungal, antimutagenic and antihaemolytic activity. In the final stage of the project we undertook stereochemical studies of indolizidinium salts, a topic which has so far been largely neglected.

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

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Prof. Ing. Dušan Bakoš, DrSc

V Bratislave

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu