

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0147****Nové syntetické metódy a syntézy biologicky aktívnych molekúl pre trvalo udržateľný rozvoj zelenej chémie**Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.**Príjemca **Slovenská technická univerzita v Bratislave - Fakulta chemickej a potravinárskej technológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, U.K.
2. Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute (DTP, Bethesda, USA).

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

.

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

1. Markovič, M., Lopatka, P., Kooš, P., Gracza, T. Org. Lett. 2015, 17, 5618-5621. "Zn-Mediated Reduction of Oxalyl Chloride Forming CO and Its Application in Carbonylation Reactions"
2. Markovič, M.; Kooš, P.; Čarný, T.; Sokoliová, S.; Boháčiková, N.; Moncol', J.; Gracza, T. J. Nat. Prod. 2017, 80 (5), 1631–1638. "Total Synthesis, Configuration Assignment, and Cytotoxic Activity Evaluation of Protulactone A"
3. Markovič, M., Lopatka, P., Kooš, P., Gracza, T. Tetrahedron 2015, 71, 8407-8425. "First Total Synthesis of Natural Andytriol and a Biomimetic Approach to Varioxiranes"
4. Markovič, M., Kooš, P., Gracza, T. Synthesis 2017, 49, 2939–2942. "A Short Asymmetric Synthesis of Sauropunols A–D"
5. Markovič, M., Lopatka, P., Kooš, P., Gracza, T. ChemistrySelect, 2016, 1, 2454-2457. "Glyoxylic Acid as a Carbon Monoxide Source for Carbonylation Reactions"
6. Lásiková, A.; Doháňošová, J.; Štiblariková, M.; Parák, M.; Moncol, J.; Gracza, T. Molecules 2019, 24, 862-873. "First Total Synthesis of Varioxiranol A"
7. Lopatka, P.; Markovič, M.; Kooš, P.; Ley, S. V.; Gracza, T. Org. Lett. 2019, (zaslané) „Continuous Pd-Catalyzed Carbonylative Cyclization Using Iron Pentacarbonyl as a CO Source"
8. Čarný, T.; Markovič, M.; Gracza, T.; Kooš, P. ACS Catalysis 2019, (zaslané) "One-step

Uplatnenie výsledkov projektu

Syntézy v kontinuálnom mikro-flow systéme môžu byť aplikované pre syntézy produktov vo väčších množstvách aj v priemyselnom merítku. Použitie náhradných zdrojov oxidu uhoľnatého v Pd-katalyzovaných karbonylačných reakciách výrazne znižuje riziká spojené s prácou s toxickým plynným CO a prispieva k dlhodobu udržateľnému rozvoju chémie. Vyvinuté stereoselektívne syntetické metódy umožňujú prípravu cielených molekúl s požadovanou biologickou aktivitou.

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

Boli vyvinuté nové syntetické metódy zahrňujúce Pd-katalyzovanú karbonyláciu s ex-situ generovaným plynným CO. Reakcie boli uskutočnené v nami vyvinutom dvojkomorovom systéme s použitím stechiometrického množstva oxidu uhoľnatého generovaného z CO-zdrojov. Dva ekvivalenty CO sú uvoľnené buď z oxalyl chloridu redukciou so zinkovým práškom, alebo dehydratáciou kyseliny glyoxylovej. Navyše, jednoduchá aparátúra pozostávajúca z dvoch tlakových vialiek (150 psi, navzájom spojené s tlakovým senzorom s pomocou trojcestného kohúta) umožňuje flexibilnú aplikáciu pre uvoľňovanie plynu so špecifickým tlakom. Aplikovateľnosť vyvinutých metód bola ilustrovaná na sérii rôznych Pd-katalyzovaných karbonylačných kaplingov aryl halidov poskytujúcich priemyselne zaujímavé produkty.

Ďalej sme preukázali kompatibilitu pentakarbonyl železa ako CO-zdroja pre karbonylácie vo flow chémii. Adaptovali sme Pd-katalyzované cyklokarbonylačné reakcie nenasýtených polyolov a aminoalkoholov s použitím Fe(CO)₅ do kontinuálneho mikro-flow systému bez potreby špeciálnych zariadení. Reakcie sa uskutočnili v MPLC-trubičkovom reaktore poskytujúci príslušné laktóny v dobrých výťažkoch porovnateľne so vsádzkovými experimentami. Navyše, požadované produkty sa získali vo väčších množstvách v kratšom reakčnom čase, čo spĺňa podmienky pre ich použitie v multikrokovej syntéze.

Karbonylačná metodológia bola využitá v syntéze prírodných cytostatík, varioxirán, varioxiranol A, andytriol, protulaktón A, sauropunoly A-D a benzopyrokaloínové alkaloidy. Pripravené cieľové zlúčeniny boli testované na cytotoxickú účinnosť voči ľudským nádorovým buňkám na NCI60 paneli.

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

Novel procedures for domino reactions including Pd-catalyzed carbonylation with ex-situ generation of gaseous CO have been developed. The reported reactions proceeded in simple two-chamber system using stoichiometric amount of carbon monoxide generated from CO surrogates. Two equivalents of carbon monoxide were released either by reduction of oxalyl chloride with zinc powder or by the dehydration of glyoxylic acid. Moreover, a simple apparatus constructed out of two pressure Ace tubes (rated to 150 psi, connected to each other and to a pressure sensor via three-way valve) permitted flexible application with ex-situ released a gas under the specified pressure. The applicability of the reported protocols were illustrated on a set of Pd-catalyzed carbonylative couplings of aryl halides providing industrially interesting products.

Next, we have demonstrated compatibility of iron pentacarbonyl as a CO surrogate for carbonylation reactions with flow chemistry. We have adapted Pd-catalyzed cyclocarbonylation reaction of unsaturated alcohols and aminoalcohols using Fe(CO)₅ to a continuous microflow system without any need of special equipment. The process proceeded in simple HPLC tube-reactor providing corresponding lactones in good yields comparable with batch experiments. Moreover, the desired products were obtained in larger quantities and in considerably shorter reaction time, which meets the requirements for the use in the multistep synthesis.

The carbonylation methodology was applied in the synthesis of natural cytostatics, varioxirane, varioxiranol A, andytriol, protulactone A, sauropunols A-D and bezopyrokaloin alkaloids. The target compounds were screened for their cytotoxicity on NCI60 cancer cell line panel.