

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0258****Kryštalizáciou-indukovaná asymetrická transformácia v syntéze biologicky účinných látok**Zodpovedný riešiteľ **Ing. Pavol Jakubec, PhD.**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, Oddelenie organickej chémie.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Oxfordská univerzita, Anglicko.

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. Branislav Ferko, Michaela Marčeková, Katarína Rachel Detková, Jana Doháňošová, Dušan Berkeš, Pavol Jakubec; Visible-Light-Promoted Cross-Coupling of N-Alkylpyridinium Salts and Nitrostyrenes; Org. Lett. 2021, 23, 22, 8705–8710 (IF 6.1).
2. Michaela Marčeková, Peter Gerža, Michal Šoral, Ján Moncol, Dušan Berkeš, Andrej Kolarovič, Pavol Jakubec; Crystallization does it all: an alternative strategy for stereoselective aza-Henry reaction; Organic letters 2019, 21, 4580-4584. (IF 6.6).
3. Branislav Ferko, Marián Zeman, Michele Formica, Sebastián Veselý, Jana Doháňošová, Ján Moncol, Petra Olejníková, Dušan Berkeš, Pavol Jakubec, Darren J Dixon, Oľga Caletková; Total synthesis of berkeleylactone A; J. Org. Chem. 2019, 84, 7159-7165. (IF 4.7).
4. Ivan Sivák, Michal Toběrný, Andrea Kyselicová, Oľga Caletková, Dušan Berkeš, Pavol Jakubec, Andrej Kolarovič; Stereoselective Synthesis of Functionalized α -Amino Acids Isolated by Filtration; J. Org. Chem. 2018, 83, 15541-15548. (IF 4.7).

Uplatnenie výsledkov projektu

Vývoj nového antibiotika - prebieha.

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

V súlade s celkovým plánovaným harmonogramom projektu boli napriek nepriaznivej pandemickej situácii v princípe úspešne splnené všetky vytýčené ciele. Pomocou kryštalizáciou indukovanej asymetrickej transformácie (CIAT) v reverzibilných chemických reakciách sme vytvorili sadu chemických syntónov, ktoré predstavujú prekursorov pre ďalšie enantioméne čisté aminokyseliny. V súlade s druhým vytýčeným cieľom sa podarilo demonštrovať použiteľnosť portfólia prekursorov v syntéze širokého spektra enantioméne čistých α -aminokyselín. Medzi najdôležitejšie patria enantioméne a diastereooméne čisté syn- γ -hydroxynorvalín, enantioméne čisté γ -oxonorvalín, norvalín a diaminokyseliny. Posledný zamýšľaný cieľ projektu zahŕňal syntézu medicínsky významných látok. Počas doby trvania projektu sa nám ho podarilo naplniť syntézou analógov HPA-12 ako inhibítorov CERT-u a markerov potenciálne využiteľných pri diagnostike Alzheimerovej choroby. Nemenejdôležitou zosyntetizovanou cieľovou zlúčeninou je berkeleylaktón A, potentné antibiotikum účinné voči MRSA. Syntéza bola uskutočnená v spolupráci s profesorom Dixonom z Oxfordskej univerzity. V rámci snáh o vylepšenie jeho antimikrobiálnej aktivity bola úspešne pripravená rozsiahla sada jeho analógov.

K ďalším veľmi dôležitým prínosom projektu bolo podstatné zvyšovanie kvalifikácie zúčastnených profesionálnych experimentátorov a študentov na rôznych úrovniach univerzitného vzdelávania. Bc. Natália Farkašová, Ing. Peter Gerža, Ing. Sebastián Veselý, Ing. Michaela Čierna, Ing. Dominika Valachová, Ing. Katarína Ráchel Detková, Ing. Michaela Marčeková, Ing. David Scherhauer, Ing. Eva Jančiová a Ing. Lucia Pinčeková úspešne obhájili bakalárske a diplomové práce súvisiace s projektom. Celkovo šesť z menovaných študentov (päť žien a jeden muž) pokračuje v postgraduálnom štúdiu na oddelení organickej chémie na FCHPT STU a ďalej sa zapájalo do riešenia projektu. Vysoký záujem študentov o postgraduálne štúdium je výborným dôkazom, že riešenie projektu naplnilo aj ďalší účel – propagáciu vedy na Slovensku a zvýšenie záujmu o vedeckú kariéru a o pôsobenie vo výskume. Obzvlášť pozitívny je záujem žien, ktorý môže priaznivo ovplyvniť dlhodobý trend ich nepomerného zastúpenia vo vede. Ing. Branislav Ferko, PhD. úspešne obhájil dizertačnú prácu a aj vďaka skúsenostiam nadobudnutým počas riešenia projektu momentálne pôsobí ako Marie-Curie post-doktorand na Oxfordskej univerzite. Ing. Pavol Jakubec, PhD. úspešne dokončil habilitačné konanie a stal sa docentom v odbore organická chémia. Tématica projektu bola mnohokrát propagovaná vo verejných médiách vo forme popularizačných článkov, rozhovorov a rozhlasových a televíznych vystúpení, čo bolo dokumentované každý rok v ročných správach. Dva vedecké články súvisiace s riešenou tématikou boli zverejnené v prestížnom časopise Organic Letters (IF 6.5-6.1, Marčeková, M. et al 2019, 21, 4580-4584 a Ferko, B et al. Org. Lett. 2021, 23, 8705-8710). V oboch článkoch vystupuje ako korešpondujúci autor slovenský vedec a celý riešiteľský kolektív pozostával zo slovenských autorov. Táto skutočnosť umocňuje presvedčenie riešiteľského kolektívu, že prostriedky investované do riešeného projektu boli výborne zúročené a bolo dosiahnuté aj kvalitatívne zvýšenie vedeckých výstupov.

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

Despite the unfavorable pandemic situation, all the set scientific and educational goals were successfully met according to the schedule. Using crystallization-induced asymmetric transformation (CIAT) in reversible chemical reactions, we have created a set of chemical synthons that are precursors for other enantiomerically pure amino acids. Consistent with the second objective, the utility of the precursors in the synthesis of a wide range of enantiomerically pure α -amino acids has been demonstrated. The most important compounds include enantiomerically and diastereomerically pure syn- γ -hydroxynorvaline, enantiomerically pure γ -oxonorvaline, norvaline, and diamino acids. The last intended goal of the project included the synthesis of medically relevant substances. During the project, we managed to fulfill the set targets by synthesizing HPA-12 analogs as CERT inhibitors and markers potentially valuable for diagnosing Alzheimer's disease. Equally important target compound synthesized is berkeleylactone A, a potent antibiotic effective against

MRSA. The synthesis was executed in the collaboration with professor Dixon from The University of Oxford. As part of efforts to improve its antimicrobial activity, an extensive set of its analogs has been successfully prepared.

Another significant benefit of the project was the substantial improvement of the qualifications of the participating professional researchers and students at various levels of university education. Bc. Natália Farkašová, Ing. Peter Gerža, Ing. Sebastián Veselý, Ing. Michaela Čierna, Ing. Dominika Valachová, Ing. Katarína Ráchel Detková, Ing. Michaela Marčeková, Ing. David Scherhauser, Ing. Eva Jančiová, and Ing. Lucia Pinčeková successfully defended their bachelor's and master's theses related to the project. Six of the students (five women and one man) are continuing their postgraduate studies at the Department of Organic Chemistry at FCHPT STU and have been involved in the project. The high interest of the students in postgraduate studies is an excellent proof that the project also fulfilled another purpose - the promotion of science in Slovakia and the increase of interest in scientific careers and research. Women's interest is particularly positive as it can have a beneficial effect on the long-term trend of their disproportionate representation in science. Ing. Branislav Ferko, PhD. has successfully defended his dissertation and, thanks to the experience gained during the project, is currently working as a Marie-Curie post-doctoral student at Oxford University. Ing. Pavol Jakubec, PhD. successfully completed the habilitation procedure and became an associate professor in the field of organic chemistry. The main scientific goals of the project have been promoted many times in the public media in the form of popularization articles, interviews, and radio and television appearances, which has been documented every year in the annual reports. Two scientific articles related to the topic were published in the prestigious journal *Organic Letters* (IF 6.5-6.1, Marčeková, M. et al. 2019, 21, 4580-4584 and Ferko, B et al. *Org. Lett.* 2021, 23, 8705– 8710). A Slovak scientist appears as the corresponding author in both articles, and the entire research team consists of Slovak authors. This fact indicates that the funds invested in the research project were well used for a qualitative increase in scientific outputs.