



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-18-0242

Asymetrická multikatalýza pre efektívnu syntézu chirálnych karbocyklických a heterocyklických zlúčenín

Zodpovedný riešiteľ **prof. Mgr. Radovan Šebesta, DrSc.**

Príjemca

Univerzita Komenského v Bratislave - Prírodovedecká fakulta

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1) Stratingh Institute for Chemistry, Rijksuniversiteit Groningen, Holandsko.
- 2) ICGM, University of Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, Francúzsko.
- 3) Prírodovedecká fakulta, Univerzita Karlova Praha, Česko.

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

Nie sú

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

- 1) Trapping of chiral enolates generated by Lewis acid promoted conjugate addition of Grignard reagents to unreactive Michael acceptors by various electrophiles. D. Vargová, J. M. Perez, S. R. Harutyunyan, R. Šebesta, Chemical Communications 2019, 55, 11766-11769. (Q1, IF2018 = 6,16; <https://doi.org/10.1039/C9CC05041H>)
- 2) Asymmetric copper-catalyzed conjugate additions of organometallic reagents in the syntheses of natural compounds and pharmaceuticals. D. Vargová, I. Némethová, R. Šebesta, Organic and Biomolecular Chemistry 2020, 18, 3780-3796. (Q1, IF2019 = 3,41; <https://doi.org/10.1039/D0OB00278J>)
- 3) Hybrid Peptide–Thiourea Catalyst for Asymmetric Michael Additions of Aldehydes to Heterocyclic Nitroalkenes, P. Čmelová, D. Vargová, R. Šebesta, Journal of Organic Chemistry 2021, 86, 581-592. (Q1, IF2019 = 4,34; <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02251>)
- 4) Stereoselective Organocatalytic Construction of Spiro Oxindole Pyrrolidines Using Unsaturated alpha-Ketoesters and alpha-Ketoamides. T. Peňaška, V. Palchykov, E. Rakovský, G. Addová, R. Šebesta, European Journal of Organic Chemistry 2021, 1693-1703. (Q2, IF2020 = 2,89; <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100022>)
- 5) Asymmetric Tandem Conjugate Addition and Reaction with Carbocations on Unsaturated Heterocycles. B. Mudráková, P. Kisszékelyi, D. Vargová, D. Zakiewicz, R. Šebesta, Advanced Synthesis and Catalysis 2022, 364, 1337-1344. (Q1, IF2021 = 5.98; <https://doi.org/10.1002/adsc.202101485>)

Uplatnenie výsledkov projektu

Nové metodologické postupy z oblasti organickej syntézy, ktoré sme vyvinuli v rámci riešenia projektu môžu nájsť uplatnenie vo farmaceutickom priemysle pri syntézach liečiv a farmaceutických ingrediencií. Tieto metódy môžu byť takisto užitočné v chemickom priemysle pri syntézach agrochemikálií, alebo nových materiálov.

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

Cieľom projektu bolo vyvinúť nové katalytické metodológie pomocou kombinácie katalytických prístupov. Venovali sme sa dvom okruhom tém: 1) Kaskádová katalýza s prechodnými kovmi, a 2) Kaskádová organokatalýza. V rámci cieľa 1 sme realizovali stereoselektívnu kaskádovú konjugovanú adíciu Grignardových činidiel na nenasýtené amidy nasledovanú reakciou so stabilizovanými karbkatiónmi. Preštudovali sme katalytické adície in-situ tvorených organozirkoničitých činidiel na imíny. Vyvinuli sme kaskádovú konjugovanú adíciu Grignardových činidiel na heterocyklické Michaelove akceptory a následné reakcie enolátov s ónioвыми soľami. Ďalej sme skúmali kaskádové katalytické transformácie na nenasýtených acyl imidazoloch. Venovali sme sa skúmaniu spojenia asymetrickej konjugovanej adície a cross-couplingovej reakcie enolátov. V rámci cieľa 1 sme napísali 3 prehľadové články. V rámci druhého cieľa nových organokatalytických syntéz sme vyvinuli nový bifunkčný organokatalyzátor, ktorý kombinuje dipeptidový fragment s tiomočovinovou jednotkou. Tento hybridný organokatalyzátor sme aplikovali v stereoselektívnej Michaelovej adícii s heterocyklickými nitroalkénmi a aldehydmi. Rozpracovali sme spojenie Pd-katalýzy s aminovou organokatalýzou. S bifunkčnými skvaramidmi sme realizovali organokatalytickú kaskádu vedúcu k chirálnym spiro-oxindol pyrrolidínom. Vyvinuli sme tiež 2 generácie bifunkčných organokatalyzátorov na báze prolínu resp. 4-hydroxyprolínu a sulfinylmočoviny. Celkovo sa nám podarilo vyvinúť užitočné kaskádové katalytické transformácie a nové organokatalyzátory, ktoré poskytujú inovatívny prístup cenným chirálnym zlúčeninám a preto považujeme ciele projektu za splnené.

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

Aim of the project was to develop new catalytic methodologies using a combination of catalytic approaches. We worked in two main areas: 1) Cascade catalysis with transition metals, and 2) Cascade organocatalysis. In the goal 1, we have realized stereoselective cascade conjugated addition of Grignard reagents to unsaturated amides followed by reaction with stabilized carbocations. We have studied catalytic additions of in situ formed organozirconium reagents to imines. We have developed a cascade conjugated addition of Grignard reagents to heterocyclic Michael acceptors and subsequent reaction of formed enolates with onium compounds. Then we investigated cascade catalytic transformations on unsaturated acyl imidazoles. We have also intensely studied possibilities of combining asymmetric conjugate addition and cross-coupling reaction of enolate. Within the goal 1 we have written 3 review articles. In the second goal on new organocatalytic syntheses, we have developed new bifunctional organocatalyst, which combine dipeptide fragment and a thiourea moiety. This hybrid organocatalyst was applied in stereoselective Michael addition with heterocyclic nitroalkenes and aldehydes. We have elaborated combination of Pd-catalysis and amino organocatalysis. Using bifunctional squaramides, we have realized organocatalytic cascade leading to chiral spiro-oxindol pyrrolidines. We have also developed two generations of bifunctional organocatalysts based on proline or 4-hydroxyproline and a sulfinylurea moiety. Overall, we successfully developed new useful cascade catalytic transformation and new organocatalysts that enable innovative access to valuable chiral compounds and therefore we consider goals of the project fulfilled.