

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-20-000305
Názov projektu: Nové stratégie pre stereoselektívne a asymetrické syntézy biologicky aktívnych prírodných látok	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Inst. für Organische Chemie Univ. Stuttgart, Germany
	University Paris South, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d Orsay, France
	Inst. für Organische Chemie Freie Univ. Berlin, Germany

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače): Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	Babjak M., Remeň Ľ., Szolcsányi P., Zálupský P., Miklós M., Gracza T. <i>J. Organomet. Chem.</i> 2006 , 928-940. "Novel bicyclisation of unsaturated polyols in PdCl ₂ -CuCl ₂ -AcOH catalytic system"
	Kapitán P., Gracza T. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008 , 19, 38-44. „Stereocontrolled oxy-carbonylation of 4-benzyloxy-hepta-1,6-diene-3,5-diols promoted by chiral palladium(II) complexes“.
	Palík M., Karlubíková O., Lásiková A., Kožišek J., Gracza T. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2009 , 709-715. „Total synthesis of (+)-varitriol“.
	Hýrošová E., Medvecký M., Fišera L., Hametner C., Fröhlich J., Marchetti M., Allmaier G. <i>Tetrahedron</i> , 2008 , 64, 3111. „Diastereoselective synthesis of D-xylo-isoxazolidinyl nucleosides“.
	Rehák J., Fišera L., Podolan G., Kožišek J., Perašínová L. <i>Synlett</i> , 2008 , 1260. „Samarium Diiodide-induced Reductive Coupling of D-Threose and D-Erythrose Derived Nitrones with Methyl Acrylate“..
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Vyvinuté stereoselektívne syntetické metódy umožňujú prípravu cieľených molekúl s požadovanou biologickou aktivitou.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Bola vyvinutá nová syntetická metóda na konštrukciu dioxabicyclo[3.3.0]oktánových skeletov a následne tetrahydrofuránových derivátov s 2,3-*trans* konfiguráciou. Kľúčovým krokom metódy je *xylo*-substrátovo selektívna a *threo*-diastereošpecifická Pd(II)-katalyzovaná bicyklizácia nenasýtených polyolov. Táto metodológia bola aplikovaná v totálnej syntéze prírodného cytostatika (+)-varitriolu z dimetylésteru kyseliny L-vínnej. Syntéza bola optimalizovaná prípravou kľúčového substrátu pre Pd-bicyklizáciu; i) štúdiom diastereoselektivity redukcie príslušného ketónu, ii) chirál pool syntézou opticky čistého triolu z D-glukózy. Vypracovala sa prvá asymetrická varianta intramolekulovej oxy- a amidokarbonylácie nenasýtených diolov a aminoalkoholov. Reakcia sa využila v asymetrickej syntéze Hagenových laktónov (prírodné antivirotiká), Geissman-Waiss-ovho laktónu (intermediát pre syntézy necínových alkaloidov) a bicyklických laktónov (konfiguračne variabilné chiróny pre syntézy goniolaktónov).

Bola najdená nová potencionálne zaujímavá závislosť, že anomérna distribúcia vznikajúcich nukleozidov pri Vorbrüggenovej nukleozidácii chirálnych acetoxyizoxazolidínov nezávisí len od použitej nukleobázy, ale aj od konfigurácie chirálneho zvyšku v polohe 3 na izoxazolidínovom skelete. Získané výsledky v mnohých prípadoch výrazne prevyšujú analogické nukleozidácie uvedené v literatúre, pričom prebiehajú s excelentnou stereoselektivitou za vzniku odpovedajúcich izoxazolidínových β -nukleozidov. Využitie tohto doposiaľ neznámeho fenoménu môže byť využité na prípravu anomérne čistých nukleozidov. SmI₂-indukovaný kapling nitrónov odvodených od sacharidov s metylakrylátom závisí od štruktúry východiskového nitrónu. Reakcie prebiehajú s vysokou diastereomérnou kontrolou za vzniku chirálnych gama-N-hydroxylaminoesterov, ktoré boli následne premenené na pyrrolidinóny, pyrrolidíny a pyrrolizidíny. V niektorých prípadoch bola pozorovaná neobvyklá deoxygenácia východiskových nitrónov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

Novel synthetic methodology for construction of dioxabicyclo[3.3.0]octane skeletons and tetrahydrofuran derivatives with 2,3-*trans* configured substituents was developed. The key step of the method is highly *xylo*-substrate-selective and *threo*-diastereospecific Pd(II)-catalysed bicyclisation of unsaturated polyols. The methodology was applied in the synthesis of natural cytostatic (+)-varitriol from dimethyl L-tartrate. Synthesis of the key intermediate for Pd-bicyclisation was optimised; by i) study of diastereoselectivity of reduction of corresponding ketone, ii) chiral pool synthesis of optically pure triol from D-glucose. The first asymmetric version of the intramolecular oxy- and amidocarbonylation of unsaturated diols and amino alcohols was developed. The reaction was applied as a key step in the syntheses of Hagen-gland's lactones (natural antivirotics), Geissman-Waiss lactone (intermediate for syntheses of necine alkaloids) and bicyclic lactones (configurationally variable chirons for syntheses of goniolactones).

The potentially useful observation has been made that the anomeric distribution of the formed isoxazolidinyl nucleosides by the Vorbrüggen nucleosidation of the 5-acetoxyisoxazolidines may be dependent not just on the nature of the attacking nucleobase but also on the substituent at C-3 of the isoxazolidine. In many cases the reactions proceeded with the excellent stereoselectivity giving the corresponding isoxazolidinyl β -nucleosides and the obtained results are better than the analogous described nucleosidations. This observation might be exploited in future to allow the generation of anomerically pure nucleosides via the Vorbrüggen method. The SmI₂-promoted coupling between nitrones and methyl acrylate using sugar derived nitrones is dependant on the structure of the starting chiral nitron. The reaction afforded γ -N-hydroxylamino esters with high diastereomeric control which in turn were transformed to pyrrolidinones, pyrrolidines and pyrrolizidines. In some cases an unusual reductive deoxygenation of the starting nitron was observed.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: