APVV

Agentúra na podporu výskumu a vývoja
Mýtna 23, P.O.BOX 346, 814 99 Bratislava

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Ing.Monika Poláková, PhD	**Evidenčné číslo projektu:** APVV-51-046505
Názov projektu: Syntéza a biologická evaluácia niektorých modelových zlúčenín s potenciálnou antimykobakteriálnou aktivitou	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Chemický ústav SAV, Bratislava
	Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	

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.***	Ivana Kosiová, Pavol Koiš **Synthesis of novel coumarin-based fluorescent probes** Collection of Czechoslovak Chemical Communications **2007**, 72, 996-1004.
	Ivana Kosiová, Soňa Kovačková, Pavol Koiš **Synthesis of coumarin-nucleoside conjugates via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition** Tetrahedron **2007**, 63, 312-320 (citacie 9x)
	Michal Vojtech, Mária Petrušová, Elena Sláviková, Slávka Bekešová, Ladislav Petruš **One-pot synthesis of 2-C-glycosylated benzimidazoles from the corresponding methanal dimethyl acetals.** Carbohydrate Research **2007**, 342, 119–123.
	Ivana Kosiová, Andrea Janicová, Pavol Koiš **Synthesis of coumarin or ferrocene labeled nucleosides via Staudinger ligation** Beilstein Journal of Organic Chemistry **2007**, 2, No.23 (citacie 3x)
	Michal Vojtech, Mária Petrušová, Božena Pribulová, Ladislav Petruš **Direct conversion of 1-deoxy-1-nitroalditols to methyl glycofuranosides** Tetrahedron Letters **2008**, 49, 3112–3116.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Vypracovanie všeobecnej metódy prípravy ľubovoľných metylglykofuranozidov z príslušných 1-deoxy-1-nitrohexitolov. Príprava aktívnych látok (substrátov), ktoré môžu byť využité ako syntetické substráty pre vývoj metód stanovenia špecifických glykozyltransferáz.

APVV
Agentúra na podporu výskumu a vývoja
Mýtna 23, P.O.BOX 346, 814 99 Bratislava

Charakteristika výsledkov

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

Bola vypracovaná všeobecná metóda prípravy ľubovoľných metylglykofuranozidov z príslušných 1-deoxy-1-nitrohexitolov. Na vhodnej modelovej kaskádovej transformácii acyklických nitroalditolových derivátov s využitím GC-MS analýzy bola preštudovaná konkurenčnosť zatvárania päťčlenných a šesťčlenných kruhov s D-arabino a D-galakto-konfiguráciou. Vďaka použitiu nevratných modelových premien získané výsledky po prvýkrát exaktne potvrdili všeobecne prednostné zatváranie päťčlenných kruhov pred kruhmi šesťčlennými, ktoré má výnimky len pre D-lyxo- a D-mano-deriváty s objemnejšími O-substituentami, počnúc už acetylderivátmi, kde zatváranie pyranozylových kruhov bolo približne dvojnásobne rýchlejšie ako zatváranie furanozylových kruhov. Boli pripravené nové alkyl a cyklohexylalkyl α-D-Man*p*, ich 6-deoxy analógy, S-glykozidy a alkyl sulfóny. Ich testovanie a vzájomné porovnanie vo všeobecnej manozyltransferázovej reakcii (ManT) prinieslo nový poznatok a súčasne aj prvý dôkaz, že aj manopyranozidy s cyklickým aglykonom sa správajú ako substráty, rovnako aj alkyl *O*- a *S*-glykozidy, avšak substitúcia na atóme spájajúcom alkyl reťazec s cukrom (v tomto prípade síra) vedie k strate aktivity. Za cieľom potvrdenia výsledku z ManT reakcie boli pripravené aj disacharidové homológy monosacharidov. „Click“ reakciou boli získané nové konjugáty. Ich skríning v ManT reakcii priniesol neočakávaný a zaujímavý výsledok. Aj konjugát slúžil ako akceptor v ManT reakcii. Výsledok naznačuje, že enzým má pravdepodobne určitú voľnosť pri prenose glykozylového zvyšku. Plánovaný je ešte detailnejší skríning týchto látok. Bol vypracovaný nový prístup k príprave fluorescenčne značených nukleozidov Staudingerovou ligáciou a Huisgenovou 1,3-dipolárnou cykloadíciou. Týmito reakciami sa spájajú kumarín alebo ferocén s biošpecifickými nukleozidmi za vzniku nových konjugátov so sľubnými fluorescenčnými a elektrochemickými vlastnosťami.

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

General method for synthesis of various methylglycofuranosides from corresponding 1-deoxy-1-nitrohexitols was developed. On suitable model cascade transformation of acyclic nitroalditol derivatives and by using GS-MS analysis was investigated competitive closure of five and six member rings with D-arabino and D-galacto configurations. By using of irreversible model transformations were for the first time obtained results confirming generally preferred closure of five member rings over six member ones, which has exception only for D-lyxo- and D-manno- derivatives with bulky O-substituents, starting from acetyl derivatives, where closure of pyranosyl rings was approximatelly 2 times faster than closure of furanosyl rings. Novel alkyl and cyclohexylalkyl α-D-Man*p*, their 6-deoxygenated analogs, S-glycosides and alkyl sulfones were prepared. Their evaluation and mutual comparison in general manosyltransferase (ManT) reaction afforded a new information and the first evidence that also mannopyranosides bearing cyclic aglycon are recognized as the substrates, similarly as alkyl *O*- and *S*-glycosides. However, substitution on atom connecting alkyl chain with sugar moiety (in present case sulfur) led to a loss of ability to function as the acceptor. Also disaccharide homologs of monosaccharides were prepared to confirm results obtained from ManT reaction. New conjugates were obtained by „click“ reaction. Their assays in general ManT reaction gave unexpected and interesting result. Conjugate acted as the substrate as well. This result showed that enzyme has probably some freedom in transport of glycosyl residue. Further assays will be carried out. A new approach for preparation of fluorescent labelled nucleosides via Staudinger ligation and Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition is addressed as well. These reactions joins coumarin or ferrocene with biospecific nucleosides to the new conjugates with promising fluorescent and electrochemical properties.

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

Podpis zodp. riešiteľa: ..... **Dátum: 29.7.2009.....**

Podpis štatutárneho zástupcu: ..... **Pečiatka:**