

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **LPP-0071-09**

Stereoselektívne Pd(II)-katalyzované cyklizácie v syntéze prírodných látok

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.**

Príjemca **Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU v Bratislave**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU v Bratislave
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Laboratórium experimentálnej medicíny Detskej kliniky, Lekárskej fakulty Univerzity Palackého a Fakultnej nemocnice Olomouc, Česká republika
2. National Cancer Institute Bethesda, USA
- 3.

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

- 1.
- 2.
- 3.

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

1. Palík, M.; Karlubíková, O.; Lásiková, A.; Kožíšek, J.; Gracza, T. Eur. J. Org. Chem. 2009, 709–715, „Total synthesis of (+)-varitriol“.
2. Palík, M.; Karlubíková, O.; Lackovičová, D.; Lásiková, A.; Gracza, T. Tetrahedron 2010, 66, 5244-5252. “Formal synthesis of (+)-varitriol. Application of Pd(II)-Cu(II)-catalysed bicyclisation of unsaturated polyols”.
3. Karlubíková, O.; Palík, M.; Lásiková, A.; Gracza, T. Synthesis 2010, 3449-3452. “An efficient total synthesis of (+)-varitriol from D-ribonolactone “.
4. Palík, M.; Kožíšek, J.; Gracza, T. Eur. J. Org. Chem. 2013 (submitted). “Synthetic Study toward the Ocellenynes: Construction of the Dioxabicyclo[2.2.1] heptane and

5. Palík, M. Doktorandská dizertačná práca, STU v Bratislave, 2013. "Stereoselektívne Pd-katalyzované bicyklizácie nenasýtených diolov v syntéze prírodných látok".

Uplatnenie výsledkov projektu

Vyvinuté stereoselektívne syntetické metódy umožňujú prípravu cielených molekúl s požadovanou biologickou aktivitou. Nezávislá totálna syntéza varitriolu umožnila potvrdenie absolútnej konfigurácie prírodnej látky a konfrontáciu biologickej aktivity.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Bola vyvinutá nová syntetická metóda na konštrukciu dioxabicyklických[2.2.1] a [3.2.1] skeletov a následne tetrahydrofuránových derivátov s 2,3-trans konfiguráciou. Kľúčovým krokom metódy je xylo-substrátovo selektívna a treo-diastereošpecifická Pd(II)-katalyzovaná bicyklizácia nenasýtených polyolov. Táto metodológia bola aplikovaná v totálnej syntéze prírodného cytostatika (+)-varitriolu z dimetylesteru 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. Po prvý krát bola potvrdená absolútna konfigurácia (+)-varitriolu röntgenovou štruktúrnou analýzou a stanovená aktivita voči ľudským nádorovým bunkám. Na základe biologického skríningu sa ukázalo, že pri meraní cytotoxického aktivity mohla byť prírodná vzorka kontaminovaná malým množstvom vysoko aktívnej látky. Pre overenie uvedenej hypotézy, uskutočnili sme syntetickú štúdiu vedúcu k varioxiránu, zlúčenine s potenciálnou cytotoxicitou. Využitím Sharplesovej asymetrickej epoxidácie divynylkarbinolu a následnej Grubbsovej metatézy ako kľúčových krokov bol pripravený chirón pre syntézu varioxiránu. Uskutočnila sa systematická štúdia na konštrukciu centrálnej bicyclickej kostry ocellenínov, auvertinov a sorangicinu A. Kľúčovými krokmi je diastereoselektívna PdII-katalyzovaná cyklizácia nenasýtených polyolov a následná selektívna cyklizácia 2,4-cis-4-hydroxy-2-substi-tuovaných-furánov. Tieto transformácie umožňujú stereoselektívnu výstavbu vhodne substi-tuovaných 2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptánov a 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]oktánov. Preštudoval sa substrátový rozsah a aplikácie Pd-katalyzovaných cyklizácií v rôznych katalytických systé-moch na sérii modelových alkenoloch.

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

Novel synthetic methodology for construction of dioxabicyclic[2.2.1] and [3.2.1] 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 absolute configuration of (+)-varitriol was determined by X-ray analysis for first time. Prepared compound was screened for its in vitro cytotoxicity towards certain human tumours. The synthetic study toward varioxiran was performed. The key chiron of varioxiran with potent cytotoxicity was prepared using Sharpless asymmetric epoxidation of divinylcarbinol followed by Grubbs alkene metathesis. Synthetic studies on construction of the central bicyclic backbone of ocellenynes, auvertins and sorangicin A were conducted. The key features were a diastereoselective PdII-catalysed cyclisation of unsaturated polyols followed by selective cyclisation of 2,4-cis-4-hydroxy-2-substituted-furans. These transformations effect the stereoselective construction of properly substituted 2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptane and 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]octane core, respectively. The substrate scope, limitations, and applications of Pd-catalysed cyclisations in different catalytic systems were examined on a series of model alkenols.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.

V Bratislave 15.09.2013

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. Ing. Ján Šajbidor, DrSc.

V Bratislave 15.09.2013

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu