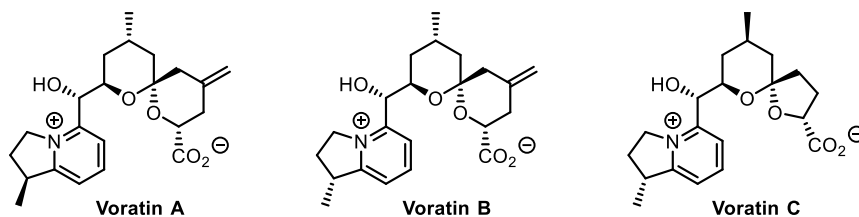


Syntetické studie vedoucí k totální syntéze voratinu A a B – fragmenty B a C

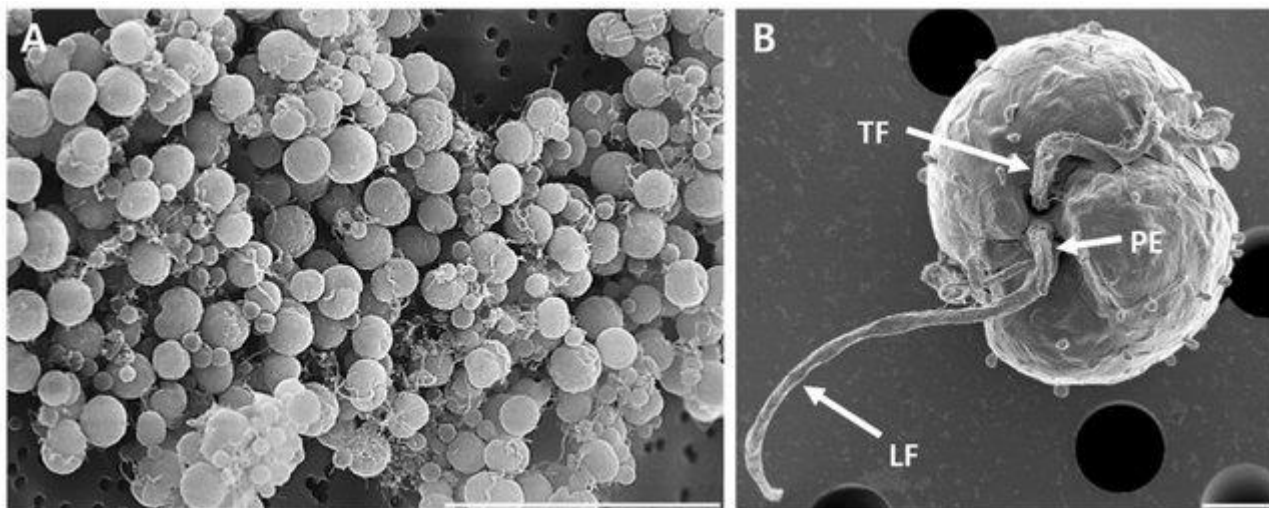
Školitel: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

Podmořský život a zejména pak jeho fauna a flóra jsou v dnešní době bezdnou studnicí nových typů malých organických molekul.^[1-3] Mnoho přisedlých anebo cizopasících a



Obr. 1. Alkaloidy voratin A-C izolované z *Effrenium voratum*.

symbiotických jedno i mnohobuněčných živočichů je totiž zdánlivě nevysychající studnicí nových sekundárních metabolitů. Jedním z takovýchto příkladů jsou látky voratin A-C^[4] (Obr. 1), které byly nedávno izolovány ze symbiotického mořského bičíkovce *Effrenium voratum*^[5] (Obr. 2). Struktury těchto látek byly určeny na základě 1D a 2D NMR spektroskopie, a relativní a absolutní konfigurace následně na základě ROESY korelací, Mosherovy metody a kvantových výpočtů. Z pohledu struktury tyto látky patří do skupiny alkaloidů a obsahují dva odlišné fragmenty, dihydroindoliziniový kruh a spiroketalovou část. Jejich zajímavostí je také zwitterionická povaha. Z pohledu biologické aktivity bylo zjištěno, že sloučeniny všechny tři sloučeniny vykazují terapeutické účinky proti benigní prostatické hyperplazii (testy provedeny na lidských prostatických buňkách LNCap a RWPE-1 v porovnání s negativní a pozitivní (testosteron propionát) kontrolou. Tato vynikající aktivita naznačuje, že voratiny A-C mohou být slibnými látkami pro vývoj léčby benigní prostatické hyperplazie. Autoři izolace voratinů A-C také v současné době zvyšují produkci těchto látek aby mohli provádět následné důkladnější studie.^[4]



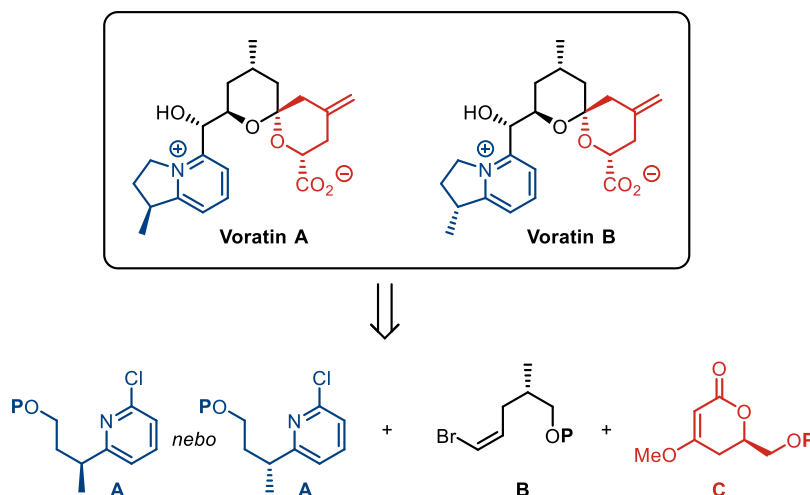
Obr. 2 Mikrofotografie ze skenovacího elektronového mikroskopu buněk *E. voratum*. (A) Různé tvary a velikosti buněk *E. voratum*. (B) Ventrální pohled ukazující zaoblený kuželovitý episom a elipsoidní hyposom a podélný bičík (LF), stopku (PE) a příčný bičík (TF). Měřítka: A = 50 μm , B = 2 μm .

Zájem naší výzkumné skupiny o tyto látky je v prvé řadě řízen zvědavostí. (1) Struktury voratinu A-C totiž byly potvrzeny pouze nepřímými spektroskopickými metodami a zejména co se týče absolutní konfigurace jednotlivých stereogenních center si myslíme, že nezávislá absolutní metoda (X-ray anebo *de novo* syntéza) jsou nezbytné (CD spektra všech látek jsou velmi podobná, na což i autoři studie

poukazují). (2) Syntéza spirocyklických systémů jež připravujeme v kontextu našeho projektu zaměřeného na vývoj nových anthelmintických látek.

Autoři originální studie cílí na získání většího množství cílových látek další kultivací *Effrenium voratum*, čímž ale nebudou mít možnost získat strukturně podobné látky pro případnou SAR studii. Naším cílem je tedy vyvinout metodu syntézy voratinu A a B, jež by nám umožnila nejenom připravit tyto dvě cílové látky, ale zejména umožnila následně připravit malou knihovnu strukturně obdobných derivátů.

Cílem této práce je pak přidat jeden dílek do celkové skládačky, konkrétně pak vyvinout metody vhodné pro přípravu fragmentů **B** a **C** nezbytného pro přípravu voratinů A a B (Obr. 3).



Obr. 3. Retrosyntéza voratinů A a B.

Cíle závěrečné práce

1. Literární rešerše na téma: sekundární metabolity z příslušných mořských organismů – struktura a reaktivita.
2. Vývoj syntetických metod a biologické ohodnocení (cytotoxicita a aktivita na nematodech) připravených fragmentů.
3. Charakterizace připravených látek pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.

Literatura

- [1] V. S. Bernan, M. Greenstein, W. M. Maiese, in *Adv Appl Microbiol*, **1997**, pp. 57–90.
- [2] C. Song, J. Yang, M. Zhang, G. Ding, C. Jia, J. Qin, L. Guo, *Chem Biodivers* **2021**, *18*, DOI 10.1002/cbdv.202001020.
- [3] F. Ameen, S. AlNadhari, A. A. Al-Homaidan, *Saudi J Biol Sci* **2021**, *28*, 224–231.
- [4] H. Lee, S. J. Moon, Y. du Yoo, E. J. Jeong, J.-R. Rho, *J Nat Prod* **2022**, *85*, 1495–1502.
- [5] N. S. Kang, E. S. Kim, J. A. Lee, K. M. Kim, M. S. Kwak, M. Yoon, J. W. Hong, *Sustainability* **2020**, *12*, 3928.