

Syntetické studie vedoucí k totální syntéze pimeforazinu A a B

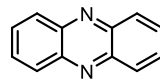
Školitel: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

Fenaziny a fenoxazinony jsou heterocyklické sloučeniny obsahující dusík (Obr. 1a) jež se vyznačují^[1] antioxidantními,^[2] antibiotickými, protinádorovými a antimikrobiálními účinky^[3] a schopnost vázat extracelulární DNA.^[4] Navíc se tyto heterocyklické základní stavební bloky využívají v rámci materiálové chemie pro vývoj a syntézu organických polovodičů, chemických spínačů, OLED, senzorů, biosenzorů atd.^[5,6] Biosynteticky jsou fenaziny a fenoxazinony syntetizovány různými mikroorganismy (*Streptomyces*, *Pseudomonas*...) a ve valné většině využívány při přípravě různých ansamycinů^[7] (syntéza ansamycinů (antibiotika) je dalším z projektů skupiny). 2-Hydroxy anilínové deriváty však mohou podléhat dalším převážně enzymatickým reakcím jež ve svém důsledku vedou ke vzniku výše zmíněných skeletů (a). V kontextu těchto porovávání tak například Sousa a spol. nedávno navrhli syntézu fenazínů a fenoxazinonů pomocí Cot A-lakkázy, metaloenzymem obsahujícím měď.^[8]

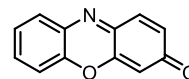
V tomto kontextu tedy bylo překvapivé, když Fujikava a spol. izolovaly dva nové benzoxaziny, pimeforarizin A a B (Obr. 1b),^[9] (biosyntéza benzoxazinů^[10]) z nosatce olivového (*Pimelocerus perforatus*, Obr. 2), závažného škůdce způsobující rozsáhlé škody na olivách (*Olea europaea*) pěstovaných v Japonsku. Struktura látek (\pm)-**1** a (\pm)-**2** byla určena na základě NMR a X-ray analýzy (látky izolovány ve formě racemické směsi) a obě látky byly otestovány na jejich biologickou aktivitu. V tomto kontextu se ukázalo, že obě látky mají značné neuroprotektivní vlastnosti.^[9]

Zájem naší výzkumné skupiny o tyto látky je v první řadě řízen zvědavostí. (1) Struktury pimeforazinu A a B byly izolovány ve formě racemické směsi. Jaká tedy bude neuroprotektivní aktivita opticky čistých jednotlivých enantiomerů? (2) Dokážeme připravit rychle a efektivně strukturně rozmanitou knihovnu látek, jež by nám pomohla určit mechanismus neuroprotektce u tohoto typu látek? Retrosyntéza látek **1** a **2** je založena na nedávno publikované Eosinem Y katalyzované fotoredoxní reakce^[11] a měla by nám umožnit jednoduchou a přímočarou syntézu látek **1** a **2** (Obr. 3).

a) obecné vzorce fenazínů a fenoxazinů

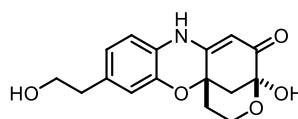


fenaziny

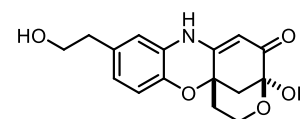


fenoxazinony

b) pimeforazin A a B



(+/-)-pimeforazin A (1)



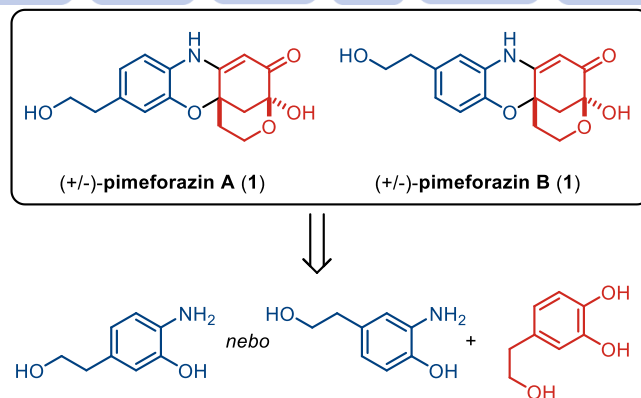
(+/-)-pimeforazin B (2)

Obr. 1. (a) Obecné vzorce dvou nejzajímavějších tříd cílových heterocyklů získaných z šikimátové dráhy. (b) navržené struktury izolovaných látek pimeforazin A (1) a B (2)



Obr. 2. Reprezentativní obrázek *Pimelocerus perforatus* (nosatec olivový)
<http://gaga.biodiv.tw/9402bx/00-000c9-046.htm>

31P 18O 32S π 28Si L²ab



Obr. 3. Retrosyntéza voratinů A a B.

Cíle závěrečné práce

1. Literární rešerše na téma: fenoxazinony – (bio)syntéza a biologická aktivita.
2. Vývoj syntetických metod a biologické ohodnocení (neuroprotektivní vlastnosti a aktivita na nematodech) připravených fragmentů.
3. Charakterizace připravených látek pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.

Literatura

- [1] J. B. Laursen, J. Nielsen, *Chem Rev* **2004**, *104*, 1663–86.
- [2] Y. Hosoya, H. Adachi, H. Nakamura, Y. Nishimura, H. Naganawa, Y. Okami, T. Takeuchi, *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 9227–9228.
- [3] B. M. Zeis, R. Anderson, J. F. O'Sullivan, *Antimicrob Agents Chemother* **1987**, *31*, 789–793.
- [4] S.-T. Zhuo, C.-Y. Li, M.-H. Hu, S.-B. Chen, P.-F. Yao, S.-L. Huang, T.-M. Ou, J.-H. Tan, L.-K. An, D. Li, L.-Q. Gu, Z.-S. Huang, *Org Biomol Chem* **2013**, *11*, 3989.
- [5] P. Data, P. Pander, M. Okazaki, Y. Takeda, S. Minakata, A. P. Monkman, *Angewandte Chemie* **2016**, *128*, 5833–5838.
- [6] R. Pauliukaite, M. E. Ghica, M. M. Barsan, C. M. A. Brett, *Anal Lett* **2010**, *43*, 1588–1608.
- [7] N. Skrzypczak, P. Przybylski, *Nat Prod Rep* **2022**, *39*, 1678–1704.
- [8] A. C. Sousa, M. Conceição Oliveira, L. O. Martins, M. P. Robalo, *Adv Synth Catal* **2018**, *360*, 575–583.
- [9] A. Fujikawa, Y. Ishihara, E. Ohta, T. Nehira, H. Ômura, M. M. Uy, S. Ohta, *J Nat Prod* **2022**, *85*, 2740–2745.
- [10] M. Frey, K. Schullehner, R. Dick, A. Fiesselmann, A. Gierl, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1645–1651.
- [11] A. K. Dhara, S. Maity, B. B. Dhar, *Org Lett* **2021**, *23*, 3269–3273.