

Příprava fragmentu B enigmazolu C

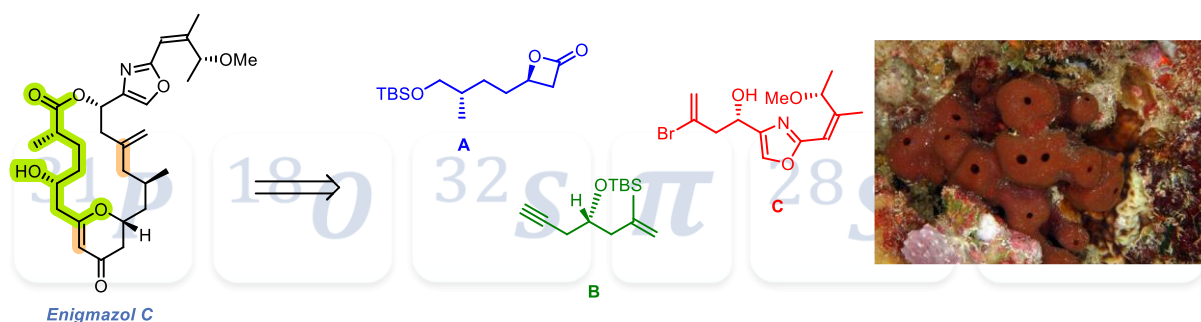
Preparation of Fragment B of Enigmazole C

Supervisor: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

Konzultant: Mgr. Jakub Mynařík

Enigmazole C is a cytotoxic macrocyclic lactone isolated from a marine sponge of the genus *Homophymia*, a prolific source of bioactive compounds with anticancer and neuroprotective properties.^{1,2} These sponges have yielded numerous macrolides and peptides exhibiting diverse biological activities, including anti-HIV and cytotoxic effects. The synthetic preparation of Enigmazole C is essential for structure confirmation and enables studies on synergistic interactions between macrolides and high-molecular-weight peptides, potentially leading to novel therapeutic strategies.^{3,4}

This project focuses on the synthesis of Fragment B of Enigmazole C, a key structural unit required for subsequent total synthesis. The outcomes of this bachelor thesis will contribute to optimizing the retrosynthetic approach and expand knowledge of marine natural product chemistry, an area still largely unexplored.



Scheme 1. *Homophymia* Spongeoriginated Enigmazol C and its retrosynthesis.

The aim of the thesis is:

1. Provide a brief overview of enigmazoles and their biological activity.
2. Design and perform the synthesis of Fragment B of Enigmazole C.
3. Characterize the synthesized compounds using analytical techniques (NMR, MS)..

Enigmazol C je cytotoxický makrocyclický lakton izolovaný z mořské houby rodu *Homophymia*, která je významným zdrojem bioaktivních látek s protinádorovou a neuroprotektivní aktivitou. Tyto houby patří mezi nejbohatší zdroje makrolidů a peptidů s širokým spektrem biologických účinků, včetně anti-HIV a cytotoxických aktivit. Syntetická příprava enigmazolu C je klíčová pro potvrzení jeho struktury a umožňuje studium synergických efektů mezi makrolidy a vysokomolekulárními peptidy, což může vést k novým terapeutickým strategiím.

Projekt se zaměřuje na přípravu tzv. fragmentu B enigmazolu C, který představuje důležitou část molekuly pro následnou totální syntézu. Výsledky bakalářské práce přispějí k optimalizaci retrosyntetického přístupu a rozšíří poznání o chemii mořských přírodních produktů, které jsou dosud málo prozkoumané.

Cíle bakalářské práce:

1. Stručně představit enigmazoly a jejich biologickou aktivitu.
2. Navrhnout a realizovat syntézu fragmentu B enigmazolu C.
3. Provést strukturní charakterizaci připravených sloučenin (NMR, MS).

Litterature

- (1) Tarazona, G.; Fernández, R.; Pérez, M.; Millán, R. E.; Jiménez, C.; Rodríguez, J.; Cuevas, C. Enigmazole C: A Cytotoxic Macrocyclic Lactone and Its Ring-Opened Derivatives from a New Species of Homophymia Sponge. *J. Nat. Prod.* **2022**, *85* (4), 1059–1066. https://doi.org/10.1021/ACS.JNATPROD.1C01179/SUPPL_FILE/NP1C01179_SI_001.PDF.
- (2) Radjasa, O. K.; Vaske, Y. M.; Navarro, G.; Vervoort, H. C.; Tenney, K.; Linington, R. G.; Crews, P. Highlights of Marine Invertebrate-Derived Biosynthetic Products: Their Biomedical Potential and Possible Production by Microbial Associates. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19* (22), 6658–6674. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.017>.
- (3) ZHOU, Y.; PENG, Y. Synergistic Effect of Clinically Used Antibiotics and Peptide Antibiotics against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Exp. Ther. Med.* **2013**, *6* (4), 1000–1004. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1231>.
- (4) KASAI, T.; HOMMA, Y. Synergistic Effects of a Macrolide and a Cell Wall-Affecting Antibiotic on *Pseudomonas Aeruginosa* in Vitro and in Vivo. 1. Combined Effects of a Macrolide and a Peptide Antibiotic. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1982**, *35* (3), 343–348. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.35.343>.