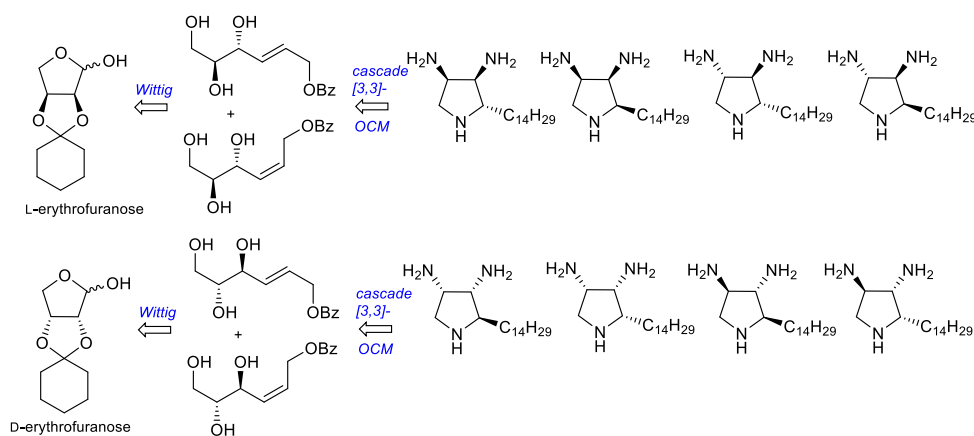


Názov odboru: chémia
 chemistry
 Názov študijného programu: organická chémia
 Organic Chemistry
 Názov práce: **Stereoselektívna syntéza a biologický profil C-alkylpyrolidín-3,4-diamínov ako nových sfingomimetík**
Stereoselective synthesis and biological profile of C-alkyl pyrrolidine-3,4-diamines as novel sphingomimetics
 Školiteľ: doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.
<https://www.upjs.sk/PF/zamestnanec/miroslava.martinkova/miroslava.martinkova@upjs.sk>
<https://organicchemistry.science.upjs.sk/>
 Pracovisko: Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie
<https://www.upjs.sk/prirodovedecka-fakulta/pracoviska/ustavy-pf/uchv/>
 Forma realizácie DŠ: denná/ full-time

Anotácia:

Aplikácia metodológie the Chiron approach pre diastereoselektívnu prípravu 8 enantioméren čistých pyrrolidín-3,4-diamínov s dlhým alkylovým reťazcom, ktoré reprezentujú nové typy sfingomimetík. Vypracovaný prístup využije L-erytrofuranózu a jej antipód ako východiskové templáty a bude sa spoliehať na atribúty sekvenčného Overmanovho prešmyku, skríženej metatézy olefínov a deoxygenačného protokolu ako na rozhodujúce syntetické kroky. Výstupom zmienenej stratégie budú jednak nové poznatky ohľadom rozsahu použitia a limitácií kaskádového [3,3]-sigmatropného prešmyku v cieľenej syntéze látok s polyfunkčnou štruktúrou a jednak generovanie malej knižnice pyrrolidínových sfingomimetík reprezentujúcich sľubných kandidátov s možným protirakovinovým potenciálom. OCM reakcia implementovaná v neskoršom štádiu syntézy dáva tomuto zámeru všeobecný charakter a dovoľuje kreovanie palety ďalších derivátov líšiacich sa dĺžkou a funkcionalizáciou uhlíkového reťazca.

Application of the Chiron approach methodology for the diastereoselective construction of eight enantiomerically pure pyrrolidine-3,4-diamines with a long alkyl chain unit as novel sphingomimetic analogues. The developed approach utilises L-erythrofuranoose and its antipode as starting templates and relies on a sequential Overman rearrangement, olefin cross metathesis and deoxygenation protocols as the key synthetic steps. This work will generate further insight into the scope and limitation of the cascade [3,3]-sigmatropic rearrangement in the total synthesis of compounds bearing a polyfunctional structure. A small library of pyrrolidine-containing sphingomimetics could represent promising candidates with possible anticancer profile. Introduction of the long side chain at a later stage in the synthesis provides high flexibility for the construction of other derivatives differing in the length and functionalisation of the carbon backbone.



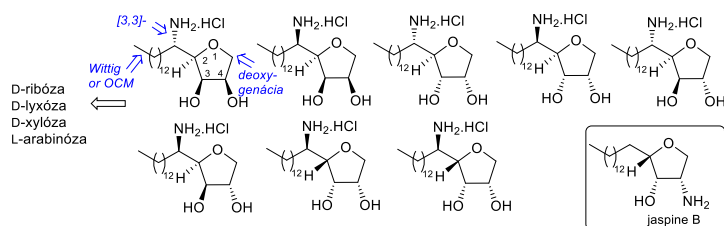
Scheme. Retrosynthetic approach towards novel C-alkyl pyrrolidine-3,4-diamines.

Názov odboru: chémia
 chemistry
 Názov študijného programu: organická chémia
 Organic Chemistry
 Názov práce: **Stereoselektívna syntéza a cytotoxický profil izomérnych analógov prírodných anhydrofytosfingozínov**
Stereoselective synthesis and cytotoxic profile of isomeric analogues of natural anhydrophytosfingosines
 Školiteľ: doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.
<https://www.upjs.sk/PF/zamestnanec/miroslava.martinkova/miroslava.martinkova@upjs.sk>
<https://organicchemistry.science.upjs.sk/>
 Pracovisko: Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie
<https://www.upjs.sk/prirodovedecka-fakulta/pracoviska/ustavy-pf/uchv/>
 Forma realizácie DŠ: denná/ full-time

Anotácia:

Cielená syntéza izomérnych analógov prírodných anhydrofytosfingozínov takých ako jaspín B je postavená na *chiral-pool* stratégii a využije chránené pentofuranózy ako východiskové chiróny. Vypracovaný zámer sa bude opierať o deoxygenačný protokol, prostredníctvom ktorého bude odstránený anomérny hydroxyl. Inkorporácia nového stereocentra s aminoskupinou bude zabezpečená cez aplikáciu [3,3]-heterosigmatropných prešmykov, pričom sa plánujú preštudovať ich dva prototypy za termických podmienok, vrátane využitia mikrovlnného ohrevu. Okrem toho, v prípade Overmanovho prešmyku, preveríme aj jeho kyslo katalyzovanú alternatívu. Konštrukcia základnej uhlíkovej kostry cieľových látok bude sfinalizovaná realizáciou Wittigovej reakcie alebo skríženej metatézy olefínov. Treba zmieniť, že vypracovaný prístup má starostlivo vyselektovaný výber vhodných chrániacich skupín a následne aj deprotektčných protokolov. Získané analógy anhydrofytosfingozínov budú podrobené ohodnoteniu ich schopnosti inhibovať proliferáciu rakovinových buniek. Po získaní predbežných výsledkov bude ďalší skríning vedený na najcitlivejších bunkách. Cytotoxicita získaných látok bude preverená aj na nemalígnych bunkových líniiach, čím sa získa základný obraz ohľadom ich selektívnej toxicity (nemalígne vs malígne).

The synthesis of isomeric analogues of natural anhydrophytosphingosines, such as jaspine B is based on a chiral-pool strategy and will use protected pentofuranoses as starting chirons. The developed approach will rely on a deoxygenation protocol through which the anomeric hydroxyl will be removed. A novel stereocentre with an amino group will be installed via the application of [3,3]-heterosigmatropic rearrangements, while it is planned to study two of their prototypes under thermal conditions, including the use of microwave-assisted synthesis. In addition, in the case of the Overman rearrangement, we will also examine its acid-catalysed alternative. The construction of the backbone of the target compounds will be finalized by the implementation of the Wittig reaction or cross-metathesis of olefins. It should be mentioned that the developed approach is accompanied by the selective execution of suitable protection-deprotection protocols. Prepared anhydrophytosphingosine analogues will be subjected to evaluation of their ability to inhibit proliferation of cancer cell lines. After obtaining preliminary results, further screening will be conducted on the most sensitive cells. The cytotoxicity of the final molecules will also be tested on non-malignant cells, thus providing a basic insight regarding their selective toxicity (non-malignant vs malignant).



Názov odboru:	chémia chemistry
Názov študijného programu:	organická chémia organic chemistry
Názov práce:	Multikomponentné reakcie – efektívna metóda syntézy nových typov akridínových zlúčenín s biologickou aktivitou Multicomponent reactions - effective method of the synthesis of new types of acridine compounds with biological activity
Školiteľ:	doc. RNDr. Mária Vilková, PhD. maria.vilkova@upjs.sk https://www.upjs.sk/PF/zamestnanec/maria.vilkova
Pracovisko:	Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Ústav chemických vied, Laboratórium NMR https://www.upjs.sk/prirodovedecka-fakulta/pracoviska/ustavy-pf/uchv/
Forma realizácie DŠ:	denná / full-time

Anotácia:

Pri syntéze nových vysoko funkcionalizovaných derivátov akridínu využijeme multikomponentné Biginelliho a Ugiho reakcie a následné sekundárne transformácie získaných produktov. Reakcie budú vychádzať z 9-chlórkaridínu, 9-brómmetylakridínu, a 4-brómmetylakridínu, ktoré reakciou s 1,x-diamínmi poskytnú príslušné amíny. Ich následnými reakciami pripravíme aldehydy, vstupnú zložku multikomponentných reakcií. Transformácia získaných dihydropyrimidínov bude uskutočnená za podmienok Mitsunobu reakcie, Cu-katalyzovanej Goldbergovej arylácie, acylácie, Pripravené Ugiho produkty budú premenené na príslušné δ - a γ -laktámy. Výstupom týchto syntéz bude séria nových derivátov, u ktorých sa predpokladá protirakovinová aktivita. Dôkladne budú preštudované nielen podmienky syntézy vstupných zložiek multikomponentných reakcií a ich produktov, ale aj podmienky samotných multikomponentných reakcií, pričom syntézy budú uskutočnené s využitím prístupov mechanochemie a elektrochemie.

In the synthesis of new highly functionalized acridine derivatives, we will use multicomponent Biginelli and Ugi reactions and subsequent secondary transformations of the products. The starting materials are 9-chlorocaridine, 9-bromomethylacridine, and 4-bromomethylacridine, which react with 1,x-diamines to give the corresponding amines. Their subsequent reactions provide aldehydes, the inputs for multicomponent reactions. The transformation of the obtained dihydropyrimidines under the conditions of the Mitsunobu reaction, Cu-catalyzed Goldberg arylation, acylation, give rise to the final products. Transformations of the prepared Ugi products yield the corresponding δ - and γ -lactams. The output of these syntheses will be a series of new derivatives with potential anticancer activity. Not only the conditions of synthesis of the inputs of multicomponent reactions and their products will be thoroughly studied, but also the conditions of the multicomponent reactions themselves, while the syntheses will be carried out using the approaches of mechanochemistry and electrochemistry.