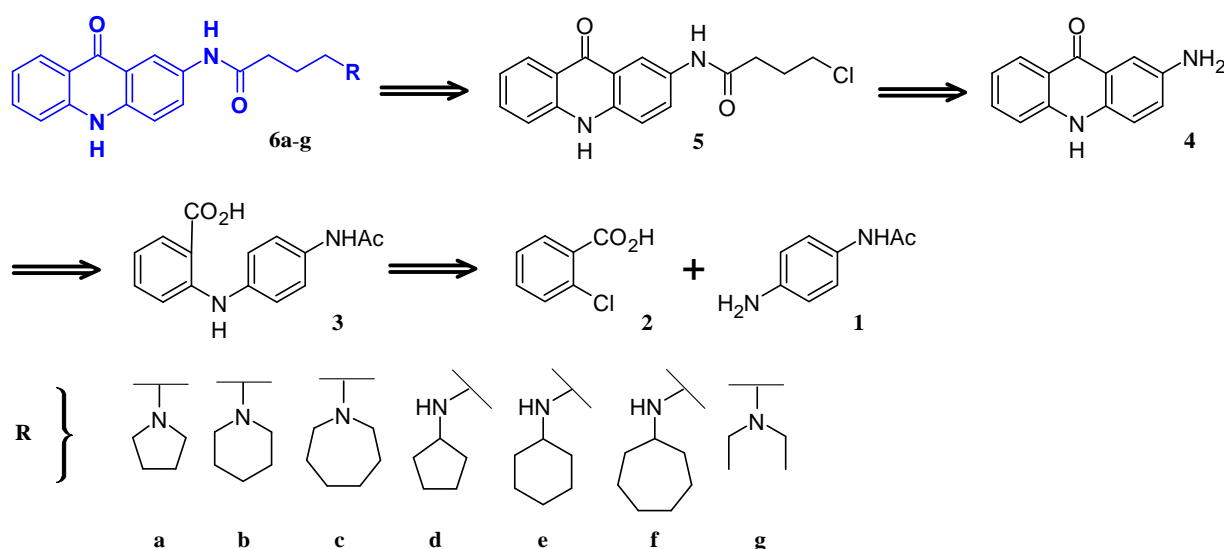


SYNTÉZA DERIVÁTOV 2-AMINOAKRIDÓNU

Botond Bolgár¹Školiteľ¹: doc. RNDr. Ladislav Janovec, PhD.

¹Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ,
Moyzesova 11, 041 54 Košice

Akridónové alkaloidy sú biogénne *N*-heterocyklické zlúčeniny so širokou škálou biologických a farmakologických účinkov. Naším cieľom bolo vyvinúť metódu prípravy akridónových zlúčenín derivatizovaných alifatickými amínmi (**6a–g**). Prvým krokom bola príprava 2-aminoakridín-9(10*H*)-ónu (**4**) cyklizáciou kyseliny *N*-fenylantranilovej (**3**). Ďalším krokom bolo štúdium syntézy 4-chlór-*N*-(9-oxo-9,10-dihydroakridín-2-yl)butánamidu (**5**). Finálny krok bol vývoj syntézy a príprava 4-(alkylamino)-*N*-(9-oxo-9,10-dihydroakridín-2-yl)butánamidov (**6a–g**). Pripravené deriváty 2-aminoakridónu (**6a–g**) budú následne skúmané v rámci ich biologických aktivít na molekulárnej a bunkovej úrovni.

Schéma 1. Retrosyntéza 4-(alkylamino)-*N*-(9-oxo-9,10-dihydroakridín-2-yl)butánamidov (**6a–g**).

Literatúra:

1. M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewiński, K. Dzierzbicka: RSC Adv. 7 (2017) 15776 – 15804.

STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA A CYTOTOXICKÁ AKTIVITA NOVÝCH AMINOTRIOLOV IZOFYTOSFINGOZÍNOVÉHO TYPU

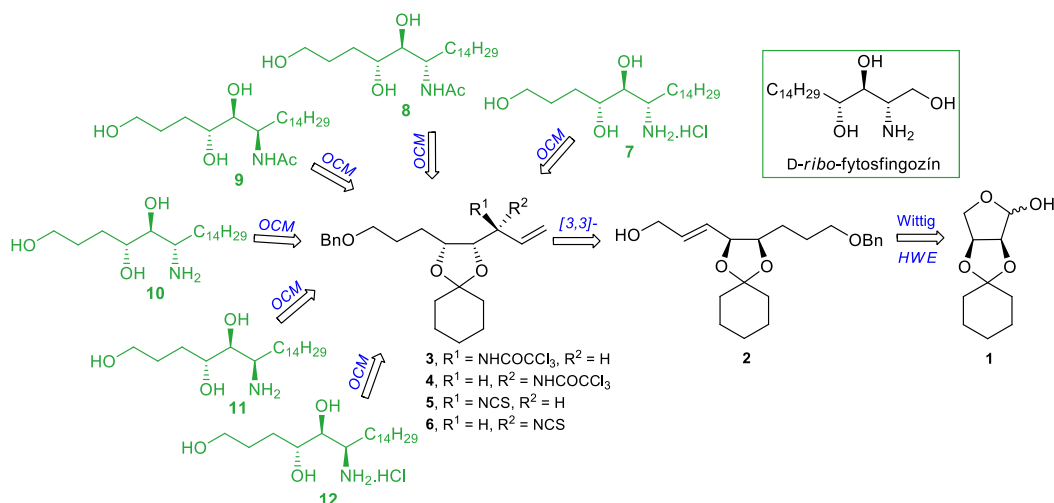
Bc. Gabriela Ondrejkočová

Školiteľ: RNDr. Kristína Vargová
Konzultant: doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, Košice, 041 54

D-ribo-Fytosfingozín (Obr. 1) patrí medzi sfingoidné bázy, bohato zastúpené v prírode.¹ Prvý krát bol izolovaný v roku 1911 z muchotrávky červenej (*Amanita muscaria*), a preto bol aj určitý čas považovaný výsostne za produkt rastlinnej ríše a húb. Neskôr sa však potvrdilo, že je prítomný naprieč celým spektrom živých organizmov, vrátane človeka.¹ V kvasinkách reprezentuje tzv. „heat-stress“ signalizačnú molekulu,¹ v ľudskom tele je prítomný vo forme fytoceramidov v lipidovom matrici epidermisu, ktorý zabezpečuje prirodzenú ochranu kože pred nadmerným únikom vody.² Okrem toho bolo preukázané, že je schopný ovplyvniť životaschopnosť viacerých typov nádorových buniek.¹

Cieľom predkladanej práce je stereoselektívna príprava nových aminotriolov izofytosfingozínového typu (látky **7-12**), ktoré vykazujú schopnosť inhibovať proliferáciu rakovinových bunkových línií. Vypracovaný zámer využil atribúty *chiral pool* stratégie s *L*-erytrofuranózou **1** ako východiskovým chirónom. Kľúčovými krokmi vypracovaného prístupu sú [3,3]-sigmatropné prešmyky pre inkorporovanie novej C-N väzby a OCM reakcia, realizovaná v neskoršom štádiu syntézy, prostredníctvom ktorej je možné zaviesť lipofilný reťazec a ktorá dovoľuje kreovanie ďalších analógov.



Obr. 1. Retrosyntéza vedúca k aminotriolom izofytosfingozínového typu **7-12**.

Literatúra:

- Howell, A. R.; Ndakala, A. J. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 365–391.
- Školová, B.; Kováčik, A.; Tesař, O.; Opálka, L.; Vavrová, K. *Biochim. Biophys. Acta* **2017**, *1859*, 824–834.

VYUŽITIE KASKÁDOVÉHO OVERMANOVHO PREŠMYKU V SYNTÉZE ANALÓGOV SFINGOIDNÝCH BÁZ

Bc. Kristína Bubláková

Školiteľ: RNDr. Simona Fazekašová

Konzultant: Doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, Košice 041 54

V organickej syntéze zohrávajú reakcie tvoriace nové väzby uhlík-uhlík a uhlík-heteroatóm dôležitú úlohu. Jednou z možností ako docieľiť vyššie uvedený zámer je použitie [3,3]-sigmatropných prešmykov. Pre kreovanie C-N väzieb je jedným z najpoužívanejších práve Overmanov (aza-Claisenov) prešmyk vhodne substituovaných alylrichlóracetimidátov.¹ Substráty pre zmienenú transformáciu sú ľahko dostupné, avšak na jeho realizáciu sú potrebné vysoké teploty a pomerne dlhé reakčné časy. Tento problém je možné elegantne eliminovať priebehom reakcie za podmienok mikrovlnného ohrevu, prípadne použitím katalyzátora.¹ Pre svoj zmienený atribút inkorporácie C-N väzieb do organických molekúl je Overmanov prešmyk často využívaný ako kľúčový krok pri totálnych syntézach prírodných látok a ich derivátov.²

Cieľom predkladanej práce je príprava 3,4-diaminofytosfingozínov **2-5** ako analógov prírodného *D-ribo*-fytosfingozínu **1**, s rôznou dĺžkou lipofilného reťazca a s možným protirakovinovým profilom. Konštrukcia uvedených štruktúr **2-5** bude vychádzať z komerčne dostupnej kyseliny *D*-izoaskorbovej (*the Chiron approach*) a využije kaskádový Overmanov prešmyk trisimidátu **8** a skrúženú metatézu olefinov (OCM) ako rozhodujúce reakčné kroky (Schéma 1).

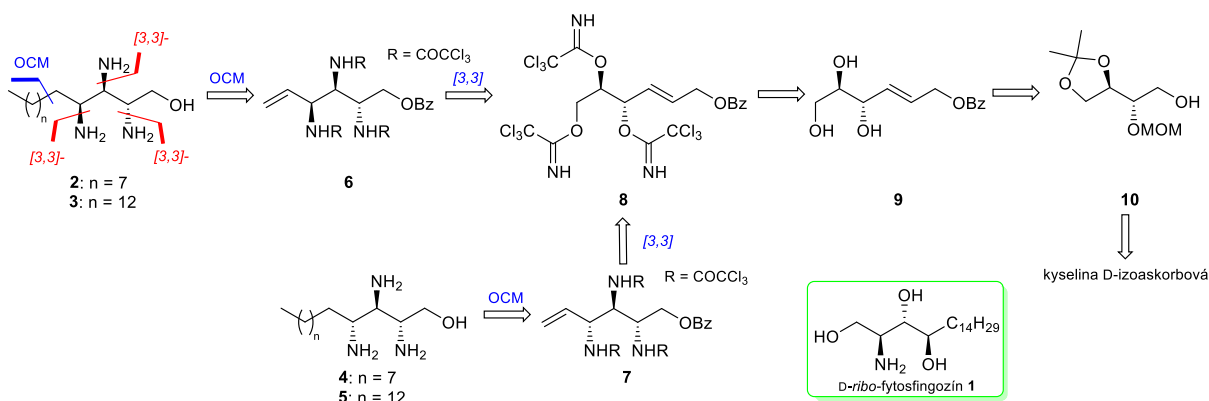


Schéma 1. Retrosyntéza prípravy 3,4-diamino-3,4-dideoxyfytosfingozínov **2-5**.

Literatúra:

- Overman, L. E.; Carpenter, N. E. v „*Organic Reactions*” Vol. 66, Wiley, New York, 2005, s. 1–107 a práce tam citované.
- Fernandes, R. A.; Kattanguru, P.; Gholap, S. P.; Chaudhari, D. A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2672–2710 a práce tam citované.

NOVÉ GLUKOFURANÓZOVÉ DERIVÁTY AKO POTENCIÁLNE ORGANOKATALYZÁTORY

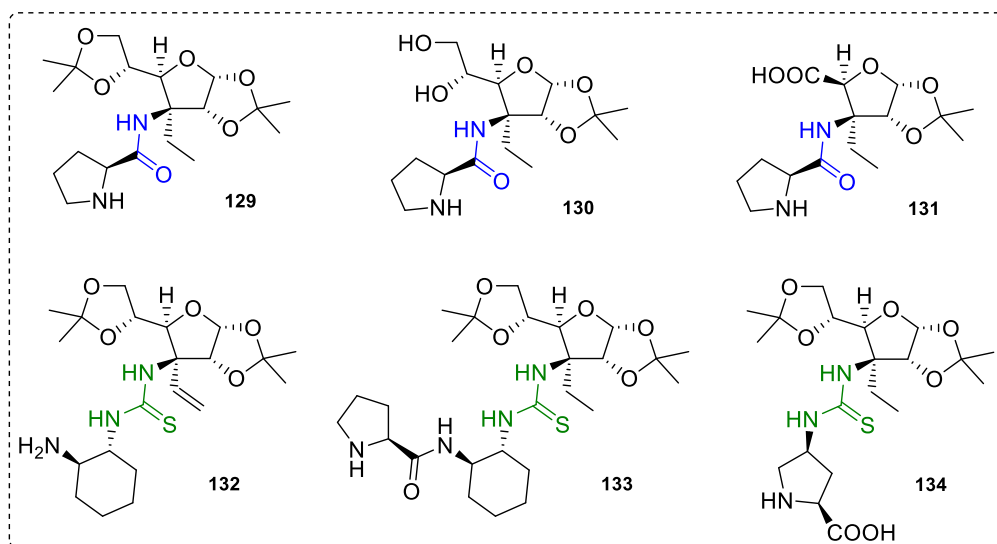
Bc. Peter Michalčín^a

Školiteľ^u: RNDr. Monika Tvrdoňová, PhD.

^aKatedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, 040 01 Košice

Za posledných 20 rokov sa asymetrická organokatalýza stala dôležitou syntetickou stratégiou pri zabezpečovaní požadovanej diastereoselektivity a enantioselektivity produktov.¹ Fundamentálnym poslaním organokatalyzátora v asymetrických reakciách je aktivácia nukleofilu alebo elektrofilu (resp. oboch) a sformovanie asymetrického prostredia pre prebehnutie reakcie v preferovanom priestorovom usporiadaní. Skrining aktivity syntetizovaných organokatalyzátorov je vykonávaný najmä v aldolových reakciách, Michaelových reakciách, Henryho reakciách, Mannichových reakciách, Mannichových reakciách, cykloadičných reakciách a iných.²

Cieľom predkladanej práce je preskúmať organokatalytickú aktivitu zlúčenín **129-134** (Obr. 1) v modelových aldolových, Michaelových, a Henryho reakciách. Ich štruktúra pozostáva z L-prolínového **13**, L-hydroxyprolínového **61**, alebo (*R,R*)-cyklohexán-1,2-diamínového (*R,R*)-**135** fragmentu a objemného modifikovaného sacharidového fragmentu, ktoré sú premostené amidickým (**129-131**) alebo tiomočovinovým linklerom (**132-134**).



Obr. 1. Štruktúry navrhovaných organokatalyzátorov **129-134**.

Literatúra:

1. M. Babkova, R. Wilhelm: ChemistrySelect 7 (2022) e202201313.
2. BANIK, B. K. – BANERJEE, B. „Organocatalysis.“ 1. vyd., Berlin: Walter de Gruyter GmbH, 2022, ISBN 978-3-11-073753-0.

SYNTÉZA STEREOIZOMÉRNÝCH 3,4-DIAMINO-3,4-DIDEOXYFYTOSFINGOZÍNŮV S POTENCIÁLNOU PROTIRAKOVINOVOU AKTIVITOU

Bc. Tibor Mórocz

Školiteľ^u: RNDr. Jana Špaková Raschmanová, PhD.

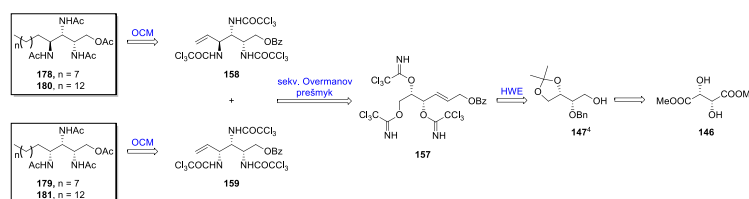
Konzultant^a: doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.

^aKatedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, 040 01 Košice

Sfingolipidy predstavujú štruktúrne a funkčne rôznorodú podtriadu lipidových biomolekúl, zložených z charakteristických stavebných jednotiek reprezentovaných sfingoidnými bázami – aminoalkoholmi, ktorých variabilita spočíva v dĺžke ich lipofilného reťazca a konfigurácii stereogénnych centier tvoriacich polárnu hlavu. Funkcia sfingolipidov v organizme je rôznorodá. Sú dôležitými komponentami lipidovej dvojvrstvy eukaryotických buniek a špecifické sfingolipidy sa zasa zapájajú do bunkovej signalizácie a figurujú ako mediátori bunkovej regulácie (proliferácia, apoptóza).¹

D-*ribo*-fytosfingozín, patriaci medzi najznámejšie sfingoidné bázy, je zo štruktúrneho hľadiska 2-amino-1,3,4-trihydroxyoktadekán s (2*S*,3*R*,4*R*) konfigurovanými stereogénnymi centrami. Jeho preukázateľná cytotoxická aktivita voči širokému spektru bunkových línií^{2,3} spojená s jeho jednoduchou a jedinečnou štruktúrou podnietila vo vedeckej komunite záujem o syntézy nielen samotnej materskej molekuly, ale aj jej rôznych analógov. Väčšina vypracovaných syntetických stratégií, vrátane nami prezentovanej, preferuje chirónový prístup.

Cieľom predloženej práce bola realizácia prípravy stereoizomérnych 3,4-diamino-3,4-dideoxyfytosfingozínových analógov, vychádzajúc z chirónu **147**,⁴ odvodeného od kys. L-vínnej, aplikujúc HWE olefináciu, kaskádový Overmanov prešmyk a skříženú metatézu alkénov (OCM) ako kľúčové syntetické operácie.



Obrázok 1 Retrosyntetická analýza prípravy 3,4-diamino-3,4-dideoxyfytosfingozínových analógov 178-181.

Literatúra:

1. Futerman, A. H. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Seventh Edition), Elsevier, **2021**.
2. Jeon, H.; Bae, H.; Baek, D. J.; Kwak, Y.-S.; Kim, D.; Kim, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7237.
3. Park, M.-T.; Kang, J. A.; Choi, J.-A.; Kang, C.-M.; Kim, T.-H.; Bae, S.; Kang, S.; Kim, S.; Choi, W.-I.; Cho, C.-K.; Chung, H.-Y.; Lee, Y.-S.; Lee, S.-J. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 878–885.
4. Sánchez-Sancho, F.; Valverde, S.; Herradón, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3209–3246.

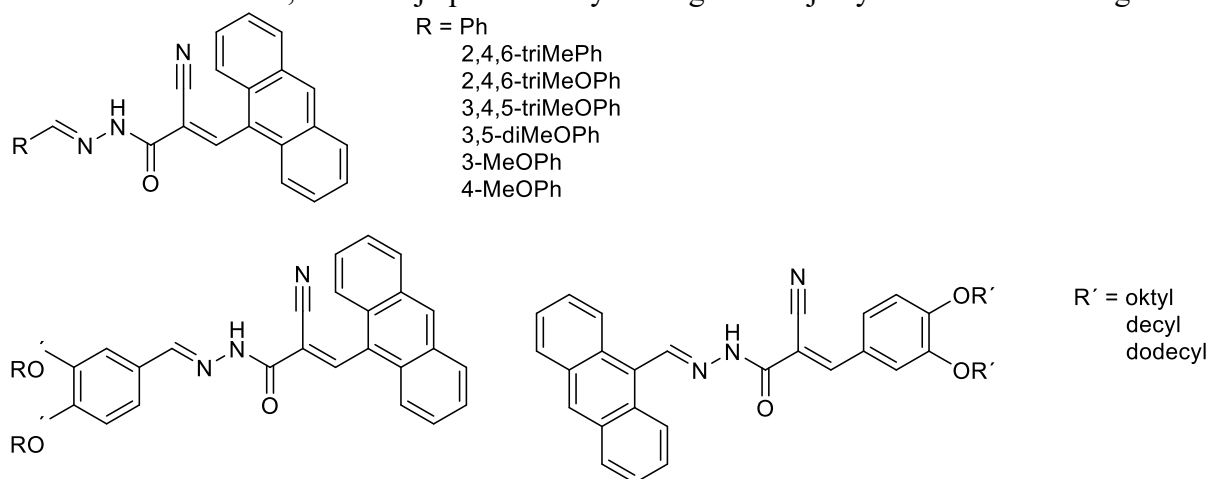
N-ACYLHYDRAZÓNY AKO BIOLOGICKY AKTÍVNE LÁTKY A GELÁTORY

Bc. Tomáš Ján Liška

Školiteľ¹: RNDr. Ján Elečko, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, 040 01 Košice

Či už ide o farmakofór $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ alebo rôzne substituenty nachádzajúce sa v molekule, *N*-acylhydrazóny sú bioaktívnymi látkami, ktoré majú vo farmaceutickom priemysle širokospektrálne využitie. Viaceré z týchto látok sú zaradené medzi kandidátske molekuly na budúce liečivá. Výhodami týchto látok je vyššia stabilita *N*-acylhydrazónového jadra ako amidovej skupiny, ktorá sa môže ešte zvýšiť aromatickými substituentami. Tým sú tieto látky použiteľné aj d'alších odvetviach. Vďaka schopnosti prítomných heteroatómov tvoriť supramolekulové nekovalentné väzby sa môže *N*-acylhydrazónové jadro použiť aj ako gelátor. V tejto práci je opísaná charakteristika *N*-acylhydrazónov, ich využitie, ktoré je rozšírené hlavne vo farmaceutickom priemysle.¹Následne je v nej priblížená charakteristika supramolekulových aj polymérnych gélov, ich interakcie s rozpúšťadlami a možnosti ovplyvňovania ich štruktúry. Praktická časť práce sa zaoberá prípravou série rôzne substituovaných aromatických kyanoacetohydrazidov antracénu a vyhodnotenie ich antioxidačnej aktivity a syntézou látok obsahujúcich *N*-acylhydrazónové jadro a dlhé nasýtené uhlíkovodíkové reťazce, ktoré majú potenciál vytvoriť gél. Tiež je vykonaná skúška ich gélnatenia.²



Obr. 1: Cieľové molekuly

1. Socea, L. I. *et al.* Acylhydrazones and Their Biological Activity: A Review. *Molecules* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.3390/molecules27248719> (2022).
2. Triboni, E. R. Introduction. *Nano Design for Smart Gels* 1–14 Preprint at <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814825-9.00001-1> (2019).

SYNTÉZA PYROLIDÍNÓVÝCH DERIVÁTOV S TETRASUBSTITUOVANÝM STEREOGÉNNYM CENTROM

Yuliia Zuzak

Školiteľ: RNDr. Monika Tvrdoňová, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, 04154 Košice

Keďže prírodné alebo synteticky pripravené molekuly s pyrrolidínovým skeletom vykazujú množstvo biologických aktivít, syntéza nových hydroxylovaných pyrrolidínov alebo azacukrov stále predstavuje zaujímavú oblasť štúdia. Predkladaná práca sa zaoberá syntézou polyhydroxylovaného derivátu pyrrolidínu, štruktúrne podobnému broussonetínovému derivátu, obsahujúcim vo svojej štruktúre kvartérne zoskupenie v tesnej blízkosti dusíkového atómu. Syntetická stratégia vychádza z komerčne dostupnej D-glukózy ako východiskovej látky a tetrasubstituované stereogénne centrum je vybudované pomocou cyklizačnej reakcie so sekundárnou amino skupinou v polohe C-3 s následným otvorením sacharidového kruhu oxidačným štiepením.

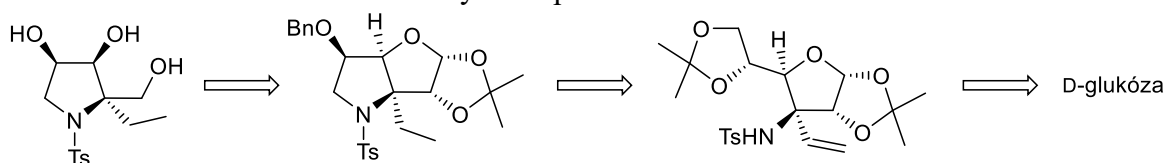


Schéma 1. Retrosyntetická stratégia prípravy pyrrolidínového derivátu.

Literatúra:

1. B. J. Byatt, S. G. Pyne: *Curr. Org. Chem.* 26 (2022) 2071.
2. T. Pončáková, M. Fábian, M. Martinková, M. Novotná, M. Fabišíková, M. Tvrdoňová, M. Litecká: *Tetrahedron*, 121 (2022) 132910.