



50

ROKOV

KATEDRY ORGANICKEJ CHÉMIE

ZBORNÍK Z KONFERENCIE

Košice, 8.-10. jún 2016





50 ROKOV KATEDRY ORGANICKEJ CHÉMIE



KOŠICE, 8.-10. jún 2016

Program

Abstrakty

Zoznam účastníkov

Organizačný výbor

Jozef Gonda, Miroslava Martinková, Monika Tvrdoňová, Slávka Hamuľáková, Zuzana Kudličková, Margaréta Takácsová, Kvetka Stanková, Zuzana Veselovská

Ďakujeme

Prírodovedeckej fakulte UPJŠ za pomoc pri príprave konferencie.

50 ROKOV KATEDRY ORGANICKEJ CHÉMIE

© 2016 Zuzana Kudličková a kol.

Ústav chemických vied Prírodovedeckej fakulty UPJŠ, Katedra organickej chémie

Všetky práva vyhradené. Toto dielo ani žiadnu jeho časť nemožno reprodukovať, ukladať do informačných systémov alebo inak rozširovať bez súhlasu majiteľov práv.

Za odbornú a jazykovú stránku tejto publikácie zodpovedajú autori. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Umiestnenie: <http://unibook.upjs.sk>

Dostupné od: júl 2016

ISBN 978-80-8152-428-8

PROGRAM

streda, 8. jún 2016

- 11.30 - 12.00 Registrácia účastníkov
- 12.00 - 12.45 Obed
- Predsedajúci: Martinková M. a Gonda J.*
- 13.00 - 13.30 Otvorenie konferencie: príhovor dekana PF UPJŠ, **doc. Semanišina G., prof. Kristiana P. a doc. Martinkovej M.**
- 13.30 - 14.00 **Gonda J., Maliňák D., Takáčová M., Elečko J., Baur A., Martinková M.:** Využitie [3,3]-heterosigmatropných prešmykov v syntéze prírodných látok
- 14.00 - 14.45 **Toma Š.:** Čo z novej literatúry zaujalo penzionovaného organika
- 14.45 - 15.15 Prestávka
- 15.15- 15.45 **Babjak M., Kooš P., Markovič M., Lopatka P., Gracza T.:** Alternatívne zdroje oxidu uhoľnatého pre Pd-katalyzované karbonylačné reakcie
- 15.45 - 16.15 **Šebesta R.:** Stereoselektívne domino reakcie iniciované Cu-katalyzovanými konjugovanými adíciami
- 16.15 - 16.45 **Kniežo L.:** Stereoselektívna syntéza (1→3)-C-disacharidov
- 18.00 Slávnostná recepcia v Dome umenia, Moyzesova 66

štvrtok, 9. jún 2016

- Predsedajúci: Imrich J., Gonda J., Martinková M.*
- 9.00 - 9.30 **Liptaj T.:** NMR v organickej chémii
- 9.30 - 10.00 **Petruš L., Petrušová M., Pribulová B., Smrtičová H.:** Glykozylnitrometány - príprava, vlastnosti a využitie na syntézu glykomimetík
- 10.00 - 10.15 Prestávka
- 10.15 - 10.45 **Putala M., Kicková A., Kerner L., Mišicák R.:** Chiroptické azobenzénové prepínače s binaftalénovým skeletom

- 10.45 - 11.15 **Martinková M., Stanková K., Jacková D., Fabišíková M., Mezeiová E., Gonda J.**: Biodiverzita sfingoidných báz a ich stereokonvergentná syntéza
- 11.15 - 11.30 Prestávka
- 11.30 - 12.00 **Kuča K., Sedláček M., Soukup O.**: Centrum biomedicínskeho výzkumu – základný versus aplikovaný výzkum
- 12.00 - 12.30 **Imrich J.**: Nové akridíny ako DNA-interkalátory a antitumorové látky
- 12.30 - 13.00 **Walko M.**: Molekulové značky použité pre štúdium a aplikácie proteínov
- 13.00 - 14.00 Obed
- 14.30 Výlet do Veľkej Třne spojený s ochutnávkou vín a večerou

piatok, 10. jún 2016

Predsedajúci: Walko M.

- 9.00 - 9.20 **Tvrdoňová M., Gonda J.**: Nové chirálne α - β -aminokyseliny ako organokatalyzátory v asymetrických aldolových reakciách
- 9.20 - 9.40 **Budovská M.**: Spirocyklizačné reakcie a antiproliferačná aktivita indolového fytoalexínu brasinínu a jeho derivátov
- 9.40 - 10.00 **Hamuľáková S.**: Syntéza a biologická účinnosť nových takrín/akridín-kumarínových ligandov
- 10.00 - 10.20 Prestávka
- 10.20 - 10.40 **Janovec L.**: Syntéza a biologická aktivita akridin-3,6-diyl imidazolidinónov
- 10.40 - 11.00 **Bečka M., Vilková M., Imrich J.**: Využitie multijadrovej NMR na stanovenie štruktúry nových akridínových derivátov
- 11.00 - 12.00 Obed

VYUŽITIE [3,3]-HETEROSIGMATROPNÝCH PREŠMYKOV V SYNTÉZE PRÍRODNÝCH LÁTOK

Gonda Jozef, Maliňák Dávid, Takáčsová Margaréta, Elečko Ján, Baur Andrea,
Martinková Miroslava

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Katedra organickej
chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: jozef.gonda@upjs.sk

Sacharidovými templátmi kontrolované [3,3]-heterosigmatropné prešmyky boli využité v stereoselektívnej syntéze niektorých prírodných látok a pokročilých intermediátov ako napr. polyoxínov, lactacystínu, salinosporamidu A, polyhydroxylovaných indolizidínov a pyrolizidínov (Schéma 1-6).

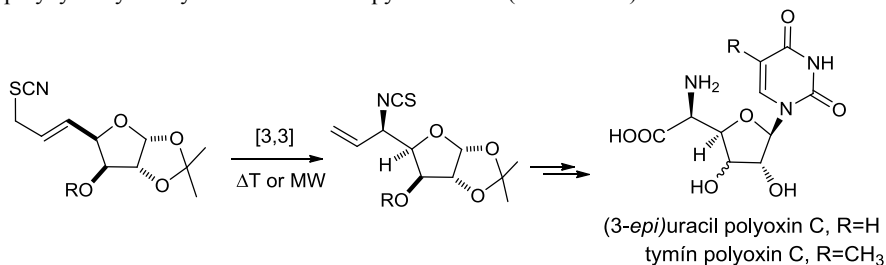


Schéma 1. Stereoselektívna syntéza uracil- a tymín-(3-*epi*)polyoxínu C

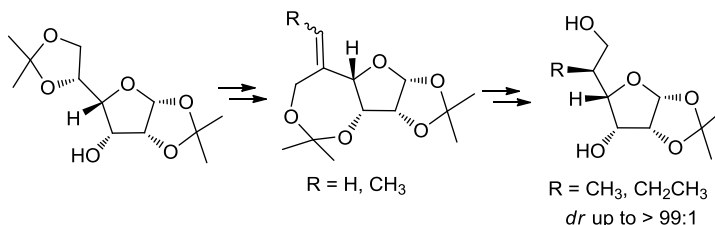


Schéma 2. Stereoselektívna syntéza (5*S*)-5-*C*-alkyl-β-*D*-lyxo-hexofuranóz

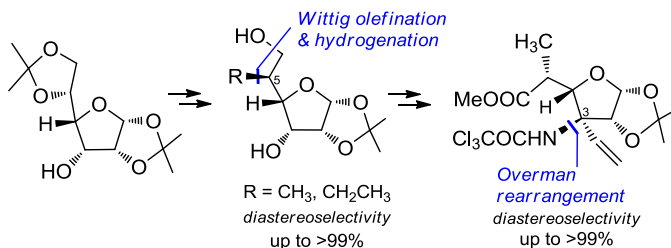


Schéma 3. Stereoselektívna syntéza pokročilého intermediátu pre prípravu (+)-lactacystínu

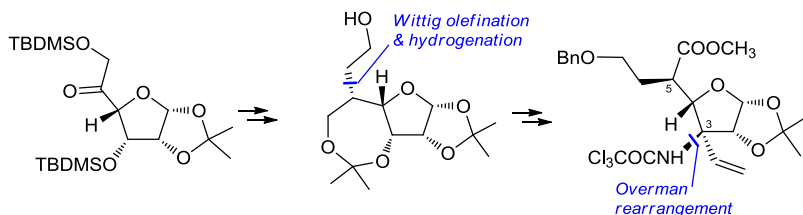


Schéma 4. Stereoselektívna syntéza pokročilého intermediátu pre prípravu salinosporamidu A

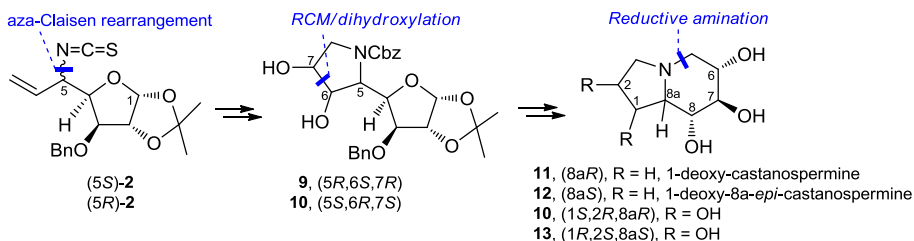


Schéma 5. Stereoselektívna syntéza polyhydroxylovaných indolizidínov

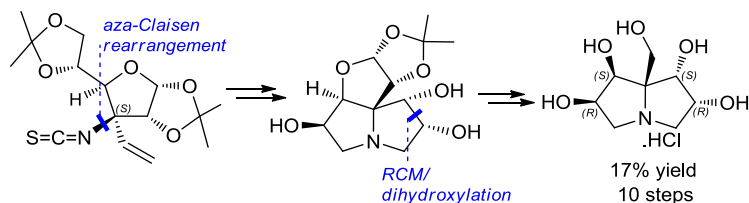


Schéma 6. Stereoselektívna syntéza nových C-7a vetvených pyrrolizidínov

Tento príspevok vznikol s podporou projektov: VEGA 1/0168/15, VEGA 1/0398/14, APVV-14-0883 a VVGS.

Literatúra:

- Gonda, J.; Martinková, M.; Baur, A. A short stereoselective synthesis of protected uracil 3'-*epi*-polyoxin C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 207–214.
- Gonda, J.; Maliňák, D.; Kováčová, M.; Martinková, M.; Walko, M. A diastereoselective C-C bond formation at C-5 of D-gulose. A convenient approach to (5S)-5-C-alkyl-β-L-lyxo-hexofuranoses. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*(23), 1514-1519.
- Gonda, J.; Maliňák, D.; Kováčová, M.; Martinková, M. A convenient approach to an advanced intermediate for (+)-lactacystin synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*(49), 6768–6771.
- Elečko, J.; Gonda, J.; Martinková, M.; Vilková, M. Contribution to the synthesis of polyhydroxylated indolizidines starting from sugar isothiocyanates. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, *27*, 346–351.
- Takacsová, M.; Čonková, M.; Martinková, M.; Gonda, J. Convenient approach to an advanced intermediate for salinosporamide A synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, *27*, 369–376.

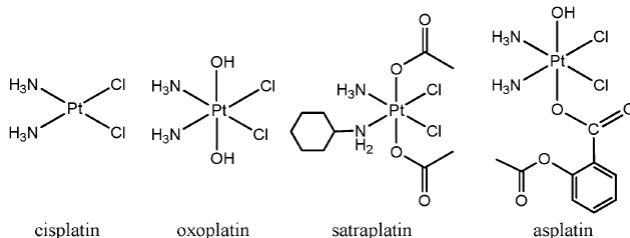
ČO Z NOVŠEJ LITERATÚRY ZAUJALO PENZIONOVANÉHO ORGANIKA

Toma Štefan

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie,
Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, e-mail: toma@fns.uniba.sk

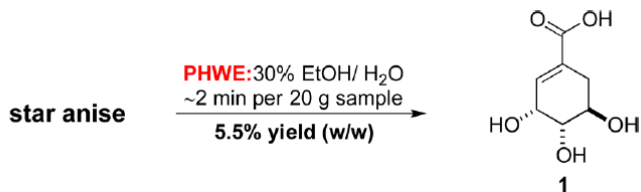
Predmetom mojej prednášky budú niektoré novinky z literatúry, ktoré ma v posledných rokoch zvlášť zaujali. V prednáške budú nielen príklady z organickej chémie, ale aj z iných oblastí - ako emeritný profesor nemusím svoj zrak koncentrovať iba na veci ktoré súvisia s grantovými projektmi.

Na ukážku uvediem iba niekoľko príkladov, ktoré môžu zaujať aj organikov. Najstarším liekom proti rakovine je *cis*-platina, lenže rakovinové bunky začínajú byť na ňu rezistentné a preto sú potrebné nové lieky. Potenciálnych liečiv je veľa, aj na báze organokovových zlúčenín, ale existujú aj jednoduchšie prístupy. Účinným liekom je jód analóg *cis*-platiny, alebo liečivo kombinujúce *cis*-platínu s aspirínom^{1,2}.

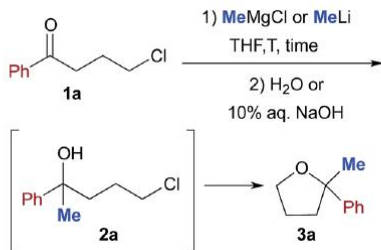


Extrakciu rôznych prírodných látok z pevného materiálu. Je možné podstatne zlepšiť pomocou domáceho kávovaru³.

Scheme 1. Isolation of Shikimic Acid from Star anise



Ktokoľvek z nás čo by robil reakcie s Grignardovými činidlami, alebo dokonca s organo-lítnymi činidlami by sa vyvaroval vody. Ukazuje sa však, že takéto reakcie sa dajú robiť aj vo vode, lepšie povedané na vode⁴.



Každá publikácia týkajúca sa nových syntetických postupov má, resp. by mala mať časť dokumentujúcu na aké substráty sa dá použiť a dokumentujúcu efektívnosť nájdeného postupu. Doteraz sa to robilo tak, že sa reakcia skúšala na rôznych, špeciálne pripravených substrátoch. Nedávno túto metodiku podstatne zjednodušil Glorius^{5,6}. Jeho metóda hodnotenia reakcie by sa dala naznačiť nasledovne:

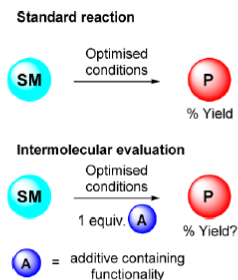


Figure 1. Concept of intermolecular reaction evaluation.

Literatúra:

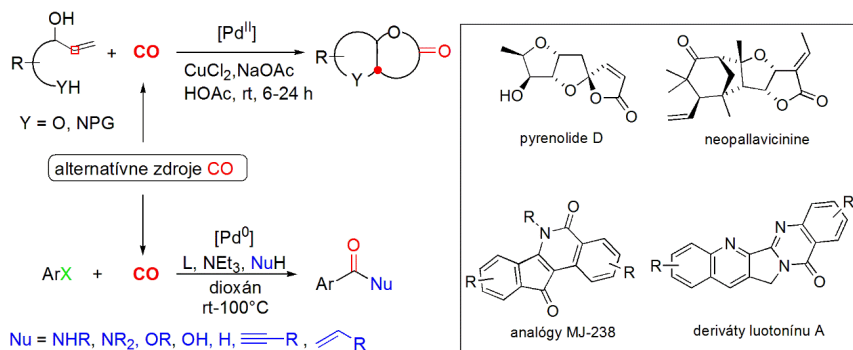
- Maryo, T.; Pillozzi, S.; Hrabina, O.; Kasparkova, J.; Brabec, V.; Arcangeli, A.; Bartoli, G.; Severi, M.; Lunghi, A.; Totti, F.; Gabbiani, C.; Quirora, A.G.; Messori, L. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 14896 – 14905.
- Cheng, Q.; Shi, H.; Wang, H.; Min, Y.; Wang, J.; Liu, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7427–7430.
- Just, J.; Deans, B. J.; Olivier, W. J.; Paull, B.; Bissember, A. C.; Smith, J. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2428 – 2434.
- Cicco, L.; Sblendorio, S.; Mansueto, R.; Perna, F.M.; Salomone, A.; Florio, S.; Capriati, V.; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192-1199.
- Collins, K. D.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 619 – 627.
- Collins, K. D.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597-601.

ALTERNATÍVNE ZDROJE OXIDU UHOĽNATÉHO PRE Pd-KATALYZOVANÉ KARBONYLAČNÉ REAKCIE

Babjak Matej, Kooš Peter, Markovič Martin, Lopatka Pavol, Gracza Tibor

*Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej
a potravinárskej technológie, Ústav organickej chémie, katalýzy a petrochémie,
Oddelenie organickej chémie, Račlinského 9, 812 37 Bratislava, e-mail: tibor.gracza@stuba.sk*

"Trvalo udržateľný rozvoj" sa stal jedným z najhorúcejších pojmov 21.-ho storočia. Dôležitým aspektom moderných syntetických metód je účinnosť reakcie a zamedzenie vzniku odpadov. V tomto kontexte, metodiky založené na využití domino reakcií a/alebo "flow" chemických reakcií predstavujú vysoko účinné stratégie pre syntézu zložitých organických zlúčenín. Paládium katalyzované karbonylačné reakcie v domino procesoch predstavujú účinný syntetický nástroj na prípravu rôznych karbonylových zlúčenín ako sú karboxylové kyseliny, estery, laktóny, amidy, ketóny a aldehydy.



V prednáške budú prezentované alternatívne¹⁻³ zdroje oxidu uhoľnatého ako náhrady za toxický plyn a ich aplikácie v Pd-katalyzovaných karbonylačných reakciách pri syntézach biorelevantných zlúčenín a prírodných látok.^{4,5}

(Za finančnú podporu patrí poďakovanie autorov Slovenským grantovým agentúram VEGA, projekt č. 1/0488/14 a APVV projekt č. APVV-14-0147.)

Literatúra:

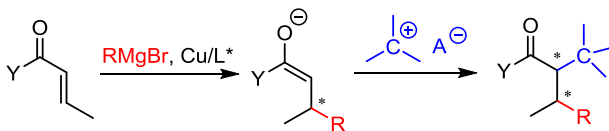
1. Babjak, M.; Caletková, O.; Ďurišová, D.; Gracza, T. *Synlett* **2014**, 25, 2579-2584.
2. Babjak, M.; Markovič, M.; Kandriková, B.; Gracza, T. *Synthesis* **2014**, 46, 809-816.
3. Markovič, M.; Lopatka, P.; Kooš, P.; Gracza, T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5618-5621.
4. Markovič, M.; Ďuranová, M.; Kooš, P.; Szolcsányi, P.; Gracza, T. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4185-4189.
5. Markovič, M.; Lopatka, P.; Kooš, P.; Gracza, T. *Synthesis* **2014**, 46, 817-821.

STEREOSELEKTÍVNE DOMINO REAKCIE INICIOVANÉ Cu-KATALYZOVANÝMI KONJUGOVANÝMI ADÍCIAMI

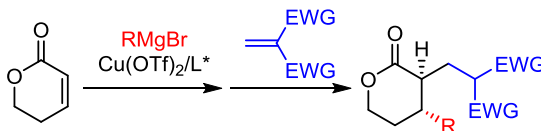
Šebesta Radovan

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie,
Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, e-mail: radovan.sebesta@fns.uniba.sk

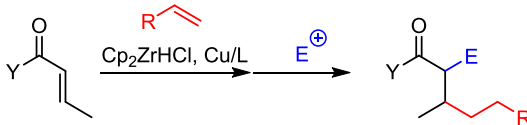
Enoláty, ktoré vznikajú enantioselektívnymi, Cu-katalyzovanými adíciami Grignardových činidiel na Michaelove akceptori sú vhodné na reakcie s imínmi a ich ekvivalentmi.¹ Nedávno sme zistili, že takéto enoláty reagujú aj s aktivovanými alkénmi a karbeniovými iónmi. Reakcie prebiehali dobre s tropyliovým, 1,3-benzoditioliovým, a dianizylmetýliovým iónom.²



Ferrocenyl fosfán-karbenové ligandy katalyzujú domino reakciu pozostávajúcu z konjugovanej adície Grignardových činidiel na nenasýtené laktóny s následnou reakciou s aktivovanými alkénmi.³



Hydrozirkonácia alkénov poskytuje organozirkoničné zlúčeniny, ktoré môžu slúžiť ako nukleofily v Cu-katalyzovaných konjugovaných adíciách. Vznikajúce Zr-enoláty sú menej reaktívne a teda reagujú najmä s elektrofilnejšími činidlami, napríklad alkénmi s dvomi akceptornými skupinami alebo niektorými karbeniovými iónmi.⁴



Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0321-12.

Literatúra:

1. Galeštoková, Z.; Šebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6688-6695.
2. Drusan, M.; Rakovský, E.; Marek, J.; Šebesta, R. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1493-1498.
3. Sorádová, Z.; Máziková, J.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 271-275.
4. Sorádová, Z.; Némethová, I.; Šebesta, R. nepublikované výsledky.

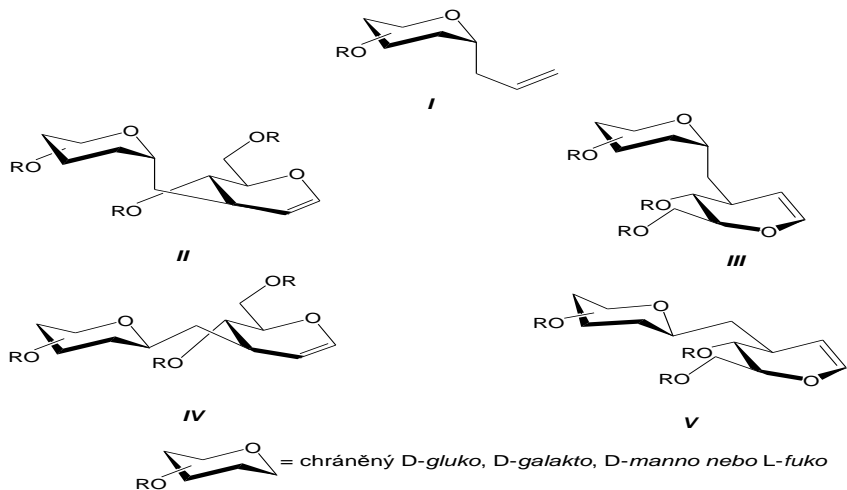
STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA (1→3)-C-DISACHARIDOV

Kniežo Ladislav

Ústav chémie prírodných látok, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze,
Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: ladislav.kniezo@gmail.com

Oligosacharidové časti glykoproteínov umiestnené na povrchu buniek vytvárajú špecifické ligandy, ktoré sú rozpoznávané receptormi z povrchu iných buniek, alebo z povrchu patogénnych mikroorganizmov. Tieto interakcie sú základom komunikácie medzi dvoma bunkami, resp. medzi bunkou a patogénom a uplatňujú sa okrem infekčných a zápalových procesoch napr. aj pri imunitnej odpovedi, alebo metastáze zhubných nádorov. Pri štúdiu týchto procesov môžu zohrať dôležitú úlohu tzv. C-disacharidy, ktoré zachovávajú štruktúrnú informáciu prírodných disacharidov, ale nepodliehajú enzýmovej hydrolyze. Naviac, ich pripojenie napr. na vhodné dendriméry, alebo na vhodné peptidové reťazce môže viesť k príprave terapeuticky využiteľných glykokonjugátov, alebo vakcín, ktoré v porovnaní s prirodzenými sacharidovými epitopmi by mali byť v organizme stabilnejšie, pretože nie sú hydrolyzovateľné všadeprítomnými glykozidázami.

V našom laboratóriu bola vypracovaná stereoselektívna syntéza¹⁻⁵, pomocou ktorej je možné z jedinej východiskovej látky, tzn. z príslušného glykopyranosylpropénu **I** pripraviť ktorýkoľvek zo štyroch diastereoizomérnych 3-C-glykozylovaných glukalov **II** – **V**.



Látky **II** napodobujú α -glykosidovú väzbu a obsahujú D-glukal, zlúčeniny **III** tiež napodobujú α -glykosidovú väzbu, ale obsahujú L-glukal, zatiaľ čo ďalšie dve skupiny zlúčenín **IV** a **V** napodobujú β -glykosidovú väzbu, pričom disacharidy **IV** obsahujú D-glukal a disacharidy **V** obsahujú L-glukal. Ukázalo sa tiež, že v priebehu syntézy sa dá zmeniť konfigurácia na C-4 v glukalovom kruhu, takže sa stali dostupnými aj príslušné štyri diastereoizoméry 3-C-glykozylovaného D-, alebo L-galaktalu. Pripravené zlúčeniny

majú značný syntetický potenciál, pretože reaktivita ich C=C väzby umožňuje pripraviť rozmanité (1→3)-C-disacharidové deriváty, alebo syntetizovať nehydrolyzovateľné epitopy glykoproteínov, resp. glykolipidov s α - alebo β -(1→3)-C-disacharidovou štruktúrou.

V prednáške bude diskutovaná stereoselektivita jednotlivých reakčných stupňov syntézy zlúčenín **II** – **V**.

Literatúra:

1. Štěpánek, P.; Vich, O.; Kniežo, L.; Dvořáková, H.; Vojtišek, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *11*, 1033.
2. Štěpánek, P.; Vich, O.; Werner, L.; Kniežo, L.; Dvořáková, H.; Vojtišek, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, *70*, 1411.
3. Parkan, K.; Vich, O.; Kniežo, L.; Dvořáková, H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2008**, *73*, 690.
4. Parkan, K.; Werner, L.; Lövyová, Z.; Prchalová, E.; Kniežo, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 352.
5. Lövyová, Z.; Parkan, K.; Kniežo, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4967.

NMR V ORGANICKEJ CHÉMII

Liptaj Tibor

*Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie,
Centrálne laboratória FCHPT, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, e-mail: tiber.liptaj@stuba.sk*

História využívania NMR v organickej chémii je prakticky zhodná s históriou Katedry organickej chémie na UPJŠ v Košiciach. Podobne ako organická chémia i NMR zaznamenala za toto obdobie revolučný pokrok. V súčasnosti je NMR pre organických chemikov prakticky každodennou nepostrádateľnou “spoločníčkou”. Aplikácie NMR sú čoraz viac využívané aj v iných oblastiach prírodných vied. Na Slovensku je stále aplikácie NMR sústredené na organickú chémiu a malé organické molekuly.

Po krátkom úvode o histórii NMR bude prednáška zameraná na charakterizáciu súčasného stavu využívania NMR v organickej chémii, charakterizáciu najdôležitejších metodík a nové trendy v tejto aplikačnej oblasti.

Podakovanie: časť prezentovaných výsledkov vznikla vďaka grantu VEGA 1-0770-15

Literatúra:

1. Becker, E.D. *Analytical Chemistry*, **1993**, 65, 295A –35A.

GLYKOZYLNITROMETÁNY – PRÍPRAVA, VLASTNOSTI A VYUŽITIE NA SYNTÉZU GLYKOMIMETÍK

Petruš Ladislav, Petrušová Mária, Pribulová Božena, Smrtičová Hana

*Chemický ústav SAV, Centrum glykomiky, Dúbravská cesta 9, 845 38 Bratislava,
e-mail: ladislav.petrus@savba.sk*

Podrobné preštudovanie kinetiky viedlo k zdokonaleniu termickej metódy prípravy glykozylnitrometánov z východiskových nitroalditolov cielene k prednostnému získaniu ich glykofuranozylových alebo glykopyranozylových anomérov.¹ Zároveň bolo ukázané, že anomérno-tautomérne termodynamické správanie sa glykozylnitrometánov je analogické ako správanie sa aldóz a predstavuje cenný model a inšpiráciu na preštudovanie kompletnej mutarotácie aldóz.

Vzhľadom na to, že pri termickej metóde okrem cieľových glykozylnitrometánov spravidla vzniká aj materská aldóza, vyriešila sa aj ich selektívna izolácia, ktorá je založená na rozlišovaní rôznej kyslosti jednotlivých komponentov reakčnej zmesi (pK_a glykozylnitrometánov $\approx 9,0$; pK_a nitrometánu = 10,2; pK_a aldóz $\approx 12,5$) s použitím silnobázického anionu v OH^- forme a oxidu uhličitého (pK_{a1} kyseliny uhličitej = 6,3).² Nakoniec bolo úspešne vyriešené aj analytické i preparatívne chromatografické rozdelenie všetkých zložiek termických reakčných zmesí ich vodnou elúciou na C_{18} -obrátenej endkapovanej fáze (s trimetylsilylovanými zbytkovými silanolovými skupinami), keď sa pre príslušné deriváty zatiaľ troch prešetrovaných, v prírode najrozšírejších hexóz (D-glukóza, D-galaktóza, D-manóza) zakaždým pozorovalo poradie elúcie jednotlivých zložiek reakčných zmesí: 1. materská aldóza, 2. empirné 1-deoxy-1-nitroalditoly, 3. α -D-hexopyranozylnitrometán, 4. β -D-hexopyranozylnitrometán, 5. β -D-hexofuranozylnitrometán, 6. α -D-hexofuranozylnitrometán, pričom sa vždy dosiahla lepšia ako jednotková rezolúcia každých dvoch po sebe eluovaných zložiek.

Vďaka nášmu novému poznaniu, že 2-O-metylované 1-deoxy-1-nitroalditoly podliehajú bázičky katalyzovanej β -eliminácii podobne ako 3-alkoxykarbonylové zlúčeniny, bola vypracovaná nová, metoxidovo katalyzovaná eliminačno-adičná metóda prípravy glykozylnitrometánov z východiskových per-O-acetylovaných 1-deoxy-1-nitroalditolov.¹ Aj napriek nevyhnutnosti acetylácie východiskových látok, jej nespornou prednosťou v porovnaní s termickou metódou je, že za jej podmienok sa cieľové glykozylnitrometány nemôžu rozkladať na materské aldózy. Ďalšou jej nezanedbateľnou výhodou je, že poskytuje vyššie výťažky kinetických produktov, glykofuranozylnitrometánov.

Vypracované separačné techniky takto umožňujú zabezpečiť akúkoľvek anomérnu konfiguráciu východiskového glykozylnitrometánu na syntézu glykomimetík – neprirodných napodobnenín prírodných sacharidov a glykokonjugátov, ktoré majú vysoký potenciál ovplyvňovať činnosť enzýmov, ktoré katalyzujú transport, viazanie či štruktúrálnu premenu sacharidov, ako aj ovplyvňovať rozpoznávaciu schopnosť lektínov, a tak sa stať predlohami na vývoj nových liečiv na choroby spôsobené tak patogénnymi činiteľmi ako aj endogénnymi poruchami. Počas viac ako tridsaťročnej systematickej práce nášho laboratória sacharidov a glykomimetík bolo vypracovaných niekoľko postupov syntézy takýchto glykomimetík, či to už priamo z príslušného glykozylnitrometánu,³ prípadne po ochránení jeho glykozylových hydroxylových skupín,⁴ alebo až po premene jeho nitrometylovej skupiny na reaktívnejšie funkčné skupiny,^{5,6} či to novými reakciami alebo už známymi postupmi, pričom viaceré z týchto

d'alších, reaktívnejších derivátov ako sú samotné glykozylnitrometány, na toto použitie ešte len čaká (schéma 1).

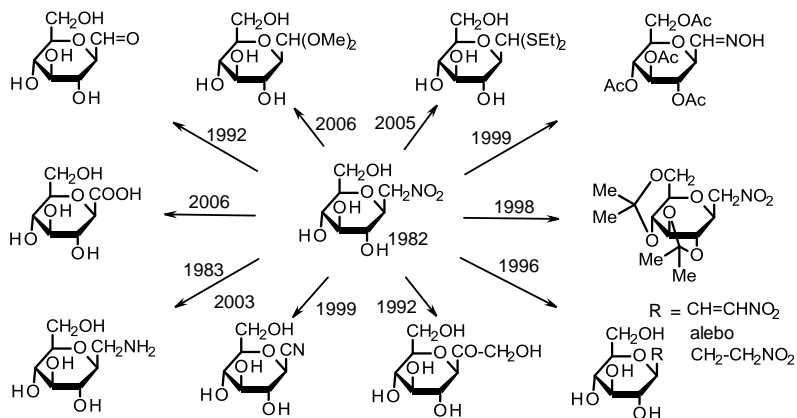


Schéma 1.

Glykozylnitrometány ako domino-reaktívne intermediáty vo svojich izonitroformách sa vyskytujú aj pri kyslo katalyzovanej deacetylácii per-*O*-acetylovaných 1,2-dideoxy-1-nitroald-1-enitolov.⁷ Táto dominová reakcia umožnila pochopiť, prečo glykozylnitrometány a niektoré iné nitroalkylderiváty nepodliehajú Nefovej reakcii vo vodnom prostredí. Taktiež bola využitá aj na prvé exaktné prešetrenie vplyvu substitučnej konfigurácie a jej objemu na väčšinovo preferenčné zatváranie päťčlenných kruhov pred kruhmi šesťčlennými, pričom iba v prípade *lyxo* a *manno* konfigurácie toto neplatí, pretože tvorba päťčlenného kruhu so všetkými substituentami na jednej strane kruhu je významne potlačená už od objemu acetylovej substitúcie hydroxylových skupín, a na jej úkor vznikajúce obidva anomérne šesťčlenné kruhy už prevracajú túto preferenciu v prospech zatvárania šesťčlenných kruhov.

Podakovanie. Príspevok vznikol vďaka podpore grantov VEGA/2/0024/16 a APVV-0484-12.

Literatúra:

1. Vojtech, M.; Petrušová, M.; Valent, I.; Pribulová B.; Petruš, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *346*, 715-721.
2. Petruš, L.; Bystrický, S.; Sticzay, T.; Bílik, V. *Chem. Zvesti* **1982**, *36*, 103-110.
3. Petruš, L.; BeMiller, J. N. *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 197-200.
4. Pham-Huu, D.-P.; Petrušová, M., BeMiller, J. N.; Petruš, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3053-3056.
5. Vojtech, M.; Petrušová, M.; Sláviková, E.; Petruš, L. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 119-123.
6. Petrušová, M.; Smrtičová, H.; Pribulová, B.; Vlčková, S.; Uhliariková, I.; Docsa, T.; Somsák, L.; Petruš, L. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2116-2121.
7. Petrušová, M.; Vojtech, M.; Pribulová, B.; Lattová, E.; Matulová, M.; Poláková, M.; BeMiller, J. N.; Kfěn, V.; Petruš, L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2019-2025.

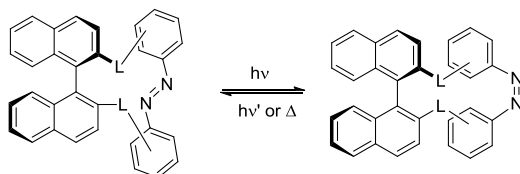
CHIROPTICKÉ AZOBENZÉNOVÉ PREPÍNAČE S BINAFTALÉNOVÝM SKELETOM

Putala Martin, Kicková Anna, Kerner Lukáš, Mišicák Róbert

*Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie,
Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, e-mail: putala@fns.uniba.sk*

Svetlom riadené molekulové stroje sú predmetom záujmu pre ich potenciálnu aplikáciu v oblasti optického spracovania a ukladania dát. Pre fotochrómne prepínače je jednou zo stratégií zabezpečenie nedeštruktívneho čítania informácie využitie chiroptických vlastností.¹ Fotochrómny diaryldiazénový štruktúrny fragment podlieha pri *trans-cis* izomerizácii výraznej zmene geometrie, čo sa dá využiť na konštrukciu chiroptických prepínačov v kombinácii s konformačne senzitivnou chirálnou skupinou. Takou je napríklad binaftalénový skelet, ktorý mení svoje chiroptické charakteristiky v závislosti na dihedrálnom uhle medzi dvoma naftalénovými jednotkami.

Prezentované budú naše výsledky v designe, syntéze a charakterizácii makrocyclických prepínačov, ktoré pozostávajú z fotochrómneho diazenu a chirálneho binaftalénového skeletu, vhodne prepojených mostíkmi. Ich syntéza zahŕňa tandemové Sonogashirove² a Heckove³ reakcie na binaftalénovom skelete. V porovnaní s doteraz publikovanými analogickými prepínačmi s flexibilnejšími propán-1,3-diyldioxy-mostíkmi,⁴ naše deriváty s rigidnejším akrylamidovými³ a močovinovými mostíkmi vykazujú výraznejšiu zmenu intenzity detekčného CD signálu pri prepínaní: až 1:3 pre derivát s akrylamidovými mostíkmi, či dokonca až zmenu znamienka CD signálu pri deriváte s močovinovými mostíkmi.



L: -O-[CH₂]_n-O-, -CH=CH-CO-NH-, -NH-CO-NH-

Literatúra:

1. Feringa, B. L.; Browne W. R. (Eds.), *Molecular Switches*. Vol. 1. WILEY-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2011**.
2. Kasák, P.; Brath, H.; Krascenicsová-Poláková, K.; Kicková, A.; Moldovan N.; Putala, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1139.
3. (a) Kicková, A.; Horváth, B.; Kerner, L.; Putala, M. *Chem. Pap.* **2013**, *66*, 101. (b) Kerner, L.; Kicková, A.; Filo, J.; Kedžuch, S.; Putala, M. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 8588.
4. (a) Kawamoto, M.; Shiga, N.; Takaishi K.; Yamashita, T. *Chem. Commun.* **2010**, 8344. (b) Takaishi, K.; Kawamoto, M.; Tsubaki, K.; Furuyama, T.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1778. (c) Takaishi, K.; Muranaka, A.; Kawamoto, M.; Uchiyama, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7623. (d) Takaishi, K.; Muranaka, A.; Kawamoto, M.; Uchiyama, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 276.

BIODIVERZITA SFINGOIDNÝCH BÁZ A ICH STEREOKONVERGENTNÁ SYNTÉZA

Martinková Miroslava, Stanková Kvetoslava, Jacková Dominika, Fabišíková Milica,
Mezeiová Eva, Gonda Jozef

*Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied,
Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: miroslava.martinkova@upjs.sk*

Sfingolipidy (SLs) reprezentujú zaujímavú skupinu prírodných látok, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu jednak ako stavebné komponenty bunkových membrán, ale rovnako tak zostáva nezastupiteľná ich funkcia ako signalizačných molekúl v bunkových procesoch.¹ Základným štruktúrnym prvkom SLs sú sfingoidné bázy, veľmi často označované ako *long chain bases*.^{1,2} *D-erythro*-Sfingozín **1**^{1,2} (Schéma 1) je najrozšírenejším stavebným komponentom SLs u cicavcov, na druhej strane fytosfingozíny, reprezentované dominantným *D-ribo*-fytosfingozínom **2**, sú bohato zastúpené u rastlín, húb, morských organizmov, kvasiniek, ale rovnako tak boli nájdené aj v tkanivách cicavcov.^{1a,2} Okrem vyššie zmienенých klasických sfingozínov, príroda vytvorila pestrú paletu ďalších minoritných sfingoidných báz, ktoré sú viazané na špecifický druh organizmu.² K takýmto molekulám patria aj sfingolipidy disponujúce cyklickou štruktúrou, označované aj ako anhydrofytosfingozíny, z ktorých pozoruhodným je práve cytotoxický jaspín B (**3**).³ Opomenuté nemôžu zostať ani 1-deoxysfingoidné bázy (**4-8**, Schéma 1), ktorých základným stavebným prvkom je rôzne konfigurovaný vicinálny aminoalkoholový fragment, na ktorý je implementovaný dlhý reťazec s rôznym stupňom funkcionalizácie.²

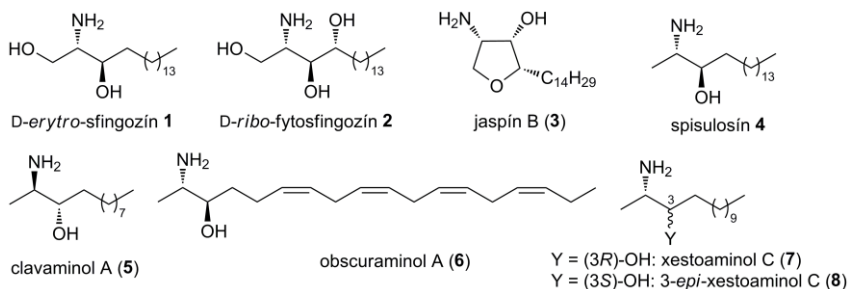


Schéma 1. Príklady prírodných sfingoidných báz.

Pozoruhodný biologický profil² vyššie uvedených deoxysfingoidných báz prepojený s ich jednoduchou, ale originálnou štruktúrou nás priviedol k myšlienke ich stereokonvergentnej prípravy, využívajúcej pritom jednoduché cukorné molekuly ako chirálne templáty. Použitý syntetický prístup spočíval v aplikácii substrátom kontrolovaných [3,3]-heterosigmatropných prešmykov, prostredníctvom ktorých bolo do molekuly implementované nové stereogénne centrum so súčasným kreovaním požadovaného vicinálneho aminoalkoholového motívu. Inkorporovaním alkylového reťazca prostredníctvom Wittigovej reakcie bola vybudovaná základná uhlíková kostra

cieľových molekúl **4**,^{4c} **9**, **10**,^{4a} **11**,^{4a} **12**^{4b} a *ent*-**10**^{4b} (Schéma 2), ktoré boli podrobené testovaniu ich protirakovinovej aktivity v spolupráci s Ústavom farmakológie LF UPJŠ.

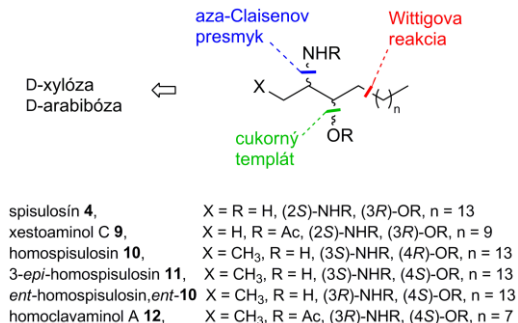


Schéma 2. Syntetický prístup ku deoxysfingoidným bázam.

Tento príspevok vznikol s podporou projektov: VEGA 1/0168/15, VEGA 1/0398/14, APVV-14-0883, VVGS-2014-172 a VVGS-PF-2016-72634.

Literatúra:

1. Wennekes, T.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Boot, R. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8848–8868 práce tam citované.
2. Pruett, S. H.; Bushnev, A.; Hagedorn, K.; Adiga, M.; Haynes, C. A.; Sullards, M. C.; Liotta, D. C. Merrill Jr., A. H. *J. Lipid Res.* **2008**, *49*, 1621–1639 a práce tam citované.
3. Martinková, M.; Gonda, J. *Carbohydr. Res.* **2016**, *423*, 1–42.
4. (a) Stanková, K.; Martinková, M.; Gonda, J., Bago, M.; Pilátová, M.; Gönciová, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1394–1407; (b) Jacková, D.; Martinková, M.; Stanová, K.; Gonda, J.; Pilátová, M.; Gönciová, G. *Carbohydr. Res.* (zaslané to tlaču); (c) Fabišíková, M.; Martinková, M.; Gonda, J.; Pilátová, M.; Gönciová, G. *Tetrahedron: Asymmetry* (zaslané to tlaču).

CENTRUM BIOMEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU – ZÁKLADNÍ VERSUS APLIKOVANÝ VÝZKUM

Kuča Kamil, Sedláček Martin, Soukup Ondřej

*Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové,
Česká republika, e-mail: kamil.kuca@fnhk.cz*

V roce 2011 bylo založena ve Fakultní nemocnici Hradec Králové zcela nová entita – Centrum biomedicínského výzkumu (CBV) – jež dostala za úkol zabývat se základním výzkumem, spolupracovat s klinikami fakultní nemocnice, které představují velký vědecký potenciál. Dílčím úkolem bylo napojení na aplikovaný výzkum a edukační aktivity. Charakteristický je také spolupráce se soukromým sektorem. Personální obsazení tvořili mladí perspektivní vědci z vybraných institucí z Hradce Králové. Po pěti letech, v roce 2016, je CBV významným vědeckým centrem královéhradeckého kraje, jež generuje při institucionálně financovaném FTE=5 ročně více než 40 IF publikací, získává ročně několik projektů od národních grantových agentur a spolupracuje s několika privátními partnery.

V rámci tohoto příspěvku bude představeno CBV jak po odborné stránce (směry výzkumu, metodologie) tak po personální i ekonomické. Cílem je poukázat na to, že lze vybudovat „od spodu na zelené louce“ centrum, které dokáže generovat excelentní výsledky, aniž jsou k danému využívány vysoké eurodotace, které se nejeví jakožto systémové řešení.

NOVÉ AKRIDÍNY AKO DNA-INTERKALÁTORY A ANTITUMOROVÉ LÁTKY

Imrich Ján

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie, Laboratórium NMR, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: jan.imrich@upjs.sk

Akridíny sa dlho využívajú ako fluorofóry a antibakteriálne látky schopné interkalácie do DNA a kvadrupelexov, čo im dáva tiež antitumorové vlastnosti. Reaktivita centrálného kruhu umožňuje spirocyklizácie v polohe 9. Nasýtenie akridínu poskytlo zasa 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridín (takrín), prvé komerčné liečivo Alzheimerovej choroby. Aktivita akridínov podnietila náš záujem o skúmanie reakcií 9-akridínizotiokyanátu, 9-aminometylakridínu, 9-izotiokyanáto-1,2,3,4-tetrahydro-akridínu, proflavínu, 9(4)-akridinylalkénov a akrid-9-ón-4-karbohydrazidov. Preukázali sme výraznú tendenciu akridínového dusíka akceptovať protón a vytvárať 9,10-dihydroakridínové subštruktúry, v rámci ktorých sme pripravili viaceré nové typy spiro(poly)cyklov ako sú spiro[dihydroakridín-tiazolíny, -tiazolidíny, -triazolidíny, -isoxazolíny a imidazolín(ti)óny]. Použitie bifunkčných elektrofilných haloesterov a halokyanidov poskytlo nové kombinované 9-substituované heterocykly, ako napr. akridín-tiazolidinóny, -imidazolínóny, -oxadiazoly a -1,3-tiazíny. NMR parametre akridín-9(4)-ylalkénov umožnili predikovať regioselektivitu ich 1,3-dipolárnych cykloadícií s nitriloxidmi. Nové deriváty proflavínu, 3,6-bis-močoviny, bis-tiomočoviny, bis-guanidíny, bis-tiazolidinóny a bis-imidazolínóny sa vyznačovali výraznou cytotoxicitou korelujúcou s dĺžkou alkylov. Bifunkčné inhibítory z 9-ITK-1,2,3,4-tetrahydroakridínu a cyklických aminov mali rádovo vyššiu anticholinesterázovú aktivitou oproti monoanalógom. Tiosemikarbazidy akridínu a konjugáty akridínov s izotiokyanátmi sacharidov vykazovali aj významnú antiagregačnú a depolymerizačnú aktivitu voči amyloidným plakom, aktívnym v patogenéze neurodegeneratívnych chorôb. Uvedené výsledky sú sľubné pri hľadaní nových perspektívnych farmakofórov.

Literatúra:

1. Janovec, L.; Kožurková, M.; Sabolová, D.; Ungvarský, J.; Paulíková, H.; Plšíková, J.; Vantová, Z.; Imrich, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1790–1801.
2. Vilková, M.; Prokaiová, M.; Imrich, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 944–961.
3. Ungvarská Maľučká, L.; Vilková, M.; Kožíšek, J.; Imrich, J. *Magn. Reson. Chem.* **2016**, 17–27.

MOLEKULOVÉ ZNAČKY POUŽITÉ PRE ŠTÚDIUM A APLIKÁCIE PROTEÍNOV

Walko Martin

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: martin.walko@upjs.sk

Štúdium biomolekulú už dávno nie je výsadou biochémie. Limitácia obmedzeným počtom bočných reťazcov aminokyselín u proteínov sa dá jednoducho odstrániť ich substitúciou organickými molekulami – molekulovými značkami. Takéto rozšírenie repertoáru funkčných skupín v proteínoch je možné využiť nie len pre efektívnejšie štúdium ich štruktúry a funkcie, ale aj pre ich praktické využitie.

V prednáške bude predstavených niekoľko nových molekulových značiek (Schéma 1.), ktoré sme cieľene nasyntetizovali za účelom štúdia procesu otvárania iónového kanálika pomocou fluorescenčnej spektroskopie a EPR¹, ako aj značiek ktoré sme pripravili za účelom cieľeného otvárania tohto kanálika. Jednu z týchto značiek sme využili ako súčasť “drug-delivery” systému cieľeného na tumory a úspešne otestovali na zvieracom modeli².

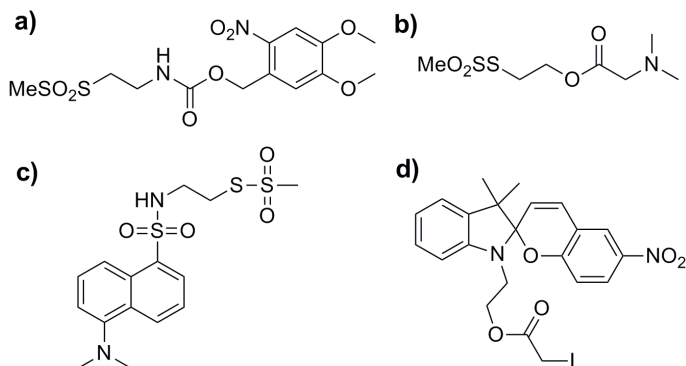


Schéma 1. Príklady molekulových značiek s rôznymi funkciami: a) citlivá na svetlo, b) citlivá na zmenu pH, c) citlivá na polaritu prostredia, d) svetlom prepinateľná

Literatúra:

1. Yilmaz, D.; Dimitrova, A. I.; Walko, M.; Kocer, A. Study of light-induced MscL gating by EPR spectroscopy. *Eur. Biophys. J.*, **2015**, *44*, 557-565.
2. Pacheco-Torres, J.; Mukherjee, N.; Walko, M.; López-Larrubia, P.; Ballesteros, P.; Cerdan, S.; Kocer, A. Image guided drug release from pH-sensitive Ion channel-functionalized stealth liposomes into an in vivo glioblastoma model. *Nanomedicine*, **2015**, *11*, 1345-1354.

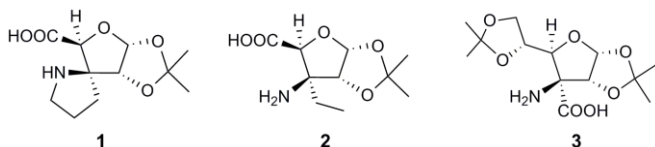
NOVÉ CHIRÁLNE α - A β -AMINOKYSELINY AKO ORGANOKATALYZÁTORY V ASYMETRICKÝCH ALDOLOVÝCH REAKCIÁCH

Tvrdonová Monika, Gonda Jozef

*Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied,
Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: monika.tvrdonova@upjs.sk*

V súčasnosti reakcie katalyzované malými organickými molekulami predstavujú jednu z najelegantnejších metód používaných v enantioselektívnej syntéze. Od objavenia vynikajúcej organokatalytickej aktivity (*S*)-prolínu pri intramolekulovej aldolovej cyklizácii¹ sa táto jednoduchá aminokyselina stala modelom pri konštrukcii nových potenciálnych organokatalyzátorov. Vďaka svojej štruktúre aminokyseliny fungujú ako bifunkčné organokatalyzátory a ukázali sa byť veľmi efektívne pri rôznych typoch asymetrických reakcií. Prírodné aj synteticky pripravené α - alebo β -aminokyseliny vykazujú vysokú efektivitu a enantioselektivitu hlavne v intra- a intermolekulových aldolových reakciách.²

Naša práca sa zaoberá stereoselektívnou syntézou neštandardných aminokyselín, konformačne obmedzenej spiro β -aminokyseliny **1**, jej vetveného analógu **2** a taktiež α -aminokyseliny **3** (Obrázok 1). Konfigurácia amino zoskupenia týchto zlúčenín v polohe C-3 bola vybudovaná pomocou [3,3]-sigmatropného aza-Claisenovho prešmyku alyltiokyanátov pripravených z D-glukózy.³ Pripravené látky boli použité ako organokatalyzátory v intramolekulovej aldolovej cyklizácii 5- a 6- článkových triketónov (Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reakcia), a bola komplexne preštudovaná ich organokatalytická aktivita za konvenčných aj mikrovlnových podmienok.



Obrázok 1.

Táto práca vznikla s finančnou podporou grantov VEGA 1/0398/14, VEGA 1/0568/12 a APVV-14-0883.

Literatúra:

1. (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, **1971**; (b) Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
2. Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3190-3200.
3. Gonda, J., Martinková, M., Raschmanová, J., Balentová, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1875-1882.

SPIROCYKLIZAČNÉ REAKCIE A ANTIPROLIFERAČNÁ AKTIVITA INDOLOVÉHO FYTOALEXÍNU BRASINÍNU A JEHO DERIVÁTOV

Budovská Mariana

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied,
Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: mariana.budovska@upjs.sk

Spiroindolínové fytoalexíny, biosyntetizované a akumulované v rastlinách čeľade *Kapustovité (Brassicaceae)* ako reakcia na biotický alebo abiotický stres, reprezentujú štruktúrne pozoruhodnú skupinu rastlinných substancií s antimikrobiálnou, protirakovinovou a antitrypanozomálnou aktivitou.¹⁻³

Na prípravu racemátov spirozlučenín **2a** a **2b** bola vypracovaná brómom indukovaná spirocyklizácia 1-metoxy- a 1-Boc-brasinínu (**1a**, **1b**, X = SCH₃) s vodou alebo metanolom ako nukleofilom.⁴ Brómcyklizáciou brasinínu (**1c**, X = SCH₃) a jeho 1-metylderivátu **1d** v prítomnosti vody vznikajú rozkladné produkty, avšak v zmesi dioxán-metanol dochádza k transformácii na racemát spirobrasinínu (**3c**, X = SCH₃) a 1-metylspirobrasinínu (**3d**, X = SCH₃).

Spiroindolínové zlúčeniny **2a** a **2b** možno pripraviť aj cyklizáciou 1-metoxy- a 1-Boc-brasinínu a ich derivátov **1a** a **1b** použitím paládiového katalyzátora PdCl₂(CH₃CN)₂ v DMSO pri 80°C v prítomnosti vody alebo metanolu. Spirocyklizáciou brasinínu (**1c**, X = SCH₃) a jeho 1-metylderivátu **1d** účinkom PdCl₂(CH₃CN)₂ sa získa spirobrasinín (**3c**, X = SCH₃) a 1-metylspirobrasinín (**3d**, X = SCH₃).

Oxidácia spirocyklizácia brasinínov a ich derivátov **1a-1e** s CrO₃ alebo PCC poskytuje deriváty (±)-spirobrasinínu **3a-3e**.

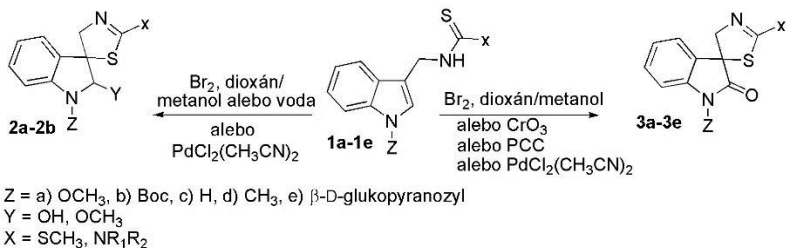


Schéma 1.

Táto práca vznikla za podpory VEGA grantu 1/0954/12 a VEGA 1/0322/14.

Literatúra:

1. Pedras, M. S. C.; Yaya, E. E.; Glawischnig, E. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1381–1405.
2. Kello, M.; Drutovič, D.; Chripková, M.; Pilátová, M.; Budovská, M.; Kulíková, L.; Urdzik, P.; Mojžiš, J. *Molecules* **2014**, *19*, 10877–10897.
3. Mezencev, R.; Galizzi, M.; Kutschy, P.; Docampo, R. *Exp. Parasitol.* **2009**, *122*, 66–69.
4. Kutschy, P.; Suchý, M.; Monde, K.; Harada, N.; Marušková, R.; Čurillová, Z.; Dzurilla, M.; Miklošová, M.; Mezencev, R.; Mojžiš, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9489–9492.

SYNTÉZA A BIOLOGICKÁ ÚČINNOSŤ NOVÝCH TAKRIN/AKRIDÍN-KUMARÍNOVÝCH LIGANDOV

Hamuláková Slávka

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied,
Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: slavka.hamulakova@upjs.sk

Takrin je prvý acetylcholinesterázový inhibítor, ktorý bol klinicky používaný na liečbu Alzheimerovej choroby (AD).¹ Inhibítory cholinesteráz (ChEIs) sú súčasťou terapie AD, vďaka ich mechanizmu účinku dochádza k zlepšeniu cholinergnej transmisie v mozgu, ktorá je u pacientov s AD znížená. Hlavným cieľom našej práce bola syntéza nových bis-takrinových ligandov (A),^{2,3} takrin-akridínových heterodimérov (B)² a takrin-kumarínových heterodimérov (C)⁴ ako potenciálnych anti-AD liečiv. Pripravené ligandy vykazovali inhibičnú účinnosť voči acetylcholinesteráze (AChE) a butyrylcholinesteráze (BChE) s hodnotami IC₅₀ v nanomolárnych koncentráciách.

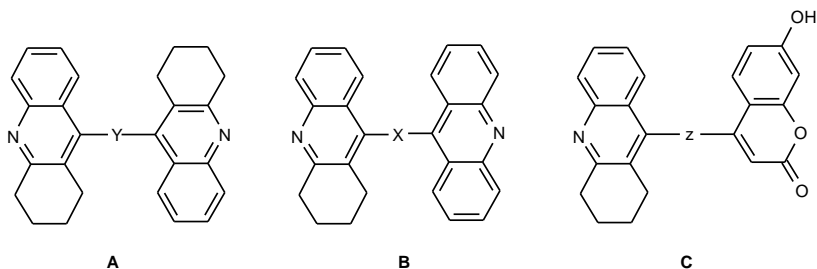


Schéma 1.

Podakovanie: Slovenskej Grantovej Agentúre VEGA (1/0672/11, 1/0179/11 a 1/0001/13), Štátnemu NMR Programu (grant 2003SP200280203), Českej Grantovej Agentúre (grant P303/11/1907) a Postgraduálnemu projektu Fakultnej nemocnice Hradec Králové (No. CZ.1.07/2.3.00/30.0044).

Literatúra:

- Giacobini, E. *Neurochem. Int.* **1998**, 32, 413-419.
- Hamulakova, S.; Imrich, J.; Janovec, L.; Kristian, P.; Danihel, I.; Holas, O.; Pohanka, M.; Böhm, S.; Kozurkova, M.; Kuca, K.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, 70, 435-439.
- Hamulakova, S.; Janovec, L.; Hrabínova, M.; Kristian, P.; Kuca, K.; Banasova, M.; Imrich, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 23-31.
- Hamulakova, S.; Janovec, L.; Hrabínova, M.; Spilovska, K.; Korabecny, J.; Kristian, P.; Kuca, K.; Imrich, J. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7073-7084.

SYNTÉZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA AKRIDIN-3,6-DIYL IMIDAZOLIDINÓNOV

Janovec Ladislav

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied,
Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: ladislav.janovec@upjs.sk

Akridínové zlúčeniny tvoria známu skupinu heterocyklických zlúčenín. Zohrávajú veľmi dôležitú úlohu v biomedicínskom výskume. Deriváty akridínu sa vyznačujú rozsiahlou biologickou účinnosťou, disponujú antimikrobiálnymi, antitumorovými, antivirálnymi, antiprotozoálnymi, antineoplastickými, antimalarickými, antiseptickými, protizápalovými a analgetickými účinkami. Bolo preukázané že práve poloha a povaha bočných substituentov na akridínovom skelete má významný vplyv na ich biologickú aktivitu.

V rámci nášho výskumu zameraného na cieľnú modifikáciu akridínového heterocyklu boli pripravené nové deriváty akridínu nesúce dva symetrické imidazolidinónové kruhy. Následne bola študovaná ich interakcia s ctDNA ako aj antiproliferatívna aktivita na vybraných bunkových liniách. Interakcie s ctDNA boli skúmané pomocou UV-VIS, fluorescencie a CD spektroskopie. Väzbové konštanty (K) boli stanovené v rozmedzí 1.9×10^5 až $7.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Na základe elektroforézy bolo preukázané, že ligandy majú schopnosť inhibovať topoizomerázu I, aj keď iba tie s dlhšími alkylovými reťazcami boli schopné preniknúť do membrány rakovinej bunky a účinne potláčať bunkovú proliferáciu. Najvyššia cytotoxická aktivita bolo zistená pre 3,6-bis((1-n-hexyl-5-oxo-imidazolidin-2-yliden)imino)akridín s $\text{IC}_{50} = 2.12 \text{ uM}$ (HL 60) a 5.28 uM (L1210), po 72 h inkubácie. MD a SASAs výpočty predpokladajú, že pokles K je v dôsledku negatívnej entropickej zmeny v priebehu interakcie ligand - DNA.¹

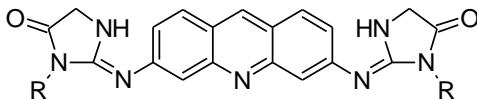


Schéma 1.

Táto prednáška vznikla vďaka finančnej podpore Slovenskej grantovej agentúry VEGA (1/0053/08, 1/0476/08, 1/0097/10, 1/0001/13), Vnútorneho vedeckého grantového systému VVGS (7/09-10) a Štátneho NMR Programu (grant No. 2003SP200280203).

Literatúra:

1. Janovec, L.; Kožurková, M.; Sabolová, D.; Ungvarský, J.; Pauliková, H.; Plšíková, J.; Vantová, Z.; Imrich, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1790-1801.

VYUŽITIE MULTIJADROVEJ NMR NA STANOVENIE ŠTRUKTÚRY NOVÝCH AKRIDÍNÓVÝCH DERIVÁTOV

Bečka Michal, Vilková Mária, Imrich Ján

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied,
Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 041 67 Košice, e-mail: maria.vilkova@upjs.sk

V návaznosti na náš predchádzajúci výskum¹ v oblasti akridínových derivátov, zamerali sme sa na syntézu nových tio- a semikarbazónov a tiazolidinónov. Tio- a semikarbazóny obsahujú hydrazónový fragment N=N=C, ktorý je zodpovedný za ich zaujímavé fyzikálne, chemické a biologické vlastnosti. Vďaka ich schopnosti reagovať s elektrofilnými a nukleofilnými činidlami, sú využívané hlavne pri syntéze heterocyklických zlúčenín.²

V tejto práci sme študovali syntézu akridín-tiosemikarbazónov **1**, ako aj ich reakcie s bifunkčnými činidlami za vzniku príslušných tiazolidinónov **2**, **3**. Pozorovali sme, že podobne ako pri reakciách študovaných v minulosti,³ aj v tomto prípade dochádza k spirocyklizácii tiosemikarbazónov **1**. Po státi tiazolidinónov **2**, **3** v roztoku DMSO-d₆ sme pozorovali vznik izoméneho produktu.

Ďalej sme sa zaoberali prípravou acetohydrazidov **4** a ich reakciami s akridín-9-karbaldehydom, resp. aromatickými aldehydmi. Aj tu sa prejavila vysoká tendencia akridínového uhlíka C-9 k spirocyklizácii v prítomnosti iného nukleofilného atómu a pozorovali sme vznik nových spiroderivátov **5**.

Štruktúry novo syntetizovaných derivátov ako aj ich izomérov boli stanovené pomocou multijadrovej NMR spektroskopie.

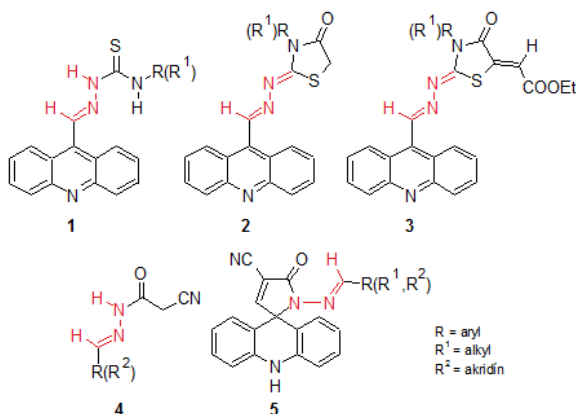


Schéma 1.

Literatúra:

1. a) Imrich, J.; Sabolová, D.; Vilková, M.; Kudláčová, J. *J. Chem. Sci.* **2016**, *2*, 269–277. b) Salem, O. M.; Vilková, M. et al. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *86*, 699–700.
2. Belskaya, N. P.; Dehaen, W. Bakulev, V. A. *Arkivoc* **2010**, *i*, 375–332.
3. Vilková, M.; Prokaiová, M.; Imrich, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 944–961.

Zoznam účastníkov:

Prof. Ing. Tibor Gracza, DrSc.

Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Ústav organickej chémie, katalýzy a petrochémie, Oddelenie organickej chémie, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, e-mail: tibor.gracza@stuba.sk

Prof. Ing. Kamil Kuča, PhD.

Centrum biomedicínskeho výskumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika, e-mail: kamil.kuca@fnhk.cz

Prof. Mgr. Radovan Šebesta, DrSc.

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie, Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, e-mail: radovan.sebesta@fns.uniba.sk

Prof. RNDr. Štefan Toma, DrSc.

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie, Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, e-mail: toma@fns.uniba.sk

Doc. Ing. Ladislav Kniežo, CSc.

Ústav chémie prírodných látok, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: ladislav.kniezo@gmail.com

Doc. Ing. Tibor Liptaj, PhD.

Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Centrálné laboratória FCHPT, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, e-mail: tibor.liptaj@stuba.sk

Doc. Ing. Ladislav Petruš, DrSc.

Chemický ústav SAV, Centrum glykomiky, Dúbravská cesta 9, 845 38 Bratislava, e-mail: ladislav.petrus@savba.sk

Doc. RNDr. Martin Putala, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, e-mail: putala@fns.uniba.sk

Prof. RNDr. Jozef Gonda, DrSc.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: jozef.gonda@upjs.sk

Prof. Ing. Pavol Kristian, DrSc.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: pavol.kristian@upjs.sk

Doc. RNDr. Ján Imrich, CSc.

Katedra organickej chémie, Laboratórium NMR spektroskopie, PF UPJŠ, e-mail: jan.imrich@upjs.sk

Doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: miroslava.martinkova@upjs.sk

RNDr. Mariana Budovská, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: mariana.budovska@upjs.sk

RNDr. Slávka Hamuláková, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: slavka.hamulakova@upjs.sk

RNDr. Ladislav Janovec, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: ladislav.janovec@upjs.sk

RNDr. Zuzana Kudličková, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: zuzana.kudlickova@upjs.sk

RNDr. Kvetoslava Stanková, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: kvetoslava.stankova@upjs.sk

RNDr. Monika Tvrdoňová, PhD

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: monika.tvrdonova@upjs.sk

RNDr. Mária Vilková, PhD.

*Katedra organickej chémie, Laboratórium NMR spektroskopie, PF UPJŠ,
e-mail: maria.vilkova@upjs.sk*

RNDr. Martin Walko, PhD.

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: martin.walko@upjs.sk

Ing. Tatiana Bušová

*Katedra organickej chémie, Laboratórium NMR spektroskopie, PF UPJŠ,
e-mail: tatiana.busova@upjs.sk*

Mgr. Michal Bečka

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: michal.becka@gmail.com

Mgr. Miroslava Čonková

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: miroslava.con@gmail.com

RNDr. Ján Elečko

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: jan.elecko@upjs.sk

Mgr. Martin Fabián

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: martin.fabian@student.upjs.sk

Mgr. Milica Fabišíková

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: milicafabisikova@gmail.com

RNDr. Dominika Jacková

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: dominika.jackova@gmail.com

RNDr. Patrik Olekšák

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: oleksak.patrik@gmail.com

RNDr. Miroslav Psotka

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: miroslav.psotka@gmail.com

Mgr. Michael Široký

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ, e-mail: siroky.michael@gmail.com

RNDr. Margaréta Takácsová

*Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, PF UPJŠ,
e-mail: margareta.takacsova@gmail.com*

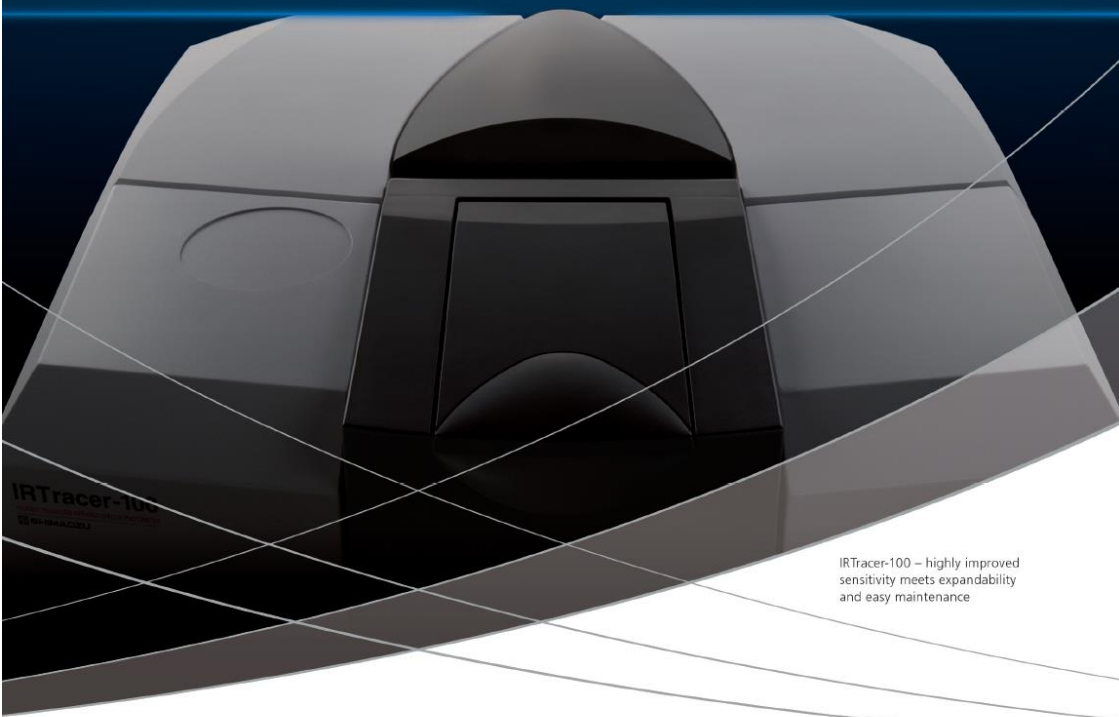
bývalí zamestnanci KOCH:

doc. RNDr. Oľga Hritzová, CSc.

RNDr. Ivan Danihel, CSc.

RNDr. Dušan Koščík, CSc.

RNDr. Marcel Török, PhD.



IRTracer-100 – highly improved sensitivity meets expandability and easy maintenance

It's a matter of specs

The new IRTracer-100 provides quick and easy analysis in a variety of fields. This FTIR spectrophotometer for near, mid and far infrared range is perfect for pharmaceutical, chemical, food and environmental applications as well as for microanalysis (crime, forensics). The IRTracer-100 monitors high speed reactions within a second.

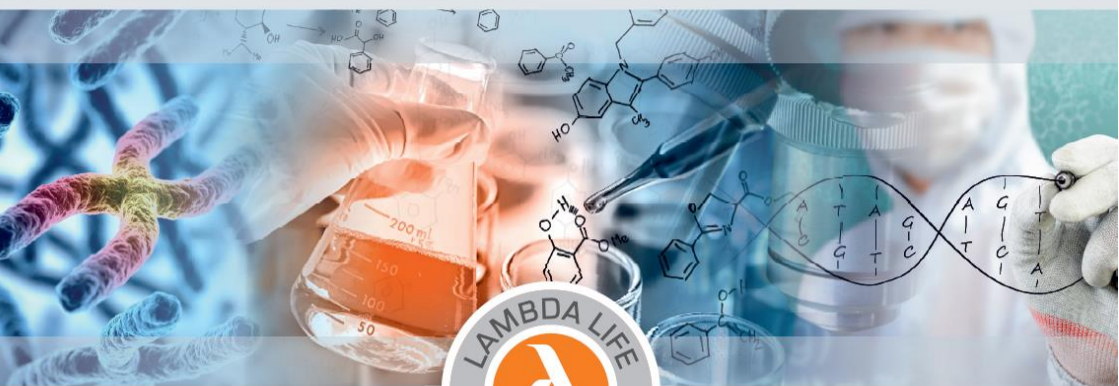
- **Outstanding sensitivity**
quickly and easily obtains high quality data
- **High-speed scanning**
of 20 spectra in a second in rapid scan mode
- **Expandability**
through software and hardware options
- **LabSolutions IR software**
unifies data handling with other laboratory hardware, e.g. LC and GC from Shimadzu
- **High performance library and search software**
containing 12,000 spectra and a unique contaminant search program

The new Shimadzu IRTracer-100

New Levels of Performance and Quality Created by Excellent Sensitivity, Speed and Resolution



 LAMBDA LIFE



LIFE SCIENCE REAGENCIE

ANALYTICKÁ CHÉMIA A CHROMATOGRAFICKÉ SYSTÉMY

LIFE SCIENCE PRÍSTROJE

ZÁKLADNÉ LABORÁTORNE PRÍSTROJE

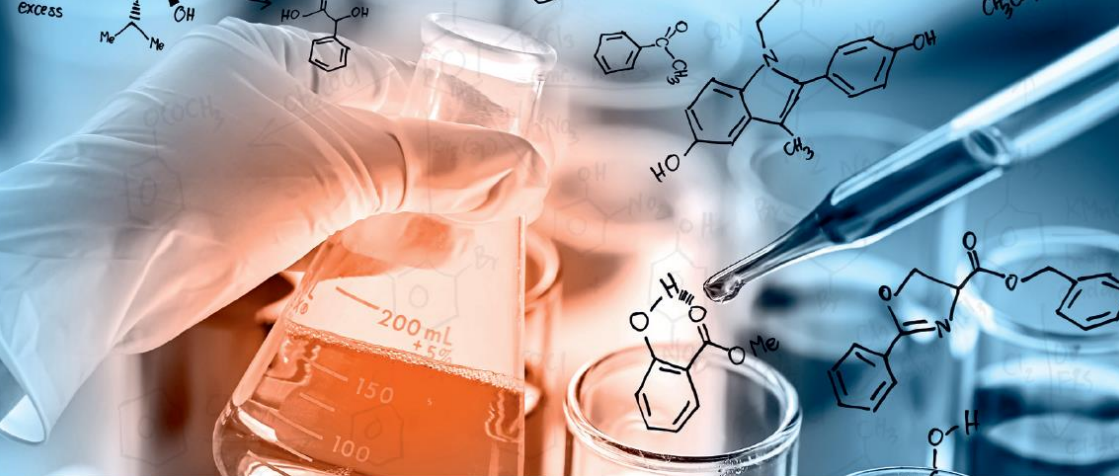
FILTRAČNÉ SYSTÉMY

LABORÁTORNA CHÉMIA

LABORÁTORNE POMÔCKY A SPOTREBNÝ MATERIÁL

UŽ 25 ROKOV PARTNEROM VAŠICH LABORATÓRIÍ

www.lambda.sk



Agilent Technologies

Authorized Distributor

Lambda Life a.s. je od roku 2015 autorizovaným distribútorom produktov spoločnosti **Agilent Technologies** a ich originálneho spotrebného materiálu a náhradných dielov (**GC kolóny, HPLC kolóny, UHPLC kolóny, rôzny spotrebný materiál pre chromatografiu**). Do Vašej pozornosti dávame aktuálnu akciovú ponuku na nasledujúce produkty:

Akciové ceny na vybrané produkty

Agilent Technologies

Zľava až do 33 %

25% ZĽAVA na GC Ultra Inert kolóny a spotrebný materiál;

33% ZĽAVA na Poroshel kolóny a A-line rýchlospojky;

25% ZĽAVA na materiál na **predprípravu vzoriek** EMR-Lipid + kolóny;

Pre viac informácií o produktoch Agilent Technologies kontaktujte, prosím, Ing. Michala Magalu na +421 903 417 601 alebo magala.michal@lambda.sk.

Honeywell

Authorized Distributor


Lambda Life a.s. je od roku 2016 autorizovaným distribútorom produktov spoločnosti **Honeywell**, ktorá rozširuje svoje portfólio o mnohé výrobky dnes známe z distribúcie spoločnosti **Sigma-Aldrich** (úplná akvizícia vybraných produktov).

Portfólio Honeywell v oblasti chémie zahŕňa takmer **12 000 rôznych produktov** a tvorí ho **šesť produktových skupín**:

- Reagencie značky **Fluka**® vhodné pre biomedicínsky výskum a iné chemické a farmaceutické aplikácie*;
- **Hydranal**® - reagencie určené pre **Karl Fischer titrácie** na stanovenie obsahu vody v kvapalných a pevných látkach*;
- **Chromasolv**® - vysokočisté rozpúšťadlá ideálne pre **chromatografiu***;
- **Riedel-de Haën**® - vysoko kvalitné chemikálie vhodné pre **farmaceutickú produkciu** a biomedicínsky výskum;
- **Burdick & Jackson**® - vysoko kvalitné rozpúšťadlá, reagencie a chromatografické produkty vhodné do všetkých laboratórií;
- Pôvodné **Sigma-Aldrich**® rozpúšťadlá a anorganické chemikálie;

*Do decembra 2016 dostupné aj cez Sigma Aldrich;

 LAMBDA LIFE

 Lambda Life a.s.
Levočská 3
851 01 Bratislava 5

 Tel.: 02 / 4488 0160
info@lambda.sk
www.lambda.sk

LIFE SCIENCE • PRÍSTROJE • CHÉMIA



AMEDIS spol. s r.o. je **25-ročná** tradícia v oblasti predaja a servisu laboratórnej a zdravotníckej techniky,

d'akujeme za spoluprácu!

Zastúpenie, dovoz, inštalácia, zaškolenie, záručný a pozáručný servis:



hmotnostné spektrometre SCIEX Triple QUAD, QTRAP, TripleTOF, Q-TOF a TOF/TOF
kapilárna elektroforéza SCIEX pre chemické, farmaceutické a genetické analýzy



GC/MS systémy na báze jedn. kvadrupólu SCION SQ
plynový chromatograf SCION 456-GC
kapilárne a náplňové GC kolóny



vysoko rozlišovacia ICP-MS
prvková a izotopová hmotnostná spektrometria-Attom
hmotnostná spektrometria stabilných izotopov



ICP-MS spektrometre PlasmaQuant MS a
PlasmaQuant MS Elite



laboratórne mikrovlnné systémy:
-mineralizácia tlaková – MARS 6, otvorená mineralizácia, extrakcia,
proteínová hydrolyza, kjeldahlizácia,
stanovenie vlhkosti a sušiny,
NMR bezkalibračné stanovenie tukov,
mikrovlnná organická syntéza, syntéza peptidov



prístroje a imunoafinit. kolónky na stanovenie mycotoxínov
plne automatizovaná GPC a SPE
automat. príprava vzoriek na stan. dioxínov a PCB – DEXTech
zariadenia na post-kolónovú derivatizáciu firmy Pickering



nížkotlaková LC, Flash chromatografia - CombiFlash
zberače frakcií
vysokotlakové lineárne čerpadlá



líder v X-ray fluorescenčnej analýze
stolné XRF - spektrometre X-Supreme8000,
Lab – X3500



disolučné systémy pre testovanie tablet – DT 820
fyzikálne testery tablet



Ramanove spektrometre – Inspector 500
jedinečné spektrometre, nepoužívajú optické vlákna,
patentom chránená optická účinnosť bez použitia laserových lúčov,
ktoré by mohli poškodiť vzorku



analýzatory celkového organického uhlíka -
Aurora TOC Analyzer
prietokové analýzatory - Flow Solution FS 3700
analýzator Purge-and-Trap s autosamplérom



UV- VIS a VIS spektrofotometre pre laboratória - SQ 4802
mikroskopy, centrifúgy



prenosný GC/MS systém INFICON HAPSITE ER na detekciu,
identifikáciu a kvantifikáciu chemických látok
prenosné mikro-GC systémy na analýzu plynov
INFICON 3000 Micro GC
kontinuálny monitorovací systém INFICON 5000 CMS



široká ponuka spotrebného materiálu pre kvapalinovú a plynovú
chromatografiu



výbojky pre AAS Varian, GBC, Unicam, Perkin-Elmer, Shimadzu,
Zeiss



autorizovaná podpora prístrojovej techniky Thermo SCIENTIFIC -
dodávka náhradných dielov a spotrebného materiálu pre iónovú
a kvapalinovú chromatografiu



autorizovaný servis prístrojovej techniky Varian
dodávka náhradných dielov a spotrebného materiálu

AMEDIS spol. s r.o. je držiteľom certifikátov ISO 9001:2014,
ISO 14001:2009, OHSAS 18001:2007.



IČO: 00 612 758
DIČ: 2020395432
IČ pre DPH: SK2020395432

Kancelária BRATISLAVA
Kamenárska 7, 821 04 Bratislava
tel. 02-43414351, fax 02-43634052
e-mail: amedis.ba@amedis.sk



BioTech s.r.o.
Tel.: +421 2 54 77 44 88
biotech@biotech.sk

Complex solution for your research

Cell-Confidence

Think Possible

 BioTek

Cytation5

Cell-Imaging
Multi-Mode Reader



BioSpa8

Automated Incubator



EL406

Microplate Washer



incubate ■ wash ■ dispense ■ read ■ image

Your
antibodies
order on





www.BioTech.sk

Mikrochem spol. s r. o.
Za dráhou 33, P. O. BOX 109
902 01 Pezínok, Slovakia
tel.: +421 33/ 690 56 11
fax: +421 33/ 690 56 00
e-mail: mikrochem@mikrochem.sk

Mikrochem Trade spol. s r. o.
Za dráhou 33
902 01 Pezínok, Slovakia
tel.: +421 33/ 690 56 11
fax: +421 33/ 690 56 00
e-mail: mikrochemtrade@mikrochem.sk



Vytvorte si s nami väzbu

mikrochem[®]
trade

NAŠA PONUKA:

MIKROCHEM TRADE spol. s r.o.

- chemické produkty v rôznych kvalitách a baleniach pre laboratórnu činnosť (od mikromnožstiev)
- chemické produkty pre priemyslennú výrobu (1000L kontajnery/big bagy)
- aktívne farmaceutické substancie (API)
- liečivá a lieky
- produkty firmy Acros Organics
- suroviny a produkty v potravinárskej kvalite
- laboratórne sklo, pomôcky, základné meracie zariadenia, laboratórny nábytok

MIKROCHEM spol. s r.o.

- výroba vzácných cukrov
- výroba derivátov pre farmaceutické účely na objednávku
- zákazkové syntézy
- finalizačné lieky
- výrobná činnosť v oblasti priemyselnych a technických chemikálií (destilácie, rektifikácie rozpúšťadiel)

PREČO MIKROCHEM?

Schopnosť reagovať na špecifické požiadavky zákazníkov

- vlastné výrobné priestory
- vlastná vstupná a výstupná kontrola
- možnosť chemickej úpravy parametrov
- úsek finalizácie a expedície, vlastné sklady
- doprava vlastnými vozidlami (ADF)

O FIRME:

- 22.11.1990 vznik firmy Mikrochem spol. s r.o. v prenajatých priestoroch podniku Iatrochem
- v marci 1997 po náročnej prestavbe odkupného areálu a montáži technologických liniek sa spoločnosť presťahovala do vlastných priestorov v Pezínku
- 1.1.2011 sa obchodné aktivity spoločnosti Mikrochem spol. s r.o. v zámere zvýšenia kvality a dostupnosti služieb našim klientom preniesli na spoločnosť Mikrochem Trade, spol. s r.o.



Dátum vzniku firmy:
22.11.1990

Aktivita:
vzrobná a obchodná činnosť
v oblasti chemického priemyslu

Registrácia firmy:
OF OS Bratislava 1,
Oddiel: Sro, vložka č.618/B

IČO: 00604 496
IČ DPH: SK2020351167



Certifikát: Riadenie kvality ISO 9001:2000

OTVÁRACIE HODINY

Pondelok - Štvrtok:
7.30 - 11.30 / 12.00 - 16.30

Piatok:
7.30 - 11.30 / 12.00 - 13.00

Certifikáty SVP:

- Povolenie na výrobu liekov
- Certifikát o dodržiavaní správnej výrobnéj praxe výrobcom
- Povolenie na zaobchádzanie s omamnými a psychotropnými látkami
- Certifikát výrobu účinných látok
- Povolenie na výrobu veterinárnych liečivých prípravkov a API



amiplus > EKONOMICKÉ INFORMAČNÉ SYSTÉMY
> REŠTAURAČNÉ A HOTELOVÉ SYSTÉMY
> KOMPLEXNÉ EKONOMICKÉ SLUŽBY
0901 704 857
www.amiplus.sk /vedenie účtovníctva, spracovanie mzdovej
agendy, daňové poradenstvo/

amiplus > EKONOMICKÉ INFORMAČNÉ SYSTÉMY
> REŠTAURAČNÉ A HOTELOVÉ SYSTÉMY
> KOMPLEXNÉ EKONOMICKÉ SLUŽBY
0901 704 857
www.amiplus.sk



50 ROKOV KATEDRY ORGANICKEJ CHÉMIE

zborník

Zostavovateľka: RNDr. Zuzana Kudličková, PhD. a kol.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Umiestnenie: <http://unibook.upjs.sk/>

Rok vydania: 2016

Rozsah strán: 36

Rozsah: 1,8 AH

Vydanie: prvé

ISBN 978-80-8152-428-8