

Książka abstraktów

Book of abstracts



**European
City of Science
Katowice 2024**

Katowice, 02.12.2024 r.

Redakcja: Jacek Nycz, Jakub Adamek, Sonia Kotowicz

ISBN: 978-83-917305-1-5

Wydanie elektroniczne

Nakład: wersja elektroniczna

Skład wykonano na podstawie tekstów streszczeń dostarczonych przez Autorów.

Za treść odpowiadają Autorzy poszczególnych tekstów.

© Copyright by Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej, Gliwice 2024

Wszelkie prawa zastrzeżone

SPONSORZY



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk



CHEMOLAB



Jury

Prof. Dr. h.c. mult. Evamarie Hey-Hawkins - Leipzig University
Prof. György Keglevich - Budapest University of Technology and Economics
Prof. dr hab. Bartłomiej Furman - Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa
Prof. dr hab. Sławomir Jarosz - Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa
Prof. dr hab. Józef Drabowicz - Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi/
Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
Prof. dr hab. inż. Beata Kolesińska - Wydział Chemii, Politechnika Łódzka
Prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska - Wydział Chemii, Politechnika Wrocławska
Dr. Lukáš Rýček, M.Sc. - Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague

KOMITET ORGANIZACYJNY

Dr hab. inż. Jacek Nycz, prof. UŚ - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr hab. inż. Jakub Adamek, prof. PŚ - Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska w Gliwicach
Dr hab. inż. Mateusz Korzec - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr Sławomir Maślanka - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr inż. Sonia Kotowicz - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr Marzena Podgórna - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr Alexander Lowe - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr inż. Ewa Pietrasik - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Mgr inż. Dominika Kozicka - Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska w Gliwicach

KOMITET NAUKOWY

Prof. Dr. h.c. mult. Evamarie Hey-Hawkins - Leipzig University
Prof. György Keglevich - Budapest University of Technology and Economics: Budapest, HU
Prof. dr hab. inż. Janusz Rachoń - Wydział Chemii, Politechnika Gdańska
Prof. dr hab. Jacek Morzycki - Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku
Prof. dr hab. Bartłomiej Furman - Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Sławomir Jarosz - Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa
Prof. dr hab. Józef Drabowicz - Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi/
Uniwersytetu Jana Długosza w Częstochowie
Dr hab. inż. Jacek Nycz, prof. UŚ - Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Prof. dr hab. inż. Beata Kolesińska - Wydział Chemii, Politechnika Łódzka
Prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska, Wydział Chemii, Politechnika Wrocławska
Prof. dr hab. Konrad Kowalski - Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki
Prof. dr hab. Jarosław Sączewski - Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
Dr hab. inż. Jakub Adamek, prof. PŚ - Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska w Gliwicach
Dr. Lukáš Rýček, M.Sc. - Department of Organic Chemistry Faculty of Science Charles University

Spis treści / Contents

Harmonogram/Schedule.....	7
1. Synthesis of the Selaginellaceae Polyphenols.....	8
<i>Kunák Dominik</i> , Charles University in Prague, Czech Republic	
2. Palladium, nickel and copper catalyzed P–C coupling reactions under microwave conditions	9
<i>Huszár Bianka</i> , Budapest University of Technology and Economics, Hungary	
3. Carborane- NSAID Conjugates Exhibit Promising COX Inhibition Potential.....	10
<i>Sonam Sonam</i> , Leipzig University, Germany	
4. Binding of biomedically relevant agents to hemoglobin	11
<i>Sonica Alexandru</i> , Babeş-Bolyai University, Romania	
5. A study of bisphosphonic derivatives.....	12
<i>Szalai Zsuzsanna</i> , Budapest University of Technology and Economics, Hungary	
6. Zastosowanie chemii bioortogonalnej do obrazowania fluorescencyjnego	13
<i>Katarzyna Balon</i> , Uniwersytet Jagielloński	
7. Synteza koniugatów izotiocyanianowo-triazynowych zawierających pierścienie azetydyny, jako związków aktywnych biologicznie	14
<i>Kacper Górecki</i> , Politechnika Łódzka	
8. Synteza i badania reaktywności kationów fosfinoboreniowych stabilizowanych <i>N</i> -heterocyklicznymi karbenami.....	15
<i>Tomasz Wojnowski</i> , Politechnika Gdańska	
9. Funkcjonalizacja pochodnych pirydyny w pozycji „ <i>meta</i> ” w reakcji fotokatalitycznej	16
<i>Antoni Powala</i> , ICHO PAN Warszawa	
10. Modyfikacje strukturalne nukleozydów i ich glikokoniugacja w kontekście projektowania selektywnych związków przeciwnowotworowych	17
<i>Wolski Krystian</i> , Politechnika Śląska	
11. Akrylowe i metakrylowe pochodne 2-merkaptobenzotiazolu w układach fotoinicjujących polimeryzację rodnikową akrylanów.....	18
<i>Adrian Chelewski</i> , Politechnika Bydgoska	
12. Wpływ grupy funkcyjnej na właściwości fizykochemiczne i biologiczne nowych pochodnych fenantro[9,10-d]imidazolu	19
<i>Paweł Kalarus</i> , Uniwersytet Śląski	
13. Synteza oraz badania właściwości nowych pochodnych fenantro[9,10-d]-imidazolu o potencjalnym zastosowaniu jako emitery do ogniw elektrochemicznych emitujących światło (LEC).....	20
<i>Agnieszka Krawiec</i> , Uniwersytet Śląski	
14. Analiza statystyczna syntez totalnych złożonych produktów naturalnych z wykorzystaniem uczenia maszynowego i algorytmów sztucznej inteligencji.....	21
<i>Konrad Barnowski</i> , Uniwersytet Jagielloński	
15. Światła przyszłość: synteza nowej generacji acenów do materiałów elektronicznych.....	22
<i>Adrian Romaniuk</i> , BioMedChem Uniwersytetu Łódzkiego i Instytutów Polskiej Akademii Nauk w Łodzi	
16. Mechanochemiczne metody addycji siarki i seleniu do trifenylofosfiny oraz addycji siarki do II-rzędowych tlenków fosfin: Nowoczesne podejścia w syntezie związków fosforoorganicznych	23
<i>Kamil Bugaj</i> , Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi/ Uniwersytetu Jana Długosza w Częstochowie	
17. Synteza i analiza kompleksów 5-fluorouracylu z cholesterylową pochodną β -cyklodekstryny.....	24
<i>Bartosz Maliszewski</i> , Uniwersytet w Białymstoku	

18. Glikokoniugacja jako sposób na poprawę biodostępności i selektywności naturalnych związków biologicznie aktywnych na przykładzie betuliny.....	25
Julia Szreder , Politechnika Śląska	
19. Synteza cyklicznych peptydów zawierających bicykliczne analogi proliny	26
Radosław Gaida , Politechnika Wrocławska	
20. Jednościenne nanorurki węglowe – ponad limitami.....	27
Dominik Just , Politechnika Śląska	
21. Domieszkowane szkła bioaktywne jako materiał do transport leków oraz środek pomocniczy w leczeniu metodą hipertermii.....	28
Paulina Kapuśniak , Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie	
22. Synteza nowych pochodnych piperydyny o potencjalnej aktywności biologicznej z wykorzystaniem przegrupowania aza-semipinakolinowego.....	29
Magdalena Lubowicz , Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie	
24. Projekt i analiza procesu katalitycznej degradacji lepszczu polimerowego w technologii Metal Fused Deposition Modeling (MFDM)	30
Michał Gocki , Politechnika Śląska	
25. Synteza, analiza i właściwości nowych pochodnych dipirydotiazyn oraz ich aktywność przeciwnowotworowa	31
Emilia Martula , Śląski Uniwersytet Medyczny	
26. Nowe pochodne iwermektyny o wysokiej aktywności przeciwko pasożytom wywołującym malarię i śpiączkę afrykańską	32
Michał Sulik , Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu	
27. Układ katalityczny reakcji sprzęgania Negishi oparty na prostej soli kobaltu(II) bez dodatku liganda.....	33
Jakub Robaszkiewicz , Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu	
28. Związki organiczne jak chipsy. Jak je wykorzystać do kontrolowania światła?	34
Mateusz Pawlak , Uniwersytet Warszawski	
29. Materiały na bazie cyklodekstryn do usuwania barwników organicznych z roztworów wodnych	35
Jakub Łagiewka , Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie	
30. Winylogowa strategia hydrazonowa w asymetrycznej funkcjonalizacji heteroaromatycznych aldehydów ...	36
Justyna Kowalska , Politechnika Łódzka	
31. Regeneruj jak superbohater! Moc biomateriałów hybrydowych.....	37
Sylwia Magdziarz , Politechnika Łódzka	
32. Nieoczekiwany wynik reakcji guanidynowania azabicykloalkanowego tiomocznika.....	38
Mariia Shyshkina , Politechnika Wrocławska/ Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Wrocław	
33. Synteza i zastosowanie produktów organosiarkowych otrzymywanych w procesie ditioketalizacji i ditiioacetalizacji wybranych ketonów i aldehydów	39
Dawid Leja , Politechnika Rzeszowska	

Harmonogram/Schedule

godz.	Name - Surname /Affiliation
8 ⁰⁰ – 9 ⁰⁰	Rejestracja/Registration, spinPLACE, ul. Bankowa 5 KATOWICE
9 ⁰⁰ – 9 ²⁰	Komitet organizacyjny/Organizing committee
9 ²⁰ – 10 ⁰⁰	<i>dr hab. Paweł Bernard, prof. UJ</i>
Section Ph.D. and M.Sc. students EN	
10 ⁰⁰ – 10 ¹⁰	<i>Kunák Dominik</i> , Charles University in Prague, Czech Republic
10 ¹⁰ – 10 ²⁰	<i>Huszár Bianka</i> , Budapest University of Technology and Economics, Hungary
10 ²⁰ – 10 ³⁰	<i>Sonam Sonam</i> , Leipzig University, Germany
10 ³⁰ – 10 ⁴⁰	<i>Sonica Alexandru</i> , Babeş-Bolyai University, Romania
10 ⁴⁰ – 10 ⁵⁰	<i>Szalai Zsuzsanna</i> , Budapest University of Technology and Economics, Hungary
10 ⁵⁰ – 11 ¹⁰	Przerwa kawowa / Coffee break
Sekcja studentów/ Section students Ph.D. and M.Sc., PL	
11 ¹⁰ – 11 ²⁰	<i>Katarzyna Balon</i> , Uniwersytet Jagielloński
11 ²⁰ – 11 ³⁰	<i>Kacper Górecki</i> , Politechnika Łódzka
11 ³⁰ – 11 ⁴⁰	<i>Tomasz Wojnowski</i> , Politechnika Gdańska
11 ⁴⁰ – 11 ⁵⁰	<i>Antoni Powala</i> , ICHO PAN Warszawa
11 ⁵⁰ – 12 ⁰⁰	<i>Wolski Krystian</i> , Politechnika Śląska
12 ⁰⁰ – 12 ¹⁰	<i>Adrian Chelewski</i> , Politechnika Bydgoska
12 ¹⁰ – 12 ²⁰	<i>Paweł Kalarus</i> , Uniwersytet Śląski
12 ²⁰ – 12 ³⁰	<i>Agnieszka Krawiec</i> , Uniwersytet Śląski
12 ³⁰ – 12 ⁴⁰	<i>Konrad Barnowski</i> , Uniwersytet Jagielloński
12 ⁴⁰ – 12 ⁵⁰	<i>Adrian Romaniuk</i> , BioMedChem Uniwersytetu Łódzkiego i Instytutów Polskiej Akademii Nauk w Łodzi
12 ⁵⁰ – 13 ⁵⁰	Przerwa obiadowa / Lunch break
13 ⁵⁰ – 14 ³⁰	<i>Damian Jableka</i> , Dyrektor Planetarium Śląskiego
Sekcja doktorantów/ Section Ph.D. students, PL	
14 ³⁰ – 14 ⁴⁰	<i>Kamil Bugaj</i> , Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
14 ⁴⁰ – 14 ⁵⁰	<i>Bartosz Maliszewski</i> , Uniwersytet w Białymstoku
14 ⁵⁰ – 15 ⁰⁰	<i>Julia Szreder</i> , Politechnika Śląska
15 ⁰⁰ – 15 ¹⁰	<i>Radosław Gaida</i> , Politechnika Wrocławska
15 ¹⁰ – 15 ²⁰	<i>Dominik Just</i> , Politechnika Śląska
15 ²⁰ – 15 ³⁰	<i>Paulina Kapuśniak</i> , Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
15 ³⁰ – 15 ⁴⁰	<i>Magdalena Lubowicz</i> , Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
15 ⁴⁰ – 15 ⁵⁰	<i>Michał Gocki</i> , Politechnika Śląska
15 ⁵⁰ – 16 ⁰⁰	<i>Emilia Martula</i> , Śląski Uniwersytet Medyczny
16 ⁰⁰ – 16 ³⁰	Przerwa kawowa / Coffee break
16 ³⁰ – 16 ⁴⁰	<i>Michał Sulik</i> , Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
16 ⁴⁰ – 16 ⁵⁰	<i>Jakub Robaszkiewicz</i> , Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
16 ⁵⁰ – 17 ⁰⁰	<i>Mateusz Pawlak</i> , Uniwersytet Warszawski
17 ⁰⁰ – 17 ¹⁰	<i>Jakub Łagiewka</i> , Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
17 ¹⁰ – 17 ²⁰	<i>Justyna Kowalska</i> , Politechnika Łódzka
17 ²⁰ – 17 ³⁰	<i>Sylwia Magdziarz</i> , Politechnika Łódzka
17 ³⁰ – 17 ⁴⁰	<i>Mariia Shyshkina</i> , Politechnika Wrocławska, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Wrocław
17 ⁴⁰ – 17 ⁵⁰	<i>Dawid Leja</i> , Politechnika Rzeszowska
17 ⁵⁰ – 18 ³⁰	Obrady Komisji / Delibertations of the Committete / Przerwa kawowa / Coffee break/
18 ³⁰	Ogłoszenie wyników/Award ceremony

Synthesis of the Selaginellaceae Polyphenols

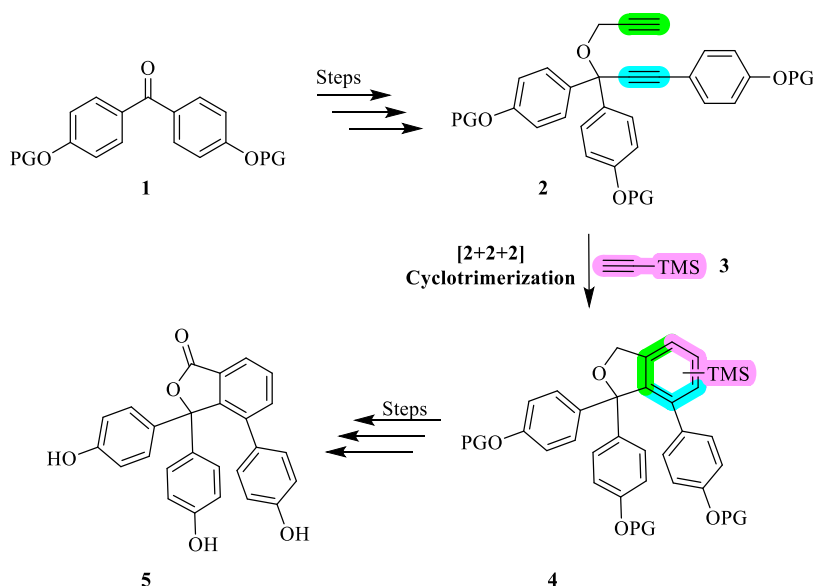
Autor/Author: **Kunák Dominik**

Affiliation: **Charles University in Prague, Czech Republic**

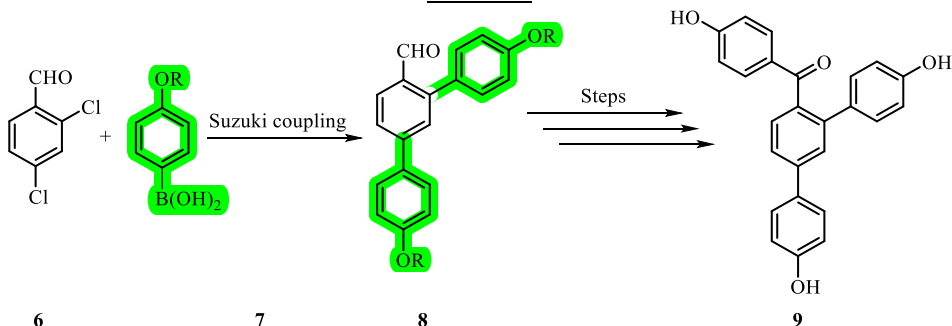
Natural products have been a source of inspiration for many scientists from various fields, including organic chemists. Nowadays, we envision three main reasons to continue the research in this direction, namely development and utilization of modern chemical methodologies, confirmation of structural features of the compounds, and last but not least the drug development. The natural products from the genus *Selaginella*, will serve as a platform to touch the two earlier topics. *Selaginella* is traditionally used in folklore medicines, for example in the treatment of asthma, respiratory problems, colds, lung diseases and traumatic injuries.^[1] In the context of utilization of modern synthetic methods, we report a seven-step synthesis of natural product selaginellin T. The main structural motif, namely the isobenzofuranone core was constructed using [2+2+2]-cyclotrimerization reaction of diyne **2**, constructed from benzophenone **1**. The cyclotrimerization product was further converted into the desired natural product **5**.

In the context of the structural feature confirmation, our work builds on our previous findings, that some of the polyphenols from this compound class, namely selagibenzophenone B, was incorrectly assigned.^[2] Recently, an isolation of a new, structurally related selgibenzophenone C was reported. Therefore, we carried out the first total synthesis of the compounds and confirmed its structure by the means of comparing the spectral characteristics of the isolated and synthetic products.^[3]

Scheme 1



Scheme 2



Bibliography:

- [1] Li, W.; Tang, G.-H.; Yin, S. Selaginellins from the Genus *Selaginella*: Isolation, Structure, Biological Activity, and Synthesis. *Nat. Prod. Rep.* 2021, 38 (4), 822–842.
- [2] Lapinskaite, R.; Malatíneck, Š.; Mateus, M.; Rycek, L. Cross-Coupling as a Key Step in the Synthesis and Structure Revision of the Natural Products Selagibenzophenones A and B. *Catalysts* 2021, 11 (6), 708.
- [3] Kunák, D.; Mateus, M.; Rycek, L. Synthesis and Structure Confirmation of Selagibenzophenone C. *Eur. J. Org. Chem.* 2022, 2022 (11), e202200014.

Palladium, nickel and copper catalyzed P–C coupling reactions under microwave conditions

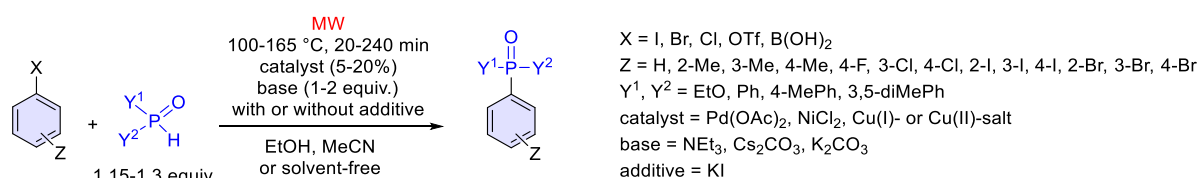
Autor/Author: **Huszár Bianka**

Affiliation: **Budapest University of Technology and Economics, Hungary**

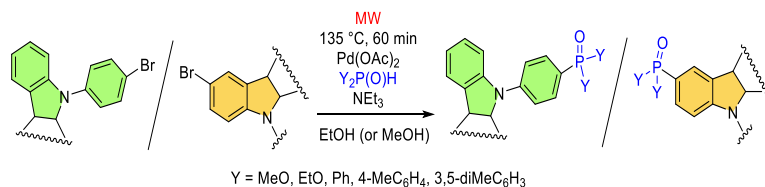
The P–C coupling reactions are commonly used for the synthesis of phosphonates, phosphinates and phosphine oxides. These derivatives could be important intermediates or may be used as compounds as pesticides, medicines or catalysts ligands.

In 1980, Hirao developed a new P–C cross-coupling method for the preparation of vinyl and arylphosphonates.¹ The reactions catalyzed by palladium tetrakis(triphenylphosphine) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$) were extended to the synthesis of tertiary phosphine oxides. Later on, palladium and nickel salts were applied as precursors for catalysts together with various P-ligands.²

Our research group has been investigating the Hirao coupling for more than a decade to make it simpler and more environmentally-friendly. The reactions were carried out under MW conditions catalyzed by Pd(OAc)_2 , NiCl_2 , Cu(I) or Cu(II) salts without the addition of traditional monodentate or bidentate phosphine or N-containing ligands.^{3–13} In our case, the excess of the $>\text{P(O)H}$ reagent served as the P-ligand via its $>\text{POH}$ tautomeric form. The experimental results were also completed with quantum chemical calculations.^{4,6,7,9,10,12} Furthermore, we also observed an induction period during the Pd(OAc)_2 -catalyzed coupling of bromobenzene and diphenylphosphine oxide.⁸ We studied the P–C coupling reactions of different aryl halides¹² and other aryl derivatives (e.g. triflates⁸ and boronic acids¹²).



Finally, we extended our method to the production of potentially bioactive compounds.¹³



Bibliography:

- [1] Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3595. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(80\)80245-0](https://doi.org/10.1016/0040-4039(80)80245-0)
- [2] Henyecz, R.; Keglevich, G., *Curr. Org. Synth.* **2019**, 16, 523. <https://doi.org/10.2174/1570179416666190415110834>
- [3] Keglevich, G.; Jablonkai, E.; Balázs, L. B. *RSC Adv.*, **2014**, 4 22808. <https://doi.org/10.1039/C4RA03292F>
- [4] Keglevich, G.; Henyecz, R.; Mucsi, Z.; Kiss, N. Z. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 4322. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700895>
- [5] Jablonkai, E.; Balázs, L. B.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.*, **2015**, 19, 197. <https://doi.org/10.2174/1385272819666150114235413>
- [6] Henyecz, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Pure Appl. Chem.*, **2020**, 92, 493. <https://doi.org/10.1515/pac-2019-1004>
- [7] Keglevich, G.; Henyecz, R.; Mucsi, Z. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 14486. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00804>
- [8] Henyecz, R.; Huszár, B.; Grenitzer, V.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.*, **2020**, 24, 1048. <https://doi.org/10.2174/1385272824999200403170827>
- [9] Huszár, B.; Henyecz, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Catalysts*, **2021**, 11, 933. <https://doi.org/10.3390/catal11080933>
- [10] Huszár, B.; Szolga, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.*, **2022**, 982, 122526. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2022.122526>
- [11] Huszár, B.; Szűcs, N. A.; Varga, P. R.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Catalysts*, **2022**, 12, 1080. <https://doi.org/10.3390/catal12101080>
- [12] Huszár, B.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *J. Org. Chem.*, **2023**, 88, 11980. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01269>
- [13] Huszár, B.; Szolga, R.; Bősze, S.; Oláhne, S. R.; Simon, A.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202302465. <https://doi.org/10.1002/chem.202302465>

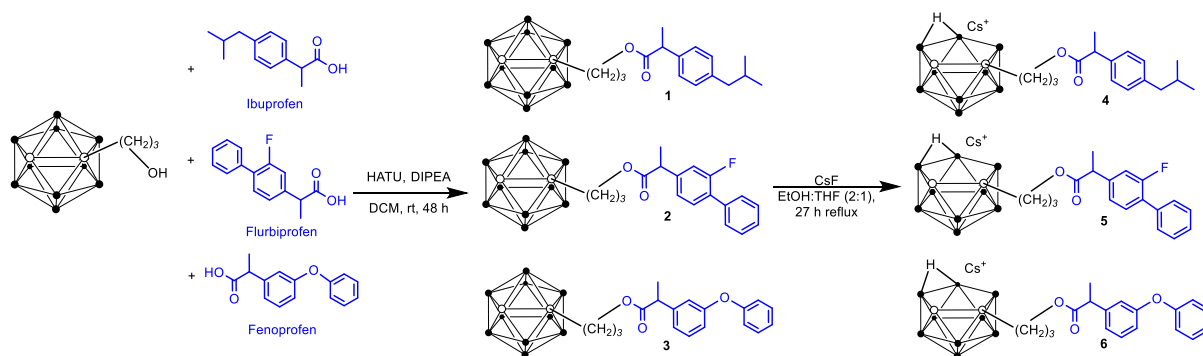
This project was supported by the National Research, Development and Innovation Office (K134318) and the BME VBK József Varga Foundation “EuroApi” PhD Scholarship.

Carborane- NSAID Conjugates Exhibit Promising COX Inhibition Potential

Autor/Author: **Sonam Sonam**

Affiliation: **Leipzig University, Germany**

Cancer is the second leading cause of deaths all over the world after cardiovascular disease (CVD). The most effective anticancer drugs currently entail substantial and formidable side effects, and resistance of tumors to chemotherapeutic agents is a further challenge. Thus, the search for new anticancer drugs as well as novel therapeutic methods with maximum efficiency and minimal side effects is still challenging [1]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can inhibit cyclooxygenase (COX) which is overexpressed in some tumors. On the other hand, carboranes are emerging as promising pharmacophores [2]. We have therefore combined both moieties in a single molecule to design drugs with a dual mode of action and enhanced effectiveness. The NSAIDs ibuprofen, flurbiprofen and fenoprofen were connected with 1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12) via a propylene spacer. The corresponding *nido* derivatives were obtained by reacting the *closo* derivatives with CsF (Scheme 1). The *closo*- (1–3) and *nido*-carborane-NSAID conjugates (4–6) were analyzed by multinuclear (^1H , ^{11}B , and ^{13}C) NMR spectroscopy. Their purity was verified with ultra performance liquid chromatography (UPLC). Notably, conjugates with *nido*-carborane demonstrated the most significant potential for inhibiting COX in comparison with the *closo*-carborane conjugates. Specifically, *closo*-carborane conjugates with ibuprofen (1), flurbiprofen (2) and fenoprofen (3) exhibited no selectivity towards COX-1 and COX-2 [3], whereas the corresponding *nido*-carborane conjugates exhibited selectivity towards COX-1 ($\text{IC}_{50} = 7.1, 9.7$ and $4.5 \mu\text{M}$ for 4–6, respectively) and towards COX-2 ($\text{IC}_{50} = 2.8, 2.4$ and $1.9 \mu\text{M}$ for 4–6, respectively). This shows that *nido*-carborane conjugates are more selective towards COX-2 with higher inhibition potential than the corresponding *closo*-carborane conjugates.



Scheme 1. Conjugation of carborane derivative *closo*-1,2- $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ with ibuprofen, flurbiprofen and fenoprofen (1 equiv.) (1–3) using hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium (HATU, 2 equiv.) and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA, 3.8 equiv.). The corresponding *nido*-carborane conjugates 4–6 were obtained with CsF (2 equiv.).

Bibliography:

- [1] R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate, The Side Effects of Platinum-Based Chemotherapy Drugs: A Review for Chemists. *Dalton Trans.* 47, **2018**, 6645–6653.
- [2] W. Neumann, R. Frank, E. Hey-Hawkins, One-Pot Synthesis of an Indole-Substituted 7,8-Dicarba-*nido*-dodecahydroundecaborate(–1). *Dalton Trans.* 44, **2015**, 1748–1753.
- [3] S. Sonam, S. Jelača, M. Laube, J. Schädlich, J. Pietzsch, D. Maksimović-Ivanić, S. Mijatović, G.N. Kaluderović, E. Hey-Hawkins, Carborane Conjugates with Ibuprofen, Fenoprofen and Flurbiprofen: Synthesis, Characterization, COX Inhibition Potential and In Vitro Activity, *ChemMedChem* **2024**, e202400018.

Binding of biomedically relevant agents to hemoglobin

Autor/Author: Sonica Alexandru

Affiliation: Babeş-Bolyai University, Romania

We divide the interactions of hemoglobin (Hb) with small molecules into 5 types. Type 1 would involve direct interaction with the heme. Within this category, one may further define four types of interaction. Type 1a involves coordination to the iron (e.g., O₂, NO, CN⁻, nitrite, sulfide, peroxides etc.). Type 1b involves small molecules that interact with the iron-bound ligand (e.g., nitric oxide or nitrite vs. oxy hemoglobin). Type 1c involves small molecules/ions that covalently attach to the iron-bound porphyrin (e.g., sulfide, reactive oxygen species etc.), and type 1d includes ligands binding at the solvent-exposed edge of the heme. Type 2 includes carbon dioxide and other physiological allosteric effectors binding in the center of the Hb tetramer. Type 3 involves hydrophobic pockets within the protein, probed with inert gases such as xenon. Type 4 involves binding at locations other than the heme or the central intersubunit cavity. Within Type 4, two sub-types may be defined. Type 4a involves sites that affect heme reactivity. Due to the involvement of redox-active amino acids, Type 4a sites have been shown to harbor covalent modifications especially from ROS and/or to act as entry points for electrons towards the rest of the protein, with final targets identified including other redox-active amino acids (α Trp14, β Trp15, β Trp37, Cys93, Y145, Y35, Y24, Y42, Y130 or Y140). Type 4b sites would involve no redox-active amino acids – which importantly includes Trp and Tyr, thus implying that such sites are likely to be silent in terms of the protein's intrinsic fluorescence and hence distinctly more difficult to probe. Type 5 interactions would involve small molecules that interact with each other outside Hb, but still affect Hb indirectly, for instance leading to apparent autocatalytic processes (e.g., superoxide, from Hb's autooxidation reaction. We explore here the Type 4 interactions with biomedically relevant ligands in Hb as well as, for comparison, serum albumin, using docking calculations as well as experiments [1–3].

Bibliography:

- [1] C. Zagrean-Tuza, I. Igescu, A. Lupan, R. Silaghi-Dumitrescu, A study of the molecular interactions of hemoglobin with diverse classes of therapeutic agents, *Inorg. Chim. Acta*, 122053, **2024**.
- [2] C. Puscas, L. Radu, F. Carraschoza, et al, The high affinity of small-molecule antioxidants for hemoglobin, *Free Radic. Biol. Med.*, 124, **2018**, 260–274.
- [3] C. Puscas, A. Mircea, M. Raiu, et al, Affinity and effect of anticancer drugs on the redox reactivity of hemoglobin, *Chem. Res. Toxicol.*, 32, **2019**, 1402–1411.

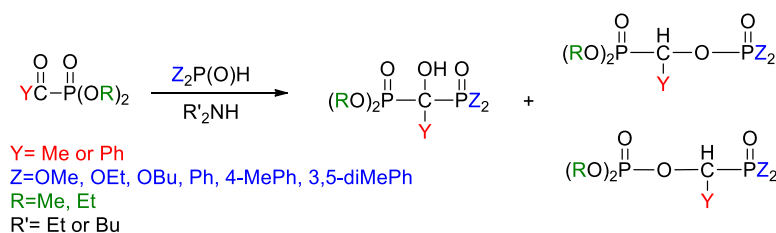
A study of bisphosphonic derivatives

Autor/Author: **Szalai Zsuzsanna**

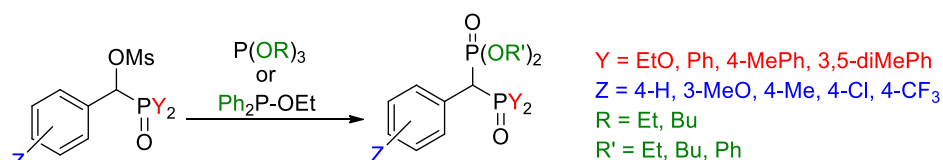
Affiliation: **Budapest University of Technology and Economics, Hungary**

In the pharmaceutical treatment of osteoporosis and other bone diseases (e.g. tumors), bisphosphonic acid derivatives have proven to be very effective, so their preparation as efficiently as possible is a key task.

The reaction of α -oxophosphonates with dialkyl phosphites and diarylphosphine oxides affords, depending on the substrates and conditions, the Pudovik adduct and/or the corresponding rearranged product. The outcome mainly depended on the Y substituent, the quantity of the dialkylamine catalyst, and to a lesser extent, on the nature of the dialkylamine and Z substituents, as well as on the temperature and the solvent. In a few cases, time also had an influence on the course of the reaction. Using this method, we produced and characterized new symmetric and asymmetric hydroxy-methylenebisphosphonates and their rearranged derivatives [1,2].



If the bisphosphonates do not contain a hydroxy group on their central carbon atom, they may be prepared in Michaelis-Arbuzov reaction. It was a disappointing experience that the Arbuzov reaction of α -chloro- and α -bromo-benzylphosphonates with triethyl phosphite led to the desired bisphosphonic derivative with a low efficiency. We wished to try out mesyloxy-benzylphosphonates in Arbuzov-type fission. It was surprising to find that they could be involved in efficient Michaelis-Arbuzov reaction using triethyl phosphite, tributyl phosphite and ethyl diphenylphosphinite [3].



Bibliography:

- [1] Szalai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* **2021**, *26*, 7575. <https://doi.org/10.3390/molecules26247575>.
- [2] Szalai, Z.; Tóth, B.; Szabó, R.O.; Bősze, S.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2023**, *28*, 6037. <https://doi.org/10.3390/molecules28166037>
- [3] Szalai, Z.; Debrei, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Bősze, S.; Szabó, R.O.; Karaghiosoff, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *ACS Omega* **2024**, *9*, 31043-31055. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c04382>

This project was supported by the National Research, Development and Innovation Office (K134318) and the Doctoral Excellence Fellowship Programme (DCEP). The publication, as well as the scientific results presented in its context, were made with the support of the Gedeon Richter Talentum Foundation established by Gedeon Richter Plc. with the support of the Gedeon Richter Excellence PhD Scholarship.

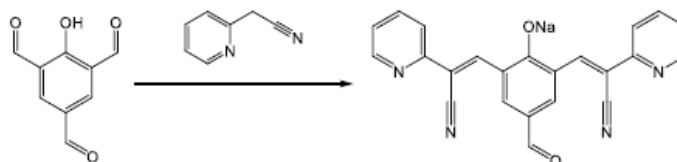
Zastosowanie chemii bioortogonalnej do obrazowania fluorescencyjnego

Autor/Author: **Katarzyna Balon**

Affiliation: **Uniwersytet Jagielloński w Krakowie**

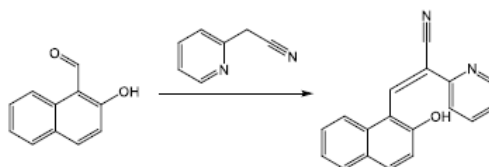
Złożoność struktur komórkowych i pozakomórkowych powoduje, że ksenobiotyki mogą lokalizować się w różnych tkankach oraz różnych miejscach w komórce. W celu zobrazowania miejsca działania leku w testach *in vitro* bardzo często stosowane jest obrazowanie fluorescencyjne. Jest to metoda nieinwazyjna, która charakteryzuje się wysoką czułością oraz możliwością obrazowania komórek żywych w czasie rzeczywistym. Oprócz dokładnego zlokalizowania leku w komórce, pozwala ona na ocenę wpływu związku na funkcjonowanie celu molekularnego lub aktywności enzymatycznej [1]. W dotychczasowych sondach fluorescencyjnych przyłączenie sondy do biomolekuły stanowiło wyzwanie, natomiast w celu zwiększenia skuteczności znakowania można zastosować reakcje bioortogonalne. Są to reakcje, które przebiegają w środowiskach biologicznych bez wpływu na biocząsteczki i bez zakłócania procesów endogennych i metabolicznych [2].

Celem opisywanych badań była synteza barwników w reakcji kondensacji Knoevenagla, które wykazują fluorescencję, aby umożliwić wizualizację lokalizacji w komórce leków przeciwnowotworowych w testach *in vitro*. Wykorzystano 10 różnych aldehydów, z których 5 otrzymano metodą formylowania Duffa oraz 3 różne CH-kwasy. Ze względu na potencjalne zastosowanie reakcji jako bioortogonalnych, wszystkie syntezy prowadzono w wodzie jako rozpuszczalniku w temperaturze pokojowej i z wodorotlenkiem sodu jako katalizatorem. Jeżeli w takich warunkach wyizolowanie produktu było nieskuteczne, stosowano metody mechanochemiczne lub katalizę octanem amonu w środowisku lodowatego kwasu octowego. Struktury otrzymanych związków ustalono na podstawie analizy widm NMR, HRMS oraz IR, a następnie zmierzono elektronowe widma absorpcyjne i emisyjne w zakresie UV-Vis. Związki, które w swojej strukturze zawierają grupę elektronoakceptorową w pozycji orto względem grupy elektronodonorowej wykazują właściwości fluorescencyjne. Najbardziej obiecujący barwnik otrzymano w reakcji kondensacji Knoevenagla 6-hydroksybenz-1,3,5-trialdehydu z 2-(pirydyn-2-ylo)acetonitrylem (Schemat 1), wykazuje on maksimum emisji dla światła o największej długości fali ($\lambda_{\text{max}} = 594 \text{ nm}$). Wzrost długości fali związany jest ze spadkiem energii przejścia elektronowego, a niżej energetyczne promieniowanie charakteryzuje się mniejszymi właściwościami destrukcyjnymi na komórki żywe oraz lepszą penetracją. W związku z tym, najbardziej pożądane są barwniki, które wykazują maksima absorpcji oraz emisji najbliższe zakresu NIR.



Schemat 1. Schemat reakcji kondensacji Knoevenagla 2-(pirydyn-2-ylo)acetonitrylu z 6-hydroksybenz-1,3,5-trialdehydem.

W kondensacji Knoevenagla 2-(pirydyn-2-ylo)acetonitrylu i 2-hydroksy-1-naftaldehydu (Schemat 2) uzyskano związek o największej wydajności kwantowej ($\phi = 76,77\%$). Ze względu na maksimum absorpcji dla światła znacznie mniejszej długości fali ($\lambda_{\text{max}} = 376 \text{ nm}$), badając ten barwnik należałoby zoptymalizować długość fali wzbudzającej. Natomiast w syntezie 2-(pirydyn-2-ylo)acetonitrylu z 3,4,5-trimetoksybenzaldehydem otrzymano produkt wykazujący intensywną emisję w cieple stałym ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$). Jednak ze względu na obecność emisji tylko w cieple stałym i brak fluorescencji w roztworze, nie będzie możliwe wykorzystanie go do badań *in vitro*. W dalszych badaniach, niezbędne będzie porównanie właściwości luminescencyjnych wyjściowych aldehydów z otrzymanymi produktami, sprawdzenie toksyczności oraz możliwości zachodzenia reakcji w warunkach wewnątrzkomórkowych.



Schemat 2. Schemat reakcji kondensacji Knoevenagla 2-(pirydyn-2-ylo)acetonitrylu z 2-hydroksy-1-naftaldehydem.

Bibliografia:

- [1] Y. Ma, Q. Chen, X. Pan, J. Zhang. Insight into fluorescence imaging and bioorthogonal reactions in biological analysis. *Top Curr Chem*, 379(2), 2021, 10.
[2] R. Bird, S. Lemmel, X. Yu, Q. Zhou. Bioorthogonal Chemistry and Its Applications, *Bioconjugate Chem.* 32, 2021, 2457 – 2497.

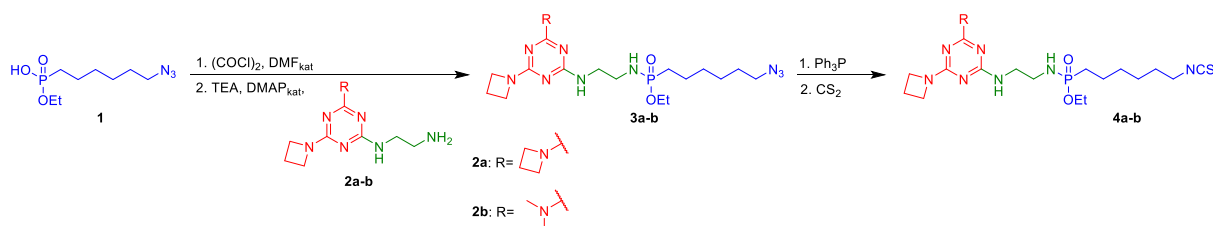
Synteza koniugatów izotiocyanianowo-triazynowych zawierających pierścienie azetydyny, jako związków aktywnych biologicznie

Autor/Author: **Kacper Górecki**

Affiliation: **Politechnika Łódzka**

1,3,5-Triazyny ze względu na swoją budowę i możliwość przyłączenia trzech różnych podstawników są niezwykle interesującą grupą związków organicznych. Rdzeń zawierający pierścień 1,3,5-triazyny podstawiony trzema zróżnicowanymi strukturalnie podstawnikami jest obecny w wielu związkach wykazujących właściwości przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe czy przeciwmalaryczne [1].

Inną grupą związków będącą w centrum zainteresowań wielu grup badawczych są izotiocyaniany (ITCs), których aktywność przeciwnowotworowa oraz przeciwbakteryjna jest szeroko badana. Naturalnym źródłem ITCs są warzywa krzyżowe takie jak: brukselka, wasabi, kapusta czy jarmuż, gdzie izotiocyaniany tworzą się w reakcji nieaktywnych biologicznie glukozynolanów z mirozynazą [2]. Oprócz naturalnych ITCs, takich jak izotiocyaniany allilu, benzylu czy sulforafan [3] znanych jest wiele nienaturalnych, syntetycznych izotiocyanianów, z których związki zawierające w swojej strukturze grupę fosfonową wykazują silniejsze aktywności przeciwnowotworowe [4] czy przeciwbakteryjne [5] niż naturalne ITCs.



Celem moich badań do pracy magisterskiej było otrzymanie nieopisanych w literaturze koniugatów składających się z dwóch aktywnych biologicznie fragmentów: 6-(izotiocyanianoheksylo)fosfonianu etylu oraz pochodnej Altrretaminy zawierającej rdzeń 1,3,5-triazyny podstawiony dwoma pierścieniami azetydyny bądź pierścieniem azetydyny i grupą dimetyloaminową połączonych ze sobą za pomocą etylenodiaminowego linkera. Połączenie dwóch aktywnych biologicznie fragmentów: izotiocyanianu oraz pierścienia 1,3,5-triazyny ma na celu otrzymanie docelowych związków o polepszonej aktywności biologicznej względem użytych substratów.

Synteza docelowych związków opierała się w pierwszym etapie na przekształceniu monoestru kwasu fosforowego (1) w chlorek kwasowy w reakcji z chlorkiem oksalilu i połączeniu go, w środowisku zasadowym, z rdzeniem 1,3,5-triazyny podstawionym dwoma pierścieniami azetydyny (2a) bądź jednym pierścieniem azetydyny i grupą dimetyloaminową (2b) otrzymując mieszaninę 6-(azydoheksylo)fosfonian (3a-b) z dobrymi wydajnościami. Otrzymane azydofosfoniany 3a-b w końcowym etapie zostały przekształcone w dwuetapowej syntezie Staudingera/aza-Wittiga z użyciem trifenylofosfiny i disiarczku węgla w docelowy mieszaniny 6-(izotiocyanianoheksylo)fosfonian 4a z wydajnością 47%. Związek 4b jest w trakcie syntezy. Struktury otrzymanych związków zostały potwierdzone za pomocą widm ^1H , ^{31}P oraz ^{13}C NMR, a czystość oraz masa określone za pomocą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas.

Badania realizowane w ramach pracy magisterskiej są kontynuacją projektu zrealizowanego w ramach pracy inżynierskiej, w którym otrzymałem nieopisany w literaturze koniugat izotiocyanianowo-triazynowy opierający swoją strukturę na rdzeniu 1,3,5-triazyny, z przyłączonymi, za pomocą linkerów etylenodiaminowych, dwoma fragmentami związków o udokumentowanych właściwościach biologicznych: 6-(izotiocyanianoheksylo)fosfonianie etylu oraz heksametylomelaminie (Altrretaminie). Koniugaty izotiocyanianowo-triazynowe, otrzymane zarówno w ramach pracy inżynierskiej jak i pracy magisterskiej (związek 4a) zostały przebadane pod kątem ich właściwości przeciwbakteryjnych na szczepach *E. coli* oraz *S. aureus*.

Bibliografia:

- [1] P. Singla, V. Luxama, K. Paul, Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior, *Eur. J. Med. Chem.* 102, 2015, 39-57.
- [2] Ł. Janczewski. Sulforaphane and Its Bifunctional Analogs: Synthesis and Biological Activity, *Molecules* 27, 2022, 1750.
- [3] M.C. Myzak, R.H. Dashwood, Chemoprotection by sulforaphane: Keep one eye beyond Keap1, *Cancer Lett.* 233, 2006, 208-218.
- [4] M. Psurski, Ł. Janczewski, M. Świtalska, A. Gajda, T.M. Goszczyński, J. Oleksyszyn, J. Wietrzyk, T. Gajda, Novel phosphonate analogs of sulforaphane: Synthesis, in vitro and in vivo activity, *Eur. J. Med. Chem.* 132, 2017, 63-80.
- [5] Ł. Janczewski, E. Burchacka, M. Psurski, J. Ciekot, A. Gajda, T. Gajda, New diaryl ω-(isothiocyanato)alkylphosphonates and their mercapturic acids as potential antibacterial agents, *Life Sci.* 219, 2019, 264-271.

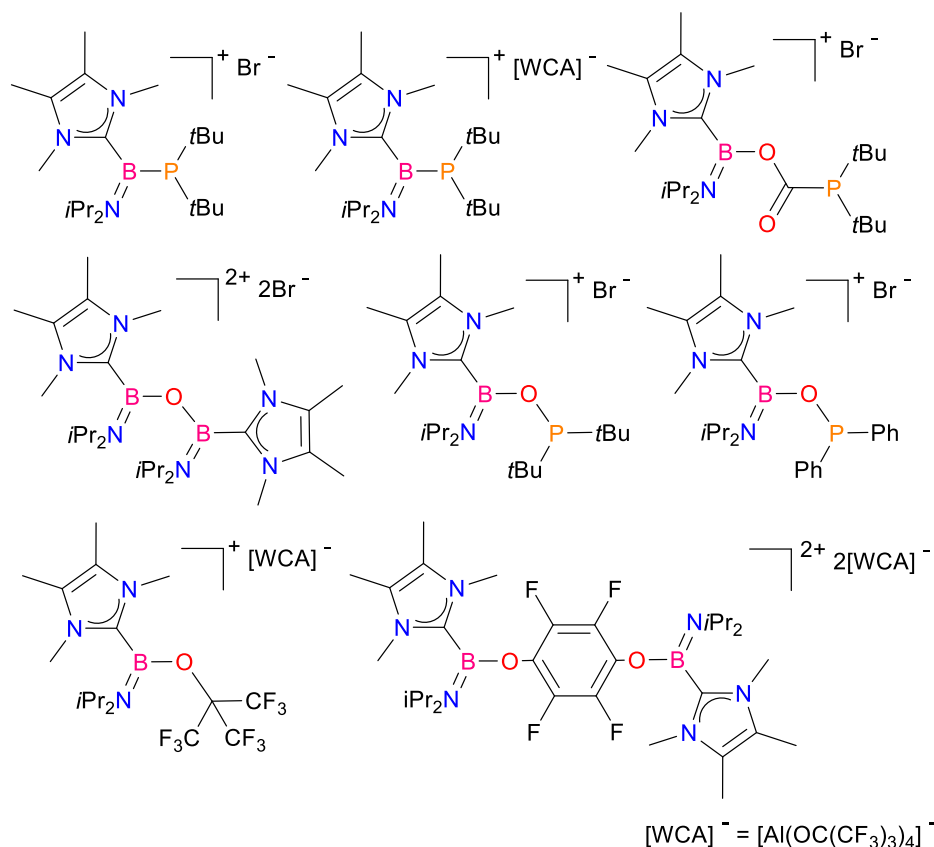
Synteza i badania reaktywności kationów fosfinoboreniowych stabilizowanych N-heterocyklicznymi karbenami

Autor/Author: **Tomasz Wojnowski**

Affiliation: **Politechnika Gdańska**

Kataliza jest zdominowana przez związki metali przejściowych, niestety ich ograniczona dostępność, wysoka cena, a także aspekty środowiskowe są czynnikiem limitującym ich zastosowanie. W związku z tym należy zwrócić swoją uwagę w kierunku projektowania układów opartych na szeroko dostępnych pierwiastkach grup głównych. Niskokoordynacyjne związki boru i fosforu potrafią naśladować właściwości metali przejściowych i dlatego znalazły zastosowanie w aktywacji małych cząsteczek oraz jako katalizatory niemetaliczne [1].

Niskokoordynacyjne układy zawierające wiązania P-B są wysoce reaktywne. W celu ich stabilizacji zastosowaliśmy silnie σ -donorowe ligandy - N-heterocykliczne karbeny (NHC). Sole fosfinoboreniowe otrzymaliśmy, z wysoką wydajnością w wyniku reakcji bromo(amino)boranów z N-heterocyklicznymi karbenami. Warto podkreślić, że otrzymane przez nas kationy fosfinoboreniowe posiadają niespotykaną wśród kationów boru strukturę, gdzie centrum kwasowe Lewisa jest bezpośrednio związane z centrum zasadowym Lewisa, zatem łączą one cechy kwasów i zasad Lewisa co czyni je skutecznymi aktywatorami silnych wiązań chemicznych. Ponadto, zbadaliśmy reaktywność otrzymanych układów wobec małych cząsteczek zarówno nieorganicznych jak i organicznych. W rezultacie otrzymaliśmy (Rys. 1) serię kationów fosfinoboreniowych, boreniowych i diboreniowych o zróżnicowanych motywach strukturalnych [2,3].



Rys. 1. Przedstawienie otrzymanych soli zawierających kationy boreniowe.

Bibliografia:

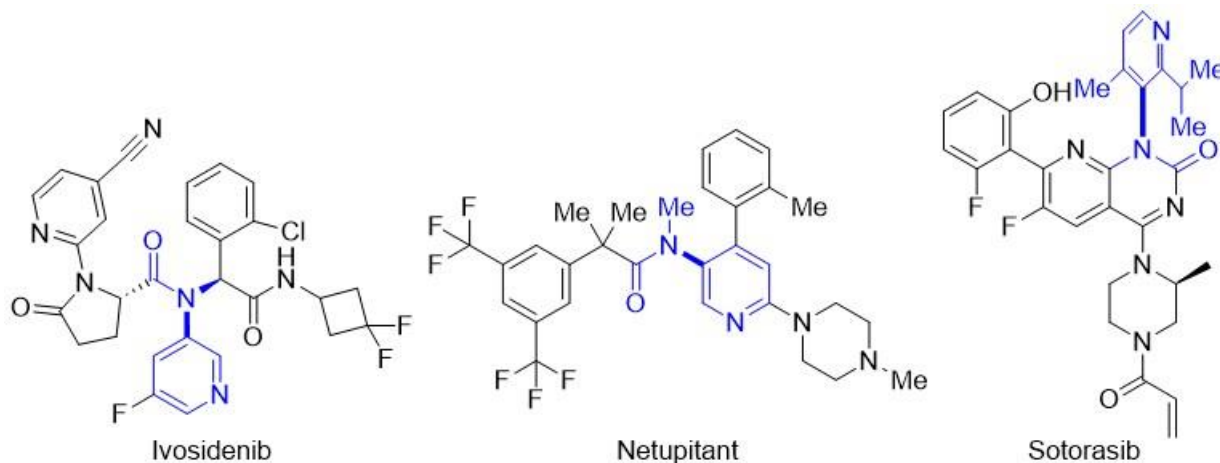
- [1] Douglas W. Stephan, Gerhard Erker, *Angew. Chem. Int.* **2015**, 54, 6400-6441.
- [2] K. Kaniewska-Laskowska, A. Ordyszewska, T. Wojnowski, H. Halenka, M. Czapla, J. Chojnacki, R. Grubba, *Dalton Transactions*, **2023**, 43, 16061-16066.
- [3] T. Wojnowski, A. Ordyszewska, H. Halenka, I. Anusiewicz, J. Chojnacki, K. Kaniewska-Laskowska, R. Grubba, *Dalton Transactions*. (Minor Revision). Manuskrypt pracy zdeponowano w ogólnodostępnej bazie ChemRxiv – DOI:10.26434/chemrxiv-2024-qwnb2.

Funkcjonalizacja pochodnych pirydyny w pozycji „meta” w reakcji fotokatalitycznej

Autor/Author: **Antoni Powala**

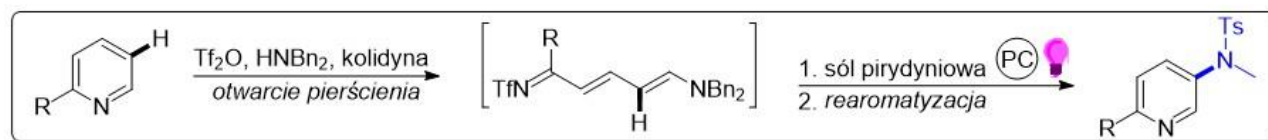
Affiliation: **ICHO PAN Warszawa**

Pirydyna i jej pochodne są częstym blokiem budulcowym związków biologicznie czynnych (Rysunek 1) czy materiałów funkcjonalnych i dla tego są obiektem badań naukowych [1]. Z racji naturalnego rozkładu ładunku w pierścieniu aromatycznym dobrze zbadane są metody C-H funkcjonalizacji w pozycji „orto” i „para”, a brakuje natomiast metod pozwalających na funkcjonalizację pirydyny w pozycji „meta” [2].



Rysunek 1. Substancje biologicznie czynne zawierające ugrupowanie *N*-metyloamidowe w pozycji „meta” pirydyny.

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiły się nowe metody C-H funkcjonalizacji pirydyny w pozycji „meta” na drodze serii reakcji opartych na ogólnej strategii: otwarcie pierścienia pirydyny, funkcjonalizacji i rearomatyzacji [3]. Jedną z tych metod polega na wykorzystaniu imin Zincke czyli pochodnych *N*-((1*E*,2*E*,4*E*)-5-(dibenzylamino)-penta-2,4-dien-1-ylideno)-1,1,1-trifluorometanosulfonamidu [4].



Rysunek 2. Schemat wprowadzenia ugrupowania *N*-metylotosylowego w pozycji pirydyny.

W tej pracy prezentuję, metodę C-H funkcjonalizacji pirydyny w pozycji „meta” poprzez wprowadzenie grupy *N*-metylotosylowej za pomocą łatwo dostępnych soli pirydyniowych jako źródła rodników na drodze fotokatalitycznej reakcji imin Zincke (Rysunek 2).

Bibliografia:

- [1] **Edon Vitaku, David T. Smith, and Jon T. Njardarson.** Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals, *Journal of Medicinal Chemistry* **2014** 57 (24), 10257-10274.
- [2] **Joseph F. Bunnett and Roland E. Zahler.** Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions, *Chemical Reviews* **1951** 49 (2), 273-412.
- [3] **H. Cao, Q. Cheng, A. Studer.** meta-Selective C–H Functionalization of Pyridines, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202302941.
- [4] **Benjamin T. Boyle et al.**, Halogenation of the 3-position of pyridines through Zincke imine intermediates. *Science* 378,773-779(2022).

Modyfikacje strukturalne nukleozydów i ich glikokoniugacja w kontekście projektowania selektywnych związków przeciwnowotworowych

Autor/Author: **Wolski Krystian**,
Affiliation: **Politechnika Śląska**

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, co wynika w dużej mierze z ograniczonej skuteczności i wysokiej toksyczności dostępnych obecnie terapii przeciwnowotworowych. Istotnym wyzwaniem współczesnej onkologii jest zatem opracowanie nowych chemioterapeutyków, które wyróżniałyby się zarówno niską toksycznością, jak i wysoką selektywnością wobec komórek nowotworowych [1]. Zidentyfikowanie różnic metabolicznych pomiędzy zdrowymi a nowotworowymi komórkami pozwoliło skierować uwagę naukowców na nowatorskie podejście do celowanego dostarczania substancji aktywnych, poprzez koniugację związków o potencjale przeciwnowotworowym z cząsteczkami cukrów. Komórki nowotworowe, charakteryzujące się wysokim zapotrzebowaniem na glukozę, mogą preferencyjnie pobierać glikokoniugaty poprzez transportery glukozy (GLUT). W efekcie glikokoniugaty związków biologicznie aktywnych wykazują lepszą biodostępność, selektywność oraz korzystniejszą farmakokinetykę, co wpływa na ich skuteczność w terapii nowotworowej [2]. Kluczowym celem w projektowaniu glikokoniugatów są także glikozylotransferazy (GTs), enzymy odpowiedzialne za tworzenie wiązań glikozydowych w strukturach węglowodanowych. Nadekspresja GTs w nowotworach czyni je atrakcyjnym celem terapeutycznym, a inhibitory oparte na glikokoniugatach mogą skutecznie hamować ich aktywność, naśladując naturalne substraty cukrowe [3]. Przeprowadzone badania miały na celu syntezę i ocenę aktywności biologicznej nowych grup glikokoniugatów urydyny, zawierających w swojej strukturze linkery oparte na układach heterocyklicznych, takich jak 1,2,3-triazol, oraz heteroatomy, takie jak tlen i azot. Dodatkowo, analizowano wpływ rodzaju i długości linkera oraz grup zabezpieczających we fragmencie urydynowym na aktywność biologiczną wobec komórek nowotworowych z nadekspresją GTs i transporterów GLUT. Włączenie ugrupowań triazolowych i amidowych jako izosterycznych zamienników fragmentu difosforanowego umożliwia lepsze oddziaływanie z kationami metali dwuwartościowych w aktywnych miejscach enzymów, co zwiększa potencjał antyproliferacyjny koniugatów. Całość pracy została zaplanowana w dwóch głównych etapach: syntetycznym oraz biologicznym. Część syntetyczna skupiała się na uzyskaniu struktur glikokoniugatów poprzez opracowanie trójstopniowej ścieżki syntezy. W pierwszym etapie otrzymano analogi urydyny z ugrupowaniami propargilowymi i kwasowymi, które miały posłużyć do glikokoniugacji z cukrem. Następnie uzyskano pochodne cukrowe zawierające ugrupowania azydkowe oraz aminowe. Finalnie połączono substraty w docelowe glikokoniugaty z zastosowaniem reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydoalkinowej lub reakcji kondensacji prowadzącej do uzyskania wiązania amidowego. W części biologicznej przeprowadzono badania cytotoxyczności otrzymanych glikokoniugatów wobec linii komórek raka jelita grubego oraz estrogenozależnego gruczolakoraka piersi, wykazujących nadekspresję transporterów GLUT i specyficznych glikozylotransferaz. Wyniki wskazały, że lipofilowość odgrywa kluczową rolę w efektywności biologicznej – glikokoniugaty z silnie lipofilowymi grupami *tert*-butylodimetylosililowymi (TBDMS) w części urydynowej wykazywały znacznie większą aktywność biologiczną niż związki z grupami izopropylidenowymi czy acetylowymi, przy zachowaniu korzystnych współczynników selektywności. Szczególną uwagę zwrócono również na otrzymane glikokoniugaty zawierające bardziej elastyczne linkery, które wykazały znaczącą aktywność antyproliferacyjną. W badaniach nad komórkami gruczolakoraka piersi glikokoniugaty posiadające grupy TBDMS w części nukleozydowej wykazały znacznie niższe wartości połowicznego stężenia hamującego proliferację (IC₅₀) w porównaniu do prekursorów, co potwierdza, że fragment cukrowy wpływa na biodostępność i dystrybucję związków w komórkach nowotworowych. W przypadku raka jelita grubego glikokoniugacja miała mniejsze znaczenie, co wskazuje na zróżnicowane mechanizmy działania w zależności od typu nowotworu. Badania selektywności wykazały, że glikokoniugaty aktywne wobec komórek nowotworowych nie wpływały znacząco na zdrowe komórki fibroblastów, co czyni je obiecującymi kandydatami do dalszych badań terapeutycznych. Podsumowując, przeprowadzone badania wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy na temat projektowania koniugatów cukrowych związków wykazujących potencjał zastosowania w terapii przeciwnowotworowej. Uzyskane wyniki nie tylko wskazują na efektywność badanych glikokoniugatów urydyny jako inhibitorów proliferacji komórek nowotworowych, ale także podkreślają ich zdolność do selektywnego działania. Dalsze badania w kontekście optymalizacji strukturalnej i mechanizmów interakcji z enzymami docelowymi, mogą znacząco przyczynić się do opracowania nowoczesnych chemioterapeutyków o zwiększonej selektywności wobec komórek nowotworowych oraz ograniczonej toksyczności ogólnoustrojowej. Rozwój tych struktur może również otworzyć nowe perspektywy w terapii spersonalizowanej, umożliwiając lepsze dopasowanie do specyficznych typów nowotworów i indywidualnych potrzeb pacjentów.

Bibliografia:

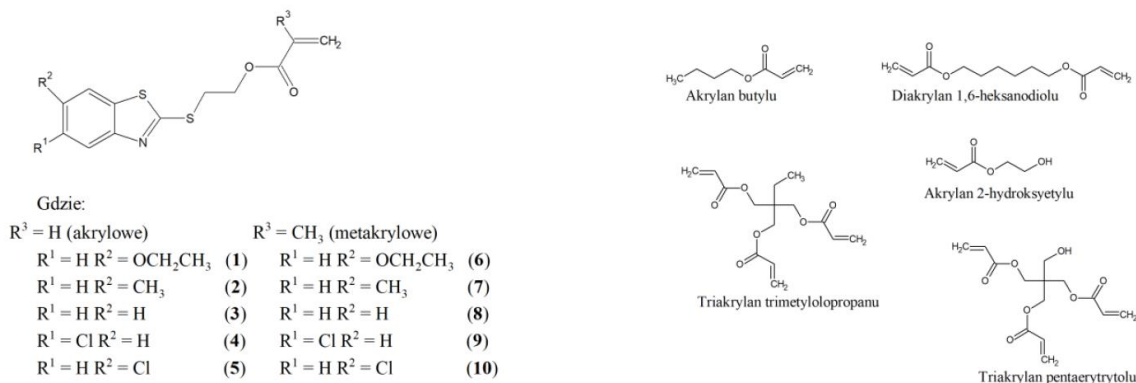
- [1] **World Health Organization**, Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Online] 01.02.2024. [Dostęp: 10.10.2024].
- [2] **J. Fu, J. Yang, P.H. Seeberger, and J. Yin**, Glycoconjugates for Glucose Transporter-Mediated Cancer-Specific Targeting and Treatment, *Carbohydr. Res.* 498, 2020, 108195.
- [3] **L. Tedaldi, and G.K. Wagner**, Beyond Substrate Analogues: New Inhibitor Chemotypes for Glycosyltransferases, *MedChemComm* 5 (8), 2014, 1106–1125.

Akrylowe i metakrylowe pochodne 2-merkaptobenzotiazolu w układach fotoinicjujących polimeryzację rodnikową akrylanów

Autor/Author: **Adrian Chelewski**,
Affiliation: **Politechnika Bydgoska**

Polimeryzacja inicjowana fotochemicznie to proces przekształcania monomerów w usieciowany polymer w wyniku reakcji łańcuchowej inicjowanej przez cząsteczki reaktywne (wolne rodniki, jony), generowane w procesie napromieniowywania światłem widzialnym albo nadfioletowym. Główną korzyścią wynikającą ze stosowania promieniowania UV do inicjowania reakcji łańcuchowej jest możliwość uzyskania bardzo dużych szybkości polimeryzacji, co powoduje, że przemiana fazy ciekłej (kompozycja wyjściowa) w fazę stałą (produkt polimeryzacji) następuje w ciągu ułamków sekund. Technologie utwardzania promieniowaniem zapewniają szereg korzyści ekonomicznych w porównaniu do zwykłej operacji termicznej. Ponadto wykazują niskie zapotrzebowanie na energię, dają możliwość przeprowadzenia reakcji w temperaturze otoczenia, wykorzystują niezanieczyszczające i bezropuszczalnikowe preparaty, pozwalają na utwardzanie elementów danego detalu w sposób selektywny oraz umożliwiają wytwarzanie materiałów o założonych właściwościach. Znalazły one szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach nauki m.in. w medycynie (np. wypełnienia stomatologiczne, twarde i miękkie soczewki kontaktowe, rusztowania do hodowli tkankowych) oraz w procesach technologicznych (np. produkcja klejów utwardzalnych, druk 3D, wyroby optoelektroniczne, fotolitografia). Wśród różnych czynników które wpływają na wydajność reakcji polimeryzacji fotoinicjator został uznany za czynnik kluczowy. Fotoinicjator kopolimeryzujący to specjalny typ fotoinicjatora, który nie tylko inicjuje proces fotopolimeryzacji pod wpływem światła, ale także bierze aktywny udział w tworzeniu struktury końcowego polimeru.

Celem prezentowanej pracy magisterskiej było zastosowanie podstawionych akrylowych (1-5) i metakrylowych (6-10) pochodnych 2-merkaptobenzotiazolu (Rysunek1) w układach fotoinicjujących polimeryzację rodnikową wybranych akrylanów w zakresie ultrafioletu i światła widzialnego UV-Vis oraz określenie parametrów kinetycznych procesu za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC). Do badań wybrano monomery o różnej funkcjonalności: akrylan butylu (BA), diakrylan 1,6-heksanodiolu (HDODA), triakrylan trimetylopropanu (TMPTA) oraz zawierające w swojej strukturze grupę hydroksylową: akrylan 2-hydroksyetylu (HEA) oraz triakrylan pentaerytrytolu (PETA).



Rysunek.1. Struktury akrylowych (1-5) i metakrylowych (6-10) pochodnych 2-merkaptobenzotiazolu oraz badanych monomerów.

Parametry kinetyczne procesu polimeryzacji różnych układów fotoinicjujących zostały określone za pomocą różnicowego kalorymetru skaningowego TA DSC Q2000 Instrument, wyposażonego w przystawkę fotometryczną z wysokociśnieniową lampą rtęciową (foto-DSC). Metoda DSC pozwoliła wyznaczyć szybkość fotopolimeryzacji oraz określić stopień przereagowania grup funkcyjnych. Sprawdzone, jak na proces fotopolimeryzacji wpływa stężenie wagowe potencjalnego fotoinicjatora oraz moc lampy. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w przypadku akrylanu butylu (BA) jak i diakrylanu 1,6-heksanodiolu (HDODA) badane związki 1-10 nie inicjowały procesu fotopolimeryzacji niezależnie od ich stężenia w kompozycji wyjściowej. Dla układów z triakrylanem trimetylopropanu (TMPTA) tylko metakrylowe pochodne 2-merkaptobenzotiazolu (6-10) inicjowały proces fotopolimeryzacji. Ustalono, że ich optymalne stężenie w mieszaninie polimeryzującej wynosi 8% wagowych. Dla systemów z akrylanem 2-hydroksybutylu (HEA) jak i triakrylanem pentaerytrytolu (PETA) zarówno akrylowe (1-5) jak i metakrylowe (6-10) pochodne 2-merkaptobenzotiazolu inicjowały proces fotopolimeryzacji. Ustalono, że dla pochodnych akrylowych optymalne stężenie fotoinicjatora wynosi 5%, natomiast dla pochodnych metakrylowych 10% wagowych.

Przeprowadzone badania wykazały, że największy stopień przereagowania wiązań podwójnych miał miejsce w przypadku monomerów zawierających w swojej strukturze grupę hydroksylową (HEA, PETA). Zaobserwowano, że najbardziej wydajny system fotoinicjujący tworzyły mieszaniny polimeryzujące z akrylową i metakrylową pochodną 2-merkaptobenzotiazolu z podstawnikiem etoksy (1, 6) oraz chlor (4, 9) w pozycji 6 pierścienia 2-merkaptobenzotiazolu.

Wpływ grupy funkcyjnej na właściwości fizykochemiczne i biologiczne nowych pochodnych fenantro[9,10-d]imidazolu

Autor/Author: **Paweł Kalarus**

Affiliation: **Uniwersytet Śląski**

We współczesnym świecie szczególną uwagę poświęca się badaniom naukowym związanym z medycyną, m.in. opracowywaniem technik wspomagających leczenie i monitorowaniem nowotworów [1]. Jednak z uwagi na kompleksowość procesów zachodzących w organizmach, poszukiwane są metody służące do ich wizualizacji i obserwacji, które będą przede wszystkim bezpieczne, nieinwazyjne i wysokowydajne. Jest to możliwe dzięki wielu technikom obrazowania biologicznego, które pozwalają również na czułą, szybką i dokładną weryfikację zmian na poziomie komórkowym [1][2].

Jedną z wielu metod bioobrazowania jest interdyscyplinarne, powiązane z chemią organiczną, biochemią i chemią fizyczną, obrazowanie fluorescencyjne [1][2][3][4]. Metoda ta, oparta na zjawisku fluorescencji, charakteryzuje się wieloma zaletami, takimi jak: wysoka rozdzielczość, czułość oraz możliwość dostarczania informacji w czasie rzeczywistym [1][4], co jest niezwykle istotne w diagnostyce chorób [2]. Rozwój tej gałęzi obrazowania biologicznego możliwy jest dzięki projektowaniu i otrzymywaniu nowych barwników fluorescencyjnych o coraz lepszych parametrach. Jednak otrzymywany marker musi spełniać wiele wymogów strukturalnych, a także powinien posiadać określone właściwości fizykochemiczne, optyczne i biologiczne, aby mógł zostać wykorzystany w badaniach medycznych. Do najważniejszych cech barwników fluorescencyjnych należą między innymi: obecność grupy reakcyjnej, umożliwiającej powiązanie z komórkami zmienionymi chorobowo [1][2][3]; rozpuszczalność w nietoksycznym rozpuszczalniku, pochłanianie promieniowania o określonej długości fali [4], optymalna biodostępność czy penetracja w głąb żywych tkanek [1][3].

W związku z powyższym, celem przeprowadzonych badań była synteza oraz badania wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych trzech pochodnych fenantro[9,10-d]-imidazolu, które różnią się między sobą grupą funkcyjną umiejscowioną w podstawniku C2 (przy pierścieniu tiofenu). Zsyntezowane pochodne zostały oczyszczone za pomocą chromatografii kolumnowej, a ich budowę potwierdzono za pomocą metod spektroskopowych NMR. Przeprowadzone zostały wybrane badania właściwości termicznych i optycznych, umożliwiające wstępną ocenę rozważanych związków w kontekście dalszych badań aplikacyjnych. Na podstawie zebranych informacji powiązано ze sobą zależności między budową otrzymanych związków chemicznych, a ich właściwościami fizykochemicznymi. Ponadto, przeprowadzono badania biologiczne w celu zbadania możliwości praktycznego zastosowania rozpatrywanych związków chemicznych. Przeprowadzone badania wykazały, że wpływ grupy funkcyjnej jest istotny, ponieważ powoduje ona przesunięcie batochromowe zarówno w wynikach absorpcji, jak i emisji. Ponadto wszystkie związki mogły barwić żywe komórki hodowane *in vitro*. Na wydajność barwienia nie miała wpływu linia komórkowa, dzięki czemu uzyskano prawidłowe barwienie zarówno linii komórkowych myszy, jak i człowieka. Otrzymane związki wykazały również pewną aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą nowo syntetyzowanych związków.

Bibliografia:

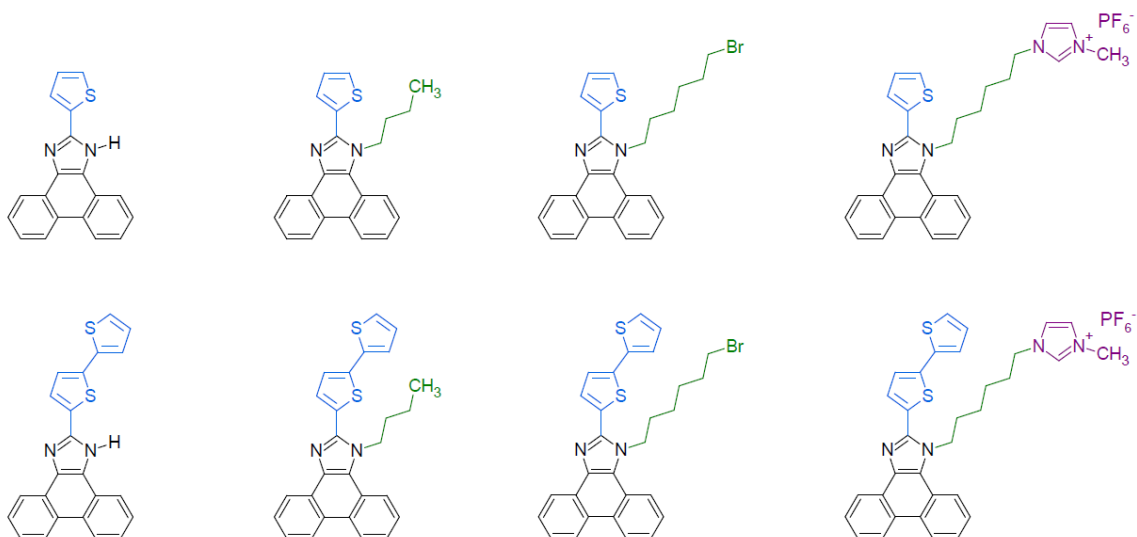
- [1] S. Kula, P. Kalarus, L. Kaźmierski, A. Biernasiuk, and P. Krawczyk, The Influence of the Functional Group on the Physicochemical and Biological Properties of New Phenanthro[9,10-d]-Imidazole Derivatives, *Mol.*, 29, 2024, 4703.
- [2] Y. Su, B. Yu, S. Wang, H. Cong, and Y. Shen, NIR-II bioimaging of small organic molecule, *Biomater.*, 271, 2021, 120717.
- [3] P. Krawczyk, B. Jędrzejewska, M. Pietrzak, and T. Janek, Synthesis, spectroscopic, physicochemical properties and binding site analysis of 4-(1H-phenanthro[9,10-d]-imidazol-2-yl)-benzaldehyde fluorescent probe for imaging in cell biology: Experimental and theoretical study, *J Photochem Photobiol B*, 164, 2016, 112-122.
- [4] Q. Shen, S. Wang, N.-D. Yang, C. Zhang, Q. Wu, and C. Yu, Recent development of small-molecule organic fluorophores for multifunctional bioimaging in the second near-infrared window, *J. Lumin.*, 225, 2020, 117338.

Synteza oraz badania właściwości nowych pochodnych fenantro[9,10-d]-imidazolu o potencjalnym zastosowaniu jako emiterzy do ogniw elektrochemicznych emitujących światło (LEC)

Autor/Author: **Agnieszka Krawiec**

Affiliation: **Uniwersytet Śląski**

Zapotrzebowanie na energię elektryczną na świecie stale wzrasta, przede wszystkim z uwagi na postęp przemysłowy i technologiczny. Zwiększenie liczby urządzeń elektrycznych oraz systemów oświetleniowych prowadzi do znacznego wzrostu zużycia energii. W efekcie pojawiają się coraz większe wyzwania związane z zapewnieniem wystarczającej ilości energii elektrycznej. Obecnie coraz częściej projektuje się urządzenia energooszczędne, takie jak np. ogniwa elektrochemiczne emitujące światło (LEC). Ogniwa te zbudowane są z katody oraz anody, między którymi znajduje się warstwa aktywna składająca się z elektroluminescencyjnych związków chemicznych, zdolnych do emisji światła pod wpływem przyłożonego napięcia [1]. Jednakże, jak dotąd ilość opisanych w literaturze związków tego typu nadal jest dość ograniczona. W ostatnich latach pochodne fenantro[9,10-d]-imidazolu są badane pod kątem zastosowania jako warstwa aktywna w ogniwach LEC. Do ich zalet należy prosta i tania synteza, dobra rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych, wysoka stabilność termiczna, doskonała zdolność transportu elektronów i bardzo dobre właściwości optyczne i elektroluminescencyjne [2]. Głównym celem pracy było zaprojektowanie, otrzymanie oraz zbadanie sześciu nowych pochodnych fenantro[9,10 -d]-imidazolu, które mogą być potencjalnie wykorzystane jako emiterzy w ogniwach LEC. Związki są zróżnicowane między sobą podstawnikiem w pozycji N1 (przy atomie azotu) oraz podstawnikiem w pozycji C2 (przy atomie węgla) (schemat). Pierwsze dwie pochodne otrzymano na drodze prostej kondensacji diketonu (9,10-fenantrochinonu) oraz odpowiedniego aldehydu (2- tiofenokarbonyaldehydu oraz 2,2'-bitiofeno-5-karbonyaldehydu) w obecności octanu amonu i kwasu octowego. Następnie kolejne związki zsyntezowano alkilując wcześniej otrzymane pochodne, a w kolejnym kroku poddając je kolejnej kondensacji z 1-metyloimidazolem. Wszystkie uzyskane związki oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, a ich budowę potwierdzono za pomocą metod spektroskopowych NMR (^1H oraz ^{13}C). Dla uzyskanych pochodnych przeprowadzono badania termiczne, które wykazały szczególnie wysoką stabilność termiczną otrzymanych emiterów o charakterze jonowym. Przeprowadzone badania optyczne dla pochodnych zawierających w pozycji C2 podstawniki 2,2'-bitiofen-5-ylowe pozwoliły na zaobserwowanie przesunięcia pasma absorpcji dla 2 -(2,2'-bitiofeno-5- yl)-1H-fenantro[9,10-d]-imidazolu. Otrzymane wartości fizykochemiczne pozwalają na dalsze badania otrzymanych pochodnych fenantro[9,10-d]-imidazolu pod kątem zastosowania jako warstwa aktywna w ogniwach LEC.



Schemat. Otrzymane pochodne fenantro[9,10-d]-imidazolu.

Bibliografia:

- [1] Szłapa-Kula, A.; Kula, S. Progress on Phenanthroimidazole Derivatives for Light -Emitting Electrochemical Cells: An Overview. *Energies* 16, 2024, 5194.
- [2] Kula, S.; Krawczyk, P.; Filapek, M.; Maroń, A. Influence of N-Donor Substituents on Physicochemical Properties of Phenanthro[9,10-d]Imidazole Derivatives. *J. Lumin.*, 233, 2021, 117910.

Analiza statystyczna syntez totalnych złożonych produktów naturalnych z wykorzystaniem uczenia maszynowego i algorytmów sztucznej inteligencji

Autor/Author: Konrad Barnowski

Affiliation: Uniwersytet Jagielloński

W 1990 roku Elias James Corey otrzymał Nagrodę Nobla „za rozwój teorii i metodologii syntezy organicznej” [1]. Projektując wiele syntez totalnych związków naturalnych o złożonej strukturze, prof. Corey z pewnością zgromadził olbrzymią wiedzę i doświadczenie, co pozwoliło mu opracować zestaw podstawowych „reguł i zasad” chemii organicznej. Pod tym terminem, kryją się określone sposoby zrywania i tworzenia wiązań chemicznych, a także dobór odpowiednich typów i mechanizmów reakcji w zależności od struktury związku oraz etapu zaawansowania syntezy. Opracowanie tych swoistych „zasad gry” w syntezie totalnej produktów naturalnych prawdopodobnie miało znaczący wpływ na nagrodzone prof. Coreya Nagrodą Nobla w Dziedzinie Chemii. Pewnym truizmem będzie jednak stwierdzenie, że mózg prof. Coreya – jego „procesor” – był w stanie pomieścić pewną, ograniczoną liczbę zapamiętanych syntez, na bazie których mógł dojść do swoich wniosków. Zastanówmy się teraz, co jeśli dysponowalibyśmy „procesorem”, który byłby w stanie przechować i przeanalizować dane dotyczące, na przykład, 10-krotnie większej ilości syntez?

Projekt „Big Data, Statistical Analysis of Total Synthesis of Complex Natural Products” to międzynarodowy projekt, utworzony i kierowany przez prof. Bartosza Grzybowskiego, realizowany we współpracy pomiędzy Ulsan National Institute of Science & Technology (Korea Południowa), Instytutem Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk (Polska) oraz Wydziałem Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego (Polska).

Celem projektu jest utworzenie bazy danych, zawierającej zbiór ponad 3 tysięcy syntez totalnych związków naturalnych, opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych. Uzyskane dane zostaną poddane analizie statystycznej, wspomaganej uczeniem maszynowym i algorytmami sztucznej inteligencji, mającej na celu wyszukanie nieoczywistych trendów oraz zależności. Dzięki takiej analizie znacznie większej bazy danych, reguły Coreya będą mogły zostać zweryfikowane, rozszerzone albo udoskonalone.

Bibliografia:

[1] **Elias James Corey** – Facts. NobelPrize.org, Nobel Prize Outreach AB 2024. Tue, 29 Oct 2024.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/corey/facts/>

Światła przyszłość: synteza nowej generacji acenów do materiałów elektronicznych

Autor/Author: **Adrian Romaniuk**

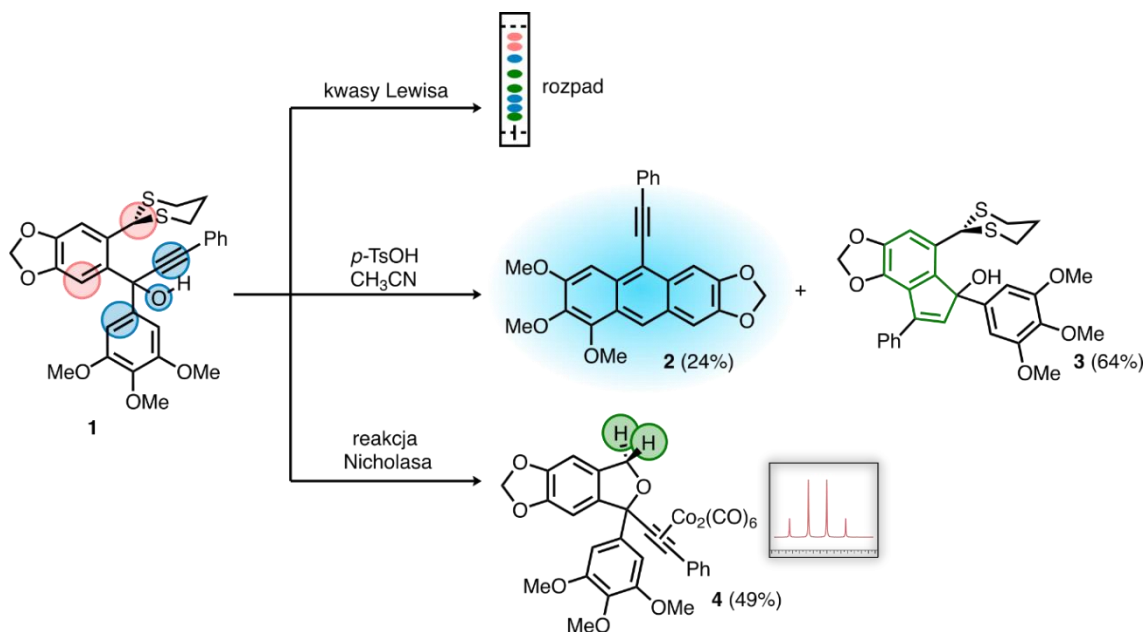
Affiliation: **BioMedChem Uniwersytetu Łódzkiego i Instytutów Polskiej Akademii Nauk w Łodzi**

Materiały elektroniczne stanowią jedno z głównych zainteresowań badawczych, ze względu na ich szerokie zastosowanie w przemyśle i technologii. Szczególnie obiecujące do nowych zastosowań wydają się być materiały oparte na związkach organicznych, które charakteryzują się szerokimi możliwościami modyfikacji ich właściwości [1]. Ważnym osiągnięciem w tej dziedzinie było odkrycie przez Pope'a, w drugiej połowie ubiegłego wieku, właściwości elektroluminescencyjnych antracenu [2]. Odkrycie to otworzyło drogę do badań nad całą serią nowych materiałów optoelektronicznych.

Problematyczną właściwością acenów jest fakt, że wraz ze wzrostem ilości skondensowanych pierścieni, tracą one na stabilności. Wprowadzenie do ich struktury grupy alkynylowej stabilizuje cząsteczkę sterycznie oraz kinetycznie. Dlatego też ta strategia jest najczęstszym i najprostszym sposobem stabilizacji acenów, co czyni ją godną szerszego zbadania.

W ramach mojej pracy magisterskiej zsyntezowałem alkinylo-podstawiony diarylometanol **1** (Rysunek 1), będący prekursorem modelowego antracenu **2**, stosując dwie różne metody. Dodatkowo, zbadałem różne sposoby uzyskania związku **2** i scharakteryzowałem ich trudności i ograniczenia. Prosta reakcja dirarylometanolu **1** z silanami (typowymi reduktorami grupy OH) prowadziła najczęściej do rozpadu substratu. Natomiast reakcje z kwasami Brønsteda zamiast antracenu skutkowały powstawaniem indenu **3**. Wynioskowałem, że tendencja do tworzenia indenu wynika z aktywacji wiązania potrójnego przez sprzężenie z wolnym orbitalem *p* karbokationu, utworzonego po odejściu grupy OH w środowisku kwasowym. Aby temu zapobiec, spróbowałem zablokować wiązanie potrójne w reakcji Nicholasa (tworzenie π -kompleksu kobaltu), co uniemożliwiło powstawanie indenu. Niestety w tym przypadku również otrzymano nieoczekiwany produkt – tym razem pochodną tetrahydrofuranu **4**. Ostatecznie, udało mi się wyizolować związek **2** z wydajnością 24% z mieszaniny z indenem **3**. Zbadałem także modelowy antracen **2** pod kątem właściwości fotofizycznych. Przeprowadziłem pomiary spektrofotometryczne i fluorymetryczne w cykloheksanie, metanolu i tetrahydrofuranie. Roztwór **2** w tetrahydrofuranie wykazał największe przesunięcie Stokesa i najwyższą wydajność kwantową, na poziomie 90%.

Chciałbym przedstawić wyniki mojej pracy szerszemu gronu odbiorców. Pragnę zwrócić uwagę naukowców na trudności, które wiążą się z otrzymywaniem wielo-podstawionych cząsteczek, wynikające z występowania w nich kilku centrów reaktywności.



Rysunek 1. Streszczenie graficzne prezentacji.

Bibliografia:

[1] V. Brega, Y. Yan, and S. W. Thomas, Acenes beyond organic electronics: sensing of singlet oxygen and stimuli-responsive materials, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18, 2020, 9191-9209.

[2] M. Pope, H. P. Kallmann, and P. Magnante, Electroluminescence in organic crystals, *The Journal of Chemical Physics*, 38, 1963, 2042-2043.

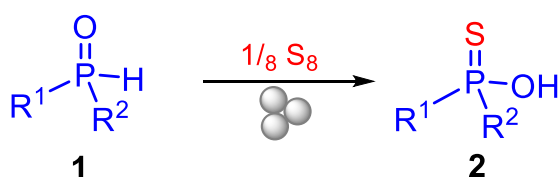
Mechanochemiczne metody addycji siarki i selenu do trifenylofosfiny oraz addycji siarki do II-rzędowych tlenków fosfin: nowoczesne podejścia w syntezie związków fosforoorganicznych

Autor/Author: **Kamil Bugaj**

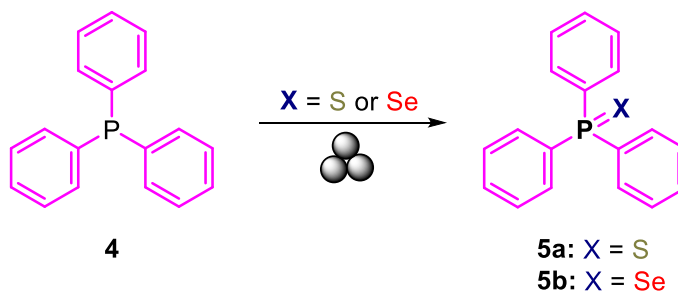
Affiliation: **Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie**

Mechanochemia stała się zieloną i zrównoważoną strategią syntetyczną, oferującą alternatywę dla tradycyjnych metod opartych na roztworach w chemii organicznej [1-5]. Nasze ostatnie badania koncentrowały się na zastosowaniu procesów mechanochemicznych do badania interkonwersji wybranych związków zawierających heteroatom [6-7].

Wśród badanych przez nas procedur znalazły się reakcje addycji siarki do wybranych tlenków fosfin drugorzędowych **1** w warunkach bezrozpuszczalnikowych (**Schemat 1.**) i eksperymenty nad interkonwersją trifenylofosfiny **4** i jej chalkogenowych pochodnych **5** jako modelowej reakcji addycji chalkogenów do trójwartościowych związków fosforoorganicznych (**Schemat 2.**). Wstępne wyniki tych badań zostaną przedstawione w niniejszym komunikacie.



Schemat 1. Reakcje addycji siarki lub selenu do II-rzędowych tlenków fosfin (**1**).



Schemat 2. Interkonwersje trifenylofosfiny (**4**) i jej chalcogenidów (**5**).

Bibliografia:

- [1] Calcio Gaudino E., Grillo G., Manzoli M., Tabasso S., Maccagnan S., Cravotto G., *Molecules*, **2022**, 27(2), 449.
- [2] Crawford D., Casaban J., Haydon R., Giri N., McNally T., James S.L., *Chemical Science*, **2015**, 6(3), 1645–1649.
- [3] Kumar R., Kumar S., Pandey M.K., Kashid V.S., Radhakrishna L., Balakrishna M.S., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2018**, 8, 1028–1037.
- [4] Lamola J.L., Adeyinka A.S., Malan F.P., Moshapo P.T., Holzapfel C.W., Maumela M.C., *New Journal of Chemistry*, **2022**, 46(10), 4677–468.6
- [5] Goodwin C. A. P., Réant B. L. L., Vettese G. F., Kragoskow J. G. C., Giansiracusa M. J., DiMucci I. M., Lancaster K. M., Mills D. P., Sproules S., *Inorganic Chemistry*, **2020**, 59(11), 7571–7583.
- [6] Wróblewska A., Bugaj K., Łagiewka J., Girek T., Rabai J., Drabowicz J., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2023**, 198(6), 513-516.
- [7] Bugaj K., Pokora-Sobczak P., Mielniczak G., Sancineto L., Santi C., Drabowicz J., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2023**, 199, 461–469, doi.org./10.1080/10426507.2023.2281474.

Synteza i analiza kompleksów 5-Fluorouracylu z cholesterylową pochodną β -Cyklodekstryny

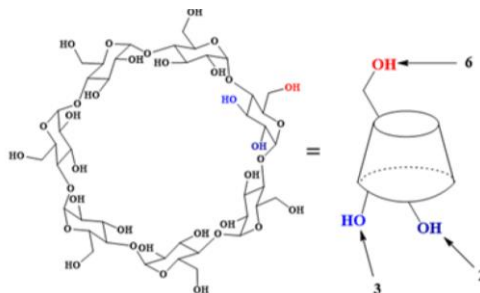
Autor/Author: **Bartosz Maliszewski**

Affiliation: **Uniwersytet w Białymstoku**

Choroby nowotworowe stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego, przyczyniając się do dużej liczby zgonów na świecie, a ich częstotliwość zachorowań stale rośnie. Na rozwój nowotworów mają wpływ: czynniki środowiskowe, styl życia i uwarunkowania genetyczne [1]. Mimo postępów w terapii onkologicznej, nie jest ona powszechnie dostępna z powodu wysokich kosztów i ograniczonej dostępności.

W onkologii kluczowe jest nie tylko odkrywanie nowych leków, ale też opracowanie metod dostarczania ich bezpośrednio do komórek nowotworowych. Precyzyjne ukierunkowanie leku zwiększa skuteczność terapii i minimalizuje skutki uboczne. Rozwój takich systemów dostarczania stanowi jedno z głównych wyzwań, dając nadzieję na bardziej spersonalizowane i skuteczne leczenie nowotworów.

Cyklodekstryny (CD), ze względu na swoją budowę przestrzenną, charakteryzują się doskonałymi właściwościami kompleksującymi, co czyni je cennymi w projektowaniu nośników leków. CD to nietoksyczne związki pochodzenia naturalnego, które stanowią rodzinę cyklicznych oligosacharydów otrzymanych ze skrobi w procesie degradacji enzymatycznej [2]. Ich unikalna budowa chemiczna obejmuje atomy tlenu wiązania glikozydowego skierowane do środka wnęki, natomiast grupy hydroksylowe - pierwszorzędowe (C-6) i drugorzędowe (C-2, C-3) - skierowane są na zewnątrz. Przestrzenny kształt cyklodekstryn przypomina torus (Rysunek 1), gdzie wnęka ma charakter hydrofobowy, a zewnętrzna strona jest hydrofilowa. To umożliwia tworzenie kompleksów inkluzyjnych typu „gość-gospodarz”. Różna reaktywność grup hydroksylowych w pozycjach C-2, C-3 i C-6, pozwala na uzyskanie nowych systemów o zróżnicowanej strukturze przestrzennej [3,4].



Rysunek 1. Struktura β -CD, i jej odpowiednik w formie torusa z określonymi pozycjami grup hydroksylowych.

Przeprowadzono badania, dotyczące syntezy i kompleksowej charakterystyki β -cyklodekstryny modyfikowanej bursztynianową pochodną cholesterolu (CD21chol). Syntezę CD21chol przeprowadzono w kilku etapach, rozpoczynając od funkcjonalizacji cholesterolu poprzez reakcję z bezwodnikiem bursztynowym. Powstały bursztynian monocholesterylu (CHEMS) przeprowadzono w chlorek kwasowy, który następnie poddano estryfikacji z β -CD. W kolejnym kroku przeprowadzono kompleksowanie cząsteczek 5-fluorouracylu (5-FU) do wzbogaconego ugrupowaniem cholesterylowym rdzenia cyklodekstrynowego. 5-FU jest powszechnie stosowany w terapii nowotworowej i wykorzystywany głównie w leczeniu raka jelita grubego [5]. W dalszym etapie projektu zbadano zdolność CD21chol do kompleksowania cząsteczek 5-FU wykorzystując technikę spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (ATR-FTIR) oraz analizy termiczne, takie jak analiza termogravimetryczna (TGA) i skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC). Proces kompleksowania został starannie zaprojektowany, tak aby możliwe było określenie stosunku molowego powstałych kompleksów CD21chol:5-FU. Istotnym aspektem badań było opracowanie metody oczyszczania układu z „wolnych” cząsteczek leku. Dodatkowo we współpracy z prof. Anną Ignaczak z Uniwersytetu Łódzkiego przeprowadzono obliczenia komputerowe. Interpretacja widm FT-IR, krzywych TGA i DSC oraz wyników badań *in silico* pozwoliła na określenie maksymalnej liczby cząsteczek leku, możliwych do związania w kompleksie. Analiza wyników dowiodła, że zaproponowana metodologia skutecznie prowadzi do otrzymania kompleksów, jednocześnie eliminując niezwiązane cząsteczki leku [6].

Bibliografia:

- [1] F. Bray, M. Laversanne, E. Weiderpass, I. Soerjomataram, The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide, *Cancer*. 127 (2021) 3029–3030.
- [2] C. Garnero, A. Zoppi, C. Aloisio, M.R. Longhi, Technological delivery systems to improve biopharmaceutical properties, in: *Nanoscale Fabrication, Optimization, Scale-Up and Biological Aspects of Pharmaceutical Nanotechnology*, Elsevier, 2018: pp. 253–299.
- [3] T. Loftsson, Cyclodextrins in Parenteral Formulations, *J. Pharm. Sci.* 110 (2021) 654–664.
- [4] B. Ding, Y. Yu, S. Geng, B. Liu, Y. Hao, G. Liang, Computational Methods for the Interaction between Cyclodextrins and Natural Compounds: Technology, Benefits, Limitations, and Trends, *J. Agric. Food Chem.* 70 (2022) 2466–2482.
- [5] S. Vodenkova, T. Buchler, K. Cervena, V. Veskrnova, P. Vodicka, V. Vymetalkova, 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol. Ther.* 206 (2020) 107447.
- [6] P. Misiak, B. Maliszewski, Z. Pawłowska, A. Ignaczak, A. Z. Wilczewska, Encapsulation of 5-fluorouracil in cholesteryl-modified cyclodextrin: thermal, spectral, and computational assessment of drug inclusion efficiency, *J. Mat. Chem. B* 12 (2024) 7063-7075.

Glikokoniugacja jako sposób na poprawę biodostępności i selektywności naturalnych związków biologicznie aktywnych na przykładzie betuliny

Autor/Author: **Julia Szreder**

Affiliation: **Politechnika Śląska**

Według Światowej Organizacji Zdrowia choroby nowotworowe są jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny i jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Przewiduje się, że liczba nowotworów złośliwych wzrośnie i osiągnie 35 milionów nowych przypadków do 2050 roku [1].

Stosowane powszechnie leki nie są selektywne i charakteryzują się zwykle wysoką toksycznością ogólnoustrojową, ponieważ atakują nie tylko komórki nowotworowe, ale także komórki zdrowe. W efekcie prowadzi to do wielu poważnych skutków ubocznych i uszkodzeń tkanek. Badania nad poprawą właściwości i zmniejszeniem toksyczności leków chemioterapeutycznych głównie opierają się na wykorzystaniu różnic między komórkami zdrowymi a szybko namnażającymi się komórkami nowotworowymi. Jedną z kluczowych różnic jest inny metabolizm energetyczny, który charakteryzuje się wyższym tempem glikolizy w chorych komórkach, określane zwykle jako efekt Warburga. Konsekwencją opisanej zmiany metabolicznej jest to, iż komórki nowotworowe mają zwiększone zapotrzebowanie na glukozę i aby zapewnić wystarczającą ilość „paliwa komórkowego” często wykazują nadekspresję transporterów GLUT [2]. Jednym ze sposobów poprawy selektywności związków biologicznie czynnych w stosunku do komórek nowotworowych wydaje się być ich sprzężenie z cząsteczkami cukru, co powinno umożliwić wychwyt utworzonego glikokoniugatu przez chore komórki ze zwiększoną liczbą transporterów cukru. Doskonałym dowodem na skuteczność takiej strategii wydaje się być glufosfamid będący glikokoniugatem ifosfamidu, zaliczanego do leków cytostatycznych z grupy związków alkilujących [3].

Na całym świecie wciąż prowadzone są intensywne badania nad otrzymaniem nowego, skutecznego i selektywnego leku dającego się zastosować do terapii jak najszerszej grupy nowotworów. Projektowane, a następnie syntezowane są zarówno nowe molekuły, jak też wykorzystuje się potencjał związków naturalnych, spośród których wiele wykazuje aktywność przeciwnowotworową w badaniach *in vitro*. Powszechnym problemem jest niezadawalająca biodostępność naturalnych substancji bioaktywnych, co ogranicza uzyskanie stężenia terapeutycznego w docelowych komórkach i tkankach. Z kolei zaletą modyfikowania związków naturalnych jest możliwość pozyskania często złożonych strukturalnie bloków budulcowych, zawierających liczne grupy funkcyjne i centra stereogeniczne, unikając wieloetapowej, skomplikowanej i często niezbyt wydajnej syntezy asymetrycznej.

Betulina (BN) jest przykładem biologicznie czynnego związku, którego właściwości można modyfikować poprzez glikokoniugację. To jedna z pierwszych naturalnych substancji wyizolowanych z roślin, należąca do klasy ważnych pentacyklicznych triterpenów typu lupanu wyizolowanych z kory kilku gatunków drzew z rodziny *Betulacea*, zwłaszcza brzozy białej. BN i jej syntetyczne pochodne, wykazują szeroki zakres aktywności biologicznych: działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i przeciwwirusowe [4]. Kwas betulinowy, pochodna betuliny, indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych, jednocześnie wykazując niską toksyczność dla zdrowych komórek. Jednak jedną z głównych wad tych związków jako potencjalnych środków terapeutycznych jest ich wysoka hydrofobowość i niska biodostępność. Z drugiej strony, obecność aktywnych grup funkcyjnych w strukturze macierzystej nadaje betulinie wysoki potencjał syntetyczny, a naukowcom stwarza możliwość tworzenia różnorodnych pochodnych i wprowadzania modyfikacji strukturalnych, które mogą pozytywnie wpłynąć na jej dostępność i działanie [5]. Dlatego przyłączano fragmenty cukru za pomocą różnych typów łączników, umożliwiających uwolnienie aktywnej formy betuliny po jej dostarczeniu do miejsca docelowego działania, zabieg ten może pomóc znacząco poprawić biodostępność, farmakokinetykę i selektywność BN. Otrzymane glikokoniugaty przebadano na nowotworowych liniach komórkowych wykazujących nadekspresję transporterów GLUT: HCT-116 oraz MCF-7 oraz aby zbadać selektywność działania dodatkowo na zdrowych komórkach: NHDF.

Wyniki dotychczasowych badań prowadzonych w laboratorium wydają się być na tyle obiecujące, że zachęcają do dalszych prób optymalizacji strukturalnej glikokoniugatów betuliny w celu zwiększenia potencjału terapeutycznego tego typu związków.

Bibliografia:

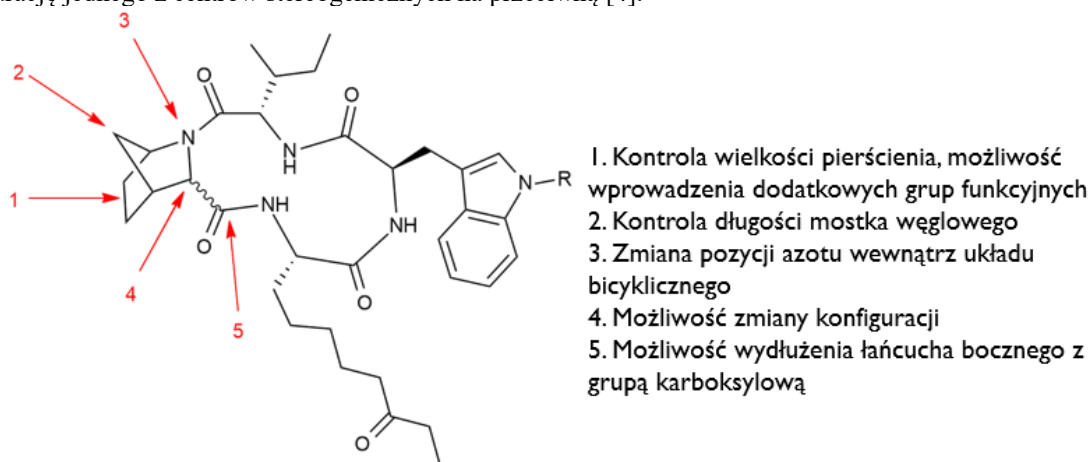
- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, I. Soerjomataram, A. Jemal. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin.* **2024**, 74(3), 229-263.
- [2] E.C. Calvaresi, P.J. Hergenrother. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2319–2333.
- [3] J. Pohl, B. Bertram, P. Hilgard, M.R. Nowrousian, J. Stüben, M. Wiessler. D-19575--a sugar-linked isophosphoramidate mustard derivative exploiting transmembrane glucose transport. *Cancer Chemother Pharmacol.* **1995**;35(5):364-70.
- [4] S. Amiri, S. Dastghaib, M. Ahmadi, P. Mehrbod, F. Khadem, H. Behrouj, M.R. Aghanoori, F. Machaj, M. Ghamsari, J. Rosik, A. Hudecki, A. Afkham, M. Hashemi, M.J. Los, P. Mokarram, T. Madrakian, S. Ghavami. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects, *Biotechnol. Adv.* **2020**, 38, 107409-107447.
- [5] M. Grymel, G. Pastuch-Gawolek, A. Lalik, M. Zawojak, S. Boczek, M. Krawczyk, K. Erfurt. Glycoconjugation of Betulin Derivatives Using Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Azido-Alkyne Cycloaddition Reaction and a Preliminary Assay of Cytotoxicity of the Obtained Compounds. *Molecules* **2020**, 25, 6019-6043.

Synteza cyklicznych peptydów zawierających bicykliczne analogi proliny

Autor/Author: **Radosław Gaida**

Affiliation: **Politechnika Wrocławska**

Aminokwasy to jedne z najbardziej interesujących cząsteczek organicznych. Są najmniejszymi jednostkami budulcowymi peptydów i białek. Każdy z 20 aminokwasów białkowych posiada unikatową budowę, która nadaje mu specyficzne właściwości, jednak niektóre z nich wyróżniają się wyraźnie na tle innych, np. cysteina (umożliwiająca tworzenie mostków disiarczkowych), glicyna (jedyne achiralny aminokwas), kwas asparaginowy, glutaminowy czy lizyna (posiadają dwie grupy $-\text{COOH}/-\text{NH}_2$). My zwróciliśmy szczególną uwagę na prolinę, jedyny aminokwas posiadający drugorzędową grupę aminową wbudowaną w układ cykliczny. Prolina charakteryzuje się specyficznym kształtem i charakteryzuje się ograniczoną swobodą konformacyjną. Ze względu na swoją sztywność stabilizuje określone konformacje w cyklicznych peptydach, z kolei w liniowych bardzo często prowadzi do zgięć w strukturze peptydu. W mojej pracy doktorskiej planuję skupić się na zastosowaniu bicyklicznych, mostkowanych pochodnych proliny. W literaturze można znaleźć wiele różnych sposobów otrzymywania bicyklicznych aminokwasów, a jedną z najczęściej stosowanych metod jest reakcja aza-Dielsa-Aldera [1–3]. Różnorodność metod syntezy pozwala otrzymać struktury różniące się wielkością pierścienia, mostka węglowego, położeniem grupy aminowej i karboksylowej wewnątrz układu bicyklicznego, dodatkowymi grupami funkcyjnymi, długością łańcucha bocznego, a także stereochemią (Rys. 1). W zależności od obranej ścieżki syntezy można wprowadzać dodatkowe modyfikacje, np. bezpośrednio w reakcji aza-Dielsa-Aldera otrzymuje się produkty z wiązaniem podwójnym, które można poddać dihydroksylowaniu. Takie zmiany mogą poprawić rozpuszczalność peptydu w wodzie. Dodatkowo dzięki reakcjom epimeryzacji można zmieniać konfigurację jednego z centrów stereogenicznych na przeciwną [4].



Rysunek 2 Różnorodność modyfikacji bicyklicznych analogów proliny.

Celem pracy doktorskiej jest synteza szeregu bicyklicznych analogów proliny. Otrzymane aminokwasy zostaną wykorzystane w syntezie niedużych (do 10 aminokwasów) cyklicznych peptydów, analogów związków wykazujących interesującą aktywność biologiczną, np. apicydyny. Peptydy będą otrzymywane z wykorzystaniem standardowych metod syntezy na podłożu stałym kompatybilnym z aminokwasami zabezpieczonymi grupą Fmoc (Fluorenylometyloksykarbonyl). Planujemy określić wpływ sztywności pierścienia, stereochemii i pozycji atomu azotu w układzie bicyklicznym na aktywność biologiczną. W literaturze naukowej można znaleźć przesłanki świadczące o tym, że bardziej sztywny i ograniczony konformacyjnie peptyd może być bardziej aktywny i lepiej pasować do receptora [5]. Dodatkowo wprowadzenie nienaturalnego aminokwasu poprawia jego trwałość w organizmie. W ramach projektu (Opus24+LAP UMO-2022/47/I/ST4/02354) planujemy również wprowadzić bicykliczne aminokwasy do cyklicznych sideroforów, związków wytwarzanych przez bakterie, ich zadaniem jest wychwytywanie jonów żelaza ze środowiska. Sądzymy, że zmiana kształtu cyklicznego sideroforu, a także zmniejszenie liczby jego możliwych konformacji może zwiększyć stopień skompleksowania oraz wpłynąć pozytywnie na trwałość powstałych kompleksów.

Bibliografia:

- [1] A. Trabocchi, D. Scarpi, A. Guarna, Structural diversity of bicyclic amino acids. *J. Amino Acids*, 34, 2008, 1-24.
- [2] O. O. Grygorenko, Bicyclic β -amino acids. *Tetrahedron* 71, 2015, 5169–5216.
- [3] J. K. Ekegren, S. A. Modin, D. A. Alonso, P. G. Andersson, Multigram scale synthesis of a useful aza-Diels-Alder adduct in a one-step procedure. *Tetrahedron Asymmetry* 13, 2002, 447–449.
- [4] S. Singh, G. P. Basmadjian, Efficient Synthesis of (+)-N-BOC-exo-2-(methoxycarbonyl)-7-Azabicyclo[2.2.1]heptane, A Versatile Intermediate for the Synthesis of Epibatidine and Epiboxidine. *Tetrahedron Lett.* 38, 1997, 6829–6830.
- [5] K. Jensen, Peptide and Protein Design for Biopharmaceutical Applications (Wiley, 2009).

Jednościenne nanorurki węglowe – ponad limitami

Autor/Author: **Dominik Just**

Affiliation: **Politechnika Śląska**

Nanorurki węglowe są uważane za obiecujący materiał dla elektroniki oraz zwłaszcza fotoniki [1]. Szczególnie jednościenne nanorurki węglowe (z ang. *Single-Walled Carbon Nanotubes* - SWCNTs) mają potencjał, aby doprowadzić do przełomów w wielu dziedzinach nauki i przemysłu. Możliwość precyzyjnego dostrojenia charakterystyki emisji światła tego materiału w zależności od jego struktury sprawia, że jest on szczególnie atrakcyjny, przez co przyciąga uwagę szerokiej społeczności naukowej na całym świecie. SWCNT mogą być przedstawione jako pojedynczy zwinięty arkusz grafenu, a ich unikalne właściwości są w dużym stopniu zależne od ich średnicy i stopnia skręcenia, wzdłuż wektorów (n,m) na wspomnianym arkuszu grafenu [2]. Niestety, z racji tego, że SWCNTs otrzymywane są w formie mieszanin mających niezadowalająco niską wydajność kwantową fotoluminescencji, ich praktyczna wartość jest dużo niższa niż potencjał materiału. Brak jest metody syntezy, która prowadziłaby do syntezy wyłącznie jednego rodzaju nanorurek o właściwościach dopasowanych do wymogów projektowanego wykorzystania. Celem mojej pracy jest uczynienie SWCNTs materiałem nie tylko przystępności, ale i terażniejszości, przez zaproponowanie rozwiązań likwidujących te ograniczenia. Aby temu zaradzić, niezbędny jest rozwój post-syntetycznych metod oczyszczania materiału. Jednym ze skutecznych podejść jest ekstrakcja z wykorzystaniem polimerów skoniugowanych (z ang. *Conjugated Polymer Extraction* - CPE), która wykorzystuje polimery o powinowactwie do określonych struktur nanorurek [3–5]. Niestety metodę tę charakteryzuje niska wydajność i ograniczona liczba typów chiralnie czystych nanorurek, które można uzyskać za jej pomocą, bo nie przekracza ona trzech. Wyizolowałem jako pierwszy jeden z trzech wspomnianych gatunków, mianowicie (7,3). Do tej ekstrakcji został z wykorzystany polimer poli(9,9-dioktetylofluorenyl-alt-benzotiadiazol) (F8BT) oraz techniki mieszania rozpuszczalników w układzie ekstrakcyjnym takich jak toluen oraz tetralina, dających najlepszy wynik. Dzięki tej metodzie osiągnięto wysoką selektywność izolacji dla tego danego typu nanorurek [7,3]. Ponadto, w mojej ostatniej pracy odkryłem sposób na 10-krotny wzrost wydajności selektywnej separacji dla pojedynczego gatunku nanorurek [6]. Innym krokiem było zastosowanie zsyntetyzowanego przez siebie sprzężonego polimeru poli(9,9'-dioktetylofluorenyl-2,7-diyl-alt-6,6'-(2,2'-bipirydyli)) (PFO-BPy6,6'), posiadającego powinowactwo do nanorurek typu (6,5), wraz z innym dodatkowym polimerem (poli(9,9'-dioktetylofluorenylo-2,7-diyl-alt-2,5-tiofenu) (PFO-T)), który znacząco poprawił stabilność otrzymanej chiralnie czystej dyspersji nanorurek, co przełożyło się na dużo wyższą wydajność ekstrakcji, przy zachowaniu wysokiej jakości materiału. Dalsze badania, wspierane modelowaniem komputerowym, doprowadziły do opracowania mechanizmu tego zjawiska. Okazało się, że w przypadku zastosowania polimerów, bądź związków chemicznych zawierających atomy siarki selektywny polimer owija się szybciej i efektywniej wokół nanorurek węglowych. Co więcej, wniosłem duży wkład w odkrycie, że zachowanie polimerów przewodzących w procesie ekstrakcji nanorurek ściśle zależy od ich charakterystyki molekularnej dzięki zsyntetyzowaniu przez siebie biblioteki takich polimerów [7]. Mając na celu lepsze zrozumienie, w jaki sposób zachodzą interakcje między polimerem a SWCNT, poszerzyłem tę bibliotekę o nowo zsyntetyzowane polimerowe fluoreno-pochodne o różnych długościach łańcucha alkilowego przyłączanego do jednostki fluorenu [3]. Wyniki tej pracy wniosły znaczący wkład w zrozumienie interakcji polimer-nanorurka, gdzie udało się oddzielić z mieszaniny nanorurkę (7,5) przy użyciu nowego polimeru. Te przełomowe osiągnięcia stanowią kamień milowy dla nanotechnologii węglowych, ponieważ otwierają drogę do zrozumienia ich natury oraz przybliżają ich wykorzystanie w życiu codziennym. Obecnie skupiam się na opracowywaniu nowych technik chemicznej modyfikacji powierzchni chiralnie czystych nanorurek w celu zwiększenia ich wydajności kwantowej fotoluminescencji. Wykorzystując organiczne pochodne hydrazyny zaprojektowałem szybką i wydajną metodę kowalencyjnej modyfikacji nanorurek, która poprawia ich właściwości w tym względzie [8]. Badania w tym obszarze są szczególnie cenne dla ich praktycznego zastosowania w optoelektronice i biosensorach [9], gdzie zwiększona jasność świecenia ma kluczowe znaczenie dla funkcjonalności.

Bibliografia:

- [1] A.H. Brozena et al., Controlling the optical properties of carbon nanotubes with organic colour-centre quantum defects, *Nat Rev Chem* 3 (2019) 375–392. [2] D. Janas, Towards monochiral carbon nanotubes: A review of progress in the sorting of single-walled carbon nanotubes, *Mater Chem Front* 2 (2018) 36–63. [3] D. Just et al., Explicating conjugated polymer extraction used for the differentiation of single-walled carbon nanotubes, *Nanoscale Horiz* (2024), <https://doi.org/10.1039/D4NH00427B>. [4] A. Dzienia et al., Mixed-Solvent Engineering as a Way around the Trade-Off between Yield and Purity of (7,3) Single-Walled Carbon Nanotubes Obtained Using Conjugated Polymer Extraction, *Small* 19 (2023). [5] H. Ozawa, N. Ide, T. Fujigaya, Y. Niidome, N. Nakashima, One-pot separation of highly enriched (6,5)-single-walled carbon nanotubes using a fluorene-based copolymer, *Chem Lett* 40 (2011) 239–241. [6] D. Just et al., High-yield and chirality-selective isolation of single-walled carbon nanotubes using conjugated polymers and small molecular chaperones, *Mater Horiz* 11 (2024) 758–767. [7] A. Dzienia, D. Just, T. Wasiak, K.Z. Milowska, A. Mielńczyk, N. Labedzki, S. Kruss, D. Janas, Size Matters in Conjugated Polymer Chirality-Selective SWCNT Extraction, *Advanced Science* 11 (2024). [8] D. Just et al., Synchronous sorting and functionalization of single-walled carbon nanotubes using organic derivatives of hydrazine, *Adv Opt Mater* (2024), w recenzji. [9] S. Basu et al., Ratiometric Normalization of Near-Infrared Fluorescence in Defect-Engineered Single-Walled Carbon Nanotubes for Cholesterol Detection, *J Phys Chem Lett* 15 (2024) 10425–10434.

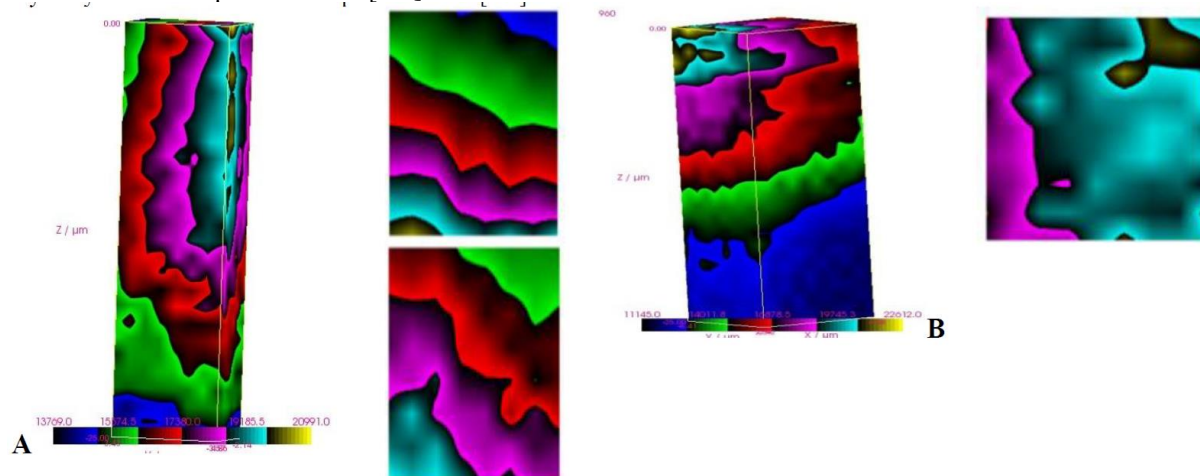
Domieszkowane szkła bioaktywne jako materiał do transport leków oraz środek pomocniczy w leczeniu metodą hipertermii

Autor/Author: **Paulina Kapuśniak**,

Affiliation: **Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie**

Domieszkowane szkła bioaktywne, wzbogacone jonami srebra, miedzi, cynku czy strontu, wykazują właściwości bioaktywne, przeciwbakteryjne oraz zdolność do kontrolowanego uwalniania substancji czynnych. Badania koncentrują się na optymalizacji ich składu, co pozwala na szerokie zastosowanie w medycynie regeneracyjnej i przeciwnowotworowej. W implantologii materiały te wspierają przyczepność komórek i regenerację tkanki, a jako nośniki leków umożliwiają precyzyjne leczenie nowotworów i infekcji bez skutków ubocznych dla zdrowych tkanek. Celem badań jest stworzenie wszechstronnych materiałów biozgodnych i biodegradowalnych, które mogą znacząco poprawić jakość nowoczesnych terapii [1-5].

Ja skupiłam się na domieszkowaniu jonami żelaza i manganu, poszukując składu, który z jednej strony pozwala na zachowanie bioaktywności a z drugiej powoduje, że materiał staje się ferromagnetyczny. Szkła domieszkowane jonami z trwałym momentem magnetycznym są potencjalnie idealnym materiałem do wykorzystania w terapiach bazujących na koncepcji hipertermii. Ziarna biomateriału dekorowane białkiem selektywnie łączącym się z komórkami nowotworowymi a nieprzyłączającym się do komórek zdrowych, umieszczone w zmiennym polu magnetycznym prowadzą do lokalnego wzrostu temperatury. Można je postrzegać jako działającą lokalnie „mikro płytę indukcyjną”. Wzrost temperatury powoduje nekrozę komórek. Jest to rodzaj terapii, która mogłaby być stosowana do rozsianych form nowotworu, zastępując lub uzupełniając chemoterapię. Biodegradowalność szkła zapewnia usunięcie materiału z organizmu po stosunkowo krótkim czasie. Szkło tego typu może pełnić jednocześnie rolę tradycyjnego materiału bioaktywnego, wspierać proliferację osteoblastów czy komórek endothelialnych (budujących naczynia krwionośne). Dodatkowym zadaniem implantu ze szkła bioaktywnego może być dostarczanie leku w obszar, w którym miałyby on znaczenie terapeutyczne. Nasączone, przykładowo antybiotykiem, bioszkło, ulegając biodegradacji uwalnia lek, powodując, że jego lokalne stężenie osiąga poziom terapeutyczny bez konieczności eskalacji stężenia antybiotyku w całym organizmie. Często, po początkowym okresie leczenia, terapia ma charakter podtrzymujący, pożądanym jest aby ilość dostarczanej substancji czynnej zmalała. Szybkość uwalniania leku zależy od porowatości materiału, większa porowatość sprzyja także kolonizacji przez komórki osteoblastów. Większość bioaktywnych szkieł otrzymywanych jest metodą topienia (melt quenching). Otrzymuje się próbki o małej porowatości, zwarte, o mało zróżnicowanej powierzchni. Metodą tą trudno uzyskać materiał kwalifikujący się do kategorii meso bioglass (MBG) co warunkuje wykorzystanie w charakterze transportera leków [6-8].



Rys. 1. Przestrzenny rozkład HA w próbce szkła bazowego 2 skonstruowany na podstawie intensywności sygnału ramanowskiego 962 cm^{-1} ; w kolejnych panelach przekroje na głębokości odpowiednio 0,4 i 9 μm A) przed immersją; B) po immersji 21 dni.

Bibliografia:

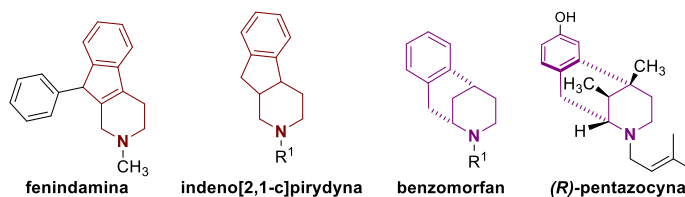
- [1] J.R. Jones, Acta Biomaterialia Review of bioactive glass : From Hench to hybrids, Acta Biomater. 9 (2013) 4457–4486.
- [2] C. Duée, F. Désanglois, I. Lebecq, G. Moreau, A. Leriche, C. Follet-Houttemane, Mixture designs applied to glass bioactivity evaluation in the Si-Ca-Na system, J. Non. Cryst. Solids. 355 (2009) 943–950.
- [3] L.L. Hench, The story of Bioglass, J. Mater. Sci. Mater. Med. 17 (2006) 967–978.
- [4] J. Faure, R. Drevet, A. Lemelle, N. Ben Jaber, A. Tara, H. El Btaouri, H. Benhayoune, A new sol-gel synthesis of 45S5 bioactive glass using an organic acid as catalyst, Mater. Sci. Eng. C. 47 (2015) 407–412.
- [5] L.L. Hench, Chronology of Bioactive Glass Development and Clinical Applications, New J. Glas. Ceram. 03 (2013) 67–73.
- [6] G. Socrates, Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies. Tables and Charts., Third Edit, John Wiley and Sons Inc., New York, 2014.
- [7] F. Baino, Bioactive glasses – When glass science and technology meet regenerative medicine, Ceram. Int. 44 (2018) 14953–14966.
- [8] G. Li, K. Zhang, Z. Pei, N. Zhang, Y. Yu, S. Zhao, G. Liang, J. Zhou, Y. Xing, A novel method to enhance magnetic property of bioactive glass-ceramics for hyperthermia, Ceram. Int. 45 (2019) 4945–4956.

Synteza nowych pochodnych piperydyny o potencjalnej aktywności biologicznej z wykorzystaniem przegrupowania aza-semipinakolinowego

Autor/Author: **Magdalena Lubowicz**

Affiliation: **Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie**

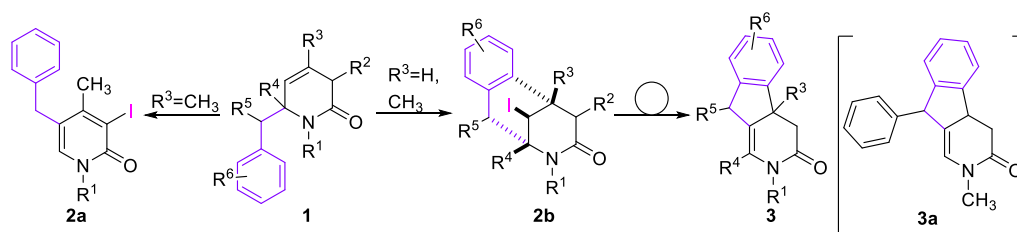
W Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT w Szczecinie od wielu lat prowadzone są badania nad syntezą nowych potencjalnie bioaktywnych pochodnych piperydyny [1] poprzez funkcjonalizowanie δ -laktamów, otrzymywanych wprost z 2-pirydonów [2]. Ostatnio badania te skupiają się nad syntezą pochodnych benzomorfanu oraz indeno[2,1-c]pirydyny ponieważ obydwa szkielety węglowe są obecne w substancjach czynnych stosowanych leków. Przykładem może być *R*-pentazocyna (pochodna benzomorfanu) używana w klinicznym leczeniu silnego bólu [3] oraz fenindamina (analog indenopirydyny), stosowana jako lek antyalergiczny [4] (rys.1).



Rys. 1 Struktury pochodnych piperydyny wykazujących aktywność biologiczną

W prezentacji zostanie przedstawiona nowa droga syntezy szerokiej gamy indenopirydonów **3** z wykorzystaniem przegrupowania aza-semipinakolinowego w δ -laktamach (schemat 1), które nie zostało dotąd szeroko opisane w literaturze naukowej [5]. W pierwszych próbach 6-benzylowe, 4-metylowe pochodne 3,6-dihydropirydyn-2-onu **1**, otrzymane w wyniku addycji kompleksów magnezoorganicznych typu *ate* do 2-pirydonu [6], poddano działaniu odczynnika jodującego (NIS) uzyskując odpowiedni jodobenzomorfanon **2b** ($R^3=Me$), a także produkty przegrupowania – 2-pirydony **2a** (schemat 1) [5]. Ten wynik był podstawą do opracowania wydajnej syntezy jodobenzomorfanonów **2b** i zbadaniu ich zdolności do przegrupowania w kierunku indenopirydonów **3**.

W realizacji tego projektu w zoptymalizowanych warunkach otrzymano 22 nieopisane dotychczas w literaturze naukowej jodobenzomorfanony **2b** z różnymi podstawnikami w obrębie całej cząsteczki, które następnie poddano reakcji przegrupowania z odczynnikami zdolnymi do generowania karbokationów, stosując odpowiedni rozpuszczalnik, temperaturę, stosunki molowe reagentów oraz czas reakcji. W wyniku reakcji przegrupowania otrzymano 15 nowych indenopirydonów **3**, a wśród nich pochodną **3a** - analog leku przeciwhistaminowego fenindaminy. Badając walory chemiczne uzyskanych związków **3**, niektóre z nich poddano kolejnym transformacjom, tj. reakcji redukcji, arylowania oraz tionowania, uzyskując pozytywne wyniki.



Schemat 1. Synteza indeno[2,1-c]pirydyn z wykorzystaniem przegrupowania aza-semipinakolinowego.

Bibliografia:

- [1] M. M. Abdelshaheed, I. M. Fawzy, H. I. Ibrahim El Subbagh, K. M. Youssef, Piperidine nucleus in the field of drug discovery, *Futur. J. Pharm. Sci.*, **2021**, 7:188, 1-11.
- [2] J. G. Sośnicki, T. J. Idzik *Synthesis* **2019**, 51, 3369–3396.
- [3] R. E. Stitzel, *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, **2004**; p 325.
- [4] T. J. Witek, D. A. Canestrari, R. D. Miller, J. Y. Yang, D. K. Riker, The effects of phenindamine tartrate on sleepiness and psychomotor performance, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1992**, 90, 6, 1, 953-961.
- [5] J. G. Sośnicki, A. Borzyszkowska-Ledwig, T. J. Idzik, M. M. Lubowicz, G. Maciejewska, L. Struk, Divergent Synthesis of Functionalized Indenopyridin-2-ones and 2-Pyridones via Benzyl Group Transfer: Two Cases of Aza-semipinacol-Type Rearrangement”, *Org. Lett.* **2022**, 24, 46, 8498–8502.
- [6] J. G. Sośnicki, T. J. Idzik, A. Borzyszkowska, E. Wróblewski, G. Maciejewska, L. Struk, Addition of novel benzylmagnesium “ate” complexes of BnR_2MgLi type to 2-(thio)pyridones and related compound, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 481-493.

Projekt i analiza procesu katalitycznej degradacji lepiszcza polimerowego w technologii Metal Fused Deposition Modeling (MFDM)

Autor/Author: Michał Gocki

Affiliation: Politechnika Śląska

Badania pt. Projekt i analiza procesu katalitycznej degradacji lepiszcza polimerowego w technologii Metal Fused Deposition Modeling (MFDM) mają na celu opracowanie i optymalizację procesu dekompozycji lepiszcza stosowanego w metalicznych filamentach wykorzystywanych w technologii MFDM. Technologia ta, wpisująca się w ideę zrównoważonego rozwoju, umożliwia tworzenie złożonych prototypów części metalowych przy niskich kosztach inwestycyjnych i wysokiej elastyczności produkcji. Jednym z jej głównych atutów jest łatwość modyfikacji asortymentu produkcyjnego, co pozwala producentom na szybkie dostosowanie procesów do różnych wymagań aplikacyjnych. Elastyczność ta jest wspierana przez szeroki wybór filamentów metalowych, które można dostosować do specyficznych potrzeb. W ramach badań analizowane są katalityczne metody rozkładu lepiszcza, co ma na celu poprawić efektywność degradacji lepiszcza oraz czystość spieków [1-2].

Proces debindingu, czyli usuwania lepiszcza z wydrukowanych części, jest kluczowym etapem w technologii MFDM, gdyż decyduje o uzyskaniu finalnych wyrobów metalowych, które spełniają założenia pod względem geometrii oraz właściwości fizycznych i mechanicznych. W technologii MFDM stosuje się różne metody usuwania lepiszcza, w tym degradację chemiczną, termiczną oraz katalityczną, z których każda charakteryzuje się specyficznymi zaletami i ograniczeniami wynikającymi z różnic w przebiegu procesu i jego wpływie na właściwości końcowego produktu.

Filament BASF 316L, zawierający proszek stali nierdzewnej 316L, stanowi przykład nowoczesnego zastosowania katalitycznej metody degradacji lepiszcza w technologii Metal Fused Deposition Modeling (MFDM). Proces katalitycznego debindingu, kluczowy dla tej metody, wymaga katalizatora, który przyspiesza rozkład polimeru wiążącego, umożliwiając skuteczne usunięcie go z gotowej części przed etapem spiekania. W przypadku BASF 316L katalizatorem tym jest kwas azotowy, który inicjuje rozkład lepiszcza przy niższej temperaturze, co znacząco skraca czas całego procesu w porównaniu do tradycyjnych metod termicznych i pozwala na zachowanie integralności metalowego szkieletu [3].

Firma BASF nie udostępnia szczegółowych informacji na temat parametrów prowadzenia katalitycznego debindingu, co stawia przed badaczami dodatkowe wyzwania związane z optymalizacją procesu. W niniejszym projekcie udało się jednak z powodzeniem odtworzyć ten proces, osiągając równomierne usunięcie lepiszcza przy minimalnym wpływie na strukturę metalową oraz zapewniając wysoką dokładność wymiarową i stabilność mechaniczną finalnych komponentów. Tym samym projekt ten pozwolił nie tylko na rozwinięcie wiedzy na temat specyficznych parametrów technologicznych dla materiału BASF 316L, ale także na opracowanie procedury możliwej do wdrożenia w aplikacjach wymagających precyzyjnej kontroli struktury i właściwości mechanicznych wyrobów metalowych.

W projekcie opracowano procedurę degradacji polioksymetyleny (POM) w oparach kwasu azotowego(V), przeprowadzoną w specjalnie skonstruowanym reaktorze, w którym próbki poddano degradacji katalitycznej w kontakcie z oparami kwasu azotowego(V). Proces ten opiera się na mechanizmie hydrolizy kwasowej, w którym protony z cząsteczek kwasu inicjują rozpad wiązań acetalowych w łańcuchu polimerowym. Na każdym etapie protonacji tlenu w grupach acetalowych wiązanie C-O staje się bardziej podatne na rozpad, a kolejne reakcje z cząsteczkami NO₂ dodatkowo intensyfikują destrukcję wiązań polimerowych. Ten katalityczny mechanizm prowadzi do stopniowej degradacji struktury POM i uwalniania formaldehydu jako głównego produktu reakcji, co w efekcie skutkuje całkowitą degradacją materiału [4].

W ramach projektu przeprowadzono analizę reakcji organicznych występujących podczas degradacji katalitycznej polioksymetyleny (POM) przy użyciu kwasu azotowego (HNO₃). Zastosowano spektroskopię w podczerwieni (FTIR) do identyfikacji składu materiału po procesie degradacji, co pozwoliło na szczegółowe określenie powstałych produktów degradacji. Jednym z głównych osiągnięć było wdrożenie urządzenia umożliwiającego prowadzenie tego typu degradacji katalitycznej, co stanowi istotny krok w kierunku dalszych badań nad możliwością przetwarzania filamentów w technologii MFDM.

Bibliografia:

- [1] S. Park, W. Shou, L. Makatura (et al.), 3D printing of polymer composites: Materials, processes, and applications, 5, 2022, 43-76.
- [2] H. Ramazani, A. Kami, Metal FDM, a new extrusion-based additive manufacturing technology for manufacturing of metallic parts: a review, Progress in Additive Manufacturing 7, 2022, 609–626.
- [3] Y. Thompson, J. Gonzalez-Gutierrez, C. Kukla P. Felfer, Fused filament fabrication debinding and sintering as a low cost additive manufacturing method of 316L stainless steel, Additive Manufacturing, 30, 2019.
- [4] V. M. Archodoulaki, S. Luftl, S. Seidler, Thermal degradation behaviour of poly(oxymethylene): 1. Degradation and stabilizer consumption, Polymer Degradation and Stability, 86, 2004, 75-83.

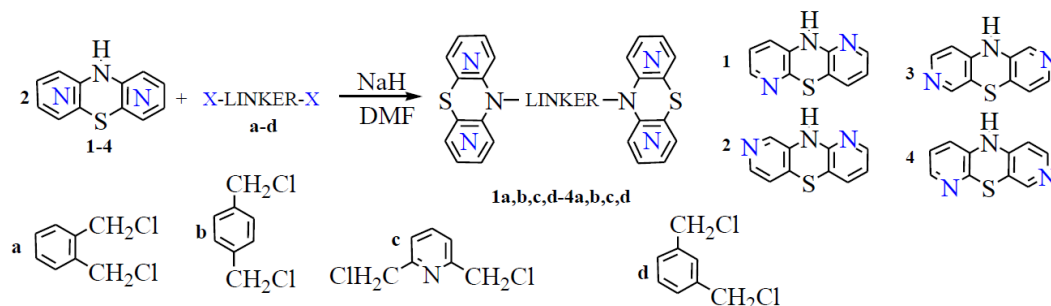
Synteza, analiza i właściwości nowych pochodnych dipirydotiazyn oraz ich aktywność przeciwnowotworowa

Autor/Author: **Emilia Martula**

Affiliation: **Śląski Uniwersytet Medyczny**

Celem badań było zaprojektowanie i otrzymanie nowej grupy pochodnych dipirydotiazynowej o strukturze dimerycznej, w której wybrane jednostki diazafenotiazynowe aktywne przeciwnowotworowo, zostały połączone za pomocą różnych łączników. Struktura nowych pochodnych została jednoznacznie potwierdzona metodami spektroskopowymi, przeprowadzono wstępne testy *in silico* w celu określenia celów molekularnych, oraz badania cytotoksyczność *in vitro* w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych i komórek prawidłowych, z użyciem leków referencyjnych.

Substraty wyjściowe, tj. dipirydotiazyny (będące 1,6-, 1,8-, 2,7- i 3,6-diazafenotiazynami) **1-4**, otrzymano w wieloetapowych reakcjach biegnących poprzez przegrupowanie Smilesa, zgodnie z przepisami literaturowymi [1,2]. Następnie przeprowadzono reakcje substytucji nukleofilowej z wybranymi łącznikami **a-d** w obecności NaH i DMF w temperaturze pokojowej, otrzymując finalne nowe dimery dipirydotiazyn **1a,b,c,d-4a,b,c,d** (Schemat 1).



Schemat 1. Synteza dimerowych pochodnych dipirydotiazyn **1a,b,c,d - 4a,b,c,d**

Związki otrzymano selektywnie z wysoką wydajnością a ich strukturę potwierdzono spektroskopowo z wykorzystaniem ¹H i ¹³C NMR, 2D NMR oraz HR MS. W kolejnym etapie przeprowadzono testy *in silico* z wykorzystaniem programu PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substance*) w celu określenia prawdopodobnych celów molekularnych dla nowych pochodnych. Program wskazał prawdopodobieństwo aktywności przeciwnowotworowej związanej z aktywacją deacetylazy histonowej, powinowactwem do białka p21 i aktywacją apoptozy, a także prawdopodobieństwo aktywności w chorobach neurodegeneracyjnych. Ostatecznie nowe pochodne przetestowano *in vitro* przy użyciu testu MTT pod kątem aktywności antyproliferacyjnej wobec wybranych komórek nowotworowych: raka piersi (MCF7), (MDA-MB-231); raka jelita grubego (SW480), (SW620); raka płuc (A-549); glejaka (LN-229), a także prawidłowych komórek mięśniowych (L6) i keratynocytów (HaCaT). W badaniach wykorzystano związki referencyjne, takie jak dokсорubicyna i cisplatyna. Testowane związki były nietoksyczne w badanych stężeniach w stosunku do prawidłowych komórek. Uzyskano różne wyniki aktywności przeciwnowotworowej IC₅₀ w zakresie 0,1-100 μM. Większość otrzymanych pochodnych wykazała znaczącą aktywność antyproliferacyjną wobec linii raka piersi MCF7 (IC₅₀= 1,14 μM) i raka jelita grubego SW480 (IC₅₀= 3,11 μM), dając bardzo obiecujące wyniki. Najbardziej aktywne pochodne **1c** (IC₅₀= 1.14 μM dla MCF7 i IC₅₀= 4.27 μM dla SW480) i **4c** (IC₅₀<0.1 dla MCF7 i IC₅₀= 11.59 μM dla SW480) wykazały aktywność dziesięciokrotnie wyższą niż dokсорubicyna stosowana jako lek referencyjny. Wysoce obiecujące dimery zawierały w swojej strukturze łącznik 2,6-dimetylopirydynowy, a analogiczne izomery z łącznikiem *m*-ksylenowym okazały się nieaktywne, co wyjaśniono obliczeniami kwantowo mechanicznymi i dokowaniem molekularnym.

Podsumowując otrzymano nową grupę dimerów dipirydotiazynowych z wybranymi łącznikami alkiloarylowymi, wykazującą obiecującą aktywność przeciwnowotworową. Najbardziej aktywne pochodne zostały wytypowane do badań mechanizmu przeciwnowotworowego apoptozy. Badania zostały wykonane w kooperacji z UCSI University w Malezji, Wydziałem Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Warszawie i Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej.

Bibliografia:

- [1] B. Morak-Młodawska, K. Pluta, M. Jeleń. Phenothiazines Modified with the Pyridine Ring as Promising Anticancer Agents. *Life* **2021**, 11, 206.
- [2] B. Morak-Młodawska, K. Pluta, M. Latocha, M. Jeleń, D. Kuśmierz. Synthesis, anticancer activity, and apoptosis induction of novel 3,6- diazaphenothiazines, *Molecules*, **2019**, 24, 267, 1-10

Nowe pochodne ivermektyny o wysokiej aktywności przeciwko pasożytom wywołującym malarię i śpiączkę afrykańską

Autor/Author: Michał Sulik

Affiliation: Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Ivermektyna (Schemat 1) to 16-członowy makrocycliczny ester (lakton), który zrewolucjonizował światową medycynę, umożliwiając leczenie chorób pasożytniczych niosących wcześniej pewną śmierć [1]. Związek ten znajduje się obecnie na „Liście leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia” i jest szeroko stosowany nie tylko w medycynie, ale również w weterynarii w leczeniu między innymi ślepoty rzecznej, słoniowaczyny, węgorzczyca, świerzbu czy wszawicy [1]. Za odkrycie tego „cudownego leku” – taki status ma również aspiryna oraz penicylina – w 2015 roku przyznano **Nagrodę Nobla** w dziedzinie fizjologii/medycyny [1]. Celem niniejszej pracy badawczej było przeprowadzenie racjonalnych, chemicznych modyfikacji cząsteczki ivermektyny, które miały skutkować otrzymaniem **pochodnych o wysokim indeksie terapeutycznym**, a więc wysokiej aktywności przeciwpasożytniczej w połączeniu z wysoką selektywnością działania. Jako choroby modelowe wybrano **malarię** – jedną z najniebezpieczniejszych chorób pasożytniczych na świecie, która była odpowiedzialna za śmierć ponad 600 tys. ludzi w 2021 roku, a także **trypanosomatozę afrykańską** – chorobę zagrażającą głównie mieszkańcom Afryki Subsaharyjskiej, Indii i krajów tropikalnych.

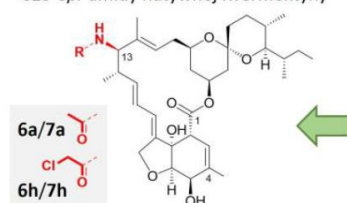
W wyniku serii przekształceń szkieletu ivermektyny otrzymano bibliotekę diastereoizomerycznych produktów, przy czym w celu zwiększenia różnorodności strukturalnej wprowadzono podstawniki różniące się długością i charakterem chemicznym (alifatyczne, aromatyczne lub alifatyczno-aromatyczne). **Przełomowym odkryciem** w trakcie realizacji niniejszego projektu było opracowanie **nieznanej wcześniej** reakcji przegrupowania ivermektyny. Zastosowanie tej stereospecyficznej transformacji umożliwiło otrzymanie serii jej podwójnie modyfikowanych analogów. Wszystkie otrzymane związki zostały zbadane pod kątem ich aktywności przeciwpasożytniczej **we współpracy międzynarodowej** z naukowcami z uznanych jednostek badawczych.

Działanie trypanobójcze i cytotoksyczne nowo zsyntetyzowanych pochodnych ivermektyny określono przy użyciu czynnika wywołującego chorobę – pasożyta *Trypanosoma brucei brucei* oraz komórek ludzkiej białaczki szpikowej HL-60 jako odnośnika [2]. Większość otrzymanych pochodnych wykazała wyższą aktywność oraz selektywność działania wobec pasożyta niż niemodyfikowana chemicznie ivermektyna. Co należy podkreślić, dwa produkty – przegrupowany oraz nieprzegrupowany amid 2-chloroacetylowy – wykazały około **230-krotnie wyższą aktywność in vitro niż ivermektyna (Schemat 1)** [2]. Jest to jednocześnie aktywność porównywalna do tej wykazywanej przez suraminę oraz bromek etydyny – leki powszechnie stosowane w leczeniu śpiączki afrykańskiej (u ludzi) oraz nagany (u zwierząt). Oznacza to, że otrzymane pochodne ivermektyny **mogą być rozpatrywane jako nowi kandydaci na leki** do walki z chorobami wywołanymi przez *T. b. brucei*.

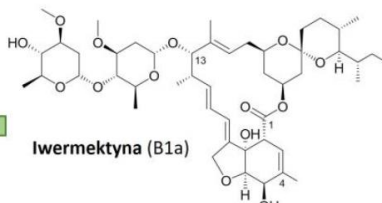
Ponadto, wybrane związki zostały również zbadane pod kątem ich aktywności wobec *Plasmodium berghei* – zarodźca wywołującego malarię. Pojedynczo modyfikowane pochodne wykazały niższą aktywność przeciwmalaryczną niż związek wyjściowy, ale amid acetylowy przegrupowanej ivermektyny (podwójnie modyfikowana pochodna) okazał się **2,5-krotnie bardziej aktywny** wobec *P. berghei* niż niemodyfikowana chemicznie ivermektyna oraz **4-krotnie bardziej aktywny** niż nieprzegrupowany analog amidowy (Schemat 1) [2]. Wskazuje to jednoznacznie, że opracowana przez nas reakcja przegrupowania może być pomocnym narzędziem w poszukiwaniu nowych bioaktywnych związków o szerokim spektrum aktywności przeciwpasożytniczych.

Badania sfinansowano w ramach projektu **Diamantowy Grant** nr 0159/DIA/2020/49 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

C13-*epi*-amidy natywnej ivermektyny



6a: *P. berghei*, IC_{50} = 1,52 μ M
6h: *T. b. brucei*, GI_{50} = 0,063 μ M, SI = 47,6



P. berghei, IC_{50} = 0,91 μ M
T. b. brucei, GI_{50} = 14,6 μ M, SI = 2,1

C13-*epi*-amidy przegrupowanej ivermektyny



7a: *P. berghei*, IC_{50} = 0,38 μ M
7h: *T. b. brucei*, GI_{50} = 0,064 μ M, SI = 67,2

Schemat 1. Wpływ modyfikacji chemicznej szkieletu ivermektyny na właściwości przeciwpasożytnicze otrzymanych pochodnych [2].

Bibliografia:

- [1] M. Sulik, M. Antoszczak, A. Huczyński, D. Steverding, Antiparasitic activity of ivermectin: Four decades of research into a “wonder drug”, *Eur. J. Med. Chem.* 261, 2023, 115838.
- [2] M. Sulik, D. Fontinha, D. Steverding, S. Sobczak, M. Antoszczak, M. Prudêncio, A. Huczyński, Unexpected rearrangement of ivermectin in the synthesis of new derivatives with trypanocidal and antiplasmodial activities, *Eur. J. Med. Chem.* 263, 2024, 115951.

Układ katalityczny reakcji sprzęgania Negishi oparty na prostej soli kobaltu(II) bez dodatku liganda

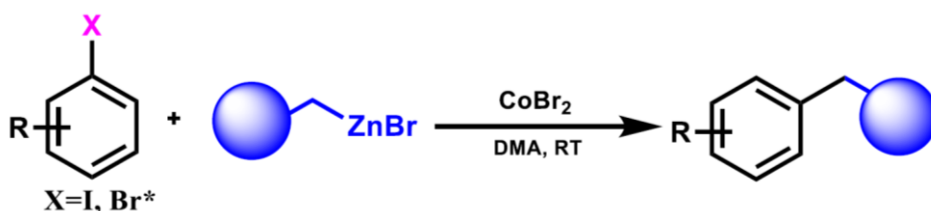
Autor/Author: **Jakub Robaszkiewicz**

Affiliation: **Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu**

Reakcje sprzęgania pełnią obecnie kluczową rolę we współczesnej syntezie organicznej, w syntezie związków zawierających wiązania węgiel-węgiel z uwzględnieniem wymagających układów heterocyklicznych [1]. Niepodważalnym dowodem na istotę wspomnianych reakcji jest nagroda Nobla z 2010 roku przyznana R. Heckowi, A. Suzukiemu i E. Negishiemu *za katalizowane palladem reakcje sprzęgania krzyżowego w syntezie organicznej*. Obecnie reakcje sprzęgania krzyżowego znajdują zastosowanie w syntezie m.in. fine chemicals do których zaliczają się np. naproksen, resweratrol, flurbiprofen. Niestety, większość układów katalitycznych używanych w tych przekształceniach zawiera związki umownej grupy platynowców, w szczególności palladu. Ze względu na wysoką cenę tych metali, miejsce występowania, a także geopolityczne aspekty z tym związane, istotnym kierunkiem badań jest zastąpienie ich innymi katalizatorami. W ostatnich latach z powodzeniem opracowano układy katalityczne zawierające związki kobaltu, które są tańsze i względnie mniej toksyczne, co pełni kluczową rolę w przypadku syntezy związków specjalnego przeznaczenia, np. medycznego oraz agrochemicznego. Z tych względów powiedzieć można, że zastosowanie metali nieszlachetnych w katalizie jest zbieżne z ideami Zielonej Chemii i zrównoważonego rozwoju.

Pomimo tego, że pierwsze sprzęganie Negishiego opublikowano w 1977 roku, znanych jest tylko kilka układów katalitycznych opartych na związkach kobaltu. Niestety, zawierają one skomplikowane kompleksy lub wymagają wygenerowania kompleksu *in situ*, a ilość soli kobaltu niezbędna do przeprowadzenia reakcji jest znacząca (aż do 20 %mol) [2]. W 2020 roku Knochel i współpracownicy opracowali układ katalityczny sprzęgania sp³-sp³ zawierający CoCl₂ (20 %mol), neokuproinę (20 %mol) oraz TBAI (2.25 ekw.) [3]. Autorzy innego artykułu z *Nature Communications* używali 10 %mol chlorku kobaltu(II) i 20 %mol bipyridyny jako liganda [4]. Ostatni artykuł dotyczący sprzęgania Negishiego został opublikowany przez grupę prof. Lu i opisywał sprzęganie α-bromoketonów z odczynnikami cynkoorganicznym przy pomocy jodku kobaltu (10 %mol) oraz chiralnego N,N,N-donorowego liganda (10 %mol).

Podczas wystąpienia przedstawię przebieg badań nad opracowanym przy moim udziale pierwszym układem katalitycznym sprzęgania Negishiego, który nie wymaga dodatku liganda. Zoptymalizowany został dla jodków oraz bromków arylowych, umożliwiając przeprowadzenie reakcji w łagodnych warunkach [Rys.1]. Zsyntezowano i scharakteryzowano gamę 22 zróżnicowanych produktów. Ponadto, na podstawie badań DFT ustalono, że rozpuszczalnik (N,N-dimetyloacetamid) pełni kluczową rolę w omawianej transformacji i zaproponowano dla niej cykl katalityczny [5].



Rysunek 1 Układ sprzęgania Negishiego zoptymalizowany w naszej grupie badawczej.

Bibliografia:

- [1] J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, Advances in Cross-Coupling Reactions, *Molecules*, **2020**, 25 (19), 4500.
- [2] J. M. Hammann, D. Haas, P. Knochel, Cobalt-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reactions of (Het-ero)Arylzinc Reagents with Primary and Secondary Alkyl Bromides and Iodides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54 (15), 4478–4481.
- [3] F. H. Lutter, L. Grokenberger, M. Benz, P. Knochel, Cobalt-Catalyzed Csp³-Csp³ Cross-Coupling of Functionalized Alkylzinc Reagents with Alkyl Iodides, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 3028–3032.
- [4] Luo, D. Yang, X. He, S. Wang, D. Zhang, J. Xu, C.-W. Pao, J.-L. Chen, J.-F. Lee, H. Cong, Y. Lan, H. Alhumade, J. Cossy, R. Bai, Y.-H. Chen, H. Yi, A. Lei, Valve turning towards on-cycle in cobalt-catalyzed Negishi-type cross-coupling, *Nat. Commun.*, **2023**, 14, 4638.
- [5] J. Robaszkiewicz, W. Chaładaj, P. Pawluć, M. Zaraneek, submitted.

Związki organiczne jak chipsy. Jak je wykorzystać do kontrolowania światła?

Autor/Author: **Mateusz Pawlak**

Affiliation: **Uniwersytet Warszawski**

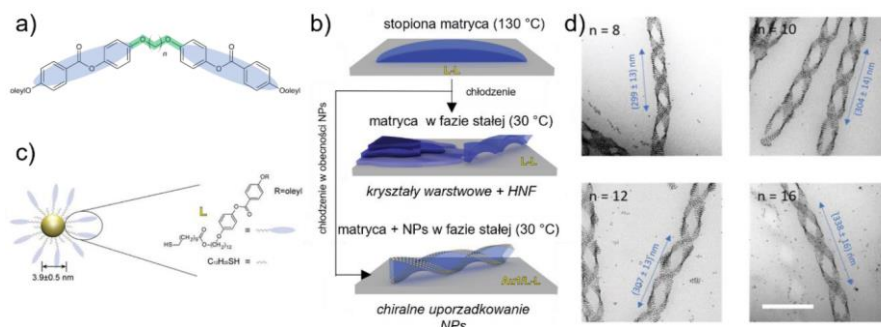
W połowie XX wieku, gdy stworzono tranzystor, czyli urządzenie pozwalające na kontrolę przepływu prądu i konstrukcję niezawodnych bramek logicznych, rozpoczęła się rewolucja w elektronice. Era analogowa została zastąpiona erą cyfrową. Ta, która odpowiada za współczesne komputery, smartfony, czy technologię AI. Era rozwoju elektroniki jest jednak bliska granic, wyznaczonych przez straty energii wynikające z oporu przy transporcie elektronów. Rozwiązaniem tego problemu jest wykorzystanie jako nośnika informacji nie elektronów, ale fotonów (Rys. 1). Zbliżamy się zatem do nowej rewolucji – fotonicznej! Aby ta wizja się ziściła, potrzebujemy „światlnych” analogów tranzystorów, pozwalających na sterowanie stanem światła, której szczególnie ważnym aspektem jest kontrola nad kołową polaryzacją światła [1–2]. To ambitne zadanie, polegające na poszukiwaniu materiałów o właściwościach chiroptycznych, czyli selektywnie absorbujących lub emitujących światło spolaryzowane kołowo, jest dla mnie inspiracją i motywacją do pracy na pograniczu chemii organicznej, optyki i nanotechnologii.



Rys. 1. XX wiek był czasem elektroniki, a 'elektroniką XXI wieku' będzie fotonika!

Znamy wiele materiałów chiralnych, które wykazują właściwości chiroptyczne - choćby ibuprofen. Jednak właściwości te są za słabe do zastosowań w fotonice! Drogą do rozwiązania tego problemu jest tworzenie cząsteczek, które będą tworzyć uporządkowane układy o rozmiarach porównywalnych z długością fali światła widzialnego, a przez to wzmacniające swoją siłę oddziaływania ze światłem. Opierając się na tej zasadzie i wykorzystując chemię organiczną, rozwijam elementy budulcowe dla przyszłych „fotonicznych tranzystorów”. Zaczynając od poziomu pojedynczych molekuł – ich projektowania i syntezy, poprzez kontrolowanie ich procesu samoorganizacji, badanie i modelowanie morfologii oraz właściwości optycznych tworzonych przez nią nanostruktur, aż po analizowanie makroskopowego filmu.

W ramach moich badań udało mi się opracować sposób kontrolowania parametrów helikalnych układów tysięcy molekuł. Związki organiczne, które wykorzystywałem posiadają dwa sztywne rdzenie aromatyczne połączone w taki sposób, że molekuła przyjmuje zgięty kształt. Takie cząsteczki wykazują tendencję do porządkowania się w naprężone warstwy, które, aby zmniejszyć naprężenie samorzutnie zwijają się w helikalne nanofilamenty lub chiralne nanorurki. Udowodniłem, że poprzez przemyślane zmiany w strukturze pojedynczych molekuł, a więc indywidualów o długościach co najwyżej 5-7 nm mogą wpływać na wymiary tworzonych przez nie tysiące razy większych układów filamentów (Rys. 2a). Zauważyłem zaskakującą, przeciwną do znanej w literaturze tendencję zgodnie z którą jedynie parzyste homologi tego związku krystalizują w helikalne nanofilamenty, natomiast ich skok rośnie z długością centralnego łącznika (Rys. 2b). Aby kontrolować długość fali z którą te struktury oddziałują, postanowiłem wzbogacić te materiały o nanocząstki złota (Rys. 2c). W czasie krystalizacji takiej mieszaniny, lokują się one na brzegach powstających helis (Rys. 2d) wykazując silną, chiralną odpowiedź [3]. Kolejnym krokiem było przeprojektowanie matrycy organicznej, tak aby była ona dynamicznie kontrolowalna. Również nowy związek udało nam się wykorzystać jako matrycę indukującą chiralne uporządkowanie nanocząstek złota. Tym razem układały się one spiralnie wewnątrz organicznych nanorurek. Uzyskany materiał opisałem w artykule opublikowanym w ACS Nano [4].



Rys. 2. Projektowanie i wygląd helikalnych nanostruktur o kontrolowanym skoku: a) zaprojektowana struktura związków dimerycznego stanowiącego organiczną matrycę, b) organizacja pojedynczych molekuł w struktury o periodycznościach rzędu kilkuset nanometrów, w tym z nanocząstkami metali kierowanymi na brzegi krystalizujących helis, c) do powierzchni nanocząstek dołączone są molekuły nadające im kompatybilność z matrycą, d) zdjęcia otrzymanych przeze mnie helikalnych układów o skoku kontrolowanym poprzez dodawanie grup CH_2 (trzech atomów!) w wykorzystywanych cząsteczkach, biały prostokąt odpowiada 200 nm.

Bibliografia:

[1] S. Pai, Z. Sun, T. W. Hughes, T. Park, B. Bartlett, I. A. D. Williamson, M. Minkov, M. Milanizadeh, N. Abebe, F. Morichetti, A. Melloni, S. Fan, O. Solgaard, D. A. B. Miller, *Science* 2023, 380, 398–404. [2] Q. Liu, Q. Wei, H. Ren, L. Zhou, Y. Zhou, P. Wang, C. Wang, J. Yin, M. Li, *Nat Commun* 2023, 14, 7179. [3] M. Pawlak, M. Bagiński, P. Llombart, D. Beutel, G. González-Rubio, E. Górecka, C. Rockstuhl, J. Mieczkowski, D. Pociecha, W. Lewandowski, *Chem Commun* 2022, 58, 7364–7367. [4] A. Jedrych, M. Pawlak, E. Górecka, W. Lewandowski, M. M. Wojcik, *ACS Nano* 2023, 17, 5548–5560.

Materiały na bazie cyklodekstryn do usuwania barwników organicznych z roztworów wodnych

Autor/Author: **Jakub Łagiewka**

Affiliation: **Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie**

Produkcja ścieków przemysłu włókienniczego ewoluowała wraz z rozwojem technologii barwienia tkanin, stając się jednym z głównych źródeł skażenia wody w wyniku emisji barwników organicznych o właściwościach rakotwórczych/mutagennych [1]. Materiały na bazie cyklodekstryn (CD) wydają się być obiecującym rozwiązaniem do skutecznego, szybkiego i selektywnego usuwania barwników organicznych z zanieczyszczonych roztworów wodnych. CD to makrocykliczne oligosacharydy otrzymywane z celulozy charakteryzujące się silnym powinowactwem do związków organicznych poprzez tworzenie kompleksów inkluzyjnych [2,3]. Ważne jest jednak przekształcanie cząsteczek CD w postać stabilną (tj. nierozpuszczalną, umieszczoną w nierozpuszczalnej matrycy) celem otrzymania materiałów zdolnych do usuwania barwników organicznych z wody.

W ramach swoich badań otrzymałem materiały zdolne do usuwania barwników organicznych z roztworów wodnych. Spreparowałem i scharakteryzowałem następujące materiały cyklodekstrynowe: adsorpcyjną nierozpuszczalną polimerową sieć na bazie β -CD i dibezwodnika bifenylu, kompozyt na bazie polimerowej sieci β -CD-dibezwodnika perylenu/chitozanu, polimerową membranę inkluzyjną (PIM) domieszkowaną perbenzylowaną pochodną β -CD. Najbardziej interesującym materiałem jest multifunkcjonalna sieć poli(β -CD-dibezwodnik bifenylu), która jest nierozpuszczalna w wodzie i posiada w swojej strukturze CD, grupy hydroksylowe, jednostki aromatyczne i grupy karboksylowe [3]. Synteza multifunkcjonalnego sorbentu była prowadzona tylko w jednym etapie, jedynie z trzema reagentami, bez ogrzewania i stosowania inertnego gazu. Opracowany sorbent cechuje duża pojemność sorpcyjna 96,15 mg/g względem błękitu metylenowego, szybki czas działania (po 1 min. 84 % usuwania), selektywność (preferowanie barwników organicznych, szczególnie kationowych). Główną siłą motoryczną procesu są oddziaływania elektrostatyczne z grupą karboksylanową polimeru i kationem błękitu metylenowego, wspomagane obecnością organofilnych wnęk CD. Drugi typ materiału to polimerowa membrana inkluzyjna zdolna do selektywnego usuwania błękitu metylenowego i kwaśnego oranżu 7 w zależności od pH dwóch faz wodnych oddzielonych membraną [4]. Dodatkowo praca membrany przy wysokich stężeniach barwników (50-75 mg/L) przez 8 godzin cechuje się dużą wydajnością. Mechanizm działania opiera się na tworzeniu kompleksu inkluzyjnego wewnątrz membrany między barwnikiem a wnęką CD. Trzeci typ materiału to kompozyt na bazie chitozanu usieciowanego (sieciowanie jonowe) przez sieć poli(β -CD-dibezwodnika perylenu). Dodanie sieci poli(β -CD-dibezwodnika perylenu) do chitozanu skutkowało 5-krotnym wzrostem usuwania kwaśnego oranżu 7 w stosunku do wyjściowego materiału oraz nadanie zdolności do selektywnej sorpcji barwników organicznych (szczególnie barwników anionowych). Dodatkowo, szybki czas działania po 1 min, aż 95,6 % usuwania, stanowi ciekawe rozwiązanie dla potencjalnego zastosowania przemysłowego w ramach procesów w warunkach dynamicznych. Na podstawie przeprowadzonych testów selektywności i badań spektroskopowych stwierdzono wpływ oddziaływań elektrostatycznych ($\text{NH}_3^+ \cdots \text{SO}_3^-$) na proces sorpcji. Podsumowując, zastosowanie cząsteczek CD w materiałach sorpcyjnych/membranowych skutkuje efektywnym usuwaniem barwników organicznych z roztworów wodnych oraz selektywnością względem jedynie tych związków przeciwieństwie do jonów metali.

Pozytywne efekty badań pozwolą na rozbudowę biblioteki materiałów cyklodekstrynowych, gdzie udokładnione zostaną reguły projektowania struktury i właściwości sorpcyjnych/membranowych dla wyłapywania barwników organicznych. Dodatkowo, moje badania są szansą na nowe materiały zdolne do efektywnego usuwania barwników organicznych z wód i ścieków. Będzie to stanowiło nowe elementy rozwoju dla inżynierii środowiska czy inżynierii chemicznej w ramach odzysku barwników dla przemysłu tekstylnego.

Bibliografia:

- [1] T.F. Cova, D. Murtinho, R. Aguado, A.A.C.C. Pais, A.J.M. Valente, Cyclodextrin Polymers and Cyclodextrin-Containing Polysaccharides for Water Remediation., *Polysaccharides*, 2, **2021**, 16-38.
- [2] G. Grini, Review: A History of Cyclodextrins., *Chem. Rev.*, 114(21), **2011**, 10940–10975.
- [3] J. Łagiewka, A. Nowik-Zajac, A. Pajdak, I. Zawierucha, A novel multifunctional β -cyclodextrin polymer as a promising sorbent for rapid removal of methylene blue from aqueous solutions., *Carbohydr. Polym.*, 13, **2013**, 120615.
- [4] J. Łagiewka, K. Witt, M. Gierszewska, I. Zawierucha, Selective removal of organic dyes via polymer inclusion membrane containing a perbenzylated β -cyclodextrin derivative., *J. Water Process Eng.*, 68, **2024**, 106306.

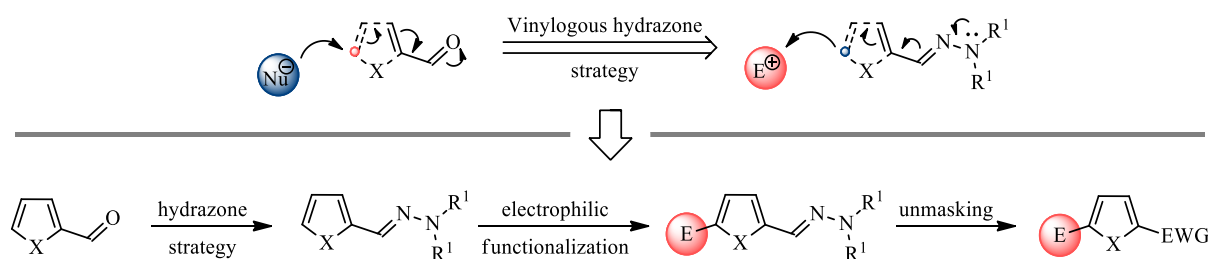
Winylogowa strategia hydrazonowa w asymetrycznej funkcjonalizacji heteroaromatycznych aldehydów

Autor/Author: **Justyna Kowalska**

Affiliation: **Politechnika Łódzka**

Hydrazony stanowią ważną grupę syntetycznie użytecznych związków, które ulegają różnym reakcjom cykliczacji, prowadzącym do syntezy związków heterocyklicznych zawierających w swojej strukturze atom azotu [1]. Z drugiej strony bardzo ważne zastosowanie tej grupy odczynników dotyczy ich zdolności do odwracania polarności związków karbonylowych, zatem ich właściwości z elektrofilowych na nukleofilowe poprzez tzw. umpolung [2]. Co ważne, zgodnie z zasadami winylogii właściwości nukleofilowe hydrazonów mogą być przeniesione przez sprzężone wiązania podwójne, w tym układy heteroaromatyczne [3].

W ramach niniejszych badań opracowano winylogową strategię hydrazonową, którą wykorzystano do aktywacji heteroaromatycznych związków karbonylowych w reakcji podstawienia elektrofilowego poprzez ich przekształcenie w odpowiednie hydrazony. W rezultacie otrzymano różne funkcjonalizowane heteroaromatyczne pochodne z doskonałą wydajnością w sposób asymetryczny, stosując aminokatalizę do kontrolowania stereochemicznego wyniku reakcji [4]. Zaprojektowaną metodologię rozszerzono o syntezę 2,3-dihydro-1*H*-pirolizyn poprzez (3+2)-cykloaddycję pomiędzy hydrazonem pochodzącym z 1*H*-pirolo-2-karbaldehydu i α,β -nienasyconymi aldehydami [5]. W oparciu o opracowaną reakcję annulacji przedstawiono pierwszą organokatalityczną, wolną od metalu syntezę ketorolaku – niesteroidowego leku przeciwzapalnego, sprzedawanego w postaci mieszaniny racemicznej pod marką Toradol.



Schemat 1. Winylogowa strategia hydrazonowa w elektrofilowej funkcjonalizacji związków heteroaromatycznych

Bibliografia:

- [1] N.P. Belskaya, A.I. Eliseeva, V.A. Bakulev, Hydrazones as substrates for cycloaddition reactions, *Russ. Chem. Rev.*, 84, **2015**, 1226–1257.
- [2] (a) R. Brehme, D. Enders, R. Fernandez, J.M. Lassaletta, Aldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones as Neutral Acyl Anion Equivalents: Umpolung of the Imine Reactivity, *Eur. J. Org. Chem.*, 34, **2007**, 5629-5660; b) M. de Gracia Retamosa, E. Matador, D. Monge, J.M. Lassaletta, R. Fernández, Hydrazones as singular reagents in asymmetric organocatalysis, *Chem. – Eur. J.*, 22, 2016, 13430-13445.
- [3] C. Curti, L. Battistini, A. Sartori, F. Zanardi, New developments of the principle of vinylogy as applied to π -extended enolate-type donor systems, *Chem. Rev.*, 120, 2020, 2448-2612.
- [4] B. Łukasik, J. Kowalska, S. Frankowski, L. Albrecht, Vinylogous hydrazone strategy for the organocatalytic alkylation of heteroaromatic derivatives, *Chem. Commun.* 57, **2021**, 6312-6315.
- [5] J. Kowalska, B. Łukasik, S. Frankowski, L. Sieroń, L. Albrecht, Vinylogous hydrazone strategy in stereoselective synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines – an organocatalytic, metal-free route to ketorolac, *Adv. Synth. Catal.*, 20, **2022**, 3607-3616.

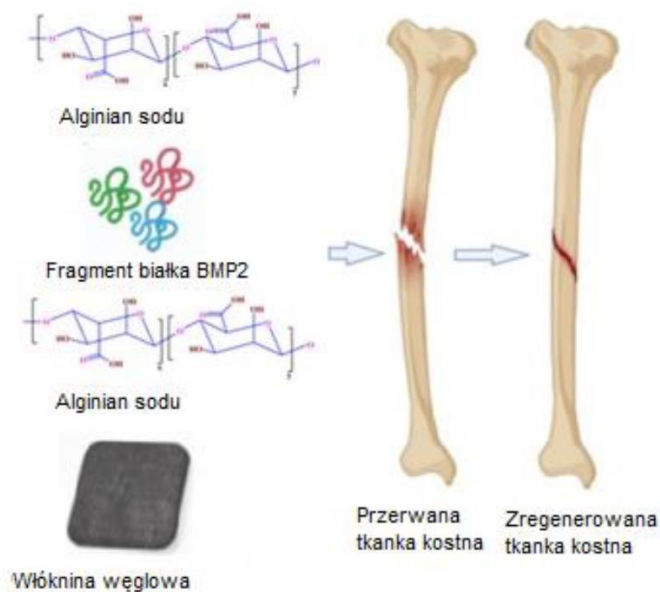
Regeneruj jak superbohater! Moc biomateriałów hybrydowych

Autor/Author **Sylwia Magdziarz**
Affiliation: **Politechnika Łódzka**

W świecie, w którym urazy układu szkieletowego są niemal tak powszechne, jak przeziębienie, zespół współczesnych bohaterów wyrusza z misją poprawy jakości życia milionów pacjentów na całym świecie. Wyobraźmy sobie rzeczywistość, w której 40% Europejczyków zmagają się z problemami układu kostno-stawowego, a wśród nich aż 9 milionów Polaków wymaga wsparcia w regeneracji tkanek.

Jednak nieustraszeni naukowcy zapewniają, że nie ma powodów do obaw, bo właśnie opracowali tajną broń: przełomowy materiał hybrydowy rodem z komiksów o superbohaterach. Innowacyjne połączenie włókny węglowej z koniugatem polisacharydowo-peptydowym tworzy unikalne środowisko sprzyjające regeneracji kości i tkanek. Można to porównać do współpracy Batmana z Wonder Woman – włókna węglowa pełni rolę stabilnej matrycy o właściwościach osteokonduktywnych i osteoproduktywnych, oferując wsparcie mechaniczne i możliwość modyfikacji [1], a koniugat polisacharydowo-peptydowy mimikuje naturalne właściwości regeneracyjne tkanki i urok właściwy Wonder Woman [2].

Nasza misja? Stworzenie materiału, który będzie równie trwały i niezawodny, jak tarcza Kapitana Ameryki. Ta innowacyjna struktura, do której komórki chętnie przylegają, stymuluje wzrost i regenerację naturalnych tkanek. Tak jak skuteczność Iron Mana wynikała z połączenia technologii i umiejętności strategicznego myślenia, tak i ten materiał jest tego doskonałym odwzorowaniem. Technologia modyfikacji powierzchni włókny węglowej w połączeniu ze strategią uwalniania w czasie substancji aktywnej (peptydu z białka BMP2) zapewnia większą przeżywalność i szybsze namnażanie komórek [3]. Każdy etap pracy w laboratorium przybliża nas do stworzenia przełomowego rozwiązania, które zmieni życie pacjentów na całym świecie, wymagających regeneracji kości.



Bibliografia:

- [1] J. Frączyk, S. Magdziarz, E. Stodolak-Zych, E. Dzierzkowska, D. Puchowicz, I. Kamińska, M. Gieldowska, M. Boguń. Chemical Modification as a Method of Improving Biocompatibility of Carbon Nonwovens, *Materials* 14, 2021, 3198.
- [2] S. Magdziarz, M. Boguń, J. Frączyk. Coating Methods of Carbon Nonwovens with Cross-Linked Hyaluronic Acid and Its Conjugates with BMP Fragments, *Polymers* 15, 2023, 1551.
- [3] S. Magdziarz, Ł. Pietrzak, P. Domalik – Pyzik, D. Bociąga, M. Boguń, J. Frączyk, ECM-inspired scaffolds with proven efficiency towards osteoblasts proliferation, *Adv Mat*, 2024, under review.

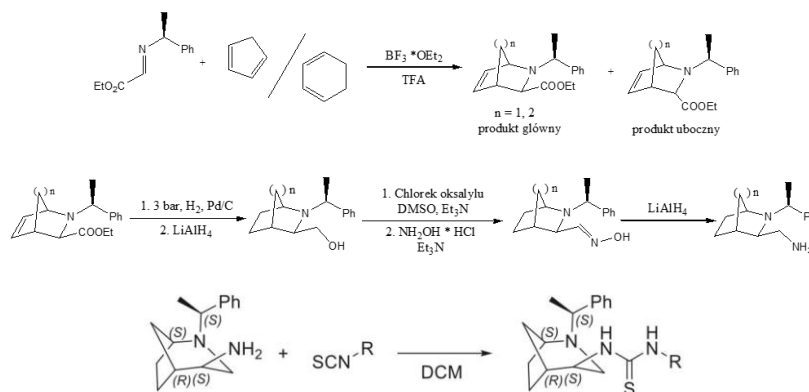
Nieoczekiwany wynik reakcji guanidynowania azabicykloalkanowego tiomocznika

Autor/Author: **Mariia Shyshkina**

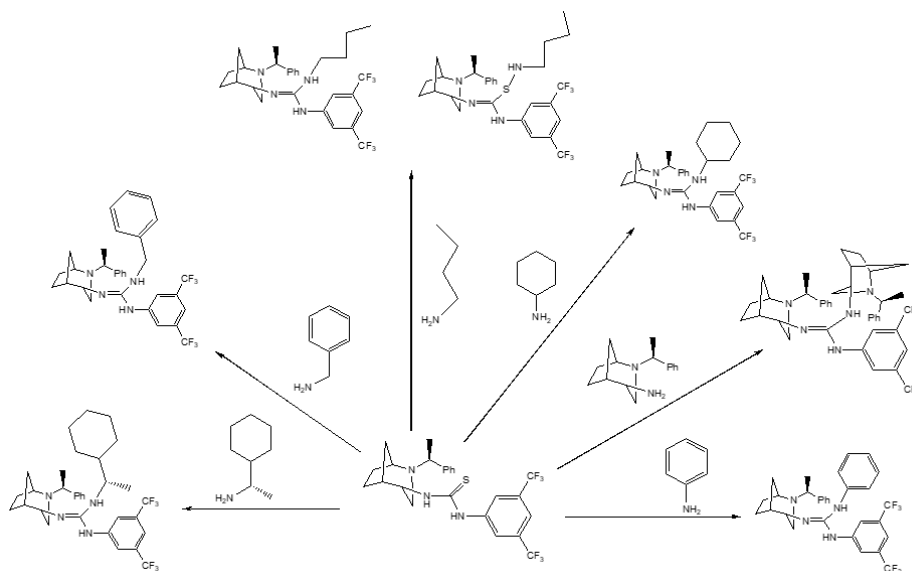
Affiliation: **Politechnika Wrocławska /Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Wrocław**

Obecnie guanidyny są szeroko stosowane w różnych dziedzinach naszego życia: w przemyśle jako materiał pędny w poduszkach powietrznych do naszych samochodów, w medycynie jako składnik aktywny różnych leków, w biochemii itp. Są również stosowane jako katalizatory, ligandy, kleje molekularne, słodziki, w polimeryzacji. Najważniejszą rolę guanidyny odgrywają w chemii medycznej i przemyśle farmaceutycznym jako związki występujące zarówno w postaci naturalnej, jak i syntetycznej. Jednocześnie wiadomo, że pochodne 2-azabicykloalkanowe również wykazują aktywność biologiczną, ale są mniej zbadane. Z tego powodu bardzo interesujące może być połączenie tych dwóch fragmentów: guanidynowego i 2-azabicykloalkanowego.

Dla osiągnięcia tego celu rozpoczęliśmy od wieloetapowej syntezy 2-azabicykloalkanowej aminy jako substratu dla otrzymania odpowiedniego tiomocznika (Rys.1) [1]. Związek ten testowaliśmy jako nowy odczynnik guanidynujący. Dla reakcji guanidynowania obraliśmy jedną z najnowszych metod syntezy pochodnych guanidyny z tiomocznika i aminy [2], która wydawała się obiecująca dla badanych związków azabicykloalkanowych. W trakcie naszych badań otrzymaliśmy nieoczekiwany wynik: obok guanidyny utworzyła się tioguanidyna, związek nieopisany w literaturze (Rys. 2).



Rys. 1. Synteza 2-azabicykloalkanowego tiomocznika.



Rys. 2. Wyniki badań 2-azabicykloalkanowego tiomocznika jako odczynnika guanidynującego.

Bibliografia:

- [1] F. Steppeler, D. Iwan, R. Gaida, M. Denel-Bobrowska, A. B. Olejniczak, E. Wojaczyńska. Chiral 2-azabicycloalkanes bearing 1,2,3-triazole, thiourea, and ebselen moieties – Synthesis and biological activity, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, **2023**, 114908.
[2] H.-J. Rong, C.-F. Yang, T. Chen, Y.-Q. Wang, B.-K. Ning. Synthesis of guanidines via the I2 mediated desulfurization of N,N'-di-Boc-thiourea, *Tetrahedron Lett.* 60, **2019**, 150970.

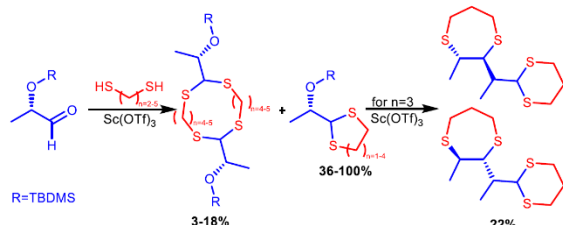
Synteza i zastosowanie produktów organosiarkowych otrzymywanych w procesie ditioketalizacji i dithioacetalizacji wybranych ketonów i aldehydów

Autor/Author: Dawid Leja

Affiliation: Wydział Chemiczny Politechniki Rzeszowskiej im. I. Łukasiewicza

Co zrobiono:

1. abstrakt graficzny i tekstowy publikacji z czasopisma *Synlett*, **2024**, 35(16), 1932-1936. DOI: 10.1055/a-2259-3689.



Opisano dithioacetalizację pochodnych aldehydu mlekowego z etano-1,2-, propano-1,3-; butano-1,4- i pentano-1,5-ditiolami w obecności 4 mol% triflanu skandiu. Otrzymano szereg cyklicznych dithioacetalu z wydajnościami od ilościowych do 36%. Dithioacetalizacji pochodnych aldehydu mlekowego z butano-1,4-ditiolem i pentano-1,5-ditiolem towarzyszy tworzenie 14- i 16-członowych makrocyklicznych

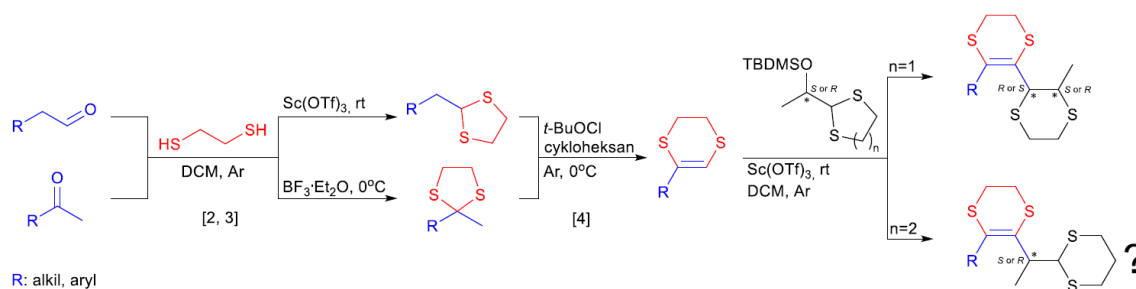
struktur siarkowych z wydajnościami odpowiednio 3% i 18%. Cykliczną pochodną dithioacetalową, z trzema grupami metylenowymi, otrzymano jako diastereoizomeryczną parę enancjomerów, której strukturę potwierdzono analizą rentgenowskiej dyfrakcji monokryształu.

2. abstract tekstowy z publikacji pt. "New organosulfur compounds derived by dithioacetalization of hydroxyacetone and its tosylate derivative - mechanistic considerations" w recenzji w czasopiśmie *Chemical Technology & Biotechnology*.

W artykule przedstawiono wyniki badań produktów ditioketalizacji hydroksyacetonu i tosylanu hydroksyacetonu z etano-1,2-ditiolem i propano-1,3-ditiolem. Proces prowadzono w atmosferze gazu obojętnego, argonu lub w atmosferze powietrza i przy zmiennym nadmiarze jednego z substratów, w tym przypadku odczynnika ditiolowego. Zidentyfikowano struktury i zaproponowano mechanizmy reakcji powstawania izolowanych produktów. Struktury produktów potwierdzono z użyciem technik instrumentalnych takich jak spektroskopia ^1H -NMR, ^{13}C -NMR oraz spektrometria masowa. Strukturę jednego z głównych produktów, 1,2-bis((2-metylo-1,4-ditian-2-yl)tio)etanu (otrzymanego z wydajnością 62%), potwierdzono z zastosowaniem analizy rentgenowskiej monokryształu. Badany proces ditioketalizacji wybranych ketonów pozwala na wydajną syntezę (2-metylo-1,3-ditiolan-2-yl)metanolu, (2-metylo-1,3-dithian-2-yl)metanolu i 3-((2-metylo-1,4-ditiopan-2-yl)tio)propano-1-tiolu z wydajnościami odpowiednio 63%, 66% i 50%. Ponadto ujawniam alternatywną syntezę 5-metylo-2,3-dihydro-1,4-ditiinu, syntetycznie użytecznego budulca [1].

Plan:

Schemat poniżej ilustruje cykl reakcji, które będą realizowane.



Od zrealizowania powyższych przemian chemicznych, z zastosowaniem szeregu związków karbonylowych oraz izomerów pochodnej α -hydroksyditiacetalu ($n=1,2$), oczekuję otrzymania chiralnych analogów 1,4-ditiinów i potwierdzenia uniwersalności badanych procesów, odpowiednio transferu chiralności dla $n=1$ lub zachowania centrum stereogenicznego dla $n=2$. Zaproponuję mechanizmy i wskażę różnice w przebiegu reakcji w zależności od n , a zatem ich wpływ na strukturę końcowych produktów.

Bibliografia:

- [1] B. Ryckaert, E. Demeyere, F. Degroote, H. Janssens and J.M. Winne, 1,4-Dithianes: attractive C2-building blocks for the synthesis of complex molecular architectures, *Beilstein J. Org. Chem.*, **19**, **2023**, 115-132.
- [2] A. Kamal, G. Chouhan, Scandium triflate as a recyclable catalyst for chemoselective thioacetalization, *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 1347-1350.
- [3] (a) A. Hoppman, P. Weyerstahl, W. Zummack, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **9**, 1977, 1547-1456. (b) Carey, F.A.; Dailey, O.D.; Hutton, W.C., *J. Org. Chem.*, **43**, **1978**, 96-101.
- [4] N.D. Arote, V.N. Telvekar, K.G. Akamanchi, Rapid Method for the Ring Expansion of 1,3-Dithiolanes and 1,3-Dithianes with *tert*-Butyl Hypochlorite, *Synlett*, **19**, **2005**, 2935-2938.

Notatki

Notes

ISBN 978-83-917305-1-5

