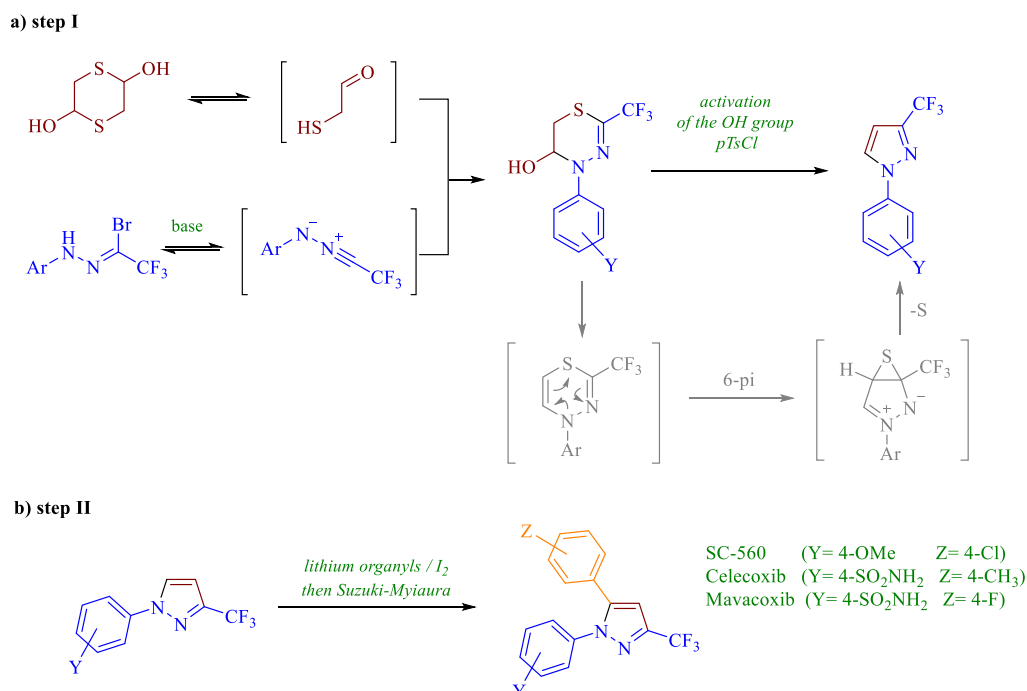


Synteza pochodnych 3-trifluorometylpirazolu z wykorzystaniem fluorowanych nitryloimin.

Od kilku dekad obserwuje się stały wzrost zainteresowania związkami fluoroorganicznymi jako produktami o różnorodnych zastosowaniach praktycznych m.in. w medycynie[1], agrochemii[2] oraz chemii materiałowej[3]. Szczególną uwagę skupiają małe heterocykliczne sfunkcjonalizowane grupami fluoroalkilowymi o szerokim spektrum bioaktywności. W tym kontekście, niniejszy projekt miał na celu opracowanie nowej metody syntezy pochodnych 1-arylo-3-trifluorometylpirazolu i ich analogów, zaliczanych do grupy *koksycybów* (ang. coxibs) tj. niesteroidowych leków przeciwpalniczych selektywnie inhibitujących enzym COX-2 [4].

Jak wspomniano w ostatnim czasie w Zespole prof. Jasińskiego opracowana została nowa, szybka i wydajna metoda syntezy 1-arylo-3-trifluorometylpirazolu wykorzystująca **CF₃-nitryloiminy** jako wygodne w użyciu i łatwo dostępne 1,3 dipole [5]. Strategia ta opiera się na zastosowaniu odpowiednich bromków hydrazoneoilowych jako prekursorów generowanych *in situ* nitryloimin, które poddaje się reakcji **(3+3)-annulacji** z **α -merkptoacetaldehydem** (w postaci komercyjnie dostępnego dimeru) jako bezpiecznym i prostym w użyciu surogatem acetyleny. Otrzymane w ten sposób pochodne 1,3,4-tiadiazynolu ulegają pod wpływem TsCl następnie **dehydratacji** i spontanicznej **ekstruzji siarki** (reakcja Eschenmosera) prowadząc do pożądaných 4,5-niepodstawionych produktów (Schemat 1a). Na tej podstawie uzyskano nieznane dotąd w literaturze pochodne pirazolu o zróżnicowanym podstawieniu w pierścieniu fenylovym. Co więcej, dla zwiększenia atrakcyjności prezentowanego podejścia do tytułowego heterocykla, badania rozszerzono o wykorzystanie serii nitryloimin z podstawnikami Ac i CO₂Et w pozycji azometinowej otwierając dostęp do niefluorowanych analogów. Otrzymane w ten sposób w wariancie *one-pot* pochodne pirazolu poddaliśmy **selektywnemu jodowaniu w pozycji C(5)** i następnie **sprzęganiu Suzuki-Miyaura** uzyskując znane i dostępne komercyjnie wspomniane wcześniej inhibitory cyklooksygenazy 1 i 2 (SC-560, Celecoxib, Mavacoxib) (Schemat 1b).



Schemat 1. Procedura otrzymywania 1-arylopirazoli (a), modyfikacja do inhibitorów COX I i II (b)

Bibliografia:

- [1] a) K. Kaur, V. Kumar, G. K. Gupta, Trifluoromethylpyrazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents: A review, J. Fluorine Chem., 2015, 178, 306; b) P. K. Mykhailiuk, Fluorinated Pyrazoles: From Synthesis to Applications, Chem. Rev. 2021, 121, 1670.
- [2] A. Ziadi, N. Uchida, H. Kato, R. Hisamatsu, A. Sato, S. Hagihara, K. Itami, K. U. Torii, Discovery of synthetic small molecules that enhance the number of stomata: C–H functionalization chemistry for plant biology Chem. Commun., 2017, 53, 9632.
- [3] X. -L. Chen, R. Yu, Q. -K. Zhang, L. -J. Zhou, X. -Y. Wu, Q. Zhang, C. -Z. Lu, Rational Design of Strongly Blue-Emitting Cuprous Complexes with Thermally Activated Delayed Fluorescence and Application in Solution-Processed OLEDs Chem. Mater., 2013, 25, 3910.
- [4] Mohsen Ahmadi, Sander Bekeschus, Klaus-Dieter Weltmann, Thomas von Woedtke and Kristian Wende, Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors, RSC Med. Chem., 2022, 13, 471
- [5] Kamil Świątek, Greta Utecht-Jarzyńska, Marcin Palusiak, Jun-An Ma, and Marcin Jasiński, One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene, Org. Lett. 2023 25 (24), 4462; DOI: 10.1021/acs.orglett.3c01437

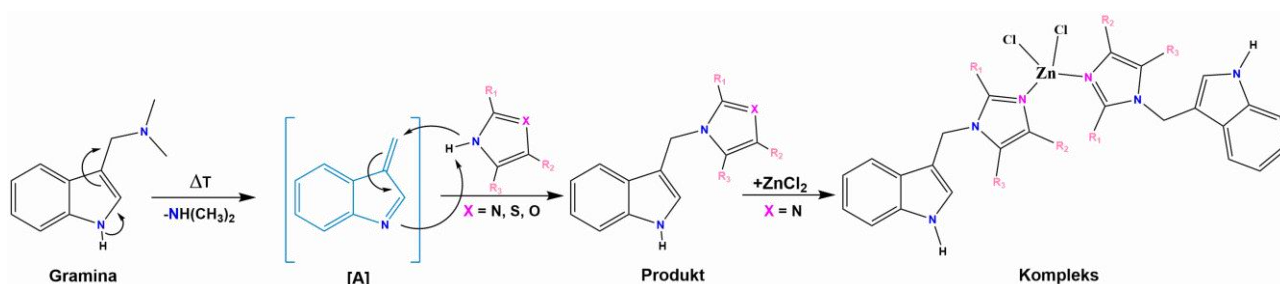
Hybrydy indolowe – synteza i ocena aktywności biologicznej nowych pochodnych graminy

W poszukiwaniu nowych związków aktywnych biologicznie szczególną uwagę zwraca się na związki naturalne, izolowane z roślin, które stanowią punkt wyjścia do modyfikacji chemicznych. W tym kontekście, interesującym obiektem badań są pochodne indolu, ze względu na udokumentowane, zależne od modyfikacji strukturalnej, interesujące właściwości biologiczne [1-5].

W ramach swojej pracy doktoranckiej zajmuję się otrzymywaniem nowych hybryd indolowych wykorzystując jako związek wyjściowy alkaloid indolowy - graminę (3-(dimetyloaminometylo)indol) (Rys. 1). Do syntez wykorzystuję pochodne imidazolu, tiazolu i oksazolu, będące związkami o szerokim wachlarzu właściwości biologicznych [6].

W projektowaniu nowych leków istotne są fizykochemiczne właściwości otrzymywanych pochodnych, takie jak ich masa, liczba wiązań rotacyjnych, liczba akceptorów i donorów protonów oraz lipofilowość. Zakres tych parametrów określają reguły Lipinskiego i Vebera. Hemokompatybilność, pozwalająca ocenić wpływ badanych związków na erythrocyty ludzkie, jest jedną z głównych własności określających zastosowanie związków jako leków. Wskutek działania toksyn może dojść do uszkodzenia błony komórkowej krwinek i uwolnienia składników do osocza, czyli do hemolizy.

Otrzymane przeze mnie związki są hemokompatybilne, mają właściwości przeciwutleniające, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne. Badania *in silico* potwierdziły, że wszystkie spełniają reguły Lipinskiego i Vebera. Analiza zależności aktywności od struktury pochodnych wykazała, że obecność grupy dostarczającej elektrony w podstawniku imidazolowym znacznie zwiększa właściwości antyoksydacyjne hybryd. Bardzo duże znaczenie ma także obecność tlenu i siarki w pierścieniu podstawnika. Pochodna z benzoksazolem nie wykazywała właściwości antyoksydacyjnych, podczas gdy pochodna z benzotiazolem w znacznym stopniu chroniła erythrocyty przed stresem oksydacyjnym. Związane jest to z różnicą w ich budowie krystalicznej na poziomie zarówno molekularnym, jak i supramolekularnym [7].



Rys. 1. Schemat reakcji otrzymywania nowych pochodnych graminy i ich kompleksów z chlorkiem cynku. Pod wpływem temperatury od graminy odchodzi grupa aminowa i powstaje produkt pośredni [A], do którego następnie przyłączany jest odpowiedni substrat. R_1 , R_2 i R_3 – podstawniki, alifatyczne (dostarczające elektrony) i fenolowe (wyciągające elektrony).

Kompleksowanie jest jedną z metod poprawy właściwości biologicznych związków. Dlatego wybrane pochodne indolowe wykorzystywałam jako ligandy w reakcji kompleksowania chlorkiem cynku (Rys. 1). Wyniki badań potwierdziły, że kompleksowanie zmienia aktywność antyoksydacyjną hybryd, przy czym w niektórych przypadkach znacząco ją polepsza [8].

Obecnie pracuję nad powiększeniem biblioteki związków. Planuję także, oprócz kompleksów, zsyntezować sole otrzymanych hybryd z kwasami fenolowymi i nikotynowymi.

Bibliografia:

- [1] Y. Hong, H.-Y. Hu, X. Xie, A. Sakoda, M. Sagehashi, F.-M. Li. Gramine-induced growth inhibition, oxidative damage and antioxidant responses in freshwater cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*, *Aquat. Toxicol.* 91, 2009, 262–269.
- [2] Y. Wei, L. Shi, K. Wang, M. Liu, Q. Yang, Z. Yang, S. Ke. Discovery of Gramine Derivatives That Inhibit the Early Stage of EV71 Replication in Vitro, *Molecules*. 19, 2014, 8949–8964.
- [3] X.-H. Zhang, Q. Guo, H.-Y. Wang, Y.-H. Li, M. Y. Khamis, L.-Y. Ma, B. Wang, H.-M. Liu. Gramine-based structure optimization to enhance anti-gastric cancer activity, *Bioorg. Chem.* 107, 2021, 104549.
- [4] W. Kozanecka-Okupnik, A. Sierakowska, N. Berdzik, I. Kowalczyk, L. Mrówczyńska, B. Jasiewicz. New triazole-bearing gramine derivatives – synthesis, structural analysis and protective effect against oxidative haemolysis, *Nat. Prod. Res.* 36, 2022, 3413–3419.
- [5] B. Jasiewicz, W. Kozanecka-Okupnik, M. Przygodzki, B. Warżajtis, U. Rychlewska, T. Pospieszny, L. Mrówczyńska. Synthesis, antioxidant and cytoprotective activity evaluation of C-3 substituted indole derivatives, *Sci Rep.* 11, 2021, 15425.
- [6] M. G. Mondino, R. da Silva Gomes. Imidazole, Hydantoins, Thiazole, and Oxazole: A Journey on Synthetic and Biological Relevance, in *N-Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*, eds. K. L. Ameta, R. Kant, A. Penoni, A. Maspero and L. Scapinello, *Springer Nature*, Singapore, 2022, pp. 51–95.
- [7] B. Jasiewicz, K. Babijczuk, B. Warżajtis, U. Rychlewska, J. Starzyk, G. Cofta, L. Mrówczyńska. Indole Derivatives Bearing Imidazole, Benzothiazole-2-Thione or Benzoxazole-2-Thione Moieties—Synthesis, Structure and Evaluation of Their Cytoprotective, Antioxidant, Antibacterial and Fungicidal Activities, *Molecules*, 28, 2023, 708.
- [8] K. Babijczuk, B. Warżajtis, J. Starzyk, L. Mrówczyńska, B. Jasiewicz, U. Rychlewska. Synthesis, Structure and Biological Activity of Indole–Imidazole Complexes with $ZnCl_2$: Can Coordination Enhance the Functionality of Bioactive Ligands?, *Molecules*, 28, 2023, 4132.

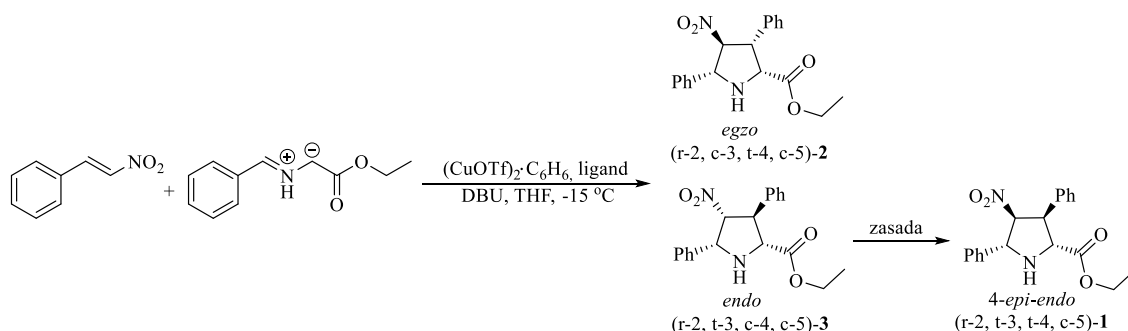
Wykorzystanie enancjomerycznie czystych azirydyn w syntezie azaheterocyklicznych związków organicznych

Synteza asymetryczna jest przedmiotem zainteresowania wielu badaczy, głównie ze względu na tworzenie się nowego centrum chiralnego oraz powstawanie stereoizomerycznych produktów w nierównych ilościach [1]. Chiralność jest szczególnie ważna w przemyśle farmaceutycznym oraz w medycynie, ponieważ aktywność biologiczna wielu leków znacząco zależy od ich konfiguracji absolutnej [2], a przeprowadzenie syntezy w kontrolowany sposób pozwala na uzyskanie produktu o ściśle określonej konfiguracji [3]. Związki różniące się konfiguracją centrum stereogenicznego wykazują odmienne działanie, przy czym jeden enancjomer może powodować efekty niepożądane, zaś drugi terapeutyczne [4].

Celem pracy była synteza trzech grup chiralnych, optycznie czystych ligandów zawierających pierścienie azirydyny oraz grupę fosfinową lub fosfinyłową, a następnie zbadanie ich aktywności katalitycznej w asymetrycznej reakcji [3+2]-cykloaddycji. Pierwsza grupa ligandów składa się z trójczołowego, chiralnego pierścienia azirydyny oraz reszty arylofosfinyłowej. Do drugiej grupy należą analogiczne związki zawierające ugrupowanie arylofosfinowe. Natomiast trzecią grupę stanowią chiralne pochodne 1-(2-aminoalkilo)azirydyn, posiadające oprócz chiralnego pierścienia azirydyny oraz grupy arylofosfinowej, dodatkowo grupę iminową. Aktywność katalityczna docelowych ligandów została przetestowana w asymetrycznej reakcji [3+2]-cykloaddycji i określona poprzez analizę czystości optycznej uzyskanych produktów metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) na chiralnym podłożu.

Nowatorskim elementem badań było zastosowanie w syntezie stereokontrolowanej katalizatorów zawierających jednocześnie grupę fosfinową, jak i chiralny pierścień azirydyny. Pozwoliło to na otrzymanie ligandów, które okazały się być wydajnymi katalizatorami asymetrycznej reakcji [3+2]-cykloaddycji (Schemat 1.), w której kluczowym elementem strukturalnym produktu jest chiralny pierścień pirolidyny [5]. Jest to ważny motyw farmakoforowy występujący w wielu związkach o znaczeniu biologicznym, a poszukiwanie nowych związków wykazujących potencjalną aktywność biologiczną oraz farmakologiczną stanowi ogromne wyzwanie dla współczesnej nauki. Element ten ma wiodące znaczenie w przemyśle farmaceutycznym i jest wykorzystywany do syntezy związków o znacznej aktywności biologicznej. Pochodne pirolidyny charakteryzują się różnymi właściwościami biologicznymi, wykazując m.in. działanie cytotoksyczne, przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze [6].

Zastosowane katalizatory doprowadziły do powstania trzech produktów o następującej konfiguracji: (r-2, t-3, t-4, c-5)-**1**, (r-2, c-3, t-4, c-5)-**2** oraz (r-2, t-3, c-4, c-5)-**3**, które w publikacjach naukowych [7,8] określane są odpowiednio jako: 4-*epi-endo*, *egzo* oraz *endo*, z czego produkty **1** i **2** zazwyczaj powstają w formie enancjomerycznie wzbogaconej. Z kolei produkt **3** zawsze powstaje w formie racemicznej. Związki **2** i **3** są produktami reakcji zachodzącej według mechanizmu uzgodnionego, natomiast powstawanie produktu **1** można wytłumaczyć poprzez epimeryzację produktu **3** w warunkach reakcji katalitycznej, co zostało potwierdzone poprzez przeprowadzony przeze mnie niezależnie eksperyment, który monitorowany był za pomocą spektroskopii $^1\text{H-NMR}$. Produkt **1** wydzielony w wyniku tego eksperymentu posiadał 99% nadmiar enancjomeryczny.



Schemat 1.

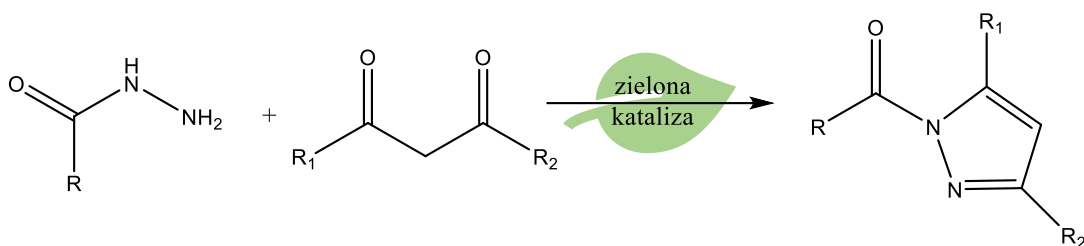
Bibliografia:

- [1] G. P. Moss, Basic terminology of stereochemistry, *Pure Appl. Chem.* 68, 1996, 2193–2222.
- [2] J. Ceramella, D. Iacopetta, A. Franchini, M. De Luca, C. Saturnino, I. Andreu, M. S. Sinicropi, A. Catalano, A Look at the Importance of Chirality in Drug Activity: Some Significant Examples, *Appl. Sci.* 12, 2022, 10909.
- [3] G. Q. Lin, Y. M. Li, A. S. C. Chan, Principles and Applications of Asymmetric Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 2001.
- [4] J. P. Riehl, Mirror-Image Asymmetry: An Introduction to the Origin and Consequences of Chirality. John Wiley & Sons, Inc. 5, 2010, 111–146.
- [5] L. Jian-Yuan, H. Y. Kim, K. Oh, Brucine Diol – Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis of *endo*-Pyrrolidines: The Mechanistic Dichotomy of Imino Esters, *Org. Lett.* 17, 2015, 1288–1291.
- [6] J. Adrio, J. C. Carretero, Stereochemical diversity in pyrrolidine synthesis by catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides, *Chem. Commun.* 55, 2019, 11979–11991.
- [7] X. F. Bai, T. Song, Z. Xu, C. G. Xia, W. S. Huang, L. W. Xu, Aromatic Amide-Derived Non-Biaryl Atropisomers as Highly Efficient Ligands in Silver-Catalyzed Asymmetric Cycloaddition Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 2015, 5255–5259.
- [8] A. Kumar, G. Gupta, S. Srivastava, Diversity Oriented Synthesis of Pyrrolidines via Natural Carbohydrate Solid Acid Catalyst, *J. Comb. Chem.* 12, 2010, 458–462.

Synteza pochodnych pirazolu z wykorzystaniem nowoczesnych technologii sonochemicznych oraz mechanochemicznych

Streszczenie

W XXI wieku powstaje coraz więcej urządzeń, w których konieczne jest zastosowanie ekranów OLED. Organiczne Diody Elektroluminescencyjne OLED (ang. Organic Light Emitting Diode) są to jedne z najnowszych urządzeń elektroniki organicznej. Zbudowane są one z kilku elementów, które nakładane są w postaci cienkich warstw ciała stałego. Wyglądem przypominają „kanapkę”. Szczególną uwagę zwraca się na to, aby warstwy te były dobrej jakości, a po przyłożeniu prądu elektrycznego emitowały światło [1]. Materiały, które chcemy wykorzystać w elektronice organicznej, powinny wykazywać odpowiednie właściwości, m.in. fluorescencję, filmotwórczość i rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych. Ważnym elementem jest również to, aby związki, które mają być później wykorzystane, były syntezowane za pomocą różnych metod, które nie obciążają środowiska. Wśród nich można wyróżnić metody mechanochemiczne, sonochemiczne oraz reakcje katalizowane promieniowaniem mikrofalowym. Są to nowoczesne metody syntezy, które wpisują się w zasady „zielonej chemii”. Zastosowanie ich pozwala na wyeliminowanie toksycznych katalizatorów i rozpuszczalników oraz na skrócenie czasu trwania reakcji [2,3,4]. Na prezentacji zostanie przedstawiona synteza pochodnych *N*-acylopirazolu przy zastosowaniu młyna kulowego, łaźni ultradźwiękowej oraz reaktora mikrofalowego. Pirazol to pięcioczłonowy związek aromatyczny, który oprócz aktywności biologicznej wykazuje także właściwości luminescencyjne oraz filmotwórcze, dzięki czemu uważany jest za związek potencjalnie możliwy do zastosowania w warstwie emisyjnej w diodach OLED [5]. Celem mojej pracy była synteza pochodnych *N*-acylopirazolu z wykorzystaniem nowoczesnych metod, takich jak: mechanochemia, technologie sonochemiczne oraz wykorzystanie katalizy mikrofalami (Schemat).



Schemat

Z sukcesem przeprowadziłam syntezę serii pochodnych *N*-acylopirazolu z wykorzystaniem wyżej wymienionych nowoczesnych metod. Najlepszą, najbardziej powtarzalną okazała się synteza z użyciem młyna kulowego, ponieważ z jej wykorzystaniem otrzymałam wszystkie związki docelowe. Wszystkie zaprezentowane metody pozwoliły na otrzymanie związków docelowych w krótkim czasie i bez zastosowania toksycznych katalizatorów. Dziewięć z dziesięciu otrzymanych przeze mnie pochodnych *N*-acylopirazolu jest związkami nowymi, nieopisanymi wcześniej w literaturze fachowej. W drugiej części mojej pracy skupiłam się na badaniu właściwości filmotwórczych otrzymanych pochodnych *N*-acylopirazolu. Podczas badań sprawdziłam wpływ podłoża, rozpuszczalnika oraz struktury związku na tworzenie się cienkich warstw ciała stałego. Najbardziej obiecującymi związkami są pochodne kwasu 2-hydroksy-4-nitrobenzoesowego. Wykazały się one najlepszą ciągłością warstwy wytworzonej metodą wirującego podłoża, która jest powszechnie stosowana przy produkcji cienkich warstw emisyjnych w organicznych diodach elektroluminescencyjnych.

Bibliografia:

- [1] J. A. Adamczyk, L. Marciniak, M. Rachwański, A. M. Pieczonka, Zjawisko emisji indukowanej agregacją (AIE), Monografia Kwadrans dla chemii, 2020, 13-31.
- [2] E. C. Guadino, G. Grillo, M. Manzoli, S. Tabasso, S. Maccagnan and G. Cravotto, Mechanochemical Applications of Reactive Extrusion from Organic Synthesis to Catalytic and Active Materials, *Molecules*, 27, 2022, 449.
- [3] Z. Jelińska, *Laborant*, 2015, 11, 48-53, <http://laborant.pl/index.php/ultradzwieki-w-laboratorium> (dostęp 24.10.2023).
- [4] C. O. Kappe, Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2004, 6250–6284.
- [5] S. Mukherjee, P. S. Salini, A. Srinivasana, S. Peruncheralathan, AIEE phenomenon: tetraaryl vs. triaryl pyrazoles, *Chem. Commun.* 51, 2015, 17148-17151.

Nowe nanografeny na potrzeby nowoczesnych technologii; synteza (elektro)chemiczna i badania właściwości.

Nanografeny odgrywają bardzo ważną rolę we współczesnych urządzeniach elektronicznych ze względu na swoje unikalne właściwości - termiczne, emisyjne, elektrochemiczne("wiele talentów, wiele zastosowań",[1]). Sam grafen jest znany i wykorzystywany już od pewnego czasu - ze względu na jego unikatową zaletę: wykazuje on mianowicie wysoką mobilność elektronową w temperaturze pokojowej. Z drugiej strony jednak wykazuje on zerową lukę energetyczną pomiędzy pasmem walencyjnym a pasmem wzbronionym, co uniemożliwia jego wykorzystanie w kontekście elektronicznym [2]. Rozwiązaniem tego problemu mogą być funkcjonalizowane, molekularne nanografeny. Z punktu widzenia chemii organicznej nanografenem molekularnym jest dowolny policykliczny węglowodór aromatyczny (PAH) lub układ heteroaromatyczny. Zatem mowa tutaj nie tylko o takich PAH, których szkielety składają się z samych atomów węgla, ale również o takich, w których szkielecie występują heteroatomy. Główną metodą otrzymywania nanografenów jest metoda „z góry” polegająca na uzyskiwaniu mniejszych fragmentów z większych poprzez ich selektywną destrukcję (cięcie molekularne) [3]. Metoda ta posiada szereg wad, m.in.: brak możliwości kontroli wielkości i składu uzyskiwanych struktur. Drugą metodą, jest metoda „z dołu” (bottom-up), polegająca na rozbudowie mniejszych struktur - w sposób kontrolowany, aż do uzyskania oczekiwanych (co do wielkości, kształtu, rodzaju i położenia heteroatomów i grup funkcyjnych) układów poliaromatycznych [4]. Narzędziem syntetycznym, które jest często wykorzystywane do rozbudowy struktury pi-elektronowych jest cykloaddycja Dielsa-Aldera, a zwłaszcza cykloaddycja w obszarze wnęki PAH (np. perylenu, perylenobisimidu) [5]. Wybór struktury wyjściowej jest bardzo ważny - podczas niniejszych badań skupiono się na PAH, których szkielet oparty jest na rdzeniu perylenowym.

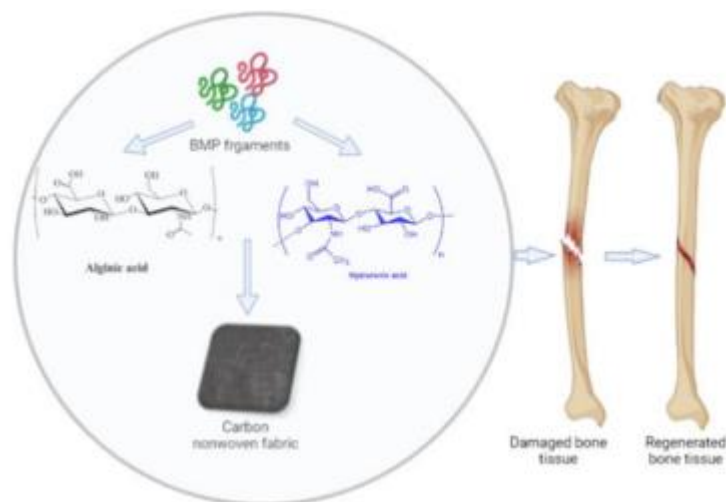
Badania rozpoczęto od syntezy prekursora nanografenowego, tj. cis-dibenzoperylenobisimidu (cis-DBPDI), wykorzystując klasyczną syntezę chemiczną oraz w pełni innowacyjną metodę elektrochemiczną (substratem był antracen). Związek ten, tj. cis-DBPDI, został poddany dalszym funkcjonalizacjom, tj. pi-ekspansji zgodnie ze strategią APEX, via cykloaddycja i cykloaddycja-cykloizomeryzacja acetylenów i butadienów do jego wnęki. Otrzymano szereg pi-rozszerzonych pochodnych, całkowicie nowych; wykonano obliczenia DFT orbitali granicznych oraz wyznaczono takie parametry charakteryzujące struktury jak: NMR, HRMS. Co szczególnie interesujące, niektóre reakcje cykloaddycji i tandem cykloaddycja-cykloizomeryzacja (np. diaryloacetylenów i butadienów) przebiegały bez aromatyzacji cykloadduktu co jest unikatowe gdy chodzi o DA-cykloaddycję do perylenu i jego pochodnych. Uzyskane pochodne poddano pomiarom fizykochemicznym: spektroskopii UV-VIS, fluorymetrii oraz elektrochemicznym. Dotychczasowe wyniki tych pomiarów pokazały, iż otrzymane MNG mają unikatowe właściwości fizykochemiczne ze względu na strukturę elektronową oraz niesymetryczną lub asymetryczną budowę.

Bibliografia:

- [1] Y. Gu, Z. Qiu, K. Müllen Nanographenes and graphene nanoribbons as multit talents of present and future materials science. *J. Am. Chem. Soc.*, 26, 2022, 11499-11524.
- [2] A. Narita, X. Y. Wang, X. Feng, K. Müllen New advances in nanographene chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, 18, 2015, 6616-6643.
- [3] Z. Liu, S. Fu, X. Liu, A. Narita, P. Samori, M. Bonn, H. I. Wang Small Size, Big Impact: Recent Progress in Bottom-Up Synthesized Nanographenes for Optoelectronic and Energy Applications *Adv. Sci.*, 19, 2022, 2106055.
- [4] L. Shi, B. Wang, S. Lu Efficient bottom-up synthesis of graphene quantum dots at an atomically precise level *Matter*, 2023.
- [5] A. Kurpanik, M. Matussek, G. Szafraniec-Gorol, M. Filapek, P. Lodowski, B. Marcol-Szumilas, S. Krompiec APEX Strategy Represented by Diels–Alder Cycloadditions—New Opportunities for the Syntheses of Functionalised PAHs. *Chem. Eur. J.*, 53, 2020, 12150-12157.

Wpływ procesu sieciowania na uzyskiwanie innowacyjnych materiałów hybrydowych o właściwościach hydrofilowych i hydrofobowych do regeneracji tkanek.

Sieciowanie jest istotnym procesem w inżynierii biomedycznej, ponieważ jest wykorzystywane do modyfikowania właściwości fizycznych różnych biomateriałów. Polega ono na tworzeniu wiązań kowalencyjnych między łańcuchami polimerów, co może zwiększyć wytrzymałość i stabilność materiału [1]. Szczególnie w inżynierii tkankowej, sieciowanie może być używane do uzyskania stabilnych scaffoldów, które mogą wspomagać wzrost komórek [2]. Jednak ważne jest zauważenie, że proces sieciowania musi być starannie kontrolowany, aby uniknąć negatywnego wpływu na biokompatybilność i odpowiedź komórkową. Nadmierne usieciowanie może sprawić, że materiał stanie się zbyt sztywny, co uniemożliwi komórkom odpowiednią adhezję i wzrost. Dodatkowo, niektóre czynniki sieciujące mogą być toksyczne lub wywoływać reakcje immunologiczne [3].



Rys. 1. Schemat przedstawiający ideę otrzymywania materiału hybrydowego do regeneracji tkanek.

W Instytucie Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej, podjęto próbę uzyskania materiałów hybrydowych bazujących na włókninie węglowej z warstwą usieciowanego hialuronianu zmodyfikowanego peptydami będącymi fragmentami białek BMP [4]. Przetestowano różne metody sieciowania, w celu znalezienia najbardziej optymalnej metody z perspektywy możliwości pokrycia hydrofobowej włókniny węglowej warstwą hydrofilową kwasu hialuronowego. Stwierdzono, że chemiczne sieciowanie polisacharydów jest skuteczną metodą osadzania substancji czynnej o charakterze polarnym na powierzchni hydrofobowego materiału węglowego, a finalnie uzyskane materiały są znacznie bardziej biokompatybilne w porównaniu z materiałem niezmodyfikowanym opartym o włókninę węglową [5].

Badania współfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki w Polsce, numer grantu: UMO2018/31/B/ST8/02418.

Bibliografia:

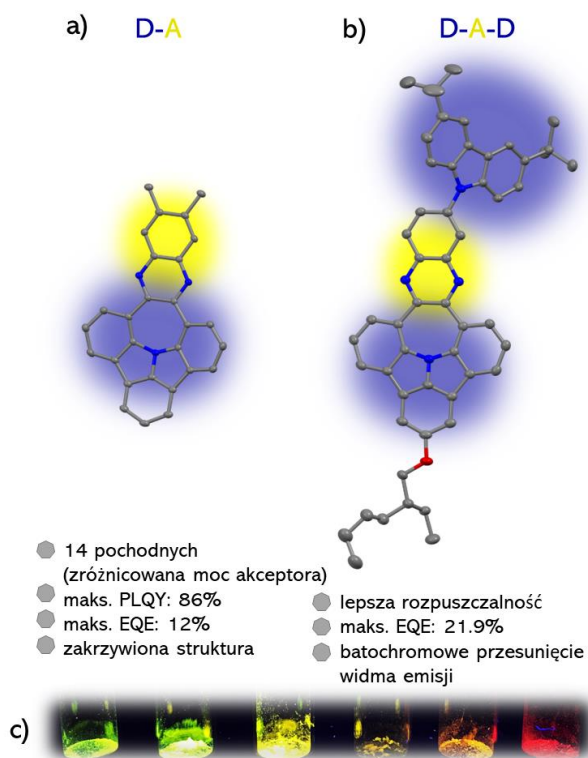
- [1] H. Kim, H. Jeong, S. Han, S. Beack, B.W. Hwang, M. Shin, S.S. Oh, S.K. Hahn. Hyaluronate and its derivatives for customized biomedical applications. *Biomaterials*. 123, 2017, 155-171.
- [2] M. Dziadek, K. Cholewa-Kowalska. Selected Methods of Preparation of Porous Scaffolds for Tissue Engineering. *Biomed Eng.* 20, 2014.
- [3] Z. Bakula, R. Stachowiak, J. Wiśniewski, L. Granicka, J. Bielecki. Cell Immobilization – biomedical significance. *Post. Mikrobiol.* 52, 3, 2013, 233-245.
- [4] 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.
- [5] 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.

Organiczne układy N-policykliczne jako wydajne emitery OLED 3. generacji

Trzecia generacja organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLED) oparta jest na mechanizmie termicznie aktywowanej opóźnionej fluorescencji (TADF). Za to zjawisko odpowiedzialny jest proces odwrotnego przejścia międzysystemowego (rISC) we wzbudzonej cząsteczce, który pozwala na zwiększenie wydajności emisji z 25% (wynikającej ze statystyki spinów) do potencjalnie 100%. [1] Związki organiczne wykazujące TADF powinny przy niewielkiej różnicy energii singlet-tryplet ($<0.2\text{eV}$) zachować efektywną separację orbitali HOMO-LUMO. W niniejszym projekcie te warunki zostały spełnione dzięki odpowiednim modyfikacjom policyklicznych węglowodorów aromatycznych (PAHs), które pozostają przedmiotem badań naukowców ze względu na unikalne właściwości elektronowe. [2]

W szczególności, domieszkowanie heteroatomami oraz wprowadzenie 5- i 7-członowych pierścieni do struktury PAHsów znacząco wpływa na ich właściwości fotofizyczne.

W naszej grupie opracowaliśmy nowe podejście ukierunkowane na skoniugowany układ dwu pierścieni 5-członowych i jednego 7-członowego z centralnie usytuowanym atomem azotu (tzw. cyklazyna). [3] Pierwsze pochodne o strukturze elektronowej donor-akceptor (Rys. 1a), wymagały zaledwie 4-etapowej wydajnej i skalowalnej syntezy. Zastosowanie ich jako warstwy emisyjnej w urządzeniach TADF OLED pozwoliło osiągnąć najwyższą znaną w literaturze wydajność kwantową emisji (EQE) – dla tego typu związków – 12%. Na kolejnym etapie projektu wzbogaciliśmy modelowy rdzeń o fragment O-alkilowy (Fig. 1b), poprawiający rozpuszczalność. [4] Wprowadzony został także dodatkowy donor elektronów, który wpłynął korzystnie na separację granicznych orbitali molekularnych, czego efektem jest batochromowe przesunięcie widma emisji w stosunku do struktury D-A (Fig. 1c). Odnotowaliśmy również znaczący wzrost wydajności EQE urządzeń OLED (do 21,9%) przy jednocześnie wyróżniających się wartościach luminacji – powyżej $20\,000\text{ cd/m}^2$.



Rys.1. Struktury krystalograficzne modelowych związków: a) D-A, b) D-A-D; c) emisja z ciała stałego struktur D-A-D

Bibliografia:

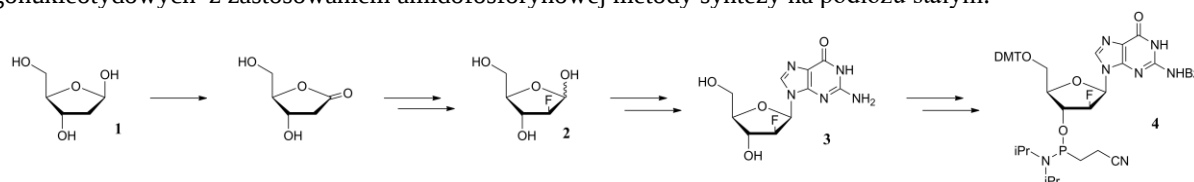
- [1] M. Y. Wong, E. Zysman-Colman. Purely Organic Thermally Activated Delayed Fluorescence Materials for Organic Light-Emitting Diodes, *Adv.Mater.*, 29, 2017, 1605444.
- [2] M. Hirai, N. Tanaka, M. Sakai, S. Yamaguchi, Structurally Constrained Boron-, Nitrogen-, Silicon-, and Phosphorus-Centered Polycyclic π -Conjugated Systems, *Chemical Reviews*, 119, 2019, 8291-8331.
- [3] J. Wagner, P. Zimmermann Crocomo, M. A. Kochman, A. Kubas, P. Data, M. Lindner, Modular Nitrogen-Doped Concave Polycyclic Aromatic Hydrocarbons for High-Performance Organic Light-Emitting Diodes with Tunable Emission Mechanisms, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 61, 2022, e202202232.
- [4] J. Wagner, D. Kumar, M. A. Kochman, T. Gryber, M. Grzelak, A. Kubas, P. Data, and M. Lindner, Facile Functionalization of Ambipolar, Nitrogen-Doped PAHs toward Highly Efficient TADF OLED Emitters, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 15, 31, 2023, 37728–37740.

Wpływ fluorowania w pierścieniu cukrowym guanozyny na aktywność enzymatyczną DNAzymów

DNAzy to najczęściej jednoniciowe DNA, które po związaniu odpowiedniego kofaktora – np. heminy, hipercyny, może wykazywać aktywność enzymatyczną analogicznie jak enzymy białkowe – np. oksydoreduktazy [1]. Występujące tu połączenie chemii kwasów nukleinowych i reakcji enzymatycznych generujących sygnały analityczne (zmiany absorbancji, fluorescencji substratów lub produktów) pozwala na zastosowanie DNAzymów jako biosensorów do detekcji zadanych sekwencji DNA, jonów metali, mutacji pojedynczych nukleotydów lub małych cząsteczek – białek, leków. Kluczowa jest drugorzędowa struktura DNA zdolna do wiązania i stabilizacji kofaktora. Jako takie struktury z dużym powodzeniem stosuje się tetraplekсы DNA – G-kwadruplekсы i i-motywy, czyli niekanoniczne, czteroniciowe struktury kwasów nukleinowych [2].

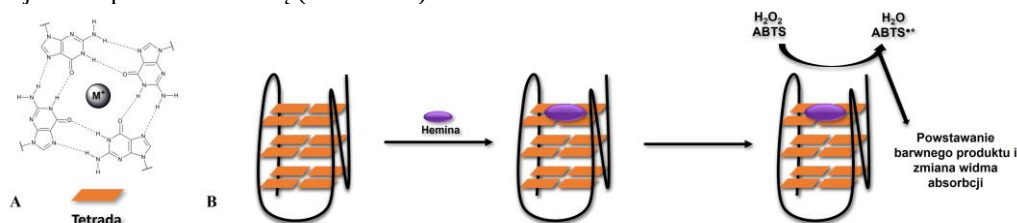
Celem omawianego projektu jest synteza fluorowanego, modyfikowanego nukleotydu guaninowego i wykorzystanie go do syntezy kilku sekwencji zdolnych do formacji G-kwadruplekсов, wykonanie ich pełnej charakterystyki oraz określenie wpływu fluorowania na aktywność enzymatyczną otrzymanych w ten sposób DNAzymów.

Pierwszy etap projektu skupia się na otrzymaniu 2-deoksy-2-fluoroarabinozy **2** (Schemat 1) wychodząc od 2-deoksyrybozy **1**, stosując reakcje laktonizacji i diastereo selektywnego fluorowania jako kluczowe etapy syntezy [3]. Otrzymany w ten sposób fluorowany cukier zostanie poddany reakcji sprzęgania Vorbrügena z odpowiednią puryną, prowadząc do otrzymania modyfikowanego – fluorowanego nukleozydu guaninowego **3**, który po przekształceniu w odpowiedni amidofosforyn **4** zostanie wykorzystany do syntezy kilku sekwencji oligonukleotydowych z zastosowaniem amidofosforynowej metody syntezy na podłożu stałym.



Schemat 1. Złożenia syntezy modyfikowanego nukleotydu w formie amidofosforynu.

Planowana jest synteza kilku sekwencji oligonukleotydowych opartych na telomerowej sekwencji HT22, różniących się umiejscowieniem fluorowanych pochodnych w formowanych tetradach guaninowych, oraz niemodyfikowanej sekwencji referencyjnej. Ostatnim etapem projektu będzie wykonanie charakterystyki otrzymanych oligonukleotydów (m.in. rejestracja widm CD, temperatur topnienia w celu określenia ich trwałości) oraz zbadanie ich aktywności enzymatycznej w kompleksie z heminą (Schemat 2).



Schemat 2. (A) Struktura tetrady guaninowej (B) G-kwadrupleks i jego kompleks z heminą - DNAzym o aktywności peroksydazy.

Wybór fluorowania jako rodzaju modyfikacji wprowadzanej w obrębie pierścienia cukrowego nukleozydu wynika z podobieństw atomów wodoru i fluoru (m.in. zbliżonych wielkości promieni van der Waals'a) przez co fluorowanie jest często wykorzystywane w pracach nad analogami i antagonistami naturalnych związków biologicznie czynnych. Co istotne, wprowadzenie atomu fluoru ma w wielu przypadkach istotny wpływ na zmiany konformacyjne cząsteczki – np. konformację 2'-endo, 3'-endo pierścienia pentozowego w nukleozydach, co z kolei może wpływać na oddziaływania przestrzenne cząsteczki [4] – czy jak zakłada się w proponowanym projekcie, organizację struktury kwadrupleksu, jego stabilność, siłę wiązania z małymi cząsteczkami, np. heminą.

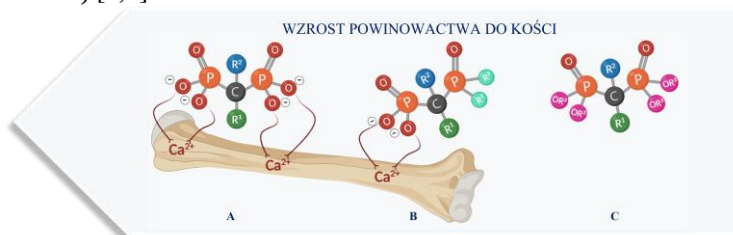
Wśród dotychczasowych prac nad DNAzymami opartymi o modyfikowane oligonukleotydy brak doniesień o wykorzystaniu fluorowania w pierścieniu cukrowym nukleozydów. Znany jest natomiast stabilizujący wpływ takiej modyfikacji na czteroniciowe struktury kwasów nukleinowych [5], co mogłoby przełożyć się na zwiększoną aktywność enzymatyczną bazujących na nich DNAzymów, a to z kolei prowadzić do udoskonalenia opartych o nie testów i biosensorów.

Bibliografia:

- [1] Kosman, J.; Juskowiak, B. Peroxidase-Mimicking DNAzymes for Biosensing Applications: A Review. *Anal. Chim. Acta* 2011, 707, 7–17.
- [2] Neidle, S. Quadruplex Nucleic Acids as Novel Therapeutic Targets. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 5987–6011.
- [3] Cen, Y.; Sauve, A. A. Diastereocontrolled Electrophilic Fluorinations of 2-Deoxyribonolactone: Syntheses of All Corresponding 2-Deoxy-2-Fluorolactones and 2'-Deoxy-2'-Fluoro-NAD⁺s. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 5779–5789.
- [4] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 8315–8359.
- [5] Abou Assi, H.; El-Khoury, R.; González, C.; Damha, M. J. 2'-Fluoroarabinonucleic Acid Modification Traps G-Quadruplex and i-Motif Structures in Human Telomeric DNA. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45, 11535–11546.

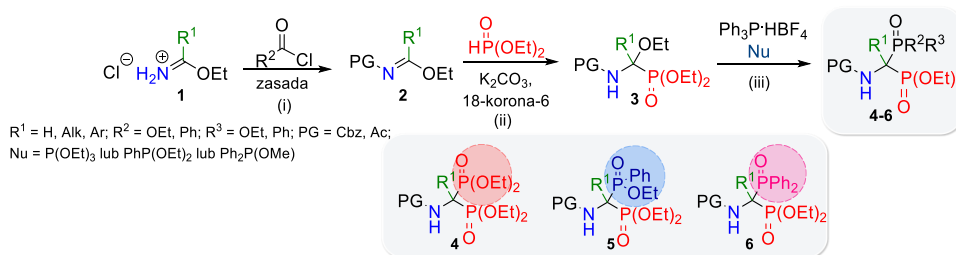
BPS – Chemiczny GPS

Bisfosfoniany (BPS) to syntetyczne analogi naturalnie występującego nieorganicznego pirofosforanu, charakteryzujące się obecnością szkieletu P-C-P.[1] Choć znane są przede wszystkim jako leki antyresorpcyjne, wykazują znacznie szersze spektrum działania, m.in. działanie przeciwbakteryjne [2], przeciwwirusowe [3] czy przeciwnowotworowe [4]. BPS wykazują bardzo wysokie powinowactwo do tkanki kostnej w porównaniu z innymi związkami. Oznacza to, że po ich zażyciu selektywnie gromadzą się w pobliżu kości (Rysunek 1/A) [1]. Ich działanie można porównać więc do samochodowego GPS-u, z tą różnicą, że bisfosfoniany działają wewnątrz organizmu, a hasło wgrane w ich system brzmi „kieruj się na kość”. Wysokie powinowactwo BP do tkanki kostnej przyczyniło się do ich dużego sukcesu terapeutycznego jako leków antyresorpcyjnych, jednak ogranicza możliwość ich wykorzystania w leczeniu chorób pozaszkieletowych. Zdolność wiązania się BPS z tkanką kostną jest jednak zależna od ich struktury i może być modulowana rodzajem grup fosforowych tworzących mostek P-C-P (Rysunek 1/B) lub stopniem estryfikacji grup fosfonowych (Rysunek 1/C) [5,6].



Rysunek 1. Natura powinowactwa do kości zróżnicowanych strukturalnie pochodnych bisfosforowych: kwasów bisfosfonowych (A), kwasów fosfinoilo-fosfonowych (B) i estrów kwasów bisfosfonowych (C).

Celem realizowanej pracy doktorskiej jest synteza pochodnych aminobisfosforowych, czyli wspomnianych chemicznych GPS-ów oraz ocena ich aktywności biologicznej. W ramach prac badawczych zaplanowano również przyłączenie do BPS innych związków biologicznie aktywnych, np. o aktywności przeciwnowotworowej, celem stworzenia farmaceutyków o działaniu ukierunkowanym na tkankę kostną. Opracowano nową, efektywną metodę syntezy symetrycznych oraz niesymetrycznych pochodnych aminobisfosforowych o różnym potencjale antyresorpcyjnym (Schemat 1) [7,8]. Jest to metoda trójetapowa i polega na (i) zabezpieczeniu grupy aminowej wyjściowych chlorowodorów imidoilanów etylu **1**, a następnie na wprowadzaniu do tak zabezpieczonych imidoilanów etylu **2** ugrupowań fosforowych w reakcjach (ii) addycji typu *Michaelisa-Beckera* oraz (iii) reakcji typu *Michaelisa-Arbuzowa*. Największą zaletą opracowanej metody jest możliwość otrzymania produktów zróżnicowanych strukturalnie zarówno w obrębie grup fosforowych układu P-C-P cząsteczki (sekwencyjne wprowadzenie identycznych lub różnych grup), jak i grup przy atomie węgla C_α. Jej dodatkowym atutem jest możliwość późniejszego selektywnego odbezpieczenia grupy aminowej pochodnych **4-6**, dzięki czemu tak uzyskane związki mogą być w łatwy sposób poddawane dalszym modyfikacjom strukturalnym. Ocena aktywności biologicznej uzyskanych struktur jest prowadzona we współpracy z Narodowym Instytutem Onkologii w Gliwicach. Wstępne wyniki przeprowadzonych badań są niezwykle obiecujące i wskazują na synergistyczne oddziaływanie wybranego aminobisfosfonianu z innymi związkami o udokumentowanej aktywności przeciwnowotworowej (m.in. nutliną czy betuliną).



Schemat 1. Ścieżka syntezy pochodnych aminobisfosforowych 4-6.

Bibliografia:

- [1] R. G. G. Russell, Bisphosphonates: the first 40 years, *Bone*, 49, 2011, 2-19.
- [2] M. A. Ermer, S. C. Kottmann, J. E. Otten, A. Wittmer, P. Poxleitner, K. Pelz, In Vitro Investigation of the Antimicrobial Effect of Three Bisphosphonates Against Different Bacterial Strains, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 76, 2018, 553-560.
- [3] A. Anisenko, J. Agapkina, T. Zatsepin, D. Yanvarev, M. Gottikh, A new fluorometric assay for the study of DNA-binding and 30'-processing activities of retroviral integrases and its use for screening of HIV-1 integrase inhibitors *Biochimie*, 94, 2012, 2382-2390.
- [4] M. Gnani, P. Clézardin, Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature, *Cancer Treat. Rev.*, 38, 2012, 407-415.
- [5] F. H. Ebetino, L. A. Jamieson, The Design and Synthesis of Bone-Active Phosphinic Acid Analogues: 1. The Pyridylaminomethane Phosphonoalkylphosphinates, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 51, 1990, 23-26.
- [6] E. Puljula, P. Turhanen, J. Vepsäläinen, M. Montell, M. Lecouvey, J. Weisell, Structural Requirements for Bisphosphonate Binding on Hydroxyapatite: NMR Study of Bisphosphonate Partial Esters, *ACS Med. Chem. Lett.*, 6, 2015, 397-401.
- [7] A. Kuźnik, D. Kozicka, K. Socha, A. Dąbek, K. Erfurt, One-Pot and Catalyst-Free Transformation of N-Protected 1-Amino-1-Ethoxyalkylphosphonates into Bisphosphonic Analogs of Protein and Non-Protein α-Amino Acids, *Molecules*, 27, 2022, 3571.
- [8] A. Kuźnik, D. Kozicka, A. Październiak-Holewa, A. Dąbek, K. Juszczak, G. Sokółowska, K. Erfurt, A method for the synthesis of unsymmetric bisphosphoric analogs of α-amino acids, *RSC Adv.*, 13, 2023, 18908.

Nitrowanie błękitu metylenowego – transformacje (nie)znane?

Od niemal 150 lat błękit metylenowy (MB, ang. *Methylene Blue*) jest obiektem badań w różnych dziedzinach nauki, dzięki czemu w literaturze przedmiotu obecne jest bogactwo materiałów o bardzo szerokiej tematyce, poświęconych tej substancji. Barwnik ten dostępny jest komercyjnie na kilku poziomach czystości, również jako roztwory do iniekcji. Inaczej jednak przedstawia się kwestia pochodnych błękitu metylenowego. Dobitym przykładem tego jest reakcja nitrowania MB [1], której wiele deklarowanych produktów nie znalazło jeszcze potwierdzenia nowoczesnymi metodami spektroskopowymi.

Podjęte przeze mnie badania miały na celu otrzymanie, potwierdzenie struktury oraz sporządzenie podstawowej charakterystyki spektroskopowej produktów nitrowania błękitu metylenowego. Proces przeprowadzono w różnych warunkach, ograniczając się pod względem czynników nitrujących do azotanów acetylu oraz trifluoroacetylu. Analizy TLC wykonywane sukcesywnie w trakcie reakcji uwiarydliły złożony skład mieszaniny reakcyjnej. Stąd, również istotnym aspektem procesu nitrowania okazał się być sposób izolacji produktu, a dokładniej - metoda postępowania z mieszaniną reakcyjną, gdyż jej neutralizacja z wykorzystaniem wodnych roztworów wiąże się m.in. z hydrolizą niektórych związków [1].

Bibliografia:

[1] K. Szyc-Lewańska. O niektórych nitrowych pochodnych amin aromatycznych i możliwościach ich zastosowania jako składników mas pirotechnicznych. *Biuletyn Wojskowej Akademii Technicznej imienia Jarosława Dąbrowskiego*, 1956, 5, 3-57

***N*-fosforylacja 10*H*-fenotiazyny: synteza, fotoluminescencja, struktura**

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się luminofory oparte na szkielecie 10*H*-fenotiazyny. Funkcjonalizacja w pozycjach 3-, 7- oraz 10-, a także utlenienie atomu siarki z siarczku (+2) do sulfotlenku (+4) bądź sulfonu (+6) dają szerokie możliwości modulacji właściwości elektronowych cząsteczki.[1] Do niedawna, jedyna praca poruszająca zagadnienie *N*-fosforylacji fenotiazyny pochodziła z 2012 r., gdzie autorzy podjęli próby z wykorzystaniem chlorku dietoksyfosforu, jednak nie udało się im wyizolować czystych substancji z mieszaniny reakcyjnej – identyfikacja produktów opierała się na analizach LC-MS.[2] Mając na uwadze potencjał leżący w tak słabo poznanej modyfikacji 10*H*-fenotiazyny podjąłem własne badania w tym kierunku.

Dzięki korzystniejszemu dostosowaniu warunków reakcji oraz czynnika fosforylującego otrzymałem *N*-fosforylowaną 10*H*-fenotiazynę z dobrą wydajnością.[3] Uzyskany produkt dał monokryształy odpowiedni do przeprowadzenia badań rentgenostrukturalnych, a także dalszych analiz metodami spektroskopowymi. Otrzymany związek wykazuje właściwości fosforescencyjne w stanie krystalicznym w temperaturze pokojowej. Uzyskane wyniki zinterpretowano w oparciu o obliczenia DFT, TDDFT oraz wyznaczenie powierzchni Hirshfelda.

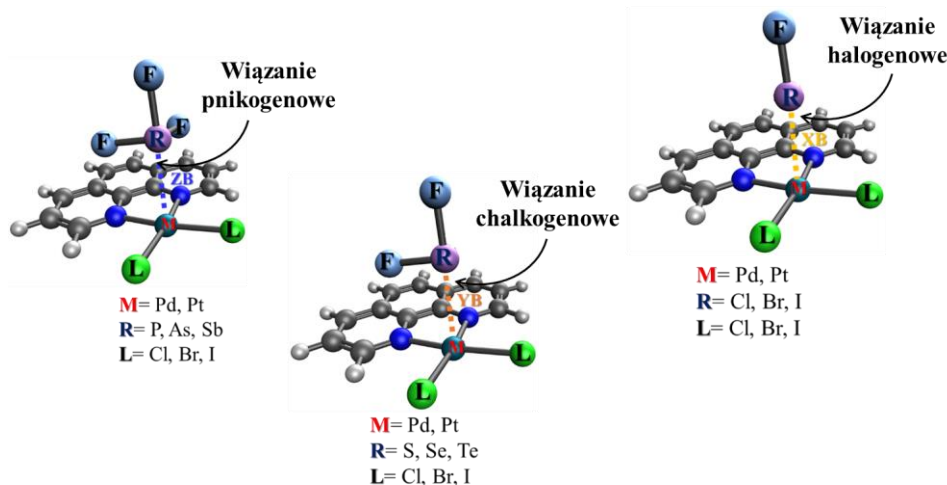
Bibliografia:

- [1] Y. Rout, A. Ekbote, and R. Misra, Recent development on the synthesis, properties and applications of luminescent oxidized phenothiazine derivatives, *J. Mater. Chem. C*, 9, 2021, 7508
- [2] M. Milen , P. Ábrányi-Balogh , G. Balogh , L. Drahos, and G. Keglevich, A Study on the Phosphorylation of Indole, Imidazole, Carbazole, and Phenothiazine Derivatives, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 187, 2012, 1091–1100.
- [3] D. Swoboda, J. E. Nycz, N. Karaush-Karmazin, B. Minaev, M. Książek, J. Kusz, and R. Podsiadły, Synthesis and Spectroscopic Characterization of Selected Phenothiazines and Phenazines Rationalized Based on DFT Calculation, *Molecules*, 27, 2022, 7519.

Układy zawierające Pd i Pt jako donory gęstości elektronowej, stabilizowane wiązaniem pnikogenowym, chalkogenowym lub halogenowym

W ostatnich latach obserwowany jest znaczący wzrost zainteresowania opisem oddziaływań niekowalencyjnych. Oddziaływania te są o wiele słabsze od wiązań kowalencyjnych, ale również ważne - decydują one o wielu procesach biologicznych, fizykochemicznych na poziomie molekularnym, takich jak agregacja, stabilizacja i solwatacja molekuł, zwijanie białek oraz transport elektronów pomiędzy cząsteczkami [1,2]. Poznanie natury tych oddziaływań pozwala zrozumieć wiele zjawisk zachodzących w przyrodzie [3].

Najbardziej znanym i najlepiej opisanym oddziaływaniem niekowalencyjnym jest wiązanie wodorowe [4]. Jednakże, szybki rozwój metod chemii teoretycznej i obliczeniowej umożliwił poznanie nowych typów oddziaływań niekowalencyjnych, w których zaangażowane w charakterze kwasu Lewisa są pierwiastki z bloku *p*. Do tej grupy zalicza się wiązanie: halogenowe, chalkogenowe, pnikogenowe, tetrelowe, trielowe, a także aerogenowe. Oddziaływania te są stosunkowo nowym obszarem badań, zarówno w chemii eksperymentalnej, jak i teoretycznej. Istnieje jeszcze wiele zagadnień w tym zakresie do wyjaśnienia, gdzie jednym z nich jest ocena zdolności metali pełniących funkcję donora elektronów w wiązaniach niekowalencyjnych, w których rolę akceptora gęstości elektronowej pełnią pierwiastki z bloku *p*. Stąd też, przedmiotem niniejszej pracy była ocena zdolności metali przejściowych Pd i Pt pełniących rolę donora gęstości elektronowej w kompleksach zawierających fenantrolinę stabilizowanych wiązaniem pnikogenowym (ZB), chalkogenowym (YB) lub halogenowym (XB) (Rys. 1) [5]. Układy wzięte do badań są bardzo często stosowane w chemii organicznej jako katalizatory w wielu reakcjach chemicznych, np. w selektywnej syntezie trihalogenków monoorganotyny, w syntezie związków metaloorganicznych, a także w reakcji redukcji aldehydów [6].



Rysunek 1. Badane kompleksy Pd i Pt z kwasami Lewisa [5].

W trakcie prezentacji zostaną zaprezentowane wyniki badań teoretycznych uzyskanych przy użyciu metody opartej na Teorii Funkcjonału Gęstości (DFT) [7,8] oraz analizy topologiczne gęstości elektronowej [9]. Dodatkowo zostanie omówiona aromatyczność pierścieni fenantroliny otrzymana za pomocą indeksu HOMA (ang. *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) [10].

Podziękowania

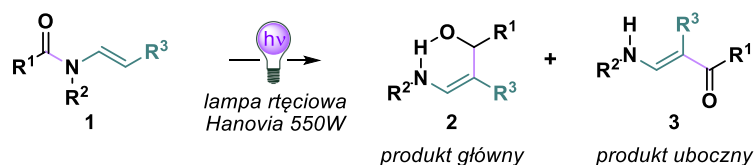
Dziękuję Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS), Poznańskiemu Centrum Superkomputerowo-Sieciowemu (PCSS) oraz Akademickiemu Centrum Komputerowemu Cyfronet Kraków (PlGrid Ares) za udostępnienie mocy obliczeniowych i archiwizację danych.

Bibliografia:

- [1] P. Hobza, Z. Havlas, Blue-Shifting Hydrogen Bonds, *Chem. Rev.* 100, 2000, 4253-4264.
- [2] S. Grabowski, Hydrogen Bonding: New Insights, *Springer*, Heidelberg, 2006.
- [3] J. Černý, P. Hobza, Non-covalent interactions in biomacromolecules, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 9, 2007, 5291-5303.
- [4] E. Arunan, G.R. Desiraju, R. Gautam, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* 83, 2011, 1637-1641.
- [5] W. Zierkiewicz, B. Kizior, M. Michalczyk, A. Jezierska, S. Scheiner, Pd and Pt metal atoms as electron donors in σ -hole bonded complexes, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 25, 2023, 26172-26184.
- [6] <https://www.sigmaaldrich.com/> (dostęp: 12.11.2023).
- [7] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* 136, 1964, B864-B871.
- [8] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.* 140, 1965, A1133-A1138.
- [9] R. Bader, Atoms In Molecules. A Quantum Theory, *Clarendon Press*, Oxford, 1990.
- [10] J. Kruszewski, T.M. Krygowski, Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model, *Tetrahedron Lett.* 36, 1972, 3839-3842.

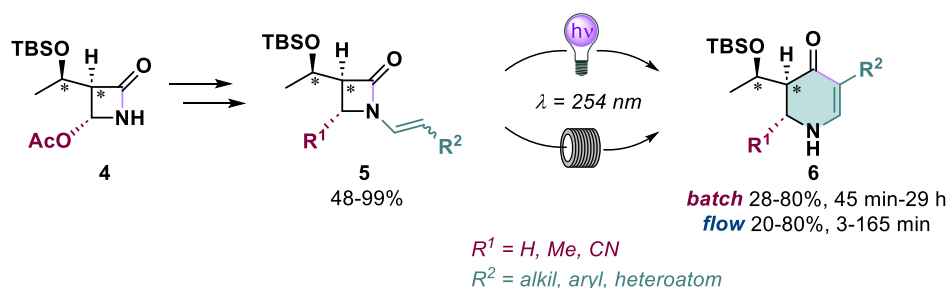
WYKORZYSTANIE FOTOCHEMICZNEGO PRZEGRUPOWANIA FRIESA W STEREOSELEKTYWNEJ SYNTEZIE CYKLICZNYCH ENAMINONÓW

Przegrupowania indukowane światłem pozwalają na uzyskanie unikalnych struktur, które często są nieosiągalne innymi metodami. Procesy te są bardzo przydatne w syntezie organicznej, często zachodzą bez dodatkowej aktywacji chemicznej, a fotony uważane są za odczynniki bezśladowe.[1] Pod koniec lat 60-tych, Lenz i Hoffmann po raz pierwszy opisali produkty **2**, **3** fotochemicznej reakcji [1,3]-przesunięcia acylowego, w wyniku naświetlania acyklicznych *N*-winyloacetamidów **1** (Schemat 1).[2]



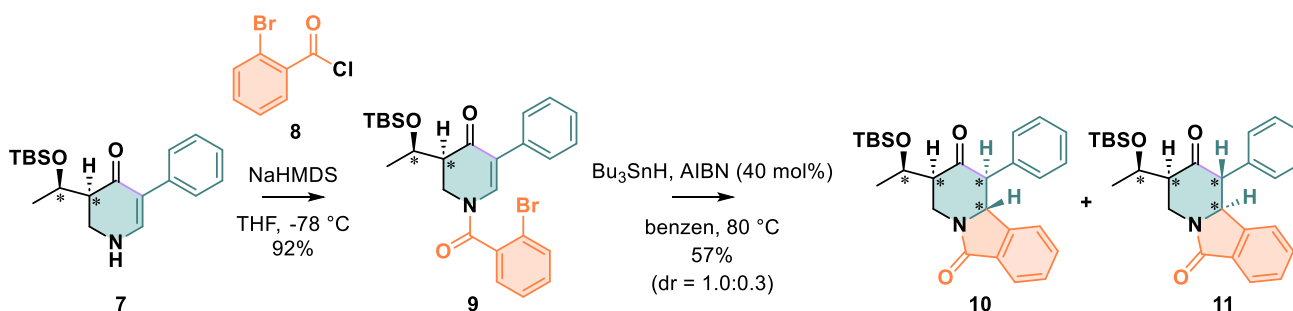
Schemat 1. Fotochemiczne przegrupowanie *N*-winyloacetamidów.

Opierając się na powyższej obserwacji, odkryliśmy, że odpowiednie nieracemiczne *N*-winyloazetydynony **4** pod wpływem promieniowania UV-C o długości fali 254 nm, ulegają fotochemicznej reorganizacji prowadząc do optycznie czystych 2,3-dihydro-4-pirydynonów **5** (Schemat 2).[3] Opracowana przez nas metoda opisuje nową efektywną ścieżkę syntezy strukturalnie zróżnicowanych 2,3-dihydro-4-pirydynonów **5**, związków będących ważnymi blokami budulcowymi w syntezie indolizydyn, chinolizydyn i ich analogów. Ponadto, oprócz zastosowania klasycznych warunków reakcji fotochemicznej z użyciem fotoreaktora, opracowaliśmy w pełni zautomatyzowany zestaw przepływowy w celu przeprowadzenia reakcji w procesie ciągłym z możliwością monitorowania przebiegu reakcji i przerywania jej przy optymalnym stężeniu produktu **6**.



Schemat 2. Fotochemiczne przegrupowanie *N*-winyloazetydynonów.

Otrzymany optycznie czysty enaminon **7** został wykorzystany jako blok budulcowy w syntezie benzoindolizydyn **10/11** (Schemat 3). Szkielet benzoindolizydynowy znajdujemy w alkaloidach i syntetycznych farmaceutykach.



Schemat 3. Synteza pierścienia benzoindolizydynowego.

[1] Lefebvre, C.; Hoffmann, N., Chapter Eight - Photochemical rearrangements in organic synthesis and the concept of the photon as a traceless reagent. In *Nontraditional Activation Methods in Green and Sustainable Applications*, Török, B.; Schäfer, C., Eds. Elsevier 2021; pp 283-328.

[2] Hoffmann, R. W.; Eicken, K. R., Photochemische umlagerungen in enamiden. *Tetrahedron Letters* 1968, 9, 1759-1762.

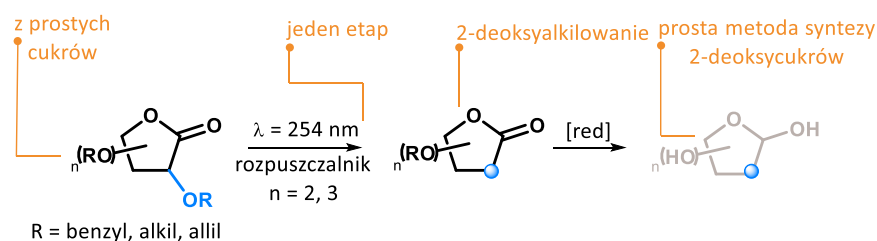
[3] Dolna, M.; Narodowicz, J.; Staszewska-Krajewska, O.; Szcześniak, P.; Furman, B., Remotely controlled flow photo-Fries-type rearrangement of *N*-vinylazetidinones: an efficient route to structurally diverse 2,3-dihydro-4-pyridones. *React. Chem. Eng.* 2023, 8, 784-789.

Fotochemia UV - selektywne narzędzie syntezy organicznej

W trakcie mojego doktoratu zajmuję się między innymi zastosowaniem fotochemii UV w syntezie wysoko sfunkcjonalizowanych i unikalnych związków organicznych. Fotochemia, to dział chemii, w którym fotony napędzają przemiany chemiczne.[1] Aby zaszła reakcja fotochemiczna, światło musi zostać pochłonięte przez substancję chemiczną. Absorpcja fotonów pobudza cząsteczkę ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego, w którym to mogą zajść różne przemiany chemiczne. Tradycyjne podejście do fotochemii polega na bezpośrednim wzbudzeniu wiązań chemicznych światłem, natomiast w katalizie fotoredoks wykorzystuje się fotouczulacz, który pochłania fotony i przenosi ich energię na cząsteczki substratu, umożliwiając przemianę chemiczną.

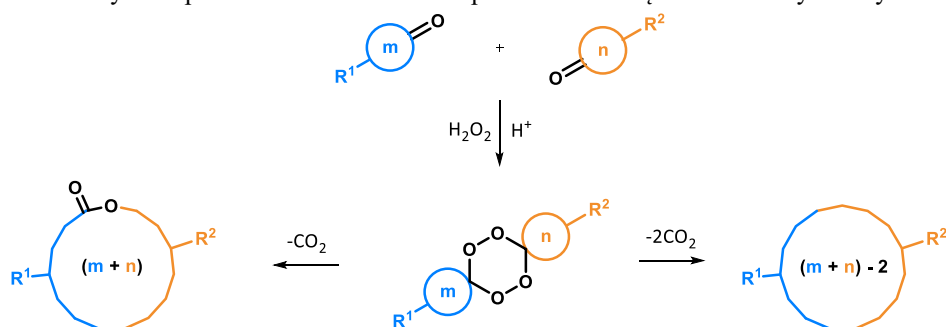
W moich badaniach naukowych niezwykle ważne jest zrównoważone podejście do syntezy organicznej. Dlatego też zajmuję się fotochemią bezpośrednią, gdzie foton, obok substratu, jest jedynym „reagentem”.

Jednym z opracowanych przeze mnie projektów jest regioselektywne fotochemiczne deoksyalkilowanie laktonów pochodzenia cukrowego, które jest prostą i wygodną metodą syntezy 2-deoksycukrów. Glikozydy, w których grupa hydroksylowa C-2 jest zastąpiona atomem wodoru, są ważnymi motywami w wielu produktach naturalnych i cząsteczkach farmaceutycznych.[2] Synteza chemiczna tych złożonych połączeń wymaga dostępności różnych 2-deoksycukrów. I choć znamy wiele metod syntezy 2-deoksycukrów, większość z nich ma jedną zasadniczą wadę: są to procesy wieloetapowe o niskiej ekonomii atomowej.[3] Moja praca jest krokiem w kierunku przezwyciężenia tych mankamentów. Opracowałam uniwersalną i zrównoważoną metodę fotochemicznego 2-deoksyalkilowania laktonów pochodzenia cukrowego prowadzącą do 2-deoksycukrów [Schemat 1]. Ta operacyjnie prosta i przyjazna dla środowiska metoda działa bez żadnych katalizatorów i dodatków. Charakteryzuje się wysoką ekonomią atomową i dobrą kompatybilnością grup funkcyjnych. Zaproponowałam również mechanizm tej przemiany, który jest poparty obliczeniami DFT.



Schemat 1 Regioselektywne fotochemiczne 2-deoksyalkilowanie laktonów cukrowych.

Prowadzę również prace nad kontrolowanym rozpadem tetraoksanów, jako metodą syntezy związków makrocyclicznych [Schemat 2]. Związki zawierające średnie (od 8 do 12-członowe) i większe pierścienie występują w przeróżnych produktach naturalnych, substancjach biologicznie czynnych i materiałach funkcjonalnych.[4] Opracowanie efektywnej metody syntezy związków makrocyclicznych wymaga zarówno precyzyjnego zrozumienia mechanizmu reakcji, jak i zastosowania odpowiednich warunków, aby pokonać kinetyczne i termodynamiczne wyzwania związane z tworzeniem dużych pierścieni.[5] W czasie prezentacji omówię moje doświadczenia związane z termicznym i fotochemicznym rozpadem tetraoksanów do odpowiednich związków makrocyclicznych.



Schemat 2 Synteza tetraoksanów i ich dekompozycja z utworzeniem związków makrocyclicznych.

[1] H.E. Bonfield, T. Knauber, F. Lévesque, et al., Photons as a 21st century reagent, *Nat. Commun.*, 11, 2020, 804-807.

[2] C. Marino, A. V. Bordoni, Deoxy sugars. General methods for carbohydrate deoxygenation and glycosidation, *Org. Biomol. Chem.*, 20, 2022, 934-962.

[3] C. S. Bennett, M. C. Galan, Methods for 2-Deoxyglycoside Synthesis, *Chem. Rev.*, 118, 2018, 7931-7985.

[4] M. L. P. Eric Marsault, Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles, Wiley, 2017, 205-409.

[5] L. Reguera, D. G. Rivera, Multicomponent Reaction Toolbox for Peptide Macrocyclization and Stapling, *Chem. Rev.*, 119, 2019, 9836-9860.

Oddziaływanie pożarów nielegalnych składowisk odpadów stałych na środowisko gleb i wód

Na terenie całego kraju znajdują się setki miejsc, na których składowane są opady komunalne. Duży udział w ogólnej liczbie miejsc składowania stanowią nielegalne składowiska odpadów, tzw. „dzikie składowiska”. Zarówno pierwsze, jak i drugie mogą stanowić zagrożenie dla środowiska na skutek pożarów będących wynikiem podpalenia lub zapłonów samoistnych. Duża część składowisk odpadów (np. starsze lub nielegalne) nie spełnia odpowiednich wymogów bezpieczeństwa dla środowiska i wód podziemnych. Podczas opadów deszczu dochodzi do wymywania zanieczyszczeń ze zdeponowanych odpadów i infiltracji tych zanieczyszczeń w głąb ziemi. W zależności od budowy geologicznej podłoża i warstwy wodonośnej „chmura zanieczyszczeń” przemieszcza się w określony dla danego terenu sposób. Jednym z przykładów takiej migracji jest przemieszczenie się zanieczyszczeń w kierunku przepływu wód gruntowych do pobliskiej rzeki. Niesie to za sobą ogromne niebezpieczeństwo, które może doprowadzić do skażenia pobliskiego środowiska, jak również stanowić zagrożenie dla ludności zamieszkującej w pobliżu, czy infrastruktury. Brak kontroli i bagatelizowanie tej kwestii prowadzi do długoletnich i kosztownych problemów związanych z usuwaniem zanieczyszczeń po ich emisji do otoczenia składowiska.

Problemem naukowym, którym obecnie się zajmuje jest oddziaływanie ww. nielegalnych składowisk odpadów na środowisko przyrodnicze. Jest to bardzo niebezpieczna sytuacja, do której notorycznie dochodzi co roku w całej Polsce, zwłaszcza na tych składowiskach, które powstają nielegalnie lub nie są kontrolowane przez odpowiednie służby. Z uwagi na niejednorodność odpadów komunalnych, nie da się w 100% stwierdzić, jaki odpad jest aktualnie zdeponowany w danym miejscu. Mogą to być tworzywa sztuczne, tekstylia lub odpady organiczne po wstępnej przeróbce. Każda z tych próbek zachowuje się różnie podczas podpalenia. Dodatkowo dochodzi tutaj do długotrwałego deponowania oraz postępującego rozkładu odpadów, które w tym procesie mogą tworzyć nowe substancje toksyczne. Skład takich produktów jest uzależniony od wyjściowego składu odpadów. Pod wpływem wysokiej temperatury wydzielają się związki toksyczne, odmienne od powstałych podczas składowania w niskich temperaturach, które wspólnie negatywnie oddziałują na środowisko gruntowo-wodne i zdrowie ludzkie. Migracja zanieczyszczeń z odpadów przeobrażonych w wyniku pożaru może doprowadzić do skażenia środowiska na nieznanym dotąd poziomie. Oznacza to, że nie wiemy jak podpalone odpady zachowują się podczas kontaktu z opadem atmosferycznym, a co za tym idzie - jakie są dalsze konsekwencje negatywnych skutków pożaru.

Obszar moich badań związany jest z badaniami chemii organicznej, geochemii oraz hydrogeologii. Tematyka badań jest odpowiedzią na do tej pory nieco bagatelizowany problem płonących składowisk na terenie Polski. Dodatkowo prace te są interdyscyplinarne i przyszłościowe. Badania pozwolą na lepszą obróbkę odpadów, które zostają pozostawione na składowiskach. Być może niektórych substancji nie należy łączyć ze sobą ze względu na ich późniejszy bardzo niebezpieczny wpływ na otoczenie pod wpływem przeobrażenia. Dodatkowo zdobędziemy wiedzę umożliwiającą lepszą i skuteczniejszą ochronę podłoża składowisk o nieznanym typie odpadów.

Do przygotowania próbek w laboratorium stosowana jest ekstrakcja rozpuszczalnikowa odpadów stałych pierwotnych i przeobrażonych. Stosowana ona jest w celu: wstępnej obróbki próbki, oczyszczenia próbki, zatężenia analitów. Następnie prowadzona jest analiza składu związków rozpuszczalnych w wodzie oraz ekstraktów odpadów metodą chromatografii gazowej ze spektrometrem masowym (GC-MS). W celu badań odcieków powstałych na obszarach spalonych dzikich składowisk odpadów prowadzona jest ich analiza fizykochemiczna dla kontroli parametrów jakościowych. Ocieki z przemywania spalonych odpadów są badane pod kątem zawartości związków szczególnie niebezpiecznych dla środowiska gruntowo-wodnego. Następnie jest również wydzielenie z odcieków związków organicznych rozpuszczalnych w wodzie metodą ekstrakcji do fazy stałej (SPE). Dodatkowo ocieki badane są pod kątem zawartości niebezpiecznych metali ciężkich.

Moje prace terenowe prowadzone są w trzech lokalizacjach: Sosnowiec, Trzebinia i okolice Wrocławia. Łącznie pobrano ponad 100 próbek gleb oraz spalonych odpadów stałych z ww. terenów. Zidentyfikowano serie związków chemicznych tj. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), n-alkany, sterany, hopany, fenole oraz związki fosforoorganiczne. W odciekach z przeobrażonych odpadów stałych zidentyfikowano metale ciężkie. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia wskaźników rakotwórczości i mutagenności WWA.

Uważam, że tematyka moich badań jest bardzo ciekawa, interesująca oraz wpisująca się w obecne problemy w Polsce (pożary składowisk odpadów). Jeżeli otrzymam możliwość zaprezentowania w finale prezentacji dot. swoich badań, zaprezentuję m. in. otrzymane wyniki badań opublikowane w swoich publikacjach naukowych m. in.: [1], [2] – nakreślę skutki, konsekwencje długoterminowe dla środowiska, porównam wyniki oraz podzielę się z państwem nowymi wynikami badań, które lada moment będą opublikowane w moim kolejnym artykule naukowym związane z pożarem dzikiego składowiska odpadów w Sosnowcu.

Bibliografia:

- [1] W. Rykała, M.J. Fabiańska, D. Dąbrowska. The Influence of a Fire at an Illegal Landfill in Southern Poland on the Formation of Toxic Compounds and Their Impact on the Natural Environment, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 13613.
- [2] W. Rykała, M.J. Fabiańska, D. Dąbrowska, V. Nourani PAHs and organophosphorus substances in burnt landfill material as a potential source of water and soil pollution, *Geological Quarterly* - publikacja przyjęta do druku we wrześniu 2023r./dostępna online w grudniu 2023r.