



## **Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**

### **Autoreferat**

**Jarosław Sączewski**

**Katedra i Zakład Chemii Organicznej**

**Gdańsk 2013**

## SPIS TREŚCI

<b>1.</b>	<b>Prezentacja osiągnięć stanowiących podstawę habilitacji</b>	<b>4</b>
<b>1.1.</b>	<b>Wykaz publikacji stanowiących podstawę habilitacji</b>	<b>4</b>
<b>1.2.</b>	<b>Wprowadzenie</b>	<b>6</b>
<b>1.3.</b>	<b>Hipotezy badawcze</b>	<b>15</b>
<b>1.4.</b>	<b>Zastosowanie O-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych do syntezy związków o potencjalnej aktywności biologicznej</b>	<b>20</b>
	<b>Praca P-1 <i>Acta Pol. Pharm. - Drug Res.</i> 2009, 66, 671–680.</b>	<b>20</b>
	<b>Praca P-2 <i>Arch. Pharm.</i> 2012, 345, 33–42.</b>	<b>23</b>
	<b>Praca P-3 <i>Pol. J. Chem.</i> 2008, 82, 2107–2113.</b>	<b>27</b>
	<b>Praca P-4 <i>Eur. J. Org.Chem.</i> 2010, 12, 2387–2394.</b>	<b>29</b>
	<b>Praca P-5 <i>Tetrahedron Lett.</i> 2007, 48, 7624–7627.</b>	<b>36</b>
	<b>Praca P-6 <i>Tetrahedron</i> 2011, 67, 3612–3618.</b>	<b>40</b>
	<b>Praca P-7 <i>Heterocycl. Commun.</i> 2012, 18, 109–112.</b>	<b>46</b>
	<b>Praca P-8 <i>Chem. Eur. J.</i> 2013, 19, 11531-11535.</b>	<b>49</b>
<b>1.5.</b>	<b>Podsumowanie i wnioski</b>	<b>55</b>
<b>2.</b>	<b>Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora</b>	<b>58</b>
<b>3.</b>	<b>Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora</b>	<b>62</b>
<b>4.</b>	<b>Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt 1) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych</b>	<b>71</b>
<b>5.</b>	<b>Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta</b>	<b>78</b>

- **Jarosław Sączewski**
- **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe**

1997-2002 r. magister farmacji	Studia magisterskie na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Akademia Medyczna w Gdańsku)
2005 r. doktor nauk farmaceutycznych	Gdański Uniwersytet Medyczny (Akademia Medyczna w Gdańsku), Wydział Farmaceutyczny <i>„Synteza, reaktywność i struktura nowych pochodnych 2-iminoimidazolidyny o potencjalnej aktywności biologicznej”</i> Promotor: prof. dr hab. Zdzisław Brzozowski Praca doktorska obroniona z wyróżnieniem

- **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu**

2002-2005 r. asystent	Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych
2006-2007 r. pracownik naukowy (research associate)	Georgia State University, Department of Chemistry professor Lucjan Strekowski
2007-2012 r. adiunkt	Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych
2012- r. adiunkt	Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

**1. Prezentacja osiągnięć stanowiących podstawę habilitacji - wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.)**

**1.1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę habilitacji**

Przedstawiony do oceny cykl 8 prac opublikowanych w latach 2007-2013 nosi tytuł „Zastosowanie *O*-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych do syntezy związków o potencjalnej aktywności biologicznej.” We wszystkich publikacjach, które ukazały się drukiem w czasopiśmie anglojęzycznym ujętych w bazie *Journal Citation Reports* o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = **17,526** oraz liczbie punktów KBN/MNiSW = **183**, jestem pierwszym autorem i autorem do korespondencji.

- P-1** J. Sączewski, A. L. Hudson, A. Rybczyńska; *2-[(Arylmethoxy)imino]imidazolidines with potential biological activities.*  
*Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* **2009**, 66, 671–680. (IF = **0,358**; KBN/MNiSW = **9**)  
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 60%.
- P-2** J. Sączewski, A. Hudson, S. Laird, A. Rybczyńska, K. Boblewski, A. Lehmann, D. Ma, M. Maze, H. Watts, M. Gdaniec; *N-(Imidazolidin-2-ylidene)-1-arylmethanamine oxides: synthesis, structure and pharmacological evaluation.*  
*Arch. Pharm.* **2012**, 345, 33–42. (IF = **1,708**; KBN/MNiSW = **20**)  
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.
- P-3** J. Sączewski, M. Gdaniec; *Regioselective reaction of 2-hydroxyiminoimidazolidine-O-sulfonate with benzyl bromides.*  
*Pol. J. Chem.* **2008**, 82, 2107–2113. (IF = **0,518**; KBN/MNiSW = **15**)  
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowanie publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 90%.
- P-4** J. Sączewski, M. Gdaniec; *Synthesis of heterocycles by intramolecular nucleophilic substitution at an electron-deficient  $sp^2$  nitrogen atom.*  
*Eur. J. Org.Chem.* **2010**, 12, 2387–2394. (IF = **3,206**; KBN/MNiSW = **32**)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

- P-5** J. Sączewski, M. Gdaniec; *First tandem nucleophilic addition–electrophilic amination reaction of Eschenmoser’s salts: synthesis of cyclic and spiro-fused hydrazone salts.*

*Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7624–7627. (IF = **2,615**; KBN/MNiSW = **20**)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

- P-6** J. Sączewski, M. Gdaniec, P. J. Bednarski, A. Makowska; *Synthesis of aza-aromatic hydroxylamine-O-sulfonates and their application to tandem nucleophilic addition–electrophilic 5-endo-trig cyclization.*

*Tetrahedron* **2011**, *67*, 3612–3618. (IF = **3,025**; KBN/MNiSW = **32**)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

- P-7** J. Sączewski, M. Gdaniec; *Synthesis and molecular structure of (Z)-1H-purin-6-ylideneaminoxy-sulfonic acid: a possible secondary metabolite of adenine.*

*Heterocycl. Commun.* **2012**, *18*, 109–112. (IF = **0,265**; KBN/MNiSW = **15**)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

- P-8** J. Sączewski, K. Hinc, M. Obuchowski, M. Gdaniec; *The tandem Mannich–electrophilic amination reaction: a versatile platform for fluorescent probing and labeling.*

*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11531–11535. (IF = **5,831**; KBN/MNiSW = **40**). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Syntezy wszystkich związków wykonałem w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego z OML, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, natomiast współautorami opublikowanych badań o charakterze interdyscyplinarnym są:

- Prof. dr hab. Maria Gdaniec z Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, która wykonała badania krystalograficzne otrzymanych związków heterocyklicznych (**P2-P8**);

- Prof. dr hab. Apolonia Rybczyńska, dr Artur Lehmann i dr Konrad Boblewski z Zakładu Patofizjologii, Wydziału Farmaceutycznego z OML GUMed, którzy wykonali badania biologiczne *in vivo* w zakresie wpływu badanych związków na średnie ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca szczurów normotensyjnych (**P1, P2**);

- Zespół prof. dr. Alana Hudsona z Department of Pharmacology, University of Alberta, Edmonton, Kanada, który wykonał badania *in vitro* powinowactwa otrzymanych związków do receptorów  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz imidazolinowych I<sub>1</sub> i I<sub>2</sub> z użyciem radioligandów (**P1, P2**);

- Zespół prof. dr. Mervyna Maze z Department of Surgery & Cancer, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania, który wykonał badania *in vivo* nad wpływem otrzymanych związków na ośrodkowy układ nerwowy (**P2**);

- Prof. dr Patrick J. Bednarski z Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, University of Greifswald, Niemcy wraz z dr Anną Makowską z Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydziału Farmaceutycznego z OML GUMed, którzy wykonali badania biologiczne w zakresie cytotoksyczności *in vitro* otrzymanych związków względem linii komórkowych nowotworów ludzkich (**P-6**);

- Dr hab. Michał Obuchowski i dr Krzysztof Hinc z Zakładu Bakteriologii Molekularnej, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed, którzy wykonali badania dotyczące znakowania sporów *Bacillus subtilis* otrzymanym przez mnie barwnikiem fluorescencyjnym *Safirinium P* (**P-8**).

Oświadczenia współautorów krajowych dotyczące udziału merytorycznego i procentowego w opublikowanych pracach przedstawiono w Załączniku 8.

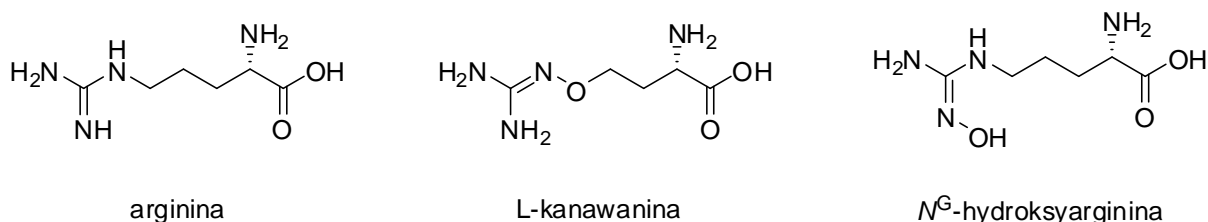
## 1.2. Wprowadzenie

### *Właściwości biologiczne pochodnych hydroksyloaminy*

Hydroksylamina (NH<sub>2</sub>OH) jest stosunkowo nietrwałym związkiem nieorganicznym o właściwościach redukujących, podatnym na działanie czynników elektrofilowych – alkilujących i acylujących a także aldehydów i ketonów. W kontekście działania biologicznego jest środkiem drażniącym skórę, drogi oddechowe, oczy i błony śluzowe, a po przedostaniu się do krwioobiegu hamuje enzymy zawierające hem jako grupę prostetyczną i powoduje methemoglobinemię. Co więcej, w układzie *in vivo* hydroksylamina działa mutagenie powodując wymianę (tranzycję) zasad G na A oraz C na T.

Biorąc pod uwagę fakt, iż aminy heterocykliczne, a zwłaszcza heterocykliczne aminy aromatyczne są związkami kancerogennymi dla zwierząt,<sup>1</sup> zastosowanie heterocyklicznych pochodnych hydroksyloaminy w procesie poszukiwania nowych leków mogłoby wydawać się działaniem irracjonalnym. O tym jednak, że niedorzecznością nie jest świadczą liczne przykłady leków i nietoksycznych pochodnych hydroksyloaminy, kwasów hydroksamowych, oksymów, *N*-hydroksyamidyn i *N*-hydroksyguanidyn pochodzenia naturalnego lub otrzymywanych na drodze chemicznej, wykorzystywanych w naukach biologicznych, medycynie oraz farmacji.

Jedną z najlepiej poznanych pochodnych *N*-hydroksyguanidyny jest *L*-kanawanina, antymetabolit argininy pochodzenia naturalnego<sup>2</sup> (Rysunek 1). Związek ten blokuje deiminazy argininowe bakterii i pierwotniaków, które z kolei stanowią atrakcyjny cel biologiczny w poszukiwaniach nowych antybiotyków.<sup>3</sup> Natomiast synteza analogów *N*<sup>G</sup>-hydroksyargininy (Rysunek 1), pierwszego produktu metabolizmu argininy z udziałem syntazy tlenu azotu (NOS), jest przedmiotem badań w dziedzinie poszukiwań nowych leków przeciwnowotworowych,<sup>4</sup> rozkurczających naczynia krwionośne oraz środków przeciwdziałających niedokrwieniu i niedotlenieniu.<sup>5</sup> Ponadto pochodne *N*-hydroksyguanidyn mogą pełnić rolę akceptorów elektronów oksydazy ksantynowej, zapobiegających tworzeniu nadtlenków i wolnych rodników w zespole poreperfuzyjnym.<sup>6</sup>



**Rysunek 1.**

W grupie hydroksyloamin pochodzenia naturalnego na wyróżnienie zasługuje także *kalichaemycyna* – wyizolowany z bakterii *Micromonospora echinospora calichensis* antybiotyk enediynowy o działaniu przeciwnowotworowym.<sup>7</sup>

Z kolei przykładem syntetycznych hydroksyloamin są: 1-aminoksy-3-aminopropan (APA, inhibitor dekarboksylazy ornitynowej) oraz S-(5'-deoksy-5'-adenozyl)metylotioetylo-hydroksyloamina (AMA, inhibitor dekarboksylazy S-adenozylometioninowej), które hamując biosyntezę poliamin, takich jak spermina i spermidyna, ograniczają wzrost komórek nowotworów okrężnicy Caco-2 i HT-29.<sup>8</sup>

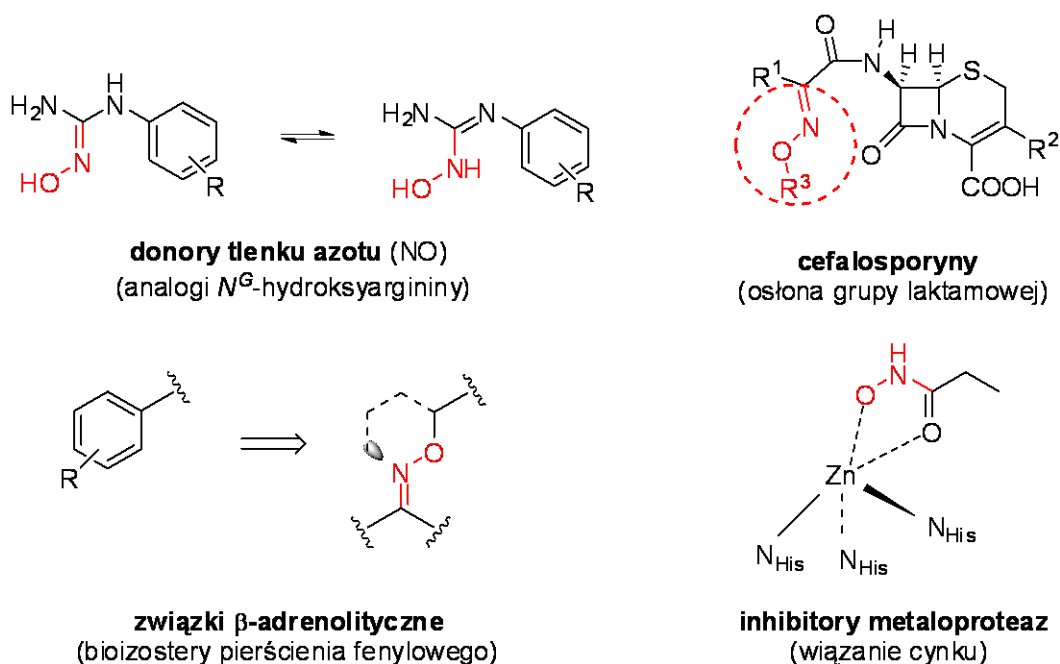
Olbrzymie znaczenie w chemii medycznej posiadają pochodne kwasów hydroksamowych będące inhibitorami: kolagenazy *Clostridium histolyticum*,<sup>9</sup> deacetylaz histonów,<sup>10</sup> konwertazy czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  (TACE),<sup>11</sup> metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej,<sup>12</sup> cyklooksygenaz prostaglandynowych,<sup>13</sup> anhidraz węglanowych,<sup>14</sup> wazopeptydazy,<sup>15</sup> bakteryjnej deformylazy peptydowej<sup>16</sup> i glioksalazy-1,<sup>17</sup> ponadto wykazują działanie przeciwpierwotniakowe.<sup>18</sup>

Jakkolwiek proste oksymy uważane są za substancje o niskiej aktywności farmakologicznej,<sup>19</sup> pochodne oksymów, zwłaszcza o budowie heterocyklicznej, wykazują zróżnicowane działania biologiczne, w tym: pobudzenie receptorów muskarynowych,<sup>20</sup> reaktywację acetylocholinesterazy,<sup>21</sup> działanie przeciwzapalne związane z hamowaniem uwalniania  $\beta$ -glukuronidazy<sup>22</sup> lub NO,<sup>23</sup> aktywność cytostatyczną,<sup>24</sup> przeciwbakteryjną,<sup>25</sup> przeciwgrzybiczną,<sup>26</sup> przeciwwirusową,<sup>27</sup> przeciwpierwotniakową,<sup>28</sup> działanie antyagregacyjne,<sup>29</sup> powodują pobudzenie receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR),<sup>30</sup> stanowią ligandy receptorów estrogenowych ER $\beta$ ,<sup>31</sup> inhibitory tyrozynazy,<sup>32</sup> i reduktazy HMG-CoA,<sup>33</sup> są aktywatorami kanałów potasowych BK,<sup>34</sup> wykazują aktywność diuretyczną<sup>35</sup> oraz  $\beta$ -adrenolityczną.<sup>36</sup>

Natomiast mniej liczne pochodne *N*-hydroksyamidyny i *N*-hydroksyguanidyny znajdują zastosowanie jako środki przeciwpierwotniakowe,<sup>37</sup> pestycydy,<sup>38</sup> inhibitory kinezyn,<sup>39</sup> środki przeciwbólowe,<sup>40</sup> inhibitory proteazy,<sup>41</sup> środki owadobójcze,<sup>42</sup> przeciwnowotworowe,<sup>43</sup> przeciw pasożytnicze,<sup>44</sup> donory NO<sup>45</sup> oraz środki rozkurczające naczynia krwionośne.<sup>46</sup>

W kontekście problemu poszukiwania nowych leków, warto zwrócić uwagę na zróżnicowane funkcje, jakie pełnią ugrupowania wywodzące się z hydroksyloaminy w strukturze leków i substancji bioaktywnych (Rysunek 2). W przypadku związków pełniących rolę donorów NO, hydroksyloamina stanowi element hydroksyguanidyny, co upodabnia cząsteczkę do naturalnego prekursora NO, jakim jest *N*<sup>G</sup>-hydroksyarginina.<sup>45</sup> W strukturze antybiotyków cefalosporynowych zadaniem ugrupowania =N-OR jest osłona pierścienia laktamowego przed atakiem  $\beta$ -laktamazy. Zaprojektowane  $\beta$ -adrenolityki zawierają grupę [(metylenoamino)-oksy]metylową (C=NOCH<sub>3</sub>, MAOMM), która w założeniach jest nieklasycznym bioizosterem pierścienia fenyloвого.<sup>36</sup> Wreszcie, aktywność biologiczna kwasów hydroksamowych uwarunkowana jest zdolnością wiązania jonów cynku oraz podobieństwem strukturalnym do stanów przejściowych reakcji katalizowanych przez metaloproteazy (analogi stanu przejściowego)<sup>46</sup>:





**Rysunek 2.** Funkcje ugrupowań wywodzących się z hydroksyloaminy w strukturze związków biologicznie czynnych.

#### Piśmiennictwo:

1. K. Wang, P. Guengerich; *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 993.
2. X. Lu, L. Li, X. Feng, Y. Wu, D. Dunaway-Mariano, J. R. Engen, P. S. Mariano; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16412.
3. L. Li, Z. Li, D. Chen, X. Lu, X. Feng, E. C. Wright, N. O. Solberg, D. Dunaway-Mariano, P. S. Mariano, A. Galkin, L. Kulakova, O. Herzberg, K. B. Green-Church, L. Zhang; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1918.
4. N. I. Martin, J. J. Woodward, M. A. Marletta; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4035.
5. A. Renodon-Cornière, S. Dijols, C. Perollier, D. Lefevre-Groboillot, J.-L. Boucher, R. Attias, M.-A. Sari, D. Stuehr, D. Mansuy; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 944.
6. P. Prusis, M. Dambrova, V. Andrianov, E. Rozhkov, V. Semenikhina, I. Piskunova, E. Ongwae, T. Lundstedt, I. Kalvinsh, J. E. S. Wikberg; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3105.
7. G. A. Ellestad; *Chirality* **2011**, *23*, 660.
8. V. Milovic, L. Turchanowa, A. R. Khomutov, R. M. Khomutov, W. F. Caspary, J. Stein; *Biochemical Pharmacology*, **2001**, *61*, 199.
9. a) M. Ilies, M. D. Banciu, A. Scozzafava, M. A. Ilies, M. T. Caproiu, C. T. Supuran; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2227-2239; b) A. Scozzafava, C. T. Supuran; *Eur. J. Chem.* **2000**, *35*, 299.
10. a) J. A. Bergman, K. Woan, P. Perez-Villarreal, A. Villagra, E. M. Sotomayor, A. P. Kozikowski; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9891; b) T. A. Miller, D. J. Witter, S. Belvedere; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5097.
11. S. DasGupta, P. R. Murumkar, R. Giridhar, M. R. Yadav; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 444.
12. S. Yamamoto, S. Nakatani, M. Ikura, T. Sugiura, Y. Nishita, S. Itadani, K. Ogawa, H. Ohno, K. Takahashi, H. Nakai, M. Toda; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6383.

13. C. Charlier, C. Michaux; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 645.
14. E. Nuti, E. Orlandini, S. Nencetti, A. Rossello, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2298.
15. J. A. Robl, L. M. Simpkins, M. M. Asaad; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 257.
16. S.-W. Yu, H.-Y. Lee, B.-H. Cho, K.-M. An, J.-S. Ryu, Y.-H. Lee, J.-H. Kang; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1075.
17. Q. Al-Balas, M. Hassan, B. Al-Oudat, H. Alzoubi, N. Mhaidat, A. Almaaytah; *Molecules* **2012**, *17*, 13740.
18. T. Verbrugghen, P. Vandurum, J. Pouyez, L. Maes, J. Wouters, S. Van Calenbergh; *J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 376.
19. S. K. Krueger, D. E. Williams; *Pharmacology & Therapeutics* **2005**, *106*, 357.
20. a) M. I. Rodriguez-Franco, I. Dorronsoro, A. Castro, A. Martinez, A. Badia, J. E. Banos; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2263; b) R. Plate, Ch.G.J.M. Jans, M.J.M. Plauma, T. de Boerb; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1143.
21. b) K. Musilek, J. Kucera, D. Jun, V. Dohnal, V. Opletalova, K. Kuca; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8218; b) S. B. Bharate, L. Guo, T. E. Reeves, D. M. Cerasoli, C. M. Thompson; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 787.
22. Y.-L. Chen, Y.-L. Zhao, C.-M. Lu, C.-C. Tzenga, J.-P. Wang; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4373.
23. M. Abdel-Aziz, G. E.-D. A. A. Abuo-Rahma, E. A. M. Beshr, T. F. S. Ali; *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3839.
24. a) C.-H. Tseng, C.-C. Tzeng, K.-Y. Chung, C.-L. Kao, C.-Y. Hsu, C.-M. Cheng, K.-S. Huang, Y.-L. Chen; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7653; b) T.-T. Zhao, X. Lu, X.-H. Yang, L.-M. Wang, X. Li, Z.-C. Wang, H.-B. Gong, H.-L. Zhu; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3233.
25. X.-H. Liu, P. Cui, B.-A. Song, P. S. Bhadury, H.-L. Zhua, S.-F. Wang; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4075.
26. S. Emami, M. Falahati, A. Banifatemi, M. Amanlou, A. Shafiee; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3971.
27. G. Ouyang, Z. Chen, X.-J. Cai, B.-A. Song, P. S. Bhadury, S. Yang, L.-H. Jin, W. Xue, D.-Y. Hu, S. Zeng; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9699.
28. A. Mantyla, J. Rautio, T. Nevalainen, J. Vepsalainen, R. Juvonen, H. Kendrick, T. Garnier, S. L. Croft, T. Jarvinen; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3497.
29. I.-L. Chen, K.-M. Chang, C.-L. Miaw, C.-H. Liao, J.-J. Chena, T.-C. Wang; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6527.
30. P. Makadia, S. R. Shah, H. Pingali, P. Zaware, D. Patel, S. Pola, B. Thube, P. Priyadarshini, D. Suthar, M. Shah, S. Giri, C. Trivedi, M. Jain, P. Patel, R. Bahekar; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 771.
31. C. Yang, R. Edsall, Jr., H. A. Harris, X. Zhang, E. S. Manasa, R. E. Mewshawa; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2553.
32. J. P. Ley, H.-J. Bertram; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1879.
33. N. Turabi, R. A. DiPietro, S. Mantha, C. Ciosek, L. Rich, J.-I Tu; *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1479.
34. Y.-M. Cui, E. Yasutomi, Y. Otani, K. Ido, T. Yoshinaga, K. Sawada, T. Ohwada; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8642.
35. K. Nishijima, H. Nishida, Y. Yamashita, M. Ito, Y. Onuki, M. Mizota, S. Miyano; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 227.
36. B. Macchia, A. Balsamo, M. C. Breschi, G. Chiellini, M. Macchia, A. Martinelli, C. Martini, C. Nardini, S. Nencetti; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1518.

37. L. Zhang, R. Sathunuru, T. Luong, V. Melendez, M. P. Kozar, A. J. Lin; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1541.
38. N. T. Breaux, M. R. Loso, T. C. Johnson, J. M. Babcock, B. M. Nugent, T. P. Martin, A. V. Brown, R. Ross Jr., W. C. Lo, M. S. Ober; U.S. Pat. Appl. Publ. (**2009**), US 20090221424.
39. K. Ahrendt, R. K. Delisle, J. Hans, J. P. Lyssikatos, J. E. Robinson, E. M. Wallace, Q. Zhao; PCT Int. Appl. (**2008**), WO 2008042928.
40. Q. Sun, X. Zhou; PCT Int. Appl. (**2004**), WO 2004029031.
41. W. Pan, T. Lu, T. P. Markotan, B. E. Tomczuk; PCT Int. Appl. (**2002**), WO 2002028825 A2 20020411.
42. P. Jeschke, P. Loesel, R. Nauen, P. Marczuk, C. Arnold, E. Sanwald; PCT Int. Appl. (**2006**), WO 2006056333.
43. A. Basu, B. N. Sinha, P. Saiko, G. Graser, T. Szekeres; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3324.
44. M. A. Khomutov, S. Mandal, J. Weisell, N. Saxena, A. R. Simonian, J. Vepsalainen, R. Madhubala, S. N. Kochetkov; *Amino Acids* **2010**, *38*, 509.
45. a) A. Renodon-Cornière, S. Dijols, C. Perollier, D. Lefevre-Groboillot, J.-L. Boucher, R. Attias, M.-A. Sari, D. Stuehr, D. Mansuy; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 944; b) T. Cai, M. Xian, P. G. Wnag; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1507.
46. D. T. Puerta, J. A. Lewis, S. M. Cohen; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8388.

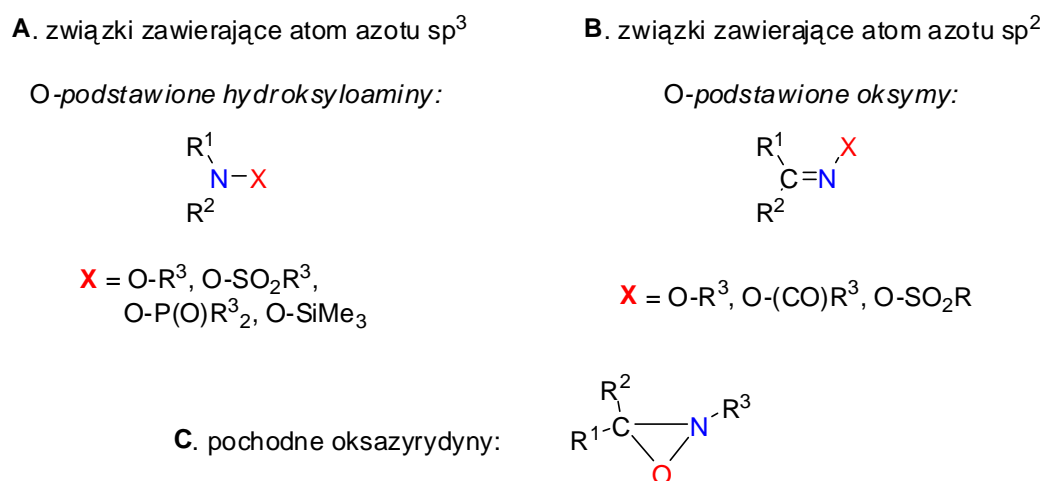
### *Właściwości chemiczne pochodnych hydroksyloaminy*

Pochodne hydroksyloaminy stanowią cenną grupę reagentów chemicznych, wśród których wyróżniamy związki zawierające atom azotu o właściwościach nukleofilowych lub elektrofilowych.

W pierwszym przypadku atom azotu zachowuje naturalną nukleofilową reaktywność amin ( $\sigma^- \text{NH-O-R}^{\sigma^+}$ ), co wykorzystywane jest w syntezie *N*-hydroksyamidów,<sup>47</sup> *N*-hydroksypeptydów,<sup>48</sup> *N*-hydroksy  $\beta$ -laktamów,<sup>49</sup> kwasów hydroksamowych,<sup>50</sup> *N*-hydroksylimidów,<sup>51</sup> oksymów,<sup>52</sup> nitronów,<sup>53</sup> izoksazoli,<sup>54</sup> nitryli,<sup>55</sup> amidów<sup>56</sup> oraz w reakcjach  $\alpha$ -oksybenzoylowania aldehydów i ketonów.<sup>57</sup>

W drugim przypadku, atom azotu pochodnej hydroksyloaminy połączony jest z atomem tlenu zawierającym grupę ściągającą elektrony ( $\sigma^+ \text{NH-O-EWG}^{\sigma^-}$ ), wskutek czego następuje odwrócenie polarności cząsteczki, co z kolei manifestuje się właściwościami elektrofilowymi atomu azotu. Zjawisko czasowego odwrócenia polarności po raz pierwszy opisał chemik niemiecki D. Seebach (reakcja Corey'a - Seebacha), stąd w powszechnym użyciu funkcjonuje niemieckie określenie 'umpolung', a w omawianym przypadku mamy do czynienia z czasowym odwróceniem 'nukleofilowej' reaktywności atomu azotu.<sup>58</sup> Proces, w którym atak nukleofila ( $\text{Nu}^-$ ) na elektrofilowy atom azotu ugrupowania  $\sigma^+ \text{NH-O-EWG}^{\sigma^-}$  prowadzi do

wytworzenia produktu Nu-NH<sub>2</sub> z równoczesnym wydzieleniem grupy opuszczającej **O-EWG** nosi miano *elektrofilowego aminowania*. W takim przypadku elektrofilowy atom azotu formalnie pełni rolę syntonu  $\delta^+$ NH<sub>2</sub>, jakkolwiek może to być azot typu aminowego o hybrydyzacji sp<sup>3</sup> lub typu iminowego o hybrydyzacji sp<sup>2</sup>.<sup>59</sup> Dobre grupy opuszczające **O-EWG** znajdujemy w związkach takich jak: kwas hydroksyloamino-*O*-sulfonowy (HOSA),<sup>60</sup> *O*-alkilo-,<sup>61</sup> *O*-arylo-,<sup>62</sup> *O*-acylo-,<sup>63</sup> *O*-fosforylo-,<sup>64</sup> *O*-sililo-,<sup>65</sup> *O*-sulfonylo-hydroksyloaminy<sup>66</sup> oraz w odpowiadających im pochodnych oksymów, a także pochodnych oksazyrydyny<sup>67</sup> (Rysunek 3):

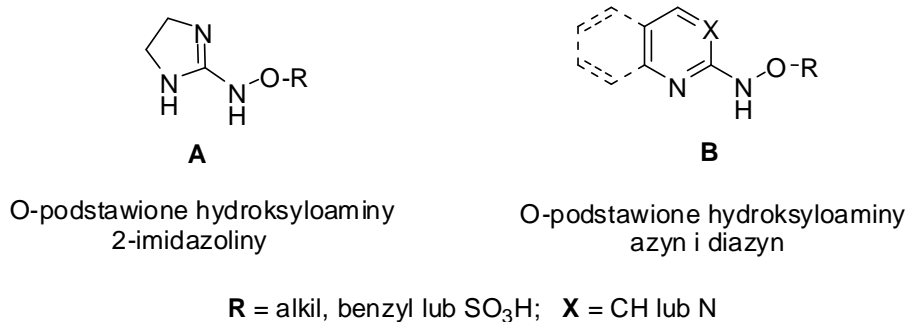


**Rysunek 3.** Pochodne hydroksyloaminy stosowane w reakcjach elektrofilowego aminowania.

Wymiana grupy opuszczającej (**O-EWG**) przy elektrofilowym atomie azotu na atom węgla, azotu, siarki lub fosforu stanowi dogodną metodę syntezy związków zawierających wiązanie C-N, N-N, S-N, S=N lub P=N, a w szczególnych przypadkach O-N.

Jakkolwiek piśmiennictwo dotyczące reakcji elektrofilowego aminowania jest obszerne, przykłady zastosowań tego typu przemian w syntezie związków heterocyklicznych są nieliczne. W tym aspekcie na wyróżnienie zasługują *cyklizacje Narasaka-Heck* (dawniej *reakcje aza-Heck*) przebiegające z wytworzeniem heterocyklicznych połączeń C-N.<sup>68</sup>

Przedstawiony do oceny cykl 8. publikacji stanowiących podstawę mojego dorobku habilitacyjnego, dotyczy zastosowania *O*-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych typu **A** i **B** (Rysunek 4) do syntezy nowych związków o potencjalnej aktywności biologicznej.



**Rysunek 4.** O-Podstawione hydroksyloaminy heterocykliczne.

Celem badań, których kierunki w dużej mierze wyznaczały odkrywane stopniowo właściwości chemiczne substratów, było otrzymanie nowych ‘chemotypów’, a więc związków o unikatowej strukturze przydatnych w procesie projektowania nowych leków. W aspekcie chemii medycznej przeprowadzone badania stanowią odpowiedź na zapotrzebowanie środowisk naukowych, wyrażane w opiniach na temat malejącej liczby nowo rejestrowanych leków, czego przyczyną jest między innymi oparcie poszukiwań struktur wiodących na prostych reakcjach alkilowania, acylowania i kondensacji, możliwych do zastosowania w zautomatyzowanej syntezie kombinatorycznej.<sup>69</sup> W zaprezentowanym cyklu 8. publikacji wiodące znaczenie posiadają bowiem procesy tandemowe, takie jak ‘reakcja nukleofilowej addycji – elektrofilowego aminowania’, ‘reakcja nukleofilowej addycji – elektrofilowej cyklizacji 5-endo-trig’ oraz ‘reakcja Mannicha – elektrofilowego aminowania’.

#### Piśmiennictwo:

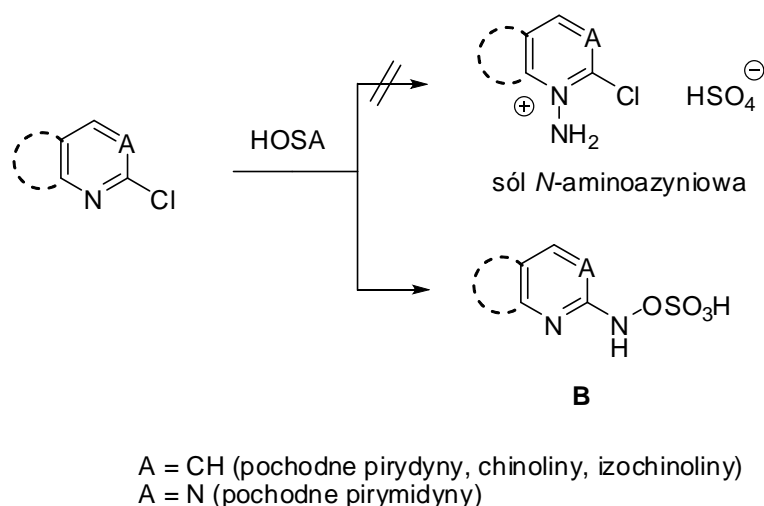
47. A. Katoh, M. Akiyama; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1839.
48. M. Akiyama, K. Iesaki, A. Katoh, K. Shimizu; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 851.
49. K. Ikeda, K. Achiwa, M. Sekiya; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1179.
50. V. Karunaratne, H. R. Hoveyda, C. Orvig; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1827.
51. W. C. Groutas, M. J. Brubaker, M. A. Stanga, J. C. Castrisos, J. P. Crowley, E. J. Schatz; *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1607.
52. D. G. Ollett, A. B. Attygalle, E. D. Morgan; *J. Chromatogr.* **1986**, 367, 207.
53. J. Hamer, A. Macaluso; *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473.
54. J. M. J. Tronchet, M. A. M. Massoud; *Mansoura J. Pharm. Sci.* **1988**, 2, 99.
55. H. M. S. Kumar, B.V. S. Reddy, P. Tirupathi Reddy, J. S. Yadav; *Synthesis* **1999**, 586.
56. S. Chandrasekhar, K. Gopalaiah; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7437.
57. C. S. Beshara, A. Hall, R. L. Jenkins, K. L. Jones, T. C. Jones, N. M. Killeen, P. H. Taylor, S. P. Thomas, N. C. O. Tomkinson; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5729.
58. D. Seebach; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 239.

59. E. Erdik; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8747.
60. R. G. Wallace, *Org. Prep. Proced. Int.* **1982**, *14*, 265.
61. S. Yamada, T. Oguri, T. Shioiri; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 623.
62. T. Sheradsky, G. Salemnick, Z. Nir; *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3833.
63. Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda; *Synthesis* **1977**, 1.
64. G. Sosnovsky, K. Purgstaller; *Z. Naturforsch., Tell B* **1989**, *44*, 582.
65. A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5620.
66. a) Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda; *Synthesis* **1977**, 1; b) J. G. Krause; *Synthesis* **1972**, 140.
67. S. Andrae, E. Schmitz; *Synthesis* **1991**, *5*, 327.
68. a) K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8915; b) M. Kitamura, Y. Shintaku, D. Kudo, T. Okauchi; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4890; c) A. Faulkner, J. F. Bower; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1675.
69. a) E. Socher, T. N. Grossmann; *ChemBioChem* **2013**, *14*, 23; b) W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405; c) R. L. Elliott; *Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 688.

### 1.3. Hipotezy badawcze

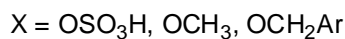
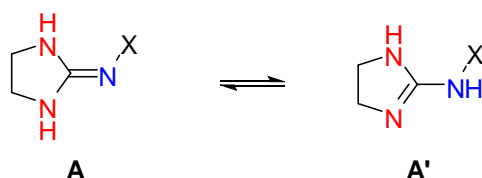
1. Podstawowym celem naukowym przedstawionych prac było zbadanie możliwości wykorzystania O-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych typu **A** i **B** w syntezie związków o potencjalnej aktywności biologicznej. Związki typu **A** były wcześniej otrzymane przez mnie na drodze reakcji 2-chloro-4,5-dihydroimidazolu odpowiednio z kwasem hydroksyloamino-*O*-sulfonowym (HOSA)<sup>70</sup> oraz *O*-metylo- i *O*-benzylo-hydroksyloaminą.<sup>71</sup>

Pierwsza hipoteza badawcza dotyczy zatem możliwości otrzymania analogicznych związków typu **B** (X = OSO<sub>3</sub>H) przy udziale mniej reaktywnych 2-chloroazyn i 2-chlorodiazyn. Reakcją konkurencyjną względem aromatycznej substytucji nukleofilowej mogłoby bowiem być N-aminowanie pierścienia heterocyklicznego (Rysunek 5):



**Rysunek 5.** Przewidywany przebieg reakcji azyn i diazyn z HOSA.

2. Kolejna hipoteza dotyczy reaktywności atomów azotu O-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych typu **A** i **B**. W oparciu o ‘intuicję chemika’ endocykliczne atomy azotu powinny wykazywać właściwości nukleofilowe, natomiast egzocykliczne atomy azotu powinny posiadać charakter elektrofilowy. Potwierdzenia powyższej hipotezy w pierwszym rzędzie poszukiwałem wykonując obliczenia kwantowo-chemiczne oraz badania komputerowego modelowania molekularnego, przy czym w omawianych układach heterocyklicznych musiałem wziąć pod uwagę także możliwość wystąpienia tautomerii annularnej (Rysunek 6):



**A** - pochodne oksymu

**A'** - pochodne hydroksyloaminy

NH - nukleofilowe atomy azotu

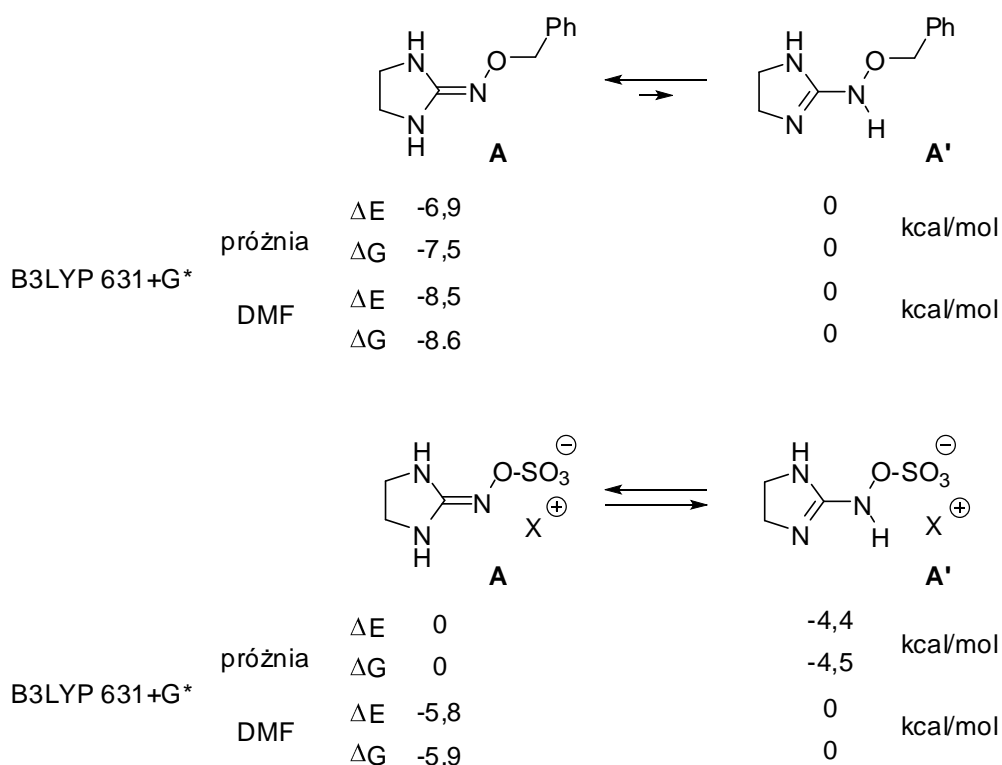
=N i NH - nukleofilowe atomy azotu

=N - elektrofilowy atom azotu  
o hybrydyzacji sp<sup>2</sup>

NH - elektrofilowy atom azotu  
o hybrydyzacji sp<sup>3</sup>

**Rysunek 6.** Struktury tautomeryczne pochodnych 4,5-dihydroimidazolu (**A** i **A'**).

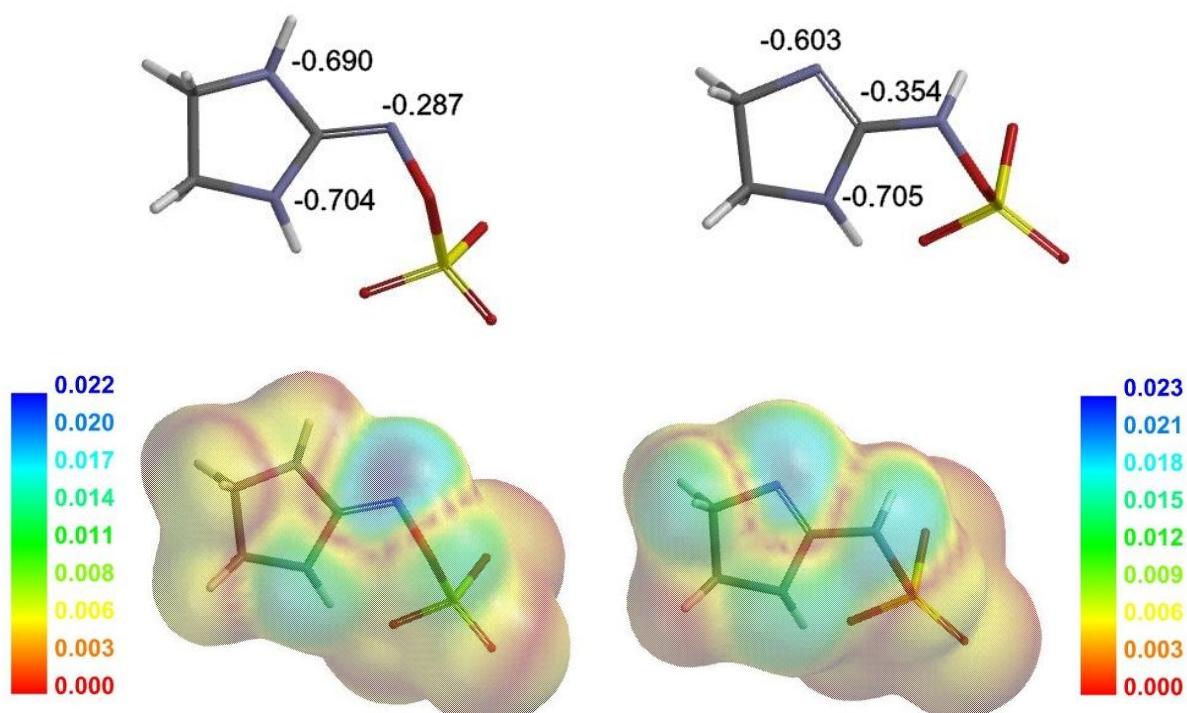
Obliczenia kwantowo-chemiczne tautomerów **A** i **A'** dla pochodnych *O*-benzylowych i *O*-sulfonowych wskazywały, iż w obu przypadkach w roztworze DMF formą trwalszą termodynamicznie jest oksym **A**. Jedynie w przypadku *O*-sulfonianu w próżni trwalszą formą jest hydroksyloamina **A'** (Rysunek 7):



**Rysunek 7.** Względna trwałość pochodnych oksymu (**A**) i hydroksyloaminy (**A'**) (X = Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>).



Z kolei wyniki badań komputerowego modelowania molekularnego tautomerów **A** i **A'** przedstawia Rysunek 8:



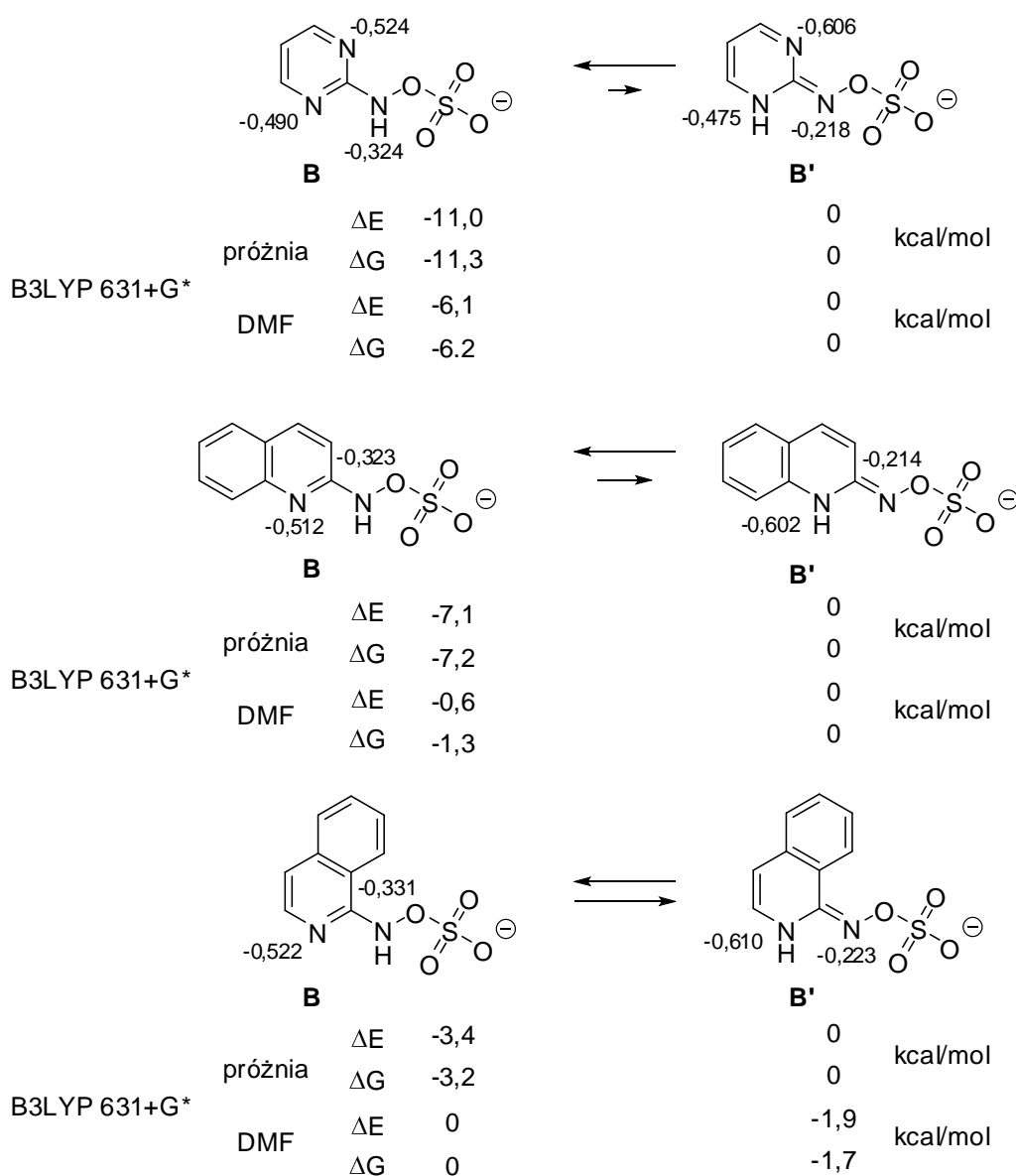
**Rysunek 8.** Wielkości ładunków naturalnych (*u góry*) i gęstości orbitali HOMO [ $\sqrt{(e/au^3)}$ ] mapowane na powierzchnię o gęstości 0,002 e/au<sup>3</sup> (*u dołu*) obliczone metodą funkcjonału gęstości B3LYP z zastosowaniem zestawu funkcji bazowych 6-31+G\*.<sup>72</sup>

W obu przypadkach (**A** i **A'**) gęstość orbitalu HOMO ( $\sqrt{(e/au^3)}$ ) mapowana na powierzchnię o gęstości elektronowej 0,002 e/au<sup>3</sup>, odpowiadającej kształtowi i objętości cząsteczki, jest większa w bezpośredniej bliskości egzocyklicznego atomu azotu N2 niż w przypadku endocyklicznych atomów N1 i N3, co wskazuje, iż w reakcjach przebiegających pod kontrolą orbitalową powinien uczestniczyć egzocykliczny atom azotu. Natomiast relatywnie wyższe ujemne ładunki naturalne zlokalizowane są na endocyklicznych atomach azotu N1 i N3, co sugeruje ich udział w reakcjach kontrolowanych ładunkiem.

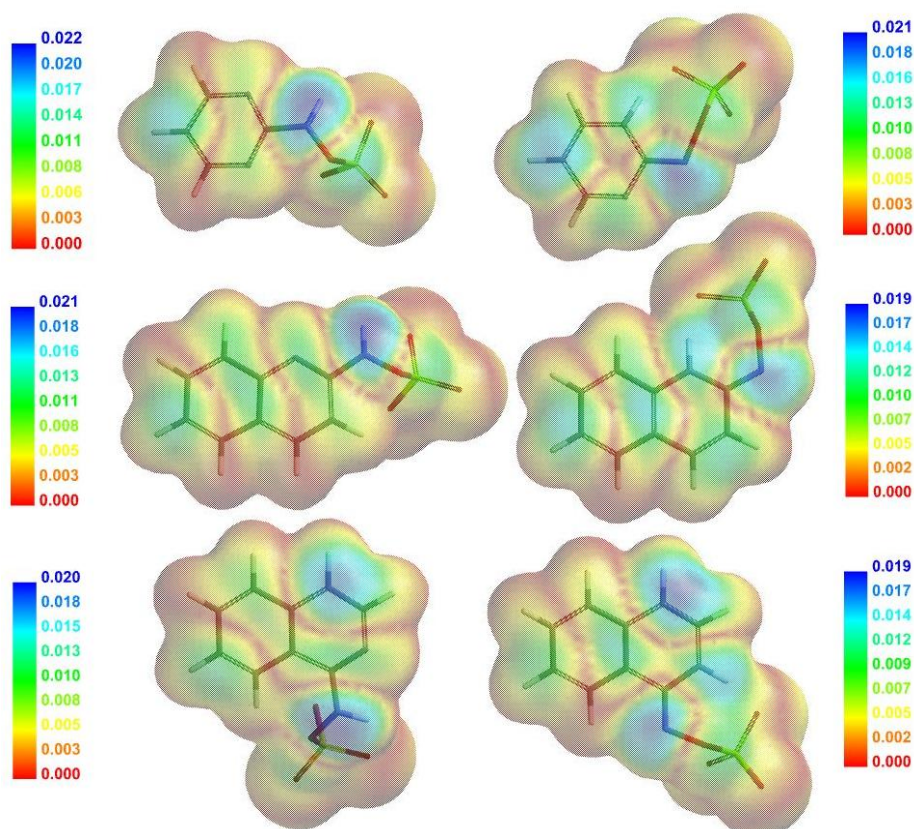
Analogiczne obliczenia wykonałem dla tautomerów typu **B** i **B'** (Rysunek 9), z których wynika iż tautomer hydroksyloaminowy **B** pochodnej pirydyny jest trwalszy w fazie gazowej oraz w roztworze DMF, natomiast w przypadku chinoliny oraz izochinoliny w roztworze DMF obecne są obie formy tautomeryczne **B** (hydroksyloaminy) i **B'** (oksymu).

Przedstawione na Rysunku 10 wyniki badań komputerowego modelowania molekularnego wskazują, że pod względem struktury elektronowej w obrębie ugrupowania

hydroksyguanidynowego tautomery **B** i **B'** nie różnią się znacznie od omówionych powyżej tautomerów **A** i **A'**. Tak więc, gęstość orbitalu HOMO jest większa w bezpośrednim sąsiedztwie egzocyklicznego atomu azotu N2, zaś wielkości zgromadzonych ładunków naturalnych są wyższe na endocyklicznych atomach azotu N1. Oznacza to, iż reakcje kontrolowane ładunkiem powinny przebiegać z udziałem endocyklicznych atomów N1, a w reakcjach przebiegających pod kontrolą orbitalową powinien uczestniczyć egzocykliczny atom azotu N2.

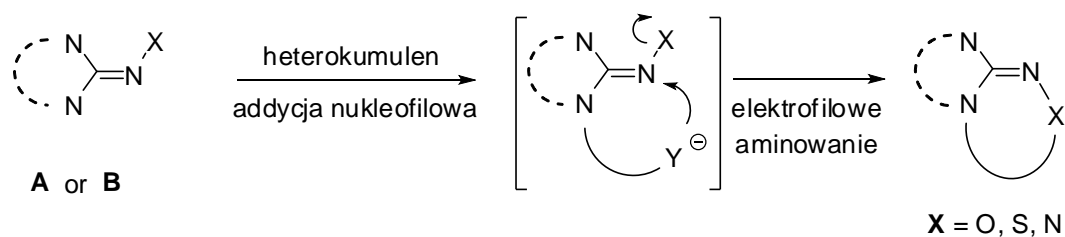


**Rysunek 9.** Względna trwałość pochodnych hydroksyloaminy (**B**) i oksymu (**B'**).



**Rysunek 10.** Obliczone gęstości orbitali HOMO [ $\sqrt{e/au^3}$ ] mapowane na powierzchnię o gęstości  $0,002 e/au^3$  cząsteczek **B** (po lewej) oraz **B'** (po prawej), obliczone metodą funkcyjalu gęstości B3LYP z zastosowaniem zestawu funkcji bazowych 6-31+G\*.<sup>72</sup>

Potwierdzenia zdefiniowanej powyżej hipotezy dotyczącej reaktywności O-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych poszukiwałem na drodze eksperymentalnej, tj. w oparciu o przebieg reakcji substytucji nukleofilowej oraz tandemowej reakcji nukleofilowej addycji – elektrofilowego aminowania. Przedmiotem szczególnego zainteresowania była możliwość wykorzystania substratów typu **A** i **B** do syntezy bicyklicznych związków heterocyklicznych zawierających wiązania O-N, S-N oraz N-N (Rysunek 11):



**Rysunek 11.** Schemat proponowanych reakcji tandemowych z udziałem substratów **A** i **B**.

#### Piśmiennictwo:

70. F. Sączewski, J. Sączewski, M. Gdaniec; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4791.  
71. J. Sączewski, Z. Brzozowski, M. Gdaniec; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5303.  
72. Metoda B3LYP/6-31+G\* zaimplementowana w programie Spartan 10 dla PC (Wavefunction Inc.).

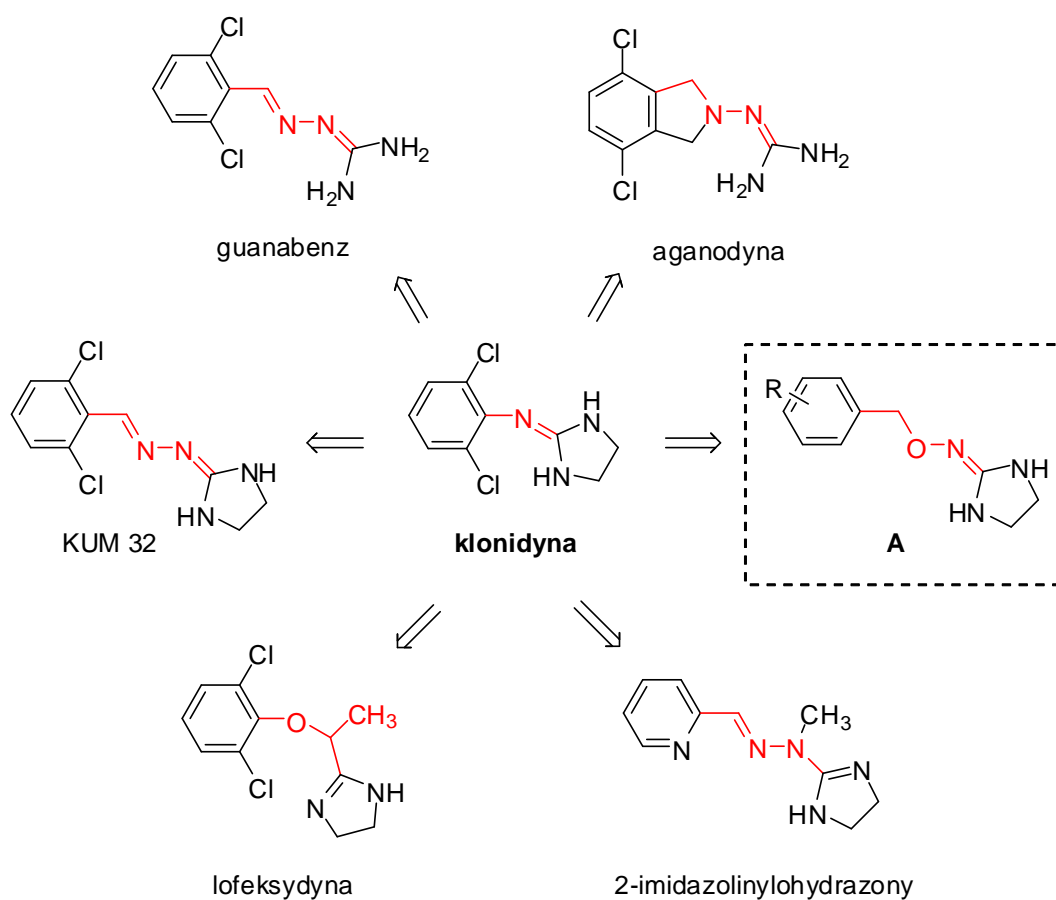
### 1.4. Zastosowanie O-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych do syntezy związków o potencjalnej aktywności biologicznej.

- P-1.** J. Sączewski, A. L. Hudson, A. Rybczyńska; *2-[(Arylmethoxy)imino]imidazolidines with potential biological activities. Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* **2009**, *66*, 671–680

Pochodne imidazolin stanowią cenną grupę leków działających za pośrednictwem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych i/lub imidazolinowych, stosowanych między innymi w terapii chorób układu krążenia,<sup>73</sup> stanów zapalnych nosa i oka,<sup>74</sup> zaburzeń hiperkinetycznych (ADHD),<sup>75</sup> narkomanii<sup>76</sup> i anestezjologii.<sup>77</sup> Stąd, w pierwszym etapie badań wykorzystałem obserwację, iż O-podstawione heterocykliczne hydroksyloaminy typu A (Rysunek 4, R = CH<sub>2</sub>Ar) posiadają cechy strukturalne znanych ligandów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych i imidazolinowych, takich jak: *guanabenz*,<sup>78</sup> *aganodyna*,<sup>79</sup> KUM 32,<sup>80</sup> *lofeksydyna*<sup>81</sup> oraz otrzymane ostatnio w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed pochodne 2-imidazolinylodiazonu.<sup>82</sup> Jakkolwiek prototypem licznej grupy leków imidazolinowych jest *klonidyna* zawierająca pojedynczy atom azotu łączący pierścień aromatyczny z ugrupowaniem imidazolinowym, badania zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną<sup>83</sup> (SAR i QSAR) wskazują na możliwość zamiany mostka jednoatomowego na dwuatomowy (*lofeksydyna*) lub trójatomowy (*guanabenz*) z zachowaniem powinowactwa do jednego z receptorów  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, I<sub>1</sub> lub I<sub>2</sub>.

Rola mostka łączącego oba pierścienie (aromatyczny i imidazolinowy) ma istotne znaczenie dla selektywności działania tej grupy leków, wpływa także na farmakokinetykę poprzez modyfikację lipofilowości oraz właściwości zasadowych, które z kolei decydują o procesach wchłaniania i dystrybucji leku w organizmie. Związki posiadające atom azotu w pozycji 2 imidazolinylu wykazują silne właściwości zasadowe, są protonowane w warunkach fizjologicznych (pH = 7,4), co z kolei może być przyczyną słabej penetracji do ośrodkowego układu nerwowego. Leki przenikające barierę krew-mózg, takie jak *klonidyna*, posiadają zatem elektronoakceptorowy pierścień aromatyczny przy egzocyklicznym atomie azotu.

Oczekiwałem zatem obniżenia zasadowości związków typu **A** dzięki obecności ugrupowania  $O-CH_2Ar$  przy egzocyklicznym atomie azotu N2 (Rysunek 12):

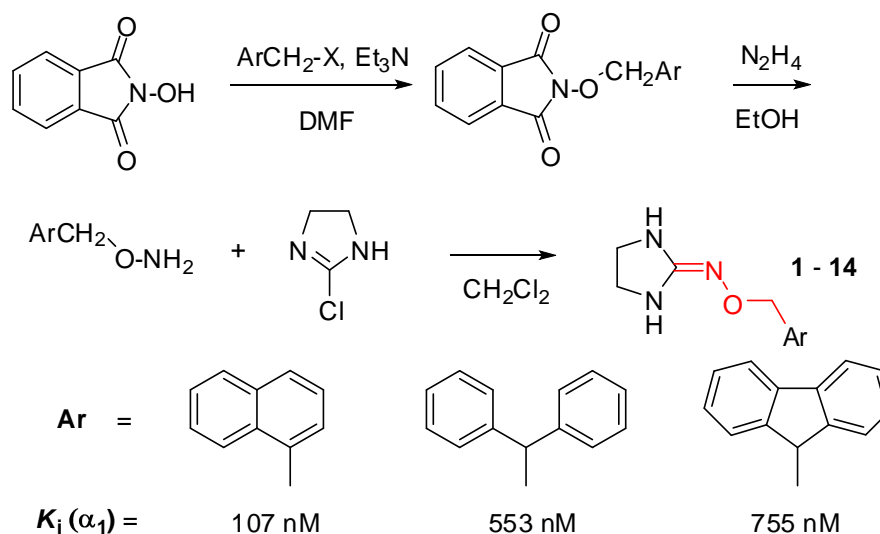


**Rysunek 12.** Analogi klonidyny z przedłużonym mostkiem łączącym pierścień aromatyczny z ugrupowaniem imidazoliny.

Syntezę 14. związków typu **A** (Rysunek 13, związki **1-14**) przeprowadziłem na drodze reakcji 2-chloro-4,5-dihydroimidazolu z analogami *O*-benzylohydroksyloaminy, które z uwagi na niedostępność komercyjną otrzymałem rutynową metodą Gabryela.

Przeprowadzone badania *in vitro* powinowactwa związków **1-14** względem receptorów  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz imidazolinowych  $I_1$  i  $I_2$  dowiodły, iż większość z nich wykazuje brak lub znikome (mikromolowe wartości  $K_i$ ) powinowactwo do receptorów  $\alpha_2$ - oraz  $I_1$  i  $I_2$ . Submikromolowe wartości  $K_i$  względem receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych odnotowano natomiast dla związków posiadających podstawniki takie jak: naftyłowy, benzhydryłowy i fluorenyłowy (Rysunek 13). Lipofilowość związków nie była czynnikiem decydującym o

działaniu biologicznym, bowiem analogi zawierające podstawnik tritylowy lub bifenyłowy wykazały znacznie niższą aktywność.



**Rysunek 13.** Synteza pochodnych 2-(benzyloksyimino)imidazolidyny **1-14**.

Z kolei w badaniach *in vivo* z użyciem szczurów rasy Wistar związki wykazujące powinowactwo do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, podane w dużych dawkach rzędu 10 mg/kg nie wykazały wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. Oznacza to brak aktywności wewnętrznej tej klasy związków względem receptorów adrenergicznych.

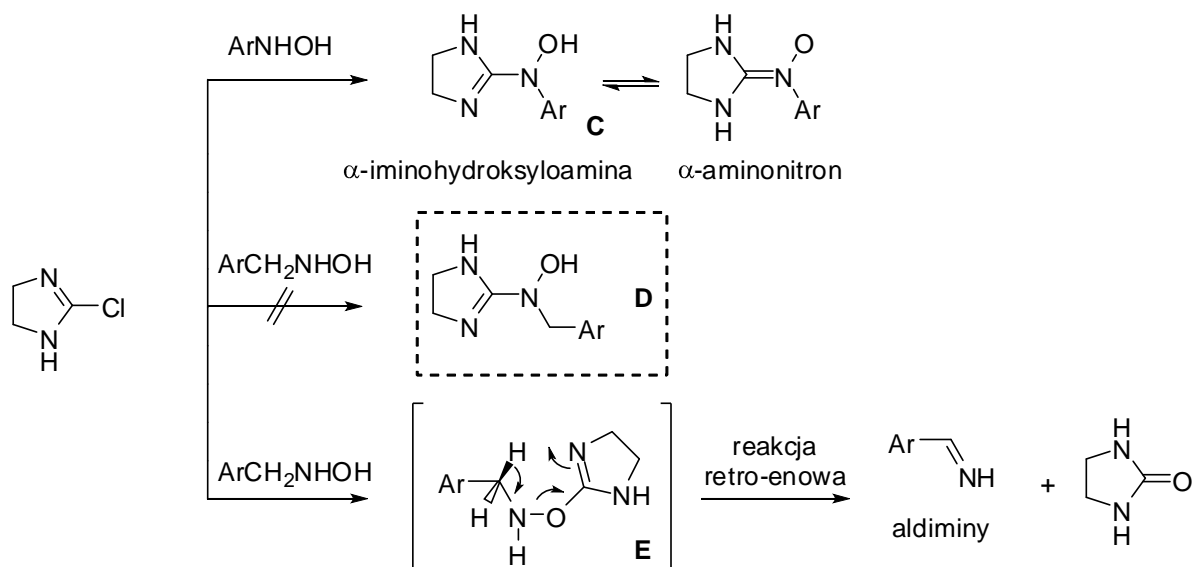
#### Piśmiennictwo:

73. H. Stahle, K. Zeile; U.S. Patent (1965) 3202660.
74. W. G. Talmage; *The Journal of the Medical Society of New Jersey* **1948**, 45, 237.
75. H. Betzing, J. Biedermann **1982**, 32, 916.
76. D. Raistrick, D. West, O. Finnegan, G. Thistlethwaite, R. Brearley, J. Banbery; *Addiction* **2005**, 100, 1860.
77. Z. P. Khan, C. N. Ferguson, R. M. Jones **1999**, 54, 146.
78. T. Baum, A. T. Shropshire, G. Rowles, R. Van Pelt, S.P. Fernandez, D. K. Eckfeld, M. I. Gluckman; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1970**, 171, 276.
79. I. B. Armah; *Naunyn-Schmiedelberg's Arch. Pharmacol.* **1980**, 328, R80.
80. P. B. M. W. M. Timmermans, A. De Jonge, M. J. M. C. Thoolen, B. Wilffert, H. Batink, P. A. Van Zwieten; *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 495.
81. G. Gerra, A. Zaimovic, F. Giusti, C. Di Gennaro, U. Zambelli, S. Gardini, R. Delsignore; *J. Subst. Abuse Treat.* **2001**, 21, 11.
82. A. Kornicka, A. L. Hudson, P. J. Bednarski; *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* **2009**, 66, 523.

83. a) R. R. Ruffolo, W. Bondinel, J. P. Hieble; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3416; b) M. Cocchi, M.C. Menziani, F. Fanelli, P.G. De Benedetti; *J. Mol. Struct.* **1995**, *79*, 331; c) R. Griffith, J.B. Bremner; *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1999**, *69*, 13; d) P. B. M. W. M. Timmermans, P. A. van Zweiten; *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1636; e) B. Balogh, B. Jojart, Z. Wagner, P. Kovacs, G. Mate, K. Gyires, Z. Zadori, G. Falkay, A. Marki, B. Viskolcz, P. Matyus; *Neurochem. Int.* **2007**, *51*, 268; f) K. Nikolic, S. Filipic, D. Agbaba; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7134; g) N. Baurin, E. Vangrevelinghe, L. Morin-Allory, J.-Y. Merour, P. Renard, M. Mayard, G. Guillaumet, Ch. Marot; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1109; h) A. Carrieri, L. Brasili, F. Leonetti, M. Pigni, M. Giannella, P. Bousquet, A. Carotti; *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 843.

**P-2.** J. Sączewski, A. Hudson, S. Laird, A. Rybczyńska, K. Boblewski, A. Lehmann, D. Ma, M. Maze, H. Watts, M. Gdaniec; *N-(Imidazolidin-2-ylidene)-1-arylmethanamine oxides: synthesis, structure and pharmacological evaluation.* *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 33–42.

Kolejny wątek moich badań nawiązywał do prowadzonych wcześniej w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej AMG syntez analogów *klonidyny* zawierających grupę hydroksylową przy egzocyklicznym atomie azotu N2. W założeniach związki typu **C** (Rysunek 14) o obniżonej lipofilowości miały działać obwodowo za pośrednictwem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych.<sup>84,85</sup> Rzeczywiście, po podaniu dożylnym szczurom rasy Wistar związki typu **C** wykazały działanie hipotensyjne, zaś w badaniach *in vitro* wpływ antyagregacyjny na płytki krwi ludzkiej za pośrednictwem receptorów  $\alpha_{2A}$ -adrenergicznych.<sup>84,85</sup>

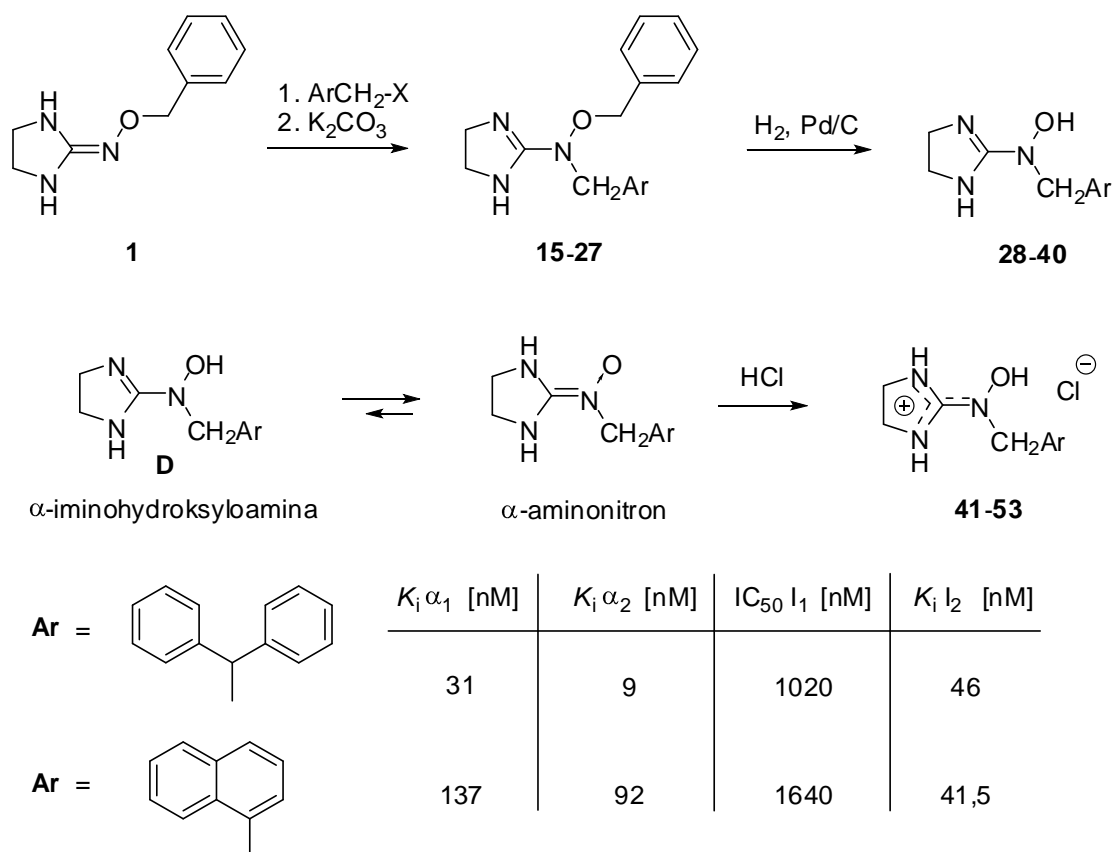


**Rysunek 14.** Badane wcześniej reakcje 2-chloro-4,5-dihydroimidazolu z *N*-arylohydroksyloaminami i *N*-benzylohydroksyloaminami.

Podjęte wówczas próby otrzymania analogów N-benzylowych typu **D** nie powiodły się z uwagi na przebieg reakcji O-heteroalkilowania i rozkład produktów typu **E** na drodze spontanicznej reakcji retro-enowej (Rysunek 14).<sup>86</sup>

W mojej pracy wykorzystując otrzymaną wcześniej 2-(benzyloksymino)imidazolidynę (związek **1**, publikacja **P-1**) opracowałem dogodną metodę syntezy niedostępnych wcześniej związków typu **D** (Rysunek 15). W pierwszym etapie związek **1**, który można traktować jako pochodną hydroksyloaminy z chronioną benzylem grupą hydroksylową, poddałem reakcji benzylowania przy egzocyklicznym atomie azotu, otrzymując trzeciorzędowe pochodne hydroksyloaminy **15-27**. Następnie zdjąłem ochronę z grupy hydroksylowej na drodze uwodornienia w obecności katalizatora palladowego uzyskując pożądane związki **28-40**. W celu przeprowadzenia badań biologicznych, wolne zasady przeprowadziłem w rozpuszczalnej w wodzie chlorowodorki **41-53**.

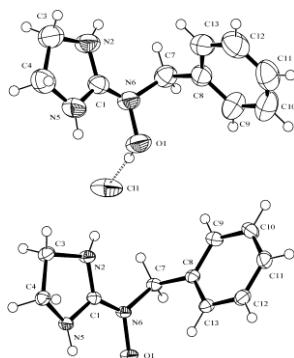
W kontekście regioselektywnego przebiegu reakcji benzylowania związku **1** przy egzocyklicznym atomie azotu należy przyjąć, iż reakcja ta przebiega pod kontrolą orbitalową z udziałem orbitalu HOMO zlokalizowanego w sąsiedztwie egzocyklicznego atomu azotu N2.



**Rysunek 15.** Synteza i struktura *N*-(4,5-dihydroimidazol-2-ilo)-*N*-(arylometylo)-hydroksyloamin.



Na komentarz zasługuje także fakt, iż wolne zasady **28-40** mogą występować w formie dwóch tautomerów:  $\alpha$ -iminohydroksyloamin i  $\alpha$ -aminonitronów (Rysunek 15). Zjawisko tego rodzaju obserwowano bowiem wcześniej dla pochodnych hydroksyloaminy typu **C**.<sup>87</sup> Badania rentgenostrukturalne wykazały, iż w fazie stałej związki te posiadają strukturę nitronów, a poddane działaniu kwasu mineralnego ulegają protonowaniu przy atomie tlenu tworząc sole o strukturze hydroksyloamin **41-53** (Rysunek 16).



**Rysunek 16.** Rysunek ORTEP hydroksyloaminy (*u góry*) oraz nitronu (*u dołu*).

Forma  $\alpha$ -aminonitronu przeważa także w roztworze, co potwierdziłem eksperymentalnie w oparciu o analizę widm  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -NMR wolnych zasad. Przeprowadziłem ponadto obliczenia energii swobodnych Gibbsa  $\Delta G$  (298.15 K) i momentów dipolowych obu form tautomerycznych z zastosowaniem metody Hartree-Focka oraz funkcjonału gęstości B3LYP z zestawem funkcji bazowych 6-31+G\*,<sup>72</sup> zarówno dla fazy gazowej jak i roztworów: metanolowego i wodnego z użyciem modelu solwatacyjnego SM8.<sup>88</sup> Z obliczeń tych wynika, że  $\alpha$ -aminonitron jest tautomerem korzystniejszym energetycznie oraz charakteryzuje się wyższym momentem dipolowym niż  $\alpha$ -iminohydroksyloamina, co warunkuje stabilizację tej formy w rozpuszczalnikach polarnych.<sup>89</sup>

Otrzymane związki przebadano pod kątem powinowactwa do receptorów  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych, a także imidazolinowych  $I_1$  oraz  $I_2$ . Najwyższą aktywnością w tym względzie, przy braku selektywności, odznacza się pochodna zawierająca ugrupowanie benzhydrylowe, dla której wartości  $K_{i\alpha_2}$ ,  $K_{i\alpha_1}$  oraz  $K_{iI_2}$  wynoszą odpowiednio 9 nM, 31 nM oraz 46 nM. Zastąpienie podstawnika benzhydrylowego 1-naftyłowym powoduje obniżenie aktywności  $\alpha_1$ - oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznej z jednoczesnym zachowaniem powinowactwa do receptorów imidazolinowych  $I_2$ .

W badaniach *in vivo* z użyciem szczurów rasy Wistar pochodna benzhydrylowa podana drogą dożylną w dawce 0,1 mg/kg nie wykazywała wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, zaobserwowano natomiast spadek częstości akcji serca o 30 uderzeń na minutę. Według farmakologów, obserwowana bradykardia - wobec braku działania hipotensyjnego - może być wywołana blokadą receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych. Z kolei pochodna 1-naftyłowa, będąca analogiem *nafazoliny*, podana w dawce 1 mg/kg wykazała efekt dwufazowy, typowy dla ośrodkowo działających agonistów receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych, takich jak *klonidyna*: początkowy krótkotrwały wzrost ciśnienia tętniczego krwi ( $\Delta$ MAP = 14 mmHg) z odruchową bradykardią ( $\Delta$ AS = -42 bpm) i następujące po tym długotrwałe działanie hipotensyjne ( $\Delta$ MAP = -15 mmHg). Wzrost ciśnienia związany jest z wpływem na naczyniowe receptory  $\alpha_{2B}$ -adrenergiczne i/lub pobudzeniem obwodowych receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych. Po przekroczeniu bariery krew-mózg, co najwidoczniej ma miejsce w przypadku pochodnej 1-naftyłowej, dominujący wpływ badanego związku na ośrodkowe receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne manifestuje się obniżeniem napięcia układu współczulnego, a w konsekwencji spadkiem ciśnienia tętniczego krwi na obwodzie.

Reasumując, najbardziej interesującym z farmakologicznego punktu widzenia jest pochodna benzhydrylowa, która wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych, przy równoczesnym słabym wpływie na układ krążenia i braku efektu sedacyjnego. Powyższy profil działania może być korzystny dla zastosowań medycznych nie obejmujących nadciśnienia tętniczego, takich jak terapia hiperplazji naczyniowej.<sup>90</sup> Warto także zauważyć, że wolne zasady - podobnie jak inne związki o strukturze nitronowej - mogą także wykazywać działanie neuroprotektoryjne względem komórek narażonych na stres oksydacyjny.<sup>91</sup>

#### **Piśmiennictwo:**

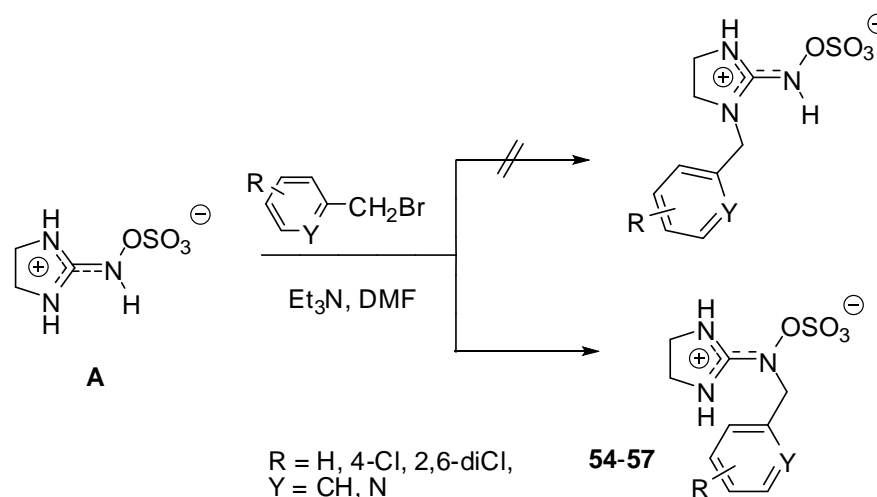
84. F. Sączewski, T. Dębowski, M. Gdaniec, J. Petruszewicz, M. Turowski, B. Damasiewicz; *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, *4*, 85.
85. F. Sączewski, E. Kobierska, T. Dębowski, H. Trzeciak, E. Krzystanek, M. Krzystanek, M. Gdaniec, E. Nowak, *Nadciśnienie Tętnicze* (nt.viamedica.pl) **2000**, *4*, 173.
86. F. Sączewski, E. Kobierska, T. Dębowski, S. Charakchiewa-Minol, M. Mokrosz, M. Gdaniec, E. Nowak; *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 425.
87. M. Gdaniec, F. Sączewski, T. Dębowski; *J. Chem. Crystallogr.* **1995**, *25*, 813.
88. A. V. Marenich, R. M. Olson, C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar; *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 2011.
89. S. A. Popov, R. V. Andreev, G. V. Romanenko, V. I. Ovcharenk, V. A. Reznikov; *J. Mol. Str.* **2004**, *697*, 49.

90. S. Regunathan, D. J. Reis; *Hypertension* **1997**, *30*, 295.

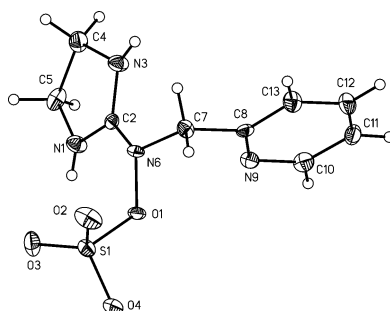
91. W. Porcal, P. Hernandez, M. Gonzalez, A. Ferreira, C. Olea-Azar, H. Cerecetto, A. Castro *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6150.

**P-3** J. Sączewski, M. Gdaniec; *Regioselective reaction of 2-hydroxyiminoimidazolidine-O-sulfonate with benzyl bromides. Pol. J. Chem.* **2008**, *82*, 2107–2113.

Opisane w poprzedniej pracy wyniki regioselektywnego alkilowania 2-(benzyloksylimino)imidazolidyny przy egzocyklicznym atomie N2 nie były przypadkowe, bowiem w kolejnych badaniach wykazałem, że analogiczny przebieg ma reakcja *O*-sulfonianu 2-hydroksyliminoimidazolidyny (pochodnej heterocyklicznej hydroksyloaminy typu **A**, X = OSO<sub>3</sub>H). Reakcje prowadzące do utworzenia związków **54-57** przedstawia Rysunek 17, a wyniki badań rentgenograficznych produktu *N*-benzylowania z 2-bromometylopirydyną obrazuje Rysunek 18.

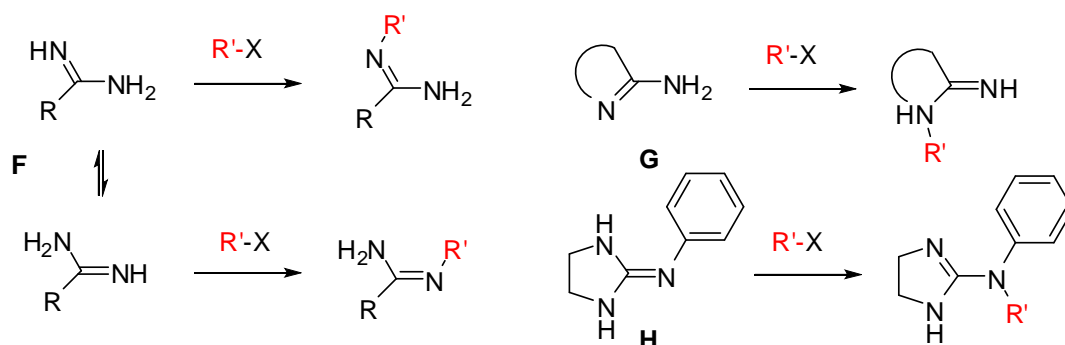


**Rysunek 17.** Regioselektywne alkilowanie *O*-sulfonianu 2-hydroksyliminoimidazolidyny.



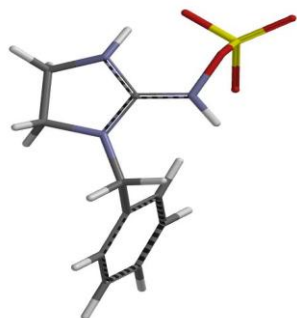
**Rysunek 18.** Rysunek ORTEP produktu benzylowania *O*-sulfonianu 2-hydroksyliminoimidazolidyny.

Komentując regioselektywny przebieg reakcji benzylowania O-podstawionej pochodnej imidazolidyny typu **A** warto przytoczyć wyniki uzyskane przez innych badaczy, zobrazowane na Rysunku 19. Zarówno pochodne amidyny typu **F** (określane mianem ‘ambidentnych nukleofili protomerycznych’),<sup>92</sup> amidyny heterocykliczne typu **G** (nazywane 1,3-dinukleofilami),<sup>93</sup> jak i pochodne 2-aryloiminoimidazolidyny typu **H**<sup>94</sup> ulegały atakowi reagentów elektrofilowych przy mniej zasadowym atomie azotu o hybrydyzacji  $sp^2$ .



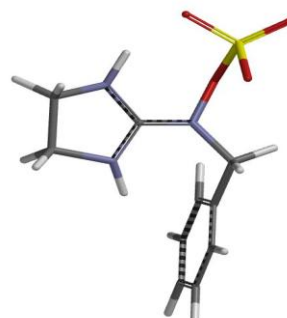
**Rysunek 19.** Regioselektywne alkilowanie pochodnych ambidentnych nukleofili o strukturze pochodnych amidyny i guanidyny.

Autorzy wspomnianych powyżej publikacji argumentują, że obserwowany przebieg reakcji można tłumaczyć regułą Curtina-Hammetta,<sup>95</sup> teorią twardych i miękkich kwasów i zasad (HSAB)<sup>96</sup> lub po prostu uwarunkowaniami sterycznymi.<sup>93</sup> Wyniki przeprowadzonych przeze mnie obliczeń kwantowo-chemicznych zaprezentowane w podrozdziale **1.3. Hipotezy Badawcze** sugerują, iż jedną z przyczyn może być fakt, iż badane reakcje benzylowania przebiegają pod kontrolą orbitalową, nie są zaś kontrolowane ładunkiem. Jakkolwiek mechanizm przeprowadzonych reakcji nie był przedmiotem moich dociekań, biorąc pod uwagę fakt, iż reakcja benzylowania prowadzona była w temperaturze otoczenia, a wyłączny produkt podstawiony przy egzocyklicznym atomie azotu  $N2$  jest trwalszy o 2,5 kcal/mol od produktu podstawionego przy atomie endocyklicznym  $N1$  (Rysunek 20), można przypuszczać, iż otrzymane produkty są uprzywilejowane zarówno kinetycznie jak i termodynamicznie.



po pochodna N1-benzylowa

E = -1252.154077 a.u.



po pochodna N2-benzylowa

E = -1252.158153 a.u.

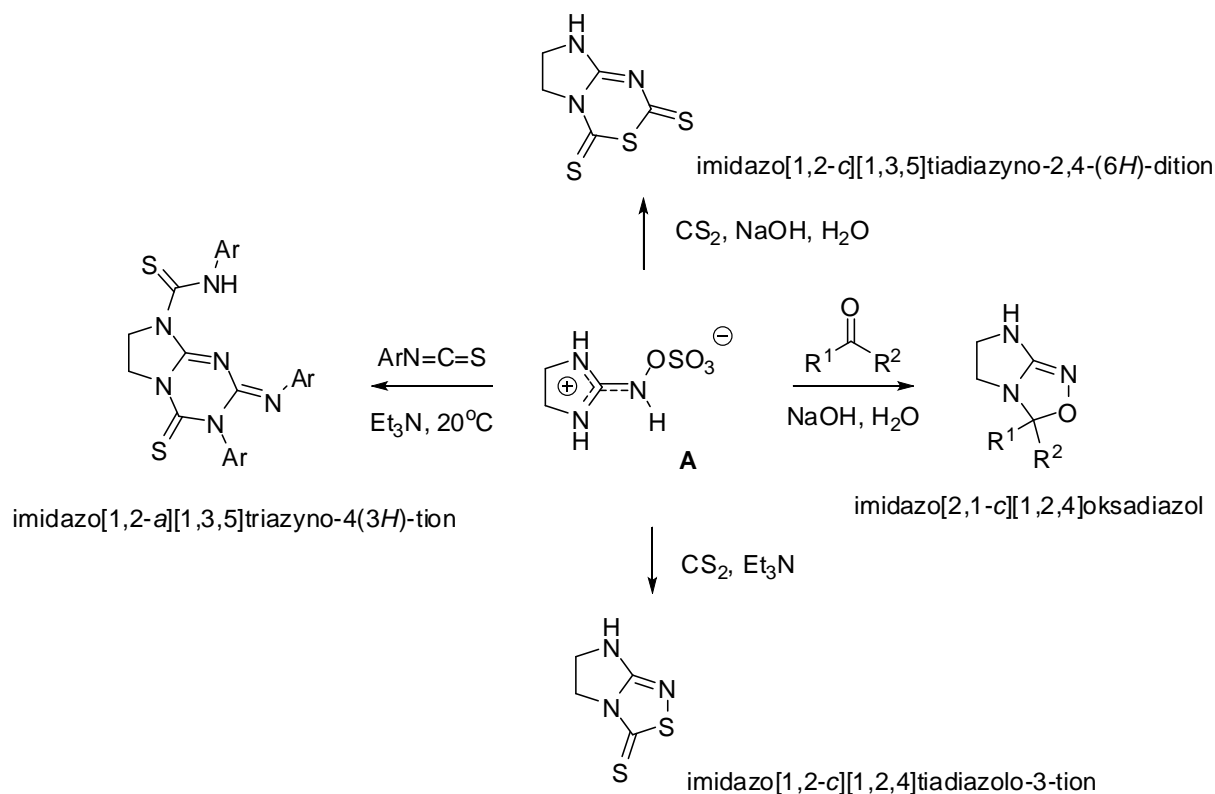
**Rysunek 20.** Zoptymalizowane struktury produktów benzylowania przy endocyklicznym atomie azotu N1 (*po lewej*) oraz egzocyklicznym atomie azotu N2 (*po prawej*). Związki zoptymalizowano metodą B3LYP/6-31+G\*.

**Piśmiennictwo:**

92. P. Beak, J. Lee, B. G. McKinnie; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1367.
93. M. Abarghaz, A. Kerbal, J.-J. Bourguignon; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6463.
94. a) L. Novak, G. Hornyanszky, I. Kiraly, J. Rohaly, P. Kolonits, C. Szantay; *Heterocycles*, **2001**, *55*, 45; b) H. Stachle, H. Daniel; *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1217.
95. a) J. I. Seeman; *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42; b) J. I. Seeman; *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 82.
96. R.G. Pearson; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.

**P-4** J. Sączewski, M. Gdaniec; *Synthesis of heterocycles by intramolecular nucleophilic substitution at an electron-deficient  $sp^2$  nitrogen atom.* *Eur. J. Org.Chem.* **2010**, *12*, 2387–2394.

W kolejnych etapach swoich badań zająłem się zastosowaniem O-podstawionych hydroksyoamin do syntezy nowych układów heterocyklicznych na drodze reakcji tandemowych. Punktem wyjścia były przeprowadzone i opisane przez mnie wcześniej reakcje pochodnej imidazoliny **A** (Rysunek 4, X = OSO<sub>3</sub>H) z aldehydami, ketonami, disiarczkiem węgla oraz izotiocyjanianami aryłowymi, przebiegającymi z wytworzeniem związków bicyklicznych<sup>70</sup> (Rysunek 21):

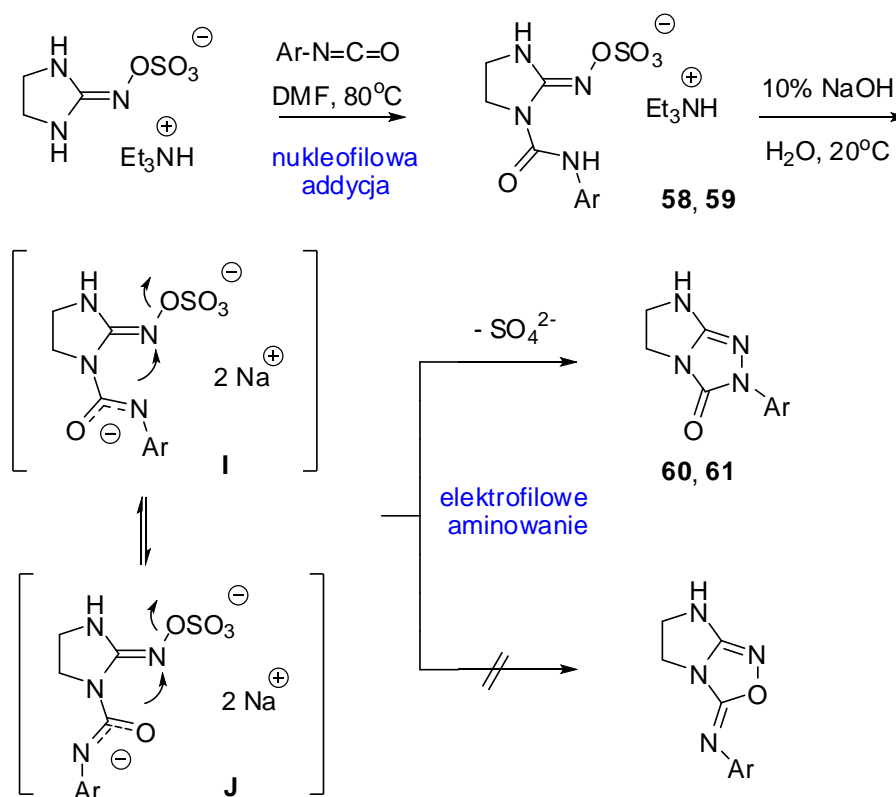


**Rysunek 21.** Opisane wcześniej reakcje pochodnej hydroksyloaminy **A**.

Przedstawione powyżej reakcje umożliwiły otrzymanie związków heterocyklicznych zawierających wiązanie N-O lub N-S, zatem w pierwszym rzędzie postawiłem przed sobą zadanie opracowania metod syntezy nieopisanych wcześniej układów bicyklicznych zawierających wiązanie N-N, na drodze reakcji tandemowych.

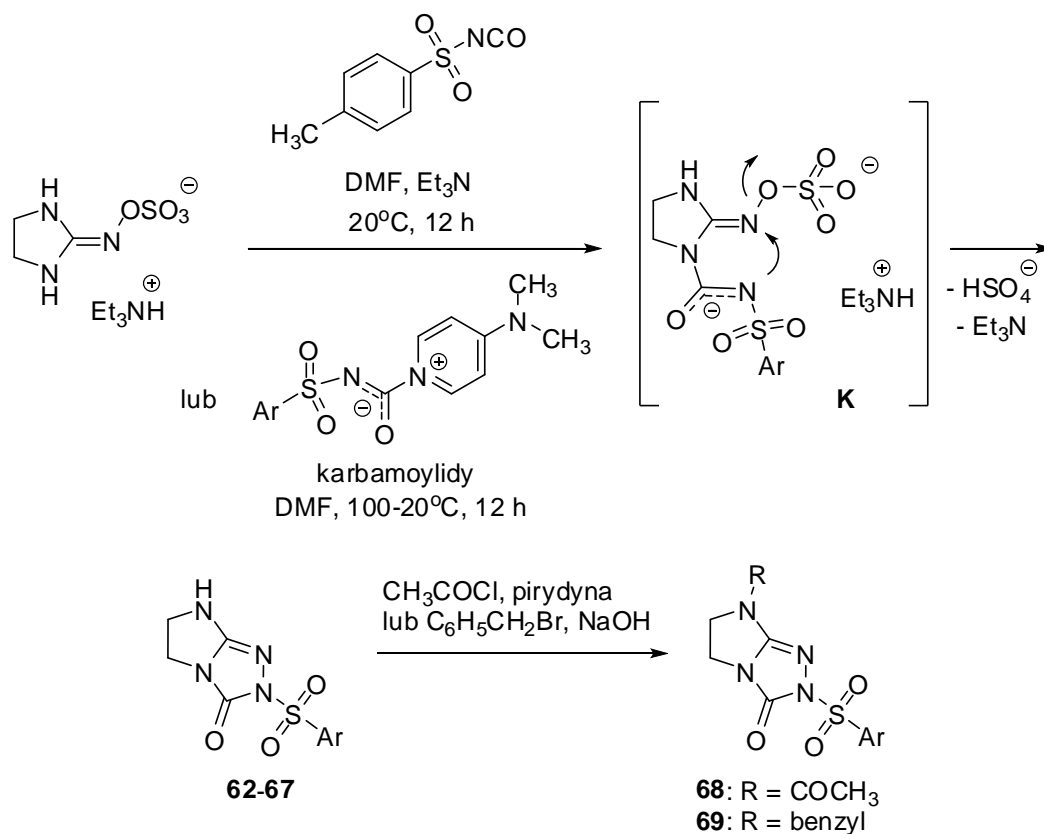
W tym celu związek **A** przeprowadziłem w sól trietyloaminiową, którą poddałem reakcji z izocyjanianami aromatycznymi (Rysunek 22). Pomimo wysokiej podatności izocyjanianów aromatycznych na atak aminowej grupy NH, reakcja nukleofilowej addycji związku **A** do heterokumulenu wymagała ogrzewania substratów w temperaturze  $80^\circ\text{C}$ , a jej produktami były pochodne karbamoilowe **58** i **59**, które wyizolowałem i scharakteryzowałem na drodze analizy elementarnej oraz widm IR i NMR. Fakt, iż w obecności nadmiaru trietyloaminy reakcja także zatrzymywała się na etapie tworzenia adduktów **58** i **59** wskazuje, że funkcja karbamoilowa nie jest podatna na elektrofilowe aminowanie atomem azotu o hybrydyzacji  $sp^2$ . Natomiast zastosowanie silnej zasady (10% wodnego roztworu NaOH) prowadziło do generowania ambidentnego anionu amidowego **I**, który natychmiastowo ulegał aminowaniu przy atomie azotu z równoczesnym odejściem grupy  $\text{SO}_4^{2-}$  i wytworzeniem pochodnych imidazo[2,1-c][1,2,4]triazolo-3(5H)-onów **60** i **61**. Nie obserwowałem natomiast reakcji

konkurencyjnej elektrofilowego aminowania ambidentnego anionu **J** przy udziale atomu tlenu (Rysunek 22):



**Rysunek 22.** Otrzymywanie pochodnych 2-aryloimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazolo-3(5*H*)-onu.

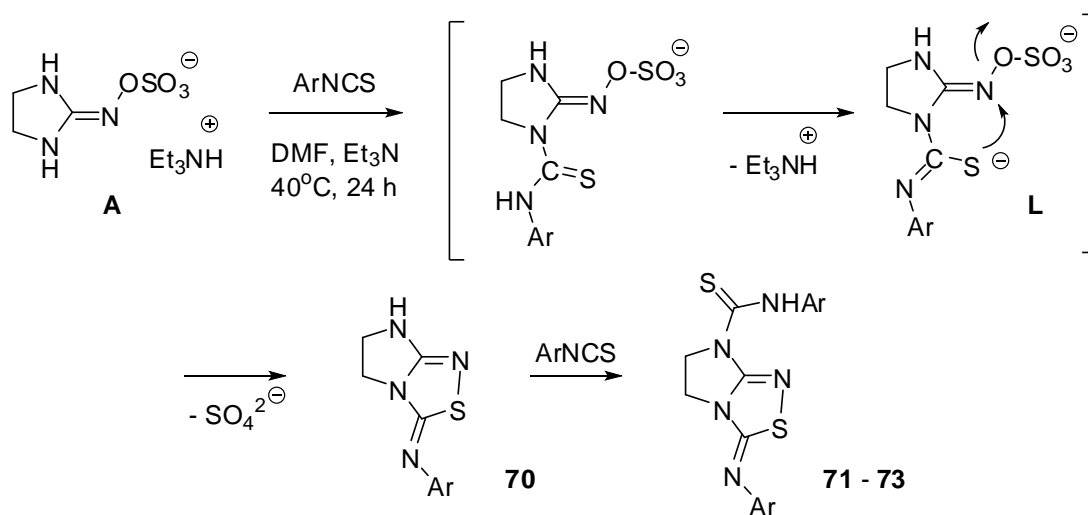
Zachęcony pomyślnym wynikiem reakcji N-aminowania ugrupowania karbamoilowego, przeprowadziłem analogiczne reakcje z komercyjnie dostępnym *p*-toliliosulfonylo izocyjanianem oraz arylosulfonylo karbamoilidami 4-(dimetyloamino)-pirydynowymi, które są trwałymi substytutami izocyjanianów arylosulfonowych.<sup>97</sup> W tym przypadku powstające w pierwszym etapie produkty addycji nukleofilowej w obecności trietyloaminy generują ambidentny anion (**K**), który ulega spontanicznej reakcji elektrofilowego aminowania przy atomie azotu. Otrzymane na tej drodze imidazo[2,1-*c*]-[1,2,4]triazolo-3(5*H*)-ony (**62-67**) poddałem następnie reakcjom acetylowania i benzylowania przy atomie azotu N7 uzyskując odpowiednie pochodne **68** i **69** (Rysunek 23):



**Rysunek 23.** Otrzymywanie pochodnych 2-arylosulfonylimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazolo-3(5*H*)-onu.

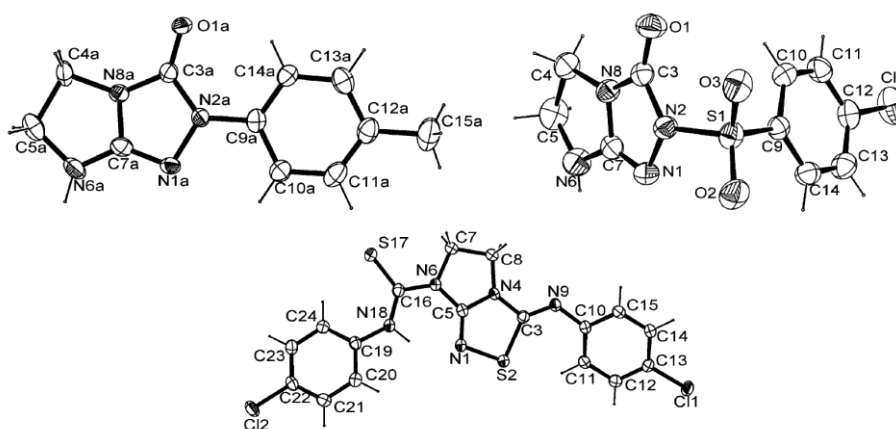
Fakt, iż reakcje pochodnej imidazolidyny **A** z reaktywnymi izocyjanianami aromatycznymi wymagały stosunkowo drastycznych warunków (80°C, Rysunek 22) skłonił mnie do ponownego zajęcia się opisaną wcześniej reakcją tego związku z mniej reaktywnymi izotiocyanianami, którą wcześniej prowadziłem w temperaturze 20°C otrzymując 3-fenyl-2-fenylimino-2,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazyno-4(3*H*)-ion.<sup>70</sup> Obecnie wykazałem, że analogiczna reakcja prowadzona w temperaturze 40°C ma charakter tandemowy, co umożliwia otrzymanie pożądaných pochodnych imidazo[2,1-*c*][1,2,4]tiadiazolu (**71-73**) zawierających wiązanie N-S. W tym przypadku dla wygenerowania ambidentnego anionu tioamidowego **L** wystarczyło zastosowanie trietyloaminy (Rysunek 24):





**Rysunek 24.** Synteza pochodnych imidazo[2,1-*c*][1.2.4]tiadiazolu **70-73**.

Struktury produktów N-aminowania ambidentnych anionów amidowych i tioamidowych potwierdziłem między innymi w oparciu o wyniki badań rentgenostrukturalnych monokryształów (Rysunek 25):

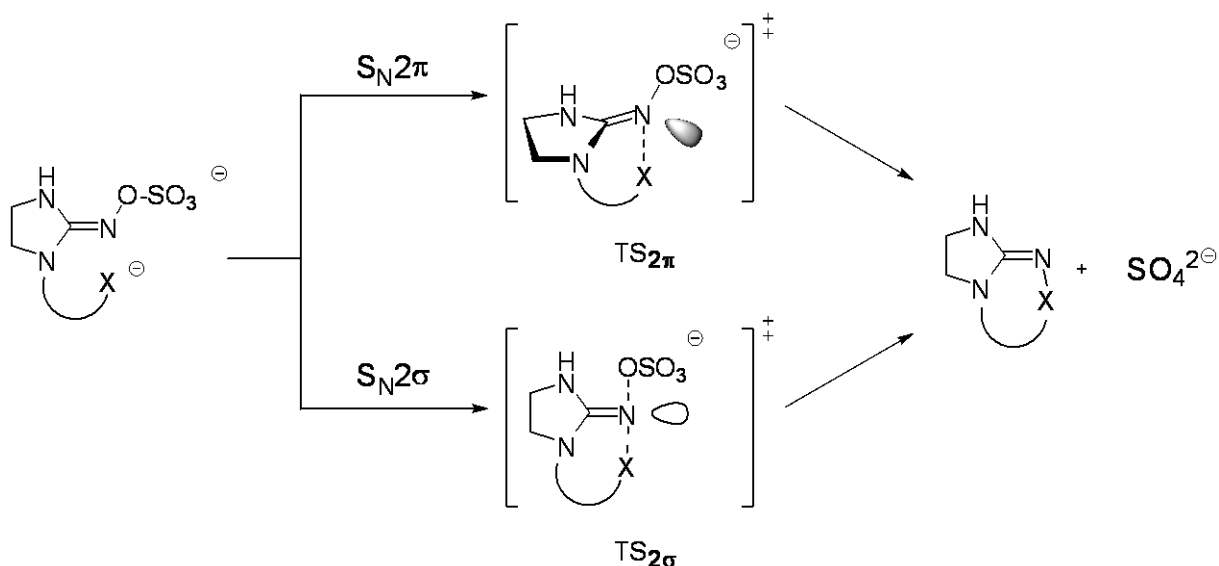


**Rysunek 25.** Rysunki ORTEP wybranych produktów.

W omawianej publikacji przedstawiłem także wyniki badań teoretycznych reakcji elektrofilowego aminowania ambidentnych anionów amidowych **J** (Rysunek 22) i **K** (Rysunek 23) oraz anionu tioamidowego **L** (Rysunek 24) przy udziale atomu azotu o hybrydyzacji  $sp^2$ . Modelowanie powyższych reakcji nawiązuje do prowadzonych na przełomie XX i XXI wieku obliczeń kwantowo-chemicznych, których celem było wykazanie, iż chlorki winylowe mogą ulegać reakcji substytucji nukleofilowej  $S_N2$  z odwróceniem konfiguracji<sup>98</sup> oraz zbadanie analogicznych z mechanistycznego punktu widzenia reakcji

substytucji nukleofilowej przy atomie azotu o hybrydyzacji  $sp^2$ ,<sup>99</sup> takich jak przegrupowanie Boulton-Katritzkyego.<sup>100</sup> Należy również przypomnieć, iż ambidentne aniony amidowe wytworzone działaniem silnych zasad, ulegają reakcjom alkirowania na atomie azotu,<sup>101</sup> zaś reakcje z elektrofilowymi karbenami prowadzą do powstania mieszaniny N-podstawionych amidów oraz O-podstawionych iminoeterów.<sup>102</sup> W tym kontekście reakcje aminowania ambidentnych anionów amidowych i tioamidowych przy zastosowaniu związków zawierających atom azotu o hybrydyzacji  $sp^2$  nie były wcześniej badane.

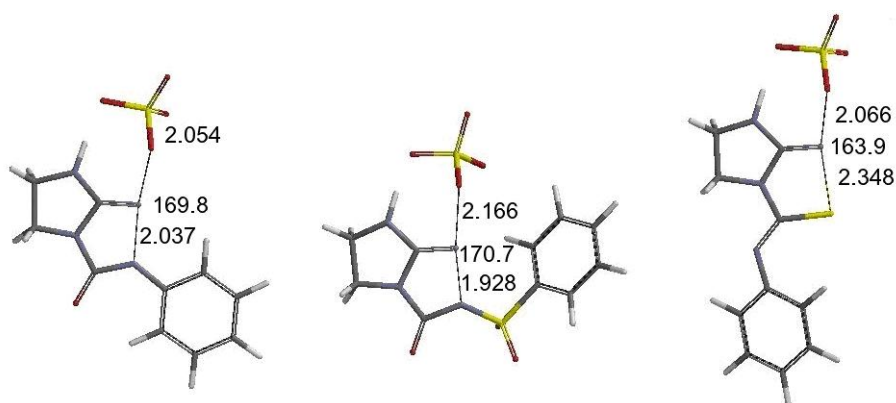
Tak więc, z mechanistycznego punktu widzenia elektrofilowe aminowanie anionów typu **I**, **K** oraz **L** można traktować jako wewnątrzcząsteczkową reakcję substytucji nukleofilowej (reakcję typu  $S_N2$ ) przy atomie azotu o hybrydyzacji  $sp^2$ , która może przebiegać zgodnie z mechanizmem  $S_N2\pi$  (atak nukleofilowy poza płaszczyzną poprzez interakcję z orbitalem  $\pi^*$  grupy iminowej) lub mechanizmem  $S_N2\sigma$  (atak nukleofilowy w płaszczyźnie), gdzie nukleofil atakuje orbital  $\sigma^*$  wiązania N-O przy iminowym atomie azotu (Rysunek 26):



**Rysunek 26.** Mechanizmy  $S_N2\pi$  oraz  $S_N2\sigma$  wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej.

Aby przybliżyć naturę omawianych procesów przeprowadziłem obliczenia teoretyczne i badania stanów przejściowych reakcji aminowania z zastosowaniem metod komputerowego modelowania molekularnego funkcjonału gęstości B3LYP/6-31+G\*. Jak pokazano na Rysunku 27, uprzywilejowane reakcje N-aminowania anionów amidowych **I** i **K** oraz S-aminowania anionu tioamidowego **L** przebiegały wyłącznie z udziałem planarnych stanów przejściowych  $S_N2\sigma$  (**TS-I**, **TS-K** oraz **TS-L**), dla których obliczone energie aktywacji  $\Delta G^\ddagger$

wynoszą odpowiednio: 11,09, 23,74 oraz 15,32 kcal/mol. Podstawienie opuszczającej grupy siarczanowej atomem azotu lub siarki przebiega w sposób niemal liniowy, gdyż kąty wiązań N-N2-O oraz S-N2-O w strukturach stanów przejściowych wynoszą odpowiednio 169,8°, 170,7° oraz 163,9°. Prostopadłe do pierścienia imidazoliny orbitale  $p(\pi)$  egzocyklicznego wiązania C=N2 nie uczestniczą w tworzeniu i rozrywaniu wiązań typu  $\sigma$ . Większa długość wiązania N2-O w strukturze stanu przejściowego odpowiada wyższej energii aktywacji skoordynowanego procesu  $S_N2$ . Wszystkie badane teoretycznie reakcje są egzotermiczne ( $\Delta G$  w zakresie od -19,64 kcal/mol do -59,52 kcal/mol), przy czym N-aminowanie anionu aryloamidowego **I** charakteryzuje się najniższą barierą energetyczną i jest bardziej egzotermiczne, w porównaniu do reakcji biegnących z udziałem anionu tioamidowego **L** oraz anionu arylosulfonylo-amidowego **K**.



**Rysunek 27.** Długości wiązań N-N, S-N i N-O [Å] oraz kąty wiązań N-N-O i S-N-O [°] w strukturze stanów przejściowych **TS-I** (po lewej), **TS-K** (w środku) i **TS-L** (po prawej) dla reakcji typu  $S_N2\sigma$

Reasumując, opracowane przeze mnie reakcje wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej przy atomie azotu o hybrydyzacji  $sp^2$  pozwalają na dogodne otrzymanie szeregu pochodnych 2-arylo(arylosulfonylo)imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-3-onu oraz 3-iminoimidazo[2,1-*c*][1,2,4]tiadiazolu, które z uwagi na cechy strukturalne mogą znaleźć zastosowanie w projektowaniu nowych leków, zwłaszcza przeciwbakteryjnych,<sup>103</sup> antyproliferacyjnych<sup>104</sup> lub agonistów receptora neuropeptydowego Y (NPY).<sup>105</sup>

#### Piśmiennictwo:

97. a) F. Sączewski, A. Kornicka, Z. Brzozowski; *Green Chemistry* **2006**, 8, 647; b) J. Sączewski, M. Gdaniec; *J. Mol. Struct.* **2009**, 921, 13.
98. a) V. Lucchini, G. Modena, L. Pasquato; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4527; b) M. N. Glukhovtsev, A. Pross, L. Radom; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5961; c) Ch. K. Kim, K. H. Hyun, Ch. K. Kim, I. Lee; *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2294; d) R. D. Bach, A. G. Baboul, H. B. Schlegel; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5787; e) K. Ando, M. Kitamura, K. Miura, K. Narasaka; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2461; f) M. Ochiai, Y. Nishi, M. Hirobe; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1863; g) H. Miyauchi, S. Chiba, K. Fukamizu, K. Ando, K. Narasaka; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5940.
99. S. Mori, K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka, E. Nakamura; *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 111.
100. a) F. Eckert, G. Rauhut; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13478; b) G. Rauhut; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5444.
101. a) D. Dopp, H. Dopp; Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, (Ed.: J. Fable), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1985**, vol. E5/2, pp. 998-1002; b) J. Clayden, H. Turner, M. Pickworth, T. Adler; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3147.
102. E. Nawrot, A. Jończyk; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 943.
103. K. Sztanke, T. Tuzimski, J. Rzymowska, K. Pasternak, M. Kandefler-Szerszeń; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 404.
104. K. Sztanke, K. Pasternak, J. Rzymowska, M. Sztanke, M. Kandefler-Szerszeń; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1085.
105. A. L. Ling; *Expert Opin. Ther. Pat.* **1999**, *9*, 375.

**P-5** J. Sączewski, M. Gdaniec; *First tandem nucleophilic addition–electrophilic amination reaction of Eschenmoser’s salts: synthesis of cyclic and spiro-fused hydrazonium salts. Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7624–7627.

Opisane w poprzednim podrozdziale wyniki aminowania ambidentnych anionów amidowych przy atomie azotu dały asumpt do opracowania syntezy bicyklicznych pochodnych imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazolu, zawierających czwartorzędowe ugrupowanie hydrazoniowe, opartej na tandemowej reakcji nukleofilowej addycji – elektrofilowego aminowania.

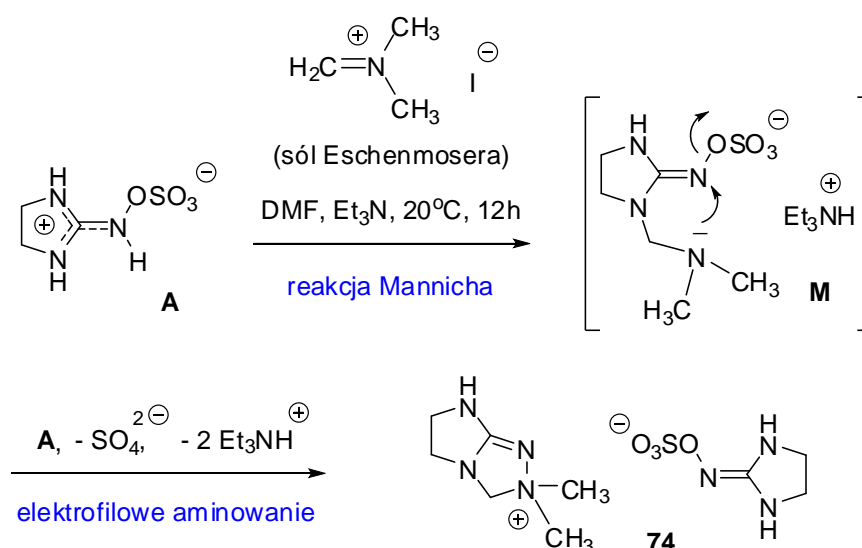
Czwartorzędowe sole amoniowe znajdują szerokie zastosowania komercyjne jako środki antyseptyczne, środki czystości<sup>106-112</sup> fungicydy<sup>113</sup> środki ochrony roślin<sup>106,114</sup> dodatki do kosmetyków<sup>106,108,114</sup> i materiały dentystyczne.<sup>115</sup> Związki te są także stosowane jako środki zmiękczające tkaniny, składniki odżywek do włosów oraz katalizatory przeniesienia fazowego w syntezie organicznej.<sup>116</sup> W ostatnim czasie podjęto szereg programów badawczych dotyczących poszukiwań soli amoniowych wykazujących działanie przeciwnowotworowe<sup>117-120</sup> przeciwastmatyczne<sup>121-122</sup> lub przeciwbólowe.<sup>123-125</sup>

Niestety większość znanych obecnie czwartorzędowych soli amoniowych wykazuje wady ograniczające ich użycie, takie jak zjawisko oporności mikrobiologicznej, słaba zgodność chemiczna z innymi materiałami, ograniczona biodegradowalność w warunkach gospodarki ściekowej.<sup>126</sup> Z tych powodów istnieje potrzeba poszukiwania nowych struktur

chemicznych, zróżnicowanych pod względem liczby i rodzaju heteroatomów, grup funkcyjnych oraz układów aromatycznych.

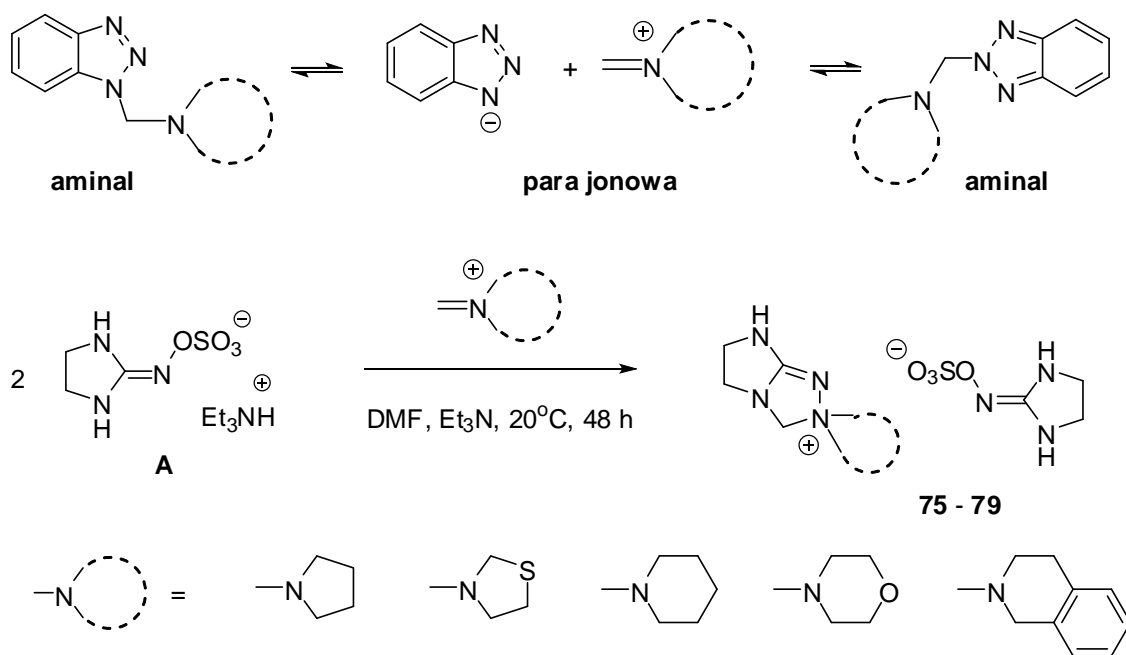
Opracowana przeze mnie metoda syntezy soli czwartorzędowych polega na reakcji *O*-sulfonianu 2-hydroksyiminimidazolidyny (**A**) z solą Eschenmosera w stosunku molowym 2:1 w obecności trietyloaminy, a jej produktem jest 2-hydroksyliminimidazolidyno-*O*-sulfonian 2,2-dimetylo-3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazoliniowy (**74**), który powstaje z wydajnością 64% (Rysunek 28).

Omawiany proces ma przebieg dwuetapowy, gdzie najpierw w wyniku reakcji Mannicha z udziałem soli Eschenmosera powstaje aminal (**M**), z którego na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji elektrofilowego aminowania trzeciorzędowego atomu azotu powstaje produkt **74** zawierający wiązanie N-N<sup>+</sup>. Próby izolacji związku przejściowego (**M**) z mieszaniny reakcyjnej nie powiodły się, co wskazuje na spontaniczny charakter procesu aminowania.



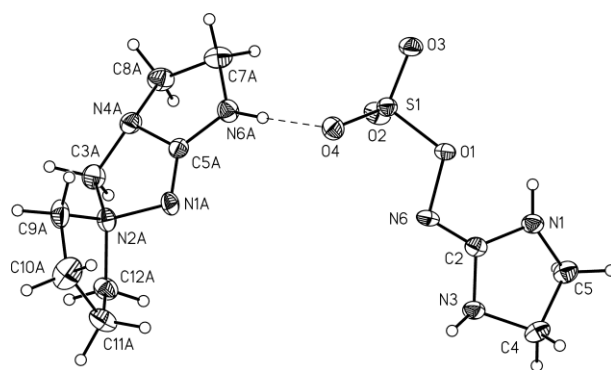
**Rysunek 28.** Tandemowa reakcja Mannicha – elektrofilowego aminowania.

Dążąc do otrzymania analogów imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazolu **74** zwróciłem uwagę na możliwość zastąpienia soli Eschenmosera aminalami benzotriazolowymi, które stanowią prekursorzy soli Eschenmosera.<sup>127</sup> Jak przedstawiono na Rysunku 29, *N*-(alkiloaminometylo)-benzotriazole (aminale) w roztworze występują w równowadze z parą jonową anionu benzotriazoliowego i kationu iminiowego, który ulega reakcji Mannicha przy endocyklicznym atomie azotu substratu **A**, a następnie spontanicznej reakcji elektrofilowego aminowania. Produktami reakcji tandemowej są odpowiednie sole triazoliniowe **75-79**, powstające z wydajnościami 44-68%.



**Rysunek 29.**

Strukturę związków **74-79** określiłem na podstawie danych spektroskopowych IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, 2D NMR: HSQC i HMBC oraz analizę rentgenograficzną monokryształu pochodnej pirolidyny (Rysunek 30). Skondensowany bicykliczny układ czwartorzędowego kationu jest spłaszczony, ale nie płaski, a endocykliczne wartości kątów torsyjnych nie przekraczają 30°. Atom azotu (N4A) łączący skondensowane pierścienie posiada hybrydyzację pomiędzy sp<sup>2</sup> a sp<sup>3</sup> (suma kątów 335°). Długość wiązania N<sub>4A</sub>-C<sub>5A</sub> równa 1.384 Å wskazuje na słabe sprzężenie orbitalu *p* N<sub>4A</sub> z układem π amidyny (N<sub>1A</sub>, C<sub>5A</sub>, N<sub>6A</sub>).



**Rysunek 30.** Rysunek ORTEP 2-hydroksyliminoimidazolidyno-*O*-sulfonianu 3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazoliniowego.

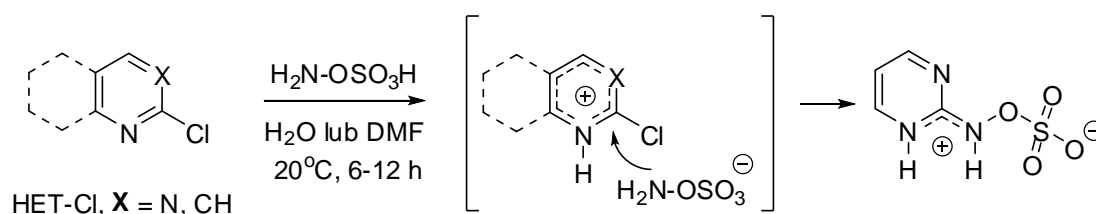
Jakkolwiek dotychczasowe próby zastąpienia anionu 2-hydroksyliminoimidazolidyno-*O*-sulfonianowego jonem chlorkowym przy zastosowaniu żywic jonowymiennych nie powiodły się, opracowana metoda syntezy związków heterocyklicznych zawierających wiązanie N-N<sup>+</sup> stanowiła dla mnie ważne osiągnięcie nadające kierunek dalszych badań.

#### Piśmiennictwo:

106. M. F. Cox; *Detergents and Cleaners*; Lange, K. F., Ed.; Carl Hanser Verlag: Munich, **1994**, pp 43-90.
107. J. J. Merianos; *Disinfection, Sterilization and Preservation*; 4<sup>th</sup> Ed, Leo and Febiger: Philadelphia, **1991**, pp 225.
108. L. Massi, F. Guittard, S. Geribaldi, R. Levy, Y. Duccini; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2003**, *21*, 20.
109. H. F. Kourai, H. Michikaua, T. Takeshi, K. Horie, K. Takeshi, J. Shibasaki; *J. Antibact. Antifung. Agents* **1985**, *11*, 553.
110. D. Dembereinyamba, K.-S. Kim, S. Choi, S.-Y. Park, H. Lee, C.-J. Kim, I.-D. Yoo; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853.
111. A. Skrzypczak, B. Brycki, I. Mirska, J. Pernak; *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 661.
112. E. Antoniadon-Vyza, P. Tsitsa, E. Hytiroglu, A. Tsantili-Kokoulidou; *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 105.
113. M. Diz, A. Manresa, A. Pinazo, P. Erra, M. R. Infante; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1994**, 1871.
114. B. Greek; *Chem. Eng. News* **1991**, 25.
115. N. Beyth, I. Y. Faber, R. Bahir, A. J. Domb, E. J. I. Weiss; *Biomaterials* **2006**, *27*, 3995.
116. M. D'hooghe, W. Van Brabant, N. De Kimpe; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5383.
117. G. K. Pettit, H. Hoffmann, D. L. Herald, P. M. Blumberg, E. Hamel, J. M. Schmidt, Y. Chang, R. K. Pettit, N. E. Lewin, L. V. Pearce; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1775.
118. Q. Sun, R.-T. Li, W. Guo, J.-R. Cui, T.-M. Cheng, Z.-M. Ge; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3727.
119. Y. Zu, Q. Li, Y. Fu, W. Wang; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4023.
120. J. R. Dimmock, S. N. Pandeya, T. M. Allen, G. Y. Koa; *Pharmazie* **1998**, *53*, 201.
121. I. Peretto, B. P. Imbimbo, et al.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1693.
122. H. Kubota, Y. Okamoto, M. Fujii, K. Ikeda, M. Takeuchi, T. Shibanuma, Y. Isomura; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1541.
123. M. N. Romanelli, D. Manetti, S. Scapecchi, P. A. Borea, S. Dei, A. Bartolini, C. Ghelardini, F. Gualtieri, L. Guandalini, K. Vorani; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3946.
124. F. Gao, X. Wang, T. Zhang, T. Cheng, R. Li; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1535.
125. J.-C. Dong, X. Wang, R.-T. Li, H.-M. Zhang, T.-M. Cheng, Ch.-L. Li; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4327.
126. O. Kirk, F. D. Pedersen, C. C. Fuglsang; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1645.
127. A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409.

**P-6.** J. Sączewski, M. Gdaniec, P. J. Bednarski, A. Makowska; *Synthesis of aza-aromatic hydroxylamine-O-sulfonates and their application to tandem nucleophilic addition–electrophilic 5-endo-trig cyclization. Tetrahedron* **2011**, 67, 3612–3618.

Kontynuując badania nad syntezą i reaktywnością O-podstawionych hydroksyloamin heterocyklicznych<sup>128,129</sup> otrzymałem szereg nieopisanych wcześniej azaaromatycznych hydroksyloamino-O-sulfonianów typu **B** (**Rozdział 1.3**. Rysunki 9 i 10) z zamiarem wykorzystania ich do syntezy nowych układów heterocyklicznych na drodze reakcji tandemowych. Ku mojemu zaskoczeniu, pomimo ogromnego postępu w dziedzinie wysokowydajnych katalitycznych metod syntezy amin heteroaromatycznych,<sup>130</sup> w literaturze chemicznej nie znalazłem informacji dotyczących reakcji 2-chloroazyn i 2-chlorodiazyn z kwasem hydroksyloamino-O-sulfonowym (HOSA). W swoich badaniach wykorzystałem zatem szereg komercyjnie dostępnych substratów, które przeprowadziłem w pożądane O-podstawione hydroksyloaminy heterocykliczne **80–84** na drodze reakcji z HOSA w temperaturze pokojowej (Rysunek 31). Fakt, iż obserwowana aromatyczna substytucja nukleofilowa (S<sub>N</sub>Ar) przebiega korzystnie w obecności nadmiaru HOSA i może być zahamowana poprzez dodanie trietyloaminy sugeruje, że reakcja ta jest katalizowana kwasem, który protonuje atom azotu azyny, aktywując tym samym atom węgla C-2 na atak słabego nukleofila, jakim jest H<sub>2</sub>N-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>. W tych warunkach nie obserwujemy natomiast produktów N-aminowania azyn przy udziale HOSA, bowiem reakcje tego typu przebiegają w warunkach silnie zasadowych.



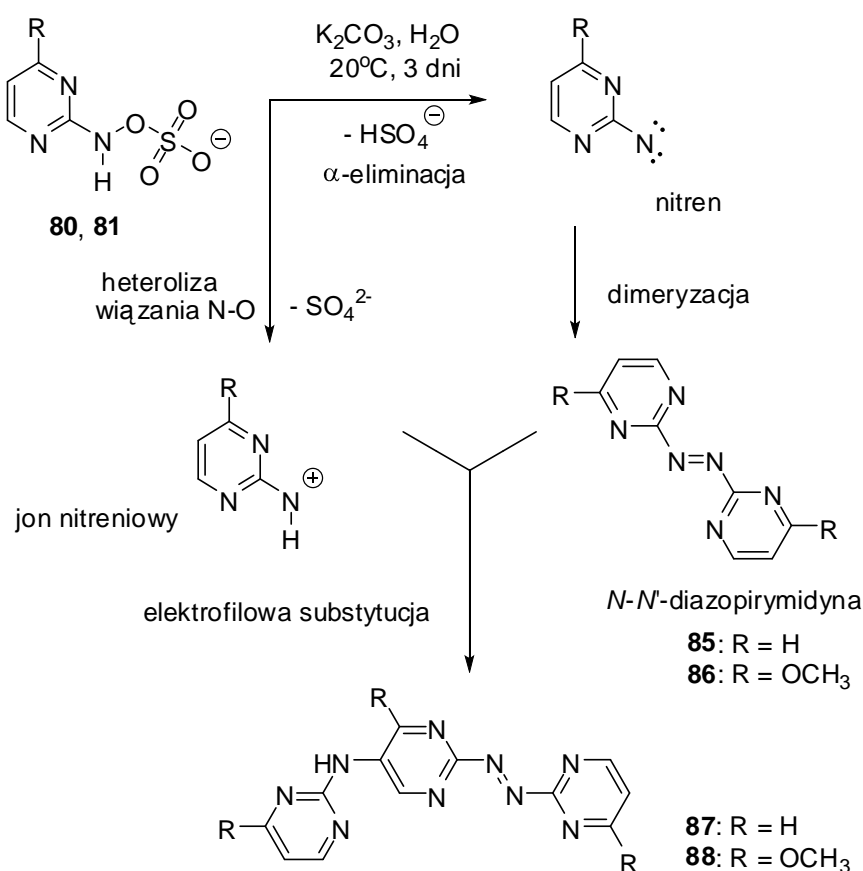
- 80:** HET-Cl = 2-chloropirymidyna
- 81:** HET-Cl = 2-chloro-4-metoksypirymidyna
- 82:** HET-Cl = 2-chlorochinolina
- 83:** HET-Cl = 2-chloro-4-metylocholina
- 84:** HET-Cl = 1-chloroizocholina

**Rysunek 31.** Otrzymywanie O-podstawionych hydroksyloamin heteroaromatycznych.



Strukturę związków **80-84** potwierdziłem metodami spektroskopowymi IR,  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -NMR, a także przy zastosowaniu analizy rentgenograficznej monokryształów. Podobnie jak w przypadku pochodnej imidazolidyny **A**, w stanie stałym związki te występują w formie jonów obojnaczych (Rysunek 35).

W pierwszym etapie badań reaktywności chemicznej związków **80-84** wykazałem, że stanowią one nowego typu prekursorzy zarówno nitrenów powstających wyniku  $\alpha$ -eliminacji jonu  $\text{HSO}_4^-$  (rozpad homolityczny wiązania N-O) jak i jonów nitreniowych będących wynikiem heterolizy wiązania N-O (Rysunek 32).



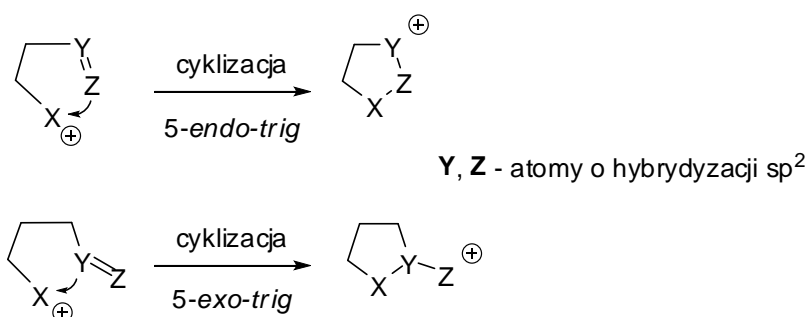
**Rysunek 32.** Prekursorzy nitrenów i jonów nitreniowych.

Tak więc, działając na pochodne pirymidyny **80** i **81** wodnym roztworem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  otrzymałem dwa typy związków:  $N,N'$ -diazopirymidyny (**85** i **86**), będące produktami dimeryzacji odpowiednich nitrenów, oraz produkty heteroarylowania jonów 2-pirymidynilnitreniowych (związki **87** i **88**). Budowę produktów potwierdziłem na podstawie

analizy widm IR, NMR i MS a także metodą rentgenograficzną monokryształu kompleksu otrzymanego na drodze ko-kryształizacji związku **87** z imidazolem (Rysunek 35).

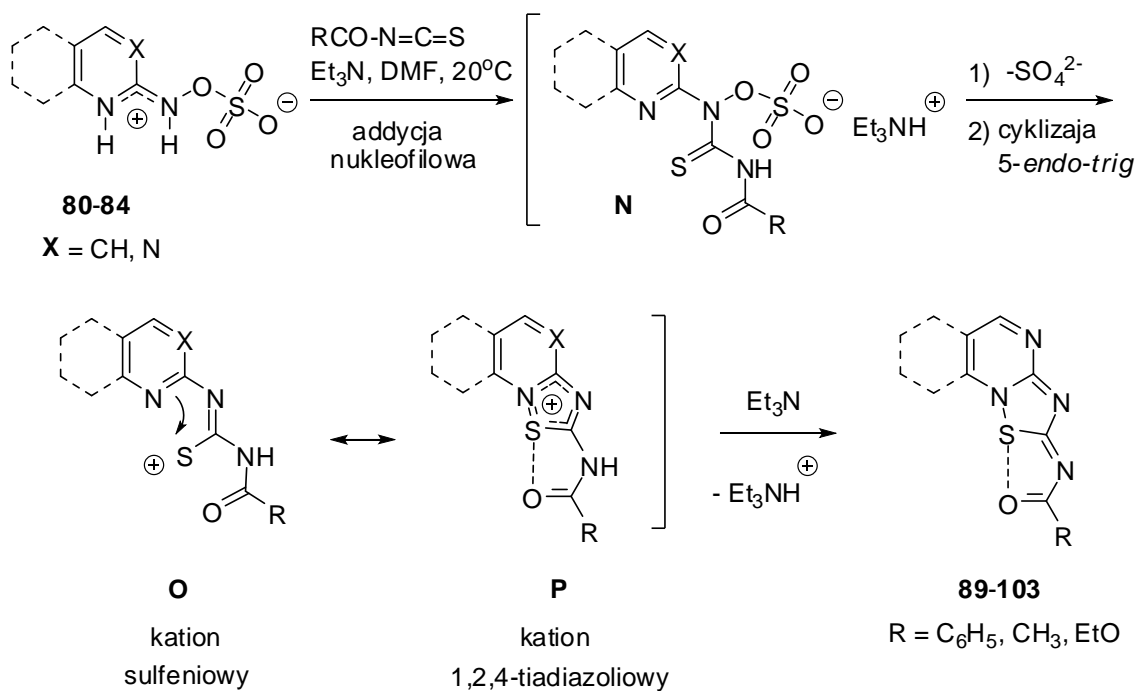
W tym miejscu warto podkreślić, iż wcześniej badacze japońscy Takeuchi i Watanabe generowali jony 2-pirymidylonitreniowe działając kwasem trifluorooctowym na tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny, a także przeprowadzili reakcję N-arylowania tego typu jonów.<sup>131</sup> Natomiast badania teoretyczne jonów heteroarylonitreniowych były prowadzone przez Cramera, Favleya oraz Di Stefano.<sup>132</sup>

W poszukiwaniu możliwości wykorzystania opisanych powyżej prekursorów heterocyklicznych jonów nitreniowych, zwróciłem uwagę na reakcje cyklizacji opisane regułami Baldwina,<sup>133</sup> zwłaszcza procesy przebiegające wg mechanizmu *5-endo-trig*,<sup>134</sup> gdzie atom biorący udział w tworzeniu pierścienia 5-cio członowego posiada geometrię trygonalną, a wiązanie zrywane podczas cyklizacji znajduje się wewnątrz tworzonego pierścienia (Rysunek 33):



**Rysunek 33.** Tworzenie pierścieni 5-cio członowych na drodze elektrofilowej cyklizacji *5-endo-trig* i *5-exo-trig*.

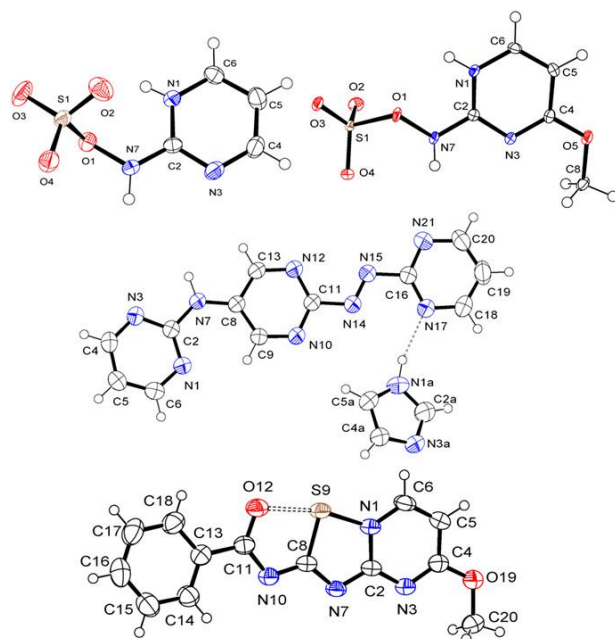
Tak więc, poddając związki **80-84** reakcji z acyloizotiocyanianami w obecności trietyloaminy otrzymałem szereg produktów tandemowej reakcji nukleofilowej addycji – elektrofilowej cyklizacji *5-endo-trig* (związki **89-103**; Rysunek 34):



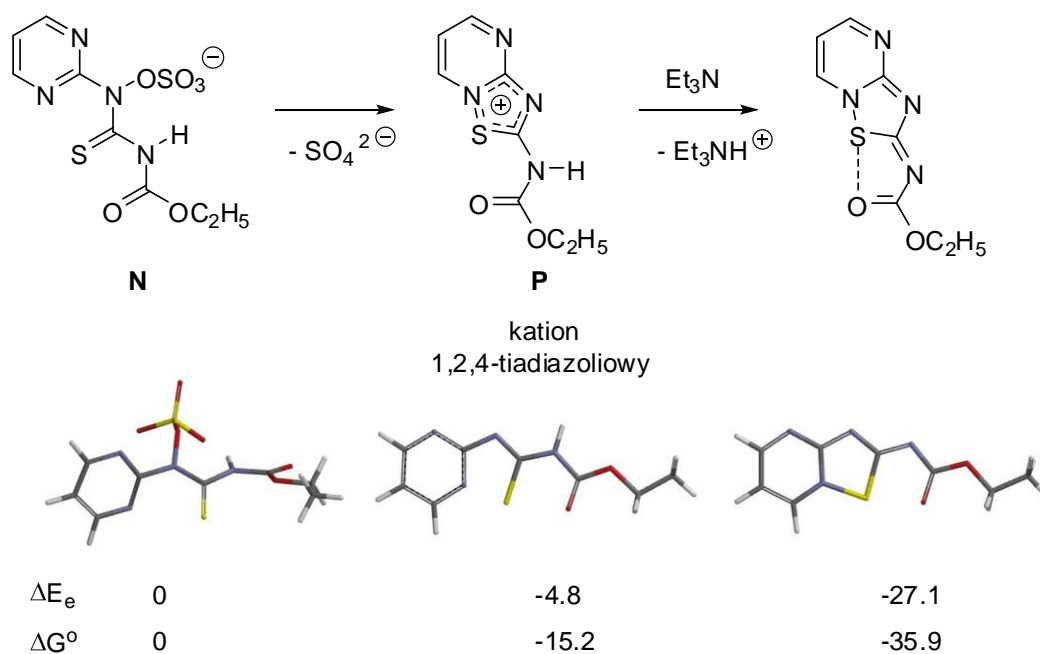
**Rysunek 34.** Reakcja tandemowa nukleofilowej addycji – elektrofilowej cyklizacji 5-endo-trig.

Wytworzony w pierwszym etapie anion (**N**), będący produktem kontrolowanej orbitalowo addycji grupy NH do heterokumulenu, tworzy kation sulfeniowy (**O**) wskutek heterolitycznego rozpadu wiązania N-O (wydzielenie jonu SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), który z kolei ulega elektrofilowej cyklizacji 5-endo-trig z utworzeniem stabilizowanego przez rezonans kationu 1,2,4-tiadiazoliowego (**P**). W końcowym etapie działając trietyloaminą otrzymałem pochodne [1,2,4]tiadiazolu **89-103**.

Budowę otrzymanych skondensowanych 1,2,4-tiadiazoli potwierdziłem metodami spektroskopii IR i NMR oraz analizą rentgenograficzną pochodnej pirymidyny (Rysunek 35). Natomiast strukturę elektronową kationu sulfeniowego (**O**), który uczestniczy w procesie cyklizacji elektrofilowej 5-endo-trig, badałem w oparciu o obliczenia kwantowo-chemiczne z zastosowaniem modelu funkcjonału gęstości z korekcją dalekiego zasięgu ωB97X-D/6-31+G\*.<sup>135</sup> Wyniki obliczeń potwierdziły, że rozkład jonu nitreniowego, wytworzonego pierwotnie poprzez heterolityczny rozpad wiązania N-O soli (**N**), może prowadzić do silnie elektrofilowego jonu sulfeniowego (**O**). Zarówno heterolityczny rozpad wiązania N-O jak i oderwanie protonu od stabilizowanego przez rezonans kationu 1,2,4-triazoliowego (**P**) są egzotermiczne, a ciepła tych procesów w roztworze DMF wynoszą odpowiednio 15,2 oraz 35,9 kcal/mol (Rysunek 36):



**Rysunek 35.** Rysunki ORTEP O-podstawionych hydroksyloamin 2-piryminy (*u góry*), kompleksu pochodnej *N,N'*-diazopiryminy z imidazolem (*w środku*) oraz pochodnej 1,2,4-tiadiazolo[2,3-*a*]piryminy (*u dołu*).



**Rysunek 36.** Względne wartości energii elektronowych ( $\Delta E$ ) oraz entalpii swobodnej Gibbsa ( $\Delta G$ ) (298.15 K, kcal/mol) dla procesu powstawania jonu sulfeniowego (**O**) oraz cyklizacji 5-*endo-trig* obliczone z zastosowaniem modelu funkcjonału gęstości  $\omega\text{B97X-D/6-31+G}^*$  z korekcją dalekiego zasięgu<sup>135</sup> oraz z zastosowaniem modelu solwatacyjnego SM8.<sup>88</sup>

W omawianej publikacji przedstawiłem także wyniki modelowania procesu alternatywnego, prowadzącego do powstawania produktów **89-103**, a polegającego na deprotonowaniu wytworzonego pierwotnie adduktu (**N**) z wytworzeniem dianionu, który posiada nukleofilowy atom siarki w pozycji homoallilowej, i następującej po tym substytucji nukleofilowej S<sub>N</sub>2' przebiegającej z wydzieleniem jonu SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, która z mechanistycznego punktu widzenia odpowiada cyklizacji nukleofilowej 5-*endo-trig*. Pomimo, że udało się znaleźć stan przejściowy tego niecodziennego procesu, wysoka energia aktywacji (58.3 kcal/mol) wyklucza możliwość powstawania produktów **89-103** na tej drodze.

W aspekcie chemii medycznej należy odnotować fakt, iż analogi otrzymanych przeze mnie pochodnych 2-acylimino-[1,2,4]tiadiazolo[2,3-*a*]pirymidyny wykazują działanie przeciwmalaryczne oraz przeciwwirusowe. Wcześniej związki tego typu otrzymywano na innej drodze, poprzez utlenienie N<sup>1</sup>-(2-pirymidylo)-N<sup>2</sup>-benzoilo-tiomoczników bromem.<sup>136</sup>

Związki typu **89-103** przekazałem do badań biologicznych *in vitro* w celu wykazania ich aktywności cytotoksycznej względem pięciu linii komórkowych nowotworów ludzkich: raka szyjki macicy (SISO), płuca (LCLC i A-427), trzustki (DAN-G) i układu nerwowego (RT-4).<sup>137</sup> Badane pochodne wykazały umiarkowaną aktywność cytotoksyczną względem linii komórkowej RT-4 (wartości IC<sub>50</sub> w zakresie 2,93-23,14 μM).

#### Piśmiennictwo:

128. J. Saczewski, M. Gdaniec; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2387.
129. J. Saczewski, M. Gdaniec; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7624.
130. a) R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4071; b) O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S. P. Nolan; *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5142; c) F. Meng, X. Zhu, Y. Li, J. Xie, B. Wang, J. Yao, Y. Wan; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6149; d) Y.-J. Cherng; *Tetrahedron* **2002**, 58, 887; e) V. Bonnet, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, P. Knochel; *Tetrahedron* **2002**, 58, 4429.
131. H. Takeuchi, K. Watanabe; *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 478.
132. a) M. B. Sullivan, Ch. J. Cramer; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5588; b) Ch. J. Cramer, D. E. Falvey; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1515; c) M. Di Stefano, M. Rosi, A. Sgamellotti, F. Negri; *Chem. Phys.* **2004**, 302, 295; d) G. I. Borodkin, V. G. Shubin; *Russ. Chem. Rev.* **2008**, 77, 395; e) G. I. Borodkin, V. G. Shubin; *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 473.
133. a) J. E. Baldwin; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736; c) J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846.
134. a) J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda; *Synthesis* **2002**, 1917; b) K. Sakoda, J. Mihara, J. Ichikawa; *Chem. Commun.* **2005**, 4684; c) H. Ohno, Y. Kadoh, N. Fujii, T. Tanaka; *Org. Lett.* **2006**, 8, 947; d) J.

Ichikawa, Y. Iwai, R. Nadano, T. Mori, M. Ikeda; *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 393; e) A. D. Jones, A. L. Redfern, D. W. Knight, I.R. Morgan, A. C. Williams; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9247; f) H. Tanabe, J. Ichikawa; *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 248; g) F. Bravo, S. Castillon; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507; h) O. Andrey, L. Ducry, Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4339; i) A. D. Jones, D. W. Knight, A. L. Redfern, J. Gilmore; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3267; i) S. Bommeziijn, C. G. Martin, A. R. Kennedy, D. Lizos, J. A. Murphy; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3405; j) T. Taniguchi, O. Tamura, M. Uchiyama, O. Muraoka, G. Tanabe, H. Ishibashi; *Synlett* **2005**, 1179; k) S. Bogen, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, M. Malacria; *ARKIVOC* **2008**, *8*, 126.

135. J.-D. Chai, M. Head-Gordon; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.

136 a) K. Kamala, P. J. Rao, K. K. Reddy; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2621; b) Ch. Sun, X. Zhang, H. Huang, P. Zhou; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8574; c) B. Koren, B. Stanovnik, M. Tisler; *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 621.

137. a) K. Rinke, R. Grünert, P. J. Bednarski, *Pharmazie* **2001**, *56*, 763; b) K. Bracht, Boubakari, R. Grünert, P. J. Bednarski; *Anticancer Drugs* **2006**, *17*, 41.

**P-7** J. Sączewski, M. Gdaniec; *Synthesis and molecular structure of (Z)-1H-purin-6-ylideneaminoxy-sulfonic acid: a possible secondary metabolite of adenine.* *Heterocycl. Commun.* **2012**, *18*, 109–112.

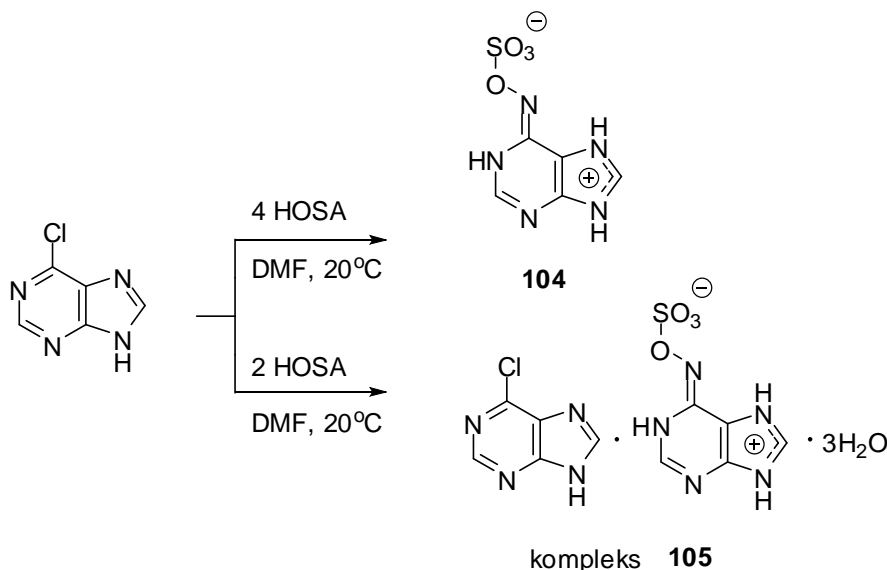
Wyniki badań opisane w poprzedniej publikacji, zwłaszcza możliwość otrzymania O-podstawionych hydroksyloamin heteroaromatycznych, zachęciły mnie do podjęcia próby syntezy związków mogących stanowić metabolity amin heterocyklicznych.

Aminy heteroaromatyczne zawierające endocykliczny atom azotu oraz egzocykliczną grupę aminową z pozycji *orto* są szeroko rozpowszechnione w cząsteczkach leków, surowcach pochodzenia naturalnego, a także w produktach obróbki cieplnej i pirolizy białkowych środków spożywczych.<sup>138,139</sup> Pro-kancerogenne aminy heteroaromatyczne mogą ulegać procesom *detoksykacji* poprzez enzymatyczne utlenianie endocyklicznego atomu azotu z wytworzeniem nietoksycznych *N*-tlenków, lub *intoksykacji* w rezultacie utleniania egzocyklicznego atomu azotu z wytworzeniem metabolitów o strukturze hydroksyloamin heterocyklicznych, które wykazują właściwości mutagenne i karcynogenne.<sup>140</sup> U ssaków reakcja *N*-hydroksylacji jest katalizowana przez mikrosomalny cytochrom P-450 (CYP) lub mikrosomalną amino-oksydazę (enzym flawinowy).<sup>139</sup> Powstałe hydroksyloaminy mogą ulegać dalszej transformacji z udziałem enzymów II fazy metabolizacji, takich jak sulfotransferazy. Wytworzone na tej drodze kwasy hydroksyloamino-*O*-sulfonowe w wyniku heterolitycznej dysocjacji wiązania N-O są źródłem jonów nitreniowych, zdolnych do

kowalencyjnej modyfikacji zasad purynowych DNA.<sup>141</sup> Pomimo, że sprzężanie hydroksyloamin aromatycznych i heteroaromatycznych z aktywnym siarczanem przez cytoplazmatyczne sulfotransferazy było przedmiotem badań w wielu układach biologicznych,<sup>142</sup> produkt takiej transformacji z udziałem 6-hydroksyloaminopuryny (6-HAP), metabolitu adeniny o właściwościach karcynogennych, nie został do tej pory wykryty. Warto również odnotować, że arabinozylo-*N*<sup>6</sup>-hydroksyadenina (arabinozylo-6-HAP) była przedmiotem zainteresowań badaczy zajmujących się poszukiwaniem nowych leków przeciwwirusowych.<sup>143</sup>

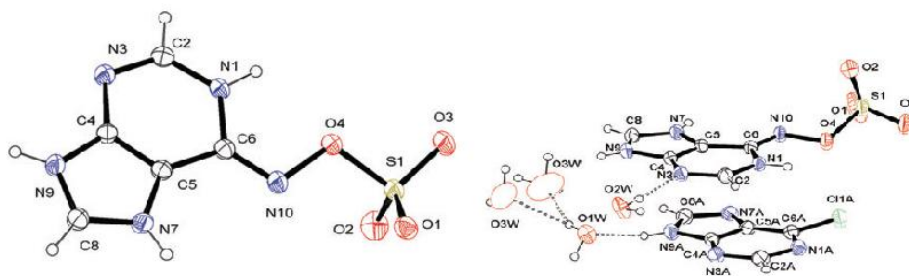
Celem moich badań było zatem otrzymanie i analiza struktury kwasu (*Z*)-1*H*-puryno-6-ylideno-aminooksulfonowego (**104**), który teoretycznie może powstawać w wyniku siarczanowania 6-HAP.<sup>144</sup>

Aminowanie 6-chloropuryny przy użyciu HOSA prowadziłem w roztworze DMF w temperaturze pokojowej (Rysunek 37). Stwierdziłem, iż otrzymanie produktu **104** w stanie czystym wymaga czterokrotnego nadmiaru HOSA, natomiast użycie reagentów w stosunku molowym 1 : 2 prowadzi do powstania mieszaniny, którą zidentyfikowałem w postaci kokryształu (**105**) składającego się z cząsteczki 6-chloropuryny, produktu **104** oraz trzech cząsteczek wody.



**Rysunek 37.** Synteza kwasu (*Z*)-1*H*-puryno-6-ylideno-aminooksulfonowego (**104**) oraz jego kompleksu z 6-chloropuryną (**105**).

Budowę *O*-sulfonowej pochodnej 6-hydroksyloaminopuryny (**104**) oraz kompleksu **105** potwierdziłem wynikami analizy elementarnej, metodami spektroskopowymi IR i NMR, a także przy zastosowaniu analizy rentgenograficznej monokryształów (Rysunek 38):



**Rysunek 38.** Rysunki ORTEP związku **104** i kompleksu **105**.

*O*-Sulfonowa pochodna 6-hydroksyloaminopuryny (**104**) w fazie stałej posiada strukturę jonu obojnego, gdzie proton grupy  $\text{O-SO}_3\text{H}$  jest przeniesiony na imidazolowy atom azotu puryny. Ponadto, związek ten występuje w iminowej formie tautomerycznej, a labilne atomy wodoru są przyłączone do purynowych atomów azotu N1, N7 i N9. Struktura iminowa związku znajduje odzwierciedlenie w długości wiązania C6-N10, która odpowiada wiązaniu podwójnemu i wynosi  $1.286(2)$  Å. Należy zaznaczyć, że otrzymane wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami tautomerii i konformacji pro-mutagennej  $N^6$ -metoksyadeniny, prowadzonymi przez zespół prof. Dawida Shugara.<sup>145</sup>

Związek **104** poddano wstępnym badaniom biologicznym *in vitro* pod kątem ewentualnego działania cytotoksycznego względem linii komórkowych nowotworów ludzkich: raka szyjki macicy (SISO), płuca (LCLC i A-427) i trzustki (DAN-G). Zaobserwowany brak wpływu hamującego proliferację komórek nowotworowych z jednej strony może potwierdzać przyjęty powszechnie pogląd, iż hydroksylowanie egzocyklicznego atomu azotu amin heteroaromatycznych i siarczanowanie wytworzonych na tej drodze hydroksyloamin prowadzi do wytworzenia metabolitów nietoksycznych o strukturze analogicznej do związku **104**, z drugiej zaś może sugerować, że hydrofilowy związek **104** nie wnika do komórki z środowiska wodnego.

#### Piśmiennictwo:

138. T. Sugimura, S. Sato; *Cancer Res.* **1983**, *43*, 2415s.
139. R. Kato, T. Kamataki, Y. Yamazoe; *Environ. Health Perspect.* **1983**, *49*, 21.
140. J. W. Gorrod, C. Ioannides, S. P. Lam, S. Neville; *Environ. Health Perspect. Supplements* **1993**, *101* (suppl. 3), 21.
141. a) R. J. Turesky; In *The Chemical Biology of DNA Damage*; Geacintov, N. E., Broyde, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **2010**; pp 157-183; b) H. Glatt, U. Pabel, W. Meinel, H. Frederiksen, H. Frandsen, E.



Muckel; *Carcinogenesis* **2004**, *25*, 801; c) I. Shamovsky, L. Ripa, L. Borjesson, Ch. Mee, B. Norden, P. Hansen, C. Hasselgren, M. O'Donovan, P. Sjo; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16168.

142. a) T. Watabe, A. Hiratsuka, K. Ogura, K. Endoh; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *131*, 694; b) R. A. H. J. Gilissen, K. J. Bamforth, J. F. C. Stavenuiter, M. W. H. Coughtrie, J. N. H. Meerman; *Carcinogenesis* **1994**, *15*, 39; c) H. Glatt; *FASEB J.* **1997** *11*, 314; d) L. Yi, J. Dratter, Ch. Wang, J. A. Tunge, H. Desaire; *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386*, 666.

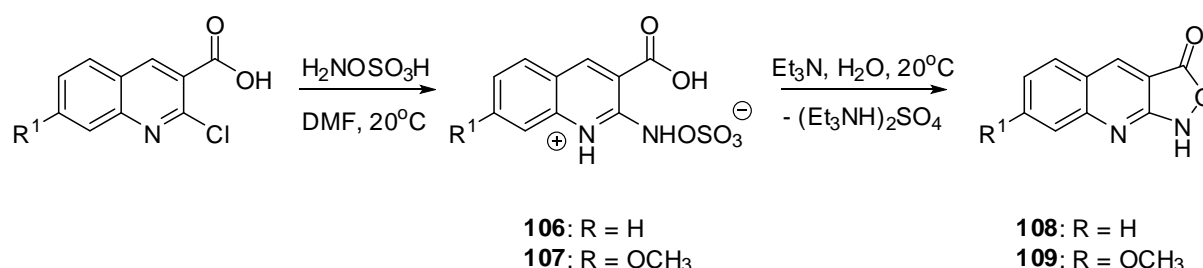
143. C. Lopez, A. Giner-Sorolla; *Ann. NY Acad. Sci.* **1977**, *284*, 351.

144. a) N. N. Khromov-Borisov; *Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **1997**, *379*, 95; b) T. Simandan, J. Sun, T. A. Dix; *Biochem. J.* **1998**, *335*, 233; c) M. Sekiguchi, T. Tsuzuki; *Oncogene* **2002**, *16*, 8895; d) B. Clement, T. Kunze; *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 925; e) E. I. Stepchenkova, S. G. Kozmin, V. V. Alenin, Yu. I. Pavlov; *Russ. J. Genetics* **2009**, *45*, 409.

145. G. I. Birnbaum, B. Kierdaszuk, D. Shugar; *Nucleic Acid Research* **1984**, *12*, 2447.

**P-8** J. Sączewski, K. Hinc, M. Obuchowski, M. Gdaniec; *The tandem Mannich–electrophilic amination reaction: a versatile platform for fluorescent probing and labeling. Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11531-11535.

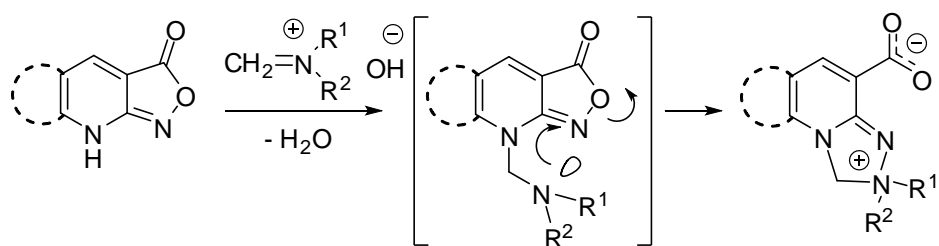
Doświadczenie i wiedza zdobyte w trakcie realizacji projektu umożliwiły mi zaprojektowanie syntezy nowych związków heterocyklicznych w oparciu o reakcje tandemowe z udziałem elektrofilowego aminowania i reakcji Mannicha. Fakt, iż O-podstawione pochodne heterocyklicznych hydroksyloamin reagują z sąsiadującymi anionami O<sup>-</sup>, N<sup>-</sup> i S<sup>-</sup> lub grupą aminową z wytworzeniem 5-cio członowych pierścieni heterocyklicznych zawierających wiązania N-O, N-S, N-N, lub N-N<sup>+</sup> skłonił mnie do przeprowadzenia reakcji kwasów 2-chlorochinolino-3-karboksylowych z HOSA. Zgodnie z oczekiwaniem produktami reakcji były pochodne hydroksyloaminy **106** i **107**, które następnie poddałem reakcji z trietyloaminą uzyskując produkty cyklizacji w postaci izoksazolo[3,4-*b*]chinolin-3-onów **108** i **109** (Rysunek 39):



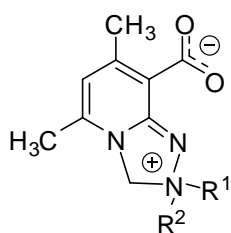
**Rysunek 39.** Otrzymywanie izoksazolo[3,4-*b*]chinolin-3-onów **108** i **109**.

W piśmiennictwie chemicznym znalazłem informację dotyczącą syntezy analogu pirydynowego, tj. 4,6-dimetyloizoksazolo[3,4-*b*]pirydyn-3(1*H*)-onu, który otrzymano na

drodze cyklokondensacji *N*-hydroxy-3-(hydroksyamino)-3-iminopropanamidu z acetylacetonem w obecności piperydyny.<sup>146</sup> Założyłem, że funkcja karboksylanowa obecna w strukturze pierścienia izoksazolonu zarówno pochodnych chinoliny jak i pirydyny mogłaby pełnić rolę grupy opuszczającej w reakcjach elektrofilowego aminowania przy udziale atomu azotu N1. Sukcesem zakończyły się próby z wykorzystaniem reakcji Mannicha, która ma przebieg analogiczny do opisanej w pracy **P-5** reakcji tandemowej i prowadzi do otrzymania pochodnych [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyny **110-115** oraz pochodnych [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinoliny **116-125** o strukturze batain zawierających wiązanie N-N<sup>+</sup> (Rysunek 40):



**Pochodne [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyny**, warunki reakcji: 50°C, 1 h



*Safirinium P*

**110:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me

**111:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et

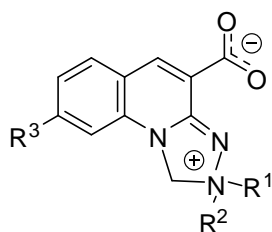
**112:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**113:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**114:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**115:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = *i*Pr

**Pochodne [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinoliny**, warunki reakcji: 20°C, 3 min.



*Safirinium Q*

**116:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me

**117:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et

**118:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**119:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**120:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**121:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> =

**122:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>

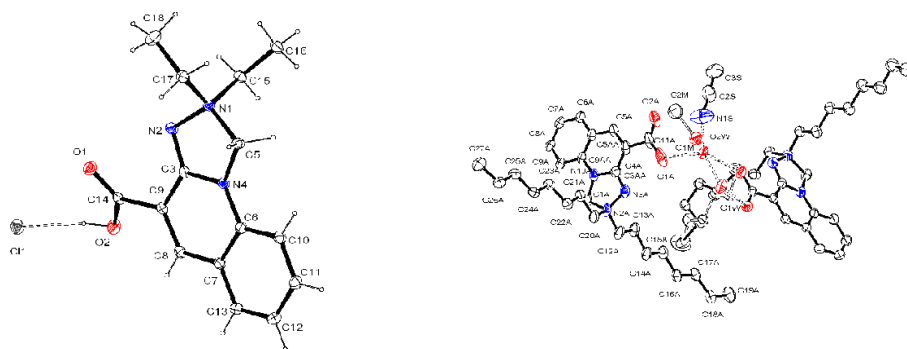
**123:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>

**124:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph

**125:** R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et

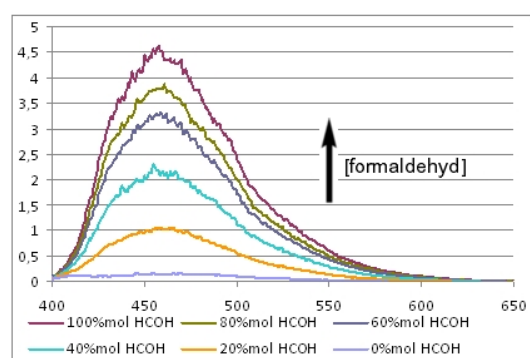
**Rysunek 40.** Tandemowa reakcja Mannicha – elektrofilowego aminowania.

Budowę chemiczną otrzymanych związków **111** i **122** potwierdziłem między innymi w oparciu o wyniki analizy rentgenostrukturalnej monokryształów (Rysunek 41):



**Rysunek 41.** Rysunki ORTEP pochodnych **111** (w formie soli) i **122** (w formie betainy).

W trakcie badań spektroskopowych otrzymanych betain stwierdziłem, iż posiadają one silne właściwości fluorescencyjne, co można by wykorzystać w dziedzinie szeroko rozumianych nauk biomedycznych. W pierwszym rzędzie wykazałem, iż izoksazolo[3,4-*b*]chinolin-3-ony **108** i **109** reagują w sposób selektywny z formaldehydem i aminami drugorzędowymi już w temperaturze pokojowej, zatem nowego typu reakcja fluorogeniczna może stanowić podstawę do opracowania fluorescencyjnych metod oznaczania formaldehydu lub amin drugorzędowych, przydatnych na gruncie analizy środowiskowej, medycyny pracy oraz analizy jakościowej i ilościowej leków. Przedstawione na Rysunku 42 wyniki badań wstępnych potwierdzają możliwość detekcji i oznaczania formaldehydu w stężeniach rzędu 50 nM.



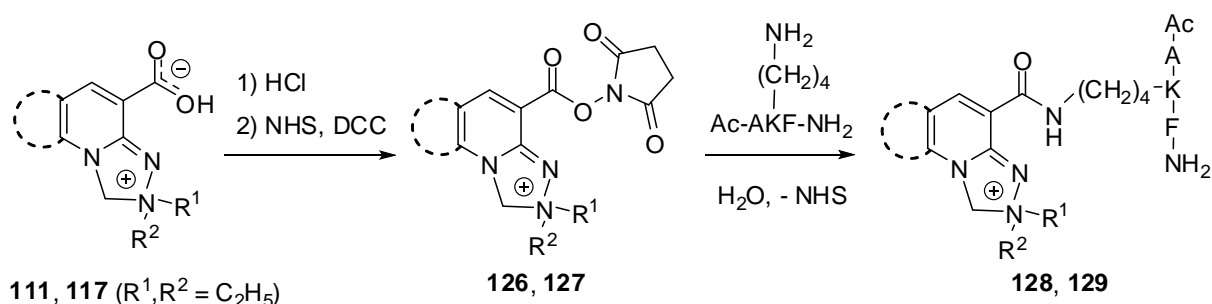
**Rysunek 42.** Zależność fluorescencji od stężenia formaldehydu obserwowana w reakcji tandemowej związku **108** w obecności pirolidyny.

W tym miejscu warto przypomnieć, iż reakcje fluorogeniczne są przedmiotem zainteresowań wielu ośrodków badawczych z uwagi na szerokie zastosowanie w chemodozymetrii wykorzystującej selektywne, czułe i szybkie reakcje chemiczne z udziałem analitów w diagnostyce laboratoryjnej oraz analizie środowiskowej.

Równie ważne jest zastosowanie znaczników fluorescencyjnych (sond molekularnych) w procesach bioobrazowania, gdzie z uwagi na swoją prostotę i bezpieczeństwo wypierają

stosowane powszechnie metody radioizotopowe.<sup>147,148</sup> Pomimo, iż w praktyce stosowanych jest wiele barwników fluorescencyjnych, zasób fluoroforów organicznych jest stosunkowo niewielki i obejmuje: fluoresceinę, rodaminę, barwniki cyjaninowe, kumarynę, chinolony, tiadiazole, 1,8-naftalimid, piren, BODIPY, pochodne kwasu kwadratowego oraz kompleksy metali,<sup>149-151</sup> których właściwości fizyko-chemiczne i foto-fizyczne są modyfikowane na drodze wieloetapowych, nierzadko kosztownych transformacji chemicznych.<sup>152</sup> Tak otrzymane sondy molekularne nie są pozbawione wad, z których najczęściej spotykane to niska rozpuszczalność w wodzie, konieczność wzbudzenia promieniowaniem o krótkiej długości fali oraz mała foto-stabilność. Oznacza to, iż poszukiwanie nowych fluoroforów - tanich, rozpuszczalnych w wodzie oraz odznaczających się dużym przesunięciem Stokesa - jest ważkim problemem badawczym.<sup>153</sup>

Zatem w kolejnym etapie badań wykorzystałem obecność grupy karboksylowej w strukturze otrzymanych betain do syntezy znaczników fluorescencyjnych, które cechowałyby doskonałą rozpuszczalność w wodzie oraz wysoka trwałość foto-optyczna. W tym celu betainę pirydyniową (**111**, *Safirinium P*) oraz chinoliniową (**117**, *Safirinium Q*) działaniem *N*-hydroksysukcynimidu w obecności dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) przekształciłem w estry **126** i **127**, reaktywne względem amin. Sprzęgając otrzymane estry z tripeptydem zawierającym lizynę (Ac-AKF-NH<sub>2</sub>) uzyskałem koniugaty **128** i **129**, które także wykazują właściwości fluorescencyjne (Rysunek 43). Tym samym znalazłem potwierdzenie, iż otrzymane przeze mnie barwniki mogą znaleźć zastosowanie w celu znakowania fluorescencyjnego peptydów, białek oraz – jak można oczekiwać - aminocukrów, modyfikowanych kwasów nukleinowych i leków.



**Rysunek 43.** Synteza aktywnych estrów i znakowanie peptydu Ac-AKF-NH<sub>2</sub>.

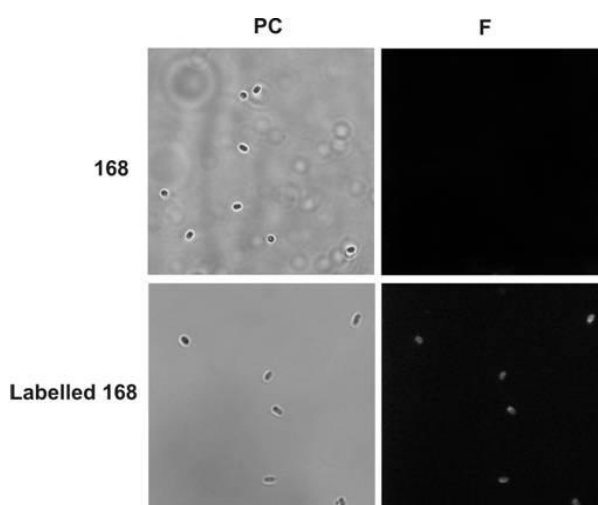
Na podstawie przeprowadzonych badań spektroskopowych można stwierdzić, iż otrzymane barwniki pirydyniowe i chinoliniowe odznaczają się wysokimi wydajnościami

kwantowymi fluorescencji oraz dużymi przesunięciami Stokesa (Tabela 1), a polarność rozpuszczalnika nie wpływa zauważalnie na ich właściwości fluorescencyjne (brak solwatochromizmu). Związki te cechuje zróżnicowana rozpuszczalność w wodzie, bardzo dobra w przypadku betain pirydyniowych **110**, **111** oraz chinoliniowych **116** i **117**, gdzie  $R^1$ ,  $R^2 = CH_3$  lub  $C_2H_5$ ).

**Tabela 1.** Właściwości spektroskopowe dla wybranych związków.

związek	absorbpcja $\lambda_{wzb}$ [nm]	$\epsilon_{excit}$	emisja $\lambda_{maks}$ [nm]	przesunięcie Stokesa [ $cm^{-1}$ ]	wydajność kwantowa [ $\Phi$ ]	czułość $\epsilon\Phi$
<b>111</b>	343	4450	463	120	0.755	3360
<b>117</b>	368	3525	463	95	0.855	3010
<b>125</b>	377	9700	456	79	0.682	6610
koniugat <b>128</b>	310	2810	399	89	0.093	260
koniugat <b>129</b>	352	3180	442	90	0.122	390

W poszukiwaniu zastosowań praktycznych otrzymanych znaczników fluorescencyjnych zwróciłem uwagę na prace zespołu dr hab. Michała Obuchowskiego dotyczące wytwarzania jadalnych szczepionek przeciwko *Helicobacter pylori*. W badaniach tych wykorzystywane są spory *Bacillus subtilis* stanowiące nośniki antygenów (ureazy *H. pylori*) znakowanych białkiem zielonej fluorescencji połączonej z przeciwciałem monoklonalnym. Tak złożona konstrukcja materiału doświadczalnego stwarza problemy natury technicznej i jest kosztowna. Zaproponowałem podjęcie prób znakowania fluorescencyjnego sporów przy użyciu znaczników **126** i **127**, z których pierwszy (ester pirydyniowy) spełnił oczekiwania. Rezultat procesu znakowania sporów przebiegającego w środowisku wodnym w temperaturze otoczenia przedstawia Rysunek 44:



**Rysunek 44.** Obrazy mikroskopowych obserwacji sporów wyznakowanych barwnikiem **126**. PC – mikroskop kontrastowo-fazowy (jasne pola), F – mikroskop fluorescencyjny.

## Uzupełnienie

W pracy **P-8** nie zamieściłem wyników badań biologicznych otrzymanych związków. Rzut oka farmaceuty na struktury betain oznaczonych na Rysunku 40 numerami **110 -125** sugeruje jednoznacznie, iż w pierwszym rzędzie związki tego typu, zawierające czwartorzędowy atom azotu oraz ugrupowanie kwasu chinolino-3-karboksylowego, powinny być przebadane pod kątem działania przeciwbakteryjnego. Wyniki eksperymentów wstępnych przeprowadzonych przez zespół prof. Anny Kędzia potwierdziły moje oczekiwania, bowiem szereg otrzymanych związków hamowało wzrost szczepów bakterii, zwłaszcza beztlenowych izolowanych z jamy ustnej pacjentów (Tabela 2).

**Tabela 2.** Aktywność przeciwbakteryjna wybranych związków.

Numer związku	MIC µg/mL															
	Bakterie beztlenowe								Bakterie tlenowe i względnie beztlenowe							
	Gram+		Gram-						Gram+						Gram -	
<i>Finnegoldia magna</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Bacteroides uniformis</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella levi</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica ATCC 29743</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Staphylococcus aureus ATCC 25923</i>	<i>Enterococcus faecalis ATCC 29212</i>	<i>Corynebacterium xerosis ATCC 373</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
108	25	6,25	12,5	200	6,25	6,25	6,25	12,5	50	25	50	25	50	50	25	50
119	100	50	590	200	6,25	100	100	50	200	200	200	200	200	200	200	200
120	100	6,25	200	200	6,25	6,25	100	12,5	200	50	200	50	200	200	200	200
121	200	25	50	100	6,25	100	100	50	200	100	200	100	200	200	200	200
123	100	6,25	50	200	6,25	6,25	6,25	12,5	200	100	50	25	1200	100	50	200
124	12,5	6,25	6,25	12,5	50	6,25	6,25	50	50	50	50	200	100	100	200	100
125	50	12,5	6,25	200	25	25	6,25	25	200	200	200	200	200	200	200	200
Ref. <sup>a)</sup>	0,4	25	1,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4								
Ref. <sup>b)</sup>									6,25	6,25	25	25	6,25	25	25	6,25

a) Lek wzorcowy – metronidazol

b) Lek wzorcowy - amikacyna

Związki przedstawione w publikacji **P-8** wraz z przykładami zastosowań praktycznych są przedmiotem krajowego zgłoszenia patentowego P.400851 pt. „*Nowe izoksazolo[3,4-b]pirydyn-3(1H)-ony i izoksazolo[3,4-b]chinolin-3-(1H)-ony oraz produkty ich reakcji z*

aminami i formaldehydem, sposób ich wytwarzania oraz zastosowania”. Ponadto badania w tym kierunku kontynuuję w ramach grantu Iuventus Plus (II) pt. „Nowa klasa znaczników fluorescencyjnych o strukturze soli triazoliniowych. Optymalizacja właściwości biologicznych i optycznych” przyznanego przez MNiSW na lata 2013-2015. Właściwości biologiczne, o których mowa w tytule projektu dotyczą działania przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybicznego, zasygnalizowanych w zgłoszeniu patentowym.

#### Piśmiennictwo:

146. A. K. Mazhar, F. K. Rafla; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 693.
147. M. Schaferling; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3532.
148. A. Nadler, C. Schultz; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2408.
149. Y. Yang, Q. Zhao, W. Feng, F. Li; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 192.
150. M. S. T. Goncalves; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190.
151. L. D. Lavis, R. T. Raines; *ACS Biol Chem.* **2007**, *3*, 142.
152. A. V. Anzalone, T. Y. Wang, Z. Chen, V.W. Cornish; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 650.
153. E. J. Mi, R. Basab, H. A. Kyo; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7583.

### 1.5. Podsumowanie i wnioski

1. Przeprowadzone badania potwierdziły pierwszą hipotezę badawczą, dotyczącą możliwości otrzymania O-podstawionych hydroksyloamin heteroaromatycznych typu **B** na drodze reakcji 2-chloroazyn (pochodnych 2-chlorochinoliny i 2-chloroizochinoliny) oraz 2-chlorodiazyn (pochodnych 2-chloropirymidyny) z kwasem hydroksyloamino-O-sulfonowym (HOSA). Analogiczny przebieg ma reakcja aromatycznej substytucji nukleofilowej ( $S_NAr$ ) z 6-chloropuryną. Fakt, iż powyższe reakcje wymagają użycia nadmiaru HOSA wskazuje, iż proces jest katalizowany kwasem, który protonuje atom azotu azyny, aktywując tym samym atom węgla C-2 na atak nukleofilowy syntonu  $\sigma^-NH_2$ . Nie obserwowalem natomiast reakcji konkurencyjnej N-aminowania.
2. Obserwowana reaktywność O-podstawionych pochodnych imidazoliny typu **A**, potwierdziła wyniki przeprowadzonych wcześniej obliczeń kwantowo-chemicznych. Pochodne O-alkilowe poddane działaniu chlorowcopochodnych benzyłowych tworzą produkty alkilowania przy egzocyklicznym atomie azotu N-2, co oznacza, iż proces ten jest kontrolowany orbitalowo. Natomiast pochodna O-sulfonowa może być wykorzystana w celu syntezy układów bicyklicznych na drodze reakcji z heterokumulenami. W pierwszym etapie obserwujemy nukleofilową addycję endocyklicznego atomu azotu N-1 do wiązania C=N heterokumulenu (izocyjanianu lub izotiocyjanianu), po czym następuje wewnątrzcząsteczkowe elektrofilowe aminowanie

wytworzonych w obecności zasady anionów ambidentnych, przy udziale egzocyklicznego atomu azotu o hybrydyzacji  $sp^2$ . Aniony amidowe ulegają aminowaniu przy atomie azotu z wytworzeniem wiązania N-N, natomiast aniony tioamidowe przy udziale bardziej nukleofilowego atomu siarki z wytworzeniem wiązania S-N. Drugi etap reakcji tandemowej (aminowanie) przebiega zgodnie z mechanizmem  $S_N2\sigma$ , gdzie nukleofil  $N^-$  lub  $S^-$  atakuje orbital  $\sigma^*$  wiązania N2-O przy iminowym atomie azotu.

3. Reakcje O-podstawionych hydroksyloamin heteroaromatycznych typu **B** z heterokumulenami, takimi jak izotiocyjaniany aroilowe lub izotiocyjanian etoksykarbonylowy, mają przebieg odmienny. W pierwszym etapie reakcji tandemowej następuje atak egzocyklicznego atomu azotu N-2 na atom węgla wiązania C=N heterokumulenu (reakcja przebiegająca pod kontrolą orbitalową), z wytworzeniem adduktu o strukturze monoanionu, który w wyniku rozpadu heterolitycznego wiązania N2-O wydziela dianion  $SO_4^{2-}$ . Powstający na tej drodze jon nitreniowy ulega przegrupowaniu do trwalszego termodynamicznie jonu sulfeniowego. Końcowym etapem jest elektrofilowa cyklizacja *5-endo-trig*, której przebieg potwierdziły wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych. Natomiast modelowanie alternatywnego procesu cyklizacji z udziałem substytucji nukleofilowej  $S_N2'$  generowało stan przejściowy o wysokiej energii aktywacji (58.3 kcal/mol), co wyklucza możliwość tworzenia produktów na drodze cyklizacji nukleofilowej *5-endo-trig*.
4. O-Podstawione hydroksyloaminy heteroaromatyczne typu **B** w środowisku zasadowym tworzą zarówno jony nitreniowe, wskutek rozpadu heterolitycznego wiązania N2-O, jak i nitreny powstające na drodze homolitycznego rozpadu wiązania N2-O. Potwierdzeniem tej hipotezy jest izolacja produktów zarówno dimeryzacji nitrenu jak i elektrofilowego podstawienia przy udziale jonu nitreniowego.
5. Charakter tandemowy mają również reakcje O-podstawionej hydroksyloaminy typu **A** z solami iminiowymi. W pierwszym etapie powstaje produkt reakcji Mannicha przy udziale endocyklicznego atomu azotu N-1, który następnie ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji elektrofilowego aminowania z wytworzeniem wiązania N-N<sup>+</sup>. Analogiczny proces można wykorzystać do syntezy układów heterocyklicznych zawierających pierścień azyny skondensowany z pierścieniem triazoliniowym na drodze reakcji pirydo- lub chinolino-izoksazoloniów z solami iminiowymi. W tym przypadku formalne ugrupowanie O-podstawionej hydroksyloaminy wbudowane jest w pierścień heterocykliczny izoksazoloni, natomiast sole iminiowe generowane są *in situ* na drodze reakcji formaldehydu z aminami drugorzędowymi. Proces elektrofilowego aminowania prowadzi do otwarcia pierścienia izoksazoloni, a produkt finalny ma strukturę betainy zawierającej anion karboksylanowy i kation triazoliniowy.
6. Otrzymane betainy, jak również sole uzyskane w wyniku protonowania grupy karboksylanowej przy użyciu kwasu mineralnego posiadają silne właściwości fluorescencyjne. Oznacza to, iż tandemowa reakcja Mannicha – elektrofilowego

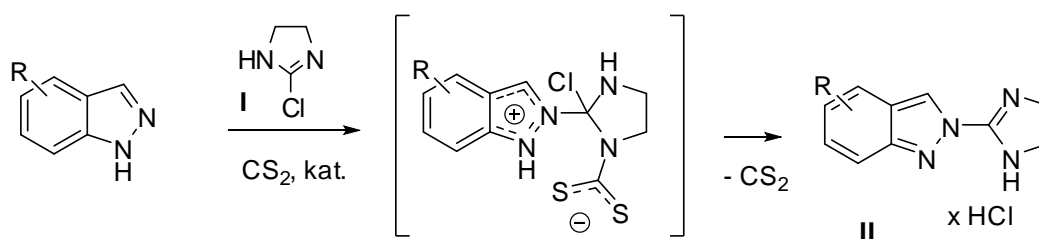


aminowania jest reakcją fluorogeniczną, którą można wykorzystać do detekcji i oznaczania formaldehydu lub związków zawierających w swojej strukturze ugrupowanie aminy drugorzędowej. Co ważne, omawiana reakcja fluorogeniczna jest selektywna zarówno w odniesieniu do formaldehydu jak i amin drugorzędowych.

7. Opisane powyżej betainy można również wykorzystać do syntezy estrów hydroksysukcynylowych wrażliwych na działanie amin, które z kolei mogą pełnić rolę znaczników fluorescencyjnych biomolekuł zawierających lizynę. Okazało się, iż estry tego typu nadają się do znakowania fluorescencyjnego peptydów oraz sporów bakteryjnych, co rokuje nadzieje na szerokie wykorzystanie otrzymanych barwników fluorescencyjnych w naukach biomedycznych. Cechą korzystną opracowanych znaczników jest wysoka rozpuszczalność w wodzie, wysoka wydajność kwantowa fluorescencji, duże przesunięcie Stokesa oraz trwałość foto-ptyczna.
8. W sumie otrzymałem 129 nieopisanych uprzednio związków, wykazując zarazem, iż O-podstawione pochodne hydroksyloamin heterocyklicznych typu **A** i **B** można wykorzystać do konstruowania oryginalnych układów heterocyklicznych, zawierających wiązania N-S, N-N i N-N<sup>+</sup>, o potencjalnej aktywności biologicznej. Najbardziej obiecujące wyniki przeprowadzonych dotychczas badań biologicznych (przedstawione w zgłoszeniu patentowym P.400851) dotyczą pochodnych [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinoliny o strukturze betain, które wykazują działanie bakteriostatyczne, zwłaszcza wobec bakterii beztlenowych, przy jednoczesnym braku działania cytotoksycznego względem komórek eukariotycznych. Wartości MIC rzędu 6 µg/mL predestynują je do miana '*struktury wiodącej*', przydatnej w poszukiwaniu nowej klasy leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.

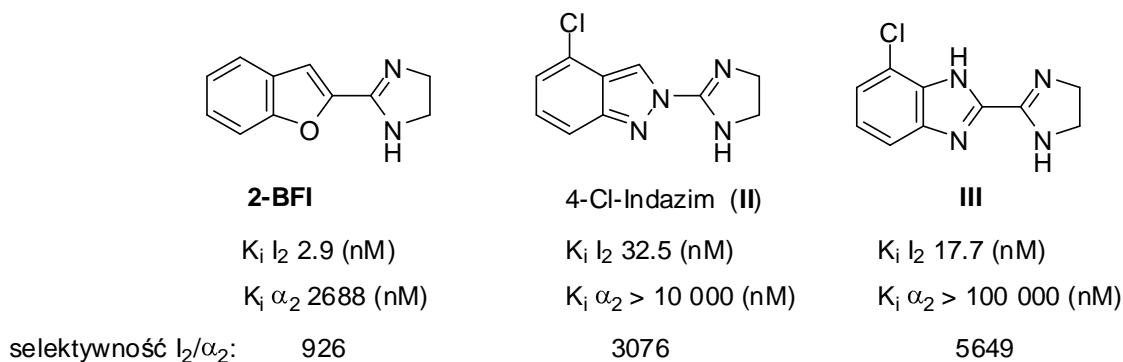
## 2. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora

W trakcie studiów w latach 2000 – 2002 pracowałem w Kole Naukowym przy Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed, gdzie pod kierunkiem prof. dr. hab. Franciszka Sączewskiego zdobywałem wiedzę w dziedzinie chemii medycznej, a w ramach prac eksperymentalnych uczestniczyłem w realizacji projektu badawczego dotyczącego wykorzystania 2-chloro-4,5-dihydroimidazolu (**I**) w syntezie związków o potencjalnym wpływie na receptory imidazolinowe. Badając możliwość otrzymania 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)azoli wykazałem wpływ katalityczny disiarczku węgla (kwasu Lewisa) na przebieg reakcji heteroalkilowania azoli. W konsekwencji możliwe było prowadzenie reakcji nietrwałej chlorowcopochodnej **I** z azolami w temperaturze pokojowej, a w przypadku indazolu umożliwiała regioselektywną syntezę produktów podstawionych przy atomie azotu N2 (Rysunek 45):



**Rysunek 45.** Reakcja 2-chloro-4,5-dihydroimidazolu z indazolem z udziałem disiarczku węgla.

Prace w tym kierunku kontynuowałem po uzyskaniu etatu asystenta w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, bowiem w badaniach farmakologicznych otrzymane związki, zwłaszcza pochodne 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)indazolu (*Indazimu*, **II**) i 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)benzimidazolu (**III**), wykazywały wyższą selektywność względem receptorów imidazolinowych  $I_2$  niż opisany wcześniej 2-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydroimidazol (2-BFI) (Rysunek 46):



**Rysunek 46.** Struktury selektywnych ligandów receptora imidazolinowego  $I_2$ .

Z punktu widzenia chemii medycznej interesującą była próba wyjaśnienia obserwowanej selektywności  $I_2/\alpha_2$  otrzymanych pochodnych imidazoliny w oparciu o porównanie wartości  $pK_a$  znanych ligandów receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych ( $pK_a$  w zakresie 8,1 - 8,6) i otrzymanych przez nas ligandów receptorów  $I_2$  o zasadowości obniżonej na skutek elektronoakceptorowego efektu azolu w pozycji 2 pierścienia imidazoliny ( $pK_a$  w zakresie 5,6 - 6,4). W myśl zaproponowanej hipotezy, w fizjologicznym  $pH = 7,4$  pochodne imidazoliny łączą się z receptorem  $\alpha$ -adrenergicznym w formie protonowanej, natomiast z receptorem imidazolinowym  $I_2$  ligandy wiążą się w formie wolnej zasady.

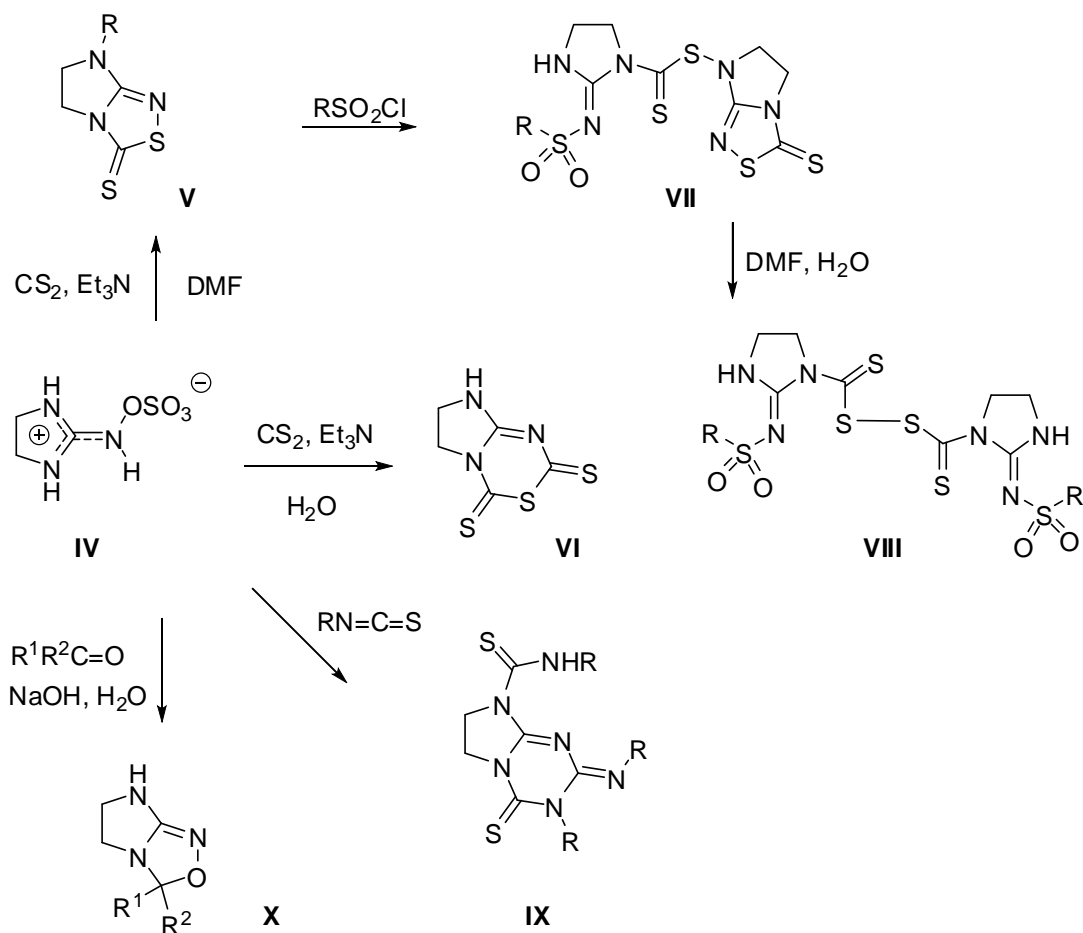
Efektom czterech lat pracy, prowadzonych między innymi w ramach grantu 6 P05F 03821, są 4 publikacje z moim udziałem ogłoszone drukiem w *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* [1], *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [2], *Annals of the New York Academy of Sciences* [3] oraz *Bioorganic and Medicinal Chemistry* [4], a także trzy komunikaty ustne wygłoszone w trakcie XII Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w Poznaniu [5], Polish-Austrian-German-Hungarian-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry w Krakowie [6] oraz XXII Sesji Naukowej Wydziału Farmaceutycznego AMG (GUMed) [7]. Ponadto, w tym okresie zebrałem materiały bibliograficzne, które stanowią podstawę pracy przeglądowej dotyczącej zastosowania 2-chloro-4,5-dihydroimidazolu (**I**) w chemii heterocyklicznej i medycznej, która ukazała się drukiem na łamach czasopisma *Trends in Heterocyclic Chemistry* [8].

W 2002 roku, w trakcie 10 semestru studiów farmaceutycznych brałem udział w międzynarodowym programie wymiany studentów Erasmus we Włoszech. Półroczny pobyt w zespole profesora Roberto Pelliciariego (podówczas redaktora czasopisma *Journal of Medicinal Chemistry*) w 'Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Perugia' umożliwił mi poznanie wielu nowych metod syntezy oraz separacji związków heterocyklicznych o potencjalnym działaniu biologicznym. Udział w projekcie dotyczącym syntezy azyrydyn na drodze reakcji katalizowanych solami indu, cynku i miedzi zaowocował pracą magisterską pod tytułem "*Synthesis of phosphotyrosine via reductive cleavage of aziridine derivatives*". Z perspektywy czasu, za szczególnie cenne uważam zdobyte doświadczenie w zakresie preparatywnych i analitycznych zastosowań technik chromatograficznych, które mogłem wykorzystać w swojej późniejszej pracy naukowej.

W 2002 r. po ukończeniu studiów na Wydziale Farmaceutycznym podjąłem pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed, gdzie w pierwszym rzędzie kontynuowałem prace nad wykorzystaniem 2-chloro-

4,5-dihydroimidazolu (**I**) do syntezy nowych aktywnych biologicznie związków imidazolinowych (wyniki omówione powyżej).

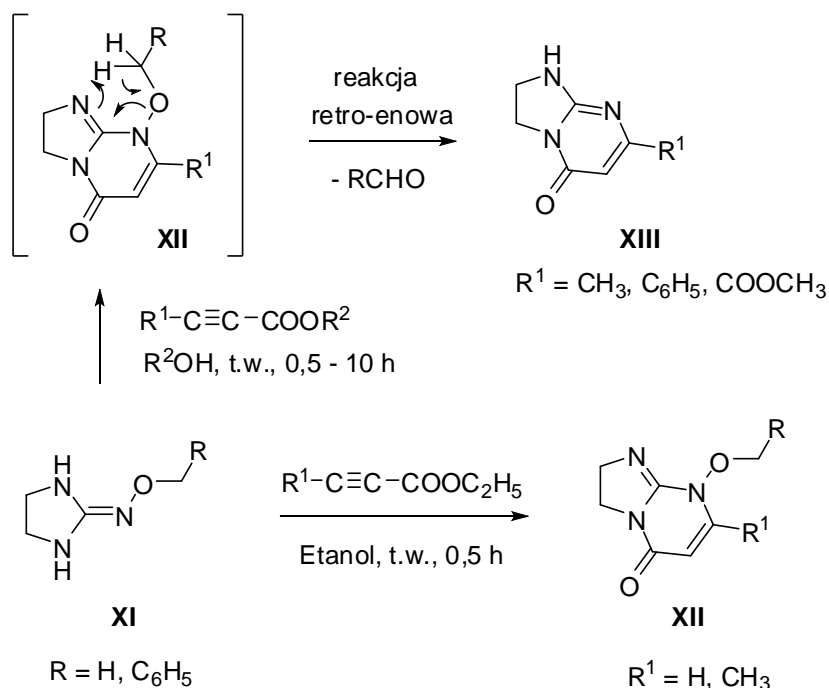
W tym czasie zostałem przydzielony do zespołu prof. dr. hab. Zdzisława Brzozowskiego, pod kierunkiem którego prowadziłem badania w ramach pracy doktorskiej. Projekt dotyczył syntezy nowych skondensowanych układów heterocyklicznych zawierających pierścień imidazolinowy i w dużej mierze był realizowany w ramach grantu promotorskiego MNiSW nr 2 PO5F 010 26. Efektem prac w tym zakresie było opracowanie metod syntezy szeregu nowych układów heterocyklicznych przy zastosowaniu *O*-sulfonianu 2-hydroksyloamino-4,5-dihydroimidazoliowego (**IV**, Rysunek 47) oraz 2-alkoksyiminoimidazolidyny (**XI**, Rysunek 48) jako substratów.



**Rysunek 47.** Zastosowanie *O*-sulfonianu 2-hydroksyloamino-4,5-dihydroimidazoliowego (**IV**) w syntezy nowych związków heterocyklicznych zawierających wiązania N-C, N-O i N-S.

Tak więc, reakcja betainy **IV** z disiarczkiem węgla, w zależności od rodzaju rozpuszczalnika i użytej zasady, prowadziła do powstania 6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,2,4]tiadiazolo-3-tionu (**V**), lub 7,8-dihydroimidazo[1,2-*c*][1,3,5]tiadiazyno-2,4(6*H*)-dionu (**VI**), zaś analogiczna reakcja z udziałem izotiocyjanianu fenylu umożliwiła otrzymanie pochodnej 2,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*][1,3,5]-triazyno-4(3*H*)-tionu (**IX**). Z kolei poddając substrat **IV** działaniu związków karbonylowych (aldehydów lub ketonów) otrzymałem szereg bicyklicznych 6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,2,4]oksadiazoli (**X**). Interesujący przebieg miała również reakcja imidazo[2,1-*c*][1,2,4]tiadiazolo-5-onu **V** (R=H) z chlorkami kwasów benzenosulfonowych, która przebiega przy udziale związków pośrednich o strukturze chlorków tiokarbonylosulfenylowych, a jej produktem były tiokarbonylosulfenamidy **VII**. Te ostatnie związki okazały się stosunkowo nietrwałe i podczas ogrzewania w roztworze DMF-woda tworzyły disiarczki **VIII** na drodze reakcji rodnikowej.

Z kolei 2-alkoksyiminoimidazolidyny **XI** poddane reakcji z estrami kwasu acetylenokarbonylowego lub acetylenodikarbonylowego, w zależności od podstawników R i R<sup>1</sup>, tworzyły pochodne 8-alkoksy-2,8-dihydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirymidyn-5-onu **XII** lub 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pirymidyn-5-onu **XIII**. Proponowany mechanizm reakcji prowadzącej do wytworzenia związków **XIII** polegałby na przegrupowaniu retro-enowym wytworzonych w pierwszym etapie pochodnych **XII**:



**Rysunek 48.** Synteza pochodnych imidazo[1,2-*a*]pirymidyn-5-onu

Pod względem działania biologicznego najciekawszą grupę stanowiły pochodne *N*-{1-[(3-tioakso-5,6-dihydroimidazo[2,1-*c*][1,2,4]tiadiazol-7-ylotio)-tiokarbonylo]-2-imidazolideno}arylo-sulfonamidu **VII** (Rysunek 47) wykazujące działanie cytotoksyczne względem linii komórkowych nowotworów ludzkich: czerniaka, centralnego układu nerwowego, nerki, jajnika oraz układu krwiotwórczego. Zaproponowany przez nas mechanizm działania cytotoksycznego tej klasy związków polegałby na tworzeniu rodników w wyniku homolitycznego rozpadu wiązania S-N.

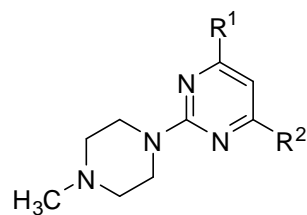
Wyniki powyżej przedstawionych badań zostały opublikowane w czasopismach takich jak: *Journal of Organic Chemistry* [9], *Tetrahedron* [10], *Chemical Physics Letters* [11], *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* [12], *Polish Journal of Chemistry* [13], *Acta Crystallographica E* [14] oraz przedstawione w postaci komunikatów zjazdowych na konferencjach EUFEPS 2004 [15] oraz MKNOL 2004 [16] i w zasadniczej części stanowiły podstawę mojej rozprawy doktorskiej pt. "Synteza, reaktywność i struktura nowych pochodnych 2-iminoimidazolidyny o potencjalnej aktywności biologicznej" obronionej na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Gdańsku w roku 2005 [17], oraz wyróżnionej przez Oddział Gdański Polskiego Towarzystwa Chemicznego w konkursie na najlepszą pracę doktorską obronioną w AMG.

W roku 2004. wziąłem udział w siedmiodniowej *Szkole Zielonej Chemii*, 'Summer School on Green Chemistry' w Wenecji, organizowanej przez Università Ca' Foscari pod auspicjami Unii Europejskiej. W ramach zajęć prowadzonych przez wybitnych specjalistów z całego świata pogłębiłem swoją wiedzę na temat zasad *zielonej chemii* oraz perspektyw rozwoju przemysłu chemicznego i farmaceutycznego na świecie.

### **3. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora**

W okresie od stycznia 2006 do maja 2007 roku przebywałem na stażu podoktorskim w Department of Chemistry, Georgia State University, USA, gdzie pod kierunkiem Profesora Lucjana Strekowskiego prowadziłem badania w zakresie syntezy pochodnych pirymidyny wykazujących wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) za pośrednictwem receptorów serotoninowych (5-HT). Projekt dotyczył syntezy analogów 4-(furan-3-ylotio)-2-(4-metylopiperazyn-1-ylotio)pirymidyny, otrzymanego wcześniej w laboratorium prof. L. Strekowskiego selektywnego liganda receptorów serotoninowych (Rysunek 49). Przeprowadzone przeze mnie syntezy opierały się na addycji związków litoorganicznych do wiązania C=N pierścienia 2-chloropirymidyny w pozycjach 4 lub 6 (reakcja Zieglera),

utlenianiu powstałych pochodnych 2-chloro-dihydropirymidyny oraz finalnej substytucji atomu chloru przy użyciu odpowiedniej aminy.

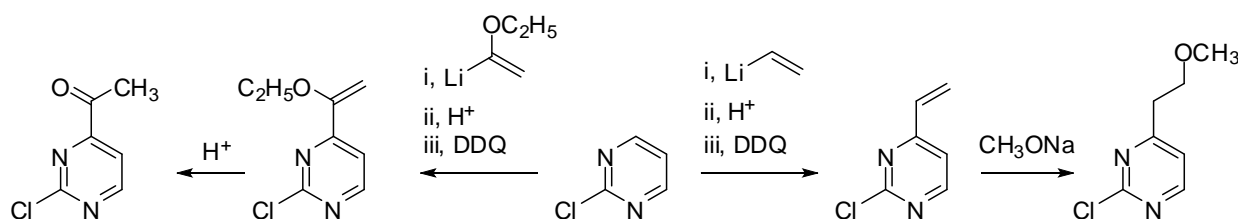


$R^1, R^2 =$  alkil, heteroaryl

**Rysunek 49.** Pirymidynowe ligandy receptorów 5-HT.

Ogółem otrzymałem i określiłem strukturę 60. nowych pochodnych pirymidyny, z których 30 stanowiło produkty przeznaczone do badań biologicznych prowadzonych w Instytucie Farmakologii PAN w zespole prof. Andrzeja J. Bojarskiego. Związki te stanowią własność intelektualną współpracujących ośrodków z Atlanty i Krakowa i nie zostały do chwili obecnej opublikowane.

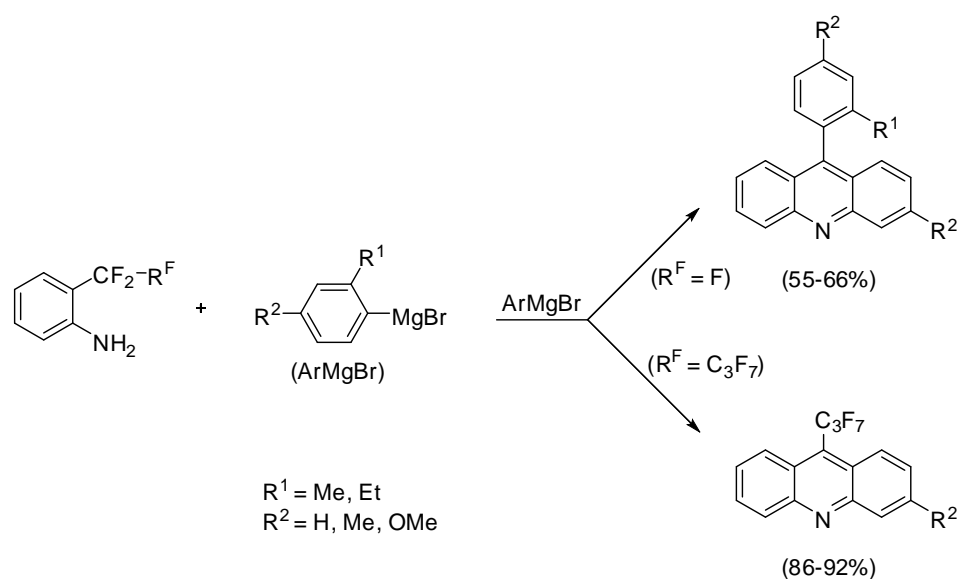
Poza wprowadzaniem nasyconych łańcuchów alifatycznych i ugrupowań heteroaromatycznych, opracowałem skuteczną metodę funkcjonalizowania układów 2-chloropirymidyny i 2-chlorochinazoliny przy zastosowaniu soli litowych karboanionów winylowych, co poszerzyło możliwości modyfikacji chemicznej tych układów heterocyklicznych (Rysunek 50) [18, 19]:



**Rysunek 50.** Funkcjonalizowanie 2-chloropirymidyny przy zastosowaniu związków litowinylowych.

Oprócz wymienionych powyżej publikacji, wyniki badań z moim udziałem nad syntezą pochodnych pirymidyny zostały przedstawione na trzech konferencjach naukowych: 59th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Greenville, SC, USA [20], 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Antwerp, Belgia [21], oraz the 60th Southeastern Regional Meeting (SERMACS), Nashville, TN, USA [22].

W czasie stażu podoktorskiego uczestniczyłem także w realizacji projektu badawczego, który dotyczył syntezy związków chinoliny i akrydyny z wykorzystaniem perfluorowanych 2-alkiloanilin oraz związków Grignarda (Rysunek 51). Wstępne wyniki badań w tym zakresie zostały opublikowane w czasopiśmie *Heterocyclic Communications* [23] oraz zaprezentowane na konferencji International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, St. Petersburg, Rosja [24], natomiast końcowe wyniki są przedmiotem publikacji przygotowywanych do druku.



**Rysunek 51.** Synteza nowych pochodnych chinoliny i akrydyny z wykorzystaniem perfluorowanych 2-alkiloanilin oraz związków Grignarda.

Kończąc roczny staż podoktorski otrzymałem propozycję przedłużenia pobytu o 5 miesięcy celem wzięcia udziału w realizacji grantu Federalnego Biura Śledczego (FBI) realizowanego przez profesorów Lucjana Strekowskiego i Gabora Patonay z Georgia State University oraz dr. Jamesa Krutaka pełniącego funkcję ‘senior chemical science advisor’ w FBI, który dotyczył poszukiwania nowych barwników fluorescencyjnych przydatnych w technikach śledczych w miejscu zbrodni. Uczestnicząc w pracach tego zespołu zdobyłem doświadczenie w trudnej dziedzinie syntezy cyjaninowych barwników fluorescencyjnych nIR.

Podczas pobytu w Atlancie, obok prowadzenia prac eksperymentalnych, wspólnie z pracownikami Department of Chemistry napisaliśmy rozdział 6:5:6 w *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, dotyczący trójpierścieniowych sprzężonych układów heterocyklicznych [24]. Brałem także udział w realizowaniu zadań dydaktycznych laboratorium chemii organicznej, co wiązało się z opieką nad studentami i doktorantami

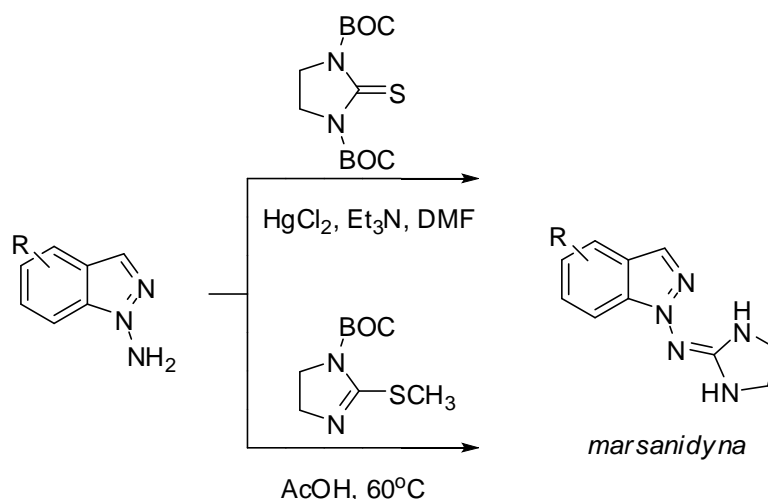


(undergraduate, graduate, PhD students) pracującymi nad wykonaniem swoich prac licencjackich, magisterskich i doktorskich (opinia prof. L. Strekowskiego w załączniku 8).

Reasumując, staż naukowy w Department of Chemistry, Georgia State University umożliwił mi zdobycie wiedzy i umiejętności w zakresie:

- stosowania technik magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz praktycznej obsługi spektrometrów Varian 300 i Bruker 400;
- nowych technik chromatograficznych, w tym preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej z użyciem chromatotronu. Po powrocie do Polski zakupiono dwa tego typu urządzenia, które są rutynowo wykorzystywane przez pracowników i studentów Wydziału Farmaceutycznego GUMed;
- prowadzenia reakcji przebiegających w niskich temperaturach z użyciem związków metaloorganicznych;
- specyfiki pracy i metod nauczania studentów na uniwersytecie amerykańskim, co wiązało się z nabyciem biegłości w posługiwaniu się językiem angielskim w aspekcie zadań naukowych i dydaktycznych.

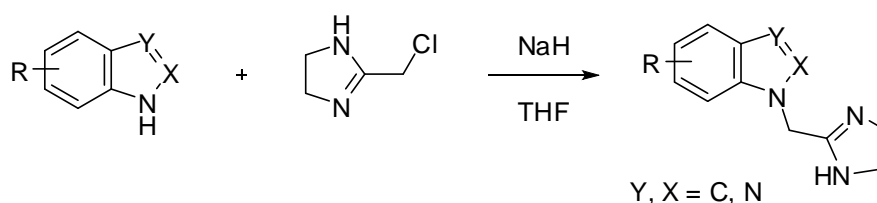
Po powrocie do kraju w połowie 2007 roku ponownie włączyłem się w nurt badań prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, których celem była synteza pochodnych imidazolinowych wykazujących wpływ na układ sercowo-naczyniowy za pośrednictwem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych i/lub imidazolinowych. Swoją uwagę skupiłem na poszukiwaniu nowych związków imidazolinowych o obniżonej – w porównaniu do znanych leków typu *klonidyny* - zasadowości i ograniczonym stopniu swobody konformacyjnej. Cel ten zespół badawczy Katedry osiągnął poprzez połączenie egzocyklicznego atomu azotu 2-iminoimidazolidyny z podstawnikami o charakterze elektronoakceptorowym, w tym azolami takimi jak: (indazol-1-yl, indazol-2-yl, benzimidazol-1-yl, benzotriazol-1-yl, oraz benzotriazol-2-yl). Na tej drodze otrzymano 1-[(imidazolidyn-2-yl)imino]indazol (*marsanidynę*), związek będący selektywnym agonistą receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Mój wkład w realizację tego projektu polegał na opracowaniu alternatywnej drogi syntezy analogów *marsanidyny* bez konieczności użycia toksycznego katalizatora rtęciowego. Metoda ta opiera się na reakcji 2-(metylotio)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-1-karboksylanu *tert*-butyłowego z odpowiednim *N*-aminoazolem (Rysunek 52):



**Rysunek 52.** Tradycyjna (u góry) i alternatywna (u dołu) metoda syntezy marsanidyny.

Nowa klasa potencjalnych leków imidazolinowych, wykazująca silne działanie hipotensyjne, sedacyjne i neuroprotektoryjne, wraz z metodami ich syntezy, jest przedmiotem międzynarodowego zgłoszenia patentowego *PCT Int. Appl. WO 2008-GB4024*, którego współtwórcami są badacze z zespołu ‘Westminster Hospital, Imperial College’ w Londynie, kierowanego przez prof. Mervyna Maze, wybitnego specjalistę w dziedzinie anestezjologii [25].

Zachęcony wynikami badań nad marsanidyną, w roku 2009 opracowałem projekt badawczy pt. "Analogi marsanidyny – selektywnego liganda receptorów alfa<sub>2</sub>-adrenergicznych. Synteza i aktywność biologiczna N-(imidazolin-2-yl)azoli", który uzyskał finansowanie MNiSW w latach 2010-2011 (grant N N405 375637). Projekt ten stanowił rozwinięcie badań prowadzonych w Katedrze i dotyczył otrzymania analogów marsanidyny, zawierających mostek metylenowy łączący układ heteroaromatyczny z pierścieniem imidazolinowym. Zaprojektowałem i zsyntezowałem 4 serie nowych związków na drodze reakcji 2-chlorometyloimidazolinu z azolami w obecności wodoru sodu (Rysunek 53):



**Rysunek 53.** Otrzymywanie metylenowych analogów marsanidyny.

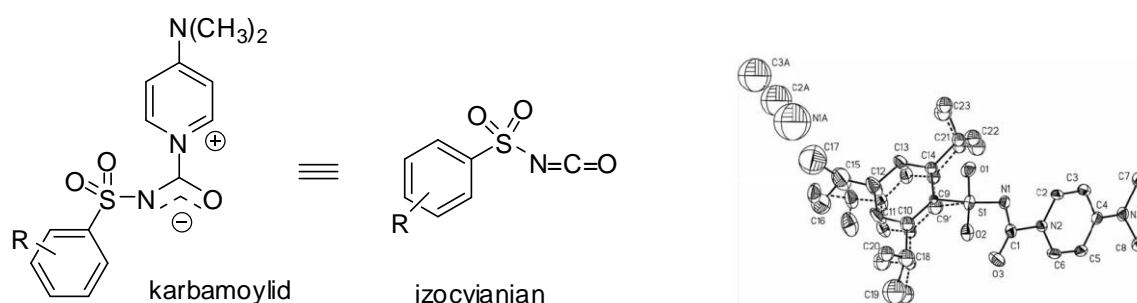
Zgodnie z oczekiwaniem, w porównaniu z *marsanidyną* otrzymane 2-(heteroarylometylo)imidazolininy odznaczają się niższą lipofilowością i wyższą zasadowością, co sprawia, iż w warunkach fizjologicznych ulegają protonowaniu. Badania biologiczne *in vitro* prowadzone w zespole prof. Alana L. Hudsona w 'Department of Pharmacology, University of Alberta' w Kanadzie, których celem było określenie powinowactwa otrzymanych związków do receptorów  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz imidazolinowych I<sub>1</sub> i I<sub>2</sub> miały na celu wyselekcjonowanie ligandów o wysokim powinowactwie do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. W tej grupie znalazły się pochodne indazolu i indolu, zawierające w pozycji 7 pierścienia heteroaromatycznego podstawniki takie jak: CH<sub>3</sub>, F, Cl, lub Br ( $K_i \alpha_2$  w zakresie 6.4 – 607 nM), które jednak wykazywały stosunkowo niską selektywność, bowiem wiązały się także z receptorami  $\alpha_1$ -adrenergicznymi ( $K_i \alpha_1$  w zakresie 14 – 1670 nM).

Z kolei eksperymenty farmakologów z 'Department of Pharmacology, Drug Development and Therapeutics, University of Turku' oraz 'Turku University Hospital' w Finlandii, prowadzone pod kierunkiem prof. M. Scheinina miały na celu wykazanie wpływu wyselekcjonowanych związków na rekombinowany receptor  $\alpha_{2a}$ -adrenergiczny w oparciu o badanie indukowanego ligandem wiązania znakowanego nukleotydu [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S. W badaniach tych wykazano, iż metylenowe analogi *marsanidyny*, w porównaniu z pełnym agonistą – *noradrenaliną*, posiadają stosunkowo niską aktywność wewnętrzną (*intrinsic activity*) i mogą być zaliczone do kategorii częściowych agonistów receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

W następnym etapie, zespół Katedry i Zakładu Patofizjologii Farmaceutycznej GUMed kierowany przez prof. Apolonię Rybczyńską w badaniach *in vivo* z użyciem szczurów rasy Wistar dowiódł, że metylenowe analogi *marsanidyny* wykazują wyraźnie zaznaczone działanie hipotensyjne i chronotropowe ujemne, zwłaszcza pochodna 7-chloro-indolu działająca w dawce 10  $\mu$ g/kg. W kolejnych eksperymentach z równoczesnym podaniem *metoksaminy* – selektywnego agonisty receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych o działaniu hipertensyjnym – obserwowano znaczną redukcję efektu hipotensyjnego, co wskazywało, że otrzymane analogi *marsanidyny* działają jako antagoniści obwodowych receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych. Wykazana na tej drodze możliwość zastosowania 7-chloro-1-((4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ilo)metylo)-1*H*-indazolu, a zwłaszcza 7-chloro-1-((4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ilo)metylo)-1*H*-indolu w terapii chorób układu krążenia legła u podstaw zgłoszenia patentowego P. 396635 [26]. Część omówionych powyżej wyników badań chemicznych i biologicznych opublikowano w czasopiśmie *Bioorganic and Medicinal Chemistry* [27].

Do epizodycznych, jak dotąd, należy zaliczyć moją współpracę z zespołem Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, kierowanego przez prof. dr hab. Bożenę Modzelewską-Banachiewicz. Współpraca dotyczyła badań teoretycznych mechanizmu przegrupowania pochodnych kwasu itakonowego z wykorzystaniem obliczeń kwantowo-chemicznych metodą DFT, a jej efektem jest praca opublikowana w *Journal of Molecular Structure* [28], której współautorami są także specjaliści z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, Zakładu Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie oraz Instytutu Mikrobiologii i Biotechnologii tejże Uczelni.

W tym czasie w rodzimej Katedrze otrzymano nową klasę związków o strukturze *N*-(arylosulfonyl)karbamoylidów 4-dimetyloaminopirydyniowych, stanowiące trwałe i bezpieczne w użyciu substytuty izocyjanianów arylosulfonowych, których strukturę potwierdzono w oparciu o wyniki analizy elementarnej oraz metody spektroskopowe IR i NMR [29]. Zaintrygowany tym odkryciem podjąłem próby otrzymania karbamoylidu w postaci monokryształów nadających się do analizy rentgenostrukturalnej. Pożądany rezultat przyniosła synteza *N*-[(2,4,6-triizopropylfenylo)sulfonyl]-karbamoylidu, którego strukturę potwierdziła prof. dr hab. Maria Gdaniec w oparciu o badania rentgenograficzne (Rysunek 54):



**Rysunek 54.** Karbamoylidy – trwałe analogi izocyjanianów arylosulfonylowych.

Wyniki tych badań oraz modelowania cząsteczkowego karbamoylidów 4-dimetyloaminopirydyniowych są przedmiotem publikacji zamieszczonej w *Journal of Molecular Structure* [30]. Ponadto, mój udział w pracach nad zastosowaniem karbamoylidów do syntezy pochodnych sulfonilomocznika o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym zaznaczony jest publikacją w czasopiśmie *Molecules* [31].

W 2012 r. zostałem zaproszony do napisania dwóch artykułów przeglądowych w ‘*The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*’ [EROS], opracowania encyklopedycznego

wydawnictwa John Wiley & Sons. Pierwszy z nich poświęcony jest zastosowaniom kwasu hydroksyloamino-*O*-sulfonowego (HOSA) w syntezie organicznej [46], drugi natomiast dotyczy preparatyki organicznej z udziałem omówionych powyżej karbamoylidów [47].

#### Piśmiennictwo:

- [1] F. Sączewski, J. Sączewski, M. Gdaniec; *Carbon disulfide promoted reactions of 2-chloro-4,5-dihydroimidazole with some N-nucleophiles*. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1203–1206.
- [2] F. Sączewski, A. Hudson, R. Tyacke, D. Nutt, J. Man, P. Tabin, J. Sączewski; *2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)indazole (indazim) derivatives as selective I<sub>2</sub> imidazoline receptor ligands*. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, 20, 201–208.
- [3] R. J. Tyacke, F. Sączewski, P. Tabin, J. Sączewski, D. J. Nutt, A. Hudson; *Initial evaluation of novel selective ligands for imidazoline<sub>2</sub> receptors in rat whole brain*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, 1009, 357–360.
- [4] F. Sączewski, P. Tabin, R. J. Tyacke, A. Maconie, J. Sączewski, A. Kornicka, D. J. Nutt, A. L. Hudson; *2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)benzimidazoles as highly selective imidazoline I<sub>2</sub>/adrenergic alpha<sub>2</sub> receptor ligands*. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6679–6685.
- [5] F. Sączewski, E. Kobierska, J. Sączewski, J. Petruszewicz, B. Kamińska, M. Gdaniec; *Synteza nowych pochodnych 2-imidazoliny o potencjalnym wpływie na układ krążenia*. XVIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Poznań, **2001** S.13s. W-1.
- [6] J. Sączewski, P. Tabin, F. Sączewski, R. J. Tyacke, D. J. Nutt, A. R. Hudson; *2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)indazole (Indazim) derivatives, a new class of selective imidazoline<sub>2</sub> receptor ligands*. Polish-Austrian-German-Hungarian-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Kraków, **2003**, abstrakt 28, komunikat ustny O3.
- [7] J. Sączewski, P. Tabin, F. Sączewski, R. J. Tyacke, D. J. Nutt, J. Man, A. R. Hudson; *Synteza i struktura pochodnych 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)indazolu (INDAZIMU) – nowej klasy selektywnych ligandów receptora imidazolinowego I<sub>2</sub>*. XXII Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego AMG, Gdańsk, **2003**, komunikat ustny U5.
- [8] F. Sączewski, J. Sączewski; *Applications of 2-chloro-4,5-dihydroimidazole in heterocyclic and medicinal chemistry*. *Trends in Heterocyclic Chemistry* **2003** 9, 19–31.
- [9] F. Sączewski, J. Sączewski, M. Gdaniec; *Synthesis, molecular structure, and applications of 2-hydroxylamino-4,5-dihydroimidazolium-*O*-sulfonate to the synthesis of novel heterocyclic ring systems*. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4791–4796.
- [10] J. Sączewski, Z. Brzozowski, M. Gdaniec; *Synthesis of 2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1H)-ones by the domino Michael addition retro-ene reaction of 2-alkoxyiminoimidazolidines and acetylene carboxylates*. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5303–5309.
- [11] J. Sączewski, A. Frontera, M. Gdaniec, Z. Brzozowski, F. Sączewski, P. Tabin, D. Quiñonero, P. M. Deyà; *Synthesis, X-ray structure analysis and computational studies of novel bis(thiocarbamoyl) disulfides with non-covalent S⋯N and S⋯S interactions*. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 422, 234–239.

- [12] J. Sączewski, Z. Brzozowski, F. Sączewski, P. J. Bednarski, M. Liebeke, M. Gdaniec; *Synthesis and in vitro anti-tumor activity of N-[1-[(3-thioxo-5,6-dihydroimidazo[2,1-c][1,2,4]thiadiazol-7-ylthio)thiocarbonyl]-2-imidazolidene]arylsulfonamides*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3663–3667.
- [13] J. Sączewski, M. Gdaniec, Z. Brzozowski; *Unexpected formation of from benzoyl cyanide. Evidence for sulfonate-assisted rearrangement of benzoyl cyanide into benzoyl isocyanide*. *Pol. J. Chem.* **2005**, *79*, 1889–1894.
- [14] M. Gdaniec, J. Sączewski, F. Sączewski; *2-Amino-4,5-dihydro-1 H -imidazol-3-ium 7,8-dihydroimidazo[1,2- c ][1,3,5]thiadiazine-2,4(6 H )-dithione(1-) dimethylformamide disolvate*. *Acta Cryst. E* **2007**, *63*, o3329–o3329.
- [15] F. Sączewski, J. Sączewski, Z. Brzozowski, M. Gdaniec; *Synthesis and structure of bis{[(2-arylsulfonylimino)imidazolidin-1-yl]thiocarbonyl}disulfides with potential biological activities*. *Eur. J. Pharm Sci.* **2004**, *23*, suppl. S34 (EUFEPS 2004, Belgia, Bruksela).
- [16] J. Sączewski, Z. Brzozowski; *Application of 2-methoxyiminoimidazolidine to the synthesis of imidazoline receptor (IR) ligands*. The Fourth Multidisciplinary Conference on Drug Research (MKNOL), Gdańsk-Sobieszewo, **2004**, abstrakt P-62.
- [17] J. Sączewski; *Synteza, reaktywność i struktura nowych pochodnych 2-iminoimidazolidyny o potencjalnej aktywności biologicznej*. Praca doktorska, Wydział Farmaceutyczny AMG, **2005** r., promotor – prof. dr hab. Zdzisław Brzozowski.
- [18] J. Sączewski, A. Paluchowska, J. Klenc, E. Raux, S. Barnes, S. Sullivan, B. Duszyńska, A.J. Bojarski, L. Strekowski; *Synthesis of 4-substituted 2-(4-methylpiperazino)pyrimidines and quinazoline analogs as serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor ligands*. *J. Heterocyclic. Chem.* **2009**, *46*, 1259–1265.
- [19] E. Raux, J. Klenc, A. Blake, J. Sączewski, L. Strekowski; *Conjugate addition of nucleophiles to the vinyl function of 2-chloro-4-vinylpyrimidine derivatives*. *Molecules* **2010**, *15*, 1973–84.
- [20] J. Klenc, S. Barnes, S. Sullivan, J. Sączewski, A. Raszkievicz, L. Strekowski; *Efficient synthesis of substituted pyrimidines.* 59th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Greenville, SC, USA, October 24-27, **2007**, P128.
- [21] L. Strekowski, J. Sączewski, J. Klenc, S. Barnes, A. Raszkievicz, A. Blake, E. Raux; *Facile functionalization of pyrimidines by nucleophile addition reactions including 1,4-additions with 4-vinylpyrimidines*. 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Antwerp, September 9-13, **2008**.
- [22] J. Klenc, E. Raux, A. Blake, J. Sączewski, S. Barnes, A. Raszkievicz, L. Strekowski; *Facile functionalization of pyrimidines by nucleophilic addition reactions*. The 60th Southeastern Regional Meeting (SERMACS), Nashville, TN, USA, November 12-15, **2008**.
- [23] J. Zhang, J. Sączewski, E. Wolińska, L. Strekowski; *Facile synthetic entry into rotationally restricted 9-arylacridines*. *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19*, 245–247.
- [23] L. Strekowski, J. Zhang, E. Wolińska, J. Sączewski; *Efficient synthesis and potent biological activities of novel quinolines and acridines*. International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, St. Petersburg, Russia, **2007**, P182.
- [24] L. Strekowski, J. Sączewski, M. Henary; *Three heterocyclic rings fused (6:5:6)*. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Amsterdam, Elsevier **2008**, *12*, 976-1006.

- [25] F. Sączewski, A. Rybczyńska, A. Kornicka, J. Sączewski, D. Ma, M. Maze; *Preparation of 1-[(imidazolidin-2-yl)imino]indazoles as  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists*  
PCT Int. Appl. WO 2008-GB4024, patent nr WO 2009071906, EP 2227464, PL 212581.
- [26] J. Sączewski, A. Rybczyńska; *Nowe pochodne 1-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)metylo)-1H-indazolu oraz 1-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)metylo)-1H-indolu i sposób ich otrzymywania.*  
Polskie zgłoszenie patentowe nr **P.396635**.
- [27] J. Sączewski, A. Hudson, M. Scheinin, A. Rybczyńska, D. Ma, F. Sączewski, S. Laird, J. M. Laurila, K. Boblewski, A. Lehmann, J. Gu, H. Watts; *Synthesis and biological activities of 2-[(heteroaryl)methyl]imidazolines.* *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 108–116.
- [28] B. Modzelewska-Banachiewicz, R. Paprocka, L. Mazur, J. Sączewski, J. Kutkowska, D. K. Stepień, M. Cyrański; *Experimental and theoretical study on the reaction of N3-phenyl-(pyridin-2-yl)carbohydrazonamide with itaconic anhydride.* *J. Mol. Struct.* **2012**, *1022*, 211–219.
- [29] F. Sączewski, A. Kornicka, Z. Brzozowski; *Green Chemistry* **2006**, *8*, 647.
- [30] J. Sączewski, M. Gdaniec; *The structure and theoretical study of 4-dimethylaminopyridinium N-(arylsulfonyl)carbamoylides.* *J. Mol. Struct.* **2009**, *921*, 13–17.
- [31] F. Sączewski, A. Kuchnio, M. Samsel, M. Łobocka, A. Kiedrowska, K. Lisewska, J. Sączewski, M. Gdaniec, P. J. Bednarski; *Synthesis of novel aryl(heteroaryl)sulfonyl ureas of possible biological interest.* *Molecules* **2010**, *15*, 1113–26.
- [32] J. Sączewski; *Hydroxylamine-O-sulfonic acid.*  
*e-EROS, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2013**.
- [33] J. Sączewski; *Pyridinium, 4-(dimethylamino)-1-[[phenylsulfonyl]amino]carbonyl-*, inner salt.  
*e-EROS, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2013**.

#### **4. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt 1) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych**

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

1. **J. Sączewski**, A. Frontera, M. Gdaniec, Z. Brzozowski, F. Sączewski, P. Tabin, D. Quiñonero, P. M. Deyà; *Synthesis, X-ray structure analysis and computational studies of novel bis(thiocarbamoyl) disulfides with non-covalent  $S\cdots N$  and  $S\cdots S$  interactions.* *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *422*, 234–239. (IF = 2,462; KBN/MNiSW = 24). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

2. **J. Sączewski**, Z. Brzozowski, F. Sączewski, P. J. Bednarski, M. Liebeke, M. Gdaniec; *Synthesis and in vitro anti-tumor activity of N-{1-[(3-thioxo-5,6-dihydroimidazo[2,1-c][1,2,4]thiadiazol-7-ylthio)thiocarbonyl]-2-imidazolidene}arylsulfonamides*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3663–3667. (IF = 2,538; KBN/MNiSW = 24). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowanie publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.
3. F. Sączewski, P. Tabin, R. J. Tyacke, A. Maconie, **J. Sączewski**, A. Kornicka, D. J. Nutt, A. L. Hudson; *2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)benzimidazoles as highly selective imidazoline I<sub>2</sub>/adrenergic alpha<sub>2</sub> receptor ligands*. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6679–6685. (IF = 2,624; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków. Mój udział procentowy szacuję na 10%.
4. M. Gdaniec, **J. Sączewski**, F. Sączewski; *2-Amino-4,5-dihydro-1 H -imidazol-3-ium 7,8-dihydroimidazo[1,2- c ][1,3,5]thiadiazine-2,4(6 H )-dithione(1- ) dimethylformamide disolvate*. *Acta Cryst. E* **2007**, *63*, o3329–o3329. (IF = 0,508; KBN/MNiSW = 10). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków. Mój udział procentowy szacuję na 20%.
5. **J. Sączewski**, M. Gdaniec; *The structure and theoretical study of 4-dimethylaminopyridinium N-(arylsulfonyl)carbamoylides*. *J. Mol. Struct.* **2009**, *921*, 13–17. (IF = 1,551; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 90%.
6. **J. Sączewski**, A. Paluchowska, J. Klenc, E. Raux, S. Barnes, S. Sullivan, B. Duszyńska, A.J. Bojarski, L. Strekowski; *Synthesis of 4-substituted 2-(4-methylpiperazino)pyrimidines and quinazoline analogs as serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor ligands*. *J. Heterocyclic. Chem.* **2009**, *46*, 1259–1265. (IF = 1,009; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie części związków i opracowaniu wyników do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.
7. F. Sączewski, A. Kuchnio, M. Samsel, M. Łobocka, A. Kiedrowska, K. Lisewska, **J. Sączewski**, M. Gdaniec, P. J. Bednarski; *Synthesis of novel aryl(heteroaryl)sulfonyl ureas of possible biological interest*. *Molecules* **2010**, *15*, 1113–26. (IF = 1,988; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie części związków i opracowaniu wyników do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.



8. E. Raux, J. Klenc, A. Blake, **J. Sączewski**, L. Strekowski; *Conjugate addition of nucleophiles to the vinyl function of 2-chloro-4-vinylpyrimidine derivatives*. *Molecules* **2010**, *15*, 1973–84. (IF = 1,988; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie części związków i opracowaniu wyników. Mój udział procentowy szacuję na 20%.
9. **J. Sączewski**, A. Hudson, M. Scheinin, A. Rybczynska, D. Ma, F. Sączewski, S. Laird, J. M. Laurila, K. Boblewski, A. Lehmann, J. Gu, H. Watts; *Synthesis and biological activities of 2-[(heteroaryl)methyl]imidazolines*. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 108–116. (IF = 2,921; KBN/MNiSW = 30). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wyborze tematu, syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 35%.
10. B. Modzelewska-Banachiewicz, R. Paprocka, L. Mazur, **J. Sączewski**, J. Kutkowska, D. K. Stępień, M. Cyrański; *Experimental and theoretical study on the reaction of N3-phenyl-(pyridin-2-yl)carbohydrazonamide with itaconic anhydride*. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1022*, 211–219. (IF = 1,634; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.
11. J. Zhang, **J. Sączewski**, E. Wolińska, L. Strekowski; *Facile synthetic entry into rotationally restricted 9-arylacridines*. *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19*, 245–247. (IF = 0,522; KBN/MNiSW = 15). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków i badaniu mechanizmów obserwowanych reakcji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.
12. F. Sączewski, **J. Sączewski**, M. Gdaniec; *Carbon disulfide promoted reactions of 2-chloro-4,5-dihydro-imidazole with some N-nucleophiles*. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1203–1206. (IF = 1,113; KBN/MNiSW = 9). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.
13. F. Sączewski, **J. Sączewski**, M. Gdaniec; *Synthesis, molecular structure, and applications of 2-hydroxylamino-4,5-dihydroimidazolium-O-sulfonate to the synthesis of novel heterocyclic ring systems*. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4791–4796. (IF = 3,297; KBN/MNiSW = 13). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

14. F. Sączewski, A. Hudson, R. Tyacke, D. Nutt, J. Man, P. Tabin, **J. Sączewski**; 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)indazole (indazim) derivatives as selective  $I_2$  imidazoline receptor ligands. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, 20, 201–208. (IF = 2,248; KBN/MNiSW = 11). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 15%.
15. R. J. Tyacke, F. Sączewski, P. Tabin, **J. Sączewski**, D. J. Nutt, A. Hudson; *Initial evaluation of novel selective ligands for imidazoline<sub>2</sub> receptors in rat whole brain.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, 1009, 357–360. (IF = 1,892; KBN/MNiSW = 10). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 15%.
16. **J. Sączewski**, Z. Brzozowski, M. Gdaniec; Synthesis of 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-ones by the domino Michael addition retro-ene reaction of 2-alkoxyiminoimidazolidines and acetylene carboxylates. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5303–5309. (IF = 2,610; KBN/MNiSW = 20). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, badaniach z zastosowaniem modelowania cząsteczkowego, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 70%.
17. **J. Sączewski**, M. Gdaniec, Z. Brzozowski; *Unexpected formation of from benzoyl cyanide. Evidence for sulfonate-assisted rearrangement of benzoyl cyanide into benzoyl isocyanide.* *Pol. J. Chem.* **2005**, 79, 1889–1894. (IF = 0,513; KBN/MNiSW = 15). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie związków, opracowaniu wyników i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt 4 A:

1. J. Sączewski; *Pyridinium, 4-(dimethylamino)-1-[(phenylsulfonyl)amino]carbonyl*-, inner salt. *e-EROS, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell, **2013**. Mój wkład tej pracy polegał na przeszukaniu literatury i napisaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 100%.
2. J. Sączewski; *Hydroxylamine-O-sulfonic acid.* *e-EROS, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell, **2013**. Mój wkład tej pracy polegał na przeszukaniu literatury i napisaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 100%.
3. F. Sączewski, J. Sączewski; *Applications of 2-chloro-4,5-dihydroimidazole in*

*heterocyclic and medicinal chemistry. Trends in Heterocyclic Chemistry* (Research Trends Ltd.) **2003** 9, 19–31. Mój wkład tej pracy polegał na przeszukaniu literatury i opracowaniu graficznym. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

C) Rozdziały w książkach

1. L. Strekowski, **J. Sączewski**, M. Henary; *Three heterocyclic rings fused (6:5:6). Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Amsterdam, Elsevier **2008**, 12, 976-1006. Mój wkład tej pracy polegał na przeszukaniu literatury, napisaniu rozdziału i opracowaniu graficznym. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

D) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

1. Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N N405 375637 *"Analogi marsanidyny – selektywnego liganda receptorów alfa<sub>2</sub>-adrenergicznych. Synteza i aktywność biologiczna N-(imidazolin-2-ylo)azoli"*, zrealizowany w latach 2009-2011, **kierownik projektu**, główny wykonawca.
2. Badania własne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, *"Synteza N-benzylu-N-(imidazolidyn-2-ylo)hydroksyloamin o spodziewanym wpływie na układ krążenia za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych i/lub imidazolinowych"*, zrealizowany w latach 2008 – 2010, **kierownik projektu**, główny wykonawca.
3. Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, program Iventus, *"Nowa klasa znaczników fluorescencyjnych o strukturze soli triazoliniowych. Optymalizacja właściwości biologicznych i optycznych"*, zrealizowany w latach 2013 – 2015, **kierownik projektu**, główny wykonawca.
4. Grant promotorski Ministerstwa Nauki i Informatyzacji nr 2 PO5F 010 26, *"Zastosowanie reakcji elektrofilowego aminowania do syntezy związków heterocyklicznych o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej"*, zrealizowany w latach 2004 – 2005, główny wykonawca.
5. Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N405 005 32/0458 *"Synteza, struktura i aktywność biologiczna nowych pochodnych imidazoliny wpływających na układ krążenia oraz receptory imidazolinowe i alfa<sub>2</sub>-adrenergiczne"*, zrealizowany w latach 2007 - 2009, wykonawca.

E) Współpraca naukowa

1. Prof. dr hab. Maria Gdaniec z Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Zakład Krystalografii – badania krystalograficzne otrzymanych nowych układów heterocyklicznych.
2. Prof. Patrick J. Bednarski z Instytutu Farmacji Uniwersytetu w Greifswaldzie, Niemcy – badania aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych związków.
3. National Cancer Institute, Bethesda, USA - badania aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych związków.
4. Prof. Antonio Frontera z Wydziału Chemii, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, Hiszpania – badania niekwalencyjnych oddziaływań N··S oraz S··S z zastosowaniem zaawansowanych metod modelowania cząsteczkowego DFT.
5. Prof. Alan Hudson z Department of Pharmacology, University of Alberta, Edmonton, Kanada - badania powinowactwa *in vitro* otrzymanych związków do receptorów  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz imidazolinowych I<sub>1</sub> i I<sub>2</sub> z użyciem radioligandów [<sup>3</sup>H]prazosyny, [<sup>3</sup>H]RX821002, [<sup>3</sup>H]klonidyny, oraz [<sup>3</sup>H]2-BFI.
6. Prof. Mervyn Maze z Department of Surgery & Cancer, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania - badania wpływu otrzymanych związków na ośrodkowy układ nerwowy.
7. Prof. Mika Scheinin z Department of Pharmacology, Drug Development and Therapeutics, University of Turku, Finlandia – ocena potencji działania  $\alpha_{2A}$ -agonistycznego i aktywności wewnętrznej badanych związków.
8. Prof. Apolonia Rybczyńska z Zakładu Patofizjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego - badania wpływu *in vivo* badanych związków na średnie ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca szczurów normotensyjnych.
9. Katedra i Zakład Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

F) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1. Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia w 2004 r. – za cykl prac dotyczących badań w dziedzinie syntezy i właściwości biologicznych nowych pochodnych imidazoliny

2. Wyróżnienie PTCH za najlepszą pracę doktorską obronioną na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w 2005 r.
3. Nagroda Rektora III Stopnia za wyróżnioną rozprawę doktorską, 2006 r.
4. Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia w 2006 r. – za cykl 8 publikacji dotyczących syntezy, transformacji i aktywności biologicznej nowych pochodnych imidazolin
5. Zespołowa Nagroda Rektora I stopnia 2008 r. – za cykl prac pt.: „Synteza, badania struktury i właściwości biologiczne potencjalnych leków imidazolinowych”
6. Zespołowa Nagroda Rektora I stopnia 2010 r. – za odkrycie potencjalnych leków kardiologicznych i anestezjologicznych w grupie pochodnych indazolu
7. Zespołowa Nagroda Rektora I stopnia 2012 r. za badania nad syntezą nowych związków heterocyklicznych

G) Międzynarodowe i krajowe zgłoszenia patentowe

1. F. Sączewski, A. Rybczyńska, A. Kornicka, **J. Sączewski**, D. Ma, M. Maze; *Preparation of 1-[(imidazolidin-2-yl)imino]indazoles as  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists* PCT Int. Appl. WO 2008-GB4024, patent nr WO 2009071906, EP 2227464, PL 212581. Mój wkład w powstanie tego zgłoszenia polegał na opracowaniu alternatywnej drogi syntezy tych związków bez konieczności użycia kłopotliwego i toksycznego katalizatora rtęciowego. Mój udział procentowy szacuję na 5%.
2. **J. Sączewski**, A. Rybczyńska; *Nowe pochodne 1-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)metylo)-1H-indazolu oraz 1-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)metylo)-1H-indolu o działaniu hipotensyjnym za pośrednictwem receptorów alfa-1-adrenergicznych.* Polskie zgłoszenie patentowe nr P.396635. Mój wkład w powstanie tego zgłoszenia polegał na syntezie i zaprojektowaniu wszystkich związków. Mój udział procentowy szacuję na 90%.
3. **J. Sączewski**, A. Kędzia; *Nowe izoksazolo[3,4-b]pirydyn-3(1H)-ony i izoksazolo[3,4-b]chinolin-3-(1H)-ony oraz produkty ich reakcji z aminami i formaldehydem, sposób ich wytwarzania oraz zastosowania.* Polskie zgłoszenie patentowe nr P.400851. Mój wkład w powstanie tego zgłoszenia polegał na syntezie i zaprojektowaniu wszystkich związków. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

#### H) Dorobek naukowy

1. Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: 48.785 (489.250 KBN/MNiSW).
2. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 104.
3. Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 6.
4. Łączna liczba publikacji pełnotekstowych wynosi 28 w tym 25 oryginalnych artykułów naukowych (Załącznik Nr 3 –Wykaz dorobku naukowego).
5. Łączna liczba publikacji pełnotekstowych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora wynosi 21 w tym 19 artykułów naukowych (Załącznik Nr 3 –Wykaz dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora) o sumarycznym współczynniku oddziaływania  $IF = 37.112$  (404.000 KBN/MNiSW).
6. Liczba polskich zgłoszeń patentowych 2.
7. Liczba międzynarodowych zgłoszeń patentowych 1.
8. Polskie streszczenie zjazdowe 9.
9. Zagraniczne streszczenie zjazdowe 8.
10. Wygłoszone referaty na krajowych konferencjach tematycznych 4.

#### 5. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

##### A) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1. **J. Sączewski**, P. Tabin, F. Sączewski, R. J. Tyacke, D. J. Nutt, J. Man, A. R. Hudson; Synteza i struktura pochodnych 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)indazolu (INDAZIMU) – nowej klasy selektywnych ligandów receptora imidazolinowego I<sub>2</sub>. XXII Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego AMG, Gdańsk, **2003**, komunikat ustny U5.
2. **J. Sączewski**, P. Tabin, F. Sączewski, R. J. Tyacke, D. J. Nutt, A. R. Hudson; 2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)indazole (*Indazim*) derivatives, a new class of selective imidazoline<sub>2</sub> recetor ligands. Polish-Austrian-German-Hungarian-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Kraków, **2003**, abstrakt 28, komunikat ustny O3.
3. F. Sączewski, E. Kobierska, **J. Sączewski**, J. Petruszewicz, B. Kamińska, M. Gdaniec; *Synteza nowych pochodnych 2-imidazoliny o potencjalnym wpływie na układ krążenia.*

XVIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Poznań, **2001**  
S.13s. W-1.

4. **J. Sączewski**, Z. Brzozowski; *Application of 2-methoxyiminoimidazolidine to the synthesis of imidazoline receptor (IR) ligands*. The Fourth Multidisciplinary Conference on Drug Research (MKNOL), Gdańsk-Sobieszewo, **2004**, abstrakt P-62.
5. **J. Sączewski**, M. Gdaniec; *Synthesis of novel 2-iminoimidazolidine derivatives with potential biological activities* II Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin, 08-10 września **2009**, komunikat ustny.
6. **J. Sączewski**, M. Gdaniec; *Synteza potencjalnych leków na drodze nukleofilowej substytucji przy atomie azotu o hybrydyzacji sp<sup>2</sup>* XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja polska na tle Unii Europejskiej", Gdańsk, 12-15 września **2010** – prezentacja ustna.
7. **J. Sączewski**, M. Gdaniec, A. Hudson; *Synteza pochodnych n-tlenku iminoimidazolidyny, ligandów receptorów alfa-adrenergicznych i imidazolinowych* XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja polska na tle Unii Europejskiej", Gdańsk, 12-15 września **2010**.
8. **J. Sączewski**, M. Gdaniec, P. J. Bednarski, A. Makowska; *Application of a new sulfenium ion-induced 5-endo-trig cyclization to the synthesis of fused thiadiazole derivatives with in vitro anticancer activity* Italian, Austrian, Czech, Greek, Hungarian, Polish, Slovak, Slovenian VII Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Katania, Włochy, **2011**.
9. **J. Sączewski**, M. Gdaniec, P. J. Bednarski, A. Makowska; *Application of a new sulfenium ion-induced 5-endo-trig cyclization to the synthesis of fused thiadiazole derivatives with cytostatic activity* 6<sup>th</sup> Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences - Perspectives for a new decade - Perspektywy na nowe dziesięciolecie - Perspektiven für ein neues Jahrzehnt, Düsseldorf, May 20-21, **2011**.

B) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

1. XXII Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego AMG, Gdańsk, 2003, - udział w obsłudze technicznej konferencji.
2. XXIII Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, Wydział Farmaceutyczny AMG w obszarach badawczych farmacja -

kosmetyki - biotechnologia, Gdańsk, 2009 - udział w obsłudze technicznej konferencji.

C) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

1. Od listopada 2011 pełnię funkcję zastępcy redaktora naczelnego i redaktora z uprawnieniami do decydowania o przyjmowaniu prac do druku (Associate Editor) czasopisma naukowego *Heterocyclic Communications*, ujętego na liście Journal Citation Reports (JCR) – impact factor 0,522, w wydawanego przez oficynę wydawniczą De Gruyter z siedzibą w Berlinie.

D) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

1. Prowadzenie ćwiczeń i seminariów dotyczących syntezy i charakteryzacji środków leczniczych w ramach przedmiotu *Synteza i technologia środków leczniczych*.
2. Prowadzenie ćwiczeń i seminariów w zakresie podstaw biotechnologicznej syntezy i oczyszczania półproduktów oraz leków otrzymywanych tą metodą w ramach przedmiotu *Biotechnologia farmaceutyczna* dla studentów IV roku kierunku farmacja.
3. Opracowanie programu zajęć z podstaw modelowania cząsteczkowego w ramach przedmiotu *Synteza i technologia środków leczniczych* dla studentów IV roku kierunku farmacja oraz szkolenie pracowników Katedry Technologii Chemicznej Środków Leczniczych w zakresie modelowania cząsteczkowego i dydaktyki tego przedmiotu.
4. Opracowanie i wygłaszanie wykładów w ramach zajęć fakultatywnych *Farmacja przemysłowa* oraz *Biotechnologia farmaceutyczna* dla studentów V roku farmacji na temat naturalnych i półsyntetycznych substancji cukrowych wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym oraz nowatorskich nanotechnologicznych rozwiązań w technologii postaci leku.
5. Prowadzenie ćwiczeń i seminariów w ramach przedmiotu *Chemia organiczna* dla studentów II roku farmacji.
6. Zajęcia fakultatywne pt. *Spektroskopowe metody określania struktury związków organicznych*, dotyczące teoretycznych i praktycznych podstaw nowoczesnych technik spektroskopowych IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, NOE, HSQC, HMBC, DEPT, COSY, TOCSY oraz MS dla studentów II roku kierunku farmacja.



E) Opieka naukowa nad studentami

1. Opieka nad wykonaniem 11 prac magisterskich studentów macierzystego Wydziału.
2. Opieka nad studentami undergraduate (dwie osoby, trzy miesiące) oraz graduate (dwie osoby, osiem miesięcy) pracującymi nad wykonaniem swoich prac licencjackich i magisterskich w Department of Chemistry, Georgia State University.

F) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego

1. Jeff Klenc, wrzesień 2006 – kwiecień 2007, *Design and synthesis of novel serotonin receptor ligands*, Department of Chemistry, Georgia State University, opiekun naukowy, opracowanie syntezy 4-winylowych pochodnych 2-chloropirymidyny

G) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

1. Praca magisterska wykonana w ramach programu Erasmus w Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Perugia (6 miesięcy, 2002).
2. Staż podoktorski okresie 2 stycznia 2006 – 31 maja 2007 w Department of Chemistry, Georgia State University, USA. Praca pod kierunkiem profesora Lucjana Strekowskiego nad syntezą pirymidynowych ligandów receptorów serotoninowych oraz poszukiwaniem nowych barwników fluorescencyjnych na zlecenie FBI.
3. Udział *Szkole Zielonej Chemii*, 'Summer School on Green Chemistry' w Wenecji, organizowanej przez Università Ca' Foscari (7 dni, 2004).

H) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

1. Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, recenzent raportu końcowego projektu badawczego w programie Iuventus Plus – I edycja.

1) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych

1. Macromolecular Rapid Communications (IF = 4.596)
2. Tetrahedron (IF = 3.025)
3. Molecules (IF = 2.386)
4. Bioorganic & Medicinal Chemistry (IF = 2.921)
5. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (IF = 2.554)
6. Journal of the Serbian Chemical Society (IF = 0.879)

Jaworska Szcwarska