

European

360^{ORG-CHEM}
CHALLENGE



Książka abstraktów
Book of abstracts

Miejsce wydarzenia

Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Warszawa, 18 grudnia 2025 r.

Redakcja: Jacek Nycz, Jakub Adamek, Sonia Kotowicz

ISBN: 978-83-917305-4-6

Wydanie elektroniczne

Nakład: wersja elektroniczna

Książka abstraktów została opracowana na podstawie
streszczeń dostarczonych przez Autorów.

Za treść merytoryczną poszczególnych streszczeń wyłączną
odpowiedzialność ponoszą ich Autorzy.

© Copyright by Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej, Gliwice 2025

Wszelkie prawa zastrzeżone

ORGANIZATORZY



UNIWERSYTET ŚLĄSKI
WYDZIAŁ NAUK ŚCISŁYCH I TECHNICZNYCH



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk



Politechnika
Śląska

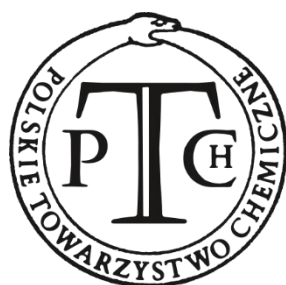


Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny

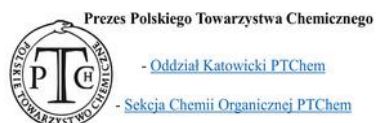
SPONSORZY



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk



PATRONAT HONOROWY



Honorowy Patronat JM Rektora



Jury

- Prof. dr hab. Bartłomiej Furman*** – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Daniel Gryko – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Jacek Młynarski – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Marek Stankevič – Instytut Nauk Chemicznych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin
Prof. dr hab. Józef Drabowicz – Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi/
Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
Prof. dr hab. inż. Beata Kolesińska – Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka
Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht – Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka
Prof. dr hab. Jacek Morzycki – Wydział Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku
Prof. dr hab. Agnieszka Wilczewska – Wydział Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku
Prof. dr hab. inż. Janusz Rachoń – Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska
Dr hab. inż. Sebastian Demkowicz, prof. PG – Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska
Dr hab. inż. Jakub Adamek, prof. PŚ – Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska w Gliwicach
Dr hab. inż. Jacek Nycz, prof. UŚ – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska – Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska
Dr hab. inż. Tomasz Olszewski, prof. PW – Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

KOMITET ORGANIZACYJNY

- Prof. dr hab. Bartłomiej Furman*** – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Dr hab. inż. Jacek Nycz, prof. UŚ – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr hab. inż. Jakub Adamek, prof. PŚ – Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska w Gliwicach
Dr hab. inż. Mateusz Korzec, prof. UŚ – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr Marzena Podgórna, prof. UŚ – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr inż. Ewa Pietrasik, prof. UŚ – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr Ewa Radzikowska-Cieciura – Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, PAN w Łodzi
Dr Sławomir Maślanka – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Dr inż. Sonia Kotowicz – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach

KOMITET NAUKOWY

- Prof. dr hab. Bartłomiej Furman*** – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Daniel Gryko – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Jacek Młynarski – Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Prof. dr hab. Marek Stankevič – Instytut Nauk Chemicznych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin
Prof. dr hab. Józef Drabowicz – Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi/
Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
Prof. dr hab. inż. Beata Kolesińska – Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka
Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht – Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka
Prof. dr hab. Jacek Morzycki – Wydział Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku
Prof. dr hab. Agnieszka Wilczewska – Wydział Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku
Prof. dr hab. inż. Janusz Rachoń – Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska
Dr hab. inż. Sebastian Demkowicz, prof. PG – Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska
Dr hab. inż. Jakub Adamek, prof. PŚ – Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska w Gliwicach
Dr hab. inż. Jacek Nycz, prof. UŚ – Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach
Prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska – Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska
Dr hab. inż. Tomasz Olszewski, prof. PW – Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

Spis treści / Contents

Program spotkania / Meeting program	7
<i>Wykład Inauguracyjny</i>	
In search of perfection - the phenomenon of unnatural amino acids, Prof. Marcin Drąg	8
<i>Sekcja studenci / Section students</i>	9
Optimalizacja syntezy liganda E3 ligazy von Hippel-Lindau sfunkcjonalizowanego za pomocą zróżnicowanych strukturalnie łączników, W. Wolna	9
Drukowana elektronika organiczna – innowacyjny kierunek w rozwoju odnawialnych źródeł energii, M. Krencjasz	10
Analogi cyprofloksacyny z dołączonym fragmentem izotiocyanianu, jako nowa klasa związków o polepszonych właściwościach przeciwbakteryjnych, K. Sobczak	11
Nowe podejście do cyklizacji jonoforów polieterowych, R. Graniczny	12
Pochodne 1,5,9-triazakoronenu z grupami dioksotiadiazolowymi jako nowe układy aktywne redokso, K. Wójcik	13
Alfa-Metoksylovanie – Dwóch Elektrod Zadanie, M. Smolka	14
N-modyfikowane morfolinowe nukleozydy jako narzędzia do otrzymywania P-stereozeźnionych dinukleozydotiofosforanów, A. Szymańska	15
Tiofosforanowe analogi dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD ⁺) jako potencjalne inhibitory PARP, J. Jakubowska	16
<i>Sekcja doktoranci / Section Ph.D. students</i>	17
Celowana degradacja zamiast inhibicji: nowe strategie leków przeciwzapalnych wykorzystujące autofagię, D. Krzysztofik	17
Pochodne kwasów sjałowych jako znaczniki ekspresji sjałilotransferaz w komórkach nowotworowych, J. Iwaszczuk	18
Małe ligandy, wielkie znaczenie – czyli analiza oddziaływań imidzoakrydonu z G-kwadruplexem DNA za pomocą spektroskopii NMR, J. Pakuła	19
Biokompatybilne dendrymery PAMAM G4 ukierunkowane biotyną jako potencjalne nośniki w terapiach onkologicznych, M. Twardowska	20
Symulacja i analiza metabolitów fazy I wybranych leków z grupy racetamów, A. Tomczyk	21
Projektowanie oraz synteza nowych barwników fluorescencyjnych o wysokiej wydajności kwantowej i właściwościach dwufotonowych, A. Piec	22
Regio- & Stereoselective Carbotrifluoromethylthiolation and Carboboration of Alkynes through Organomagnesium Intermediates, P. Shah	23
The Golden Age of Peptides: Are Rab Proteins Next?, D. Rubiak	24
Trifluorometylowane hybrydy pirazolo-triazolowe do inhibicji COX, K. Świątek	25
Zielona synteza alkoksylanów: one-pot hydrosililowanie olefin oraz dehydrogenujące sprzężenie z alkoholem katalizowane kompleksem kobaltu(II) z ligandami salicyloiminowymi, J. Robaszkiewicz	26
Światło, kamera, re-akcja! Nowe horyzonty fotokatalizy, K. Miecznikowska	27
Synteza i analiza kompleksów 5-fluorouracylu i chlorowodoru doksorubicyny z cholesterylową pochodną β-cyklodekstryny, B. Maliszewski	28
Notatki/Notes	29

Program spotkania / Meeting program

Czwartek, 18 września 2025 r.

9⁰⁰ – 10⁰⁰ Rejestracja / Registration, Polska Akademia Nauk, Warszawa

10⁰⁰ – 10²⁰ Rozpoczęcie - Komitet organizacyjny / Organizing committee

10²⁰ – 11⁰⁰ **Prof. dr hab. Marcin Drąg**, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Sekcja studenci / Section students Ph.D. and M.Sc., PL

11⁰⁰ – 11¹⁰ **Weronika Wolna**, Politechnika Łódzka

11¹⁰ – 11²⁰ **Marta Krencjasz**, Politechnika Łódzka

11³⁰ – 11⁴⁰ **Kinga Sobczak**, Politechnika Łódzka

11⁴⁰ – 11⁵⁰ **Robert Graniczny**, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

11⁵⁰ – 12⁰⁰ **Karolina Wójcik**, Uniwersytet Jagielloński

12⁰⁰ – 12¹⁰ **Maciej Smółka**, Politechnika Śląska

12¹⁰ – 12²⁰ **Agata Szymańska**, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk

12²⁰ – 12³⁰ **Justyna Jakubowska**, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk

12³⁰ – 12⁵⁰ Przerwa kawowa / Coffee break

Sekcja doktoranci / Section Ph.D. students, PL / EN

12⁵⁰ – 13⁰⁰ **Dominika Krzysztofik**, Uniwersytet Jagielloński / PL

13⁰⁰ – 13¹⁰ **Jakub Iwaszczuk**, Uniwersytet w Białymstoku / PL

13¹⁰ – 13²⁰ **Julia Pakuła**, Politechnika Gdańska / PL

13²⁰ – 13³⁰ **Magdalena Twardowska**, Politechnika Rzeszowska / PL

13³⁰ – 13⁴⁰ **Aleksandra Tomczyk**, Uniwersytet Wrocławski / PL

13⁴⁰ – 13⁵⁰ **Anna Piec**, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu / PL

13⁵⁰ – 14⁴⁰ Przerwa / Break

14⁴⁰ – 14⁵⁰ **Shah Prachi**, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie / EN

14⁵⁰ – 15⁰⁰ **Dominika Rubiak**, Politechnika Łódzka / EN

15⁰⁰ – 15¹⁰ **Kamil Świątek**, Uniwersytet Łódzki / PL

15¹⁰ – 15²⁰ **Jakub Robaszkiewicz**, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu / PL

15²⁰ – 15³⁰ **Klaudia Miecznikowska**, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie / PL

15³⁰ – 15⁴⁰ **Bartosz Maliszewski**, Uniwersytet w Białymstoku / PL

15⁴⁰ – 16¹⁰ Przerwa / Break

Obrady Komisji / Deliberations of the Committee

16¹⁰ **Ogłoszenie wyników / Award ceremony**

Wykład Inauguracyjny

In search of perfection - the phenomenon of unnatural amino acids

Prof. dr hab. Marcin Drag

Polish Academy of Sciences, Warsaw, Institute of Physical Chemistry, Centre for Chemical Biology

Proteolysis is one of the most fundamental and ancient biochemical reactions, orchestrated by enzymes known as proteases. These enzymes act as molecular gatekeepers: the “good guys” safeguarding cellular homeostasis through processes such as protein quality control, apoptosis, blood coagulation, and signal transduction. Yet, proteases can also become “bad guys,” driving pathological mechanisms underlying cancer, diabetes, coagulopathies, inflammation, infections, and neurodegenerative disorders. Unsurprisingly, they represent a major focus in drug discovery, with an estimated 5 – 10% of all pharmaceutical targets involving proteases.

Despite their importance, studying proteases remains a formidable challenge. Many proteases share overlapping substrate preferences for natural amino acids, as well as similar localization, making it exceedingly difficult to distinguish individual enzyme families using conventional chemical tools. This lack of specificity not only hinders our ability to map proteolytic networks but also obstructs the discovery of selective biomarkers and therapeutics. A striking example is the caspase family of cysteine proteases, whose intricate regulation of apoptosis and other pathways cannot be fully resolved with existing methods.

As more proteases are implicated in human disease, there is an urgent need for next-generation chemical tools capable of monitoring their activity with precision. Activity-based probes (ABPs), which bind only to active enzyme forms, provide a powerful solution. Our group has pioneered the development of ultrasensitive substrates, inhibitors, and ABPs for key protease families using a breakthrough strategy: the Hybrid Combinatorial Substrate Library (HyCoSuL). By incorporating unnatural amino acids into peptide scaffolds, HyCoSuL dramatically expands the landscape of substrate specificity, enabling unprecedented resolution in probing proteolytic activity. Beyond diagnostics, this technology also opens new horizons in rational drug design. For example, protease inhibitors designed with these principles underlie modern antiviral therapies such as Paxlovid, illustrating the transformative potential of HyCoSuL-guided strategies for developing the next generation of precision medicines.

Bibliography:

- [1] **M. Drag, G. S. Salvesen**, Emerging principles in protease-based drug discovery, *Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 2010, 690.
- [2] **P. Kasperkiewicz, M. Poremba, S. J. Snipas, H. Parker, Ch. C. Winterbourn, G. S. Salvesen, M. Drag**, Design of ultrasensitive probes for human neutrophil elastase through hybrid combinatorial substrate library profiling, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 2016, 2518 – 2523.
- [3] **M. Poreba, R. Solberg, W. Rut, N. N. Lunde, P. Kasperkiewicz, S. J. Snipas, M. Mihelic, D. Turk, B. Turk, G. S. Salvesen, M. Drag**, Counter Selection Substrate Library Strategy for Developing Specific Protease Substrates and Probes, *Cell Chem. Bio.* 23, 2016, 1023 – 1035.
- [4] **W. Rut, L. Zhang, P. Kasperkiewicz, M. Poreba, R. Hilgenfeld, M. Drag**, Extended substrate specificity and first potent irreversible inhibitor/activity-based probe design for Zika virus NS2B-NS3 protease, *Antiviral Research*, 139, 2017, 88 – 94.
- [5] **P. Kasperkiewicz, Y. Altman, M. D’Angelo, G. S. Salvesen, M. Drag**, Toolbox of Fluorescent Probes for Parallel Imaging Reveals Uneven Location of Serine Proteases in Neutrophils, *J. Amer. Chem. Soc.* 139, 2017, 10115 – 10125.
- [6] **W. Rut, K. Groborz, L. Zhang, X. Sun, M. Zmudzinski, B. Pawlik, X. Wang, D. Jochmans, J. Neyts, W. Mlynarski, R. Hilgenfeld, M. Drag**, SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging, *Nat. Chem. Bio.* 17, 2021, 222 – 228.
- [7] **W. Rutt, M. Zmudzinski, S. J. Snipas, M. Bekes, T. T. Huang, M. Drag**, Engineered unnatural ubiquitin for optimal detection of deubiquitinating enzymes, *Chem. Sci.* 11, 2020, 6058 – 6069.
- [8] **W. Rut, Z. LV, M. Zmudzinski, S. Patchett, D. Nayak, S. J. Snipas, F. El Oualid, T. T. Huang, M. Bekes, M. Drag, S. K. Olsen**, Activity profiling and crystal structures of inhibitor-bound SARS-CoV-2 papain-like protease: A framework for anti-COVID-19 drug design, *Sci. Adv.* 6, 2020, 1 – 12.

**Optimalizacja syntezy liganda E3 ligazy von Hippel-Lindau sfunkcjonalizowanego
za pomocą zróżnicowanych strukturalnie łączników**

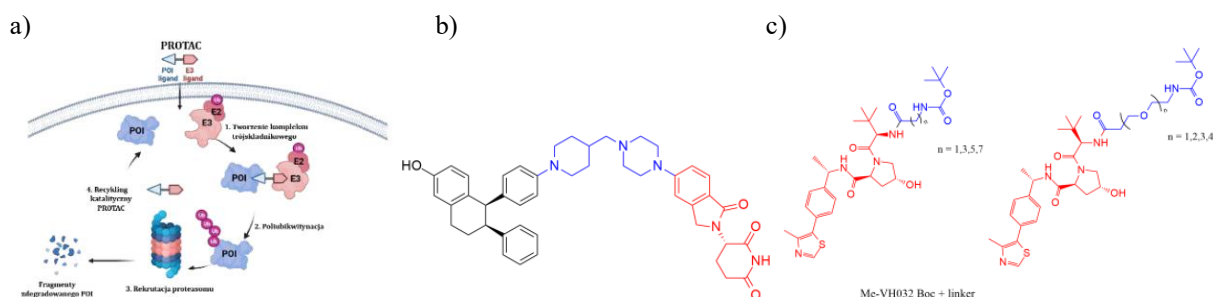
W. Wolna

Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej

Technologia PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) stanowi jedno z najbardziej obiecujących narzędzi współczesnej chemii leków, otwierając drogę do regulacji celów terapeutycznych, uznawanych do tej pory za „undruggable”. Jej działanie opiera się na celowanej degradacji białek docelowych (POI, *protein of interest*) poprzez wykorzystanie systemu ubikwityna-proteasom (UPS). Częsteczki PROTAC łączą dwa białka, ligazę E3 oraz białko stanowiące cel terapeutyczny, inicjując proces poliubikwitynacji POI, co prowadzi do jego, degradacji (Rys. 1a.). Od 2001 roku technologia PROTAC rozwinęła się z koncepcji teoretycznej w jedno z najbardziej obiecujących narzędzi współczesnej chemii leków [1]. Potwierdzeniem skuteczności tej strategii jest szereg trwających obecnie badań klinicznych fazy III. Przełomowym momentem było nadanie przez FDA statusu *Fast Track designation* pierwszemu leкови opartemu na technologii PROTAC - ARV-471 (Rys. 1b.), stosowanemu w leczeniu raka piersi.

Skuteczność cząsteczek PROTAC zależy od 3 elementów: ligandu ligazy E3, łącznika i ligandu kierowanego na białko będące przedmiotem zainteresowania (POI). Ligand E3-ligazy jest odpowiedzialny za ukierunkowanie POI na proces degradacji, co jest inicjowane poliubikwitynacji [2]. Choć wiele cząsteczek PROTAC opiera się na ligandach ligazy CRBN, coraz większe zainteresowanie wzbudza E3 ligaza, w której białko von Hippel-Lindau (VHL) pośredniczy w rekrutowaniu substratów przeznaczonych do ubikwitynacji. Obecnie PROTAC oparty na ligandzie VHL znajduje się w I fazie badań klinicznych. Tak zwane ligandy VHL, w tym VH032, łączą wysokie powinowactwo do kompleksu E3 ligazy z dużą podatnością na modyfikacje. Wprowadzenie grupy metylowej w pozycji benzylovej (*magic methyl effect*) wzmacnia interakcje hydrofobowe z E3 ligazą VHL oraz zwiększa przepuszczalność [3], stąd zainteresowanie zespołu Chemii Biologicznej Politechniki Łódzkiej optymalizacją syntezy takiego liganda i jego połączeń z łącznikiem.

Przeprowadzone przeze mnie badania obejmowały optymalizację syntezy liganda VH032-Boc oraz jego metylowanego analogu (Me-VH032-Boc), a także ich funkcjonalizacji za pomocą łączników o zróżnicowanej długości i polarności. W trakcie badań analizowałam wpływ rodzaju odczynników sprzęgających, sposobu oczyszczania, czasu reakcji oraz procesu aktywacji kwasu na przebieg syntezy. Najlepszy rezultat (78%) uzyskałam stosując PyBOP jako odczynnik sprzęgający, podczas gdy doniesienia literaturowe wskazują na wyższość HATU. Wybrany przeze mnie odczynnik zapewnił wyższą wydajność oraz czystość produktu. Otrzymałam dwa ligandy E3 ligazy VHL, VH032 i Me-VH032, z wydajnościami całkowitymi odpowiednio: 31% i 24%, po 4 etapach syntezy. Ligand Me-VH032 połączyłam z różnorodnymi strukturalnie łącznikami (Rys. 1c.), otrzymując osiem analogów, które zostały użyte do syntezy cząsteczek PROTAC w zespole Katarzyny Błażewskiej.



Rysunek 1. a) Mechanizm działania PROTAC [4], b) struktura ARV-471, c) struktury związków, stanowiące cel pracy.

Bibliografia:

- [1] C. J. Diehl, A. Ciulli, Discovery of small molecule ligands for the von Hippel Lindau (VHL) E3 ligase and their use as inhibitors and PROTAC degraders, *Chem. Soc. Rev.*, 51, 2022, 8216.
- [2] T. Sobierajski, J. Małolepsza, M. Pichlak, E. Gendaszewska-Darmach, K. M. Błażewska, The impact of E3 ligase choice on PROTAC effectiveness in protein kinase degradation, *Drug Discov. Today.*, 29, 2024, 104032.
- [3] M. Pinheiro, S. Franco, C. Fraga, The Magic Methyl and Its Tricks in Drug Discovery and Development, *Pharmaceuticals*, 16, 2023, 1157.
- [4] M. Pichlak, T. Sobierajski, K. M. Błażewska, E. Gendaszewska-Darmach, Targeting reversible post-translational modifications with PROTACs: a focus on enzymes modifying protein lysine and arginine residues, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 38, 2023, 2254012.

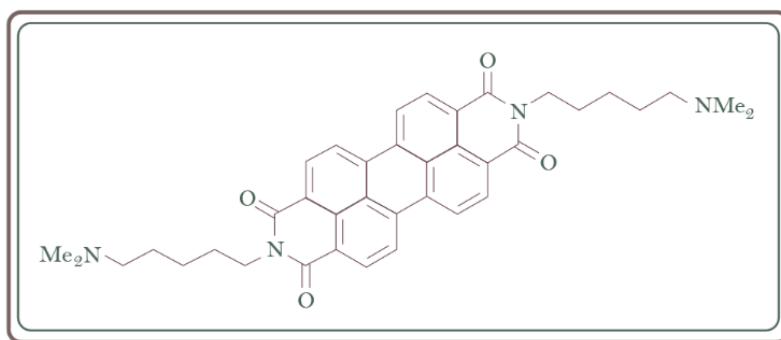
Drukowana elektronika organiczna – innowacyjny kierunek w rozwoju odnawialnych źródeł energii

M. Krencjasz

Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Katedra Fizyki Molekularnej

Chemia organiczna przez dekady postrzegana była przede wszystkim jako dyscyplina ukierunkowana na opracowanie oraz syntezę związków o określonej strukturze i reaktywności. Współcześnie jej rola wykracza poza klasyczne obszary farmacji czy biologii molekularnej, umożliwiając zastosowanie materiałów organicznych w systemach nowoczesnej elektroniki. Organiczne ogniwa fotowoltaiczne (OPV) stanowią przykład implementacji chemii organicznej z poziomu syntezy i charakterystyki strukturalnej w obszar zaawansowanych, optoelektronicznych technologii funkcjonalnych. Ich fundament opiera się na precyzyjnym projektowaniu półprzewodników organicznych, które stanowią zarówno materiały warstw aktywnych, jak i międzywarstw transportowych. Materiały organiczne umożliwiają aplikowanie warstw urządzeń na podłożach elastycznych. Stanowi to innowacyjną wizję, pozwalającą na zastosowanie energii słonecznej w miejscach o ograniczonym dostępie, nieregularnym kształcie lub złożonej geometrii. Połączenie funkcjonalności z ekonomicznym procesem produkcji zapewnia perspektywiczny rozwój technologii w zakresie odnawialnych źródeł energii, poprzez możliwość integracji z różnorodnymi podłożami oraz strukturami architektonicznymi. Obiecującą metodą jest druk atramentowy, umożliwiający aplikację warstw cienkich z użyciem precyzyjnego dozowania oraz możliwością pracy w warunkach niskotemperaturowych. Dotychczasowe prace badawcze nad urządzeniami częściowo drukowanymi, doprowadziły do uzyskania sprawności konwersji mocy (z j. ang. Power conversion efficiency) na poziomie 15 – 16% [1]. Natomiast w pełni drukowane urządzenia, obejmujące wszystkie warstwy funkcjonalne, osiągają wyraźnie niższą wydajność. Dlatego konieczne jest systematyczne poszukiwanie materiałów odpowiednich do poszczególnych warstw OPV oraz udoskonalanie technologii ich nanoszenia. Warstwa transportująca elektrony (ETL) definiowana jest poprzez wysoką przewodność elektronową, dużą ruchliwość nośników ładunku, zdolność do obniżania pracy wyjścia katody oraz wysoką stabilność chemiczną i termiczną. Wśród szerokiej gamy badanych materiałów szczególnie wyróżniają się pochodne perylenodiimidu [2].

W prowadzonych pracach badawczych wykorzystano pochodną PDIN-C5 (Rys. 1.), będącą symetrycznie podstawionym związkiem perylenodiimidu, w którym do pierścieni imidowych przyłączono łańcuchy *N,N*-dimetylo-1-pentanoaminowe. Zawarte w strukturze grupy alkilowe zapewniają odpowiednią rozpuszczalność w alkoholach, natomiast obecność donorowych grup dimetyloaminowych może generować efekt samodomieszkowania, poprawiając przewodność elektronową warstwy. PDIN-C5 reprezentuje grupę materiałów o wysokim potencjale do druku atramentowego jako warstwa ETL. Kluczowym aspektem jest możliwość wykorzystania roztworów alkoholowych jako medium przetwarzania oraz korzystne dopasowanie energetyczne, skutkujące obniżeniem bariery energetycznej na styku z elektrodą. Celem zasadniczym pracy było opracowanie i wytworzenie w pełni funkcjonalnego urządzenia OPV, w którym warstwę ETL naniesiono metodą druku atramentowego.



Rysunek 1. Struktura PDIN-C5.

W efekcie końcowym wytworzono komplet urządzeń organicznych ogniw fotowoltaicznych. Porównując wyniki z próbką referencyjną, gdzie warstwa ETL została naniesiona nieskalowalną, laboratoryjną metodą powlekania obrotowego, uzyskano zbliżone wydajności konwersji mocy (PCE) o wartości 16%. Potwierdza to efektywny transport elektronów oraz odpowiednio uformowaną strukturę morfologiczną warstwy. Wyniki tworzą solidną podstawę do dalszych badań nad całkowicie drukowanymi urządzeniami OPV i ich precyzyjną charakteryzacją.

Bibliografia:

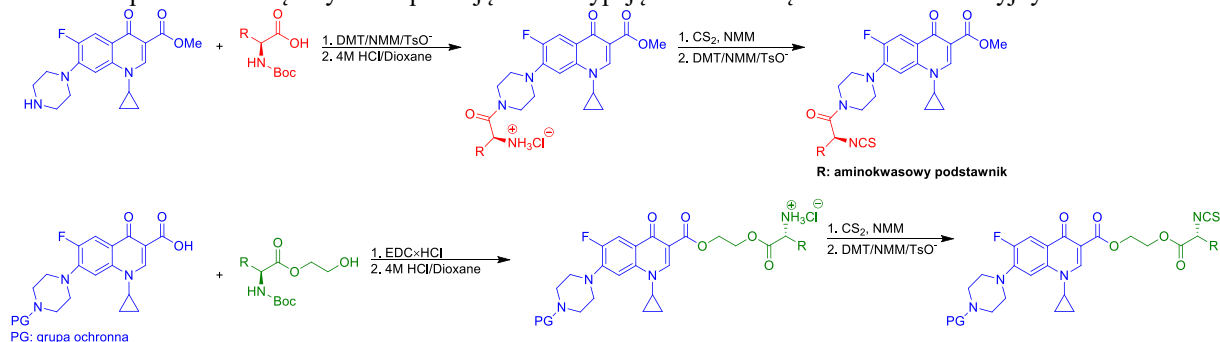
- [1] M. Steinberger, Q. Xie, O. J. J. Ronsin, P. Maisch, K. C. Tam, A. Distler, J. Harting, C. J. Barbec, H.-J. Egelhaaf, Challenges and opportunities in upscaling inkjet-printing of OPV, *Flex. Print. Electron.*, 9, 2024, 043001.
- [2] S. Ali, A. Gupta, M. Shafiei, S. J. Langford, Recent Advances in Perylene Diimide-Based Active Materials in Electrical Mode Gas Sensing, *Chemosensor*, 9, 2021, 1 – 32.

Analogi cyprofloksacyny z dołączonym fragmentem izotiocyanianu, jako nowa klasa związków o polepszonych właściwościach przeciwbakteryjnych

K. Sobczak

Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej

Zakażenia bakteryjne są coraz poważniejszym problemem w obecnym świecie. Niestety, coraz większa liczba antybiotyków, z powodu wzrastającej lekooporności wśród bakterii, charakteryzuje się niską skutecznością. Z tego powodu wciąż poszukiwane są coraz to nowe związki o pożądanych właściwościach przeciwbakteryjnych. Jedną z klas związków, które ze względu na swoje właściwości biologiczne stanowią przedmiot wielu badań naukowych, są izotiocyaniany (ITCs). ITCs to ważna klasa związków biologicznie czynnych, które występują w warzywach krzyżowych (takich jak: brukselka, rzodkiewka, brokuły lub chrzan) i powstają w wyniku reakcji glukozynolanów z mirozynazą [1]. Oprócz właściwości przeciwnowotworowych, ITCs charakteryzują się również właściwościami przeciwbakteryjnymi zarówno w stosunku do szczepów bakterii Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich [2]. Innym związkiem, który jest stosowany w zakażeniach bakteryjnych to cyprofloksacyna. Jest ona syntetycznym antybiotykiem drugiej generacji z grupy fluorochinolonów, który wykazuje działanie przeciwbakteryjne wobec szerokiego spektrum patogenów. Cyprofloksacyna dostępna jest w ponad 100 krajach i jest stosowana w leczeniu około 14 różnych rodzajów zakażeń, głównie związanych z infekcjami dolnych dróg oddechowych i dróg moczowych [3]. Mechanizm działania antybiotyków z grupy fluorochinolonów opiera się na zakłócaniu procesów związanych z replikacją i transkrypcją DNA wewnątrz komórek bakteryjnych.



Celem realizowanego przeze mnie projektu było zsyntetyzowanie nowych, nieopisanych w literaturze analogów cyprofloksacyny, sprzężonych z izotiocyanianami pochodzącymi z naturalnych aminokwasów. Poprzednie badania przeprowadzone w Instytucie Chemii Organicznej wykazały, że izotiocyanianowe pochodne naturalnych aminokwasów wykazują zadowalającą aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów *S. aureus* i *E. coli* [4]. Połączenie tych dwóch klas związków biologicznie czynnych na celu uzyskanie produktów końcowych o polepszonych właściwościach przeciwbakteryjnych.

W pierwszej kolejności podjęłam próby otrzymania analogów cyprofloksacyny modyfikowanych w pierścieniu piperazyny. W tym celu wykonałam sprzężanie estru metylowego cyprofloksacyny oraz *N*-Boc blokowanych aminokwasów z wykorzystaniem triazynowego odczynnika sprzęgającego DMT/NMM/TsO⁻ otrzymując *N*-Boc blokowane koniugaty. Następnie wykonałam deprotekcję grupy ochronnej, a otrzymane chlorowodorki przekształciłam w dwuetapowej syntezie z wykorzystaniem disiarczku węgla w środowisku zasadowym i w obecności triazynowego odczynnika desulfurującego DMT/NMM/TsO⁻, w docelowe izotiocyaniany z wydajnościami od 6% do 36%.

W drugiej kolejności podjęłam próby otrzymania analogów cyprofloksacyny modyfikowanych na grupie karboksylowej. W tym celu blokowaną, na atomie azotu grupą ochronną, cyprofloksacynę sprzęgałam z *N*-Boc blokowanym aminokwasem z dołączonym linkerem z wykorzystaniem chlorowodoru EDC. W dalszej części zostanie przeprowadzona deprotekcja grupy ochronnej Boc, a otrzymane chlorowodorki będą przekształcone w docelowe izotiocyaniany z wykorzystaniem disiarczku węgla i triazynowego odczynnika desulfurującego DMT/NMM/TsO⁻. Wszystkie otrzymane produkty zostaną przebadane w zespole prof. Doroty Kręgiel na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności PŁ pod kątem ich aktywności przeciwbakteryjnej na trzech szczepach bakterii: *S. aureus*, *P. aeruginosa* oraz *E. coli*.

Bibliografia:

- [1] L. Janczewski, Sulforaphane and Its Bifunctional Analogs: Synthesis and Biological Activity, *Molecules*, 27, 2022, 1750.
- [2] L. Romeo, R. Iori, P. Rollin, P. Bramanti, E. Mazzon, Isothiocyanates: An Overview of Their Antimicrobial Activity Against Human Infections, *Molecules*, 23, 2018, 624.
- [3] R. Upadhyay, R. Kumar, M. Jangra, R. Rana, O. S. Nayal, H. Nandanwar, S. K. Maurya, Synthesis of Bioactive Complex Small Molecule–Ciprofloxacin Conjugates and Evaluation of Their Antibacterial Activity, *ACS Comb. Sci.*, 22, 2020, 440 – 445.
- [4] L. Janczewski, D. Kręgiel, B. Kolesińska, Synthesis of Isothiocyanates Using DMT/NMM/TsO⁻ as a New Desulfurization Reagent. *Molecules*, 26, 2021, 2740.

Nowe podejście do cyklizacji jonoforów polieterowych

R. Graniczny, M. Sulik, A. Huczyński

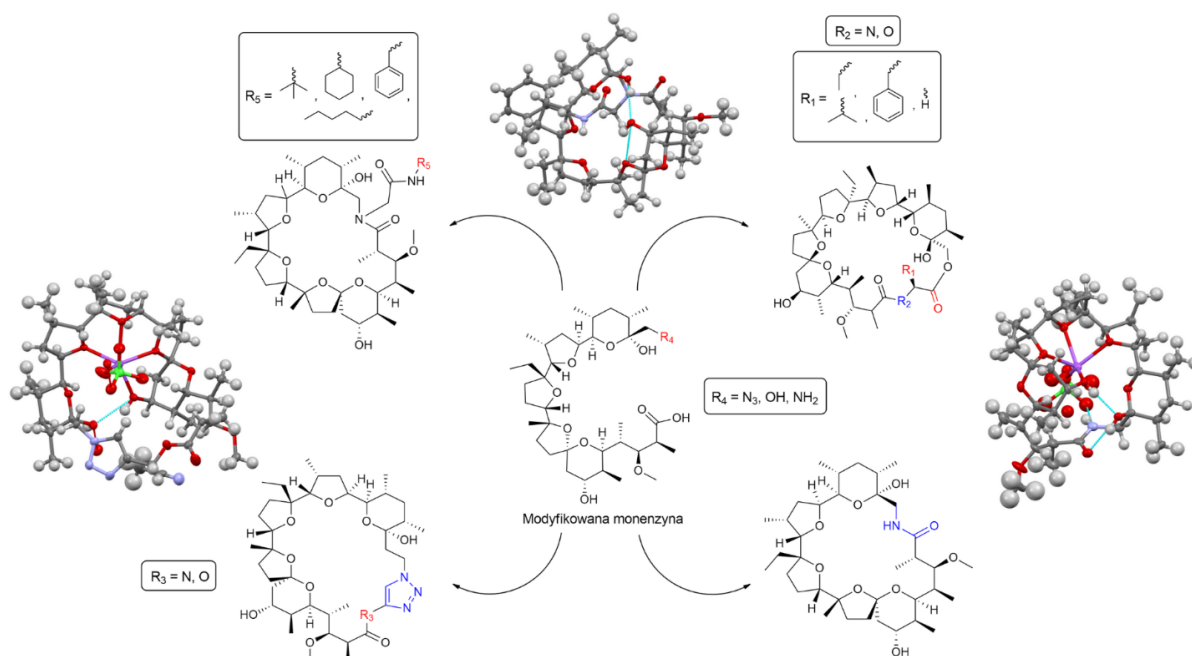
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Zakład Chemii Medycznej

Monenzyna należy do grupy naturalnych jonoforów polieterowych – związków zdolnych do tworzenia kompleksów z kationami metali i ich transportu przez błony biologiczne. Proces ten prowadzi do zaburzenia gradientu jonowego w komórce, co w konsekwencji może inicjować programowaną śmierć komórkową (apoptozę) [1]. Dzięki obecności licznych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, monenzyna przyjmuje charakterystyczną strukturę pseudocykliczną.

Jednym z interesujących, lecz wciąż niewystarczająco zbadanych kierunków modyfikacji monenzyny jest jej cyklizacja, która pozwala na zmianę właściwości przestrzennych cząsteczki, a tym samym wpływa na jej zdolności kompleksotwórcze i aktywność biologiczną. Dotychczas udało nam się scharakteryzować i opublikować cykliczne pochodne monenzyny wykorzystując reakcje typu „click chemistry” oraz laktamizację [2].

Kluczowym elementem umożliwiającym te syntezy było opracowanie efektywnej metody przygotowania prekursorów wyjściowego azydku monenzyny oraz jej pochodnej aminowej [2]. Opracowanie tej procedury stanowiło niezbędny etap, bez którego dalsze przedstawione etapy cyklizacji nie byłyby możliwe.

Dzięki planowanym modyfikacjom strukturalnym, obejmującym zmianę wielkości pierścienia oraz rodzaju wprowadzonych grup funkcyjnych, zamierzamy zbadać zależność pomiędzy strukturą, aktywnością biologiczną a zdolnością kompleksotwórczą nowych pochodnych monenzyny otrzymanych poprzez reakcje Ugi’ego oraz koniugacje i cyklizację z aminokwasami.



Rysunek 1. Rysunek przedstawiający syntezę nowych cyklicznych pochodnych monenzyny oraz niektóre struktury krystalograficzne otrzymanych związków.

Bibliografia:

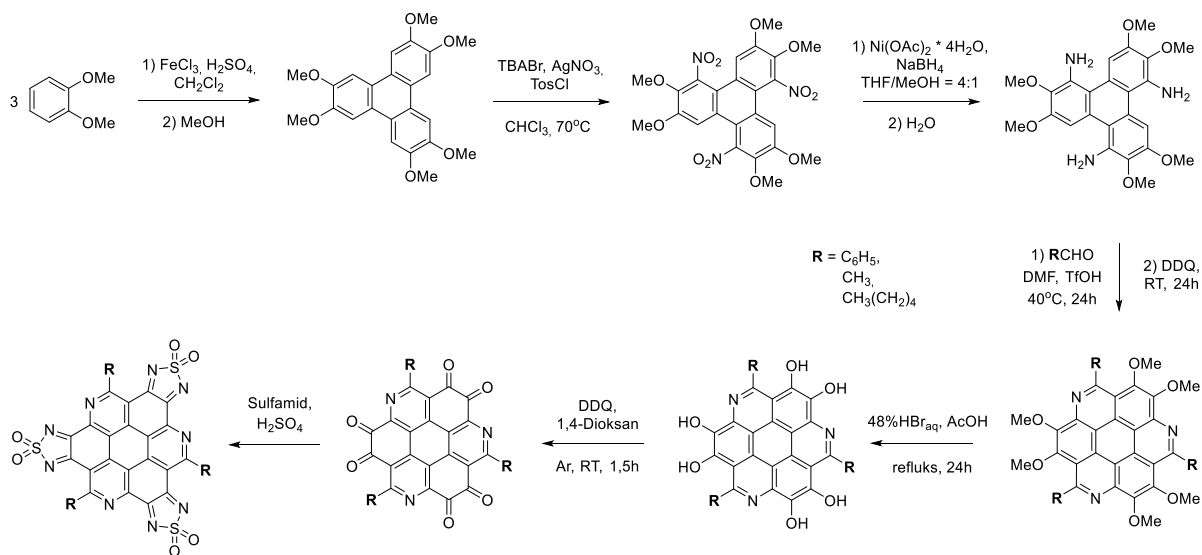
- [1] A. Huczyński, J. Janczak, D. Łowicki, B. Brzezinski, Monensin A acid complexes as a model of electrogenic transport of sodium cation, *Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes*, 1818, 2012, 2108 – 2119.
- [2] M. Sulik, R. Graniczny, J. Janczak, D. Kłopotowska, J. Wietrzyk, A. Huczyński, From Pseudocyclic to Macrocyclic Ionophores: Strategies toward the Synthesis of Cyclic Monensin Derivatives, *J. Org. Chem.*, 90, 2025, 1344 – 1353.

Pochodne 1,5,9-triazakoronenu z grupami dioksotiadiazolowymi jako nowe układy aktywne redokso

K. Wójcik, P. Pakulski, D. Pinkowicz

Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii

Obecnie rozwój nauk materiałowych zmierza w kierunku konstruowania nowych materiałów wielofunkcyjnych zbudowanych z cząsteczek cechujących się trwałością fizykochemiczną oraz łatwością w manipulacji parametrami układu. Heterocykliczne związki organiczne, zawierające heteroatomy takie jak azot czy siarka, są powszechnie badane z uwagi na ich różnorodne ciekawe właściwości. Interesującą grupą związków są 1,2,5-tiadiazol-1,1-dioksydy (dioksotiadazole) zważywszy na ich elektrochemiczny, luminescencyjny oraz magnetyczny charakter, idący w parze z chemiczną i fizyczną stabilnością [1]. Aby rozwijać ich właściwości, zaproponowane zostały nowe pochodne dioksotiadiazoli oparte na wielofunkcyjnym szkielecie 1,5,9-triazakoronenu (TAC) z uwagi na jego silną fluorescencję, dobrą rozpuszczalność w popularnych rozpuszczalnikach organicznych, stabilność termiczną oraz świetną delokalizację elektronów [2,3]. Tak powstałe redokso aktywne związki chemiczne, mogą znaleźć zastosowanie w panelach słonecznych, organicznych tranzystorach polowych (OFETs) czy organicznych diodach elektroluminescencyjnych (OLEDs) [4]. Dodatkowo obecność ubogich w elektrony pierścieni pirydyny, czyni je obiecującymi kandydatami do półprzewodników typu n [5]. W tym celu przeprowadzono szereg syntez, w wyniku, których otrzymano różne pochodne 1,5,9-triazakoronenu. Obecnie trwają prace nad uzyskaniem i scharakteryzowaniem 1,5,9-triazakoronenu zawierających wiele jednostek dioksotiadiazolu.



Rysunek 1. Ścieżka reakcji prowadząca do otrzymania związków zawierających jednostki dioksotiadiazoli dekorujące rdzeń 1,5,9-triazakoronenu.

Bibliografia:

- [1] P. Pakulski, M. Magott, Sz. Chorazy, M. Sarowicz, M. Srebro-Hooper, D. Tabor, Ł. Łapok, D. Szczepanik, S. Demir, D. Pinkowicz, A multifunctional pseudo-[6]oxocarbon molecule innate to six accessible oxidation states, *Chem*, 10, 2024, 971 – 997.
- [2] M. Takase, T. Narita, W. Fujita, M. S. Asano, T. Nishinaga, H. Benten, K. Yoza, K. Mullen, Pyrrole-fused azacoronene family: The influence of replacement with dialkoxybenzenes on the optical and electronic properties in neutral and oxidized states, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 2013, 8031 – 8040.
- [3] Y. Zhao, Q. Zhang, K. Chen, H. Gao, H. Qi, X. Shi, Y. Han, J. Wei, Ch. Zhang, Triphenothiazinyl triazacoronenes: Donor-acceptor molecular graphene exhibiting multiple fluorescence and electrogenerated chemiluminescence emissions, *J. Mater. Chem. C*, 5, 2017, 4293 – 4301.
- [4] B. Liu, D. Shi, Y. Yang, D. Liu, M. Li, e. Liu, X. Wang, Q. Zhnag, M. Yang, J. Li, X. Shi, W. Wang, J. Wei, Triazacoronene Derivatives with Three peri-Benzopyrano Extensions: Synthesis, Structure, and Properties, *J. Mater. Chem. C*, 7, 2018, 4293 – 4301.
- [5] J. Wei, B. Han, Q. Guo, X. Shi, W. Wang, N. Wei, 1,5,9-Triazacoronenes: A family of polycyclic heteroarenes synthesized by a threefold pictet-spengler reaction, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 49, 2010, 8209 – 8213.

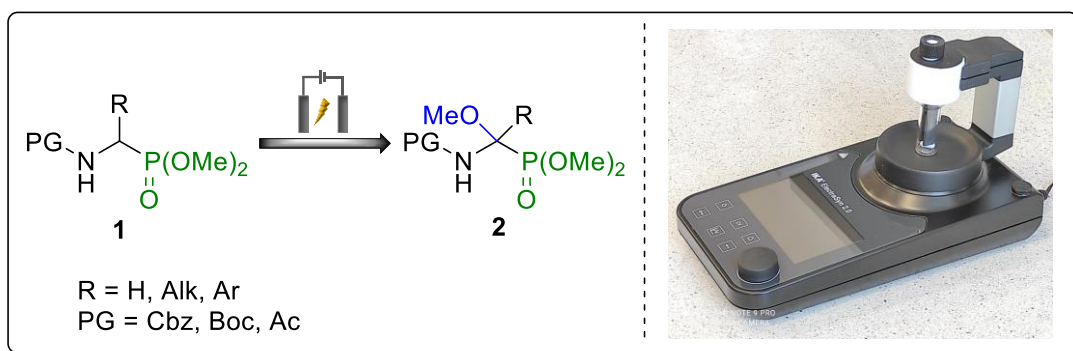
Alfa-Metoksylowanie – Dwóch Elektrod Zadanie

M. Smółka, Agnieszka Październiak-Holewa

Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii

Elektrosynteza organiczna jest ważnym kierunkiem rozwoju nowoczesnej syntezy organicznej, który łączy elektrochemię z chemią organiczną. Metoda ta polega na wykorzystaniu energii elektrycznej do inicjowania lub kontrolowania reakcji chemicznych, co otwiera szerokie możliwości w zakresie projektowania reakcji o wysokiej selektywności i wydajności. Procesy elektrochemiczne często pozwalają na prowadzenie różnego typu reakcji w łagodnych warunkach oraz prostych układach, co może korzystnie wpływać na opłacalność oraz przystępność danej syntezy [1,2]. Ważnym aspektem syntezy elektrochemicznej jest możliwość sterowania przebiegiem reakcji poprzez dobór parametrów, takich jak: natężenie prądu, skład elektrolitu, obecność mediatora czy ilość wprowadzanego ładunku. Na wydajność oraz selektywność procesów elektrochemicznych wpływ ma także zastosowanie odpowiednich elektrod [3].

Celem realizowanej pracy magisterskiej jest opracowanie metody syntezy α -metoksyowych pochodnych **2** z *N*-zabezpieczonych estrów kwasów α -aminoalkanofosfonowych **1** przy użyciu komercyjnie dostępnego zestawu ElectraSyn 2.0 firmy IKA (Schemat 1).



Schemat 1. Synteza α -metoksyowych pochodnych **2** z *N*-zabezpieczonych estrów kwasów α -aminoalkanofosfonowych **1** oraz zestaw ElectraSyn 2.0 firmy IKA.

Elektrochemiczna droga syntezy związków **2** (Schemat 1) w porównaniu do opisanej w literaturze klasycznej syntezy organicznej [4] charakteryzuje się znacznie krótszym czasem prowadzenia procesu, lepszą wydajnością oraz łagodnymi warunkami. Jednak największym udogodnieniem jest możliwość wykorzystania komercyjnie dostępnego zestawu ElectraSyn 2.0 firmy IKA. To kompaktowe i modułowe urządzenie eliminuje konieczność budowy odpowiednich elektrolizerów, ułatwia skalowanie metody, a także umożliwia dostęp do elektrod wykonanych z różnych materiałów, różnorodnie rozwiniętej powierzchni i kształcie. Wstępne wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły dobrać warunki prowadzenia reakcji i stanowią podstawę przygotowanego zgłoszenia patentowego.

Bibliografia:

- [1] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, A Survival Guide for the "Electro-Curious", *Acc. Chem. Res.*, 53, 2020, 72 – 83.
- [2] M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance, *Chem Rev.*, 117, 2017, 13230 – 13319.
- [3] J. B. Sperry, D. L. Wright, The Application of Cathodic Reductions and Anodic Oxidations in the Synthesis of Complex Molecules, *Chem. Soc. Rev.*, 35, 2006, 605.
- [4] A. Kuźnik, D. Kozicka, W. Hawranek, K. Socha, K. Erfurt, One-Pot and Catalyst-Free Transformation of *N*-Protected 1-Amino-1-Ethoxyalkylphosphonates into Bisphosphonic Analogs of Protein and Non-Protein α -Amino Acids, *Molecules*, 27, 2022, 3571.

***N*-modyfikowane morfolinowe nukleozydy jako narzędzia do otrzymywania *P*-stereozydefiniowanych dinukleozydotiofosforanów**

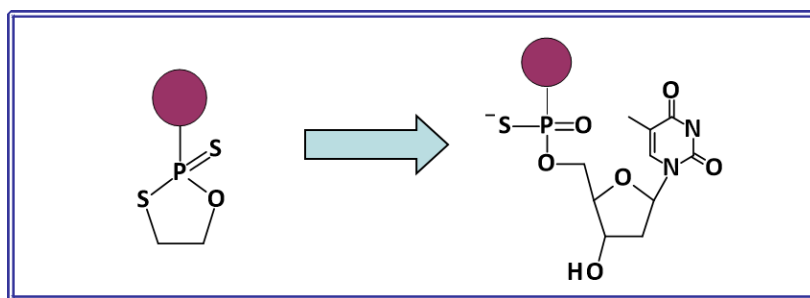
A. Szymańska, K. Jastrzębska

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, Dział Chemii Bioorganicznej

Modyfikowane kwasy nukleinowe odgrywają kluczową rolę we współczesnej chemii i medycynie. Dzięki odpowiednio zaprojektowanym zmianom strukturalnym uzyskuje się cząsteczki o zwiększonej stabilności biologicznej, lepszej biodostępności i wysokiej selektywności działania. Takie analogi znajdują zastosowanie jako sondy diagnostyczne, inhibitory RNA, a także jako kandydaci na leki wykorzystywane m.in. w terapii genowej, immunoterapii nowotworów i leczeniu chorób genetycznych. Dla chemików stanowią również atrakcyjny obszar badań ze względu na wyzwania syntetyczne i możliwość badania wpływu stereochemii na właściwości biologiczne. W tym nurcie mieści się prezentowany projekt, którego celem jest przedstawienie ***P*-stereozydefiniowanych tiofosforanowych analogów morfolinowych kwasów nukleinowych**, w których naturalna reszta deoksyrybozy została zastąpiona sześcioczłonowym pierścieniem *N*-modyfikowanej morfoliny [1, 2].

Projekt obejmuje syntezę oksatiafosforanowych monomerów morfolinowych (*Schemat 1*), ich rozdział na *P*-diastereoizomery, próby krystalizacji w celu określenia konfiguracji absolutnej atomu fosforu, a także syntezę morfolinowych dinukleozydotiofosforanów. Przeprowadzono również badania stabilności uzyskanych związków wobec degradacji enzymatycznej, co ma kluczowe znaczenie dla ich potencjalnych zastosowań biologicznych [3], [4]. Wyniki badań dostarczą nowych informacji na temat wpływu stereochemii na właściwości chemiczne i biologiczne analogów nukleozydowych.

Praca realizowana jest w ramach projektu badawczego SONATA, prowadzonego w Dziale Chemii Bioorganicznej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk.



Schemat 1. Ogólny schemat syntezy dinukleozydotiofosforanu.

Podziękowania: Badania finansowane przez NCN, 2021/43/D/ST4/02433.

Bibliografia:

- [1] Y.V. Tarasenko, T.V. Abramova, V.I. Mamatuk, V.N. Silnikov, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 35, 2016, 32-42.
- [2] a) H. Langner, K. Jastrzebska, M. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 2020, 16240–16253; b) G. Dumbović, U. Braunschweig, H. Langner, M. Smallegan, J. Biayna, E.P. Hass, K. Jastrzebska, B. Blencowe, T.R. Cech, M.H. Caruthers, J.L. Rinn, *Nature Comm.*, 12, 2021, 3308, 1-19
- [3] K. Jastrzębska, A. Szymańska, T. Pawlak, R. Dolot, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 23, 2025, 8755 – 8763.
- [4] Zgłoszenie patentowe, PL Patent: PL452641, WIPO ST 10/C PL452641]; 9-7-2025, K. Jastrzębska, A. Szymańska, A. Chworoś, Oksatiafosforanowe pochodne *N*-aminomorfolinowych nukleozydów oraz *P*-stereozydefiniowane tiofosforanowe analogi *N*-aminomorfolinowych kwasów nukleinowych, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie.

Tiofosforanowe analogi dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺) jako potencjalne inhibitory PARP

J. Jakubowska, K. Jastrzębska

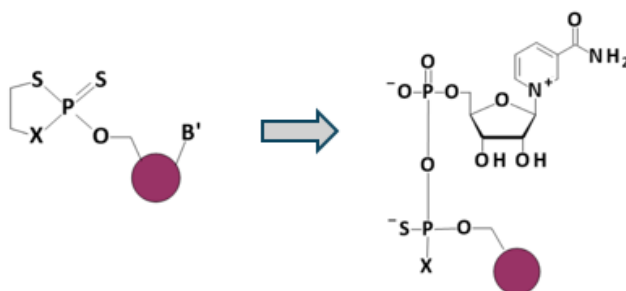
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, Dział Chemii Bioorganicznej

Nowotwory rozwijają się na skutek nagromadzenia mutacji, często będących konsekwencją **uszkodzeń DNA**. Komórki dysponują mechanizmami naprawy tych uszkodzeń, w których kluczową rolę odgrywają **enzymy PARP**. Rozpoznają one pęknięcia jednoniciowe DNA i inicjują ich szybką naprawę. W komórkach nowotworowych z defektami szlaków naprawczych, np. przy mutacjach w genach BRCA1/2, zahamowanie aktywności PARP prowadzi do dalszego gromadzenia uszkodzeń i w efekcie do śmierci takich komórek. W związku z tym **inhibitory PARP** stały się ważnymi lekami stosowanymi w terapii celowanej nowotworów, czego przykładem jest wprowadzenie do praktyki klinicznej olaparybu, rukaparybu, niraparybu oraz talazoparybu [1].

Ze względu na wysoką skuteczność tych związków, inhibitory PARP uznawane są za jeden z najbardziej obiecujących kierunków projektowania nowych chemioterapeutyków. W odpowiedzi na rosnące zapotrzebowanie na bardziej selektywne i efektywne cząsteczki, niniejsza praca poświęcona została syntezie i charakterystyce nowych prekursorów do otrzymania tiofosforanowych analogów NAD⁺. Stanowią one punkt wyjścia do poszerzenia biblioteki strukturalnie zmodyfikowanych inhibitorów PARP oraz do oceny ich właściwości biologicznych.

Celem moich badań jest synteza tiofosforanowych analogów dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺). W niniejszym komunikacie przedstawiam syntezę nukleozydów DNA, RNA oraz morfolinowej [2] pochodnej adenozy, a następnie przekształcenie ich w monomery oksatia- i ditiafosforanowe, które zostaną wykorzystane do otrzymania odpowiednich dinukleotydów (*Rysunek 1*). Ponadto część uzyskanych związków została już wykorzystana w równolegle prowadzonym projekcie, w którym przekształcono je w odpowiednie tiofosforany i przebadano na keratynocytach skóry ludzkiej linii HaCaT (ang. *Human Skin Keratinocytes*) pod kątem cytotoksyczności. Badania te potwierdziły ich niską toksyczność oraz bezpieczeństwo stosowania. Dotychczasowe wyniki zostały częściowo opublikowane w *New Journal of Chemistry* [3].

W dalszym etapie planowana jest wstępna ocena potencjału biologicznego otrzymanych analogów NAD⁺ jako inhibitorów PARP. Praca realizowana jest w ramach projektu badawczego SONATA, prowadzonego w Dziale Chemii Bioorganicznej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk.



Rysunek 2. Schemat syntezy tiofosforanowych analogów NAD⁺.

Podziękowania: Badania finansowane przez NCN, 2021/43/D/ST4/02433.

Bibliografia:

- [1] Y.R. Bai, W.G. Yang, R. Jia, J.S. Sun, D.D. Shen, H.M. Liu, S. Yuan, *Med. Res. Rev.* 45, 1, 2025, 214-273.
- [2] H. Langner, K. Jastrzębska, M. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.* 142, 2020, 16240-16253.
- [3] K. Jastrzębska, J. Jakubowska, A. Szymańska, W. Stępiak, R. Pawłowska, A. Chworos, *New Journal of Chemistry*, 49, 2025, 16481-16484.

Celowana degradacja zamiast inhibicji: nowe strategie leków przeciwzapalnych wykorzystujące autofagię

D. Krzysztofik^{1,2}, K. Szafrńska^{1,2}, B. Wojdyła^{1,2}, M. Marcinkowska¹

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Farmaceutycznej

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

Inflamasom NLRP3 jest kluczowym elementem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, odpowiedzialnym za aktywację i uwalnianie cytokin prozapalnych – interleukiny (IL)-1 β oraz IL-18. Jego nadmierna aktywacja została udokumentowana w patogenie wielu chorób przewlekłych o podłożu zapalnym, takich jak astma, reumatoidalne zapalenie stawów czy miażdżyca. Pomimo intensywnych badań, opracowanie skutecznych i selektywnych inhibitorów inflamasomu NLRP3 pozostaje wyzwaniem [1]. Trudności wynikają zarówno ze złożonej budowy białka NLRP3, obejmującej trzy funkcjonalnie odrębne domeny, jak i z ograniczeń klasycznych strategii farmakologicznych opartych na inhibicji [1,2].

W odpowiedzi na te ograniczenia, celem pracy doktorskiej jest opracowanie nowych związków modulujących aktywność inflamasomu NLRP3 - innowacyjnych degraderów wykorzystujących mechanizmy celowanej degradacji białek (Targeted Protein Degradation, TPD). Strategia TPD pozwala na selektywne eliminowanie białek docelowych poprzez rekrutację naturalnych mechanizmów degradacyjnych komórki, co zapewnia szereg korzyści w porównaniu z klasyczną inhibicją, takich jak całkowite zniesienie funkcji białka czy ograniczenie ryzyka lekooporności [2,3]. Zaprojektowane degradery działają w oparciu o technologię AUTOTAC, wykorzystując szlak autofagiczno-lizosomalny do selektywnego usuwania patologicznych form białka NLRP3 [4].

Bibliografia:

[1] Q. Ma, Pharmacological Inhibition of the NLRP₃ Inflammasome: Structure, Molecular Activation, and Inhibitor-NLRP₃ Interaction, *Pharmacol Rev.*, 75, 2023, 487 – 520.

[2] Y. Ding, Y. Fei, B. Lu, Emerging New Concepts of Degradation Technologies, *Trends Pharmacol Sci.*, 41, 2020; 464 – 474.

[3] A. C. Lai, C. M. Crews, Induced protein degradation: an emerging drug discovery paradigm, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 16, 2017, 101 – 114.

[4] Ch. H. Ji, H. Y. Kim, M. J. Lee, A. J. Heo, D. Y. Park, S. Lim, S. Shin, S. Ganipiseti, W. S. Yang, Ch. A. Jung, K. Y. Kim, E. H. Jeong, S. H. Park, S. B. Kim, S. J. Lee, J. E. Na, J. I. Kang, H. M. Chi, H. T. Kim, Y. K. Kim, B. Y. Kim, Y. T. Kwon, The AUTOTAC chemical biology platform for targeted protein degradation via the autophagy-lysosome system, *Nat. Commun.*, 13, 2022, 904.

Pochodne kwasów sjałowych jako znaczniki ekspresji sjałilotransferaz w komórkach nowotworowych

J. Iwaszczuk, A. Baj, P. Wałejko

Uniwersytet w Białymstoku, Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej

Kwasy sjałowe (ang. *sialic acids*, SA) to rodzina dziewięciowęglowych monosacharydów będących pochodnymi kwasu neuraminowego (Neu, Rys. 1.). Charakteryzują się obecnością grupy karboksylowej w pozycji C-2 oraz grupy aminowej w C-5. SA występują w terminalnych częściach glikokoniuatów nadając błonom komórkowym ujemny ładunek. Pełnią istotną rolę w modulacji procesów biologicznych, w tym modulacji odpowiedzi immunologicznej – SA chronią komórki gospodarza przed rozpoznaniem przez układ odpornościowy [1,2]. Z całej grupy SA najlepiej poznany jest kwas *N*-acetylneuraminowy (Neu5Ac, Rys. 1.), którego znaczną nadekspresję zaobserwowano w szeregu nowotworów człowieka. Nadmierna sjałilacja nie jest jedynie biernym skutkiem transformacji nowotworowej, ale realną przyczyną przyspieszania metastazy i ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru systemu immunologicznego. Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za ten stan jest nadekspresja sjałilotransferaz (ST) – enzymów katalizujących powstawanie wiązań α -glikozydowych między SA i resztami cukrowymi glikokoniuatów [3 – 5].

Wstępne wyniki badań przeprowadzonych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku (UMB), z wykorzystaniem komórek glejaka pozyskiwanych od osób chorych, wykazały, że:

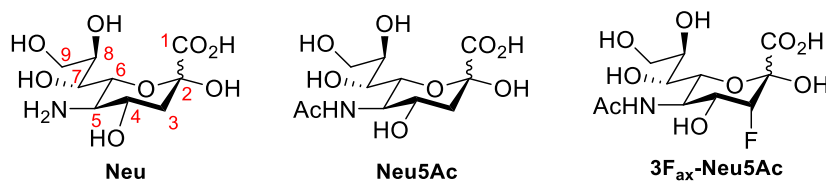
- * nowotwory tego typu są odporne na działanie uznanych leków przeciwnowotworowych;
- * nadekspresję ST mogą hamować niskocząsteczkowe inhibitory ST oparte na strukturze Neu5Ac.

Z uwagi na powyższe rozpoczęliśmy współpracę pomiędzy Uniwersytetem w Białymstoku a UMB, w celu opracowania koniuatów umożliwiających śledzenie aktywności ST w warunkach biologicznych.

Celem głównym prowadzonych badań jest analiza aktywności ST w komórkach glejaka oraz możliwości jej hamowania z wykorzystaniem niskocząsteczkowych pochodnych Neu5Ac. Celem dalekosiężnym badań jest opracowanie terapii podnoszącej efektywność działania uznanych leków przeciwnowotworowych przy inhibicji ST. W tym celu koniecznym jest zsyntezowanie odpowiednich inhibitorów ST np. 3- F_{ax} -Neu5Ac (Rys. 1.) oraz zbadanie ich wpływu na aktywność ST w komórkach glejaka. Zadanie to jest realizowane dwutorowo.

W pierwszym podejściu pochodne Neu5Ac, o potencjalnym działaniu inhibicyjnym, są łączone z odpowiednimi fluoroforami (np.: fluoresceiną) w warunkach reakcji cykloaddycji azydków z alkinami (CuAAC). Uzyskane koniuaty mają posłużyć wizualizacji nadekspresji ST w liniach komórkowych glejaka. Wstępne wyniki badań wykazały, że addukty fluoresceiny z Neu5Ac połączone w pozycji C-9 ugrupowaniem triazolowym, są dobrze wchłaniane przez komórki glejaka.

W drugim podejściu planowana jest synteza szeregu niskocząsteczkowych inhibitorów ST, posiadających w swojej strukturze wysięgnik azydkowy lub alkinowy. Dane literaturowe wskazują, że tego typu pochodne Neu5Ac modyfikowane w pozycji C-5 lub C-9 są akceptowane przez system enzymatyczny odpowiedzialny za wbudowywanie SA do glikokaliksu [6]. W związku z tym przewiduje się wyższą wchłanialność tych związków do komórek glejaka w porównaniu do wcześniej zsyntezowanych hybryd. Po inkubacji w komórkach nowotworowych miejsca nagromadzenia tzw. nienaturalnych form Neu5Ac lub niskocząsteczkowych inhibitorów ST będą wizualizowane +6 metodami fluorymetrycznymi po wcześniejszym przeprowadzeniu reakcji CuAAC. Jako znaczniki fluorescencyjne zostaną wykorzystane odpowiednio pochodne fluoresceiny lub BODIPY zawierające grupy $-N_3$ lub $-C\equiv CH$. Należy podkreślić, że wstępne wyniki eksperymentalne, uzyskane z wykorzystaniem 3- F_{ax} -Neu5Ac oraz koniuatu Neu5Ac z fluoresceiną, wskazują na dużą zasadność prowadzonych badań.



Rysunek 1. Struktura kwasu neuraminowego (Neu) i jego pochodnych.

Bibliografia:

- [1] J. Iwaszczuk, A. Baj, P. Wałejko, Sialic acids – structure and properties, *Prospect. Pharm. Sci.*, 22, 2024, 31 – 38.
- [2] R. Schauer, J. P. Kamerling, Exploration of the Sialic Acid World, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 75, 2018, 4 – 16.
- [3] R. Szabo, D. Skropeta, Advancement of Sialyltransferase Inhibitors: Therapeutic Challenges and Opportunities, *Med. Res. Rev.*, 37, 2017, 219 – 270.
- [4] P. Bose, M. K. Jaiswal, S. K. Singh, R. K. Singh, V. K. Tiwari, Growing impact of sialic acid-containing glycans in future drug discovery, *Carbohydr. Res.*, 527, 2023, 108804.
- [5] A. Doostkam, L. Malekmakan, A. Hosseinpour, S. Janfeshan, J. Roozbeh, F. Masjedi, Sialic acid: an attractive biomarker with promising biomedical applications, *Asian Biomed.*, 16, 2022, 153 – 167.
- [6] S. J. Moons, E. Rossing, M. A. C. H. Janssen, T. Heise, C. Büll, G. J. Adema, T. J. Boltje, Structure – Activity Relationship of Metabolic Sialic Acid Inhibitors and Labeling Reagents, *ACS Chem. Biol.*, 17, 2022, 590 – 597.

Małe ligandy, wielkie znaczenie – czyli analiza oddziaływań imidazoakrydonu z G-kwadrupleksem DNA za pomocą spektroskopii NMR

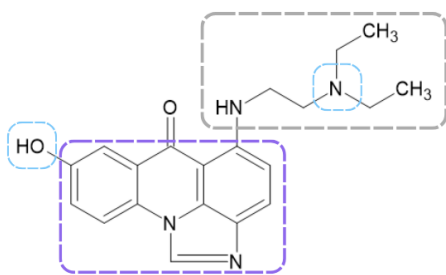
J. Pakuła, T. Laskowski

Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Technologii Leków i Biochemii

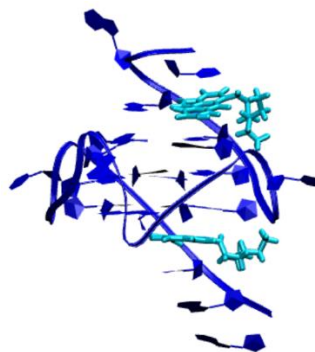
Jednym z kluczowych czynników rozwoju nowotworów jest nadekspresja genów kodujących białka regulujące wzrost i proliferację komórek. Stabilizacja struktur G-kwadrupleksów w regionach promotorowych tych genów prowadzi do ich wyciszenia, co skutkuje zahamowaniem wzrostu i ograniczeniem rozwoju guzów [1].

Określenie oddziaływań pomiędzy G-kwadrupleksem DNA, a pochodną akrydyny [2] było kluczowe dla scharakteryzowania struktury niekowalencyjnego kompleksu i zdefiniowania jego stereochemii. Eksperymenty 2D NMR pozwoliły na uzyskanie dowodów strukturalnych na poziomie atomowym, a analiza interakcji umożliwiła wskazanie elementów struktury imidazoakrydonu (Rys. 1.) istotnych dla stabilizacji G-kwadrupleksu o sekwencji Pu22. Ponadto, eksperymenty 1D NMR wykazały wzrost stabilności temperaturowej powstałego kompleksu względem nieskompleksowanego DNA. Sprzężenia dipolowe pomiędzy protonami liganda i DNA, widoczne na widmie NOESY, wykorzystano jako więzy odległościowe w symulacjach dynamiki molekularnej w celu wizualizacji struktury kompleksu (Rys. 2.) [3].

Uzyskane wyniki stanowią podstawę dla projektowania nowych pochodnych akrydyny o zwiększonej selektywności – zdolnych do stabilizacji struktur G-kwadrupleksów, jednak niebędących interakalatorami do podwójnej helisy DNA.



Rysunek 1. Struktura imidazoakrydonu C-1311.



Rysunek 2. Struktura kompleksu Pu22/C-1311.

Bibliografia:

- [1] L. Chen, J. Dickerhoff, S. Sakai, D. Yang, DNA G-Quadruplex in Human Telomeres and Oncogene Promoters: Structures, Functions, and Small Molecule Targeting, *Acc. Chem. Res.*, 55, 2022, 2628 – 2646.
- [2] A. Dopierała, P. Wrosz, J. Mazerski, Akrydyny jako związki aktywne przeciwnowotworowo, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 65, 2011, 263 – 269.
- [3] T. Laskowski, M. Kosno, W. Andrałojć, J. Pakuła, R. Stojalowski, J. Borzyszkowska-Bykowska, E. Paluszkievicz, Z. Mazerska, The interactions of Pu22 G-quadruplex, derived from c-Myc protooncogene promoter sequence, with antitumor acridine derivatives – an NMR/MD combined study, *Mol. Ther. Nucleic. Acids.*, 36, 2025, 102513.

Biokompatybilne dendrymery PAMAM G4 ukierunkowane biotyną jako potencjalne nośniki w terapiach onkologicznych

M. Twardowska¹, Ł. Uram¹, S. Wołowicz²

¹ Politechnika Rzeszowska

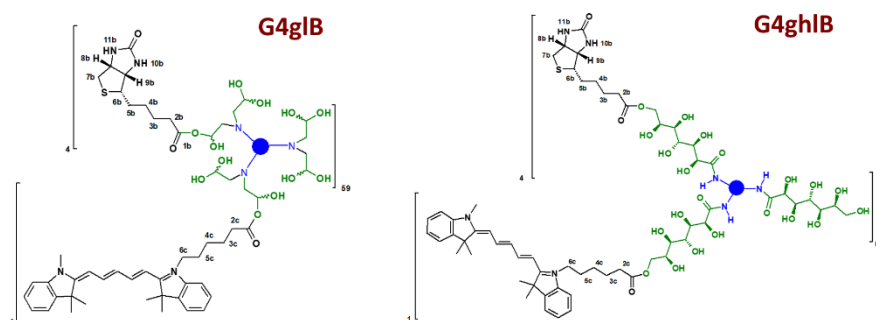
² Uniwersytet Rzeszowski

Dendrymery poliamidoaminowe (PAMAM) to rozgałęzione, symetryczne makrocząsteczki o precyzyjnie kontrolowanej strukturze i rozmiarze nanometrycznym, które od lat przyciągają uwagę jako innowacyjne nośniki leków. Ich unikalna architektura składająca się z centralnego rdzenia, rozgałęzień (generacji) oraz licznych grup końcowych — umożliwia precyzyjne dostosowanie właściwości fizykochemicznych do konkretnych zastosowań terapeutycznych. W kontekście dostarczania leków, dendrymery oferują szereg zalet: wysoką pojemność ładunkową, możliwość enkapsulacji lub kowalencyjnego przyłączania cząsteczek aktywnych, a także zdolność do przenikania przez błony komórkowe [1].

Bezpośrednio po syntezie natywne grupy powierzchniowe dendrymerów PAMAM to grupy aminowe ($-NH_2$), które posiadają dodatni ładunek. Mogą one oddziaływać z ujemnie naładowanymi błonami komórkowymi, co prowadzi do ich destabilizacji i potencjalnych uszkodzeń. W związku z tym, dla zwiększenia bezpieczeństwa biologicznego, powierzchnia dendrymerów powinna zostać odpowiednio zmodyfikowana. Najczęściej stosowaną strategią jest opłaszczanie natywnych PAMAM związkami eksponującymi grupy $-OH$ lub $-COOH$, co znacząco poprawia biokompatybilność układu. Tego typu modyfikacje zmniejszają toksyczność, poprawiają stabilność w środowisku fizjologicznym i ograniczają niespecyficzne oddziaływania z komórkami [2].

Warto jednak zwrócić uwagę na aspekt pochłaniania nanocząstek przez komórki — nie wszystkie modyfikacje powierzchniowe zapewniają selektywność. Należy kompleksowo ocenić potencjalną modyfikację w odniesieniu do cytotoksyczności, proliferacji komórkowej oraz mechanizmu internalizacji. Dodatkowo w tego typu nanosystemach coraz częściej stosuje się ukierunkowanie molekularne, np. poprzez łączenie dendrymerów z ligandami kierującymi takimi jak biotyna (witamina B7). Dzięki niej nanocząstki mogą selektywnie oddziaływać z nadekspresjonowanym transporterem SMVT obecnym w wielu typach komórek nowotworowych. Takie podejście umożliwia selektywne dostarczanie leków, minimalizując efekty uboczne i zwiększając skuteczność terapii [3].

Celem pracy było stworzenie biokompatybilnego, ukierunkowanego biotyną systemu, który wykazuje selektywność internalizacji w komórkach nowotworowych. Syntezę dendrymerów PAMAM generacji czwartej przeprowadzono wg protokołu Tomalii – synteza rozbieżna [4]. Następnie natywne G4 opłaszczono *R*-glicydołem (gl) lub α -D-glukoheptono-1,4-laktonem (ghl). Zsyntetyzowano również odpowiedniki zawierające na swojej powierzchni biotynę (B) (Rys. 1.). Każdy z otrzymanych konstruktów (G4gl, G4glB, G4ghl, G4ghlB) oznakowano fluorescencyjnie poprzez dołączenie Cy5. Konstrukty scharakteryzowano techniką magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz poddano testom oceniającym ich biokompatybilność i selektywny wychwyt. Oceniono żywotność komórek HaCaT (ludzkie keratynocyty) oraz HepG2 (rak wątroby) po 72 godzinach inkubacji z proponowanymi nanosystemami. Oceniono również selektywny wychwyt w testach *in vitro* oraz biokompatybilność wobec prostego organizmu wielokomórkowego *Caenorhabditis elegans*.



Rysunek 1. Struktury chemiczne wybranych konstruktów: G4glB – glicydylowany dendrymer PAMAM G4 oflankowany biotyną oraz G4ghlB – dendrymer PAMAM G4 opłaszczony α -D-glukoheptono-1,4-laktonem z dołączonymi resztami biotyny.

Bibliografia:

- [1] S. Alamos-Musre, D. Beltrán-Chacana, J. Moyano, V. Márquez-Miranda, Y. Duarte, S. Miranda-Rojas, Y. Olguín, J.A. Fuentes, D. González-Nilo, M.C. Otero, From Structure to Function: The Promise of PAMAM Dendrimers in Biomedical Applications, *Pharmaceutics*, 17, 2025, 927.
- [2] A. Janaszewska, J. Lazniewska, P. Trzepiński, M. Marcinkowska, B. Klajnert-Maculewicz, Cytotoxicity of Dendrimers, *Biomolecules* 9, 2019, 330.
- [3] C. Wang, Y. Xiu, Y. Zhang, Y. Wang, J. Xu, W. Yu, D. Xing, Recent advances in biotin-based therapeutic agents for cancer therapy, *Nanoscale*, 17, 2025, 1812 – 1873.
- [4] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules, *Polym. J.*, 17, 1985, 117 – 132.

Symulacja i analiza metabolitów fazy I wybranych leków z grupy racetamów

A. Tomczyk

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, Zespół Inżynierii Peptydów

Racetamy, jako syntetyczne związki nootropowe oparte na pierścieniu pirolidonowym (m.in. piracetam, aniracetam, oksyracetam, phenylpiracetam), znajdują zastosowanie w terapii zaburzeń poznawczych, demencji i udarów mózgu [1, 2]. Z uwagi na niezwykle ważne miejsce ich działania, jakim jest układ nerwowy, istotne jest, aby dokładnie poznać zarówno mechanizm ich działania, jak i produkty przemian wynikające z metabolizmu fazy I i II. Z perspektywy zarówno farmacji, chemii medycznej, metabolomiki, jak i toksykologii zrozumienie tych procesów jest kluczowe dla optymalizacji biodostępności i uniknięcia interakcji lekowych [3]. Dokładna charakterystyka metaboliczna ma istotne znaczenie terapeutyczne, ponieważ niektóre metabolity mogą wykazywać wyższą aktywność lub toksyczność, co wpływa na bezpieczeństwo stosowania, zwłaszcza u pacjentów z polimorfizmami enzymatycznymi lub niewydolnością wątroby [4]. Ponadto racetamy są stosowane poza wskazaniami klinicznymi jako środki poprawiające funkcje poznawcze, co zwiększa ryzyko nieprzewidzianych działań niepożądanych. Z punktu widzenia farmakokinetyki, analiza przemian fazy I pozwala na precyzyjniejsze modelowanie parametrów takich jak okres półtrwania czy klirens, co jest szczególnie istotne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, będących główną drogą eliminacji tych związków. Badania te mają zatem fundamentalne znaczenie dla rozwoju skuteczniejszych i bezpieczniejszych pochodnych racetamów, a także dla racjonalizacji ich stosowania w praktyce klinicznej i poza nią.

Jedną z użytecznych technik w analizie przemian metabolicznych fazy I leków lub ogólnie ksenobiotyków jest technika elektrochemii sprzężonej ze spektrometrią mas (EC-MS – ang. electrochemistry coupled with mass spectrometry). Technika EC-MS, w szczególności z zastosowaniem systemu ROXY EC Exceed, stanowi nowoczesne podejście do badania przemian metabolicznych fazy I leków, umożliwiając efektywną symulację i identyfikację reaktywnych metabolitów powstających w procesach utleniania i redukcji. System ten, łącząc elektrochemiczną komórkę przepływową z wysokorozdzielczym spektrometrem mas, pozwala na modelowanie reakcji enzymatycznych katalizowanych przez cytochrom P450, oferując znaczące przewagi analityczne w postaci szybkości, selektywności i wysokiej rozdzielczości pomiarów. Główną zaletą metody jest możliwość generowania i natychmiastowej detekcji elektrochemicznie indukowanych metabolitów, co umożliwia kompleksową charakterystykę ich struktur oraz kinetyki powstawania [5 – 9]. W kontekście badań farmaceutycznych technika ta znajduje szczególne zastosowanie w identyfikacji potencjalnie aktywnych i toksycznych produktów metabolizmu, badaniu interakcji lekowych oraz optymalizacji właściwości farmakokinetycznych nowych cząsteczek [7 – 12]. W porównaniu z tradycyjnymi metodami modelowania metabolicznego, system ROXY EC Exceed wyróżnia się wyższą przepustowością, mniejszym zużyciem próbek i możliwością integracji z technikami chromatograficznymi, co czyni go szczególnie wartościowym narzędziem we wczesnych etapach rozwoju leków. W perspektywie toksykologii predyktywnej i projektowania bezpieczniejszych terapii, metoda EC-MS oferuje istotne możliwości w zakresie przewidywania losów metabolicznych substancji leczniczych w organizmie człowieka.

Bibliografia:

- [1] J. Patel, A. King, M. Malempati, M. Patel, Understanding nootropics and cognitive enhancement: mechanism of action and ethical considerations, *Health Open Res.*, 6, 2024, 2.
- [2] F. Schifano, V. Catalani, S. Sharif, F. Napoletano, J.M. Corkery, D. Arillotta, S. Fergus, A. Vento, A. Guirguis, Benefits and Harms of 'Smart Drugs' (Nootropics) in Healthy Individuals, *Drugs*, 82, 2022, 633 – 647.
- [3] S. Wang, T.E. Ballard, L.J. Christopher, R.S. Foti, C. Gu, S.C. Khojasteh, J. Liu, S. Ma, B. Ma, R.S. Obach, S. Schadt, Z. Zhang, D. Zhang, The Importance of Tracking “Missing” Metabolites: How and Why?, *J. Med. Chem.*, 66, 2023, 15586 – 15612.
- [4] M. Rizk, L. Zou, R. Savic, K. Dooley, Importance of Drug Pharmacokinetics at the Site of Action, *Clin. Transl. Sci.*, 10, 2017, 133 –142.
- [5] H. Faber, M. Vogel, U. Karst, Electrochemistry/mass spectrometry as a tool in metabolism studies-a review, *Anal. Chim. Acta*, 834, 2014, 9 – 21.
- [6] U. Karst, Electrochemistry/Mass Spectrometry (EC/MS)—A New Tool To Study Drug Metabolism and Reaction Mechanisms, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2004, 2476 – 2478.
- [7] J. Yang, X. Dong, X.-T. Zhen, Y. Chen, H. Zheng, L.-H. Ye, F.-M. Liu, J. Cao, Rapid analysis and identification of flavonoid and organic acid metabolites in Hawthorn using an on-line flow injection assisted electrochemical microreactor combined with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry, *J. Food Compos. Anal.*, 96, 2021, 103700.
- [8] A. B. Witkowska, K. Stolarczyk, M. Fusaro, A. Leś, J. Giebułtowicz, E. U. Stolarczyk, Oxidation and Reduction of Hydrazones—Risk Factors Related to the Manufacture and Stability of the Drugs, *Int. J. Mol. Sci.*, 26, 2025, 4295.
- [9] Z.-X. Yue, Y.-X. Gu, T.-C. Yan, F.-M. Liu, J. Cao, L.-H. Ye, Phase I and phase II metabolic studies of Citrus flavonoids based on electrochemical simulation and in vitro methods by EC-Q-TOF/MS and HPLC-Q-TOF/MS, *Food Chem.*, 380, 2022, 132202.
- [10] P. Mielczarek, M. Smoluch, J.H. Kotlinska, K. Labuz, T. Gotszalk, M. Babij, P. Suder, J. Silberring, Electrochemical generation of selegiline metabolites coupled to mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, 1389, 2015, 96 – 103.
- [11] M. Szultka-Mlynska, B. Buszewski, Analityka antybiotyków β-laktamowych w układzie in silico, in vitro oraz in vivo, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 176, 2019, 112799.
- [12] R. Asra, A. E. Malmakova, A. M. Jones, Electrochemical Synthesis of the In Human S-oxide Metabolites of Phenothiazine-Containing Antipsychotic Medications, *Molecules*, 29, 2024, 3038.

Projektowanie oraz synteza nowych barwników fluorescencyjnych o wysokiej wydajności kwantowej i właściwościach dwufotonowych

A. Piec¹, J. Kladnik², M. Grelich-Mucha³, A. Hajda³, D. Plažuk⁴, H. Ågren³, J. Olesiak-Bañska³, B. Ośmiałowski¹

¹ Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

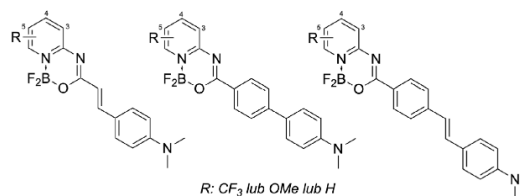
² Uniwersytet w Lublanie

³ Politechnika Wrocławska

⁴ Uniwersytet Łódzki

Organiczne barwniki fluorescencyjne są szeroko wykorzystywanymi materiałami i znalazły zastosowanie m.in. w przechowywaniu danych [1] oraz technikach obrazowania tkanek biologicznych. Barwniki wykorzystywane w bioobrazowaniu muszą wykazywać pewne pożądane cechy, takie jak wysoka wydajność kwantowa fluorescencji (FQY), a przede wszystkim takie związki muszą absorbować promieniowanie w odpowiednim zakresie długości fal, które może przedostać się w głąb badanej tkanki i wzbudzić molekuły barwnika [2]. Taki przedział nazywany jest oknem biologicznym i jest on definiowany trzema zakresami: I: 700-1000 nm; II: 1000-1350 nm; III: 1550-1870 nm [3]. Jednym z wyzwań stojącym przed naukowcami jest autofluorescencja, czyli emisja promieniowania przez związki naturalnie występujące w tkankach, co zaburza skuteczną interpretację wyników. Przesunięcie się w kierunku dłuższych fal umożliwia zminimalizowanie autofluorescencji, zwiększa rozdzielczość otrzymanego obrazu, a także warunkuje możliwość zbadania głębszych partii tkanek. Z tego względu otrzymywane związki muszą mieć pasma absorpcji przesunięte ku czerwieni, jednocześnie stale wykazywać wysoką wydajność fluorescencji. Jednym z rozwiązań, które umożliwia zaadresowanie wszystkich wymienionych problemów jest zastosowanie fluoroforów zdolnych do emisji promieniowania wskutek wzbudzenia wielofotonowego i tym samym osiągnięcie wysokiej długości fali maksimum absorpcji, dosięgające zakresu II lub nawet III okna biologicznego [2].

Celem prezentowanych badań jest opracowanie nowych barwników fluorescencyjnych, wykazujących możliwość wzbudzenia dwu- lub trójfotonowego oraz wysoką wydajność kwantową emisji. Otrzymano i zbadano szeroką serię barwników (Rys. 1.) składającą się łącznie z 20 związków, w której zastosowano trzy strategie projektowania. (i) Wstawiono dwa typy podstawników do pierścienia heterocyklicznego: podstawnik trifluorometylowy o charakterze elektronoakceptorowym oraz metoksyowy wykazujący właściwości elektronodonorowe. Dodatkowo (ii) zmieniano położenie podstawników w obrębie jednego pierścienia heterocyklicznego badając, jak lokalne zmiany wpływają na właściwości fotofizyczne barwników. Ostatnią zaimplementowaną modyfikacją było (iii) wydłużenie systemu sprzężonych wiązań π odgrywającego rolę łącznika między akceptorem BF_2 , a donorem dimetyloaminowym. Wprowadzenie podstawnika CF_3 spowodowało efekt batochromowy pasm absorpcji oraz emisji, czyli przesunięcie pasm w kierunku fal dłuższych. W przypadku barwników zawierających podstawnik metoksyowy w widmach fluorescencji obserwowano przesunięcie hipsochromowe (w kierunku krótszych fal), natomiast położenie maksimum pasma absorpcji uległo jedynie nieznacznej zmianie. Zmiana pozycji podstawnika, w szczególności grupy CF_3 , znacząco wpłynęła na wydajność kwantową fluorescencji — podstawienie w pozycji 4 prowadziło do istotnego spadku efektywności emisji, nawet do 3%. Jednocześnie w każdej serii izomerów, jeden związek wykazywał co najmniej 90% wydajności, najczęściej był to izomer podstawiony w pozycji 5. Wyniki te wskazują, że zarówno rodzaj, jak i pozycja wprowadzanego podstawnika mają kluczowe znaczenie dla właściwości fotofizycznych — nawet tak niewielka zmiana, jak przesunięcie podstawnika na sąsiedni atom węgla, może istotnie wpłynąć na emisję. Badania dwufotonowe wykazały, że barwniki cynamonowe są zdolne do jednoczesnego zaabsorbowania dwóch fotonów. Najwyższą efektywność absorpcji zaobserwowano dla izomeru $3CF_3$, jednak po uwzględnieniu FQY izomer $5CF_3$ cechował się najwyższą jasnością (iloczyn przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową i wydajności kwantowej fluorescencji). Wydłużenie systemu sprzężonych wiązań π najczęściej skutkuje przesunięciem pasm ku czerwieni oraz obniżeniem FQY, co sugeruje, że każda kolejna seria barwników może wykazywać słabszą emisję. Jednak barwniki zawierające łącznik bisfenylowy lub stylbenowy charakteryzowały się bardzo wysoką wydajnością kwantową fluorescencji, często przekraczającą 80%, a w niektórych przypadkach dochodzącą do 100%.



Rysunek 1. Struktury otrzymanych oraz zbadanych barwników fluorescencyjnych.

Bibliografia:

- [1] A. S. Dvornikov, E. P. Walker, P. M. Rentzepis, Two-Photon Three-Dimensional Optical Storage Memory, J. Phys. Chem. A, 113, 2009, 13633 – 13644.
- [2] D. Kim, H. Moon, S. H. Baik, S. Singha, Y. W. Jun, T. Wang, K. H. Kim, B. S. Park, J. Jung, I. Mook-Jung, K. H. Ahn, Two-photon absorbing dyes with minimal autofluorescence in tissue imaging: application to in vivo imaging of amyloid- β plaques with a negligible background signal. J. Am. Chem. Soc., 137, 2015, 6781 – 6789.
- [3] S. Golovynskiy, I. Golovynska, L. I. Stepanova, O. I. Datsenko, L. Liu, J. Qu, T. Y. Ohulchanskyy, Optical windows for head tissues in near-infrared and short-wave infrared regions: Approaching transcranial light applications. J. Biophotonics, 11, 2018, 201800141.

Regio- & Stereoselective Carbotrifluoromethylthiolation and Carboboration of Alkynes through Organomagnesium Intermediates

P. Shah

Polish Academy of Sciences, Warsaw, Institute of Organic Chemistry

I have described results of two research projects emphasizing regio- and stereoselective carbofunctionalizations of internal alkynes using Grignard reagents in sequential one-pot protocols. The first involves carbomagnesiation followed by trifluoromethylthiolation of vinyl-magnesium intermediates, affording α -SCF₃ alkenes as single isomers with exclusive *syn*-selectivity. This transformation is noteworthy, as no prior literature demonstrates a combination of α - and *syn*-selectivity, and it is biologically relevant due to the properties of the SCF₃ group. The method proved successful across wide range of substrates and was further extended through diverse derivatizations of the products. Mechanistic and configurational studies, including single-crystal X-ray diffraction and 1D-NOESY, substantiated the findings.

Preliminary difficulties with borylation of sterically hindered vinylmagnesium species (resulting from carbomagnesiation of internal alkynes) led to the development of a new protocol for carboboration of alkynes. This sequence of α -selective *syn*-arylmagnesiation merged with borylation with BpinH efficiently delivers highly substituted alkenyl boronates with unprecedented regioselectivity, which can be converted into configurationally defined tetrasubstituted alkenes. Moreover, other post-functionalizations of these alkenyl boronates further demonstrate the broad applicability and synthetic value of the method. Optimization and DFT played a crucial in elucidating the borylation step.

Additionally, I have validated proof of concept for other transformations with further studies currently in progress within the group. A comprehensive review article is also in preparation.

The Golden Age of Peptides: Are Rab Proteins Next?

D. Rubiak

Lodz University of Technology, Faculty of Chemistry, Institute of Organic Chemistry

The story of Rab GTPase proteins started in the 1980s with the accidental discovery of the Ypt1p protein in yeast. Soon after, similar proteins were identified in rat brain tissue, which is where the name “Rab” (Ras-like proteins from rat brain) comes from. Today, we know that they are key regulators of intracellular transport in eukaryotic cells [1]. However, these cellular conductors are often associated with the development of genetic, cancerous, and neurodegenerative diseases [2]. So why, after almost 40 years, Rab proteins are still considered “undruggable”?

The main strategy regulating Rab proteins is based on inhibition of the RGGT enzyme (Rab Geranylgeranyl Transferase), which is responsible for the essential lipid modification of Rab proteins. However, inhibition of this enzyme with small molecules can affect all Rab proteins (over 60 in mammalian cells), leading to uncontrolled cellular activity or even toxicity [3]. An alternative approach is to disrupt Rab interactions with effectors using functionalized peptides. In this case, modulators of protein-protein interaction (PPI) inhibit selected Rabs [4]. Thus, both pathways lead to the downregulation of Rab proteins. However, recent reports highlight the necessity of developing the opposite approach, which would lead to the activation of Rabs, which downregulation is observed in several diseases, e.g., type 2 diabetes [5]. Therefore, our aim was to design peptides that can selectively target Rab proteins, causing their upregulation.

We wanted to test if disrupting Rab protein interaction with its regulatory protein GAP, responsible for Rab protein deactivation, will lead to activation of certain Rab. For this purpose, a set of peptides was designed, using the information from crystal structure. Since selected Rab at the place of interaction with GAP has α -helical conformation, the stapled peptides were designed. Using a first-generation Grubbs catalyst, ring-closing metathesis (RCM) of modified peptides was performed. Structural analysis was carried out by LC-MS and circular dichroism (CD), confirming an improvement in the degree of helicity of thus obtained peptides. Simultaneously, research is ongoing on peptides that potentially upregulate Rab5, whose reduced activity is observed in type 2 diabetes. Preliminary biological tests did not show cytotoxicity of the peptides.

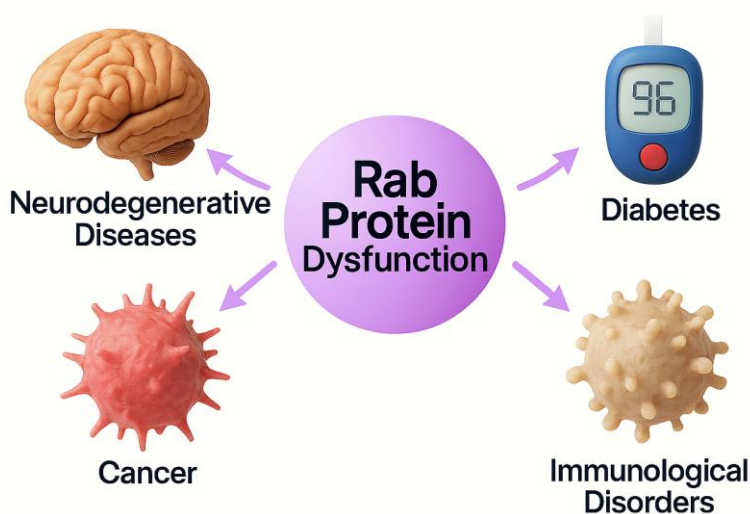


Fig. 1. Diseases associated with Rab protein dysfunction [6].

Funding: PRELUDIUM BIS 3 grant (2021/43/O/ST4/01628)

Bibliography:

- [1] S. L. Schwartz, C. Cao, O. Pylypenko, A. Rak, A. Wandinger-Ness, Rab GTPases at a glance, *J. Cell Sci.*, 120, 2007, 3905 – 3910.
- [2] Ö. D. Erol, Ş. Şenocak, F. Aerts-Kaya, The Role of Rab GTPases in the development of genetic and malignant diseases, *Mol Cell Biochem*, 479, 2024, 255 – 281.
- [3] D. Kusy, A. Marchwicka, J. Malolepsza, K. Justyna, E. Gendaszewska-Darmach, K. M. Błażewska, Synthesis of the 6-Substituted Imidazo[1,2-a]Pyridine-3-yl-2- Phosphonopropionic Acids as Potential Inhibitors of Rab Geranylgeranyl Transferase, *Front. Chem.*, 8, 2021, 596162.
- [4] S. Mitra, J. E. Montgomery, M. J. Kolar, G. Li, K. J. Jeong, B. Peng, G. L. Verdine, G. B. Mills, R. E. Moellering, Stapled peptide inhibitors of RAB25 target context-specific phenotypes in cancer, *Nature Communications*, 8, 2017, 660; P. M. Cromm, J. Spiegel, P. Küchler, L. Dietrich, J. Kriegesmann, M. Wendt, R. S. Goody, H. Waldmann, T. N. Grossmann, Protease-Resistant and Cell-Permeable Double-Stapled Peptides Targeting the Rab8a GTPase, *ACS Chemical Biology*, 11, 2016, 2375 – 2382.
- [5] E. Gendaszewska-Darmach, M. A. Garstka, K. M. Błażewska, Targeting Small GTPases and Their Prenylation in Diabetes Mellitus, *J. Med. Chem.*, 64, 2021, 9677 – 9710.
- [6] Image generated by Copilot.

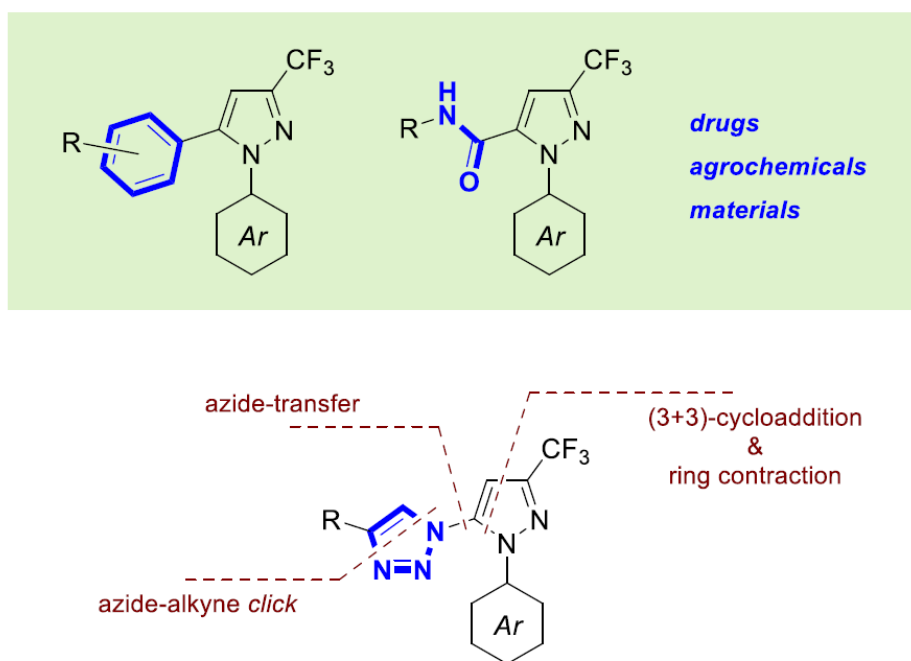
Trifluorometylowane hybrydy pirazolo-triazolowe do inhibicji COX

K. Świątek, B. Olszewska, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński

Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

Od kilku dekad obserwuje się stały wzrost zainteresowania fluoroalkilowanymi pochodnymi heterocykli azotowych, pod kątem różnorodnych zastosowań praktycznych, głównie w medycynie [1], agrochemii [2] oraz chemii materiałowej [3]. W tym kontekście, niniejszy projekt miał na celu opracowanie ogólnej metody syntezy nowatorskich fluorowanych hybryd pirazolo-triazolowych, będących analogami strukturalnymi znanych farmaceutyków, pestycydów oraz innych materiałów o specjalnych właściwościach opartych na rdzeniu 1-arylo-3-CF₃-pirazolowym.

Synteza docelowych związków opiera się na jednoetapowej (3+3)-cykloaddycji merkptoacetaldehydu z nityloiminami oraz spontanicznej kontrakcji pierścienia 1,3,4-tiadiazyny w reakcji Eschenmosera [4], następczym transferze grupy azydkowej i azydkowo-alkinowej (3+2)-cykloaddycji typu *click* [5]. W komunikacie przedstawione zostaną warunki w/w transformacji oraz zakres stosowalności opracowanych metod. Uzyskane związki stanowią nowatorską klasę stabilnych i funkcjonalnych heterocykli o dużej ergonomii atomowej oraz znacznym potencjale aplikacyjnym. Wybrane pochodne z grupy docelowych hybryd przeznaczono do dalszych badań, zorientowanych na poszukiwanie selektywnych związków przeciwnowotworowych oraz inhibitorów cyklooksygenaz (COX).



Schemat 1. Bioaktywne pochodne 3-CF₃-pirazolu oraz struktura docelowych hybryd.

Bibliografia:

- [1] K. Kaur, V. Kumar, G. K. Gupta, Trifluoromethylpyrazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents: A review, J. Fluorine Chem., 178, 2015, 306; P. K. Mykhailiuk, Fluorinated Pyrazoles: From Synthesis to Applications, Chem. Rev., 121, 2021, 1670.
- [2] A. Ziadi, N. Uchida, H. Kato, R. Hisamatsu, A. Sato, S. Hagihara, K. Itami, K. U. Torii, Discovery of synthetic small molecules that enhance the number of stomata: C–H functionalization chemistry for plant biology Chem. Commun., 53, 2017, 9632.
- [3] X. -L. Chen, R. Yu, Q. -K. Zhang, L. -J. Zhou, X. -Y. Wu, Q. Zhang, C. -Z. Lu, Rational Design of Strongly Blue-Emitting Cuprous Complexes with Thermally Activated Delayed Fluorescence and Application in Solution-Processed OLEDs Chem. Mater., 25, 2013, 3910.
- [4] K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński, One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene, Org. Lett., 25, 2023, 4462; K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1H-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and cross-coupling reactions, RSC Adv., 15, 2025, 9225.
- [5] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, Angew Chem. Int. Ed., 40, 2001, 2004 – 2021.

Zielona synteza alkoksylsilanów: one-pot hydrosililowanie olefin oraz dehydrogenujące sprzęganie z alkoholem katalizowane kompleksem kobaltu(II) z ligandami salicyloiminowymi

J. Robaszkiewicz^{1, 2}, B. Szarłan¹, M. Kubicki¹, P. Pawluć^{1, 2}, M. Zaranek^{1, 2}

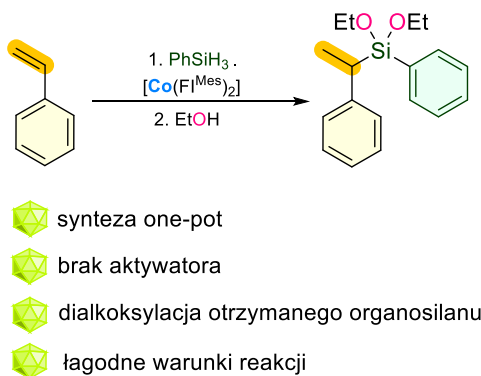
¹ Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii

² Centrum Zaawansowanych Technologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Hydrosililowanie alkenów stanowi jedną z najbardziej uniwersalnych metod otrzymywania związków krzemoorganicznych [1, 2]. Związki te odgrywają kluczową rolę we współczesnej syntezie organicznej, w projektowaniu materiałów funkcjonalnych, zastosowaniach biomedycznych, a także w przemyśle lotniczym i kosmicznym. Ze względu na nasycony charakter produktów hydrosililowania, ich dalsza funkcjonalizacja możliwa jest niemal wyłącznie poprzez reaktywność wiązania Si–H, czego przykładem jest dehydrogenujące sprzęganie silanów z alkoholami.

Metodologia one-pot polega na przeprowadzeniu co najmniej dwóch reakcji w jednym naczyniu reakcyjnym, bez konieczności izolacji produktu pośredniego. Takie podejście doskonale wpisuje się w założenia Zielonej Chemii oraz zrównoważonego rozwoju [3]. W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się gwałtowny wzrost zainteresowania tego typu syntezami, jednak dominującą rolę jako katalizatory wciąż odgrywają związki metali z grupy platynowców, które – w porównaniu do układów kobaltowych – są droższe i bardziej toksyczne. W literaturze opisano dotychczas jedynie jeden przykład one-pot hydrosililowania olefin połączonego z dehydrogenującym sprzęganiem, w którym katalizatorem był kompleks kobaltu [4]. W badaniu tym uzyskano jednak wyłącznie produkty β -hydrosililowania winyloarenów, a reakcję przeprowadzono na ograniczonej liczbie substratów, co istotnie zawężyło zakres metody.

W naszej pracy wykorzystano prosty kompleks kobaltu jako katalizator w sekwencyjnym procesie hydrosililowania olefin oraz dehydrogenującego sprzęgania otrzymanych produktów z alkoholami [5]. Metoda ta umożliwia efektywne hydrosililowanie zarówno olefin aromatycznych, jak i alifatycznych, przy uzyskaniu wysokiej regioselektywności — sięgającej nawet 100% w kierunku pożądanego produktu. Podczas referatu zostanie omówiony przebieg badań nad opracowaniem zielonej, jednonaczyniowej metody syntezy prekursorów silikonów katalizowanej prostym kompleksem kobaltu (Rys. 1.).



Rysunek 1. Schemat reakcji hydrosililowania alkenów i dehydrogenującego sprzęgania z alkoholem w badanym układzie katalitycznym.

Bibliografia:

- [1] A. Vignesh, J. Liu, Z. Wang, Y. Liu, Z. Ke, Nascent developments in main group element-catalyzed hydrosilylation and dehydrogenative silylation of alkenes and alkynes, *Org. Chem. Front.*, 11, 2024, 576 – 596.
- [2] Y. Nakajima, S. Shimada, Hydrosilylation reaction of olefins: recent advances and perspectives, *RSC Adv.*, 5, 2015, 20603 – 20616.
- [3] Y. Hayashi, Pot economy and one-pot synthesis, *Chem. Sci.*, 7, 2016, 866 – 880.
- [4] S. Gutiérrez-Tarriño, S. Rojas-Buzo, M. A. Ortuño, P. Oña-Burgos, Sustainable Synthesis of Silicon Precursors Coupled with Hydrogen Delivery Based on Circular Economy via Molecular Cobalt-Based Catalysts, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 10, 2022, 16624 – 16633.
- [5] J. Robaszkiewicz, B. Szarłan, M. Kubicki, P. Pawluć, M. Zaranek, Sustainable synthesis of hydrosilanes and alkoxy-silanes in a sequential one-pot olefin hydrosilylation and dehydrogenative coupling with alcohol under phenoxyminato cobalt(II) catalysis, *Chem. Commun.*, 61, 2025, 16046 – 16049.

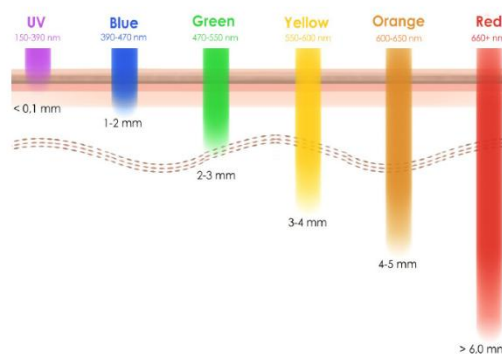
Światło, kamera, re-akcja! Nowe horyzonty fotokatalizy

K. Miecznikowska¹, M. Doyle², D. Gryko¹

¹ Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Organicznej

² The University of Texas at San Antonio

Porfiryny nazywane są często barwnikami życia. To fascynujące cząsteczki, które nadają barwę i energię światu organizmów żywych. Pełnią one kluczową rolę w transporcie tlenu do komórek (hem), w procesie fotosyntezy (chlorofil) umożliwiają zmianę energii światła na energię wiązań chemicznych. Fotosyntezę możemy zatem uznać za naturalny model, na którym opiera się dziedzina i rozwój fotochemii. Chlorofil, naturalny fotokatalizator, jest jednak cząsteczką stosunkowo niestabilną, co czyni go mało użytecznym w praktycznych zastosowaniach fotokatalitycznych. Z tego względu syntetyczne porfiryny, które mają unikalne właściwości fotofizyczne, okazały się efektywnymi fotouczulaczami, jak i katalizatorami fotoredoks w syntezie organicznej. Ich zastosowanie w reakcjach indukowanych światłem niebieskim jest zbadanym zagadnieniem, jednak promieniowanie to, dla części reakcji chemicznych, może być zbyt silne. Obecność pasm absorpcji w dalszym zakresie promieniowania umożliwia zastosowanie porfiryn jako efektywnych fotokatalizatorów w procesach indukowanych promieniowaniem czerwonym, co otwiera nowe drogi syntetyczne i zastosowania. Światło czerwone charakteryzuje się mniejszą energią i większym zasięgiem w głąb tkanek, co powoduje mniejsze fotouszkodzenia w porównaniu z promieniowaniem o wyższej energii, czyniąc je idealnym dla zastosowań biologicznych. Wpisuje się to w założenia chemii bioortogonalnej, która obejmuje reakcje chemiczne zachodzące w obrębie systemów żywych bez zakłócania innych procesów biochemicznych, umożliwiając selektywną funkcjonalizację biomolekuł w ich naturalnym środowisku. W swojej pracy koncentruję się na tym, jak ta pozornie delikatna kombinacja generuje wystarczającą moc, by ujarzmić nawet bardzo reaktywne diazo związki (których zdolność do generowania reaktywnych karbenów została wykorzystana w znakowaniu powinowactwa fotochemicznego). To połączenie nie jest jedynie kompromisem; to potężna platforma, która rewolucjonizuje nasze podejście do fotokatalizy.



Schemat 1. Zakres przenikania przez ściany komórki (opracowanie własne).



Z tych powodów, integracja fotokatalizy opartej na porfiryinach, z wykorzystaniem światła czerwonego do generowania reaktywnych intermediatów, stanowi obiecującą ścieżkę dla opracowania nowych reakcji bioortogonalnych i strategii znakowania w chemii medycznej.

Moje badania stanowią wkład z dziedziny fotokatalizy z użyciem światła czerwonego, w szczególności dzięki wykorzystaniu porfiryn. Wykazałam, że są one efektywnymi katalizatorami fotoredoks w procesach indukowanych światłem czerwonym. W przypadku reakcji tiol-yn udowodniłam, że reakcja przebiega nie tylko w rozpuszczalnikach organicznych, ale także w mieszaninie DMSO:bufor PBS, co nadaje kierunek bioortogonalny badanym procesom. Co istotne, katalizatory na bazie porfiryn są nietoksyczne i odpowiednie do zastosowań w systemach biologicznych, poszerzając w ten sposób potencjał procesów indukowanych światłem czerwonym w syntezie organicznej. Zachęcona poprzednimi wynikami, w dalszych badaniach wykorzystując porfiryny i światło czerwone, badałam generowanie reaktywnych indywiduów ze związków diazowych. Te badania otworzyły nowe możliwości wykorzystania chemii związków diazowych w procesach indukowanych światłem czerwonym. Wykraczając jednak poza bezpośrednie zastosowania bioortogonalne postawiłam również na rozwój nowych metod fotokatalitycznych do syntezy heterocyklicznych związków, który jest kluczowy dla chemii medycznej. Wykazaliśmy w tej pracy, że warunki fotochemiczne sprzyjają przekształceniu winylodiazu w cyklopropeny, a nie w pirazole, umożliwiając dalsze selektywne reakcje cykloaddycji. Reaktywność fotochemiczna związków winylodiazowych w reakcjach cykloaddycji z dipolami stanowi podstawę do projektowania funkcjonalizowanych farmakoforów, z potencjałem przyszłej adaptacji do systemów wykorzystujących światło czerwone. Szeroka gama szkieletów heterocyklicznych dostępnych dzięki opracowanej metodzie podkreśla znaczenie cyklopropenu generowanego ze związków diazowych na drodze fotochemicznej.

Moje badania polegają na przekształceniu tej obiecującej synergii w precyzyjne narzędzia chemii bioortogonalnej, przekuwając łagodność światła czerwonego w siłę napędową nowych reakcji. Dalsze badania nad tym unikalnym podejściem są obecnie prowadzone w naszym laboratorium.

Bibliografia:

- [1] S. L. Scinto, D. A. Bilodeau, R. Hincapie, W. Lee, S. S. Nuyen, M. Xu, C. W. am Ende, M. G. Finn, K. Lang, Q. Lin, P. Pezacki, J. A. Prescher, M. S. Robillard, J. M. Fox, Bioorthogonal chemistry, Nat. Rev. Methods. Primers., 30, 2021, 1 – 23.
- [2] K. Goliszewska, K. Rybicka-Jaińska, J. Z. Clark, V. I. Vullev, D. Gryko, Photoredox Catalysis: The Reaction Mechanism Can Adjust to Electronic Properties of a Catalyst, ACS Catal., 10, 2020, 5920 – 5927.
- [3] S. S. Ge, B. Chen, Y. Y. Wu, Q. S. Long, Y. L. Zhao, P. Y. Wang, S. Yang, Current advances of carbene-mediated photoaffinity labeling in medicinal chemistry, RSC. Adv., 2018, 51, 29428 – 29454.

Synteza i analiza kompleksów 5-fluorouracylu i chlorowodorku doksorubicyny z cholesterylową pochodną β -cyklodekstryny

B. Maliszewski, P. Misiak, A. Z. Wilczewska

Uniwersytet w Białymstoku, Wydział Chemii

Choroby nowotworowe stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny i zdrowia publicznego. Pomimo znaczących postępów w diagnostyce i terapii, zachorowalność na nowotwory stale rośnie, a ich leczenie w wielu przypadkach pozostaje ograniczone ze względu na toksyczność leków, rozwój oporności komórek nowotworowych oraz brak wystarczająco selektywnych systemów dostarczania substancji czynnych [1]. Skuteczność terapii przeciwnowotworowych zależy nie tylko od działania leku, ale również od sposobu jego dostarczania do miejsca docelowego w organizmie. Opracowanie nowoczesnych nośników, które umożliwią kontrolowane i selektywne uwalnianie leku w obrębie guza, jest obecnie jednym z kluczowych kierunków badań w farmakologii i nanomedycynie. Coraz większą uwagę poświęca się bezpieczeństwu terapii. Związki naturalne często wykazują wielokierunkowe działanie biologiczne, co pozwala: modulować różne szlaki metaboliczne, działać synergistycznie z innymi substancjami, redukować skutki uboczne w porównaniu z lekami syntetycznymi. Z tego powodu do badań wybrano dwa związki: cholesterol oraz β -cyklodekstrynę. Właściwości biologiczne oraz rola cholesterolu w organizmach żywych są dobrze poznane. β -Cyklodekstryna, ze względu na swoją budowę (7 cząsteczek cukru) charakteryzuje się biokompatybilnością. Jest otrzymywana ze skrobi w procesie degradacji enzymatycznej [2]. Dodatkowo jej budowa przestrzenna pozwala na kompleksowanie substancji aktywnych. Wnęka ma charakter hydrofobowy, a zewnętrzna strona jest hydrofilowa. To umożliwia tworzenie kompleksów inkluzyjnych typu „gość-gospodarz”. Różna reaktywność grup hydroksylowych w pozycjach C-2, C-3 i C-6, daje możliwość uzyskania nowych systemów o zróżnicowanej strukturze przestrzennej [3]. W ramach przeprowadzonych badań otrzymano pochodną β -cyklodekstryny w wyniku estryfikacji z 21 cząsteczkami bursztynianowej pochodnej cholesterolu (CD21chol). Uzyskany materiał wykorzystano następnie do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z lekami przeciwnowotworowymi (5-fluorouracyl i doksorubicyna). Pierwszym z enkapsulowanych związków był 5-fluorouracyl (5-FU), szeroko stosowany w terapii raka jelita grubego, piersi i żołądka [4]. Ze względu na krótki czas utrzymywania się w organizmie i niską selektywność w celu zwiększenia jego penetracji terapeutycznej jest dobrym kandydatem do enkapsulacji w naszemu nośniku. Kompleks CD21chol:5-FU został zbadany przy użyciu spektroskopii ATR-FTIR oraz analiz termicznych (TGA i DSC), które pozwoliły określić jego skład oraz stosunek molowy składników. Wyniki analiz wskazały, że modyfikacja cyklodekstryny grupami cholesterylowymi sprzyja stabilizacji cząsteczek 5-FU wewnątrz wnęki, ograniczając obecność niezwiązanych molekuł leku [5]. Kolejnym etapem pracy było utworzenie kompleksu CD21chol z chlorowodorkiem doksorubicyny (DOX·HCl), klasycznym antybiotykiem antracyklinowym stosowanym w leczeniu szeregu nowotworów litych i białaczek. Powstanie kompleksu CD21chol:DOX·HCl potwierdzono metodami UV-Vis oraz spektrofotometrii, które wykazały charakterystyczne przesunięcia pasm absorpcji i emisji, świadczące o oddziaływaniu doksorubicyny z wnęką cyklodekstryny. W przypadku obu otrzymanych kompleksów – CD21chol:5-FU oraz CD21chol:DOX·HCl – przeprowadzono obliczenia *in silico* we współpracy z prof. A. Ignaczak z Uniwersytetu Łódzkiego. Modelowanie molekularne umożliwiło określenie stosunku leku do nośnika, preferowanej orientacji cząsteczek leków we wnęcie cyklodekstrynowej oraz potwierdziło wysoką stabilność energetyczną utworzonych kompleksów. Wyniki te są spójne z danymi eksperymentalnymi. Dla obu układów przeprowadzono również badania biologiczne, mające na celu ocenę ich aktywności przeciwnowotworowej i cytotoksyczności w warunkach *in vitro*. W kolejnym etapie prac opracowano nowy nośnik β -cyklodekstrynowy zawierający siedem ugrupowań cholesterylowych (CD7chol) przy atomach węgla C-6. Wieloetapowa modyfikacja ma na celu zwiększenie hydrofilowości układu lek-nośnik oraz zapewnienie rozpuszczalności kompleksów z hydrofobowymi lekami w roztworach wodnych. W przyszłości planowane jest wykorzystanie tego nośnika do enkapsulacji chlorowodorku doksorubicyny oraz 5-fluorouracylu, co może otworzyć drogę do opracowania bardziej efektywnych, selektywnych i mniej toksycznych systemów dostarczania leków przeciwnowotworowych. Uzyskane wyniki potwierdzają założone hipotezy. Modyfikowane cholesterolem cyklodekstryny, takie jak CD21chol, stanowią obiecującą platformę dla tworzenia wielofunkcyjnych nośników, zdolnych do kontrolowanego dostarczania leków przeciwnowotworowych do komórek zmienionych chorobowo (nowotwory piersi i jelita grubego) oraz umiarkowanej aktywności w stosunku do komórek prawidłowych (fibroblastów i kardiomiocytów).

Bibliografia:

- [1] F. Bray, M. Laversanne, E. Weiderpass, I. Soerjomataram, The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide, *Cancer*, 127, 2021, 3029 – 3030.
- [2] C. Garnero, A. Zoppi, C. Aloisio, M. R. Longhi, Technological delivery systems to improve biopharmaceutical properties, *Nano. Fab. Opt. Scale-Up Biol. Pharm. Nano.*, 2018, 253 – 299.
- [3] T. Loftsson, Cyclodextrins in Parenteral Formulations, *J. Pharm. Sci.*, 110, 2021, 654 – 664.
- [4] S. Vodenkova, T. Buchler, K. Cervena, V. Veskrnova, P. Vodicka, V. Vymetalkova, 5-Fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future., *Pharmacol. Ther.*, 206, 2020, 107447.
- [5] P. Misiak, B. Maliszewski, Z. Pawłowska, A. Ignaczak, A. Z. Wilczewska, Encapsulation of 5-fluorouracil in cholesteryl-modified cyclodextrin: thermal, spectral, and computational assessment of drug inclusion efficiency, *J. Mat. Chem. B*, 12, 2024, 7063 – 7075.

Notatki/Notes

ISBN 978-83-917305-4-6

