

# Autoreferat

Dr Zbigniew Malinowski

(Załącznik 4)

do cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych P1–P9,  
pt. *„Synteza, modyfikacje, właściwości przeciwbólowe i przeciwnowotworowe wybranych  
układów heterocyklicznych - pochodnych ftalazyny, chinazoliny, chinoliny”*

Katedra Chemii Organicznej  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Łódzki

Łódź, 2023r.

- 1) Imię i nazwisko: Zbigniew Malinowski
- 2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- 1) **1995r.** Magister chemii, Uniwersytet Łódzki, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii, Katedra Chemii Organicznej,  
Tytuł pracy dyplomowej: „*Synteza 4-pirydyloftalazynonów*”,  
Promotor: prof. dr hab. Jan Epsztajn;
- 2) **2003r.** Doktor nauk chemicznych w zakresie chemii  
(*specjalność zawodowa - chemia organiczna*),  
Uniwersytet Łódzki, Wydział Fizyki i Chemii, Katedra Chemii Organicznej,  
Tytuł pracy doktorskiej: „*Aromatyczne orto-ketonokwasy karboksylowe, ich otrzymywanie oraz wykorzystanie do syntezy związków heterocyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej*”,  
Promotor: prof. dr hab. Jan Epsztajn
- 3) **2014r.** Studia podyplomowe. Wyższa Szkoła Bankowa w Poznaniu.  
*Menadżer Projektu Badawczo-Rozwojowego,*

- 3) Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Od 01.10.1996r. –	Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej
1996r. – 2003r.	Asystent, pracownik naukowo-dydaktyczny,
2003r. – 2015r.	Adiunkt, pracownik naukowo-dydaktyczny,
2015r. – 2019r.	Asystent naukowy, pracownik naukowy;
2019r. – obecnie	Adiunkt, pracownik badawczo-dydaktyczny

- 4) Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Zgłaszaniem osiągnięciem naukowym jest cykl ośmiu powiązanych tematycznie publikacji naukowych [P1, P3–P9] z listy *JCR* z lat 2009-2022 i jednego zgłoszenia patentowego [P2] z roku 2009, zatytułowane „*Synteza, modyfikacje, właściwości przeciwbólowe i przeciwnowotworowe wybranych układów heterocyklicznych - pochodnych ftalazyny, chinazoliny, chinoliny*”.

Opracowanie obejmuje trzy obszary tematyczne:

- – syntezę *N*-( $\omega$ -aminoalkilo)- benzo- i pirydopirydazynonów oraz badania farmakologiczne wybranych pochodnych (oznaczenie toksyczności, określenie aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej) [P1-P4, P9];
- – syntezę amino- i sulfanylo- pochodnych *N*-podstawionych 6-bromochinazolin-4(3*H*)-onów, 4-bromoftalazyn-1(2*H*)-onów i 7-bromobenzo[*f*]ftalazynonu oraz ocenę aktywności przeciwnowotworowej wybranych układów w stosunku do linii komórkowych HT-29, HTC-116, PC-3 [P5, P6, P8, P9];
- – syntezę 3-hydroksy- / 3-anilino- indan-1-onów oraz podstawionych benzo[*h*]chinolin, i benzo[*f*]chinolin-3(4*H*)-onów [P7, P9].

Sumaryczny IF prac ujętych w osiągnięciu naukowym [P1, P3–P9], podany według *JCR* z roku ich opublikowania wynosi: 16,206 (IF<sub>2022</sub> = 22,300, 5-letni IF<sub>2022</sub> = 20,400). Suma liczby punktów MEiN podana zgodnie z wykazem czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych z dnia 01.12.2021r. wynosi 510. Sumaryczna liczba cytowań prac [P1, P3-P9] wg bazy *Scopus* (27.09.2023r.) wynosi 57, a bez autocytowań 41. Podane dane nie obejmują pozycji [P2]. Sumaryczna liczba cytowań prac [P1-P9], wg bazy *Google Scholar* wynosi 73 a bez autocytowań: 57.

Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

**P1.** Wanda Pakulska, **Zbigniew Malinowski**, Aleksandra K. Szcześniak, Elżbieta Czarnicka, Jan Epsztajn,  
„*Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-(Dimethylamino)ethyl Derivatives of Benzo- and Pyridopyridazinones*”  
*Archiv der Pharmazie*, **2009**, 342, 41-47.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/ardp.200800016>.

IF (wg JCR z 2009r.) = 1,785

IF (wg JCR z 2022r.) = 5,100

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 70 pkt.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – współtworzeniu koncepcji pracy; wykonaniu części eksperymentalnej, dotyczącej syntezy pochodnych ftalazyjonu; współredagowaniu manuskryptu (przygotowanie opisu części eksperymentalnej) i korespondencji z edytorem.*

**P2.** Jan Epsztajn; Elżbieta Czarnecka; Aleksandra Szcześniak; Wanda Pakulska; **Zbigniew Malinowski**

*“Benzo- And Pyridopyridazinones With Analgesic And Antiinflammatory Activity”*

WO2009051504 (A1)-2009-04-23;

Dostęp WWW (10.07.2023r.):

[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20090423&DB=&locale=en\\_EP&CC=WO&NR=2009051504A1&KC=A1&=1#](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20090423&DB=&locale=en_EP&CC=WO&NR=2009051504A1&KC=A1&=1#).

IF (wg JCR z 2009r.) = nie dotyczy

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = nie dotyczy.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na wykonaniu części eksperymentów dotyczących syntezy pochodnych ftalazyjonu; koordynowaniu pozostałych badań, przygotowaniu opisu części eksperymentalnej zgłoszenia.*

**P3.** **Zbigniew Malinowski\***, Aleksandra K. Szcześniak, Wanda Pakulska, Dariusz Sroczyński, Elżbieta Czarnecka, Jan Epsztajn,

*“Synthesis of N-(2-(methylamino)ethyl) derivatives of 2H-phthalazin-1-ones”*

*Synthetic Communications*, **2014**, *44*, 3572-3581.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/00397911.2014.944269>

\*autor korespondencyjny

IF (wg JCR z 2014r.) = 0,929

IF (wg JCR z 2022r. ) = 2,100

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 40 pkt

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu planu badań, wykonaniu syntez pochodnych ftalazyonów podstawionych w położeniu 2, opracowaniu i interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**P4. Zbigniew Malinowski\***, Dariusz Sroczyński, Aleksandra K. Szcześniak

*“Synthesis of some novel N-substituted phthalazinone and pyridopyridazinone derivatives”*

*Synthetic Communications*, **2015**, 45, 1743-1750.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/00397911.2015.1025282>.

\*autor korespondencyjny

IF (wg JCR z 2015r.) = 1,065

IF wg JCR z 2022r.) = 2,100.

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 40 pkt

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu planu badań i ich koordynowaniu, wykonaniu syntez pochodnych ftalazyonów, opracowaniu wyników, napisaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**P5. Zbigniew Malinowski\***, Emilia Fornal, Monika Nowak, Renata Kontek, Gabriela Gajek, Bartłomiej Borek

*„Synthesis and biological evaluation of some amino- and sulfanyl-3H-quinazolin-4-one derivatives as potential anticancer agents”*

*Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, **2015**, 146, 1723-1732.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00706-015-1508-6>.

\*autor korespondencyjny

IF (wg JCR z 2015r.) = 1,131

IF (wg JCR z 2022r.) = 1,800

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 40 pkt.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – przygotowaniu koncepcji i planu badań, wykonaniu syntezy chinazolinonów z bezwodnika izatynowego, aminochinazolinonów i sulfanylochiazolinonów, analizie i opracowaniu wyników, zredagowaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**P6. Zbigniew Malinowski\***, Emilia Fornal, Beata Sierocińska, Renata Czeczko, Monika Nowak

*„Synthesis of 4-alkylsulfanylphthalazin-1(2H)-ones via palladium catalyzed sulfanylation of substituted 4-bromophthalazin-1(2H)-ones”*

*Tetrahedron*, **2016**, 72, 7942-7951.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.10.022>.

\*autor korespondencyjny

IF (wg JCR z 2016r.) = 2,651

IF (wg JCR z 2022r.) = 2,100

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 70 pkt.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – przygotowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu badań i ich koordynowaniu, wykonaniu części syntez N-alkilopochodnych ftalazyonów, przeprowadzeniu reakcji bromopochodnych z tiolami, opracowaniu wyników i ich interpretacji, przygotowaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**P7. Zbigniew Malinowski\***, Emilia Fornal, Anna Warpas, Monika Nowak

*“Synthesis of benzoquinoline derivatives from formyl naphthylamines via Friedländer annulation under metal-free conditions”*

*Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, **2018**, 149, 1999–2011.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00706-018-2268-x>.

\*autor korespondencyjny

IF (wg JCR z 2018r.) = 1,501

IF (wg JCR z 2022r.) = 1,800

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 40 pkt.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – przygotowaniu koncepcji i planu badań, wykonaniu syntez benzochinolin, benzochinolinonów, opracowaniu wyników i ich interpretacji, zredagowaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**P8. Zbigniew Malinowski\***, Emilia Fornal, Agata Sumara, Renata Kontek, Karol Bukowski, Beata Pasternak, Dariusz Sroczyński, Joachim Kusz, Magdalena Małecka, Monika Nowak

*“Amino- and polyaminophthalazin-1(2H)-ones: synthesis, coordination properties, and biological activity”*

*Beilstein J. Org. Chem.*, **2021**, *17*, 558–568.

DOI: <https://dx.doi.org/10.3762/bjoc.17.50>.

\*autor korespondencyjny

IF (wg *JCR* z 2021r.) = 2,544

IF (wg *JCR* z 2022r.) = 2,700

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 70 pkt.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – przygotowaniu koncepcji i planu badań, koordynowaniu badań, wykonaniu syntez 4-aminopochodnych ftalazyonów, opracowaniu wyników, zredagowaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**P9. Zbigniew Malinowski\***, Emilia Fornal, Anna Stachniuk, Monika Nowak

*“Reactions of 3-Hydroxy-2-phenyl-1H-benzo[e]isoindol-1-one: A Route to 3-Hydroxy-/3-anilinobenzo[e]indan-1-ones and Benzo[ff]phthalazin-1(2H)-ones”*

*Molecules*, **2022**, *27*, 8319.

DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/molecules27238319>.

\*autor korespondencyjny

IF (2022) = 4,600

Punkty MEiN (wg Wykazu MEiN z dnia 01.12.2021r.) = 140 pkt.

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: – przygotowaniu koncepcji i planu badań, wykonaniu syntez indanonów, syntezie i funkcjonalizowaniu benzo[ff]ftalazyonu, opracowaniu wyników i ich interpretacji, współredagowaniu manuskryptu i korespondencji z edytorem.*

**Tabela 1.** Wskaźniki dla publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: *Impact Factor* (wg *JCR*) (wartości IF podano dla czasopism zgodnie z rokiem opublikowania pracy; z roku 2022 i 5-letni (2022r.)); *Punkty MEiN* (wg wykazu z dnia 01.12.2021r.) oraz *Liczba cytowań* (stan na dzień 27.09.2023r.) na podstawie bazy *Web of Science*, *Scopus*, *Google Scholar*.

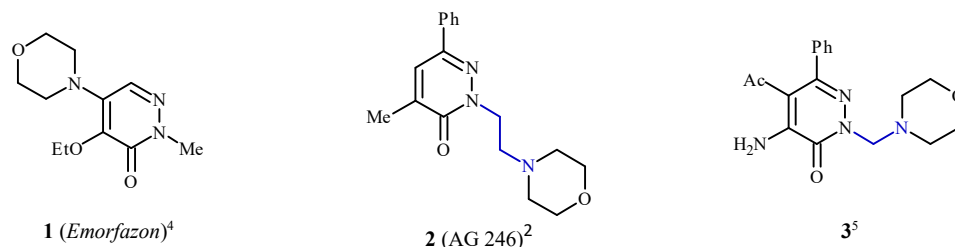
Nr publikacji	IF (wg <i>JCR</i> )			Punkty MEiN	Liczba cytowań		
	zgodny z rokiem publikacji	z roku 2022	5-letni (2022r.)		<i>Web of Science</i>	<i>Scopus</i>	<i>Google Scholar</i>
P1	1,785	5,100	4,200	70	24	22	29
P2	0	0	0	0	0	0	4
P3	0,929	2,100	1,900	40	3	3	3
P4	1,065	2,100	1,900	40	3	4	3
P5	1,131	1,800	1,500	40	10	10	14
P6	2,651	2,100	1,900	70	7	9	6
P7	1,501	1,800	1,500	40	5	5	9
P8	2,544	2,700	2,600	70	4	4	5
P9	4,600	4,600	4,900	140	0	0	0
Suma	16,206	22,300	20,400	510	56	57	73



*Wstęp:*

Leczenie bólu, który często towarzyszy innym schorzeniom, jak np. choroba nowotworowa, jest jednym z istotnych problemów wysokorozwiniętych społeczeństw, przed jakim staje współczesna medycyna. Wykorzystywane w tym celu środki farmaceutyczne (opioidy, NSAIDs), poza oczekiwanym działaniem terapeutycznym, charakteryzują się również szerokim spektrum reakcji niepożądanych. Dlatego istnieje zapotrzebowanie na nowe, mniej uciążliwe dla pacjentów substancje, które mogłyby zastąpić stosowane obecnie leki. Dochodzenie do nowych substancji o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu, w tym również zwalczania bólu może być realizowane 1) rozpoczynając syntezę „od nowa” lub też 2) modyfikując związki już zbadane o potwierdzonej aktywności, łącząc ze sobą struktury (farmakofory) w celu otrzymania bardziej aktywnych układów, o większym bezpieczeństwie użytkowania. W każdym przypadku poza dążeniem do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego istotne jest również zmniejszenie skutków ubocznych.

Wśród związków, które od kilkunastu lat pozostają w kręgu zainteresowań, jako potencjalne środki przeciwbólowe i przeciwzapalne są, między innymi, połączenia zawierające w swojej strukturze szkielet pirydazyn-3(2*H*)-onu.<sup>1,2,3</sup> Wykazano, że wśród tego typu układów ciekawą aktywnością analgetyczną charakteryzują się pochodne podstawione przy atomie *N*<sup>2</sup> ugrupowaniem  $\omega$ -aminoalkilowym<sup>1,5</sup> (Rysunek 1. **2**, **3**).



**Rysunek 1.** Przykłady pirydazyn-3(2*H*)-onów o aktywności przeciwbólowej

<sup>1</sup> M. P. Giovannoni, C. Vergelli, C. Ghelardini, N. Galeotti, A. Bartolini, V. Dal Piaz *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1055.

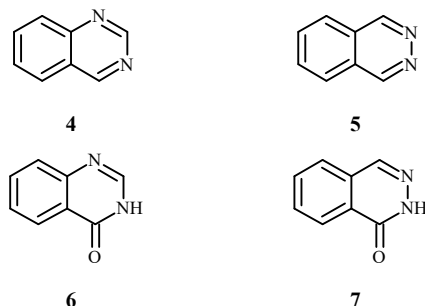
<sup>2</sup> V. Dal Piaz, S. Pieretti, C. Vergelli, M. C. Castellana, M. P. Giovannoni *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 523.

<sup>3</sup> V. Dal Piaz, C. Vergelli, M. P. Giovannoni, M. A. Scheideler, G. Petrone, P. Zaratini *Il Farmaco* **2003**, *58*, 1063.

<sup>4</sup> M. Takaya, M. Sato, K. Terashima, H. Tanizawa *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 53.

<sup>5</sup> V. Dal Piaz, M. P. Giovannoni, G. Ciciani, D. Barlocco, G. Giardina, G. Petrone, G.D. Clarke *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 65.

Heterocykle azotowe, w tym skondensowane benzodiazyny jak chinazolina **4**, ftalazyna **5**, oraz ich pochodne: chinazolin-4(3*H*)-on **6**, ftalazyn-1(2*H*)-on **7** od wielu lat są w obszarze zainteresowań badawczych, ukierunkowanych na zastosowania w medycynie.<sup>6,7</sup>



**Rysunek 2.** Przykłady benzodiazyn

Nierzadko stanowią one bloki bioaktywnych produktów pochodzenia naturalnego,<sup>8</sup> farmaceutyków<sup>9,10</sup> a także połączeń wzbudzających zainteresowanie innych obszarów, jak np. agrochemii.<sup>9</sup> Wykazano, że układy tego rodzaju wykazują szerokie spektrum właściwości biologicznych; działając m.in. przeciwnowotworowo, przeciw-wirusowo, przeciwbakteryjnie, przeciwgruźliczo, przeciwbólowo, przeciwzapalnie a także przeciwnadciśnieniowo, przeciwcukrzycowo, przeciwhistaminowo uspokajająco-nasennie oraz przeciwdrgawkowo.<sup>9, 7, 10</sup>

Z drugiej strony układy heterocykliczne z donorowymi atomami azotu są postrzegane jako potencjalne związki kompleksujące jony metali. Dobrze udokumentowane są zdolności do tworzenia trwałych połączeń koordynacyjnych 2,2'-bipirydyli<sup>11,12</sup> 2,2':6',2''-terpirydiny<sup>13</sup> czy pochodnych ftalazyny,<sup>14</sup> m.in. z jonami żelaza, kobaltu, miedzi i niklu. Otrzymywane kompleksy znalazły zastosowanie, między innymi w badaniach nad nowymi lekami antynowotworowymi<sup>13</sup> czy jako katalizatory reakcji chemicznych.<sup>15,16</sup>

<sup>6</sup> S. Zaib, I. Khan *Bioorganic Chemistry* **2020**, *105*, 104425.

<sup>7</sup> I. Khan, A. Ibrar, W. Ahmed, A. Saeed *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 124.

<sup>8</sup> S. B. Mhaske, N. P. Argade *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787.

<sup>9</sup> C. Teran, P. Besada, N. Vila, M. C. Costas-Lago *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 468.

<sup>10</sup> I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas, A. Saeed *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 193.

<sup>11</sup> C. Kaes, A. Katz, M.W. Hosseini *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553.

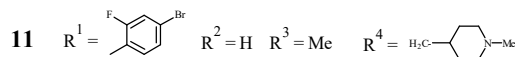
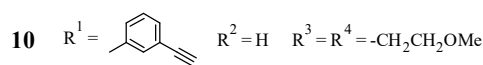
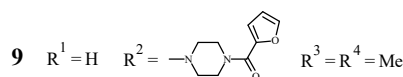
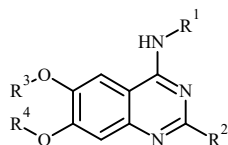
<sup>12</sup> K. Kalyanasundaram, „Photochemistry of Polypyridine and Porphyrin Complexes”, Academic Press, London **1992**

<sup>13</sup> M. Heller, U.S. Schubert *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 947.

<sup>14</sup> A.M. Barrios, S.J. Leppard *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1060.

<sup>15</sup> G. Chellicci, R.P. Thummel *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129.

<sup>16</sup> N.C. Fletcher *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1831.

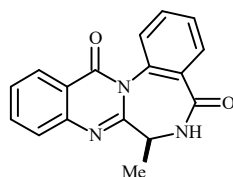


*Prazosin 9*

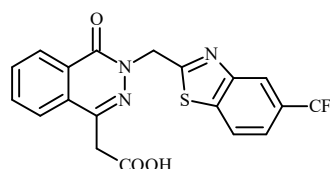
*Erlotinib 10*

*Vandetanib 11*

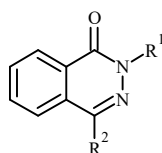
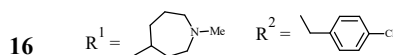
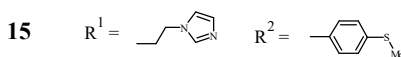
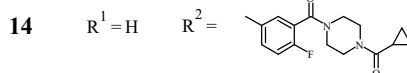
*Ispinesib 8*



*Sclerotigenin 12*



*Zopolrestat 13*



*Olaparib 14* *Inhibitor syntetazy tromboksanu A2 15* *Azelastine 16* *Środek przeciwnowotworowy 17*

**Rysunek 3.** Przykłady biologicznie aktywnych pochodnych chinazolinu, ftalazyny

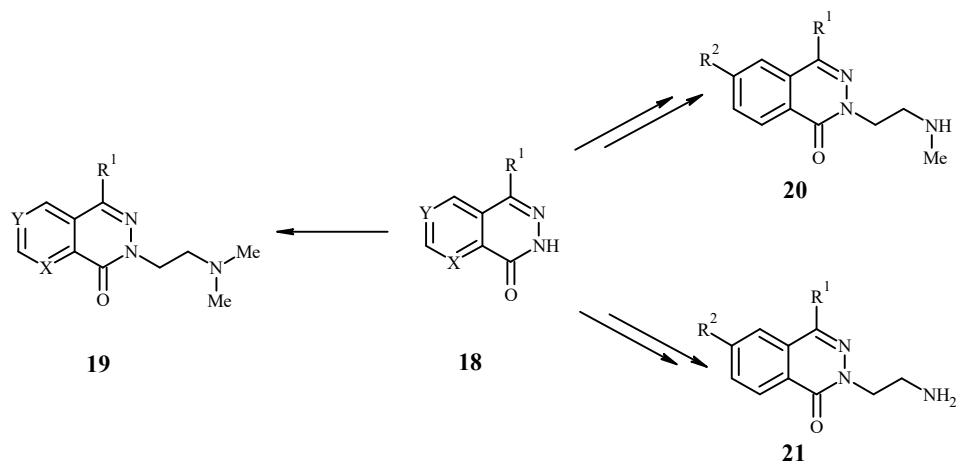
### *Zwięzłe omówienie uzyskanych wyników.*

Po zakończeniu doktoratu, którego jednym z wątków była konstrukcja szkieletu ftalazynowego, swoją uwagę skierowałem na modyfikacje wybranych 1,3- oraz 2,3-diazanaftalenów, mając na celu otrzymanie połączeń o potencjalnych właściwościach przeciwbólowych / przeciwzapalnych, a w dalszej perspektywie również przeciwnowotworowych.

Poszukiwanie nowych analgetyków i środków przeciwzapalnych stało się częścią multidyscyplinarnego projektu pt. „*Właściwości koordynacyjne i badania aktywności farmakologicznej nowej grupy pochodnych 2H-ftalazyn-1-onów i pirydopirydazy-nonów*” (Grant MNiSW nr 3 T09A 015 29), którego byłem współautorem i głównym wykonawcą odpowiedzialnym za prace syntetyczne. Projekt był efektem współpracy z Panią prof. E. Czarnecką i Panią dr W. Pakulską z Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, które koordynowały badania biologiczne (toksycz-

ność, właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne) oraz z Panami dr hab. G. Andrijewskim i dr D. Sroczyńskim z Katedry Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UŁ, którzy odpowiadali za badania właściwości koordynacyjnych wybranych pochodnych ftalazynonów. Głównym wątkiem prowadzonych przeze mnie badań była synteza  $\omega$ -aminoetylopo pochodnych benzo- i pirydo- pirydazyonów różniących się podstawnikami w szkieletcie heterocyklicznym oraz stopniem i rodzajem podstawienia aminowego atomu azotu ramienia aminoalkilowego ( $\text{NH}_2$ -,  $\text{NHR}^1$ -,  $\text{NR}^1\text{R}^2$ -  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , Tos, Boc). Dobór obiektów docelowych oraz metod syntetycznych był powiązany z modelem badań biologicznych na zwierzętach (myszy, szczury).

Przyjęta początkowo strategia zakładała wykorzystanie  $\omega$ -halegonoalkiloamin jako odczynników alkilujących. Pomimo istnienia doniesień literaturowych na ten temat,<sup>17, 18, 19</sup> w tym w źródłach patentowych,<sup>20, 21</sup> okazało się, że w przypadku bezpośredniego alkilowania ftalazynonów i pirydopirydazyonów metoda ta miała praktyczne znaczenie jedynie w przypadku syntezy *N,N*-dimetyloaminoetylopo pochodnych z użyciem (2-chloroetylo)dimetyloaminy.<sup>22</sup>[P1],<sup>23</sup>[P2] Fakt ten pokazuje, że zastosowanie  $\omega$ -halegonoalkiloamin jako odczynników alkilujących jest determinowane przez stopień podstawienia atomu azotu i jest ograniczone do wybranych przypadków. Reakcje generowanych w roztworze soli sodowych laktamów z (2-chloroetylo)dimetyloaminą dostarczyły z dobrymi wydajnościami docelowe związki **19** (Schemat 1).



**Schemat 1.** Schemat syntezy aminoetyloftalazynonów

<sup>17</sup> G. Strappaghetti, S. Corsano, R. Barbaro, A. Lucacchini, G. Giannaccini, L. Betti *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 501.

<sup>18</sup> P. Nagle, Y. Pawar, A. Sonawane, S. Bhosale, D. More *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 918.

<sup>19</sup> H. Inoue, S. Nakamura, H. Otsuka, M. Gaino, T. Harada, K. Matsuki, M. Takeda *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 167.

<sup>20</sup> S. Jie CN107840849A, **2018**.

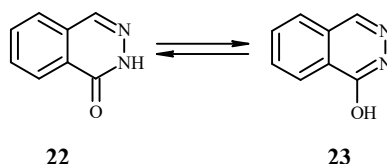
<sup>21</sup> H. Wen CN111320625A, **2020**.

<sup>22</sup> [P1] W. Pakulska, Z. Malinowski, A. K. Szczesniak, E. Czarnańska, J. Epsztajn; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, 342, 41.

<sup>23</sup> [P2] J. Epsztajn, E. Czarnańska, A. Szczesniak, W. Pakulska, Z. Malinowski, WO 2009/051504 A1 (P-383550)

W przypadku syntezy *N*-metyloaminoetylo- **20** i aminoetylo- **21** pochodnych bardziej efektywne było wykorzystanie odpowiednich prekursorów (benzenosulfonamidów,<sup>23</sup>[P2]-<sup>24</sup>[P4] *N*-(*tert*-butoksykarbonylo)- (*reakcja Mitsunobu*),<sup>23</sup>[P2], <sup>25</sup>[P3] ftalimido- pochodnych (*reakcja typu Gabriela*)<sup>23</sup>[P2]<sup>24</sup>[P4]), które finalnie przekształcano w docelowe aminy. Wykorzystanie pochodnych 2-(metyloamino)etanolu otworzyło wygodną, szybką i efektywną metodą dojścia do tych produktów. Zarówno *N,O*-ditosylo-, jak i *N*-Boc-, *N*-Ac- pochodne są użyteczne w procedurach funkcjonalizowania laktamowego atomu azotu substratów. Następcza hydroliza (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) benzenosulfonamidów do docelowych *N*-metyloamin dała w większości przykładów pozytywne wyniki (56-78%).<sup>25</sup>[P3] W przypadku układu z podstawnikami: 4-(pirydyn-2-ylowym)- i 6-MeO- bardziej efektywne okazało się zastosowanie reakcji Mitsunobu z *N*-Boc 2-(metyloamino)etanolem (TPP, DEAD). Otrzymaną w ten sposób pochodną przekształciłem w drugorzędową aminę z wydajnością ok. 30%, po dwóch etapach (kwas chlorowodorowy, temperatura pokojowa).<sup>25</sup>[P3] Niewątpliwą zaletą takiego podejścia były łagodne warunki w jakich przebiegały obie reakcje. Procedura ta z podobnymi wydajnościami sprawdziła się również w przypadku modyfikacji 4-fenylotfalazynonu, jak i niepodstawionego laktamu, w tym również z użyciem *N*-(2-hydroksyetylo)-*N*-metyloacetamidu.<sup>25</sup>[P3]

Cechą charakterystyczną ftalazynonów jest występująca w tego typu układach tautomeria laktamowo-laktimowa (Schemat 2), przy czym forma amidowa jest preferowaną.<sup>26</sup> Efektem tego jest ambidentna natura anionu ftalazynonowego i możliwość powstawania produktów *N*-, jak i *O*- podstawienia. Na kierunek przemiany mogą mieć wpływ warunki reakcji oraz charakter reagentów. Jednakże zarówno w reakcjach alkirowania halogenkami w obecności zasady, jak i w reakcji Mitsunobu dominującą, jak nie jedyną była *N*-alkilopochodna. Zagadnie to szerzej zostało przedstawione w <sup>42</sup>[P6].



**Schemat 2.** Tautomeria laktamowo-laktimowa ftalazynonów

<sup>24</sup> [P4] Z. Malinowski, D. Sroczynski, A. K. Szcześniak *Synthetic Communications* **2015**, *45*, 174.

<sup>25</sup> [P3] Z. Malinowski, A. K. Szcześniak, W. Pakulska, Dariusz Sroczynski, E. Czarnecka, J. Epsztajn *Synthetic Communications* **2014**, *44*, 3572.

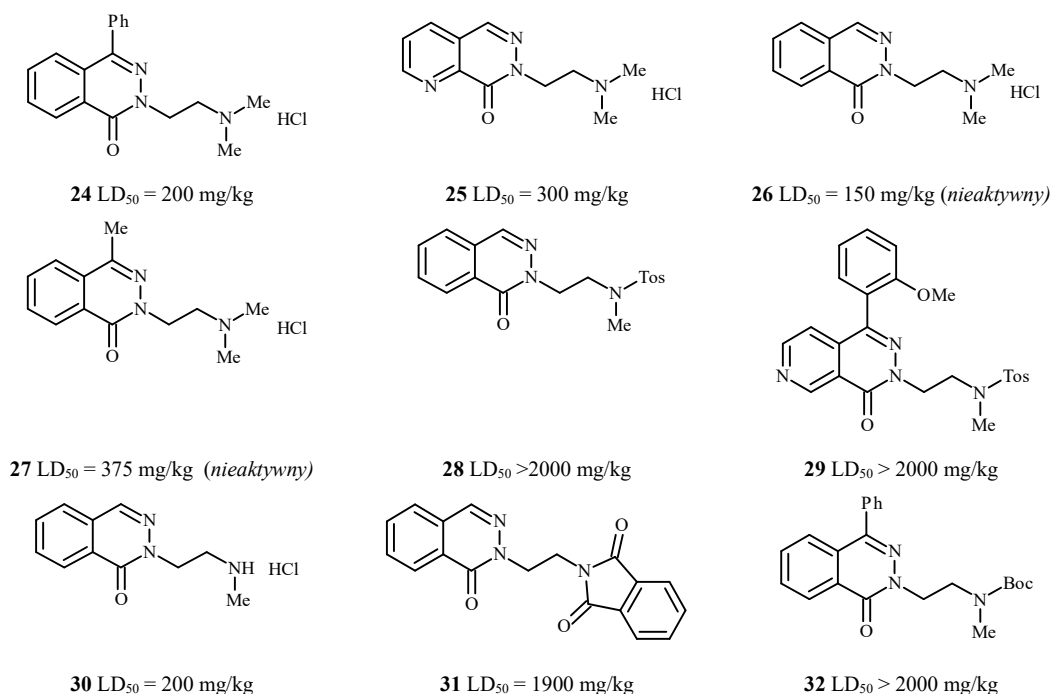
<sup>26</sup> J. Epsztajn, Z. Malinowski, P. Urbaniak, G. Andrijewski Malinowski *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 181.

Dążenie do uzyskania odpowiednich amin ale również ich prekursorów wiązało się z chęcią użycia w testach farmakologicznych jak najszerszej grupy związków. Ponadto aminy typu -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub> stanowiły materiał do syntezy kompleksów.

*Badania aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej pochodnych 2-aminoetyloftalazynonów.*

Z uwagi, że nie wszystkie wyniki badań biologicznych z udziałem zsyntezowanych związków (*badaniom poddano 35 związków, jedynie dwa spośród nich nie wykazały żadnego efektu*<sup>22</sup>[P1]·<sup>23</sup>[P2]) jak i badań właściwości koordynacyjnych zostały zamieszczone w artykułach, w niniejszym omówieniu zostaną przytoczone jedynie wybrane dane opublikowane.

Dla wszystkich użytych do badań związków określono ich toksyczność ostrą (LD<sub>50</sub>) po podaniu do żołądkowym. Zwiększoną toksyczność zaobserwowano dla *N,N*-dimetyloaminopochodnych dla których wartości LD<sub>50</sub> zawierały się w przedziale 150 – 1000 mg/kg masy ciała<sup>22</sup>[P1]·<sup>23</sup>[P2] (dla metamizolu LD<sub>50</sub> u myszy wynosi 2389 mg/kg masy ciała)<sup>27</sup>. Również *N*-metyloaminy charakteryzowała zwiększona toksyczność (np. dla związku **30** LD<sub>50</sub> = 200 mg/kg) . Poprawę tego niekorzystnego trendu uzyskano poprzez wprowadzenie grupy tosylovej, ftalimidowej czy Boc (LD<sub>50</sub> = 1900 lub > 2000 mg/kg masy ciała – Rysunek 4).<sup>23</sup>[P2]



**Rysunek 4.** Wartości LD<sub>50</sub> wybranych pochodnych ftalazynonów

<sup>27</sup> Charakterystyka produktu leczniczego: *Gardan*, 500 mg, tabletki. Adamed Consumer Healthcare S.A. Pieńków 149 05-152 Czosnow

W badaniu hamowania bólu ważną rolę odgrywają mechanizmy, w których biorą udział struktury nadrženiowe, rdzeniowe oraz obwodowe układu antynocyceptywnego. Miarą działania przeciwbólowego badanego związku jest podniesienie *progu czucia bólu*, będące następstwem zaangażowanie jednej (lub więcej) z wymienionych wcześniej struktur. Aktywność przeciwbólową otrzymanych związków badano na myszach szczepu Balb/c i porównano do metamizolu (*Pyralgina*).

Do oceny działania przeciwbólowego zastosowano trzy testy: *tail-flick*, *hot-plate* i „*wicia się*”. Każdy z nich mierzy analgezję wywoływaną przez inne struktury układu nerwowego: *hot-plate* ocenia analgezję nadrženiową;<sup>28</sup> *tail-flick* określa wpływ związków na struktury rdzeniowe<sup>29</sup> a *test „wicia się”* – udział struktur obwodowych w modulacji bólu.<sup>30</sup>

**Tabela 1.** Właściwości przeciwbólowe wybranych pochodnych ftalazyonu

Typ aktywności	Testowane związki							metamizol
	24	25	28	29	30	31	32	
nadrženiowe <i>Test „hot-plate”</i>	+++++	++						+++
rdzeniowe <i>Test „tail-flick”</i>	+++	+++	++	+++	+++	++	++++	+++
obwodowe <i>Test „wicia się”</i>	++	++	+++					+++

++ działa umiarkowane; +++ działanie silne; ++++ i więcej działanie bardzo silne

Związki **24**, **25** wykazały silne działanie we wszystkich trzech testach o aktywności porównywalnej z metamizolem. W przypadku związku **24** można przypuszczać, że duży wpływ na jego aktywność ma obecność pierścienia benzenowego w położeniu 4 szkieletu - zastąpienie tej grupy funkcją metylową bądź atomem wodoru prowadzi do zmniejszenia aktywności przeciwbólowej.

Badanie aktywności przeciwzapalnej oparte zostało na ocenie redukcji stanu zapalnego łapy zwierzęcia (*szczury szczepu Wistar*) będącego wynikiem działania czynnika prozapalnego - karageniny.<sup>31</sup> Związek **31** wykazał aktywność przeciwzapalną silniejszą niż indometacyna, która została użyta jako substancja porównawcza.<sup>23</sup>[P2]

<sup>28</sup> W. B. Eddy, D. Limbach *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**, *107*, 385.

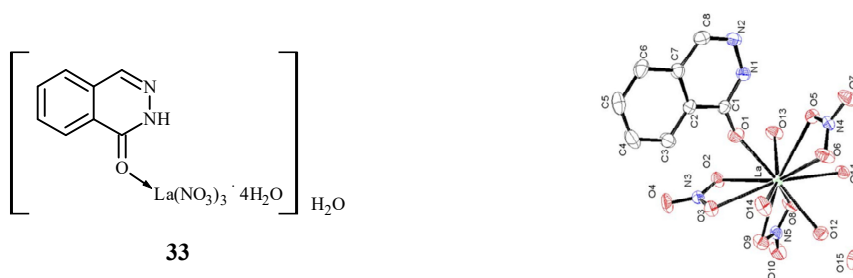
<sup>29</sup> F. E. D'Amour, D. L. Smith *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1941**, *72*, 74.

<sup>30</sup> H. O. J. Collier, L. C. Dinneen, A. Chistine, A. Johnson, C. Schneider *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1968**, *32*, 295.

<sup>31</sup> S. H. Ferreira; *J. Pharm. Pharmacol.* **1971**, *31*, 648.

*Badania właściwości koordynacyjnych 2-(aminoetylo)ftalazyonów.*

Wątkiem równoległe rozwijanym, były badania właściwości koordynacyjnych aminoetylopo pochodnych. Najprostszym przykładem ftalazyнового ligandu jest niepodstawiony ftalazyyn-1(2*H*)-on.<sup>32,33</sup> W cząsteczce tego związku obecne są trzy donorowe miejsca: dwa atomy azotu i atom tlenu grupy karbonylowej. Jednak, jak donoszą źródła literaturowe jedynie atom tlenu grupy karbonylowej jest zaangażowany w tworzenie kompleksów z jonami La(III), Co(II), Mn(II), Cu(II): [(ftalazyyn-1(2*H*)-on)La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>•4H<sub>2</sub>O],<sup>32</sup> [(ftalazyyn-1(2*H*)-on)MnCl<sub>2</sub>],<sup>33</sup> [(ftalazyyn-1(2*H*)-on)<sub>2</sub>CoCl<sub>2</sub>],<sup>33</sup> [(ftalazyyn-1(2*H*)-on)<sub>2</sub>CuCl<sub>2</sub>].<sup>33</sup>



**Rysunek 5.** Struktura kompleksu [(ftalazyyn-1(2*H*)-on)La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> • 4H<sub>2</sub>O] • H<sub>2</sub>O<sup>32</sup>

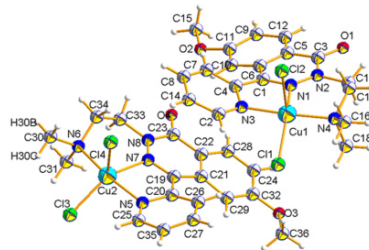
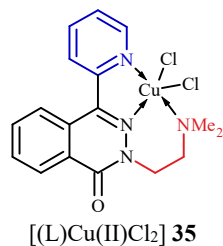
Wprowadzenie w położenia 2 i 4 szkieletu ftalazyonu podstawników z dodatkowymi donorowymi atomami azotu, jak w 2-[2-(dimetylamino)etylo]-6-metoksy-4-(pirydyn-2-ylo)ftalazyyn-1(2*H*)-onie (**34**, L), zaburzyło możliwość wiązania poprzez atom tlenu i wymusiło koordynację tridentną z jonem Cu(II), z zaangażowaniem wyłącznie atomów azotu podstawnika pirydyn-2-yłowego, układu azometinowego i grupy Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.<sup>34</sup>[P8] Sferę koordynacyjną jonu miedzi(II) uzupełniają dwa jony chlorkowe. Taki sposób powiązania ligandu z jonem miedzi(II) został potwierdzony na drodze analizy rentgenostrukturalnej (Rysunek 6).

<sup>32</sup> Y. Wang, Z.-Y. Yang, Q. Wang, Qi-K. Cai, K.-B. Yu, *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, 690, 4557.

<sup>33</sup> N. Öztürk, S. Bahçeli *SDU Journal of Science (E-Journal)*, **2012**, 7, 1.

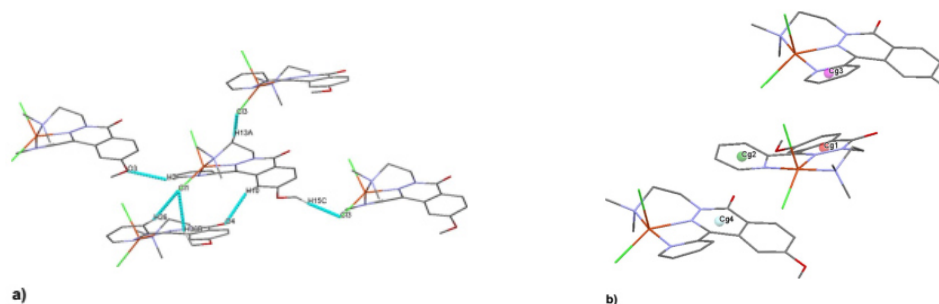
<sup>34</sup> [P8] Z. Malinowski, E. Fornal, A. Sumara, R. Kontek, K. Bukowski, B. Pasternak, D. Sroczynski, J. Kusz, M. Małecka, M. Nowak *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 558.





**Rysunek 6.** Struktura kompleksu **35** [(L)Cu(II)Cl<sub>2</sub>] <sup>34</sup>[P8]

Kompleks [(L)Cu(II)Cl<sub>2</sub>] przyjmuje strukturę zniekształconej piramidy kwadratowej. Jego strukturę stabilizuje sieć międzycząsteczkowych wiązań wodorowych oraz oddziaływania typu  $\pi$ - $\pi$  stacking, pomiędzy fragmentami 1,2-diazynowymi a pirydyn-2-yłowymi ligandów (Rysunek 7).<sup>34</sup>[P8] Ten sposób kompleksowania przez ligand zawierający rdzeń ftalazyjonu stanowi nowość w obszarze chemii tej grupy związków.



**Rysunek 7.** a) Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w **35** [(L)Cu(II)Cl<sub>2</sub>]; b) oddziaływaniami typu  $\pi$ - $\pi$  stacking pomiędzy ligandami (L) <sup>34</sup>[P8]

Funkcjonalizowanie ftalazyjonów przy laktamowym atomie azotu stanowiło wstęp do zasadniczego kierunku – syntezy amino- i sulfonylo- pochodnych benzodiazyn (ftalazyjonów a także chinazolinonów) połączonej z badaniami właściwości cytotoksycznych wybranych układów. Podwaliny tej tematyki stanowił, zainicjowany przeze mnie, multidyscyplinarny projekt (we współpracy z prof. R. Kontek z WBiOŚ UŁ i prof. E. Fornal z UMed w Lublinie) obejmujący m.in syntezę aminopochodnych benzochinazolinonów z wykorzystaniem reakcji Buchwalda-Hartwiga.<sup>35, 36</sup>

Opracowana przez Buchwalda<sup>37</sup> i Hartwiga<sup>38</sup> (oparta na doświadczeniach Migity<sup>39</sup>) strategia syntezy amin, rozszerzona w późniejszym czasie, m.in. na etery, tioetery wymaga obecności, poza aminą, czynnika elektrofilowego, którym jest najczęściej

<sup>35</sup> M. Nowak, Z. Malinowski, A. Józwiak, E. Fornal, A. Błaszczuk, R. Kontek *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5153.

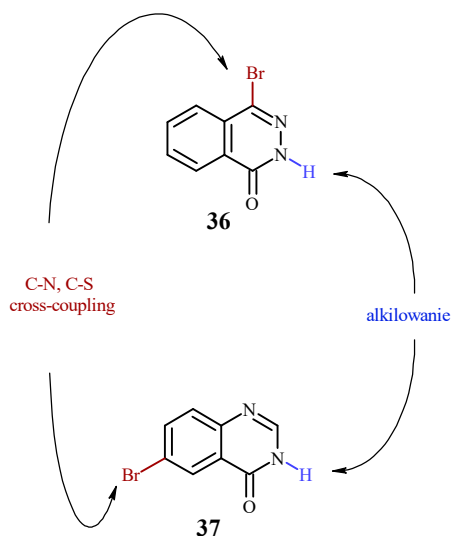
<sup>36</sup> M. Nowak, Z. Malinowski, E. Fornal, A. Jozwiak, E. Parfieniuk, G. Gajek, R. Kontek *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9463.

<sup>37</sup> A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1348.

<sup>38</sup> J. Louie, J. F. Hartwig *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.

<sup>39</sup> M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927.

odpowiedni bromek, a także układu katalitycznego, który zapewniłby optymalne warunki krzyżowego sprzęgania. 4-Bromoftalazynon **36** i 6-bromochinazolinon **37** stanowiły w założeniu obiekty wyjściowe do reakcji z aminami.



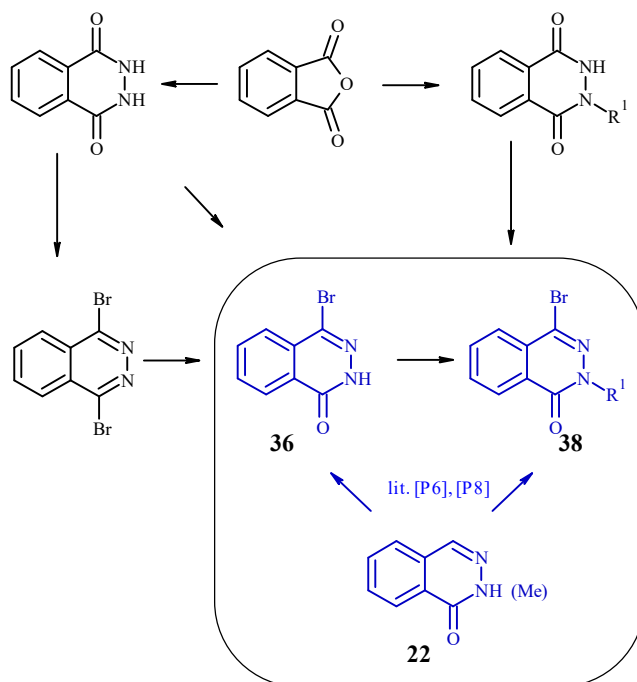
### Rysunek 8. Kierunki modyfikacji szkieletu ftalazynonu i chinazolinonu

W literaturze opisanych jest kilka dróg dojścia do bromo prekursorów **36**, **37**.<sup>40,41</sup> W przypadku syntezy 4-bromoftalazynonu **36** są to najczęściej procesy wieloetapowe. Zagadnie to można zrealizować, m.in. poddając bezwodnik ftalowy kondensacji z hydrazyną w etanolu, co prowadzi do ftalazyno-1,4-dionu, z którego po bisdehydroksyhalogenerowaniu i następczej monohydrolizie uzyskuje się 4-bromoftalazynon (Schemat 3).

40

<sup>40</sup> M. E. Prime, S. M. Courtney, F. A. Brookfield, R. W. Marston, V. Walker, J. Warne, A. E. Boyd, N. A. Kairies, W. von der Saal, A. Limberg, G. Georges, R. A. Engh, B. Goller, P. Rueger, M. Rueth *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 312.

<sup>41</sup> G. R. Dhage, S. R. Deshmukh, S. R. Thopate *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 33377.



**Schemat 3.** Sposoby syntezy 4-bromofthalazyn-1(2*H*)-onu

Bardziej interesujące wydawało mi się uzyskanie 4-bromofthalazynonu na drodze bezpośredniego (**22**→**36**), regioselektywnego bromowania szkieletu heterocyklicznego. Pierwsze próby pokazały, że szkielet laktamowy jest niezwykle „oporny” na działanie różnych odczynników bromujących. Zastosowanie m.in. NBS/FeCl<sub>3</sub>, Br<sub>2</sub> w AcOH, było niesatysfakcjonujące. Przełomem było użycie KBr-Br<sub>2</sub> (KBr<sub>3</sub>) w wodzie.<sup>42</sup>[P6] Oczekiwany produkt uzyskany został z zadawalającą wydajnością. Przy tej okazji wykazałem również, że *N*-metyloftalazynon ulegał bromowaniu w pozycji 4 przy użyciu KBr<sub>3</sub>.<sup>42</sup>[P6] Podobną strategię przedstawili Krishnananthan i wsp.,<sup>43</sup> którzy do bromowania ftalazynonów z podstawnikiem w pierścieniu benzenowym wykorzystali BTMA-Br<sub>3</sub> w DMF.

Mniej problematyczna była synteza 6-bromochinazolinonu **37**, który jest stosunkowo łatwo dostępny, m.in. na drodze kondensacji kwasu 5-bromoantranilowego **39** z formamidem (*reakcja Niementowskiego*), wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym.<sup>35,44</sup>[P5].<sup>45</sup> We wcześniejszej naszej pracy wykazano, że kluczem do efektywnego przebiegu reakcji B-H z aminami jest zablokowanie laktamowego atomu azotu w cząsteczce 6-bromochinazolinonu, bowiem w przeciwnym razie reakcja nie zachodzi.<sup>35</sup> Z tego też względu przed przystąpieniem do sprzęgania wyjściowy 6-bromochinazolinon

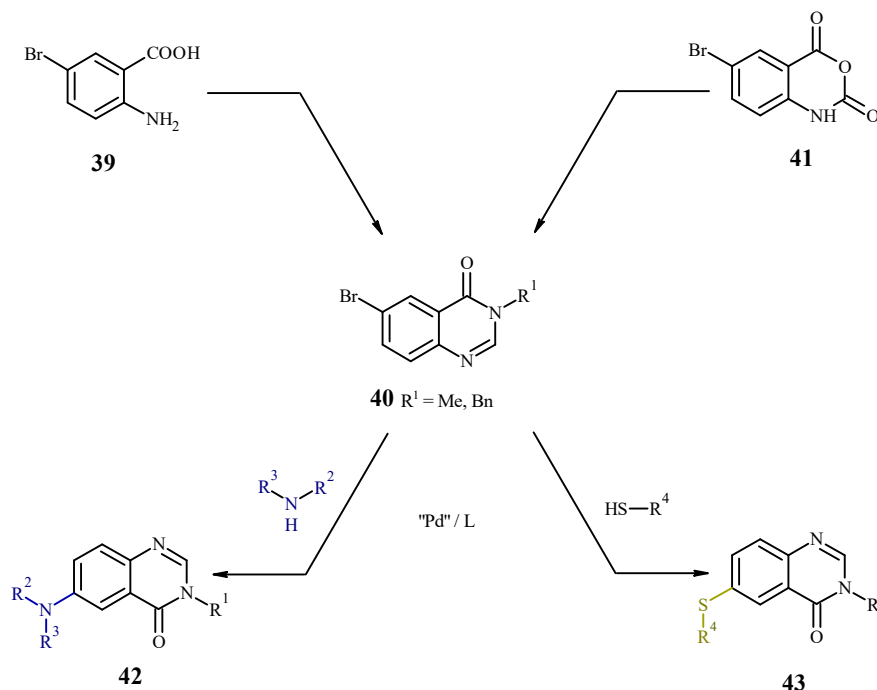
<sup>42</sup> [P6] Z. Malinowski, E. Fornal, B. Sierocinska, R. Czeczko, M. Nowak *Tetrahedron* **2016**, 72, 7942.

<sup>43</sup> S. Krishnananthan, D. Smith, D.-R. Wu, S. Yip, P. Gunaga, A. Mathur, J. Li *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1520.

<sup>44</sup> [P5] Z. Malinowski, E. Fornal, M. Nowak, R. Kontek, G. Gajek, B. Borek *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 1723.

<sup>45</sup> H. Lehmann, L. LaVecchia *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 650.

został poddany metylowaniu / benzylowaniu w pozycji 3. Alternatywą do przedstawionego powyżej podejścia jest wykorzystanie bezwodnika 5-bromoizatynowego **41**, z którego w *one-pot*, trzy składnikowej reakcji z trietyloortomrówczanem i metyloaminą, w obecności  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ <sup>46,47,48</sup> (MW, 148°C, 15 min.) otrzymałem 6-bromo-3-metylochiazolinon.<sup>44</sup>[P5] Bezwodnik 5-bromoizatynowy **41** został otrzymany w trakcie prac nad modyfikacją izatyny. Okazało się, że działanie na izatynę nadmiarem NBS-u (temperatura otoczenia, dostępem powietrza) prowadzi do bromowania szkieletu w położeniu 5 z następującą w trakcie reakcji ekspansją pierścienia i wbudowaniem atomu tlenu pomiędzy atomy węgla C2 i C3. W tych warunkach nie zaobserwowano tworzenia się 5-bromo- ani 5,7-dibromopochodnej izatyny. Z kolei użycie stechiometrycznej ilości NBS-u prowadziło każdorazowo do 5-bromoizatyny, jako jedynego produktu.



**Schemat 4.** Strategia syntezy 6-amino- / 6-sulfanylo- chinazolinonów

W syntezie 6-aminochinazolinonów zastosowałem sprawdzony wcześniej w naszym zespole<sup>35</sup> układ katalityczny XantPhos /  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15 mol% / 15mol%) z *t*-BuOK (1,5 mol) (1,4-dioksan, 100°C, 24 godziny). Wydajności z jakimi uzyskane zostały produkty zawierały się w zakresie 20-89% i zależały zarówno od rodzaju użytej aminy, jak i od wyjściowego chinazolinonu. Chociaż nie przeprowadzone zostały szcze-

<sup>46</sup> A. A. Mohammadi, S. S. Sadat Hossini *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1982.

<sup>47</sup> L. Mohammadkhani, M. M. Heravi *Front. Chem.* **2020**, *8*, 580086.

<sup>48</sup> A. A. Mohammadi, S. Tahery, S. Askari *Arkivoc* **2014**, *5*, 310.

głowe badania w tym zakresie, to można na przykład zauważyć, że arylowanie 4-etoksyaniliny czy 2-(3,4-dimetoksyfenylo)etyloaminy przebiegało bardziej efektywnie z użyciem *N*-metylolaktamu. Z drugiej strony w przypadku aminowania *N*-benzylo-6-bromolaktamu zastąpienie aniliny 4-etoksyaniliną doprowadziło do wyraźnego zmniejszenia wydajności reakcji z 57% do 35%.

Nowym wątkiem, który pojawił się w trakcie prac syntetycznych było wykorzystanie tioli do krzyżowego sprzęgania z bromochinazolinonami i tym samym rozszerzenia puli związków o pochodne zawierające wiązania C-S. Należy nadmienić, że sulfidy arylowe są ważnymi blokami budulcowymi związków pochodzenia naturalnego, jak i aktywnych biologicznie układów.<sup>49,50,51</sup> Proste zastąpienie amin tiolami i zastosowanie tych samych warunków reakcji nie przyniosło zbyt entuzjastycznych wyników, co może być wynikiem częściowej dezaktywacji katalizatora,<sup>52</sup> m.in. poprzez tworzenie niereaktywnych kompleksów LPd(H)SR.<sup>53</sup> Sprzęganie tioli z bromochinazolinonami wymagało większych ilości układu katalitycznego. Zadawalające rezultaty przyniosło zastosowanie XantPhos / Pd(OAc)<sub>2</sub> w stosunku 30 mol% / 30 mol%. Dwukleszczowe fosfiny jak XantPhos są często używane jako ligandy z wyboru w reakcjach krzyżowego sprzęgania tioli.<sup>54</sup>

Uzyskane przeze mnie wyniki stały się punktem wyjścia do syntezy 4-sulfanylo- a następnie 4-amino- ftalazyonów. Podobnie jak w przypadku chinazolinonów funkcjonalizowanie ftalazyon-1-onów wymagało „zmodyfikowanie” laktamowego atomu azotu poprzez wprowadzenie podstawnika alkilowego / aminoalkilowego.<sup>34</sup>[P8]<sup>42</sup>[P6] Bardzo użyteczną, w tym zakresie okazała się ponownie reakcja Mitsunobu, która była komplementarna w stosunku do modyfikacji z użyciem halogenków alkilowych. Przedstawione w pracy <sup>25</sup>[P3] zastosowanie I-rzędowych alkoholi zostało w <sup>42</sup>[P6] rozszerzone na II-rzędowe, w tym (-)-mentol.

Należy nadmienić, że między innymi niepowodzenie sprzęgania 4-bromo-5-fenyloftalazyon-1(2*H*)-onu (z niezablokowaną pozycją 2) z 2-(aminometylo)pirydyną, w

<sup>49</sup> G. Liu, J.R. Huth, E.T. Olejniczak, R. Mendoza, P. De Vries, S. Leitz, E.B. Reilly, G. F. Okasinski, S. W. Fesik, T.W. von Geldern *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202.

<sup>50</sup> G. De Martino, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Edler, M. C. Barbera, A. Brancale, E. Wilcox, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120.

<sup>51</sup> G. Liu, J.T. Link, Z. Pei, E. B. Reilly, S. Leitz, B. Nguyen, K. C. Marsh, G. F. Okasinski, T. W. von Geldern, M. Ormes, K. Fowler, M. Gallatin *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4025.

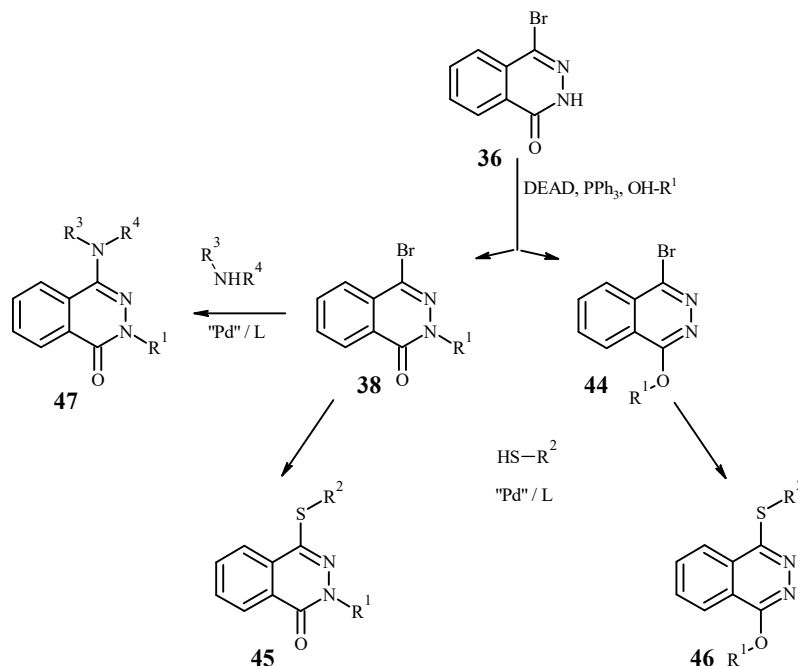
<sup>52</sup> J. F. Hartwig *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.

<sup>53</sup> J. Xu, R. Y. Liu, Ch. S. Yeung, S. L. Buchwald *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6461.

<sup>54</sup> T. Itoh, T. Mase *Organic Letters* **2004**, *6*, 4587.

obecności  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  / JohnPhos / *t*-BuONa skłoniło Krishnananthan'a i wsp. do oparcia swojej pracy na układzie Cu /  $\text{Cu}_2\text{O}$  a nie na katalizatorze palladowym.<sup>43</sup>

Podobnie jak w <sup>25</sup>[P3] reakcję Mitsunobu ftalazyn-1-onu i jego 4-bromopochodnej prowadziłem z użyciem układu – TPP, DEAD w THF, który jest często rozpuszczalnikiem z wyboru.



### Schemat 5. Synteza sulfanylo- i amino- pochodnych ftalazyonów

W reakcjach niepodstawionego ftalazyn-1(2*H*)-onu **22** z udziałem butan-2-olu, pentan-2-olu i (-)-mentolu, pomimo ambidentnej natury nukleofila, obserwowałem powstawanie jedynie produktów *N*-alkilowania, niezależnie od warunków reakcji,<sup>55,56</sup> których wpływ był widoczny w wydajnościach poszczególnych *N*-alkilolaktamów.<sup>42</sup>[P6] W powstającym z ftalazyonu ambidentnym anionie atom tlenu stanowi „twardsze” (HSAB) centrum nukleofilowe. Faworyzowana powinno być zatem jego reakcja z twardym elektrofilem, jakim jest alkoksyfosfoniowy produkt pośredni. Dane eksperymentalne pokazują, że to jednak „miększy” atom azotu jest preferencyjnie alkilowany. Przebieg reakcji zmienił się po wprowadzeniu w położenie 4 atomu bromu. W efekcie zaobserwowałem powstawanie zarówno produktów *N*-, jak i *O*-alkilacji. Było to szczególnie widoczne w przypadku reakcji 4-bromoftalazyonu **36** z (-)-mentolem (ilość powstającej *O*-alkiloftalazyony w reakcjach z alkoholami wzrastała w szeregu: pentan-2-ol < butan-2-ol < (-)-mentol (<sup>1</sup>H NMR)). Dane te pokazują, jak istotny wpływ na kierunek

<sup>55</sup> M. Knaack, I. Fleischhauer, P. Charpentier, P. Emig, B. Kutscher, A. Müller *Liebigs Ann.* **1996**, 1477.

<sup>56</sup> T. Sammakia, J. S. Jacobs *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2685.

reakcji i dystrybucję *N*- / *O*- produktów mają zarówno natura pronukleofila, jak i właściwości alkoholu. Zaobserwowany trend można wyjaśnić, opierając się na teorii HSAB i metodologii przedstawionej przez Meier'a.<sup>57</sup> Względna twardość produktu pośredniego powstającego z alkoholu można oszacować na podstawie wartości przesunięć chemicznych <sup>13</sup>C NMR atomu węgla powiązanego z grupą hydroksylową (HC-OH) – im większa wartość przesunięcia chemicznego tym bardziej twardy jest dany atom. Tym samym większa jego twardość powinna skutkować większą skłonnością do reakcji z twardszym centrum nukleofilowym i prowadzić do zwiększenia ilości produktu *O*-alkilowania w mieszaninie poreakcyjnej.<sup>57</sup> Uzyskane wartości przesunięć chemicznych atomów węgla C1 mentolu (71,7 ppm) wskazują, że jest on twardszym centrum niż atomy węgla C-2 butan-2-olu (68,5 ppm) i pentan-2-olu (67,0 ppm) i w reakcji z mentolem powinno powstawać najwięcej produktu *O*-alkilacji. Potwierdza to w pełni dane eksperymentalne.

Mając przygotowane 2-alkilo-4-bromoftalazynony **38** w kolejnym etapie przystąpiłem do syntezy sulfanyloftalazynonów. Przeprowadzona optymalizacja, ukierunkowana na dobór efektywnego liganda potwierdziła dużą przydatność XantPhosa, który w połączeniu z Pd(OAc)<sub>2</sub> (30 mol% / 30 mol%) stanowił wydajny układ katalityczny dla większości przeprowadzonych reakcji sprzęgania alifatycznych tioli z bromoftalazynonami (39-92%) i bromoftalazyną (36%). Porównywalną efektywnością, przy tym samym stosunku ligand / „Pd” charakteryzował się DPEPhos.

W przypadku sprzęgania amin z bromoftalazynonami zawiodły wcześniejsze doświadczenia z 6-bromochinazolinonami. Prowadząc reakcje w oparciu powszechnie przyjęty mechanizm reakcji B-H, w którym koordynacja aminy następuje po etapie utleniającej addycji<sup>58</sup> nie uzyskano oczekiwanego produktu (zwracał się nieprzereagowany substrat lub obserwowano jego debromowanie) niezależnie od użytego układu katalitycznego („Pd”: Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, ligand: DPEPhos, DavePhos, BINAP), zasady, rozpuszczalnika. Taki efekt skłonił mnie do rewizji podejścia do reakcji sprzęgania amin z bromoftalazynonami i sprawdzenia czy odwrócenie kolejności dwóch pierwszych etapów cyklu – utworzenie najpierw kompleksu L<sub>2</sub>Pd–amina, a dopiero w drugiej kolejności wprowadzenie elektrofila – wpłynie na jej przebieg.<sup>34</sup>[P8] Wyniki z użyciem

<sup>57</sup> O. R. Ludek, Ch. Meier *Synlett* **2005**, *20*, 3145.

<sup>58</sup> S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584.

BINAP i Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> były dobre, co więcej możliwe było zmniejszanie stosunku ilości ligandu i „Pd” z 15mol% / 15 mol% do 15 mo% / 2 mol% bez utraty wydajności.

W efekcie uzyskałem serię 2-alkilo- (aminoalkilo-), 4-amino- (poliamino) podstawionych ftalazyonów z wydajnościami oscylującymi w większości przypadków między 62% a 89%. W przypadku amin pierwszorzędowych nie stwierdzono tworzenia produktów dipodstawienia atomu azotu. Ponadto dla *N,N'*-dimetyloetylenodiaminy zaobserwowano przebieg reakcji z udziałem tylko jednej grupy aminowej, z częściowym jej demetylowaniem. Zwiększenie ilości „Pd” do 15 mol% doprowadziło do wyizolowania [2-(metyloamino)etylo]amino pochodnej z 70% wydajnością. Dwa spośród otrzymanych 4-amino ftalazyonów **47-I** i **47-II** a także związek **34** poddano reakcji kompleksowania z jonami miedzi(II) w roztworze metanolewym, której przebieg był kontrolowany z wykorzystaniem ESIMS. Niespodziewanie związek **47-I** nie wykazał żadnych właściwości kompleksotwórczych. Natomiast w przypadku pochodnej **47-II** stwierdzono powstawanie dwóch typów kompleksów z jonami miedzi(II): które zawierały jeden i dwa ligandy ftalazynowe. Również w przypadku związku **34** stwierdzono za pomocą ESIMS obecność w roztworze dwóch typów kompleksów [(L)Cu(II)Cl]<sup>+</sup> and [(L)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>(II)Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

**47-I**

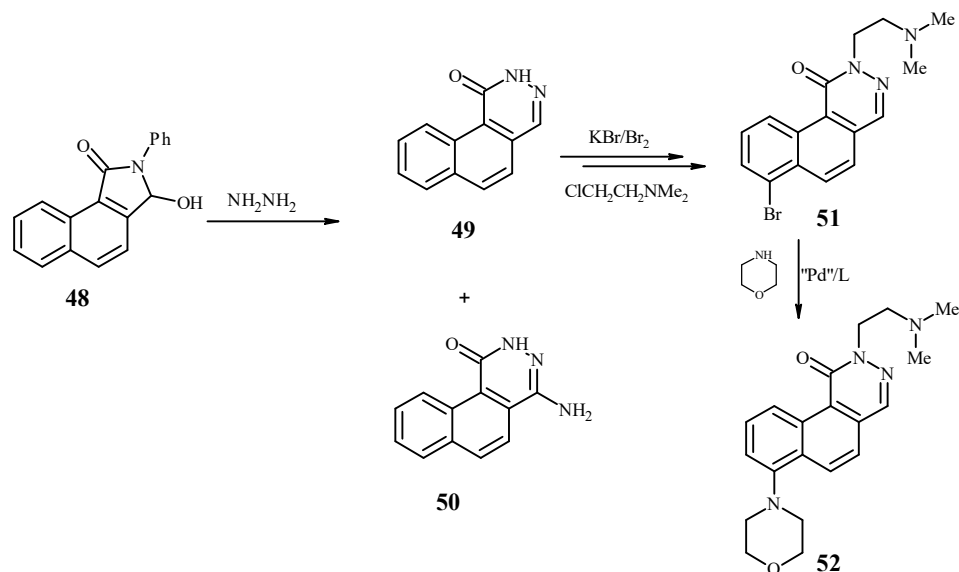
**47-II**

### Rysunek 9.

Rozszerzenie tej tematyki stanowiły badania nad syntezą i funkcjonalizowaniem w reakcji Buchwalda-Hartwiga benzo[*f*]ftalazyn-1(2*H*)-onu.<sup>59</sup> [P9]

<sup>59</sup> [P9] Z. Malinowski, E. Fornal, A. Stachniuk, M. Nowak *Molecules*, **2022**, 27, 8319.





### Schemat 6.

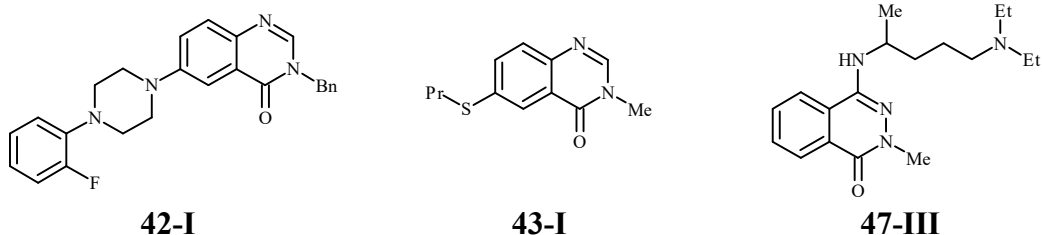
Niespodziewanie, 3-hydroksybenzo[e]izoidolinon **48** w reakcji z hydratym hydrazyny doprowadził do dwóch produktów: docelowego benzoftalazynonu **49** (29%), któremu towarzyszył 4-aminobenzo[f]ftalazynon **50** (25%). Podobny przebieg zaobserwowano dla reakcji benzoizoidolinonu z metylohydrazyną. Prawdopodobnie tworzenie 4-aminobenzoftalazynonów było wynikiem reakcji pomiędzy użytą w nadmiarze hydrazyną a benzoftalazynonem. Podobnie jak w <sup>34</sup>[P8] do bromowania laktamu użyty został KBr<sub>3</sub>. Jednak reakcja nie przebiegała analogicznie jak dla ftalazynonów w położeniu 4 układu heterocyklicznego ale w pozycji 7. Następnie aminoalkilowanie amidowego atomu azotu doprowadziło ostatecznie do związku wyjściowego do reakcji Buchwalda-Hartwiga. Finalnie, produkt sprzęgania z morfoliną – (związek **52**) został otrzymany z 44% wydajnością.

*Badania aktywności przeciwnowotworowej wybranych pochodnych chinazolinonów i ftalazynonów.*

Właściwości cytotoksyczne wybranych amino-, sulfanylo- chinazolinonów, ftalazynonów zostały określone z wykorzystaniem testu MTT (dla badanych związków określono wartości IC<sub>50</sub>). W przypadku chinazolinonów do testów zostały użyte dwie linie raka jelita grubego HT-29 i HCT-116 (wywodzące się z nowotworów okrężnicy o różnym stopniu zaawansowania) a dla ftalazynonów linia HT-29 oraz linia nowotworu prostaty PC-3.

W przypadku pochodnych chinazolinonów interesujące wyniki uzyskano w przypadku [4-(2-fluorofenylo)pierazyn-1-ylo] pochodnej **42-I**. Związek ten wykazywał

specyficzną aktywność w stosunku do obu linii komórek nowotworowych (HT-29 -  $IC_{50} = 50,90 \mu M$ ; HCT-116 -  $IC_{50} = 46,00 \mu M$ ), pozostając najmniej toksycznym z całej serii testowanych związków ( $IC_{50} = 196,67 \mu M$  – w stosunku do limfocytów).

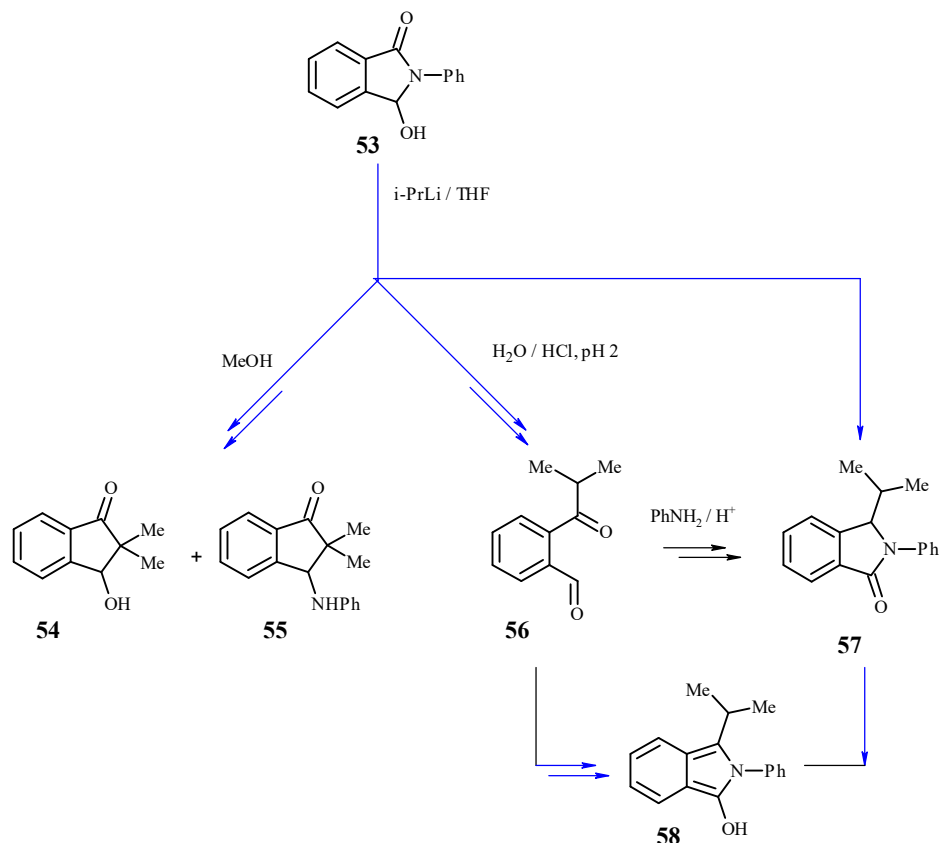


**Rysunek 10.**

W przypadku pochodnych sulfanylowych podobną korelację zaobserwowano dla związku **43-I**. Charakteryzował się on najwyższą aktywnością spośród wszystkich badanych związków (HT-29 -  $IC_{50} = 29,10 \mu M$ ; HCT-116 -  $IC_{50} = 28,67 \mu M$ ). Jednakże okazał bardziej toksyczny w stosunku do limfocytów ( $IC_{50} = 71,33 \mu M$ ) niż związek **42-I**.

Spśród testowanych aminoftalazyonów większość związków charakteryzowała się aktywnością zarówno w stosunku do linii komórkowej HT-29 ( $IC_{50}$  w zakresie  $27,41 - 75,58 \mu M$ , jak i PC-3 ( $IC_{50}$  w zakresie  $20,12 - 82,95 \mu M$ ), pozostając jednak porównywalnie lub bardziej toksyczne względem komórek prawidłowych (L-929). Jedynie związek **47-III** wykazywał większą toksyczność w stosunku do linii komórek nowotworowych w porównaniu do komórek prawidłowych (HT-29 -  $IC_{50} 51,65 \mu M$ , PC-3  $IC_{50} 66,27 \mu M$ , L-929 -  $IC_{50} = 92,93 \mu M$ ).

Wątkiem, który rozwinął się przy okazji prac na syntezą benzoftalazyonów była transformacja szkieletu 3-hydroksyizoindolinonu do 3-hydroksy- / 3-anilino- indanonów (Schemat 7), przebiegająca pod wpływem związków litoorganicznych (MeLi,  $^iPrLi$ ,  $^sBuLi$ , BuLi).<sup>59</sup>[P9] Okazało się, że w przypadku 3-hydroksybenzo[e]izoindol-1-onu istotny wpływ na kierunek przemiany miał rodzaj użytego związku litoorganicznego. Reakcje z  $^iPrLi$  i  $^sBuLi$  prowadziły do odpowiedniego 3-hydroksybenzoindanonu, jako jedynego produktu, podczas gdy MeLi, BuLi dawały mieszaniny 3-hydroksy- / 3-anilino- benzoindanonów. Z kolei Zastąpienie benzoizoindolinonu 2-fenyl-3-hydroksyizoindol-1-onem **53** skutkowało, niezależnie od użytego związku litoorganicznego tworzeniem mieszaniny indanonów.



### Schemat 7. Reakcje 3-hydroksyizoindolinonu z $i\text{PrLi}$

Podobną reorganizację 3-hydroksyizoindolinonów do 3-anilinoindanonów oraz 3-alkilo-2-fenylizoindol-1-onów opisali wcześniej Nazarski i wsp..<sup>60</sup> Skupili się oni głównie na aspektach mechanistycznym, rezygnując z szerszych badań syntetycznych. W pracy nie ma wzmianki o 3-hydroksyindanonach ani o możliwości ich tworzenia. Istotne zatem wydało mi się przyjrzenie się bliżej reakcji, wybierając jako modelowy układ 3-hydroksy-2-fenylizoindolinon i  $i\text{PrLi}$  (THF jako rozpuszczalnik, Schemat 7). Uzyskane wyniki wykazały, że niezależnie od warunków temperaturowych reakcji (*zakres temperatur od  $-78^\circ\text{C}$  do rt*), czasu jej trwania (*czas reakcji od 10 min. do 36 godzin*) zawsze obserwowano ( $^1\text{H}$  NMR) powstawanie mieszanina hydroksy- i amino- indanonów. Przy czym znaczne wydłużenie czasu reakcji w rt prowadziło do zmniejszenia ilości hydroksylowej pochodnej. Przełomem było zakończenie reakcji wodą i zakwaszenie mieszaniny poreakcyjnej ( $\text{pH}\approx 2$ ).<sup>60</sup> W tych warunkach zaobserwowano powstawanie zarówno 2-fenyl-3-(propan-2-yl)-izoindol-1-onu **57**, jak i ketoaldehydu **56**, jako głównych produktów.

<sup>60</sup> M. Ciechańska, A. Józwiak, R. B. Nazarski, E. A. Skorupska *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11425.

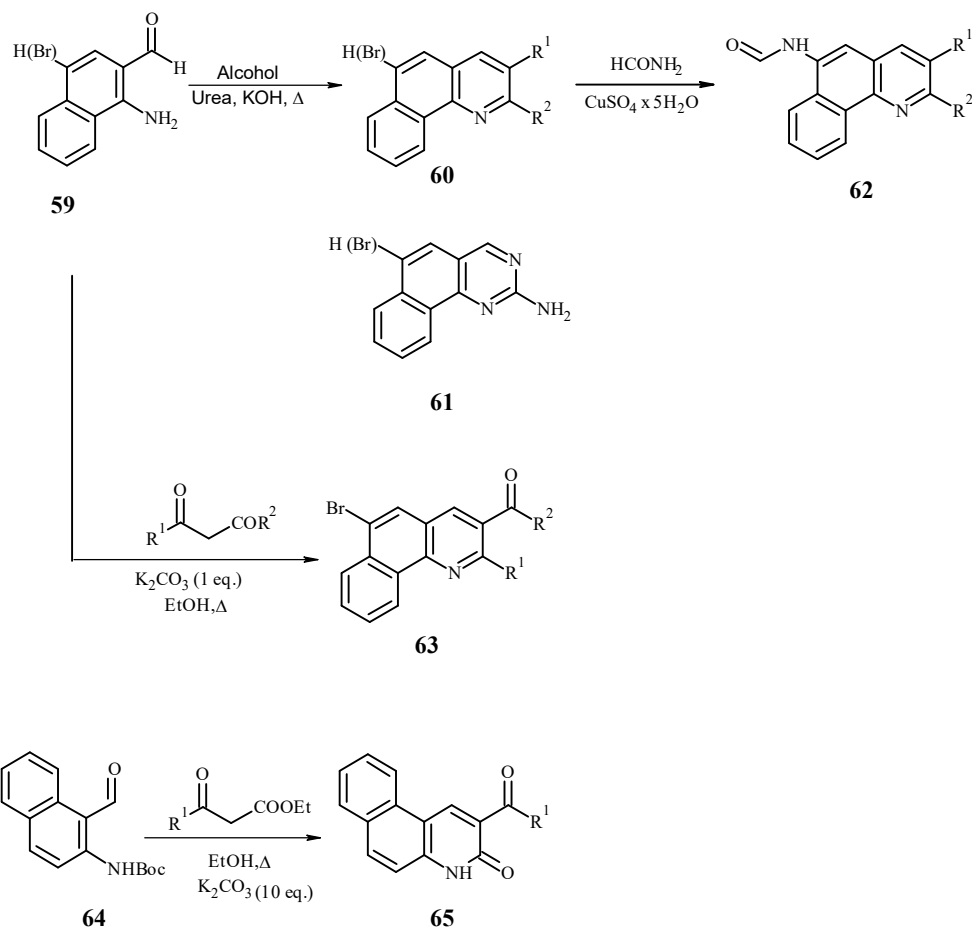
Tym samym wydaje się, że reakcje 2-fenyl-3-hydroksyzoindolinonów ze związkami litoorganicznymi mają kilka ścieżek wg których mogą przebiegać, a decydujący wpływ na wybór konkretnej drogi mają zarówno właściwości laktamu jak i warunki reakcji. Można przypuszczać, że związek **57** nie powstaje bezpośrednio z 3-hydroksyzoindolinonu ale jest efektem kondensacji ketoaldehydu z aniliną w warunkach kwasowych.<sup>61</sup>

Ostatnią, poruszaną przeze mnie tematyką była synteza benzo[*h*]chinolin. Celem było sprawdzenie możliwości wykorzystania pierwszo- i drugorzędowych alkoholi (etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-2-ol, cyklopentanol) jako źródła związków karbonylowych w konstrukcji szkieletu benzo[*h*]chinoliny w reakcji z aminoaldehydem **59** oraz jego 5-bromo- pochodną w obecności KOH i mocznika. Istotny wpływ przebieg i wydajność całego procesu miał dodatek mocznika. Jego optymalna ilość była powiązana zarówno z ilością KOH, jak i rzędowością alkoholu.<sup>62</sup> [P7] Ponadto podczas optymalizacji warunków reakcji stwierdzono, że reakcja przebiega zarówno w warunkach z dostępem powietrza, jak i w atmosferze argonowej. Wydajności z jakimi otrzymane zostały benzochinoliny oscylowały między 30% a 68%. W przypadku użycia butan-2-olu reakcja prowadziła do mieszaniny 2-etylo- i 2,3-dimetylobenzochinolin, niestety z niską regioselektywnością. W niektórych przypadkach obserwowano powstawanie aminobenzochinazoliny (3-8%), jako produktu ubocznego.

---

<sup>61</sup> D. Augner, H.-G. Schmalz *Synlett* **2015**, 26, 1395.

<sup>62</sup> [P7] Z. Malinowski, E. Fornal, A. Warpas, M. Nowak *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 1999.



### Schemat 8.

Bromobenzo[*h*]chinoliny **60**, poddane zostały w kolejnym etapie formamidowaniu w obecności  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  i węglanu potasu. Produkty **62** zostały otrzymane z 62-85% wydajnościami.

Użycie do reakcji ze związkami dikarbonyłowymi 4-bromopochodnej 1-aminonaftaleno-2-karboaldehydu **59** a także *N*-Boc pochodnej 2-aminonaftaleno-1-karboaldehydu **64** w obecności  $\text{K}_2\text{CO}_3$  doprowadziło do dwóch różnych typów produktów. W przypadku pochodnej 1-aminonaftalenu były to oczekiwane 2,3 dipodstawione pochodne benzo[*h*]chinoliny **63**, podczas gdy użycie pochodnej 2-naftyloaminy dało niespodziewanie benzo[*f*]chinolin-3(4*H*)-ony **65**. Powstawanie tego typu produktu zostało potwierdzone spektroskopowo i skonfrontowane z danymi literaturowymi.

Za główne osiągnięcie przedstawionego cyklu publikacji uważam:

- synteza 4-bromoftalazynonu a następnie 4-sulfanylowych- i 4-aminowych pochodnych w warunkach reakcji Buchwalda-Hartwiga [P6, P8];
- synteza i funkcjonalizacja benzoftalazynonu [P9];
- badania nad reorganizacją szkieletu 3-hydroksyizoindolinonu do 3-hydroksy-/3-anilinoindanonu [P9];
- syntezę chinazolinonów i ich modyfikacje w warunkach reakcji Buchwalda-Hartwiga [P5];
- badania nad syntezą *N*-(aminoalkilo)laktamów [P1-P4] oraz określenie struktury kompleksu **31** [(L)Cu(II)Cl<sub>2</sub>] [P8].

- 5) Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

1. Tygodniowy staż we wrześniu 2008r.

C.N.R.S. Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, Francja – Dr Yvan Six.

Pobyt w ramach Programu „Polonium” – „14-Azasteroidy: poszukiwanie nowych środków terapeutycznych?”

2. Tygodniowy staż w listopadzie 2009r.

C.N.R.S. Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, Francja – Dr Yvan Six.

Pobyt w ramach Programu „Polonium” – „14-Azasteroidy: poszukiwanie nowych środków terapeutycznych?”.

3. Dwumiesięczny staż naukowy (1 listopada - 31 grudnia 2016r.)

Laboratory of Organic Synthesis, École Polytechnique, Palaiseau, Francja – Dr hab Yvan Six.

- 6) Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Prowadzone zajęcia dydaktyczne (dla studentów Wydziału Chemii i Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ):

1) Konwersatoria:

- *Chemia organicznej,*
- *Chemia środków zapachowych,*
- *Substancje psychoaktywne,*
- *Wstęp do chemii organicznej.*

2) Laboratoria:

- *Chemia organiczna,*
- *Zajęcia specjalistyczne,*
- *Biochemia,*
- *Chemia środków zapachowych,*
- *Chemia gospodarcza,*
- *Substancje psychoaktywne,*

- *Nowoczesne metody badań substancji chemicznych,*
- *Specjalistyczne warsztaty chemiczne,*
- *Pracownia magisterska.*

3) Wykłady:

- *„Wstęp do chemii organicznej” ,*
- *„Zajęcia specjalistyczne”.*

Uczestniczyłem w przygotowaniu programu zajęć laboratoryjnych i wykładu z: 1) *Zajęć specjalistycznych,* 2) *Nowoczesnych metod badań substancji chemicznych* oraz 3) *Specjalistycznych warsztatów chemicznych* dla studentów I roku studiów II stopnia. Jestem współautorem programu zajęć laboratoryjnych i konwersatorium z przedmiotu *Substancje psychoaktywne* dla studentów I roku studiów II stopnia kierunku Analityka chemiczna.

Prowadzone zajęcia dla słuchaczy Studium Języka Polskiego dla Cudzoziemców UŁ (2017-2021):

zajęcia lekcyjne z chemii (poziom szkoły średniej).

Opieka naukowa prac dyplomowych (1996-2023):

Byłem promotorem 7 prac magisterskich a w 15 opiekunem naukowym.

Byłem promotorem 17 prac licencjackich.

Byłem promotorem pomocniczym w postępowaniu o nadanie stopnia doktora mgr Moniki Nowak (Uniwersytet Łódzki), zatytułowanym *„Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzochinazolin”* (promotor dr hab. Andrzej Józwiak, prof. UŁ) – postępowanie zakończone uzyskaniem stopnia doktora 29 maja 2019 r..

Od 2021 roku jestem promotorem pomocniczym w przewodzie o nadanie stopnia doktora mgr inż. Diany Rogacz (Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie) pt.: *„Synteza i wstępna ocena ekotoksykologiczna wybranych C-tienylowych pochodnych fosfognoglicyny oraz C-arylowych pochodnych N-fosfonometylo-glicyny”* (promotor dr hab. Piotr Rychter, prof. UJD).

Popularyzacja nauki:



- Akademii Ciekawej Chemii (*edycja 2014/2015* – wykład popularnonaukowy i pokazy, *edycja 2022/2023* – wykład popularnonaukowy);
- Uniwersytet Zawsze Otwarty – Warsztaty z chemii środków zapachowych z młodzieżą z Zespołu Szkół Społecznych w Zgierzu.

### **Działalność organizacyjna:**

1. Przez dwie kadencje byłem członkiem Rady Wydziału Chemii, jako przedstawiciel nauczycieli akademickich,
2. Uczestniczyłem w pracach zespołu zajmującego się adaptacją pomieszczeń w budynku dawnego Technikum Chemicznego przy ul. Tamka 12 do potrzeb Katedry Chemii Organicznej,
3. Przez rok zajmowałem się planowaniem zajęć dydaktycznych dla studentów kierunków chemicznych,
4. W latach 2007-2016 byłem Wydziałowym Łącznikiem ds. USOS na Wydziale Chemii,
5. Uczestniczyłem w pracach zespołu wdrażającego projekt Multiportalu uni.lodz.pl na Wydziale Chemii; obecnie zajmuję się stroną www Katedry Chemii Organicznej,
6. Brałem udział w przygotowywaniu zamówień na sprzęt i materiały laboratoryjne oraz sprzęt komputerowy dla Katedry,
7. Uczestniczyłem w pracach komitetu organizacyjnego 43. Zjazdu PTChem –10-15 września 2000 roku w Łodzi,
8. Brałem również udział w pracach komitetu organizacyjnego „*French–Polish Conference on Organic Chemistry*” – 29 listopada 2018r. Łódź, Uniwersytet Łódzki, przygotowując materiały promujące to wydarzenie,
9. Wspólnie z pracownikami Studium Języka Polskiego dla Cudzoziemców UŁ uczestniczyłem w organizacji dla słuchaczy studium „Dnia otwartego” na Wydziale Chemii,
10. Pełniłem funkcje recenzenta w Konkursie na prowadzenie badań naukowych służących rozwojowi działalności naukowej studentów Uniwersytetu Łódzkiego – „Stypendium Studencki Grant Badawczy”,

11. Pełniłem funkcje recenzenta w Konkursie Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza („IDUB”) na projekty badawcze prowadzone przez uczestników studiów doktoranckich i szkół doktorskich „Doktoranckie Granty Badawcze”.

1) Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Otrzymałem następujące wyróżnienia:

- 2005r. Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Łódzkiego drugiego stopnia za cykl publikacji *„Metody otrzymywania wielopodstawionych układów policyklicznych i heterocyklicznych”*.
- 2017r. Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Łódzkiego pierwszego stopnia za osiągnięcia dydaktyczne.
- 2018r. Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Łódzkiego trzeciego stopnia za cykl publikacji *„Poszukiwanie związków o potencjale przeciwnowotworowym oraz efektywnych połączeń lek-antyoksydant w komórkach człowieka in vivo. Synteza, charakterystyka i bioaktywność”*.
- 2019r. Nagroda indywidualna Rektora Uniwersytetu Łódzkiego trzeciego stopnia za osiągnięcia organizacyjne.

  
(podpis wnioskodawcy)