



Rozprawa Doktorska

**Synteza pochodnych ftalowych i analiza ich profilu
aktywności biologicznej**

Aleksandra Świetlicka

Promotor pracy:

prof. dr hab. Andrzej Bąk

Instytut Chemii

Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych

Uniwersytet Śląski



Katowice 2023

Pragnę złożyć najserdeczniejsze podziękowania prof. dr hab. Andrzejowi Bąkowi za merytoryczne rady, poświęcony czas, a także ogrom życzliwości, wsparcia i wyrozumiałości.

*Składam najserdeczniejsze wyrazy wdzięczności dr hab. Violetcie Kozik, prof. UŚ
za opiekę naukową, życzliwość i poświęcony mi czas, które przyczyniły się do
powstania niniejszej rozprawy doktorskiej.*

*Niniejsza praca realizowana była w ramach Projektu PIK -
Program Nowych Interdyscyplinarnych Elementów Kształcenia na studiach
doktoranckich na kierunku chemia.*

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
1. Wstęp.....	8
2. Cel pracy.....	12
3. Część literaturowa	14
3.1 Aminokwasy	14
3.1.1 Budowa strukturalna	14
3.1.2 Funkcje i właściwości aminokwasów	19
3.1.3 Klasyfikacja aminokwasów	23
3.1.4 Zastosowanie aminokwasów.....	29
3.2 Amidy.....	30
3.2.1 Wybrane leki z grupą amidową.....	32
3.3 Tioamidy	34
3.3.1 Tioamidy jako leki	34
3.3.2 Wybrane odczynniki tionujące.....	35
3.3.3 Odczynniki tionujące typu „combo”	42
3.4 Kwas tereftalowy	45
3.5 Lipofilowość	47
3.5.1 Współczynnik dystrybucji.....	49
3.5.2 Metody wyznaczania lipofilowości.....	51
4. Część eksperymentalna	57
4.1 Cel i metodyka badań.....	57
4.1.2 Synteza szeregu pochodnych kwasu tereftalowego	58
4.2 Metodyka badań	59
5. Omówienie wyników.....	83
5.1 Analiza podobieństwa cząsteczkowego	90
5.2 Właściwości biologiczne.....	94
5.3 Struktury krystalograficzne wybranych pochodnych.....	96
6. Wnioski.....	102
Wykaz stosowanych odczynników	105
Wykaz aparatury pomiarowej oraz użytego oprogramowania	106
Referencje	107
Spis schematów.....	116

Spis tabel.....	116
-----------------	-----

Wykaz skrótów

ADME-Tox	wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie, toksyczność
QSAR	ilościowe badanie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością
CAMD	komputerowo wspierane modelowanie molekularne
PCA	analiza czynników głównych
HCA	metoda klasteryzacji hierarchicznej
α -AA	α -aminokwasy
BCAA	aminokwasy rozgałęzione
API	substancja czynna farmakologicznie
LR	odczynnik Lawessona
THF	tetrahydrofuran
DCM	dichlorometan
ITR	itakonazol
TPA	kwask tereftalowy
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
RP-HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa z odwróconymi fazami
SMILES	uproszczony system zapisu struktury związku w notacji liniowej
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy

1. Wstęp

Historia rozwoju człowieka nierozzerwalnie związana jest z próbami poprawy jakości i długości jego życia, dlatego też medycyna, rozumiana jako sztuka leczenia ludzi, stała się jednym z głównych przedmiotów zainteresowania człowieka. Ze względu na cechujący *homo sapiens* instynkt przetrwania stale poszukuje on nowych metod diagnozowania różnych dolegliwości oraz narzędzi do ich leczenia, m.in. substancji o potencjalnym zastosowaniu farmakologicznym. Poszukiwanie nowych związków (farmaceutyków) o określonych właściwościach fizykochemicznych i pożądanym profilu aktywności biologicznej jest jednym z podstawowych celów współczesnej chemii medycznej oraz farmacji [1]. Niestety, pomimo ogromnego rozwoju technologicznego, który dokonany został w ostatnich dziesięcioleciach, wciąż brakuje, postulowanej przez Hammonda, efektywnej technologii stanowiącej swoistego rodzaju „mapę drogową” dla tzw. molekularnej produkcji właściwości, a więc tworzenia cząsteczek o optymalnym profilu farmakodynamicznym i farmakokinetycznym przy jednoczesnej niskiej biotoksyczności [2]. Z drugiej strony, finansowa atrakcyjność rynku farmaceutyków (potocznie zwanych lekami) stwarza dodatkowy bodziec sprzyjający badaniom nad nowymi połączeniami tego typu, zaś procedurę związaną z otrzymywaniem takich substancji określa się często mianem projektowania leków [1,2]. W miarę coraz lepszego rozumienia skomplikowanych procesów zachodzących w organizmach żywych dąży się do racjonalizacji poszukiwania nowych leków. Złożoność procesu opracowania nowego leku podkreśla stosowany czasem termin „racjonalne projektowanie leków” lub jego bardziej precyzyjny odpowiednik – „projektowanie molekularne”. Projektowanie molekularne oraz przewidywanie potencjalnej aktywności biologicznej leków jest ważne, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, iż zaledwie jeden na kilka tysięcy nowo zsyntezowanych związków chemicznych ma szansę pomyślnego przejścia przez wszystkie testy farmakologiczne i kilka faz prób klinicznych [2].

W złożonym procesie działania leku w organizmie żywym wyróżnić można trzy zasadnicze fazy: farmaceutyczną, farmakokinetyczną oraz farmakodynamiczną [1]. W pierwszym etapie następuje tzw. dezintegracja, czyli rozpad i uwolnienie leku, które w głównej mierze uzależniona jest od postaci specyfiku oraz sposobu jego podania – to tzw. dostępność farmaceutyczna. Faza druga to wchłanianie leku oraz przejście do

krwioobiegu i transport do poszczególnych narządów wewnętrznych (tzw. dostępność biologiczna) oraz przemiany metaboliczne związane z jego aktywnością biologiczną. W ostatniej fazie, farmakodynamicznej, następuje utworzenie aktywnego kompleksu lek-receptor oraz wywołanie (indukcja) określonego efektu biologicznego w tkankach docelowych [2,3]. Zakłada się, iż receptory łączą się z bioaktywnymi cząsteczkami leku, które stabilizują tzw. kompleksy aktywne, a zachodzące zmiany konformacyjne takich układów indukują bodźce wywołujące określone reakcje organizmu [1].

Ogólnie, wprowadzony do organizmu lek (po rozpuszczeniu) wędruje w fazie wodnej, a następnie przenika przez fazę lipidową błony komórkowej. Błona plazmatyczna stanowi barierę lipofilową dla substancji znajdujących się zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórki. Najważniejszą funkcją błon biologicznych jest ograniczenie wymiany materii pomiędzy przestrzeniami w których zachodzą reakcje metaboliczne. Zasadniczą rolę odgrywa tutaj tzw. wybiórcza przepuszczalność – pewne substancje łatwo przenikają przez błony komórkowe, inne zaś są w niej zatrzymywane. Istnieje także grupa związków transportowanych do wnętrza lub na zewnątrz komórki wbrew różnicy stężeń – to tzw. transport aktywny, który wymaga nakładów energetycznych. W badaniach nad mechanizmem działania leków wiele uwagi poświęcono zmianom zachodzącym w strukturze błony komórkowej [3]. Ruch cząsteczek leku od miejsca podania, poprzez kolejne fazy wodne i lipidowe, do miejsca działania jest procesem złożonym. Uwzględnić należy równocześnie zjawiska adsorpcji i desorpcji leku na powierzchniach ciał stałych, a także przemiany biochemiczne jakim cząsteczka leku może ulec w czasie transportu i przy jej wydaleniu z organizmu (ADME-Tox). Zakłada się, że szybkość transportu leku przez komórki organizmu uzależniona jest od tzw. lipofilowości, wyrażonej najczęściej w postaci logarytmu współczynnika podziału ($\log P$) związku między fazę organiczną (n-oktanol) i fazę wodną [1,2,3]. Jest to istotny parametr fizykochemiczny, który podlega procesowi optymalizacji poprzez wprowadzanie do struktury związku określonych motywów strukturalnych (grup lub podstawników) o pożądanym wkładzie (tzw. stałej lipofilowości π) do całkowitej lipofilowości leku. Podkreślić należy, iż opracowane zostały ilościowe modele zależności współczynnika lipofilowości i aktywności biologicznej (QSAR) [1]. W przypadku, gdy jednoczynnikowe modelowanie zmian profilu aktywności nie jest możliwe, wprowadza się dodatkowe parametry uwzględniające efekty elektronowe (stała Hammetta) oraz steryczne (stała Tafta). Co

więcej, w ostatnich latach obserwowany jest szybki rozwój różnorodnych technik projektowania molekularnego, a konstruowane leki coraz dokładniej odwzorowują substancje wybierane przez Naturę do kontrolowania procesów biologicznych – do tej grupy należą m.in. aminokwasy i ich pochodne.

Wydaje się, że znaczna liczba aktualnie stosowanych w terapii specyfików powinna zaspakajać podstawowe potrzeby w zakresie leczenia różnorodnych schorzeń. Niestety, w wielu przypadkach jest to jedynie leczenie objawowe, które łagodzi dolegliwości, a nie zwalcza przyczyny. Ponadto, w niektórych chorobach stosowane leki są coraz mniej skuteczne lub wywołują niepożądane efekty uboczne. W tym kontekście, projektowanie nowych celów syntetycznych oraz określanie ich potencjalnej aktywności biologicznej jest szczególnie ważne.

Nie ulega wątpliwości, iż jednym z głównych zadań współczesnej chemii jest wytwarzanie nowych molekuł wykazujących pożądane działanie biologiczne. Nawet dzisiaj, poszukiwanie nowych farmaceutyków jest bardzo skomplikowanym procesem, który z trudem poddaje się racjonalizacji [1,4,5]. Projektowanie molekularne jest obecnie nauką interdyscyplinarną wykorzystującą w coraz większym stopniu techniki wsparcia komputerowego (CAMD). Interdyscyplinarne połączenie tradycyjnych metod syntezy chemicznej oraz technik *in-silico* może poprawić efektywność konstruowania nowych molekuł o interesujących zastosowaniach leczniczych. Należy jednak podkreślić, iż chemia przede wszystkim jest nauką eksperymentalną, która bazuje na syntezie związków chemicznych i ich analizie. Tak więc, opracowanie nowych procedur i zastosowanie współczesnych technik syntetycznych, które nie tylko poprawiają wydajność, zmniejszają ilości odczynników i odpadów poreakcyjnych, ale również wpływają na skrócenie czasu reakcji jest wyzwaniem stawianym współczesnym chemikom-eksperymentatorom. Powyższa filozofia syntezy związków organicznych wpisuje się doskonale w obecne kanony tzw. „zielonej chemii”, która dąży do ograniczenia kapitałochłonności i energochłonności procesu - krótki czas syntezy to również mniejsze koszty energii.

Pomimo dynamicznego rozwoju medycyny i farmacji, wciąż brakuje skutecznych środków farmakologicznych w leczeniu niektórych odmian raka, co przejawia się w stale rosnącej liczbie zachorowań i notowanych zgonów. Niestety, wciąż brakuje skutecznych kompozycji farmakologicznych na niektóre odmiany raka, a ich leczenie

oparte jest głównie o metody inwazyjne, które obarczone są znacznym ryzykiem niepowodzenia. Oprócz leczenia miejscowego (chirurgia, hipertermia, radioterapia) to chemioterapia pozostaje głównym narzędziem terapeutycznym w leczeniu wielu nowotworów, zwłaszcza tych przerzutowych. Profilaktyka, szybkie diagnozowanie oraz leczenie schorzeń nowotworowych stanowi nadal poważne wyzwanie metodologiczne, szczególnie w aspekcie dostosowania terapii do linii genetycznej komórek nowotworowych (terapia spersonalizowana). Dostępność selektywnych farmaceutyków oraz efektywnych sposobów ich podania i transportu do miejsc oddziaływania jest szczególnie istotne we współczesnej farmakoterapii (terapia celowana). Uzasadnione jest więc poszukiwanie nowych substancji aktywnych o pożądanym profilu aktywności przeciwnowotworowej i niskiej biotoksyczności wobec zdrowych tkanek.

2. Cel pracy

Aktualnie prowadzone są intensywne badania nad zwiększeniem skuteczności istniejących kompozycji farmakologicznych m.in. poprzez wprowadzenie rozpoznawalnych przez organizm związków chemicznych, np. aminokwasów egzo- lub endogennych. Przykładem może być modyfikacja struktury znanego leku, gemcytabiny z motywem L-waliny i potencjalne zastosowanie nowego koniugatu właściwości (L-Val-gemcytabiny) w tzw. terapii celowanej przeciwko wybranym nowotworom [6]. Dzięki niskiej biotoksyczności aminokwasy odgrywają kluczową rolę w wielu procesach biochemicznych [7]. Aminokwasy mogą być dobrymi prekursorami do otrzymywania związków o potencjalnej aktywności biologicznej, zaś ich pochodne (np. estry lub amidy) stanowią naturalną grupę związków, które wykorzystane mogą być również jako potencjalne nośniki leków [8]. W tym kontekście, funkcjonalizacja aminokwasów egzo- lub endogennych lub ich pochodnych z wykorzystaniem kwasów ftalowych (np. kwasu tereftalowego i jego izomerów) ma racjonalne uzasadnienie [9,10]. Zakłada się również, iż sprzężenie znanych w farmakologii motywów strukturalnych doprowadzić może do swoistego rodzaju efektu synergii utworzonego połączenia, a tym samym uzyskania nowych, skuteczniejszych specyfików przeciwnowotworowych. Skojarzenie siły działania motywu kwasu tereftalowego i wybranych α -aminokwasów poprzez utworzenie struktur hybrydowych wpisuje się w ten nurt badawczy. Uzyskany, unikatowy szereg symetrycznych ditioamidów kwasu tereftalowego oparty o motyw wybranych reszt α -aminokwasowych daje duże nadzieje na zastosowanie w nowoczesnych metodach leczenia. Szczególnie przydatne może okazać się opisywane rozwiązanie w przypadku leczenia pacjentów, u których stosowane dotychczas leki nie dają pożądanych efektów terapeutycznych.

Dalsza modyfikacja nowych symetrycznych pochodnych diamidowych z motywem wybranej reszty aminokwasowej (R), która polega na zamianie atomu tlenu grupy karbonylowej ($>C=O$) na atom siarki ($>C=S$) prowadzić może do uzyskania skutecznych specyfików przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciwnowotworowych i przeciwgruźliczych [11]. Substancje aktywne z grupy tioamidów są obecnie skutecznie stosowane jako środki lecznicze (np. etionamid, protionamid, quazepam) [12]. Popularną metodą tionowania (konwersji grupy karbonylowej do tiokarbonylowej) jest zastosowanie odczynnika Lawessona

($C_{14}H_{14}O_2P_2S_4$). Obecnie trwają intensywne prace nad optymalizacją warunków prowadzenia reakcji tionowania (między innymi poprzez dobór właściwego rozpuszczalnika, temperatury i czasu) przy pomocy odczynnika Lawessona dla różnych grup związków chemicznych [13].

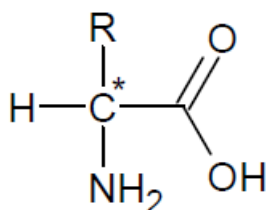
Głównym celem podjętych badań było otrzymanie nowego szeregu symetrycznych tioamidów kwasu tereftalowego, które zawierają estry metylowe i etylowe wybranego szeregu α -aminokwasów (α -AAs). W toku prac opracowano nowe metody syntezy tej grupy związków przy użyciu klasycznej metody syntezy (metoda **I**) oraz przy zastosowaniu pola mikrofalowego (metoda **II**), które z uwagi na ich walory ekonomiczne, ekologiczne i wydajnościowe nadają się do efektywnej implementacji w przemyśle farmaceutycznym. Dodatkowo, nowe związki scharakteryzowane zostały przy pomocy eksperymentalnych wartości lipofilowości (właściwość chemiczna) oraz ich odpowiedników teoretycznych clogP (deskryptor molekularny). Zastosowanie zmodyfikowanej procedury wyboru zmiennych IVE pozwoliło na określenie zbioru estymatorów clogP, które najlepiej przewidyują teoretyczne wartości lipofilowości dla tej grupy związków. Różnorodność strukturalna nowych związków opisana została również wielowymiarowym zbiorem (mD) deskryptorów molekularnych, zaś użyte metody redukcji wymiarowości danych (PCA i HCA) umożliwiły wizualną (graficzną) analizę różnych aspektów ich podobieństwa.

3. Część literaturowa

3.1 Aminokwasy

3.1.1 Budowa strukturalna

Aminokwasy (AA) definiuje się jako dwufunkcyjne związki organiczne, które stanowią podstawowe elementy budulcowe struktur białkowych – polimerów wielkocząsteczkowych odgrywających zasadniczą rolę w większości procesów biologicznych. Aminokwasy traktować można jako pochodne kwasów karboksylowych, gdzie jeden z atomów wodoru w łańcuchu kwasu zastąpiony został przez grupę aminową (-NH_2) – w przypadku przyłączenia grupy aminowej do atomu węgla C_2 tworzona jest grupa α -aminokwasów (α -AA) [14]. Każdy aminokwas posiada również charakterystyczny łańcuch boczny (R), który odpowiada za jego specyficzne właściwości oraz funkcje [14,15].



Rysunek 1. Wzór ogólny aminokwasu.

Aminokwasy są podstawowymi jednostkami, które wspierały powstanie życia na Ziemi, dlatego nazywa się je czasem „cegielkami życia” [16]. Obecnie znanych jest ponad 1000 aminokwasów (300 występuje naturalnie), jednak tylko 20 z nich (określanych głównie jako forma L α -AA) służy jako ważne struktury budulcowe białek, zróżnicowanych pod względem grup funkcyjnych łańcucha bocznego (R) (np. -NH , $\text{-CO}_2\text{H}$, -OH , -SH , itd.) [15]. Na szczególną uwagę zasługują aminokwasy białkowe pierwszorzędowe, gdyż rozpoznawane są one przez kod genetyczny i z nich w rybosomach syntezowane są białka [14,17,18]. Wszystkie aminokwasy występujące w przyrodzie zaliczane są do tzw. aminokwasów naturalnych. Dla α -aminokwasów białkowych używa się zwykle nazwy zwyczajowe, np. glicyna, a nie kwas aminooctowy/aminoetanowy; alanina, a nie kwas aminopropionowy (aminopropanowy). W celu dalszego ułatwienia nazewnictwa aminokwasów zaproponowano trzyliterowe skróty ich nazw. W 1968 roku IUPAC-IUB

(Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej – Międzynarodowa Unia Biochemii) wprowadziła również jednoliterowe symbole aminokwasów, które są przydatne do zapisu sekwencji białek zawierających często nawet kilkaset reszt aminokwasowych [14,19].

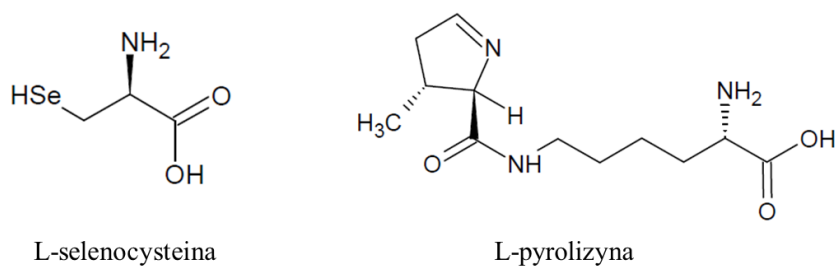
Aminokwasy można podzielić na dwie zasadnicze grupy: aminokwasy egzogenne (przyjmowane z pokarmem) i endogenne (syntezowane w organizmie). Wszystkie aminokwasy są konieczne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Dla przykładu α -aminokwas L-feniloalanina służy do syntezy L-tyrozyny, dlatego jej zawartość w pożywieniu musi zaspokajać zapotrzebowanie organizmu zarówno na L-feniloalaninę, jak i na L-tyrozinę. Wykazano, iż aminokwasy niezbędne do życia są różne dla różnych organizmów, np. u ptaków zasadnicze znaczenie mają glicyna i L-metionina. Metionina konieczna jest do wytwarzania piór i może być dostarczana w postaci mieszaniny racemicznej, gdyż ptaki mają racemazę, która przekształca enancjomer metioniny D w L [14,16]. Zasadniczo, α -aminokwasy odgrywają kluczową rolę w wielu procesach życiowych organizmów żywych (np. sygnalizacja wewnątrzkomórkowa, ekspresja genów, synteza hormonów, kaskada fosforylacji, metabolizm energetyczny), dlatego ich (bio-)transformacja ma istotne znaczenie w chemii medycznej.

Tabela 1. Aminokwasy endogenne i egzogenne wraz z ich kodami.

Aminokwasy endogenne		Aminokwasy egzogenne	
Nazwa aminokwasu	Kod	Nazwa aminokwasu	Kod
Alanina	Ala (A)	Histydyna	His (H)
Arginina	Arg (R)	Izoleucyna	Ile (I)
Asparagina	Asn (N)	Leucyna	Leu (L)
Kwas asparaginowy	Asp (D)	Lizyna	Lys (K)
Cysteina	Cys (C)	Metionina	Met (M)
Kwas glutaminowy	Glu (E)	Feniloalanina	Phe (F)
Glicyna	Gly (G)	Treonina	Thr (T)
Glutamina	Gln (Q)	Tryptofan	Trp (W)
Prolina	Pro (P)	Walina	Val (V)

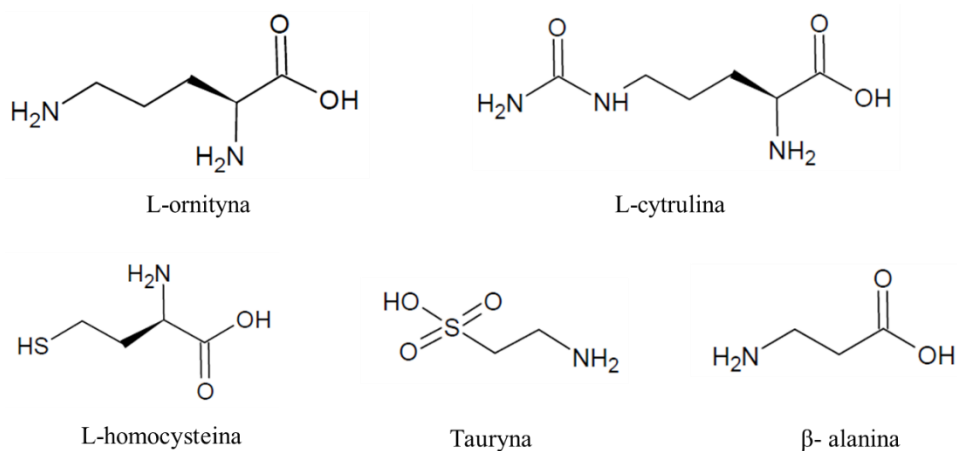
Seryna	Ser (S)		
Tyrozyna	Tyr (Y)		

Strukturalnie, prawie wszystkie białka zbudowane są z zaledwie dwudziestu różnych aminokwasów (czasem podawana jest liczba 19 aminokwasów i jednego iminokwasu – proliny). Jednak kilka wysoce wyspecjalizowanych białek dodatkowo zawiera selenocysteinę, która odkryta została w 1986 roku. Selenocysteina jest bardzo zbliżona do cysteiny, z tym, że zamiast siarki zawiera selen, zaś grupa selenolowa jest bardziej zjonizowana niż grupa tiolowa cysteiny w fizjologicznym pH $7,2 \div 7,4$. Zaskoczeniem było odkrycie w 2002 roku pyrrolizyny (22-ego aminokwasu) w archeonach produkujących metan z rodziny *Methanosarcinaceae*, dlatego selenocysteina oraz pyrrolizyna są często klasyfikowane jako aminokwasy naturalne [18].



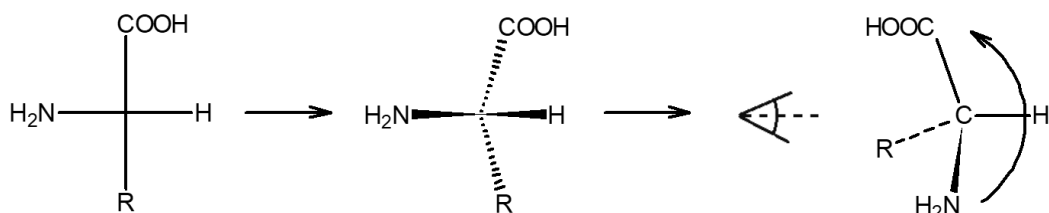
Rysunek 2. Wzór L-selenocysteiny i L-pyrrolizyny.

Istnieją również α -AA niebiałkowe (np. ornityna, cytrulina i homocysteina) oraz aminokwasy, gdzie grupa aminowa nie jest przyłączona do atomu C α (np. tauryna i β -alanina), które odgrywają znaczną rolę w metabolizmie komórkowym [18,20].



Rysunek 3. Budowa L-ornityny, L-cytruliny, L-homocysteiny, tauryny i β -alaniny.

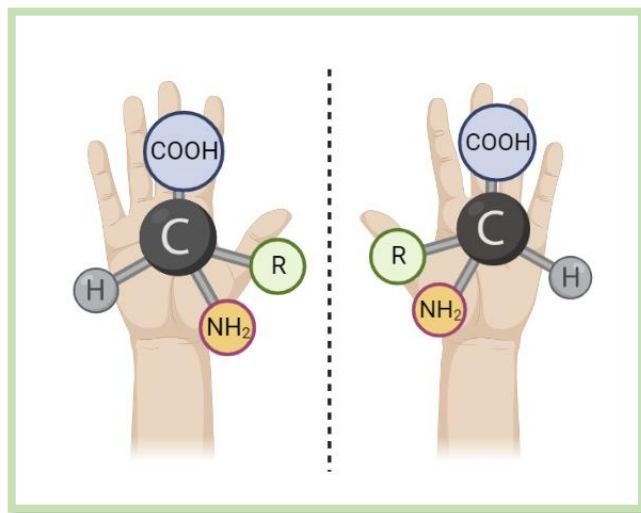
Oprócz starszego sposobu określania konfiguracji wokół asymetrycznego atomu węgla (konfiguracja względna) stosuje się obecnie również nowszą terminologię S (*sinister* – lewy) oraz R (*rectus* – prawy) opartą na regułach pierwszeństwa podstawników, która podana została przez Cahna-Ingolda-Preloga (CIP) [21].



Schemat 1. Określanie konfiguracji aminokwasu według reguły CIP.

Co ciekawe, wciąż brakuje jednak przekonujących argumentów wskazujących preferencje Natury, która wyraźnie faworyzuje jedną z konfiguracji. Dlaczego właściwie życie na Ziemi oparte jest na aminokwasach o konfiguracji względnej L, a nie enancjomerach szeregu D? Odpowiedź na powyższe pytanie ma zasadnicze znaczenie dla właściwego zrozumienia początku życia na naszej planecie. Badania przeprowadzone na mikroorganizmach wykazały, iż aminokwasy istniały już trzy miliardy lat temu. Co więcej, śladowe ilości glicyny i alaniny (najprostszych aminokwasów) wykryto w próbkach materiałów pochodzących z Księżyca [20]. W doświadczeniach modelowych, naśladujących pierwotnie warunki panujące na Ziemi ($\approx 4,5$ mld lat temu) stwierdzono, iż woda, amoniak, metan i cyjanowodór pod wpływem wyładowań elektrycznych i promieniowania nadfioletowego (UV) tworzyć mogą różnorodne związki chemiczne, w tym aminokwasy. Dodatkowo, przy braku czynników chiralnych powstają równomolowe ilości enancjomerów L i R, czyli tzw. mieszaniny racemiczne. Niestety, brakuje wciąż jednoznacznych dowodów wyjaśniających swoiste „zwycięstwo” życia opartego na aminokwasach szeregu L. Czy był to zwykły przypadek, czy zadziałał jakiś bliżej nieokreślony czynnik chiralny? Pojawienie się lewoskrętnych aminokwasów na naszym globie zawdzięczamy być może bombardującym Ziemię meteorytom, co postulował amerykański chemik prof. Ronald Breslow [15]. Powyższa teoria zakłada, iż L-aminokwasy, w przeciwieństwie do odmiany D, zdołały przetrwać podróż przez przestrzeń kosmiczną, co w efekcie spowodowało, że prawie wszystkie organizmy istniejące obecnie na Ziemi (łącznie z nami), zbudowane są z aminokwasów szeregu L [22]. Fakt, iż naturalne aminokwasy są optyczne czynnie dowodzi, iż biosynteza tych związków

w organizmach żywych przebiegać musi z udziałem czynników chiralnych, np. katalizatorów biochemicznych, które są także białkami. Zgodnie z zasadami konfiguracji absolutnej (określanej na podstawie projekcji Newmana), aminokwasy wchodzą w skład szeregu S - wyjątek stanowi cysteina należąca do szeregu R [19].



Rysunek 4. Enancjomery R i S wybranego aminokwasu.

Aminokwasy rozgałęzione (BCAA), w skład których wchodzi: leucyna, izoleucyna oraz walina należą do aminokwasów egzogennych oraz występują przede wszystkim w tkance mięśniowej człowieka. Odgrywają one również kluczową rolę w biosyntezie białek [23,24]. Zakłada się, iż BCAA wpływają na proces metabolizmu energetycznego podczas zwiększonego wysiłku np. ćwiczeń. Pełnią one również funkcje regulacyjne (sygnalizacyjne), istotne dla prawidłowego przebiegu wielu procesów życiowych. Niektóre aminokwasy rozgałęzione (np. leucyna) odpowiadają za gospodarkę hormonalną organizmu, np. biorą udział w wydzielaniu hormonów [25]. Dodatkowo, BCAA regulują wiele procesów fizjologicznych w organizmie człowieka, np. odpowiadają za sekrecję hormonów i katecholamin oraz powstanie neurotransmiterów. Aminokwasy rozgałęzione są częstym składnikiem suplementów diety, ponieważ mają wpływ na pobudzanie syntezy białek, które są materiałem budulcowym mięśni. Badania sugerują, iż BCAA mogą być również czynnikiem regeneracyjnym oraz mogą stanowić dodatkowe źródło energetyczne, co wpływa na lepsze samopoczucie poprzez zmniejszenie uczucia zmęczenia fizycznego osób intensywnie trenujących [26,27]. Co ciekawsze, dawki dwukrotnie, bądź nawet trzykrotnie wyższe od zalecanych są dobrze tolerowane przez organizm i nie powodują żadnych efektów ubocznych [14]. Wydaje się, iż BCAA mają wpływ na poprawę

samopoczucia ze względu na syntezę serotoniny. Aminokwasy rozgałęzione odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego, ponieważ podczas przemian tych związków powstaje glutaminian, który jest neurotransmiterem [27]. Odpowiednie kontrolowanie stężenia BCAA we krwi zalecane jest w terapii licznych chorób, m.in. marskości i encefalopatii wątrobowej oraz fenyloketonurii.

3.1.2 Funkcje i właściwości aminokwasów

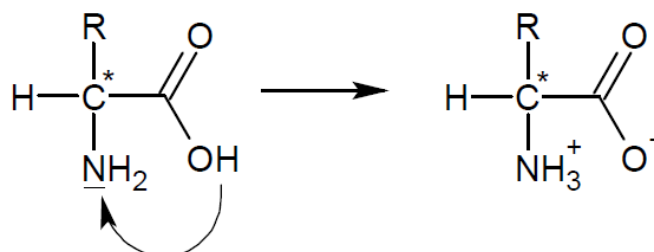
Aminokwasy to nie tylko komórkowe cząsteczki sygnalizacyjne (tzw. transduktory), ale również regulatory ekspresji genów i kluczowe prekursory do syntezy hormonów oraz niskocząsteczkowych substancji azotowych, co ma ogromne znaczenie biologiczne. Fizjologiczne stężenia aminokwasów i ich metabolitów są wymagane do poprawnego funkcjonowania organizmu. Podwyższone stężenie aminokwasu jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia chorób układu neurologicznego oraz krążeniowego. Ważnymi metabolitami przemian aminokwasów są: amoniak, CO₂, długołańcuchowe oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, glukoza, H₂S, tlenek azotu (NO), mocznik, kwas moczowy, poliaminy i inne substancje azotowe o istotnej roli biologicznej [14]. Dodatkowo, aminokwasy są odpowiedzialne za regulację kluczowych procesów metabolicznych, niezbędnych do utrzymania właściwego tempa wzrostu, reprodukcji oraz odpowiedniego poziomu odporności (np. arginina, cysteina, glutamina, leucyna, prolina i tryptofan). Aminokwasy stanowią ważny składnik diety, a ich właściwa suplementacja może korzystnie wpływać na organizm pod względem:

- łagodzenia problemów zdrowotnych, tj. dysfunkcji jelit, otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia, zespołu metabolicznego i niepłodności;
- optymalizacji wydajności przemian metabolicznych w celu wzmocnienia mięśni, wzrostu, produkcji mleka, jakości jaj i mięsa [14,16].

Przykładem biotransformacji aminokwasu do jego postaci bioaktywnej może być histamina, która jest małocząsteczkową pochodną otrzymaną w dekarboksylacji aminokwasu histydyny. Również tryptofan ulega zmianie do postaci serotoniny, neuroprzekaźnika, którego niedobór jest odpowiedzialnym za depresję [14].

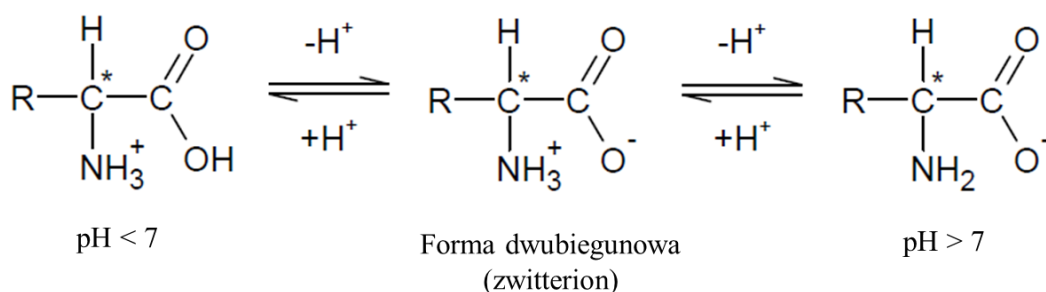
Równoczesna obecność grupy aminowej i karboksylowej w cząsteczce aminokwasu powoduje, iż aminokwasy posiadają zarówno właściwości kwasowe, jak i zasadowe

(amfoteryczne). W roztworze fizjologicznym aminokwasy ulegają swoistej reakcji wewnętrznego zobojętnienia, która polega na przeniesieniu protonu H^+ z grupy karboksylowej do aminowej. Struktura tak utworzonej formy dwubiegunowej (tzw. soli wewnętrznej) podana została w 1923 roku przez Bjerruma [14,18].



Schemat 2. Przeniesienie protonu z grupy karboksylowej do aminowej.

W roztworach obojętnych cząsteczki te występują głównie w postaci jonów obojnaczych (tzw. zwitterionów). Wraz ze zmianą pH roztworu zmienia się stan jonizacji cząsteczki aminokwasu. Dipolowy jon obojnaczy jest związkiem amfoterycznym, którego budowa (stan jonizacji) uzależniona jest od pH roztworu. W roztworze o odczynie kwaśnym aminokwas zachowuje się jak zasada przyłączając proton do grupy aminowej. Cząsteczka aminokwasu z uprotonowaną grupą aminową ($-NH_3^+$) oraz niezjonizowaną grupą karboksylową ($-COOH$) jest kationowym kwasem (dawcą protonów). W roztworze o pH powyżej 9 grupa aminowa oraz karboksylowa ulegają deprotonowaniu przyjmując postać anionowej zasady. Podkreślić należy fakt, iż w roztworze fizjologicznym grupą kwasową aminokwasu jest grupa $-NH_3^+$ (nie $-COOH$), zaś zasadową $-COO^-$ (nie $-NH_2$) [18]. Wartości pK_a dla grupy α -aminowej mieszczą się w zakresie $8,8 \div 10,6$, zaś grupy α -karboksylowej między $1,7 \div 2,6$.

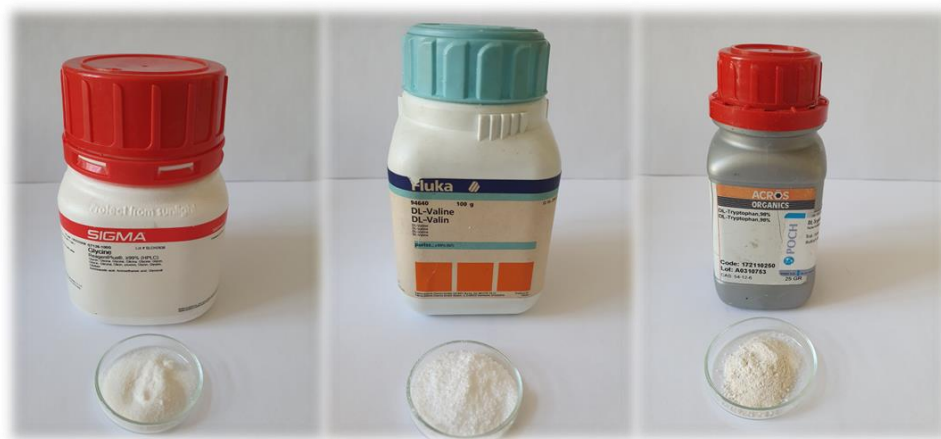


Rysunek 5. Amfoteryczny charakter jonu obojnaczego.

W stanie krystalicznym aminokwasy również występują w formie jonów obojnaczych, co wpływa na podwyższenie ich temperatury topnienia w porównaniu do innych związków o zbliżonej masie cząsteczkowej. Po przyłożeniu zewnętrznego pola elektrycznego zjonizowany aminokwas ulega zjawisku migracji do jednej z elektrod – elektroforezie. Zjawisko to wykorzystywane jest do rozdzielania i oczyszczania substancji jonowych. Stężenia jonów wodorowych w roztworze przy których nie jest obserwowana migracja jonów w polu elektrycznym (osiągnięty jest stan dynamicznej równowagi formy kwasowej i zasadowej) nazywane jest punktem izoelektrycznym. Punkt izoelektryczny zależy od liczby kwasowych i zasadowych grup obecnych w cząsteczce aminokwasu, jak również od wartości ujemnego logarytmu z ich stałych dysocjacji (pK_a). Wartości pK_a zależą od temperatury, siły jonowej i mikrośrodowiska grup ulegających procesowi jonizacji.

Proleki zawierające podstruktury aminokwasowe wykorzystywane są przez naturalnie występujące enzymy, co ma praktyczne zastosowanie w medycynie. Znaczna różnorodność strukturalna łańcuchów bocznych umożliwia swoiste projektowanie właściwości proleku. Dodanie aminokwasu lub jego pochodnej do leku macierzystego zwiększa rozpuszczalność w wodzie, ponieważ zjonizowana grupa karboksylanowa lub podstawnik amoniowy mają charakter hydrofilowy. Istnieje kilka proleków opartych na estrach aminokwasowych, których lepsza rozpuszczalność w wodzie pozwala na przyjmowanie leku w formie tabletki doustnej. Rozpuszczalność w wodzie samych α -aminokwasów jest w dużej mierze funkcją polarnego lub niepolarnego charakteru łańcucha bocznego (R). Wzrost zawartości węglowodorów w łańcuchu bocznym od Gly do Val lub Leu zmniejsza rozpuszczalność w wodzie. W konsekwencji aminokwasy z krótszymi węglowodorowymi łańcuchami bocznymi charakteryzują się wyższą rozpuszczalnością w wodzie [18,20]. Szereg aminokwasów białkowych jest rozpuszczalny w wodzie, natomiast niemalże wszystkie (z wyjątkiem proliny) są trudno lub wręcz nierozpuszczalne w polarnych rozpuszczalnikach organicznych, np. alkoholach, bądź ketonach. Do aminokwasów trudno rozpuszczalnych w wodzie w temperaturze pokojowej należą również związki o dominującym charakterze aromatycznym oraz cysteina (Cys). Ogólnie, wszystkie aminokwasy białkowe dobrze rozpuszczają się w wodnych i alkoholowych roztworach kwasów nieorganicznych, w gorącym kwasie octowym, w amoniaku i w wodnych roztworach zasad oraz solach o zasadowym charakterze (np. w roztworze węglanu sodu lub potasu).

Wszystkie aminokwasy są krystalicznymi ciałami stałymi o wysokich temperaturach topnienia, które są również ich temperaturami rozkładu. Zwykle, temperatura rozkładu aminokwasów białkowych przekracza znacznie 200°C, a w niektórych przypadkach jest nawet wyższa niż 300°C, co wynika bezpośrednio z ich budowy strukturalnej. Właściwości fizyczne aminokwasów pod wieloma względami przypominają właściwości soli, co jest konsekwencją tworzenia soli wewnętrznej (tzw. zwitterionu) [14,23].



Rysunek 6. Przykładowe aminokwasy: glicyna, DL-walina, DL-tryptofan.

Większość aminokwasów nie posiada zapachu. Wyjątek stanowią aminokwasy o specyficznym zapachu, który związany jest z występowaniem w ich budowie atomu siarki – cysteina oraz metionina mają siarkowodorowo-merkaptanową woń. Z kolei kwas glutaminowy (główny składnik przyprawy typu maggi) ma charakterystyczny zapach hydrolizatu białkowego (rosołu), zaś monoglutaminian sodu (MGN) jest znaną przyprawą kuchenną. Wiele aromatów spożywczych powstaje w wyniku bezpośredniej reakcji aminokwasów z węglowodanami. Dla przykładu zapach świeżo pieczonego chleba pochodzi od produktów powstałych w reakcji proliny z glukozą [14]. W większości przypadków smak aminokwasów białkowych identyfikowany jest jako gorzki lub słodki. Zakłada się, iż bez smaku są Lys, Asp, Asn, Cys, Gly, Ala, Ser i Thr, a gorzki smak posiadają Tyr, Ile, Leu. Należy jednak podkreślić, iż są to odczucia subiektywne, zależne od cech osobniczych osoby próbującej (tzw. testera), gdyż ciągle brakuje modelu receptora smaku [20].

Aminokwasy białkowe są niezbędnymi składnikami wszystkich organizmów żywych i pełnią istotną funkcję w procesach życiowych jako tzw. cegiełki życia.

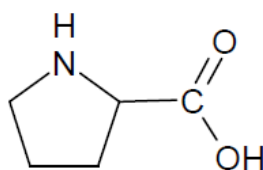
Niestety, spożycie niektórych z nich w nadmiarze może być szkodliwe. Nadmiar leucyny (Leu) przyczynić się może do wystąpienia pelagry (zwanej również rumieniem lombardzkim) wśród ludzi, dla których głównym pożywieniem jest bezglutenowe zboże sorgo. Podkreślić należy, iż pelagra wywoływana jest nadmiarem leucyny przy równoczesnym niedomiarze tryptofanu (Trp), co zostało potwierdzone podczas badań na zwierzętach doświadczalnych karmionych mieszanką z odpowiednio dobranym stosunkiem wagowym tryptofanu i leucyny [19,25].

3.1.3 Klasyfikacja aminokwasów

Różnorodność cech monomerycznych składowych białek wynika głównie z różnicy budowy reszt aminokwasowych (R), ich hydrofilowości/lipofilowości (polarności), zdolności tworzenia wiązań wodorowych lub też charakteru elektrostatycznego i reaktywności podstawnika. Systematyczny podział aminokwasów na klasy, które uwzględnią właściwości struktury molekularnej (budowę i charakter) łańcucha bocznego R obejmuje:

- ✓ aminokwasy alifatyczne z apolarnym łańcuchem bocznym i hydrofobowością zwiększającą się wraz z długością łańcucha:

W skład tej grupy wchodzi następujące aminokwasy: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, jak również Pro. Prolina (Pro) jest aminokwasem, który zawiera drugorzędową grupę aminową i łańcuch bocznych przy atomie węgla α .



Rysunek 7. Struktura proliny.

Taka struktura heterocykliczna w znacznym stopniu ogranicza labilność konformacyjną łańcucha bocznego, co bezpośrednio wpływa na budowę białka, w skład którego wchodzi Pro.

- ✓ aminokwasy alifatyczne o małej polarności zawierające:
 - grupę hydroksylową (-OH): Ser, Thr;
 - grupę tiolową (-SH): Cys;

- siarkę (S): Met;

Serynę (Ser) uważać można za hydroksylową pochodną alaniny (Ala), zaś treonina (Thr) przypomina budową walinę z grupą metylową zamienioną na podstawnik hydroksylowy. Należy zwrócić uwagę, iż treonina, podobnie jak izoleucyna (Ile) posiada dodatkowy asymetryczny atom węgla (centrum chiralności). Oczywiście, hydroksyaminokwasy posiadają większe powinowactwo do wody niż ich odpowiedniki aminokwasowe. Charakteryzują się one zwiększoną reaktywnością, np. ulegają reakcji estryfikacji kwasem fosforowym, co stanowi źródło fosforu w pożywieniu. Strukturalna budowa cysteiny (Cys) przypomina serynę (Ser) z grupą tiolową ($-SH$) o większej reaktywności. Metionina (Met) z metylowaną grupą tiolową ($-SCH_3$) charakteryzuje się najmniejszą polarnością w tej grupie - w przemianach metabolicznych występuje głównie jako donor grup metylowych ($-CH_3$).

✓ aminokwasy cykliczne, które posiadają układ aromatyczny:

- o właściwościach hydrofobowych: Phe;
- o małej polarności: Trp, Tyr;

Fenylalanina (Phe) uznawana jest za pochodną alaniny (Ala), w której jeden z wodorów grupy metylowej zastąpiony został podstawnikiem fenylowym ($-C_6H_5$). W wyniku oddziaływań warstwowych pierścieni aromatycznych aminokwasów tzw. ($\pi - \pi$ staking) z analogicznymi motywami strukturalnymi białka wzmacniane są ich właściwości hydrofobowe. Podobne oddziaływania występują w przypadku tryptofanu (Trp) oraz tyrozyny (Tyr). Efekt hydrofobowy (związany z pierścieniem aromatycznym) może być niwelowany przez tworzone wiązania wodorowe (np. grupy $-OH$ i $-NH$), co powoduje zwiększone powinowactwo do wody (hydrofilowość).

✓ aminokwasy zawierające grupy o kwasowym charakterze polarnego podstawnika

- grupę karboksylową: Asp, Glu;
- grupę karboksamidową: Asn, Gln;

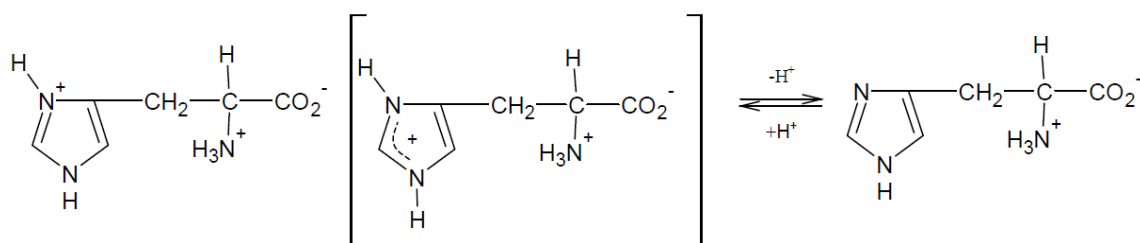
Kwas asparaginowy (Asp) oraz glutaminowy (Glu) w roztworach fizjologicznych występują w postaci zjonizowanej (deprotonowane są grupy $-CO_2H$). Ujemnie naładowane cząsteczki o właściwościach hydrofilowych nazywane są odpowiednio

asparaginianem i glutaminianem. Obojętne cząsteczki odpowiednich amidów asparaginy (Asn) oraz glutaminy (Gln) posiadają charakter polarny.

✓ aminokwasy o zasadowym charakterze polarnego podstawnika zawierające:

- heterocykliczną grupę imidazolową: His;
- grupę guanidynową: Arg;
- grupę aminową: Lys;

Ważnym elementem miejsca aktywnego enzymu jest histydyna (His), która w zależności od otoczenia występuje w dwóch odmianach: obojętnej (akceptor protonu) lub obdarzonej ładunkiem dodatnim (donor protonu).

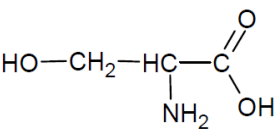
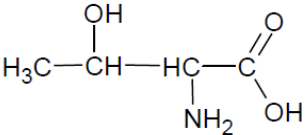
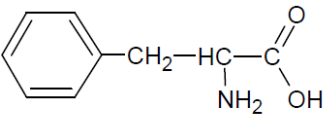
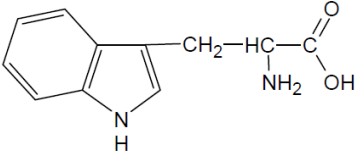
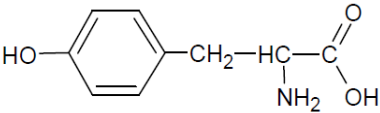
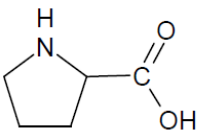
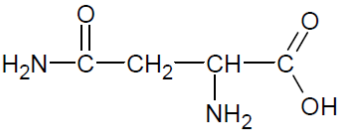
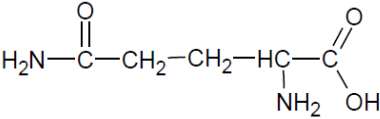


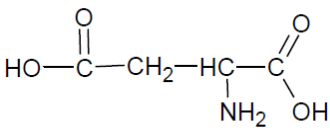
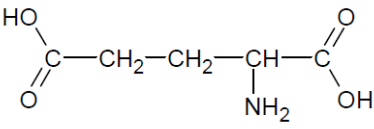
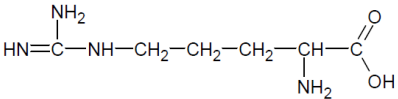
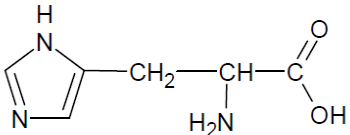
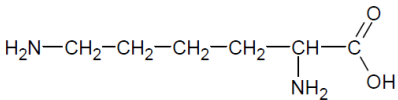
Schemat 3. Jonizacja histydyny w roztworze płynu fizjologicznego.

Omówione powyżej przykłady wskazują, iż nie można przeprowadzić ściśle jednoznacznego podziału aminokwasów ze względu na ich właściwości hydrofilowe/hydrofobowe. W zależności od rozpatrywanego fragmentu łańcucha bocznego aminokwas może wykazywać właściwości częściowo hydrofilowe lub częściowo hydrofobowe – za kryterium podziału przyjęty został dominujący charakter podstawnika R. Podstawowe aminokwasy budujące białka, określane mianem „magicznej dwudziestki” zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Podział aminokwasów białkowych.

Klasa	Nazwa aminokwasu	Wzór strukturalny	Charakter podstawnika
Alifatyczne. obojętne	alanina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofobowy
	glicyna	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{HC}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofobowy
	izoleucyna	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{HC}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofobowy
	leucyna	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofobowy
	walina	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{HC}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofobowy
Alifatyczne zawierające siarkę	cysteina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HS}-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofilowy/ hydrofobowy
	metionina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	hydrofobowy

Alifatyczne hydroksyaminokwasy	seryna		hydrofilowy
	treonina		hydrofilowy
Aromatyczne	fenyloalanina		hydrofobowy
	tryptofan		hydrofobowy
	tyrozyna		hydrofilowy/ hydrofobowy
Iminokwasy	prolina		hydrofobowy
Kwasowe i ich amidy	asparagina		hydrofilowy
	glutamina		hydrofilowy

	kwaskwasparaginowy		hydrofilowy
	kwaskwasglutaminowy		hydrofilowy
Zasadowe	arginina		hydrofilowy
	histydyna		hydrofilowy
	lizyna		hydrofilowy

Biorąc pod uwagę proces biosyntezy w rybosomach, aminokwasy klasyfikowane są na:

- ✓ pierwszorzędowe aminokwasy białkowe

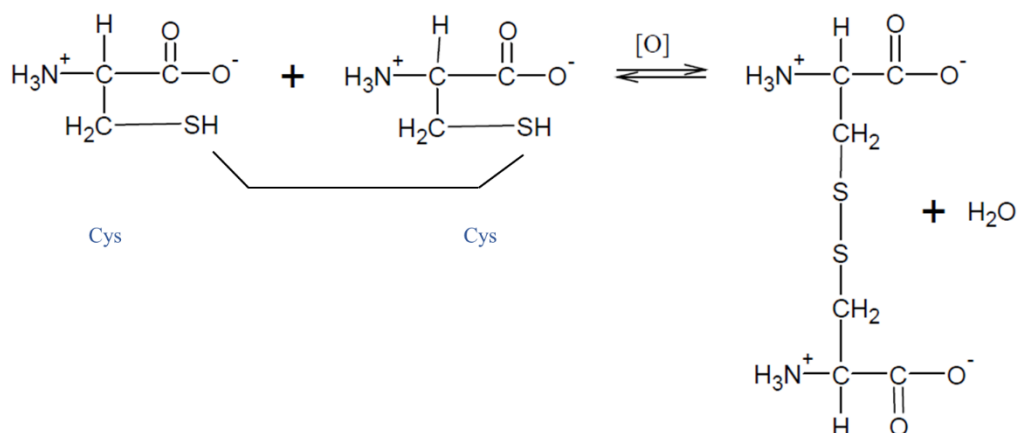
Są to aminokwasy stanowiące substraty w rybosomalnej syntezie białka. Jest ich 20, choć niektóre źródła wskazują na liczbę 21 (wlicza się dodatkowo selenocysteinę) - aminokwasy te różnią się między sobą budową łańcucha bocznego. W skład tej grupy wchodzi alifatyczne aminokwasy białkowe (Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Pro), aminokwasy siarkowe (Cys, Met), aminokwasy aromatyczne (Phe, Tyr, Trp), aminokwasy zasadowe (Arg, Lys, His), aminokwasy kwasowe oraz ich amidy (Asp, Glu, Asn, Gln), hydroksyaminokwasy (Ser i Thr).

- ✓ drugorzędowe aminokwasy białkowe

Są to aminokwasy powstające w wyniku postrybosomalnej modyfikacji – reakcji zachodzących na resztach aminokwasów pierwszorzędowych, które występują w peptydowym łańcuchu nowo utworzonego białka.

✓ trzeciorzędowe aminokwasy białkowe

Trzeciorzędowe aminokwasy białkowe są obecne w procesie postrybosomalnym, w reakcji, które prowadzą do utworzenia niepeptydowych wiązań kowalencyjnych między resztami aminokwasów. Przykładem takiego aminokwasu jest cystyna, która zawiera w budowie siarkę. Składa się ona z dwóch reszt cysteinowych połączonych wiązaniem disulfidowym Cys — (S — S) — Cys.



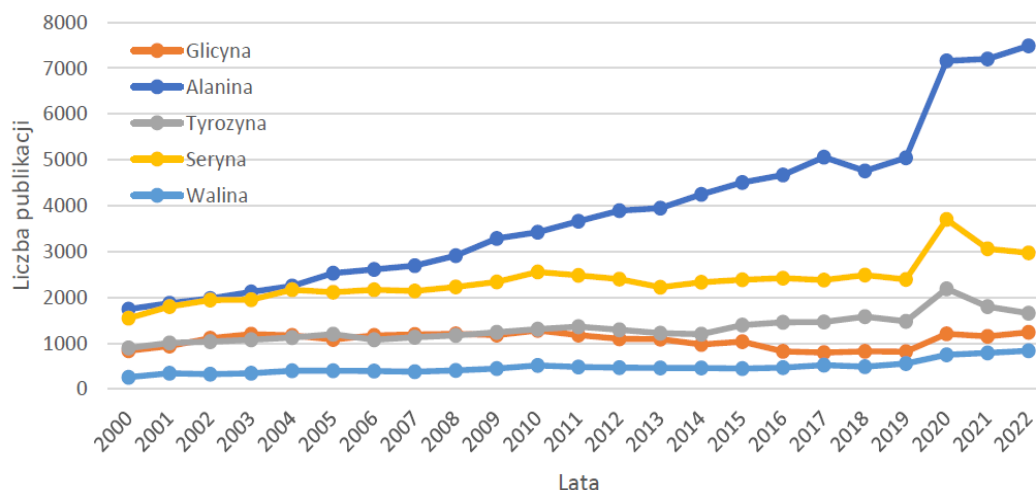
Schemat 4. Schemat tworzenia się cystyny.

Mostek disulfidowy powstaje w reakcji utlenienia grup SH dwóch reszt cysteinowych w tym samym łańcuchu lub w oddzielnych łańcuchach peptydowych.

3.1.4 Zastosowanie aminokwasów

Aminokwasy posiadają szerokie spektrum zastosowań, głównie w przemyśle spożywczym jako substancje smakowe, dodatki wzbogacające wartość odżywczą pożywienia, pasz oraz suplementy diety. Od wielu lat są również stosowane w przemyśle kosmetycznym. W ostatnim czasie wyjątkowe właściwości aminokwasów znalazły zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, jako prekursorzy do syntez innych związków chemicznych [14,19]. Światowa produkcja aminokwasów w skali rocznej znacznie przekracza 1 milion ton. Historycznie pierwszym aminokwasem, którego produkcję podjęto na skalę przemysłową był kwas L-glutaminowy (Glu). Od 1908 roku kwas L- glutaminowy jest masowo stosowany jako składnik sosu do poprawy smaku różnorodnych potraw. Kolejnymi aminokwasami, które znalazły powszechne zastosowanie są L- lizyna (L-Lys) oraz racemiczna metionina (LD-Met). L-lizyna wykorzystywana jest jako dodatek zwiększający wartość odżywczą produktów mącznych oraz jest składnikiem preparatów stosowanych w leczeniu nadkwasoty

i niedokwasoty żołądka, w zgodzie, nieżycie żołądka, chorobach wrzodowych żołądka i dwunastnicy. Metioninę stosuje się jako dodatek do paszy dla zwierząt hodowlanych [17]. Ze względu na wyjątkowy charakter chemiczny α -AA obserwuje się stałe zainteresowanie środowiska naukowego tą grupą związków, co ilustruje liczba opublikowanych doniesień z dziedziny chemii medycznej/farmaceutycznej (rysunek 5). W ramach pracy przeprowadzono obszerne przeszukiwanie bazy danych Reaxys w celu zidentyfikowania rekordów, gdzie słowem kluczowym była nazwa wybranych α -AA, np. glicyna, alanina, tyrozyna, seryna, walina i tryptofan obecna w tytule lub streszczeniu artykułów (abstrakcie) opublikowanych w czasie ostatnich dwóch dekad. Zasadniczo odnotowano stały wzrost liczby publikacji związanych z α -AA w okresie ostatnich 20 lat z widocznymi „szczytami” zainteresowania osiągniętymi w okresie pandemii SARS-CoV-2 (lata 2020-2022).



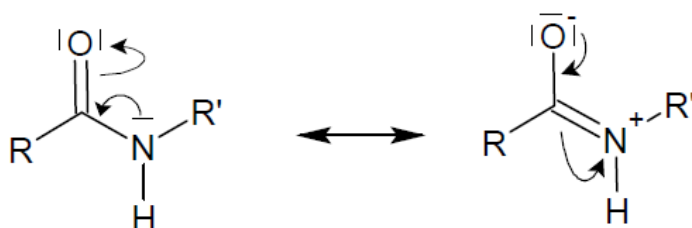
Rysunek 8. Liczba doniesień naukowych zawierających nazwę wybranego aminokwasu w funkcji czasu.

Przypuszczalnie, zwiększona liczba doniesień naukowych zawierających frazy z nazwami wybranych α -aminokwasów jest częściowo skorelowana z wysiłkami społeczności naukowej podjętymi w celu opracowania nowych leków przeciwwirusowych w okresie pandemii.

3.2 Amidy

Amidy to związki organiczne o szerokim spektrum zastosowań w biotechnologii, rolnictwie oraz medycynie, m.in. jako związki farmaceutycznie czynne lub polimery syntetyczne. Podkreślić należy, iż tworzenie wiązań amidowych

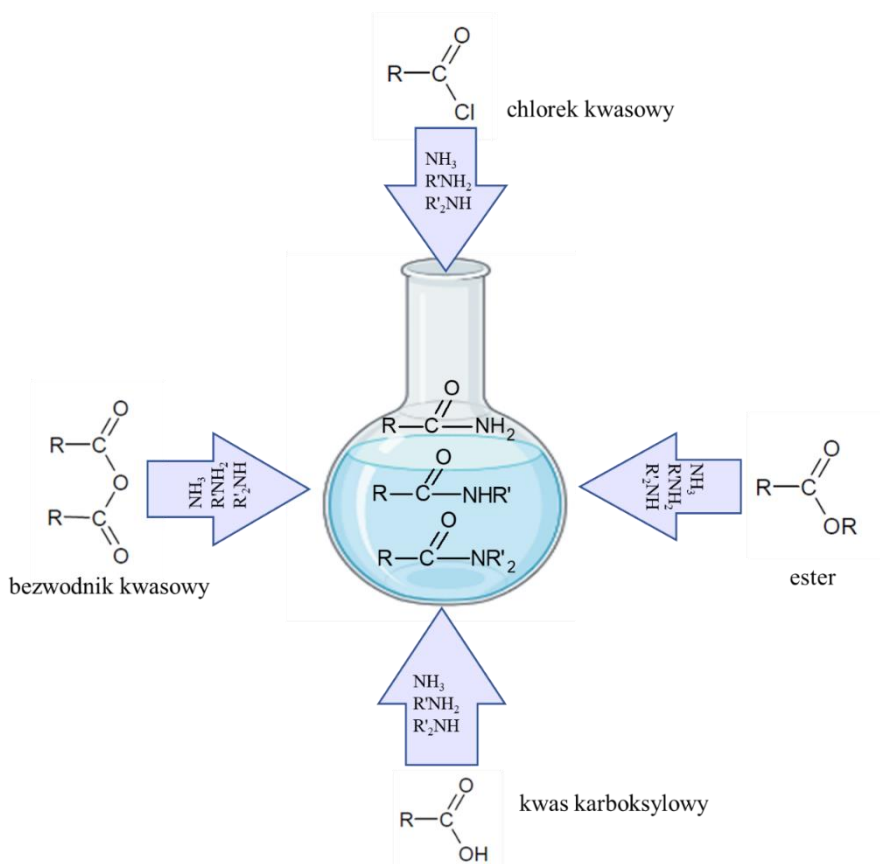
jest jedną z najważniejszych reakcji chemii organicznej. Są one rozpowszechnione w środowisku naturalnym – białka traktować można jako poliamidy, a więc wielocząsteczkowe biomolekuły zawierające wiązania amidowe. Ze względu na swoją dużą stabilność i polarność oraz różnorodność konformacyjną amidy stanowią grupę związków szczególnie interesującą dla chemików organicznych [28,29]. W połowie lat 40-tych XX wieku amidy zostały praktycznie wprowadzone do zastosowań medycznych. W 1943 roku zsyntezowany został miejscowy środek znieczulający lidokaina, który ze względu na stosunkowo niskie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji uczulających, wprowadzono do powszechnego użytku stomatologicznego [30]. Do tej pory opracowane zostały również inne środki znieczulające zawierające grupy amidowe, ponieważ wykazują się one dużą efektywnością działania i charakteryzują się obniżoną zdolnością wywoływania alergii. Amidowe środki miejscowo znieczulające są metabolizowane głównie w wątrobie, dlatego czynność wątroby może znacząco wpływać na tempo ich przemian. Znaczne zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby mogą powodować obniżenie szybkości przemian metabolicznych amidów, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania powikłań przy znieczuleniu miejscowym [31]. Tworzenie wiązania amidowego jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych przekształceń chemii organicznej, które stosowane jest w masowej produkcji aktywnych składników farmaceutycznych (API) dla farmakologii [14]. Wyjątkową cechą wiązań amidowych jest ich zdolność tworzenia struktur rezonansowych, które cechują się znaczną stabilnością [28-30].



Rysunek 9. Struktury rezonansowe amidów.

Grupę amidową można zapisać za pomocą dwóch struktur rezonansowych, gdzie wolna para elektronowa atomu azotu jest zdelokalizowana między azotem, a sąsiednim karbonyłem – warunkiem takiego zapisu jest płaska struktura grupy amidowej (zablokowana rotacja wiązania C–N). Zjawisko rezonansu determinuje trwałość takiego układu atomów [30-33]. W celu zwiększenia reaktywności grupy amidowej (prawdopodobieństwa ataku czynnika elektrofilowego lub nukleofilowego)

wprowadzony jest czynnik zaburzający planarną strukturę wiązania amidowego w procesie jego aktywacji [21,31]. Amidy można otrzymać z chlorków kwasowych, estrów, kwasów karboksylowych i bezwodników (schemat 5).



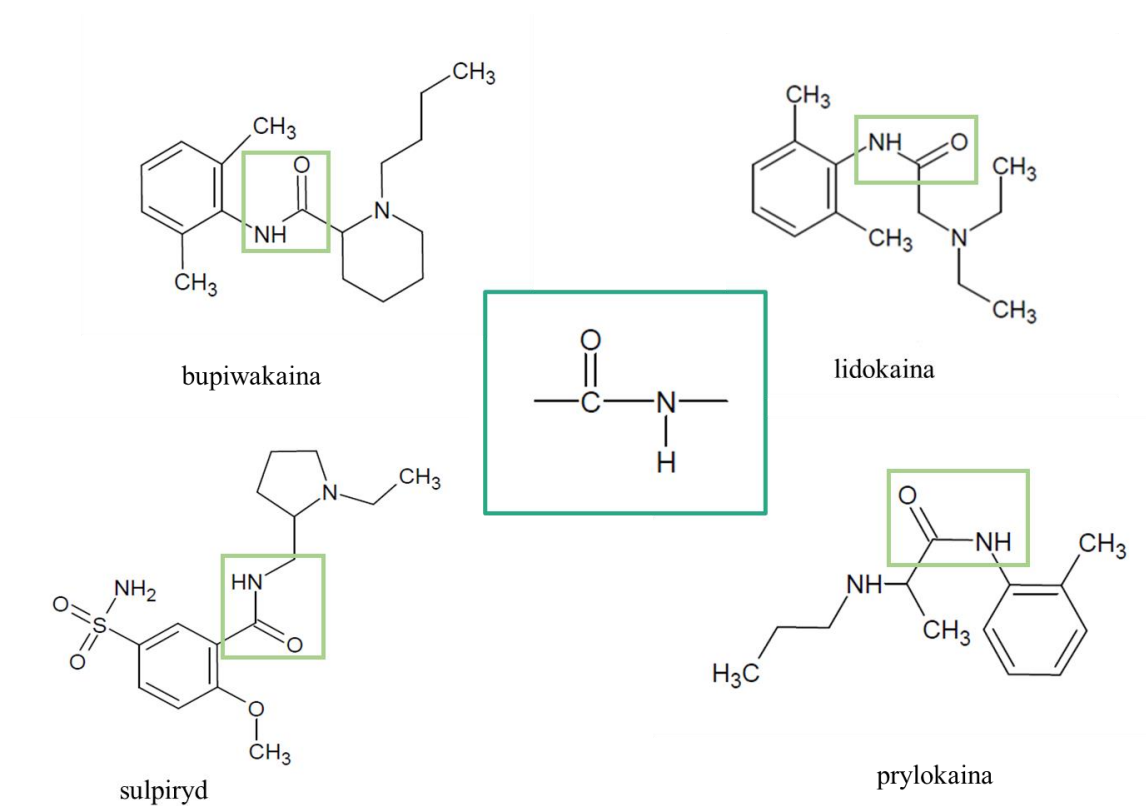
Schemat 5. Wybrane metody otrzymywania amidów [21].

Ze względu na niskie koszty operacyjne chlorek tionylu jest najpowszechniej stosowanym odczynnikiem do konwersji kwasu karboksylowego do jego chlorku kwasowego. Jednak wadą użycia chlorku tionylu jest potencjalne tworzenie chlorku dimetylokarbamoilu (znanego czynnika rakotwórczego), gdy jest stosowany w połączeniu z DMF jako katalizatorem [34,38].

3.2.1 Wybrane leki z grupą amidową

Analiza rekordów bazy leków DrugBank wskazuje, iż istnieje około 665 substancji leczniczych zawierających podstrukturę amidową. Przykładami są takie specyfiki jak: bupiwakaina, lidokaina, sulpiryd, prylokaina. Bupiwakaina służy jako środek znieczulenia miejscowego, ponieważ ma silniejsze działanie niż lidokaina, zaś dodanie adrenaliny wydłuża czas działania leku. Bupiwakaina stosowana jest we wszystkich rodzajach znieczuleń miejscowych. Lidokaina jest pochodną acetanilidu,

która znalazła zastosowanie jako środek miejscowo znieczulający, przeważnie podawany w formie aerozolu bądź żelu. W stomatologii najczęściej stosowana jest w postaci dwuprocentowego roztworu chlorowodoru lidokainy.



Rysunek 10. Wzory strukturalne wybranych leków zawierających wiązanie amidowe.

Sulpiryd jest pochodną benzamidową, która stosowana jest jako lek przeciwpsychotyczny, ponieważ jego działanie polega na wybiórczej blokadzie receptorów ośrodkowego układu nerwowego. Sulpiryd wykazuje silne działanie antyautystyczne, aktywizujące i przeciwdepresyjne, dlatego stosowany jest w leczeniu lżejszych postaci psychoz, szczególnie charakteryzujących się apatią, depresją, wycofaniem społecznym [38]. Prylokaina jest lekiem o działaniu miejscowo znieczulającym. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu kanałów sodowych, co powoduje stabilizację błon neuronów, a w konsekwencji znieczulenie okolicy poddanej działaniu leku. Wskazaniem do stosowania leku jest konieczność miejscowego znieczulenia skóry, np. przed nakłuciem, cewnikowaniem żył, pobieraniem krwi, powierzchownymi zabiegami chirurgicznymi w obrębie skóry i błon śluzowych oraz do znieczulenia owrzodzeń kończyn dolnych. Prylokaina dostępna jest w połączeniu z lidokainą w postaci kremu oraz plastrów, które aplikuje się wyłącznie na

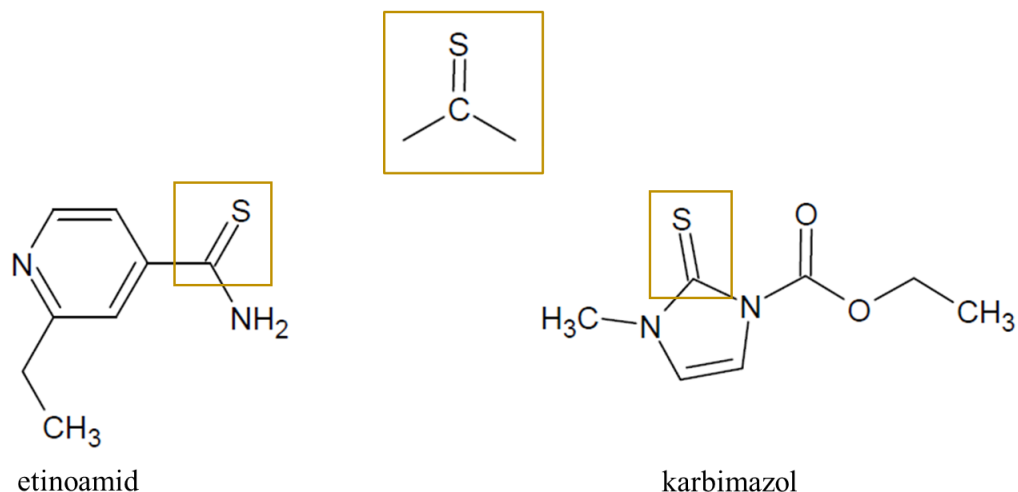
skórę. Postać leku dobiera się indywidualnie w zależności od miejsca i celu znieczulenia [39,40].

3.3 Tioamidy

Związki zawierające siarkę, zwłaszcza w postaci grupy tiokarbonylowej są prekursorami, które znajdują szerokie zastosowanie w syntezie organicznej. Szczególną rolę odgrywają tioamidy, które tworzą swoiste bloki strukturalne dla biologicznie aktywnych związków siarkoorganicznych. Ze względu na bardziej kwasowy proton grupy tioamidowej tego typu związki są wykorzystywane jako katalizatory w asymetrycznej kondensacji aldolowej - najczęstszym wykorzystywanym tioamidem jest amid kwasu tiooctowego [41,42]. Pomimo, iż amidy i tioamidy nie różnią się znacząco strukturalnie to jednak każda grupa charakteryzuje się odmiennymi właściwościami fizykochemicznymi – tioamidy są bardziej polarne z większym momentem dipolowym [43]. Tioamid ($-\text{CSNH}-$), który różni się od amidu jednym atomem ($\text{O} \rightarrow \text{S}$), zachowuje większość właściwości elektronowych wiązania amidowego. Niemniej jednak, atom siarki jest słabym akceptorem wiązania wodorowego (HBA) o większym promieniu van der Waalsa ($1,85\text{\AA}$) w porównaniu z atomem tlenu, co powoduje, iż wiązanie $\text{C}=\text{S}$ jest dłuższe ($1,71\text{\AA}$) [39]. Podkreślić należy, iż wiązanie $>\text{C}=\text{S}$ w tioamidach, w przeciwieństwie do wiązania $>\text{C}=\text{O}$ w amidach, jest mniej podatne na solwatację, gdyż słabiej oddziałuje z cząsteczkami wody rozpuszczalnika. Dodatkowo, zastąpienie pojedynczego atomu ($\text{O} \rightarrow \text{S}$) w szkielecie amidowym może zwiększyć lipofilowość peptydów, co poprawia niejednokrotnie biodostępność potencjalnego środka leczniczego [38-41].

3.3.1 Tioamidy jako leki

Substancje lecznicze zawierające motyw tioamidowy w swej budowie wykazały skuteczność w leczeniu nadczynności tarczycy (zarówno u dzieci i dorosłych), a także są stosowane w okresie ciąży i laktacji. Podstawniki tioamidowe można również znaleźć w lekach przeciwgruźliczych. Dla przykładu podano wzory strukturalne zarejestrowanych leków, które stosowane są w leczeniu nadczynności tarczycy (karbimazol) oraz gruźlicy (etinoamid) [40,42].



Rysunek 11. Wzór etionamidu oraz karbimazolu.

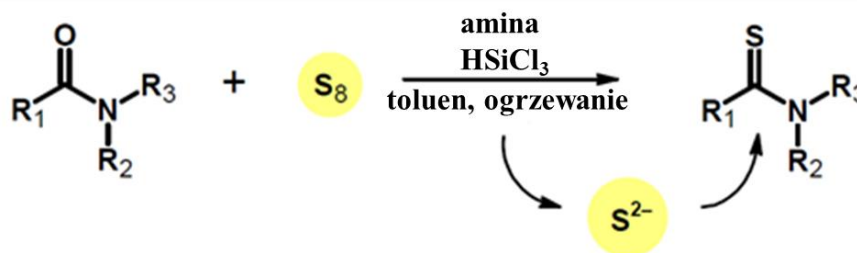
3.3.2 Wybrane odczynniki tionujące

Ze względu na wydajność reakcji, tionowanie jest najczęściej stosowaną metodą syntezy związków siarkoorganicznych. „Tio-związki” są ważnymi półproduktami w syntezie biologicznie aktywnych cząsteczek, szczególnie w implementacjach przemysłowych, m.in. w przemyśle farmaceutycznym czy chemicznym. W literaturze opisano kilka metod tionowania, w których wykorzystuje się różne odczynniki tionujące (pojedyncze lub ich mieszaniny), np.: siarkę elementarną (S_8), pentasiarczek fosforu (P_4S_{10}) oraz tzw. odczynnik Lawessona ($C_{14}H_{14}O_2P_2S_4$) [43,44]. Skuteczność większości odczynników tionujących determinowana jest przez czas reakcji oraz zastosowanie wysokich temperatur, co może tworzyć niepożądane produkty uboczne oraz wiąże się z koniecznością stosowania skomplikowanego oczyszczania – są to kosztowne procesy. W tym kontekście stale opracowywane są nowe metodologie tionowania w celu poprawy wydajności lub ułatwienia oczyszczania (obniżenia kosztów). Organiczne związki siarki są cenione nie tylko ze względu na różnorodność strukturalną, ale również ze względu na szeroki zakres właściwości biologicznych. Uważa się, iż związki siarkoorganiczne obecne w warzywach (np. cebuli, czosnku czy szczypioru), które są rozpuszczalne w tłuszczach lub w wodzie, mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia różnego rodzaju nowotworów. Zakłada się, iż efekt leczniczy związany jest z obecnością związków siarkoorganicznych, takich jak sulfiny i sulfiniany, dlatego „tio-związki” są ważnymi półproduktami w syntezie różnych cząsteczek biologicznych [43].

Podkreślić należy, iż bezpośrednie tionowanie grupy karbonylowej przy użyciu jonów S^{2-} jest szczególnie uciążliwe w praktyce laboratoryjnej ze względu na zapach, toksyczność oraz problemy ze stabilnością substratów i otrzymanych produktów [43,45].

Siarka elementarna (S_8)

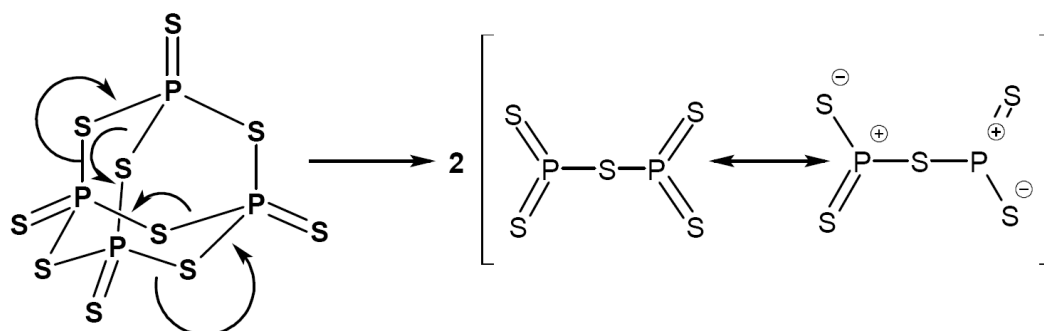
Najprostszym strukturalnie czynnikiem używanym w reakcji tionowania jest siarka elementarna (S_8). W tym przypadku, właściwy dobór reduktora, warunków reakcji oraz rodzaju rozpuszczalnika jest kluczowy dla procesu tionowania, np. siarka elementarna (S_8) może być redukowana *in-situ* do jonów S^{2-} w obecności hydrochlorosilanów (jako środka redukującego) i odpowiedniej aminy, zaś reakcja z wybranym amidem prowadzi do wytworzenia odpowiednich tioamidów [43,46].



Schemat 6. Tionowanie amidów przy użyciu siarki elementarnej.

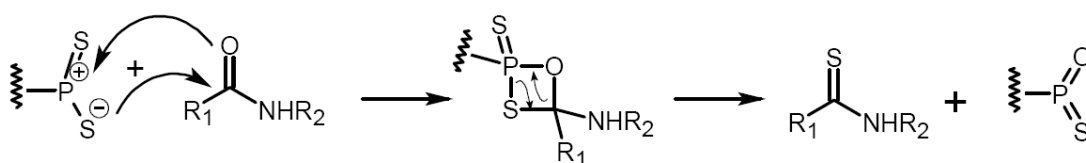
Dekasiarczek fosforu P_4S_{10}

Deoksygenacja grupy karbonylowej może być przeprowadzona przy pomocy odczynnika w postaci krystalicznego ciała stałego, np. dekasiarczku fosforu (P_4S_{10}). Ten czynnik tionujący został zaproponowany i praktycznie wykorzystany w końcu wieku XIX (1892r.) przez Augusta Wilhelma Hoffmana. Długo czas P_4S_{10} był najczęściej stosowanym reagentem do otrzymywania związków tiokarbonylowych - jest to odczynnik przydatny również do syntezy innych związków siarkoorganicznych. Niestety, P_4S_{10} posiada również wady, ponieważ jest to substancja łatwopalna, która rozkłada się w obecności wilgoci [46]. Sugeruje się, iż forma dimeryczna dekasiarczku fosforu dysocjuje na odpowiednie podjednostki monomeryczne (P_2S_5), zwłaszcza w reakcjach prowadzonych w temperaturach wrzenia rozpuszczalnika [45].



Schemat 7. Wzór przestrzenny P_4S_{10} i mechanizm dysocjacji do formy monomerycznej P_2S_5 .

Reakcja tionowania związków karbonylowych przy pomocy pentasiarczku fosforu może być efektywnie przeprowadzona w relatywnie niskich temperaturach (30°C) w polarnych rozpuszczalnikach, takich jak acetonitryl lub tetrahydrofuran (THF) w obecności katalizatora zasadowego [47,48]. Do niewątpliwych wad tionowania przy użyciu P_4S_{10} zaliczyć należy długi czas reakcji oraz wymagany nadmiar stosowanego odczynnika tionującego w temperaturze wrzącego rozpuszczalnika (np. benzenu, toluenu, ksylenu, THF, CS_2 , CH_3CN lub pirydyny). Dodatkowo, łatwopalne, szarozielone kryształy P_4S_{10} mogą ulec rozkładowi w obecności wody lub nawet dostępie tlenu z powietrza tworząc nieprzyjemny zapachowo kwas siarkowodorowy (H_2S) oraz kwas ortofosforowy (H_3PO_4). Co więcej, w procesie tionowania amidów tworzone mogą być reagenty elektrofilowe (skondensowane politiofosforany), które prowadzić mogą do tworzenia niepożądanych produktów końcowych reakcji.

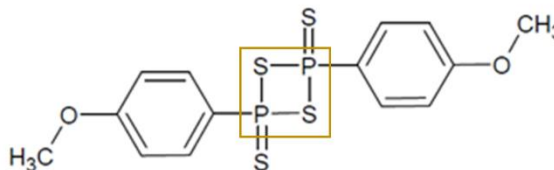


Schemat 8. Mechanizm tionowania amidów przy pomocy P_4S_{10} .

Jak wykazano, pentasiarczek fosforu może być również stosowany w połączeniu z katalizatorem przeniesienia fazowego (PTC) [43,45].

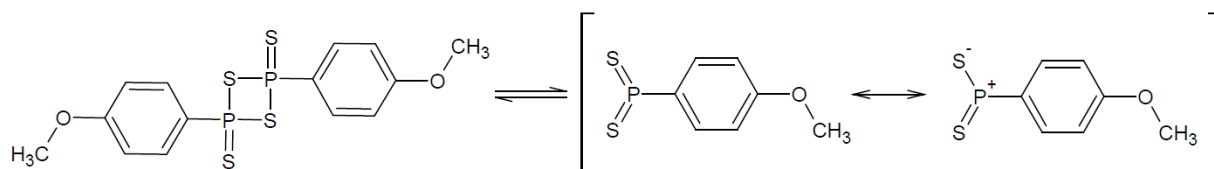
Odczynnik Lawessona

Jako alternatywę dla P_4S_{10} , w ostatnich dekadach wprowadzono nową grupę czynników tionujących, która zawiera w swej budowie charakterystyczny układ cykliczny $-\text{P}_2\text{S}_2-$.



Rysunek 12. Odczynnik Lawessona oraz jego wzór strukturalny.

W praktyce laboratoryjnej 2,4-bis(p-metoksifynylo)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disiarczku został po raz pierwszy zsyntezowany w 1956 roku przez Lechera, jednak jako czynnik tionujący został rozpowszechniony przez szwedzkiego chemika Svena-Olova Lawessona. Dla uhonorowania i podkreślenia znaczącego wkładu Lawessona do badania reakcji tionowania związków ten od 1978 roku nazywany jest odczynnikiem Lawessona (LR). W chwili obecnej odczynnik Lawessona jest szeroko stosowanym substratem do syntezy znacznej liczby związków heterocyklicznych zawierających atom siarki. W rzeczywistości aktywną formą odczynnika jest jego monomer nazywany disiarczkiem 4-metoksy-fenylofosfiny [49]. Z wyglądu LR jest to żółtawa, amorficzna substancja stała o temperaturze topnienia 228-231°C, która jest nierozpuszczalna w wodzie. W praktyce, rozpuszczalność LR jest bardzo niska w każdym rozpuszczalniku organicznym z wyjątkiem heksametylofosforamidu [48].



Schemat 9. Odczynnik Lawessona i jego formy monomeryczne.

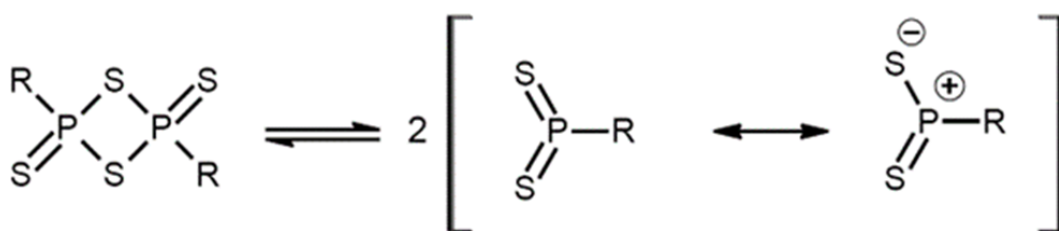
Niewątpliwą zaletą odczynnika Lawessona jest fakt, iż można go łatwo i bezpiecznie przygotować w reakcji pentasiarczku fosforu w środowisku wrzącego anizolu. Reaguje on również w równomolowych proporcjach z szeroką gamą związków karbonylowych,

tworząc w większości przypadków produkty, które są łatwe do oczyszczenia [49]. Dodatkowe zastosowanie pola mikrofalowego znacznie zmniejsza czas konieczny do całkowitego przereagowania substratów [50]. Niestety, LR staje się niestabilny i rozkłada się powoli lub ulega polimeryzacji. Reaktywność grup hydroksylowych i karboksylowych w reakcji tionowania przy pomocy LR można uszeregować w następującej kolejności:



Dodatkowo, odczynnik LR może być selektywnie stosowany w reakcji tionowania grup karbonylowych amidów w obecności estrów lub ketonów [50,51]. W praktyce, LR jest również wykorzystywany do tworzenia związków tiofosforoorganicznych, które znalazły szerokie spektrum zastosowań w medycynie, produkcji pestycydów i dodatkach do olejów. Warto podkreślić, iż związki tego typu zostały zidentyfikowane jako potencjalne środki przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe i kardioprotekcyjne [52].

Mechanizm tionowania przy użyciu LR nie został dokładnie poznany. Postuluje się, iż w pierwszym etapie pierścień $\text{--P}_2\text{S}_2\text{--}$ ulega rozerwaniu tworząc 2 symetryczne monomery, które współistnieją w równowadze dynamicznej z bardziej reaktywnym ylidem ditiofosfiny.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ odczynnik Lawessona

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ odczynnik Belleau

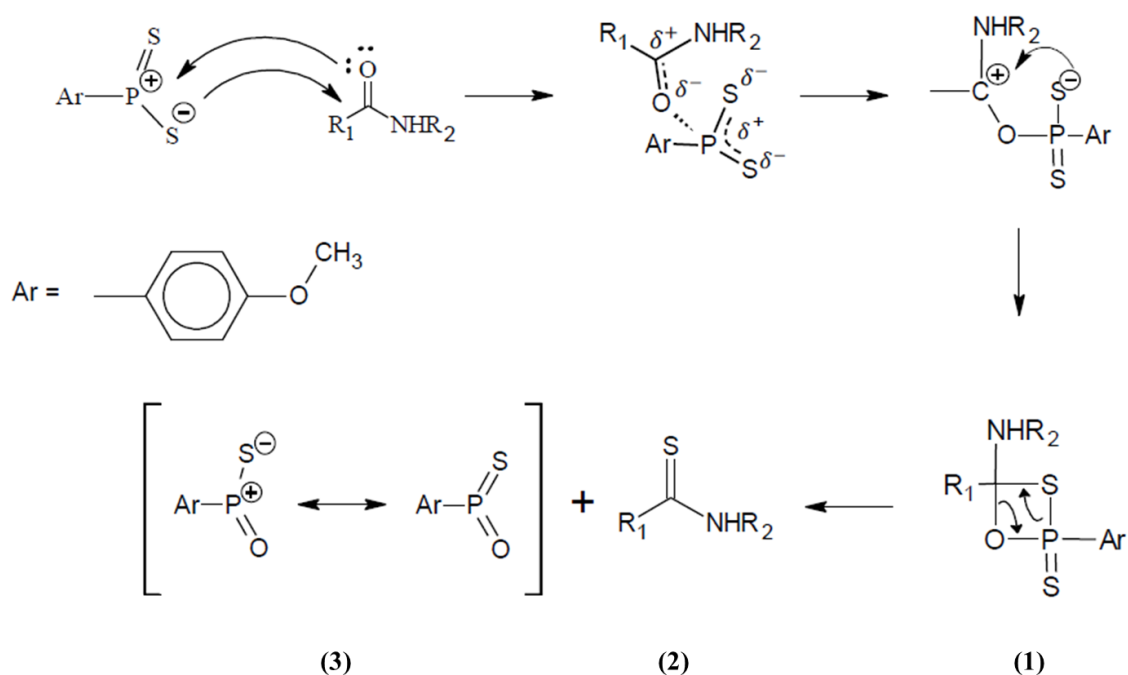
$\text{R} = \text{SCH}_3$ odczynnik Davy'ego

Schemat 10. Równowaga dimerycznej i monomerycznej formy $\text{R-P}_2\text{S}_4\text{-R}$.

Podkreślić należy, iż reaktywna monomeryczna forma odczynnika Lawessona w postaci disiarczku 4-metoksyfenylofosfiny do tej pory nie została wyizolowana lub zarejestrowana spektroskopowo - prawdopodobnie ze względu na znaczny charakter elektrofilowy atomu fosforu w postaci RPE_2 ($\text{R}=\text{aryl/alkil}$, $\text{E}=\text{O/S}$), gdzie

zaobserwowano zjawisko samoagregacji do cyklicznych lub liniowych związków polimerowych. Postuluje się jednak, że obie struktury mezomeryczne mogą dosyć łatwo reagować ze związkami zawierającymi motyw karbonylowy ($>\text{C}=\text{O}$), alkoholami lub związkami heterocyklicznymi [45]. Zaproponowany mechanizm usiarkowania grup karbonylowych ($>\text{C}=\text{O} \rightarrow >\text{C}=\text{S}$) składa się zasadniczo z dwóch etapów, które polegają na:

- reakcji cykloaddycji reaktywnej monomerycznej formy LR i związków zawierających grupę karbonylową w celu wytworzenia czterocząłowego medium pośredniego zwanego tioksafosfetanem (1);
- reakcji cyklorewersji z wytworzeniem odpowiedniego związku tiokarbonylowego (2) i tlenku fenylo(tiokso)fosfiny (3).



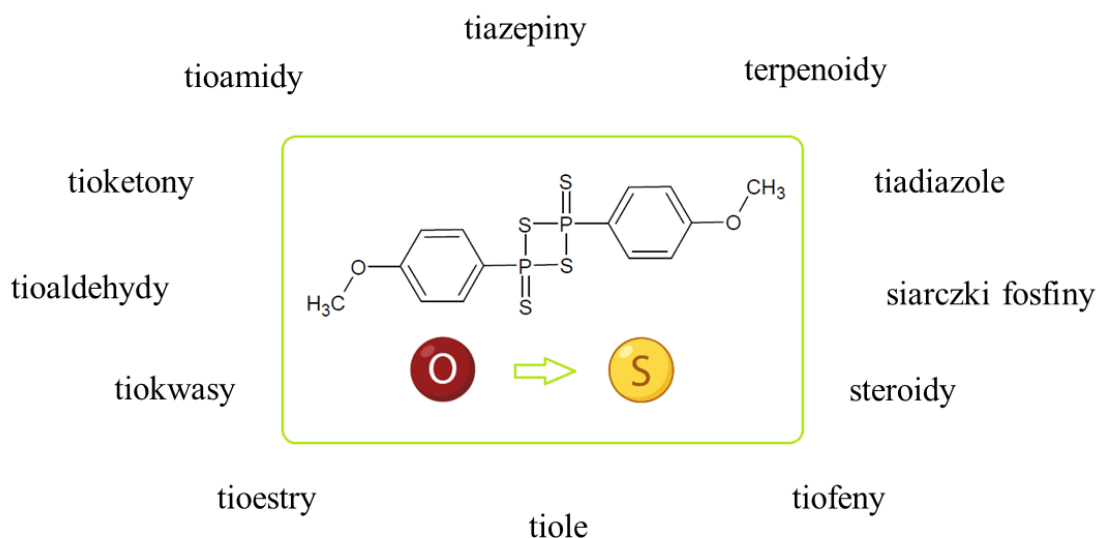
Schemat 11. Mechanizm tiokarbonylacji amidu odczynnikiem Lawessona.

Zasadniczo, mechanizm tiokarbonylacji przy użyciu czynnika LR przypomina reakcję Wittiga. Wydaje się, iż siłą napędową podstawienia $\text{O} \rightarrow \text{S}$ jest termodynamicznie stabilne wiązanie $\text{P}=\text{O}$ tworzące produkt (3) reakcji. Porównanie siły wiązania $\text{P}-\text{O}$ z $\text{P}-\text{S}$ wskazuje, iż tworzenie „usiarkowionych” produktów jest korzystne energetycznie - szczególnie etap (1), gdzie tworzony jest związek pośredni z czteroatomowym motywem cyklicznym [49]. Popularność odczynnika Lawessona jako reagenta tionującego wynika bezpośrednio z prostej metodologii jego stosowania przy relatywnie

łagodnych warunkach prowadzenia reakcji. Krótki czas reakcji oraz znaczne wydajności otrzymanych produktów, które można łatwo oczyścić, są dodatkowymi atrybutami LR uwzględniającymi korzyści zarówno ekonomiczne, jak i środowiskowe implementacji LR [50]. Z drugiej strony, stale trwają intensywne prace nad optymalizacją warunków prowadzenia reakcji konwersji grupy karbonylowej do tiokarbonylowej, m.in. przez dobór właściwego rozpuszczalnika, temperatury i czasu w celu minimalizacji niepożądanych efektów ubocznych (np. tworzenia heterocyklicznych związków przejściowych) oraz uproszczenia metod separacji dla oczyszczonych produktów reakcji. W tym kontekście, w skali laboratoryjnej zastosowano metodę chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, ponieważ jedynie cząsteczki o małej masie molowej mogą być bezpośrednio rozdzielone przy pomocy destylacji mieszaniny poreakcyjnej. Użycie rozpuszczalników o wysokiej temperaturze wrzenia (np. benzoesanu benzylu) poprawia wydajność reakcji tionowania amidów, zaś przeprowadzenia tiokarboksylacji w glikolu etylowym pozwala na zwiększenie ilości otrzymanych produktów (tzw. upskaling) [53]. W przeciwieństwie do estrów, tionowanie amidów można wykonać w środowisku bezwodnego tetrahydrofuranu (THF) w temperaturze pokojowej [54]. Dodatkowe zastosowanie pola elektromagnetycznego (reaktora mikrofalowego) poprawia znacząco wydajność reakcji, wpływa na skrócenie czasu prowadzenia eksperymentu oraz upraszcza procedury rozdzielania i oczyszczania produktów. Wprowadzone zostały również modyfikacje strukturalne odczynnika Lawessona (*f*-LR), gdzie grupa metoksyłowa ($-\text{OCH}_3$) zastąpiona została wydłużonym łańcuchem bocznym zawierającym atomy fluoru $-(\text{CH}_2)_4(\text{CF}_2)_6\text{F}$, co ułatwia rozdzielanie i oczyszczenie produktów – wyeliminowana została kolumna chromatograficzna [46].

Pomimo niewątpliwych zalet, nadal trwa ożywiona dyskusja środowiska naukowego nad wyborem uniwersalnego reagenta tionującego. Otwarte pozostaje pytanie czy LR jest znacząco lepszym wyborem przy tionowaniu amidów niż pozostałe czynniki tionujące (np. P_4S_{10}). Wciąż brakuje jednoznacznej odpowiedzi na tak postawione pytanie. Niewątpliwie, odczynnik Lawessona zyskał dużą popularność wśród organicznych syntetyków, stając się podstawowym reagentem (tzw. must-have) w każdym laboratorium zajmującym się tzw. chemią związków siarki. Szerokie zastosowania aplikacyjne w reakcji substytucji atomów tlenu atomami siarki pozwoliły zsyntezować

nowe grupy związków siarkoorganicznych, w szczególności nowe klasy związków heterocyklicznych [55].



Rysunek 13. Przykładowe klasy związków siarkoorganicznych otrzymanych przy użyciu odczynnika Lawessona [56].

Uwzględniając dane literaturowe stwierdzić można, iż użycie odczynnika Lawessona wpisuje się trendy tzw. zielonej chemii, gdzie minimalizuje się kapitałochłonność i energochłonność prowadzonych doświadczeń przy jednoczesnej maksymalizacji wydajności procesu – tworzone są mniejsze ilości odpadów.

3.3.3 Odczynniki tionujące typu „combo”

Dwu lub wieloskładnikowe połączenie różnych reagentów tionujących z odpowiednio dobranymi rozpuszczalnikami zwiększa efektywność substytucji $O \rightarrow S$, dlatego zaproponowano szereg tego typu mieszanin użytecznych w reakcji tionowania.

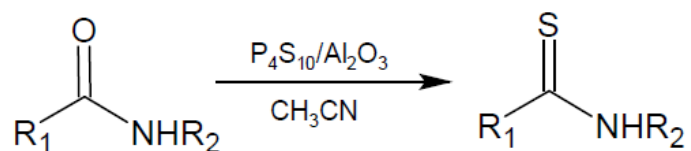
P₄S₁₀/HMDO – odczynnik Curphey

W przypadku połączenia P_4S_{10} z heksametylodydisiloksanem (Me_3SiO , HMDO) zaobserwowano zwiększenie wydajności tionowania związków karbonylowych. W tym przypadku, rekomendowane jest użycie dichlorometanu jako rozpuszczalnika lub benzenu w temperaturze wrzenia (tzw. refluxu). Co ciekawe, nie został opisany dokładny mechanizm wpływu HMDO w reakcji tionowania przy pomocy P_4S_{10} – reagenty nie reagują ze sobą bezpośrednio, więc nie jest tworzone nowe medium tionujące [55]. Połączenie P_4S_{10} i heksametylodydisiloksanu (HMDO) skutecznie

przekształca estry, laktony, amidy, laktamy i ketony w odpowiadające im pochodne tionowe. Produkty uboczne pochodzące z odczynników można usunąć przez prostą obróbkę hydrolityczną lub filtrację przez żel krzemionkowy – nie jest wymagana chromatografia kolumnowa, jak jest to w przypadku użycia odczynnika Lawessona [41]. Sugeruje się, iż P_4S_{10} najpierw reaguje ze związkiem karbonylowym, a tak powstały produkt pośredni reaguje z HDMO tworząc niepolarne, rozpuszczalne półprodukty (przypuszczalnie fosforany trimetylosililanu lub tiofosforany) [56]. Zakłada się, iż obecność HDMO w środowisku reakcji ułatwia konwersję czynników elektrofilowych (skondensowanych politiofosforanów) do nieszkodliwych siliowanych fosforanów [52].

P_4S_{10}/Al_2O_3 – odczynnik Kaushika

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono zastosowaniu odczynników i katalizatorów osadzonych na nośnikach stałych, co nie tylko upraszcza procesy rozdzielania i oczyszczania produktów, ale także zmniejsza ilość tworzonych produktów ubocznych szkodliwych dla środowiska. Odczynnik tionujący na nośniku stałym można relatywnie łatwo usunąć z dowolnego roztworu poprzez filtrację, co pozwala na użycie większych ilości substratów (upskaling). Przykładem takiego połączenia jest P_4S_{10}/Al_2O_3 , który został zastosowany do syntezy tioamidów i tioketonów w środowisku acetonitrylu (CH_3CN) jako rozpuszczalnika [52,57,58].



Schemat 12. Przekształcenie amidów do tioamidów przy użyciu P_4S_{10}/Al_2O_3 .

Reakcję przeprowadzono ogrzewając pod chłodnicą zwrotną mieszaninę amidu z P_4S_{10}/Al_2O_3 w obecności acetonitrylu (jako rozpuszczalnika). Powyższa metoda pozwala uzyskać czyste tioamidy z dobrą wydajnością w relatywnie krótkim czasie [47-49]. Udowodniono, iż wydajność reakcji tionowania przy użyciu połączenia P_4S_{10}/Al_2O_3 była większa niż przy zastosowaniu samego P_4S_{10} [56]. W toku reakcji tiokarbonylacji amidów lub ketonów P_4S_{10}/Al_2O_3 adsorbuje niepożądane produkty uboczne, co wpływa istotnie na zwiększenie wydajności reakcji tionowania. Zauważono, iż proces wiązania się cząsteczek półproduktów na powierzchni ciała

stałego (Al_2O_3) ułatwia usunięcie niepożądanych związków ze środowiska reakcji przez prostą filtrację, co podnosi walory takiego rozwiązania – omijany jest kosztowny i czasochłonny proces rozdzielania i oczyszczania produktu tionowania. Dodatkowe zastosowanie pola mikrofalowego o mocy 60W istotnie zmniejsza czas konieczny na przeprowadzenie reakcji z przedziału 6 ÷ 10 h przy konwencjonalnym ogrzewaniu do ok. 5 minut [58].

Inne odczynniki tionujące:

Oprócz wymienionych powyżej odczynników i połączeń tionujących istnieje kilka innych reagentów, które są stosowane w różnych reakcjach tionowania w syntezie organicznej. Poniżej przedstawiono niektóre połączenia.

Tabela 3. Odczynniki tionujące i ich zastosowania.

Odczynnik tionujący	Zastosowanie	Ref.
Odczynnik Bernthsen	Odczynnik wykorzystujący siarkę elementarną i jod	[43]
Odczynnik Davy’ego	2,4-bis(metylotio)-2,4-ditiokso-1,3,2,4-ditiadifosfetan, $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{P}_2\text{S}_4$ – odczynnik stosowany do trójetapowej metody syntezy tiopeptydów	[43], [60]
Tiomocznik	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$ Tiomocznik pozwala na szybką, wysokowydajną i nieszkodliwą dla środowiska metodę konwersji estrów i amidów do odpowiednich związków tiolowych – reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej	[43], [59], [61]
Disiarczek węgla	Disiarczek węgla (CS_2) jest stosowany również jako odczynnik tionujący. Przeprowadzając reakcje termiczne CS_2 z formamidem, acetamidem i DMF z dobrą wydajnością otrzymywane są tio-pochodne	[43]
Tioacylo-N-ftalimidy	Tioacylo-N-ftalimidy jako odczynnik są wykorzystywane	[44],

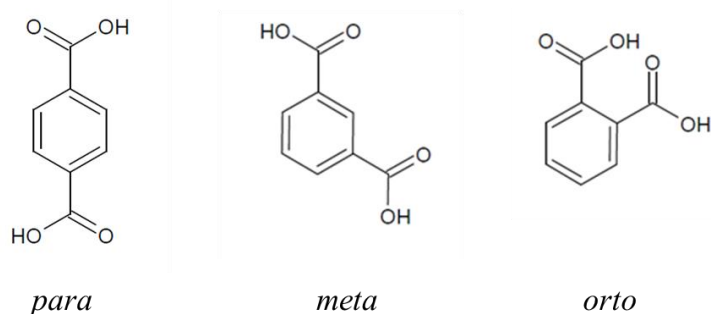
	do syntezy tioamidów. Przydatność tych odczynników została wykorzystana przez wydajne tioacylowanie szeregu nukleofili aminowych (aminokwasów i peptydów)	[61]
P ₄ S ₁₀ /Silica	P ₄ S ₁₀ w połączeniu z krzemionką może być wykorzystany do syntezy makrocyklicznych ditiodiamidów. Reakcja z takim odczynnikiem w warunkach bezrozpuszczalnikowych w polu mikrofalowym pozwala na otrzymanie makrocyklicznych tioamidów z wydajnością 78–89%	[47]
Odczynnik tionujący na nośniku polimerowym	Odczynnik tionujący na nośniku polimerowym zastosowano przy konwersji grup karbonylowych do tiokarbonylowych różnych amidów	[43], [62]
Odczynnik tionujący <i>in-situ</i>	Odczynnik ten, przygotowany z P ₂ S ₅ i Na ₂ CO ₃ w stosunku 1:1 <i>in-situ</i> , był używany do tionowania amidów, aminokwasów, peptydów i laktamów z wydajnością produktu w zakresie 28–96%.	[43], [63]
Tetratiomolibdenian benzylotrietyloamoniowy	Odczynnik stosowany do reakcji tionowania amidów i laktamów.	[43]

Odczynnik tionujący Curphey (P₄S₁₀/HMDO) wydaje się być najlepszym substytutem odczynnika Lawessona. Stale trwają prace nad opracowaniem wysoce wydajnego, przyjaznego dla środowiska „zielonego” odczynnika tionującego [41,64-69]. Należy jednak podkreślić, iż pomimo usilnych starań wielu ośrodków naukowych, wciąż brakuje przyjaznych otoczeniu (tzw. zielonych) metod tionowania związków organicznych o zadowalającej efektywności i wydajności ekonomicznej [70,71].

3.4 Kwas tereftalowy

Kwas tereftalowy (TPA) to związek organiczny z grupy aromatycznych kwasów dikarboksylowych (1,4-benzenodikarboksylowy). Strukturalnie składa się on

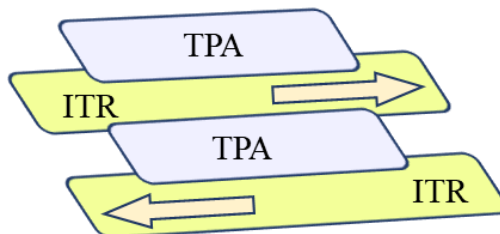
z pierścienia benzenowego oraz dwóch grup karboksylowych przyłączonych w pozycji *para*. Izomerem *orto* kwasu tereftalowego jest kwas ftalowy, zaś izomerem *meta* jest kwas izoftalowy. Na skalę przemysłową kwas tereftalowy jest pozyskiwany poprzez utlenianie *p*-ksylenu tlenem atmosferycznym w temperaturze około 200°C i pod ciśnieniem około 15-30 atm. Z wyglądu jest to białe lub bezbarwne ciało stałe, dobrze rozpuszczalne w wodzie i alkoholach. Obecnie kwas TPA wykorzystywany jest głównie jako prekursor w produkcji politereftalanu etylu (PET), który stanowi główny składnik opakowań plastikowych. Zasadniczo, kwas TPA charakteryzuje się niską biotoksycznością w stosunku do organizmów żywych ($LD_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$) przy bezpośrednim spożyciu. Jednak rozpowszechnienie opakowań PET wymusza konieczność monitorowania obiegu TPA w przyrodzie (np. wodach powierzchniowych i gruntowych). Przeprowadzone badania wykazały, iż TPA nie tworzy kancerogennych metabolitów w komórkach żywych, dlatego związek ten nie jest klasyfikowany jako czynnik kancerogeny [72]. TPA jest również ważnym półproduktem chemicznym w przemyśle tworzyw sztucznych, szeroko stosowany do produkcji poliestrów, włókien, barwników i folii z tworzyw sztucznych.



Rysunek 14. Izomery kwasu ftalowego.

Co ciekawe, kwas tereftalowy zastosowany został jako dodatek (matryca) w procesach krystalizacji wybranych farmaceutyków, co pozwoliło na modyfikację określonych właściwości (np. rozpuszczalności) substancji czynnej farmakologicznie (API) [73]. Otrzymywanie kokryształów farmaceutycznych, rozumianych jako krystalicznych ciał stałych złożonych z co najmniej dwóch molekuł, połączonych w stosunku stechiometrycznym wiązaniami niekowalencyjnymi, jest atrakcyjną alternatywą dla klasycznych metod produkcji leków. W tym kontekście, użycie TPA jako koformera nowego leku przeciwgrzybiczego o słabej rozpuszczalności w wodzie itrakonazolu (ITR) jest szczególnie interesująca [72,73]. Utworzony tandem ITR-TPA (kokryształ) jest stabilizowany przez oddziaływanie niewiążące, wiązania wodorowe

i halogenowe, siły van der Waalsa lub π – *stacking*. Badania krystalograficzne układu ITR-TPA wykazały, iż podstawowa komórka krystalograficzna składa się z 4 molekuł (2ITR+2TPA) tworzących swoistego rodzaju „kanapki” (sandwich), przekładane naprzemiennie kolejnymi warstwami z charakterystyczną rotacją ITR.



Schemat 13. Budowa kokryształu ITR – TPA [73].

Użycie TPA w kokryształach farmaceutycznych stanowi atrakcyjne rozwiązanie, które może być zastosowane w projektowaniu nowatorskich leków o zwiększonej biodostępności [74-78].

3.5 Lipofilowość

Badania nad lipofilowością zostały zapoczątkowane w drugiej połowie XIX wieku, kiedy Crum-Brown i Fraser zauważyli, iż aktywność biologiczna związków chemicznych może funkcyjnie zależeć od ich właściwości fizykochemicznych, np. alkilowanie zasadowych atomów azotu w alkaloidach wpływa na ich działanie narkotyczne [79]. W 1869 roku Richardson zaobserwował proporcjonalną zależność narkotycznego działania niektórych alkoholi alifatycznych od ich masy cząsteczkowej. W 1893 roku Richet sformułował tezę, iż toksyczność niektórych związków organicznych (np. eterów, alkoholi lub ketonów) jest odwrotnie proporcjonalna do ich rozpuszczalności w wodzie. Niezależne badania Meyera i Overtona wykazały, iż narkotyczne działanie związków organicznych jest zależne od ich lipofilowości wyrażonej w postaci współczynnika podziału P pomiędzy dwie, niemieszające się fazy – olej i wodę. W warunkach równowagi współczynnik P definiowany jest ilościowo jako stosunek stężenia substancji w fazie n-oktanolowej, a stężeniem substancji w fazie wodnej.

$$P = \frac{c_o}{c_w} \quad (1)$$

gdzie:

P – współczynnik podziału

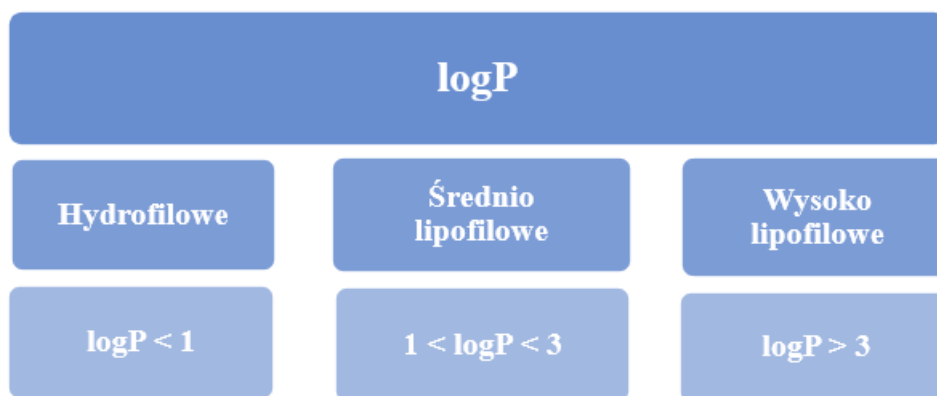
c_o – stężenie substancji w fazie n – oktanolowej

c_w – stężenie substancji w fazie wodnej

Z uwagi na duży zakres wartości współczynnik podziału przedstawia się w postaci logarytmicznej:

$$\log P = \log \frac{c_0}{c_w} = \log c_0 - \log c_w \quad (2)$$

Na podstawie współczynnika $\log P$ związki można podzielić na:



Rysunek 15. Podział związków na podstawie współczynnika podziału P [1,80].

Układ n-oktanol/woda jest mieszaniną standardowo stosowaną w metodzie wytrząsania (tzw. shake-flask), choć używane są również inne tandemy rozpuszczalników, np. cykloheksan/woda czy eter dietylowy/woda. Równanie Collandera pozwala powiązać ze sobą współczynniki podziału wyznaczone w różnych układach rozpuszczalnikowych.

$$\log P_{II} = a + \log P_I + b \quad (3)$$

gdzie:

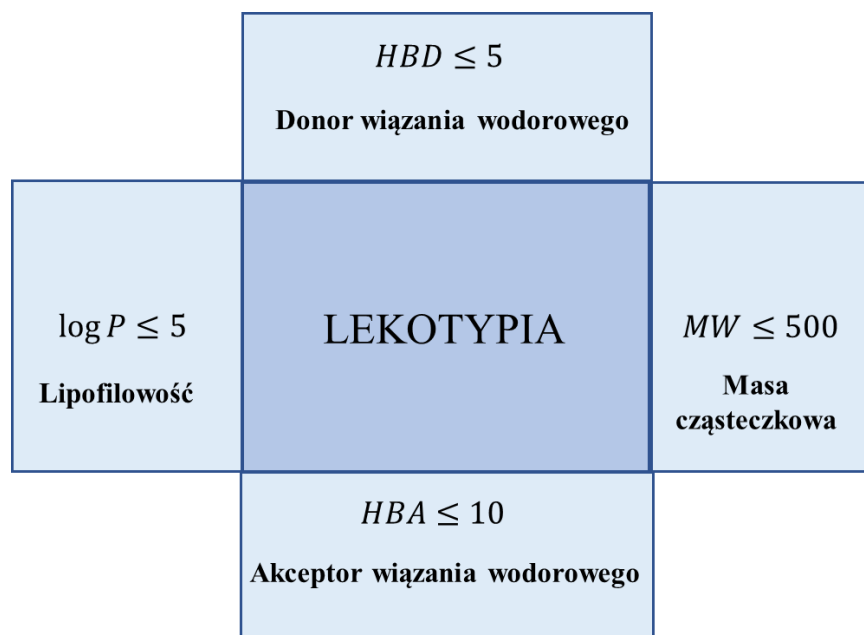
P_{II} – współczynniki podziału w układzie rozpuszczalnik II/woda

P_I – współczynniki podziału w układzie rozpuszczalnik I/woda

a, b – stałe charakteryzujące zastosowane układy I i II

Na całkowity efekt biologiczny wywołany (indukowany) oddziaływaniem leku na organizm żywy składają się procesy związane z wchłanianiem leku (faza farmaceutyczna), jego transportem (faza farmakokinetyczna) i działaniem w miejscu docelowym (faza farmakodynamiczna). Niewątpliwie, reakcja biologiczna organizmu zależna jest od budowy (struktury) leku oraz jego właściwości fizykochemicznych. Biorąc pod uwagę fakt, iż cząsteczka leku pokonuje szereg barier wodno – lipidowych lipofilowość jest powszechnie uważana za ważny parametr wpływający na adsorpcję, dystrybucję, metabolizm, wydalanie i toksyczność (ADME-Tox) substancji czynnej. Wartość parametru $\log P$ może służyć w ocenie przydatności nowego związku jako potencjalnego środka leczniczego. W 1997 roku została sformułowana przez

Christophera A. Lipinskiego koncepcja lekotypii (lekopodobieństwa) oparta na słynnej regule pięciu (Ro5), jako swoiste „sito” opisujące wartości wybranych właściwości fizykochemicznych (w tym lipofilowość) [80,81,85].



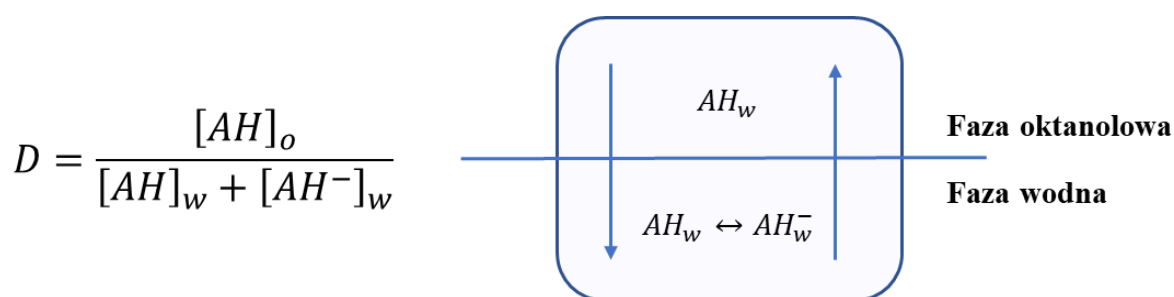
Rysunek 16. Reguła Lipinskiego (Ro5).

Należy podkreślić, iż Ro5 to reguła falsyfikacyjna (negacyjna). Naruszenie którykolwiek dwóch wartości z warunków Ro5 zmniejsza prawdopodobieństwo, że badany związek jest potencjalnym lekiem – odwrotna zależność nie jest prawdziwa. Spełnienie wszystkich warunków jest jedynie warunkiem wstępnym procesu optymalizacji, który opiera się na dwóch zasadach: maksymalizacji aktywności biologicznej oraz minimalizacji efektów niepożądanych [80,81].

3.5.1 Współczynnik dystrybucji

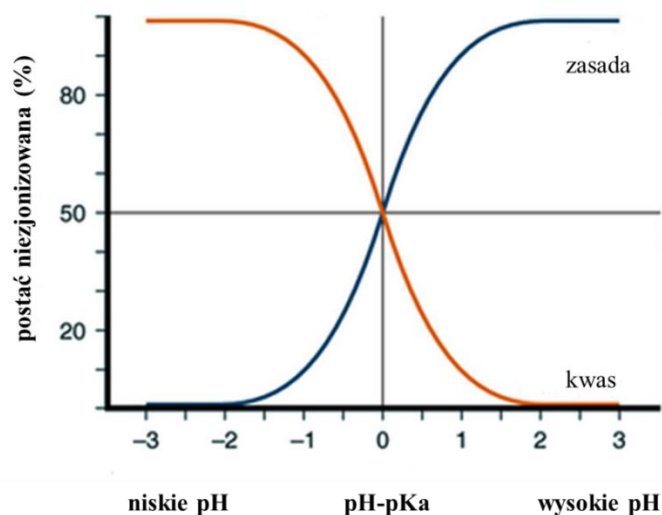
Lipofilowość charakteryzuje powinowactwo związku chemicznego do fazy lipidowej i wodnej, a jej miarą jest stosunek równowagowy stężeń substancji rozpuszczonej w układzie dwufazowym, który składa się z dwóch niemieszających się rozpuszczalników. Należy podkreślić, iż wartość numeryczna współczynnika podziału nie jest zależna od aktywności substancji rozpuszczonej, lecz jest cechą charakterystyczną dla danego układu rozpuszczalników, która zależy również od temperatury i ciśnienia. Parametr ten głównie zależy od budowy strukturalnej cząsteczki rozpuszczonego związku (liczby, rodzaju i charakteru różnych grup funkcyjnych). Co więcej, około 85% wprowadzonych na rynek substancji leczniczych może ulegać zjawisku jonizacji ze względu na posiadane ugrupowania o charakterze zasadowym (75%) i kwasowym (25%). Należy pamiętać również, iż w zależności od miejsca

i sposobu podania cząsteczka leku napotyka na swej drodze środowisko o skrajnie różnym charakterze ($\text{pH} = 2 \div 7,4$). W takim przypadku, podziałowi ulegają nie tylko obojętne formy danego związku, lecz również formy zjonizowane i zasocjowane, które lepiej rozpuszczają się w fazie wodnej. W tym kontekście, właściwszym parametrem jest tzw. współczynnik dystrybucji (D), zdefiniowany jako stosunek stężenia formy niejonizowanej w fazie niepolarniej do stężenia formy zjonizowanej i niejonizowanej w fazie wodnej. Współczynnik dystrybucji $\log D$ oznacza efektywną lipofilowość związku przy danym pH roztworu [82,83].



Schemat 14. Formy związków w układzie n - oktanol/woda.

Zawartość formy zjonizowanej i niejonizowanej w fazie wodnej zależy jest od wartości pK_a oraz pH środowiska.



Dla zasad:

$$\log D = \log P + \log \left[\frac{1}{1 + 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}} \right] \quad (4)$$

Dla kwasów:

$$\log D = \log P + \log \left[\frac{1}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_a}} \right] \quad (5)$$

W przypadku, gdy substancja nie ulega jonizacji to współczynnik dystrybucji D jest równy współczynnikowi podziału P .

$$\log D = \log P \quad (6)$$

3.5.2 Metody wyznaczania lipofilowości

Lipofilowość można wyznaczać przy użyciu metod eksperymentalnych, teoretycznych i mieszanych (pośrednich). Do metod eksperymentalnych zalicza się klasyczną metodę wytrząsania typu „shake – flask”. Obecnie stosuje się głównie eksperymentalne metody pośrednie oparte na technikach chromatograficznych np. cienkowarstwową chromatografię z odwróconymi fazami (RP-TLC) oraz wysokosprawną chromatografię cieczową z odwróconymi fazami (RP-HPLC) [84].

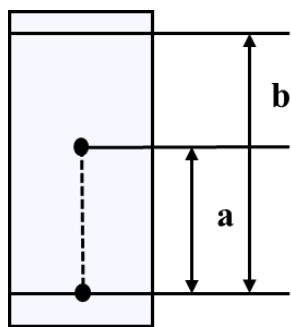
Metody doświadczalne

Metody eksperymentalne wykorzystywane do wyznaczania parametru lipofilowości bazują głównie na obserwacji dystrybucji i wyznaczaniu stężeń związku w układzie dwufazowym n-oktanol/woda. Metody tego typu obarczone są znacznym prawdopodobieństwem popełnienia błędu. Są one również czasochłonne oraz mało dokładne, zaś ich stosowanie jest ograniczone do substancji wykazujących charakter skrajnie lipofilowy lub hydrofilowy [83].

Metody pośrednie

Do najpopularniejszych obecnie metod wyznaczania lipofilowości zalicza się cienkowarstwową chromatografię z odwróconymi fazami (RP-TLC) oraz wysokosprawną chromatografię cieczową z odwróconymi fazami (RP-HPLC). W metodzie cienkowarstwowej chromatografii z odwróconymi fazami (RP-TLC) parametrem określającym położenie danego związku na chromatogramie jest tzw. współczynnik opóźnienia (retardacji) R_F , który definiowany jest jako stosunek drogi migracji substancji chromatografowej (a) do drogi przebytej przez czoło fazy ruchomej (b).

$$R_F = \frac{a}{b} \quad (7)$$



Rysunek 17. Sposób wyznaczania współczynnika R_F .

Miarą lipofilowości w tej metodzie jest współczynnik R_M , który oblicza się z równania Bate-Smitha i Westalla:

$$R_M = \log \left(\frac{1}{R_F} - 1 \right) \quad (8)$$

W metodzie wysokosprawnej chromatografii cieczowej z odwróconymi fazami (RP-HPLC) parametrem związanym z czasem retencji jest tzw. współczynnik retencji k , który określa stosunek czasu w jakim związek przebywa w fazie stacjonarnej do czasu, w którym przebywa w fazie ruchomej. Związek pomiędzy współczynnikiem R_F a współczynnikiem k można wyrazić za pomocą równania:

$$k = \frac{1}{R_F} - 1 \quad (9)$$

które po zlogarytmowaniu przyjmuje postać:

$$\log k = \log \left(\frac{1}{R_F} - 1 \right) \quad (10)$$

Aby uzyskać precyzyjną wartość parametru lipofilowości, $\log k$ lub R_M ekstrapoluje się do zerowego stężenia modyfikatora organicznego zgodnie z równaniem Soczewińskiego – Wachtmeistera, które dla RP-HPLC można zapisać jako:

$$\log k = \log k_w - S\phi \quad (11)$$

zaś dla RP-TLC:

$$R_M = R_{M0} - S\phi \quad (12)$$

gdzie:

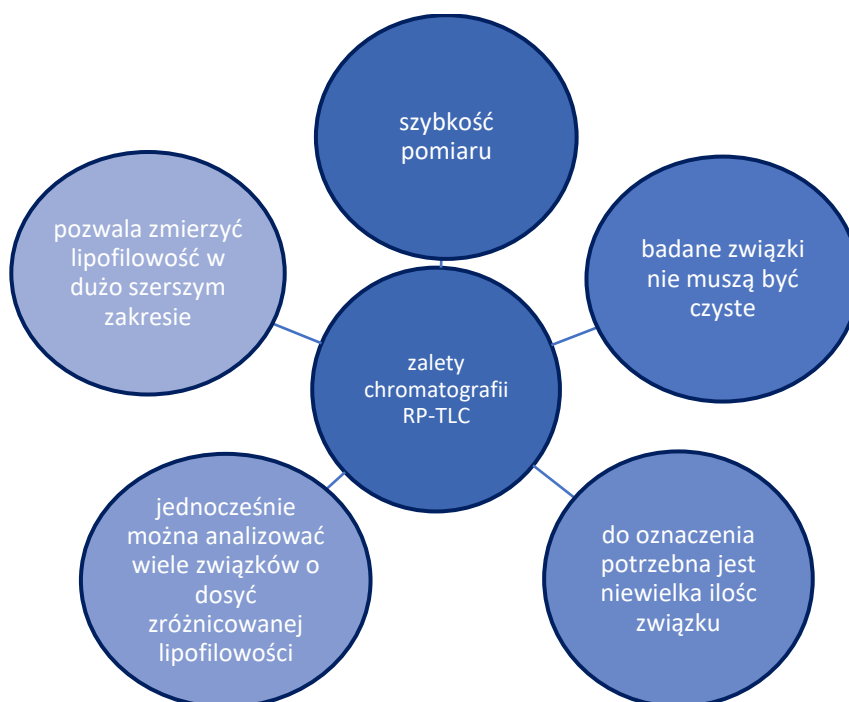
$\log k/R_M$ – wartość lipofilowości badanego związku przy zawartości ϕ ułamka objętościowego organicznego modyfikatora w fazie ruchomej;

$\log k_w/R_{M0}$ – teoretyczna wartość $\log k_w/R_M$ ekstrapolowana do zerowej zawartości organicznego modyfikatora w fazie ruchomej;

S – nachylenie wykreślonej prostej;

Ø - zawartość modyfikatora organicznego w fazie ruchomej.

W praktyce, przy wyznaczaniu współczynnika lipofilowości metodą RP–HPLC, jak i RP–TLC stosuje się metody ekstrapolacyjne, które polegają na określeniu współczynnika retencji k lub współczynnika retardacji R_F dla kilku faz ruchomych o różnej zawartości modyfikatora organicznego. Metody chromatograficzne charakteryzują się szybkością, precyzją oraz prostotą wykonania pomiaru, dlatego są one często stosowane do wyznaczania parametru lipofilowości [82,85].



Schemat 15. Cechy chromatografii RP-TLC.

Niewątpliwe zalety chromatografii RP-TLC sprawiają, iż jest wygodną metodą wyznaczania lipofilowości różnych związków, w tym potencjalnego farmaceutyka, dlatego też uzyskany parametr R_{M0} jest często wykorzystywany w analizach opisujących zależność struktury związku od jego aktywności (QSAR) [81-85]. Najprostszy model ilościowy (QSAR) dla szeregu związków o określonej aktywności biologicznej (wyrażonej jako $\log \frac{1}{C}$) i oznaczonej lipofilowości opisuje zależność liniowa:

$$\log \frac{1}{C} = a \log P \quad (13)$$

Aby dokładniej odwzorować dane eksperymentalne procesu równanie zostało zmodyfikowane o człon wykładniczy do postaci:

$$\log \frac{1}{c} = -a(\log P)^2 + b \log P \quad (14)$$

gdzie dla małych wartości lipofilowości dominuje model liniowy.

Metody teoretyczne

W metodach obliczeniowych zakłada się (mylnie zresztą) addytywny charakter lipofilowości, gdzie poszczególnym składowym molekuły można przypisać odpowiadające im wkłady (stałe lipofilowości π) do lipofilowości całkowitej cząsteczki. Innymi słowy, cząsteczka ulega dekompozycji do fragmentów molekularnych, które charakteryzowane są indywidualnymi wartościami lipofilowości, czasami uwzględniającymi tzw. strukturalne czynniki korekcyjne wynikające z obecności innych podgrup funkcyjnych w ich bliskim otoczeniu. Wartość $\log P$ wyznacza się z równania Rekkera w postaci:

$$\log P = \sum_{i=1}^n a_i f_i \quad (15)$$

gdzie:

a_i – częstotliwość występowania fragmentu i w badanej cząsteczce;

f_i – stała hydrofobowa fragmentu i ;

n – łączna liczba fragmentów w cząsteczce.

Najbardziej zaawansowaną metodą obliczeniową jest metoda Hanscha-Leo, która wprowadza poprawki związane z oddziaływaniami elektronowymi i sterycznymi poszczególnych fragmentów molekuły F :

$$\log P = \sum_{i=1}^n a_i f_i + \sum_{j=1}^m b_j F_j \quad (16)$$

gdzie:

a_i – liczba danych fragmentów i w cząsteczce;

f_i – stała fragmentu cząsteczkowego;

b_j – liczba poprawek j ;

F_j – poprawka na oddziaływania elektronowe i steryczne pomiędzy różnymi fragmentami w cząsteczce [90].

Pomimo, iż metodologia *in-silico* oparta jest na błędnym założeniu to jest jednak szeroko stosowana, szczególnie na wczesnych etapach projektowania nowych leków. Przypisanie stałej wartości wkładów poszczególnych fragmentów cząsteczki możliwe było dzięki wprowadzeniu tzw. stałej lipofilowości podstawnika π_x szacowanej względem atomu wodoru z prostej zależności:

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (17)$$

gdzie:

P_X – współczynnik podziału związku podstawionego podstawnikiem X

P_H – współczynnik podziału związku podstawionego atomem wodoru H

Zasadniczo programy (estymatory) do szacowania lipofilowości bazują na modelach obliczanych dla atomów lub fragmentów.

Tabela 4. Programy służące do szacowania wartości lipofilowości.

Nazwa programu	Opis	Ref.
AlogPS	Metoda opracowana przez Igora Tetko pozwalająca na przewidywanie wartości logP posługując się wskaźnikami stanu elektronowego zależnego od topologii układu (E-state)	[81]
Molinspiration	Metoda opracowana przez firmę Molinspiration. Umożliwia ona przetwarzanie właściwie wszystkich cząsteczek organicznych oraz organometalicznych. Współczynnik podziału jest obliczany jako suma wkładów fragmentarycznych ze współczynnikami korekcyjnymi.	[86]
OSIRIS Property Explorer	Program pozwalający na wyznaczenie różnych właściwości dla leku np. rozpuszczalności w wodzie, logP czy toksyczność. Procedura obliczeniowa logP opiera się na metodzie przewidywania na podstawie składu atomowego wartości powiązanych z typami atomów	[79], [87]
HyperChem	Wartość logP wyliczana jest zgodnie z metodą opracowaną przez Ghose, która pozwala uniknąć czynników korygujących i szacuje lipofilowość na podstawie wkładów poszczególnych atomów. Wartość logP szacowana jest poprzez sumowanie wszystkich wkładów atomowych	[88]
Sybyl X	Procedura zapewnia dokładne przewidywanie lipofilowości bazujące na zależnych od struktury wartościach korekcji pobranych z bazy danych Hanscha i Leo	[88]
MarvinSketch (ChemAxon)	Wartość logP cząsteczki oparta jest na wkładach atomowych opacowanych przez Viswanadhana	[88], [89]
ChemSketch	Wszechstronny algorytm bazujący na fragmentach, których wkłady estymowane zostały na podstawie danych eksperymentalnych. Wkłady logP zostały opracowane dla	[90]

	atomów, fragmentów strukturalnych i oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych	
Dragon MlogP	Współczynniki podziału oktanol/woda obliczany jest z modelu Moriguchi logP (MlogP) opartego na zależności regresyjnej dla 13 parametrów strukturalnych. Współczynniki regresji oszacowano na podstawie zbioru treningowego złożonego z 1230 cząsteczek organicznych	[91]
Dragon AlogP (Ghose-Crippen-Viswanadhan logP)	Współczynnik podziału obliczany jest z modelu Ghose-Crippen-Viswanadhan (AlogP), który bazuje na równaniu regresji udziałów hydrofobowości 115 typów atomów. Współczynniki regresji oszacowano na podstawie zbioru treningowego 8364 związków	[91]
Kowwin	logP wyliczany jest w oparciu o metodę atom/fragment, w której sumuje się wszystkie wartości udziału atomów/fragmentów, współczynników korekcji dla niektórych oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych	[88]
XlogP3	Metoda dodawania atomów, oparta na sumie wkładów atomowych zawierająca dziesięć dodatkowych współczynników korekcji dla niektórych oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych	[88]

W większości programów do szacowania wartości clogP struktura związku kodowana jest w notacji liniowej SMILES (ang. Simplified Molecular Input Line Entry System), chociaż niekiedy konieczna jest konwersja (np. programem OpenBabel) do standardowych formatów wymiany informacji o małych molekułach w formatach MOL, MOL2 lub SDF.

4. Część eksperymentalna

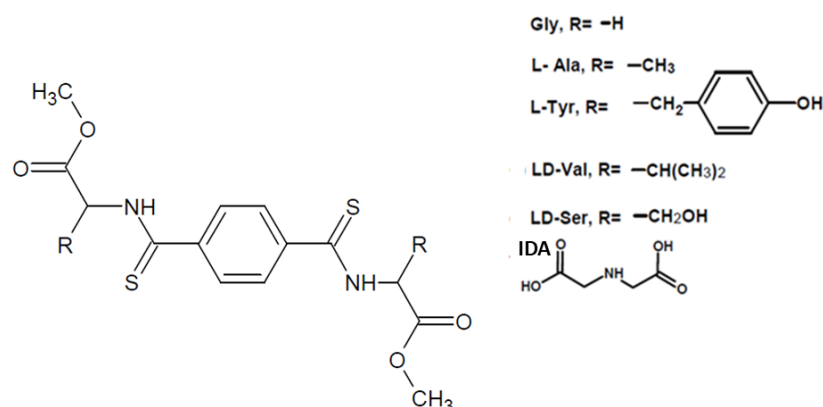
4.1 Cel i metodyka badań

Celem podjętych badań było opracowanie procedury syntezy nowego szeregu symetrycznych tioamidów kwasu tereftalowego, które zawierają estry metylowe i etylowe wybranych α -aminokwasów. W ramach pracy opracowano dwa sposoby otrzymywania takich pochodnych, gdzie pierwszy sposób (metoda I) polegał na użyciu klasycznej metodologii syntezy, zaś w drugim (metoda II) zastosowano pole mikrofalowe.

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów według metody I oraz II wykazały, iż związki tego typu można uzyskać przy wykorzystaniu dostępnych w handlu odczynników (substratów) poprzez prowadzenie procesu w łagodnych warunkach i z wysokimi wydajnościami, co dodatkowo podnosi walory opracowanego rozwiązania. Podkreślić należy, iż synteza związków metodą I oraz II jest relatywnie prosta, a poszczególne etapy przebiegają z zadowalającą wydajnością. Dodatkowo, proces oczyszczania otrzymanych związków jest prosty, dlatego opracowana metodologia nadaje się do implementacji w przemyśle farmaceutycznym. Metoda II stanowi element tzw. „zielonej chemii” wpisując się w nowe trendy ekologiczne, ponieważ charakteryzuje się ona znacznym skróceniem czasu trwania reakcji oraz obniżeniem energochłonności procesu. Dodatkowo, nowe związki scharakteryzowane zostały przy pomocy eksperymentalnych wartości lipofilowości (właściwość chemiczna) oraz ich odpowiedników teoretycznych clogP (deskryptor molekularny) obliczonych metodami *in-silico*. Różnorodność strukturalna badanych pochodnych oraz ich odmienne właściwości fizykochemiczne (np. lipofilowość) przeanalizowana została przy pomocy wielowymiarowego (mD) zbioru deskryptorów molekularnych metodami redukcji wymiarowości danych (PCA i HCA).

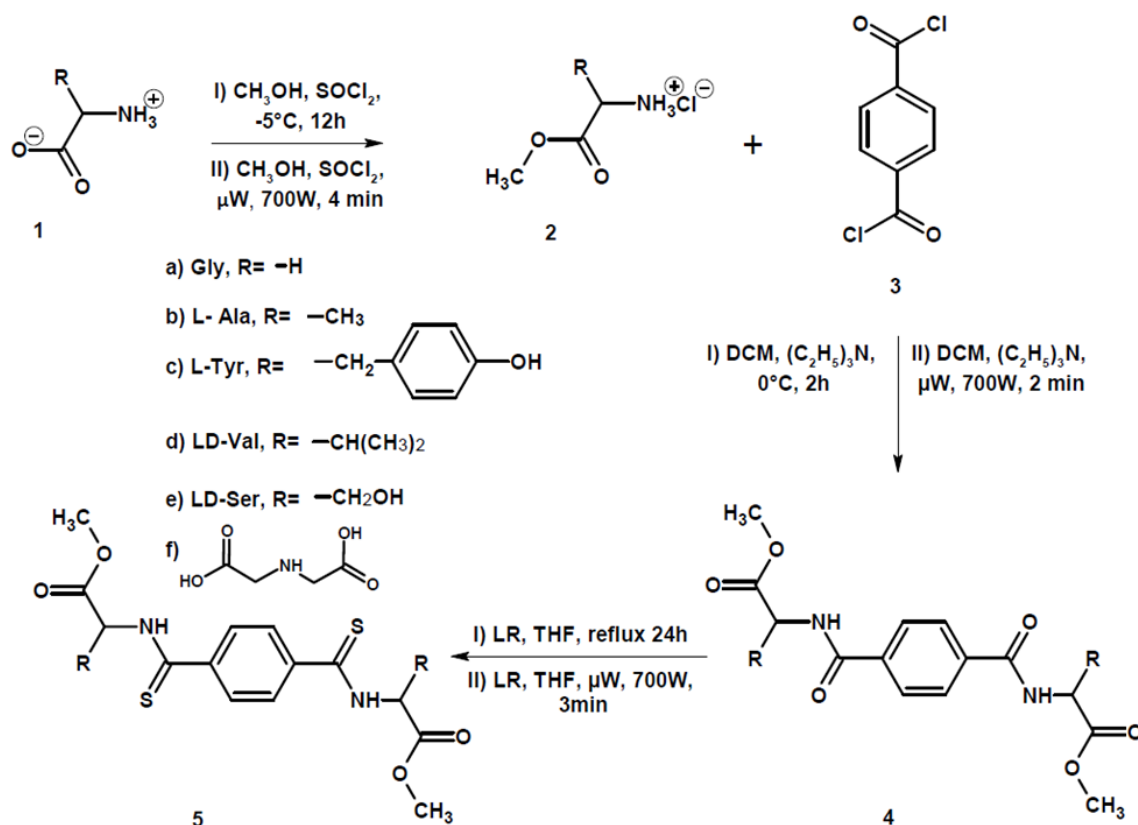
4.1.2 Synteza szeregu pochodnych kwasu tereftalowego

W ramach przeprowadzonych syntez otrzymano symetryczne tioamidy kwasu tereftalowego zawierające estry metylowe i etylowe α -aminokwasów wybranych ze zbioru: glicyna (Gly), L-alanina (L-Ala), L-tyrozyna (L-Tyr), LD-walina (LD-Val), LD-seryna (LD-Ser) oraz IDA (kwas iminodioctowy).



Rysunek 18. Wzór ogólny wybranych tioamidów kwasu tereftalowego.

Celem badań było również opracowanie dwóch sposobów otrzymywania symetrycznych tioamidów kwasu tereftalowego (metoda **I** oraz metoda **II**). Koncepcja reakcji wieloetapowej zakładała przekształcenie grup karboksylowych wybranych α -aminokwasów w estry metylowe i etylowe (**1**), celem zabezpieczenia tej grupy funkcyjnej, co zmniejsza prawdopodobieństwo niepożądanych reakcji w dalszych etapach syntezy. Zastosowanie chlorku tionylu (SOCl₂) lub trichlorku fosforu (PCl₃) lub pentachlorku fosforu (PCl₅) tworzy trwałe chlorowodorki estrów metylowych wybranych α -aminokwasów (**2**), które poddawane są następnie reakcji z dichlorkiem kwasu tereftalowego (**3**). Utworzone w ten sposób symetryczne diamidy kwasu tereftalowego (**4**) poddaje się reakcji z odczynnikiem Lawessona (LR) lub pentasiarczkiem fosforu (P₂S₅), co prowadzi do uzyskania odpowiednich symetrycznych ditioamidów kwasu tereftalowego (**5**).



Schemat 16. Schemat syntezy szeregu pochodnych kwasu tereftalowego metodą I i II.

4.2 Metodyka badań

Metoda I

Otrzymywanie symetrycznych tioamidów kwasu tereftalowego polegający na tym, że w naczyniu reakcyjnym przygotowuje się mieszaninę α -aminokwasu w bezwodnym metanolu stosując α -aminokwas wybrany spośród: glicyny (Gly), L-alaniny (L-Ala), L-tyrozyny (L-Tyr), LD-waliny (LD-Val), LD-seryny (LD-Ser) oraz kwasu iminodioctowego (IDA). Mieszaninę ochładza się (korzystnie na łaźni lodowej) do temperatury nie wyższej niż -5°C . Po osiągnięciu zadanej temperatury, przygotowuje się chlorowodorek estru metylowego α -aminokwasu poprzez wkroplenie do mieszaniny α -aminokwasu w bezwodnym metanolu, chlorku w postaci pentachlorku fosforu lub trichlorku fosforu lub najkorzystniej chlorku tionylu (w stosunku stechiometrycznym lub z nadmiarem stechiometrycznym), kontrolując jednocześnie by temperatura nie przekroczyła 0°C . Następnie całość miesza się (korzystnie w temperaturze od 20 do 25°C) w czasie niezbędnym do przereagowania substratów. W kolejnym etapie rozpuszczalnik usuwa się (korzystnie poprzez oddestylowanie pod zmniejszonym

ciśnieniem) otrzymując produkt w postaci trwałego chlorowodoru estru metylowego α -aminokwasu, który następnie poddaje się reakcji z dichlorkiem kwasu tereftalowego (w stosunku stechiometrycznym lub z nadmiarem stechiometrycznym), co daje diamid kwasu tereftalowego. Mieszaninę chlorowodoru estru metylowego α -aminokwasu w bezwodnym rozpuszczalniku (korzystnie w bezwodnym dichlorometanie) umieszcza się w naczyniu reakcyjnym i ochładza do temperatury nie wyższej niż 0°C. Następnie dodaje się mieszaninę chlorku kwasu tereftalowego w tym samym rozpuszczalniku, kontrolując jednocześnie by temperatura nie przekroczyła 0°C. Mieszanie kontynuuje się (korzystnie w temperaturze od 20 do 25°C), aż do przereagowania substratów. Po zakończeniu mieszania usuwa się rozpuszczalnik (korzystnie poprzez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem), a powstały produkt poddaje się krystalizacji z wody. Otrzymany produkt przemywa się (korzystnie trzykrotnie) bezwodnym eterem dietylowym lub bezwodnym THF, a następnie sączy. Surowy produkt poddaje się rekrystalizacji z bezwodnym metanolem lub bezwodnym etanolem. Przed dodaniem chlorku kwasu tereftalowego do mieszaniny reakcyjnej dodaje się trietyloaminę w ilości niezbędnej do związania wydzielającego się HCl.

Uzyskany diamid poddaje się reakcji tionowania. Do roztworu odczynnika tionującego (korzystnie roztworu odczynnika Lawessona w tetrahydrofuranie), dodaje się diamid otrzymany w poprzednim etapie (korzystnie w stosunku stechiometrycznym) na czas niezbędny do przereagowania substratów, co daje odpowiedni ditioamid. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Następnie, mieszaninę poreakcyjną ochładza się do temperatury otoczenia, po czym usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej używając jako eluentu mieszaniny dichlorometanu i octanu etylu (korzystnie w stosunku 5:1).

Metoda II

Otrzymywanie symetrycznych tioamidów kwasu tereftalowego polega na przygotowaniu w naczyniu reakcyjnym mieszaniny α -aminokwasu w bezwodnym metanolu. Stosuje się α -aminokwas wybrany ze zbioru: glicyna (Gly), L-alanina (L-Ala), L-tyrozyna (L-Tyr), LD-walina (LD-Val), LD-seryna (LD-Ser) oraz kwas iminodioctowy (IDA). Następnie, mieszaninę ochładza się (korzystnie na łaźni lodowej) do temperatury nie wyższej niż 0°C. Po osiągnięciu zadanej temperatury przygotowuje się chlorowodorek estru metylowego α -aminokwasu poprzez wkroplenie do mieszaniny

α -aminokwasu w bezwodnym metanolu chlorku w postaci pentachlorku fosforu lub trichlorku fosforu lub najkorzystniej chlorku tionylu (w stosunku stechiometrycznym lub z nadmiarem stechiometrycznym), kontrolując jednocześnie by temperatura nie przekroczyła 0°C. Następnie mieszaninę ogrzewa się w polu mikrofalowym o mocy od 300 do 750W (korzystnie 700W) w czasie niezbędnym do przereagowania substratów. Następnie rozpuszczalnik usuwa się (korzystnie poprzez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem) otrzymując produkt w postaci trwałego chlorowodoru estru metylowego α -aminokwasu. Otrzymany produkt poddaje się procesowi oczyszczania przemylając go bezwodnym rozpuszczalnikiem (korzystnie eterem dietylowym) a następnie sączy. Surowy produkt poddaje się rekryształizacji z bezwodnym rozpuszczalnikiem organicznym (korzystnie metanolem). Tak powstały trwały chlorowodorek estru metylowego α -aminokwasu poddaje się reakcji z dichlorkiem kwasu tereftalowego (w stosunku stechiometrycznym lub z nadmiarem stechiometrycznym) otrzymując diamid kwasu tereftalowego. Mieszaninę chlorku kwasu tereftalowego i chlorowodoru α -aminokwasu w trietyloaminie w ilości niezbędnej do związania wydzielającego się HCl (korzystnie w stosunku stechiometrycznym) ogrzewa się w polu mikrofalowym o mocy od 300 do 750W (korzystnie 700W) w czasie niezbędnym do przereagowania substratów. Następnie usuwa się rozpuszczalnik poprzez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a powstały produkt poddaje się kryształizacji z wody. Otrzymany diamid poddaje się reakcji tionowania. Do roztworu odczynnika tionującego (najkorzystniej roztworu odczynnika Lawessona w tetrahydrofuranie) dodaje się diamid otrzymany w poprzednim etapie (korzystnie w stosunku stechiometrycznym). Całość poddaje się ogrzewaniu w polu mikrofalowym o mocy od 300 do 750W (korzystnie 700W) w czasie niezbędnym do przereagowania substratów.

Mieszaninę poreakcyjną ochładza się do temperatury otoczenia, po czym usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej używając jako eluentu mieszaniny dichlorometanu i octanu etylu (korzystnie w stosunku 5:1).

Przy zastosowaniu metody **I** otrzymano szereg nowych tioamidów kwasu tereftalowego (**5a-5f**) o potencjalnej aktywności biologicznej.

W rozwiązaniu według metody **I** użyto odczynnika Lawessona, który pozwala na optymalizację procesu otrzymywania ditioamidów oraz na uzyskanie szeregu nowych pochodnych. Reakcja przebiega w stosunkowo łagodnych warunkach i nie wymaga

podgrzewania do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika. Zaproponowana metodologia umożliwia też stosunkowo proste oczyszczanie produktu przy użyciu kolumny chromatograficznej i mieszaniny eluentu (dichlorometanu z octanem etylu). W celu optymalizacji warunków syntezy zaproponowano wprowadzenie elementów „zielonej chemii” poprzez zastosowanie pola mikrofalowego, co pozwala na jednoczesne ograniczenie ilości rozpuszczalników i znaczne skrócenie czasu reakcji. Innymi słowy, metoda II pozwala na ograniczenie kapitałochłonności i energochłonności procesu - krótki czas to niższe koszty energii, substratów i oszczędność wody w porównaniu z metodą I. Generowane są również mniejsze ilości odpadów i ten sposób można uznać za ekologiczny.

Metoda I – *szczegółowy opis procedury*

W trójszyjnej kolbie o pojemności 250 cm³ zaopatrzonej w termometr, wkraplacz oraz chłodnicę zwrotną przygotowuje się zawiesinę 100 mmola odpowiedniego aminokwasu w 90 cm³ bezwodnego metanolu lub etanolu. Zawiesinę miesza się za pomocą mieszadła magnetycznego i ochładza na łaźni lodowej do temperatury nieprzekraczającej -5°C. Po osiągnięciu żądanej temperatury, do mieszaniny małymi porcjami wkrapla się 250 mmola (18,1 cm³) chlorku tionylu. W czasie postępu reakcji roztwór staje się homogeniczny. Po zakończeniu wkraplania chlorku tionylu usuwa się łaźnię lodową, a roztwór miesza się w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując krystaliczny osad lub oleistą ciecz w zależności od wybranego aminokwasu. Otrzymany produkt przemywa się eterem dietylowym, a następnie sączy i suszy w eksykatorze nad chlorkiem wapnia. Surowy produkt poddaje się rekrytalizacji z bezwodnym metanolem i sączy na gorąco z węglem aktywnym. Tak powstałe trwałe chlorowodorki estrów metylowych i etylowych aminokwasów są poddawane reakcji z dichlorkiem kwasu tereftalowego celem otrzymania diamidów kwasu tereftalowego.

Zawiesinę 20 mmola chlorowodorku estru metylowego lub etylowego aminokwasu w 80 cm³ bezwodnego dichlorometanu umieszcza się w kolbie trójszyjnej o pojemności 250 cm³. Zawartość kolby miesza się za pomocą mieszadła magnetycznego i ochładza na łaźni lodowej do temperatury 0°C. Po osiągnięciu pożądanego temperatury do

mieszaniny dodaje się 60 mmola trietyloaminy, po czym kontynuuje mieszanie przez 20 minut. Reakcja jest egzoenergetyczna i mieszanina staje się homogeniczna. Po upływie 20 minut (stałe mieszając) małymi porcjami dodaje się zawiesinę 11,1 mmola chlorku kwasu tereftalowego w 30 cm³ DCM tak, aby temperatura nie przekroczyła 0°C. Następnie usuwa się łaźnię lodową, a roztwór miesza się w temperaturze pokojowej przez 2h. Po zakończeniu mieszania rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując osad. Powstały produkt poddaje się krystalizacji z 200 cm³ wody. Uzyskane diamidy poddano reakcji tionowania otrzymując ditioamidy kwasu tereftalowego.

Do roztworu 2,14 mmola odczynnika Lawessona w 100 cm³ tetrahydrofuranu w temperaturze pokojowej dodaje się 2,18 mmola odpowiedniego diamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24h. Po zakończeniu ogrzewania, mieszaninę poreakcyjną ochładza się do temperatury otoczenia, po czym usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surowy, jasnożółty osad. Otrzymany produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej używając jako eluentu mieszaniny dichlorometanu i octanu etylu w stosunku 5:1.

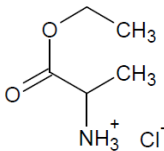
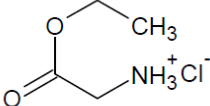
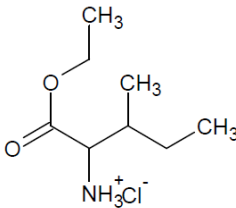
Metoda II – szczegółowy opis procedury

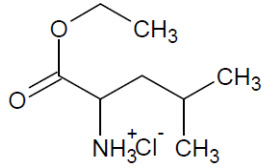
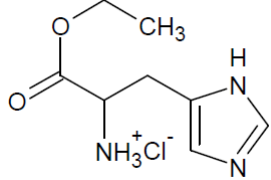
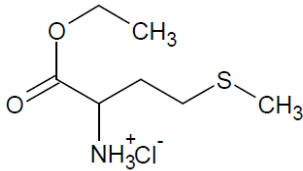
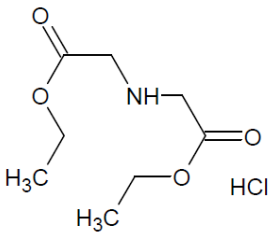
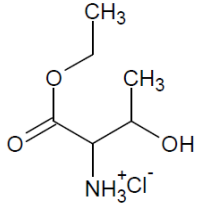
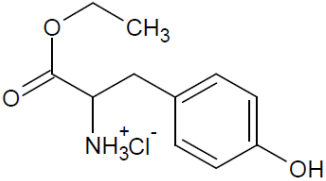
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 cm³ przygotowuje się zawiesinę 100 mmola odpowiedniego aminokwasu w 50 cm³ bezwodnego metanolu lub etanolu. Zawiesinę ochładza się na łaźni lodowej do temperatury nieprzekraczającej 0°C. Po osiągnięciu pożądanej temperatury do mieszaniny małymi porcjami wkrapla się 250 mmola chlorku tionylu. W czasie postępu reakcji roztwór staje się homogeniczny. Po zakończeniu wkrapiania chlorku tionylu usuwa się łaźnię lodową, a roztwór ogrzewa się w polu mikrofalowym w 4 cyklach po 1 minucie. Powstałą mieszaninę umieszcza się na łaźni ultradźwiękowej (30°C, 15min). Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując krystaliczny osad lub oleistą ciecz w zależności od wybranego aminokwasu. Otrzymany produkt przemywa się eterem dietylowym, a następnie sączy i suszy w eksykatorze nad chlorkiem wapnia, po czym rekrystalizuje z bezwodnym metanolem i sączy na gorąco z węglem aktywnym. Powstałe trwałe chlorowodorki estrów metylowych i etylowych aminokwasów poddaje się reakcji z chlorkiem kwasu tereftalowego w celu otrzymania diamidów. Mieszaninę 3,38 mmola

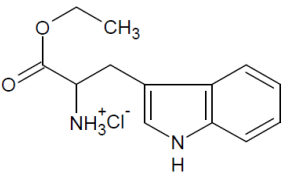
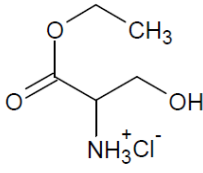
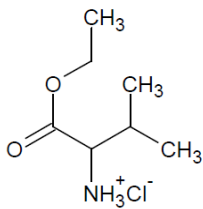
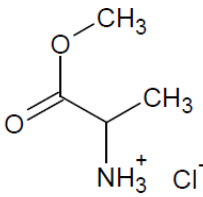
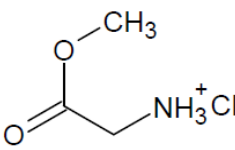
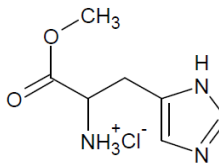
chlorku kwasu tereftalowego i odpowiedniego chlorowodoru L-aminokwasu 3,38 mmola w trietyloaminie ogrzewa się w polu mikrofalowym w 2 cyklach po 1 minucie. Następnie surową mieszaninę następnie umieszcza się na łaźni ultradźwiękowej (30°C, 10min) po czym rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i powstały produkt krystalizuje z 200 cm³ wody. Otrzymany związek poddaje się reakcji z odczynnikiem Lawessona w stosunku 1:1 mmola w obecności THF i DCM, ogrzewa w polu mikrofalowym w 3 cyklach po 1 minucie. Po zakończeniu ogrzewania, mieszaninę poreakcyjną ochładza się do temperatury otoczenia i umieszcza się na łaźni ultradźwiękowej (30°C, 15min). Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surowy, jasnożółty osad. Otrzymany produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej używając jako eluentu mieszaniny dichlorometanu i octanu etylu w stosunku 5:1.

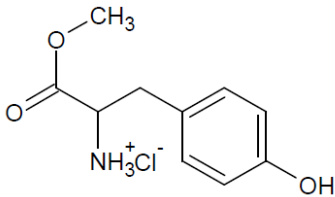
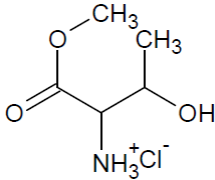
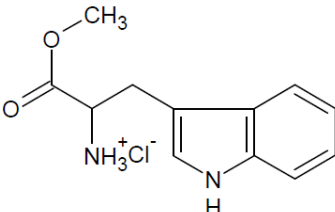
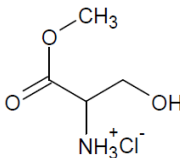
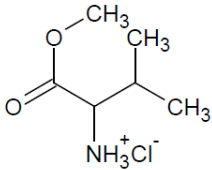
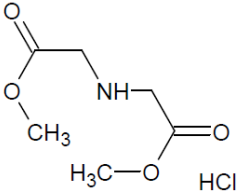
Według przedstawionych procedur syntezy uzyskano następujące chlorowodorki estrów metylowych i etylowych aminokwasów oraz kwasu iminodioctowego:

Tabela 5. Otrzymane chlorowodorki estrów metylowych i etylowych wybranych aminokwasów i kwasu iminodioctowego.

Nr	Nazwa	Struktura	Masa $\left[\frac{g}{mol}\right]$
1.	Chlorowodorek estru etylowego alaniny		153,61
2.	Chlorowodorek estru etylowego glicyny		139,58
3.	Chlorowodorek estru etylowego izoleucyny		195,66

4.	Chlorowodorek estru etylowego leucyny		195,66
5.	Chlorowodorek estru etylowego histydyny		256,11
6.	Chlorowodorek estru etylowego metioniny		213,7
8.	Chlorowodorek estru etylowego kwasu iminodioctowego		225,62
9.	Chlorowodorek estru etylowego treoniny		183,61
10.	Chlorowodorek estru etylowego tyrozyny		245,71

11.	Chlorowodorek estru etylowego tryptofanu		268,71
12.	Chlorowodorek estru etylowego seryny		169,58
13.	Chlorowodorek estru etylowego waliny		181,64
14.	Chlorowodorek estru metylowego alaniny		139,61
15.	Chlorowodorek estru metylowego glicyny		125,58
16.	Chlorowodorek estru metylowego histydyny		242,11

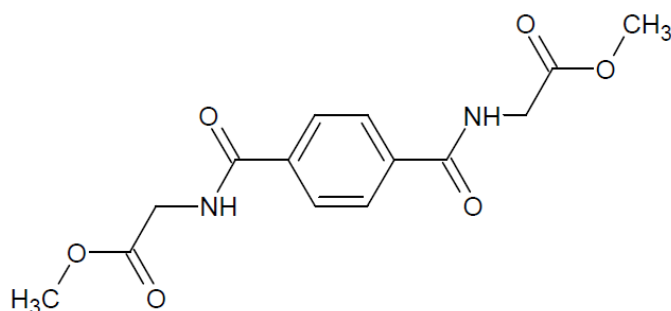
17.	Chlorowodorek estru metylowego tyrozyny		231,71
18.	Chlorowodorek estru metylowego treoniny		169,61
19.	Chlorowodorek estru metylowego tryptofanu		254,71
20.	Chlorowodorek estru metylowego seryny		155,58
21.	Chlorowodorek estru metylowego waliny		167,64
22.	Chlorowodorek estru metylowego kwasu iminodioctowego		197,62

Otrzymane chlorowodorki były prekursorami w dalszych etapów syntezy diamidów i ditioamidów kwasu tereftalowego.

Metylowe diamidy kwasu tereftalowego

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego glicyny

Wzór: $C_{14}H_{15}N_2O_6$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru metylowego glicyny	20mmol (2,5g)	3,38mmol (0,42g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

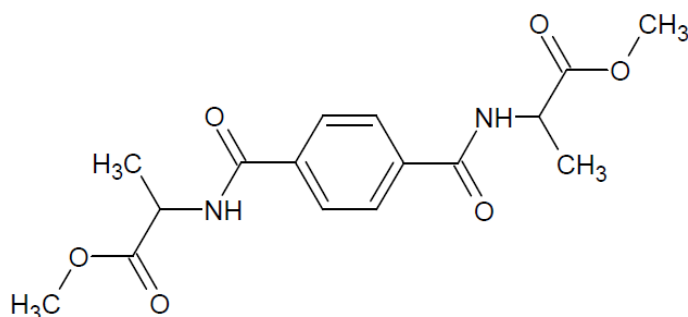
Masa molowa: $308,29 \left[\frac{g}{mol} \right]$

Temperatura topnienia: 161°C

Widma NMR: 1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.85 (s, 4H), 6.83 (s, 2H), 4.25 (d, 4H), 3.81 (s, 6H); ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO) δ : 170.59, 166.68, 157.4, 136.79, 127.60, 52.65, 41.94;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-alaniny

Wzór: $C_{16}H_{20}N_2O_6$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru metylowego L-alaniny	20mmol (2,8g)	3,38mmol (0,47g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

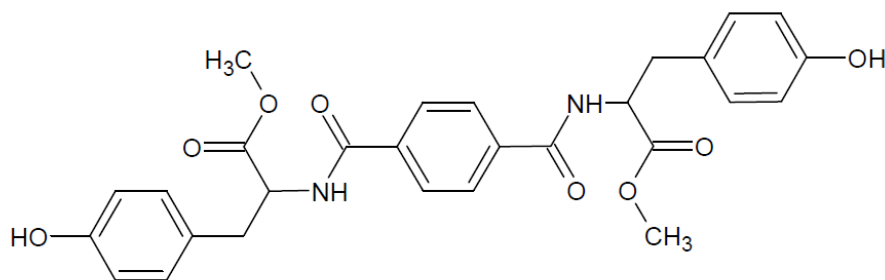
Masa molowa: 336,34 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 215°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.64 (ddd, 4H), 4.36 (q, 2H), 3.71 (s, 6H), 1.41 (d, 6H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 173.0, 166.6, 133.6, 128.0, 52.2, 47.8, 17.7;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-tyrozyny

Wzór: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru metylowego L-tyrozyny	20mmol (4,63g)	3,38mmol (0,78g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

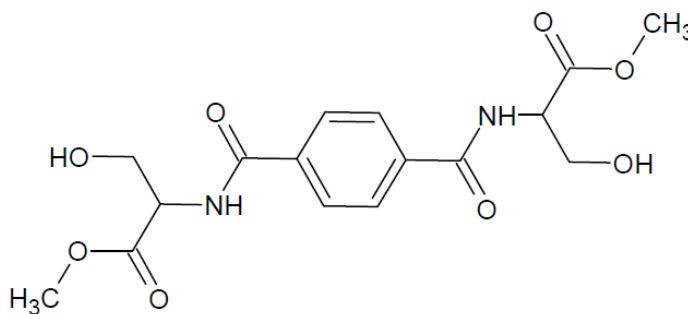
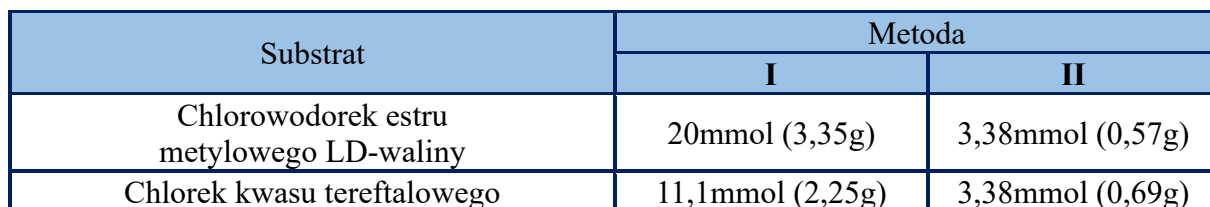
Masa molowa: 520,54 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 185°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.91-7.29 (m, 1H), 6.83 (ddd, 1H), 4.31-3.96 (m, 1H), 3.83-3.64 (m, 1H), 2.67-2.14 (m, 1H), 1.45-1.15 (m, 1H), 0.87 (d, 1H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 172.2, 166.6, 157.4, 133.4, 131.2, 128.25, 115.9, 53.8, 51.9, 40.6;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny

Wzór: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$

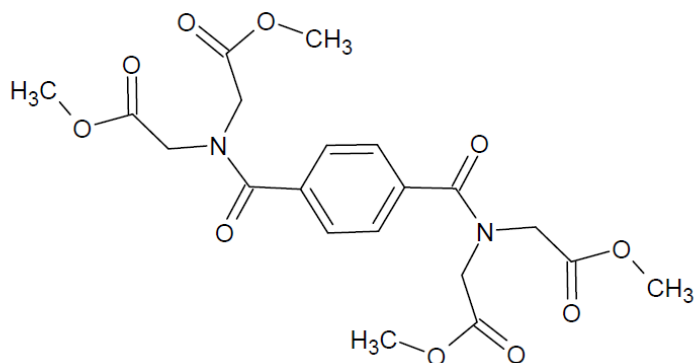


Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru metylowego DL-seryny	20mmol (3,1g)	3,38mmol (0,53g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

(t, 1H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 167.45, 132.06, 129.12, 128.01, 67.89, 61.34, 56.48, 52.33, 45.76, 40.02, 38.56, 30.27, 28.83, 23.72, 22.86, 19.02, 14.34, 11.26, 8.94;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem chlorowodoru estru metylowego kwasu iminodioctowego

Wzór: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru metylowego kwasu iminodioctowego	20mmol (3,9g)	3,38mmol (0,67g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

Masa molowa: $452,42 \left[\frac{\text{g}}{\text{mol}} \right]$

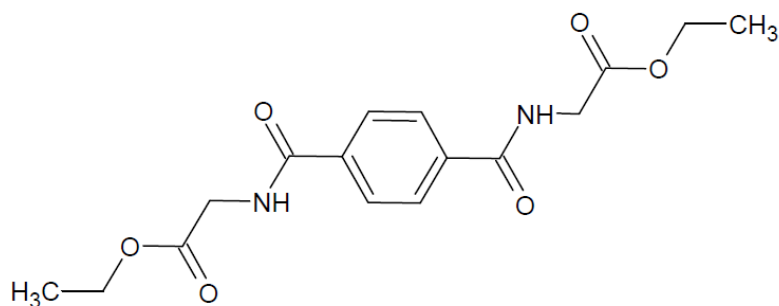
Temperatura topnienia: 173°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 4H), 4.38 (s, 4H), 3.79 (s, 6H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.90, 169.84, 169.64, 136.96, 127.71, 52.94, 52.76, 51.79, 47.70;

Diamidy etylowe kwasu tereftalowego:

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego glicyny

Wzór: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru etylowego glicyny	20mmol (2,8g)	3,38mmol (0,47g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

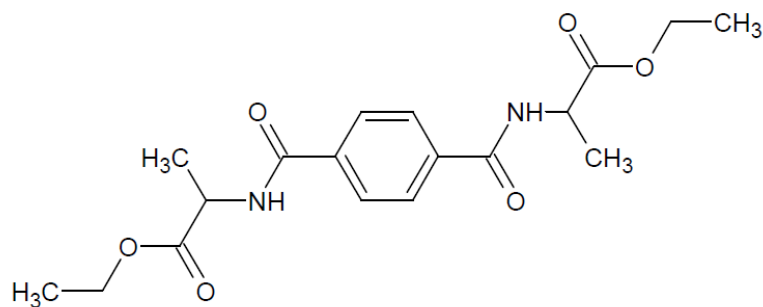
Masa molowa: $336,34 \left[\frac{g}{mol} \right]$

Temperatura topnienia: 189°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (t, 6H), 3.78 (s, 4H), 4.25 (q, 4H), 7.64 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 165.8, 133.6, 128.0, 61.2, 41.2, 14.2;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego L-alaniny

Wzór: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru etylowego L-alaniny	20mmol (3,1g)	3,38mmol (0,52g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

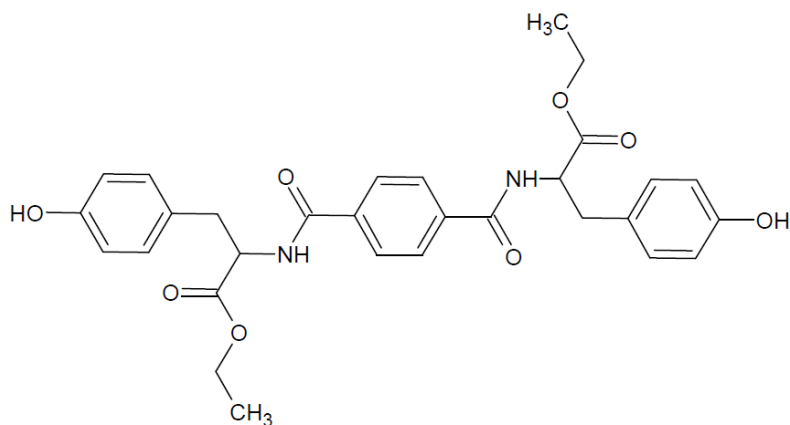
Masa molowa: $364,40 \left[\frac{g}{mol} \right]$

Temperatura topnienia: 160°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (t, 6H), 1.41 (d, 6H), 4.09-4.20 (q, 4H), 4.15, 4.36 (q, 2H), 7.64 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 166.6, 133.6, 128.0, 61.2, 47.8, 17.7, 14.2;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego L-tyrozyny

Wzór: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru etylowego L-tyrozyny	20mmol (4,9g)	3,38mmol (0,83g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

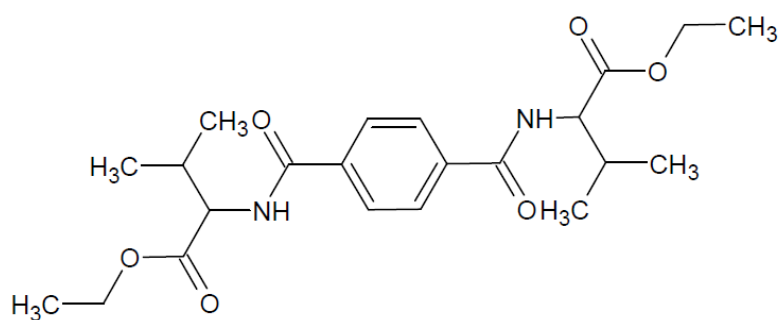
Masa molowa: $548,59 \left[\frac{g}{mol} \right]$

Temperatura topnienia: 157°C

Widma NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (t, 6H), 2.75-2.86 (dd, 4H), 4.02-4.14 (q, 4H), 4.70 (t, 2H), 6.71 (ddd, 4H), 7.12 (ddd, 4H), 7.65 (4H, ddd); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 166.6, 157.4, 135.4, 133.6, 130.0, 128.0, 115.7, 61.2, 53.2, 38.2, 14.2;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-waliny

Wzór: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru etylowego LD-waliny	20mmol (3,63g)	3,38mmol (0,61g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

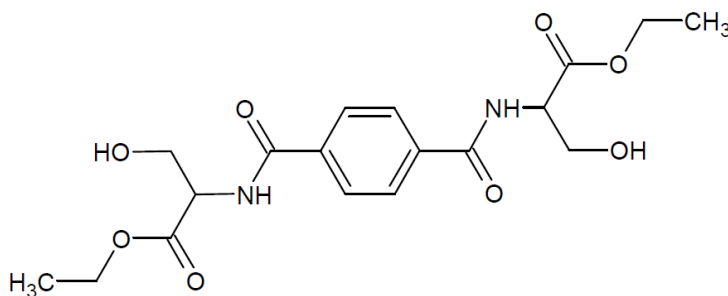
Masa molowa: $420,50 \left[\frac{g}{mol} \right]$

Temperatura topnienia: 119-121°C

Widma NMR: ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80-0.92 (d, 12H), 0.86, 1.17 (t, 6H), 2.06 (m, 2H), 4.08-4.25 (q, 6H), 4.14, 4.19, 7.65 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 166.6, 133.6, 128.0, 61.2, 57.2, 30.2, 18.7, 18.6-18.8, 14.2;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-seryny

Wzór: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru metylowego LD-seryny	20mmol (3,6g)	3,38mmol (0,61g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

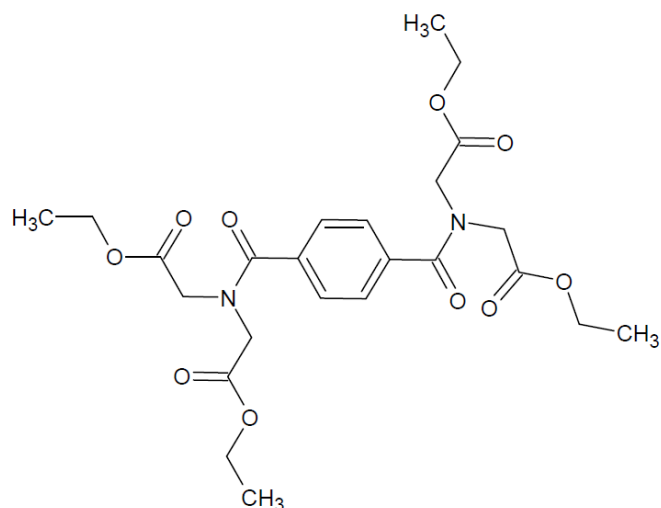
Masa molowa: 396,40 $\left[\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right]$

Temperatura topnienia: 126°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (t, 6H), 3.57-3.69 (d, 4H), 3.63, 4.09-4.21 (q, 4H), 4.49 (t, 2H), 7.65 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 166.6, 133.6, 128.0, 62.3, 61.2, 54.6, 14.2;

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego kwasu iminodioctowego

Wzór: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}$



Substrat	Metoda	
	I	II
Chlorowodorek estru etylowego kwasu iminodioctowego	20mmol (4,5g)	3,38mmol (0,76g)
Chlorek kwasu tereftalowego	11,1mmol (2,25g)	3,38mmol (0,69g)

Masa molowa: $508,52 \left[\frac{g}{mol} \right]$

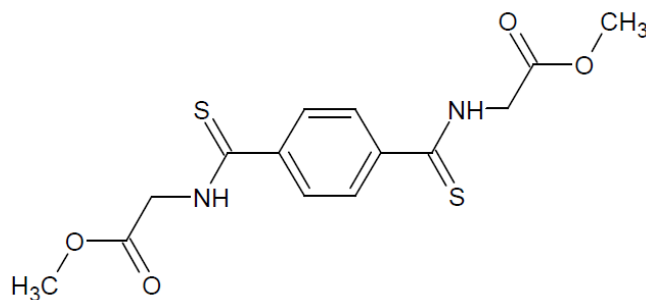
Temperatura topnienia: 143°C

Widma NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (t, 12H), 3.85 (s, 8H), 4.14 (q, 8H), 7.66 (ddd, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 169.2, 136.1, 128.0, 61.2, 48.4, 14.2;

Ditioamidy metylowe kwasu tereftalowego:

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego glicyny

Wzór: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,67g)	1mmol (0,31g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

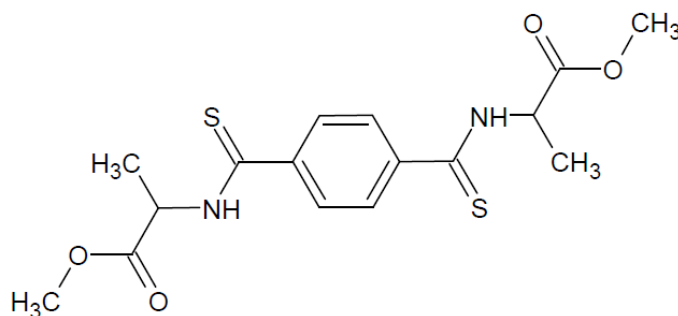
Masa molowa: $340,41 \left[\frac{g}{mol} \right]$

Temperatura topnienia: 86°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (s, 2H), 7.79 (s, 4H), 4.60 (d, 4H), 3.82 (s, 6H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 206.45, 169.55, 143.03, 126.99, 52.83, 47.58;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-alaniny

Wzór: C₁₆H₂₀N₂O₄S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,74g)	1mmol (0,34g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

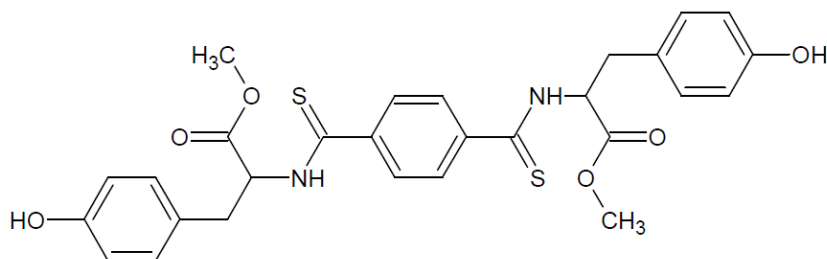
Masa molowa: 368,46 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 174°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.89(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.12 (d, 4H), 3.86 (s, 6H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 171.54, 135.27, 113.81, 67.88, 41.53-37.55;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-tyrozyny

Wzór: C₂₈H₂₈N₂O₆S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (1,13g)	1mmol (0,52g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

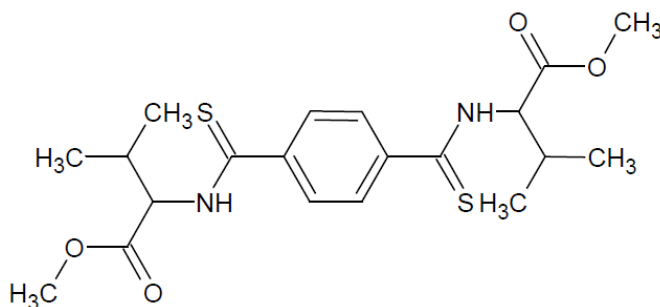
Masa molowa: 552,66 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 170°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.83-7.24 (m, 1H), 7.09-6.54 (m, 1H), 4.23-3.96 (m, 1H), 3.83-2.84 (m, 2H), 2.64-2.22 (m, 1H), 1.55-0.73 (m, 3H), ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ: 170.74, 57.83-54.67, 39.97, 25.31, 14.90;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny

Wzór: C₂₀H₂₈N₂O₄S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,86g)	1mmol (0,4g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

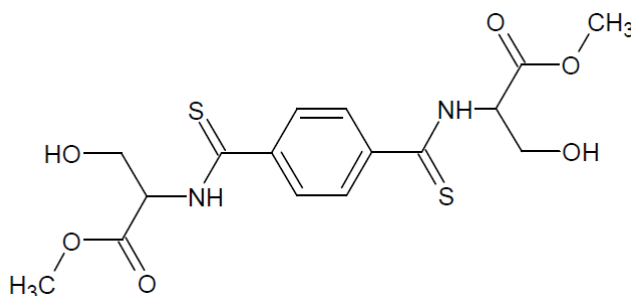
Masa molowa: 424,57 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 160°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 7.91 (s, 4H), 6.69 (d, 2H), 4.82 (dd, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 1.02 (t, 12H); ¹³C-NMR (101 MHz, D₂O) δ: 170.71, 167.58, 137.12, 125.60, 57.78, 52.60, 32.05, 19.13, 18.25;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-seryny

Wzór: C₁₆H₂₀N₂O₆S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,8g)	1mmol (0,37g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

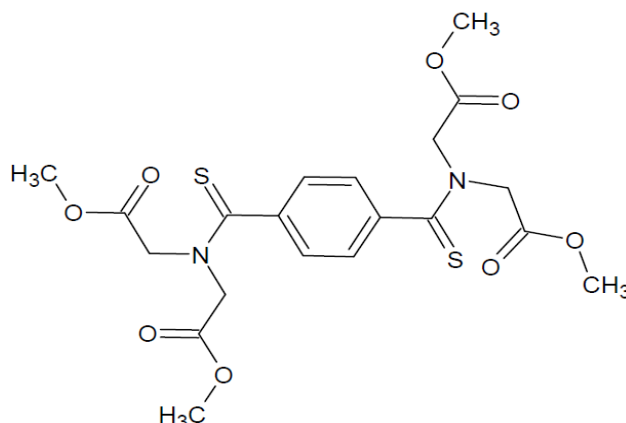
Masa molowa: 400,46 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 179°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.49 (s, 1H), 3.91-3.06 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.12-1.80 (m, 1H), 1.72-1.15 (m, 1H), 1.07-0.63 (m, 3H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 170.74, 57.83-54.67, 39.97, 25.31, 14.90, 14.5;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego

Wzór: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,98g)	1mmol (0,45g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

Masa molowa: 484,54 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

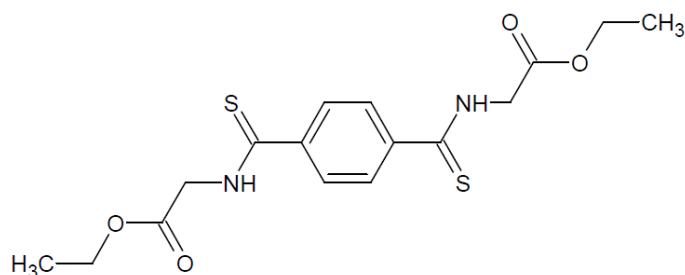
Temperatura topnienia: 127°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 3.69 (s, 12H), 4.00 (s, 8H), 7.70 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 199.9, 169.1, 142.7, 127.8, 52.2, 51.7;

Ditioamidy etylowe kwasu tereftalowego:

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego glicyny

Wzór: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,73g)	1mmol (0,34g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

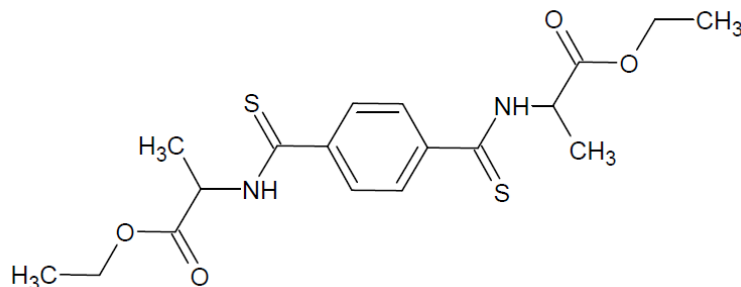
Masa molowa: 368,46 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 136°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1,15 (t, 6H), 3,61 (s, 4H), 4,14 (q, 4H), 7,68 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 200,1, 170,0, 139,1, 127,8, 61,2, 42,4, 14,2;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego L-alaniny

Wzór: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,33g)	1mmol (0,15g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

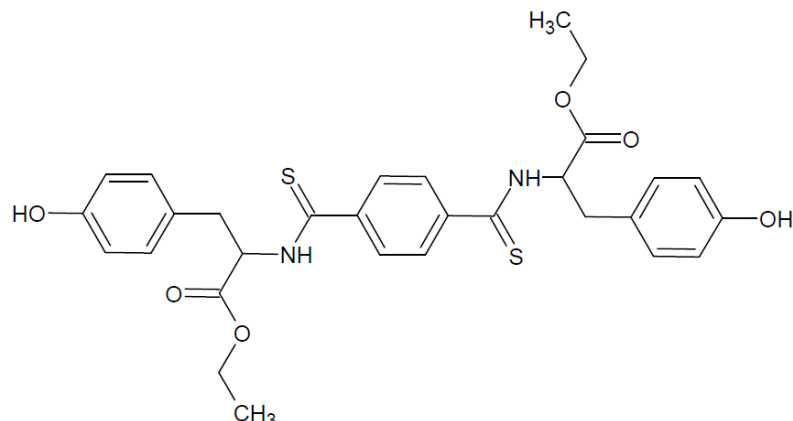
Masa molowa: 396,52 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 133°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.17 (t, 6H), 1.42 (d, 6H), 3.97-4.19 (q, 6H), 7.68 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 200.1, 172.8, 139.1, 127.8, 61.2, 48.3, 17.7, 14.2;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego L-tyrozyny

Wzór: C₃₀H₃₂N₂O₆S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (1,2g)	1mmol (0,55g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

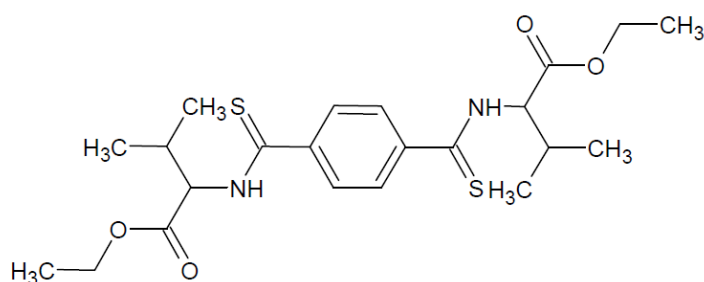
Masa molowa: 580,71 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 175°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.20 (t, 6H), 2.81-2.93 (d, 4H), 4.08-4.19 (q, 4H), 4.44 (t, 2H), 6.70 (ddd, 4H), 7.12 (ddd, 4H), 7.68 (ddd, 4H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ: 200.1, 170.3, 157.4, 139.1, 135.4, 130.0, 127.8, 115.7, 61.2, 52.6, 38.2, 14.2;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-waliny

Wzór: C₂₂H₃₂N₂O₄S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,92g)	1mmol (0,42g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

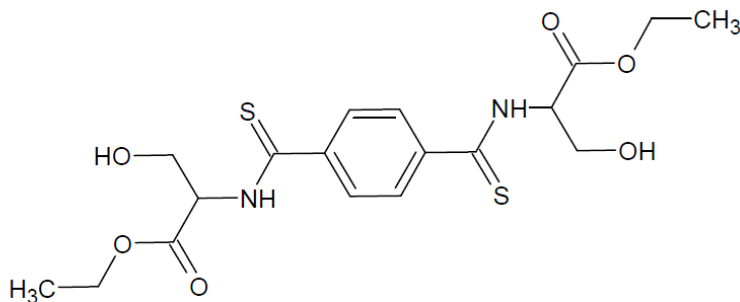
Masa molowa: 452,63 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 135°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 0.75-0.87 (d, 12H), 1.23 (t, 6H), 2.07 (m, 2H), 4.02-4.15 (q, 6H), 7.68 (ddd, 4H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ: 200.1, 171.6, 139.1, 127.8, 61.2, 57.2, 30.2, 18.7, 18.6, 14.2;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-seryny

Wzór: C₁₈H₂₄N₂O₆S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (0,86g)	1mmol (0,39g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

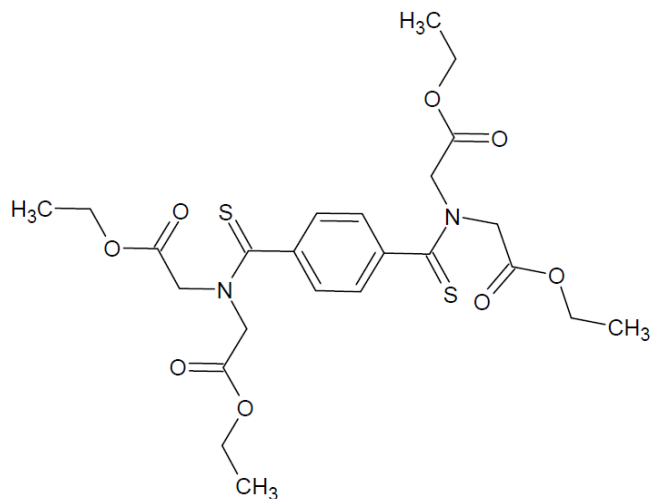
Masa molowa: 428,52 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 145°C

Widma NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.17 (t, 6H), 3.57-3.69 (d, 4H), 4.10-4.22 (q, 4H), 4.37 (t, 2H), 7.68 (ddd, 4H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ: 200.1, 172.7, 139.1, 127.8, 62.3, 61.2, 54.6, 14.2;

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego kwasu iminodioctowego

Wzór: C₂₄H₃₂N₂O₈S₂



Substrat	Metoda	
	I	II
Diamid kwasu tereftalowego	2,18mmol (1,12g)	1mmol (0,51g)
Odczynnik Lawessona	2,14mmol (0,87g)	1mmol (0,41g)

Masa molowa: 540,65 $\left[\frac{g}{mol}\right]$

Temperatura topnienia: 115°C

Widma NMR: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.17 (t, 12H), 4.01 (s, 8H), 4.13 (q, 8H), 7.70 (ddd, 4H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ : 199.9, 169.2, 142.7, 127.8, 51.7, 14.2;

5. Omówienie wyników

Dla otrzymanych pochodnych metylowych i etylowych kwasu tereftalowego obliczono wydajności reakcji (tabela 6 i 7).

Tabela 6. Wydajność produktów pośrednich (2) i (4) i produktów (5) otrzymanych dwiema metodami syntezy dla pochodnych metylowych kwasu tereftalowego.

		Wydajność [%]					
		Metoda I			Metoda II		
L.p.	R	2	4	5	2	4	5
1a	-H	70%	53%	75%	85%	56%	78%
1b	-CH ₃	83%	64%	60%	87%	65%	71%
1c	-CH ₂ C ₄ H ₆ OH	66%	58%	62%	70%	58%	65%
1d	-CH(CH ₃) ₂	90%	84%	42%	92%	41%	45%
1e	-CH ₂ OH	73%	59%	48%	82%	63%	43%
1f	-C ₄ H ₇ NO ₄	96%	76%	52%	98%	80%	57%

Tabela 7. Wydajność produktów pośrednich (2) i (4) i produktów (5) otrzymanych dwiema metodami syntezy dla pochodnych etylowych kwasu tereftalowego.

		Wydajność [%]					
		Metoda I			Metoda II		
L.p.	R	2	4	5	2	4	5
1a	-H	93%	74%	69%	96%	82%	76%
1b	-CH ₃	79%	85%	64%	82%	87%	70%
1c	-CH ₂ C ₄ H ₆ OH	62%	52%	57%	70%	52%	46%
1d	-CH(CH ₃) ₂	87%	66%	42%	90%	64%	39%
1e	-CH ₂ OH	76%	58%	35%	81%	47%	32%
1f	-C ₄ H ₇ NO ₄	94%	59%	67%	95%	62%	54%

Analiza otrzymanych wyników wskazuje, iż wydajności półproduktów etylowych i metylowych (2) początkowych faz syntez są nieznacznie wyższe dla metody II. Podobny trend zaobserwowano dla pochodnych metylowych, jak i etylowych etapu (4) syntezy. Wartości wydajności produktów finalnych (5) są generalnie nieznacznie lepsze dla metody II syntezy. Wyjątek stanowią pochodne metylowe i etylowe z motywem seryny, choć różnice mieszczą się w niewielkim przedziale 3 ÷ 5%.

Modele nowo zsyntezowanych związków zakodowane zostały również w popularnych formatach wymiany informacji strukturalnej o małych molekułach. Modele przestrzenne w formatach CTX i SDF zostały utworzone w ogólnodostępnym edytorze CACTVS/Csed [92]. Notacja liniowa SMILES jest często używana przez programy do szacowania lipofilowości (clogP), dlatego zastosowano konwerter OpenBabel do zmiany formatu z SDF do SMILES [93].

Kody SMILES dla produktów (5) oraz półproduktów (4) zamieszczone zostały w tabeli 8 i 9.

Tabela 8. Kody SMILES dla metylowych pochodnych kwasu tereftalowego.

L.p.	SMILES
4a	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NCC(=O)OC)C(=O)NCC(=O)OC</chem>
4b	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OC)C)C(=O)NC(C(=O)OC)C</chem>
4c	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OC)Cc1ccc(cc1)O)C(=O)NC(C(=O)OC)Cc1ccc(cc1)O</chem>
4d	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OC)C(C)C)C(=O)NC(C(=O)OC)C(C)C</chem>
4e	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OC)CO)C(=O)NC(C(=O)OC)CO</chem>
4f	<chem>c1cc(ccc1C(=O)N(CC(=O)OC)CC(=O)OC)C(=O)N(CC(=O)OC)CC(=O)OC</chem>
5a	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NCC(=O)OC)C(=S)NCC(=O)OC</chem>
5b	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OC)C)C(=S)NC(C(=O)OC)C</chem>
5c	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OC)Cc1ccc(cc1)O)C(=S)NC(C(=O)OC)Cc1ccc(cc1)O</chem>
5d	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OC)C(C)C)C(=S)NC(C(=O)OC)C(C)C</chem>
5e	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OC)CO)C(=S)NC(C(=O)OC)CO</chem>
5f	<chem>c1cc(ccc1C(=S)N(CC(=O)OC)CC(=O)OC)C(=S)N(CC(=O)OC)CC(=O)OC</chem>

Tabela 9. Kody SMILES dla etylowych pochodnych kwasu tereftalowego.

L.p.	SMILES
4a	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NCC(=O)OCC)C(=O)NCC(=O)OCC</chem>
4b	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OCC)C)C(=O)NC(C(=O)OCC)C</chem>
4c	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OCC)Cc1ccc(cc1)O)C(=O)NC(C(=O)OCC)Cc1ccc(cc1)O</chem>
4d	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OCC)C(C)C)C(=O)NC(C(=O)OCC)C(C)C</chem>
4e	<chem>c1cc(ccc1C(=O)NC(C(=O)OCC)CO)C(=O)NC(C(=O)OCC)CO</chem>
4f	<chem>c1cc(ccc1C(=O)N(CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)C(=O)N(CC(=O)OCC)CC(=O)OCC</chem>
5a	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NCC(=O)OCC)C(=S)NCC(=O)OCC</chem>
5b	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OCC)C)C(=S)NC(C(=O)OCC)C</chem>
5c	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OCC)Cc1ccc(cc1)O)C(=S)NC(C(=O)OCC)Cc1ccc(cc1)O</chem>
5d	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OCC)C(C)C)C(=S)NC(C(=O)OCC)C(C)C</chem>
5e	<chem>c1cc(ccc1C(=S)NC(C(=O)OCC)CO)C(=S)NC(C(=O)OCC)CO</chem>
5f	<chem>c1cc(ccc1C(=S)N(CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)C(=S)N(CC(=O)OCC)CC(=O)OCC</chem>

Do wyznaczenia teoretycznej wartości współczynnika podziału (clogP) dla analizowanego szeregu związków użyto ogólnodostępne, bądź komercyjne programy komputerowe: AlogPS, OSIRIS Property Explorer, Molinspiration, HyperChem, MarvinSketch, Sybyl-X, ChemSketch.

Najogólniej, metody obliczeniowe wykorzystywane do wyznaczania teoretycznych wartości lipofilowości podzielić można na 2 zasadnicze grupy:

- metody opierające się na analizowanej podstrukturze, które sumuje wkłady od poszczególnych atomów, np. Dragon AlogP, Osiris Property Explorer, HyperChem, MarvinSketch (ChemAxon), XlogP3 oraz metody uwzględniające fragmenty molekularne, np. Molinspiration, ChemSketch, Kowwin;

- metody bazujące na własnościach: AlogPS, Dragon MlogP.

W tabelach 10 i 11 zamieszczono oszacowane wartości lipofilowości (clogP) dla pochodnych metylowych i etylowych kwasu tereftalowego.

Tabela 10. Obliczone wartości clogP dla pochodnych metylowych.

Numer związku	Lipofilowość - clogP								
	AlogPS	Molinspiration	OSIRIS property explorer	Hyperchem 7.0	Sybyl X	Marvin Sketch (ChemAxon)	Chems sketch	XlogP3	Kowwin
4a	0,64	0,05	-0,35	-0,69	0,05	-0,63	-0,15	-0,35	-0,50
4b	0,94	0,71	0,37	0,39	0,66	0,51	0,54	1,12	0,33
4c	3,15	2,67	2,56	3,19	2,17	3,21	2,35	3,59	2,79
4d	1,81	2,27	1,72	2,13	2,52	2,28	2,30	3,05	2,15
4e	-0,39	-1,27	-1,76	-0,40	-1,62	-1,21	-0,59	-0,79	-3,17
4f	0,74	-0,68	-0,70	-1,05	0,65	-0,94	0,46	0,53	-2,37
5a	1,69	2,01	1,05	1,32	1,15	1,15	1,66	1,52	1,37
5b	2,56	2,67	1,77	2,39	1,76	2,29	2,36	2,32	2,20
5c	4,03	4,63	3,96	5,19	3,27	4,99	4,52	4,79	4,66
5d	3,46	4,23	3,11	4,13	3,62	4,06	4,12	4,25	4,02
5e	1,07	0,69	-0,37	1,60	-0,86	0,57	1,23	0,41	-1,30
5f	2,04	2,22	0,69	1,19	0,39	0,84	2,77	1,73	0,87

Tabela 11. Obliczone wartości clogP dla pochodnych etylowych.

Numer związku	Lipofilowość - clogP								
	AlogPS	Molinspiration	OSIRIS property explorer	Hyperchem 7,0	Sybyl X	Marvin Sketch (ChemAxon)	Chems sketch	XlogP3	Kowwin
4a	1,11	0,80	0,47	0,01	1,10	0,08	0,91	1,05	0,48
4b	1,83	1,46	1,18	1,07	1,72	1,22	1,61	1,85	1,31
4c	3,62	3,42	3,38	3,87	3,22	3,93	3,42	4,32	3,77
4d	2,77	3,02	2,53	2,81	3,58	3,00	3,36	3,78	3,13
4e	0,05	-0,49	-0,67	-0,50	-0,55	-0,87	0,36	-0,25	-1,21
4f	2,27	0,82	0,93	0,32	2,77	0,49	2,59	1,99	-0,41
5a	2,43	2,76	1,86	2,00	2,20	1,86	2,73	2,25	2,35
5b	3,20	3,42	2,58	3,08	2,82	3,00	3,42	3,05	3,19
5c	4,31	5,38	4,77	5,88	4,32	5,71	5,59	5,52	5,64
5d	4,09	4,98	3,93	4,82	4,68	4,78	5,18	4,98	5,00
5e	1,75	1,47	0,73	1,51	0,34	0,91	1,90	0,95	0,66
5f	3,84	3,73	2,32	2,56	2,51	2,27	4,89	3,19	2,84

Do wyznaczania parametrów lipofilowości za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz wykorzystano 11 pochodnych metylowych i 11 etylowych. Badanie lipofilowości przeprowadzono na płytkach chromatograficznych RP-TLC firmy Merck: TLC Silica gel 60 RP-18 F_{254S}. Wymiary płytek wynosiły 10 cm × 10 cm rozwijanych przy użyciu faz ruchomych (50 ml) przygotowanych przez zmieszanie odpowiednich ilości modyfikatora organicznego w układzie metanolu/etanolu i wody destylowanej. W przypadku modyfikatora organicznego stężenia (ułamek objętościowy v/v) zmieniano w zakresie od 0,60 do 1,00 co 0,10. Przygotowane roztwory o stężeniu 10 mg/ml nanoszono punktowo po 5 kropli związków za pomocą szklanych kapilar w odstępach co 1 cm w odległości 2 cm od dolnej krawędzi płytki. Chromatografię prowadzono przez 30 minut w klasycznej szklanej komorze uprzednio nasyconej parami fazy ruchomej. Odległość migracji związku na płytce wynosiła 7,0 cm, przez 20 minut do pełnego rozwinięcia płytki. Płytki suszono w temperaturze pokojowej (23 ± 1°C) i wywoływano w świetle UV (λ = 254 nm). Wszystkie analizy zostały powtórzone trzykrotnie. W każdym przypadku

określono średnią wartość R_F (współczynnik opóźnienia) – według równania (7). Chromatograficzne parametry lipofilowości badanych pochodnych etylowych i metylowych obliczono na podstawie współczynnika opóźnienia (R_F) dla związków **4a ÷ 5f** w każdej fazie ruchomej oraz płytek chromatograficznych stosowanych jako faza stacjonarna. Współczynnik opóźnienia przeliczono na wartość R_M według równania (8). Następnie, dla każdej płytki chromatograficznej obliczono korelację liniową pomiędzy R_M badanych związków, a stosunkiem objętościowym rozpuszczalnika organicznego w fazie ruchomej. Do wyznaczenia eksperymentalnych parametrów lipofilowości w chromatografii RP – TLC (wartości R_{M0}) zastosowano metodę ekstrapolacyjną, która polegała na wykreśleniu liniowych zależności pomiędzy wartością R_M , a zawartością rozpuszczalnika organicznego w fazie ruchomej korzystając z równania Soczewińskiego – Wachtmeistera (12).

Wyznaczone wartości R_{M0} oraz parametry regresji liniowej: S – nachylenie prostej, R^2 – współczynnik determinacji i R – współczynnik korelacji przedstawiono w tabeli 12 i 13 dla pochodnych metylowych i etylowych kwasu tereftalowego.

Tabela 12. Wartości R_{M0} i parametry regresji liniowej dla metylowych pochodnych kwasu tereftalowego.

Nr związku	R_{M0}	$R_M = R_{M0} - S\phi$		
		S	R^2	R
4a	0,32	-0,01	0,99	0,99
4b	1,23	-0,02	0,96	0,98
4c	2,21	-0,04	0,94	0,97
4d	2,65	-0,04	0,93	0,96
4e	0,53	-0,01	0,94	0,97
4f	0,52	-0,01	0,98	0,99
5a	1,95	-0,03	0,99	0,99
5b	1,26	-0,02	0,97	0,98
5c	3,35	-0,04	0,97	0,98
5d	3,85	-0,05	0,93	0,96

5e	3,43	-0,04	0,97	0,98
5f	1,43	-0,03	0,96	0,98

Tabela 13. Wartości R_{M0} i parametry regresji liniowej dla etylowych pochodnych kwasu tereftalowego.

Nr związku	R_{M0}	$R_M = R_{M0} - S\phi$		
		S	R^2	R
4a	1,67	-0,03	0,98	0,99
4b	0,73	-0,01	0,78	0,89
4c	0,45	-0,01	0,87	0,93
4d	1,43	-0,02	0,99	0,99
4e	1,00	-0,02	0,99	0,99
4f	1,72	-0,03	0,99	0,99
5a	1,73	-0,02	0,88	0,94
5b	1,00	-0,02	0,97	0,98
5c	2,02	-0,03	0,99	0,99
5d	1,21	-0,03	0,97	0,98
5e	1,51	-0,03	0,98	0,99
5f	1,79	-0,02	0,98	0,98

Podkreślić należy, iż szacowanie teoretycznej wartości lipofilowości clogP nie jest zadaniem prostym. Ograniczony zasób rzeczywistych danych eksperymentalnych (ok. 10^4) na podstawie których, aproksymowana jest numeryczna wartość lipofilowości, powoduje, iż programy mogą podawać błędne wartości dla związków, które znajdują się poza przestrzenią strukturalną danych treningowych (modelowych). Innymi słowy, modele stosowane przez różne algorytmy mogą nie uwzględniać szeregu struktur – ekstrapolacja clogP dla tego typu związków obarczona jest ryzykiem obliczenia błędnych wartości lipofilowości. Niestety, nie można jednoznacznie wskazać uniwersalnego programu do szacowania clogP . W tym kontekście, stosowanie szeregu różnych procedur obliczeniowych jest uzasadnione. Powstaje jednak pytanie, która

estymowana wartość clogP odpowiada „rzeczywistej” wartości lipofilowości, szczególnie w przypadku znacznych różnic obliczonych clogP. Podkreślić należy przy tym fakt, iż lipofilowość podawana jest w skali logarytmicznej, więc nawet małe różnice w clogP wpływają znacząco na oszacowanie rzeczywistej wartości lipofilowości. Uwzględniając powyższe problemy obliczeniowe zastosowano podejście „konsensusowe” (kompromisowe), które koncepcyjnie bazuje na metodzie VoteDock używanej do wyboru najlepszej funkcji oceniającej (skoringu) w procedurze dokowania molekularnego [94].

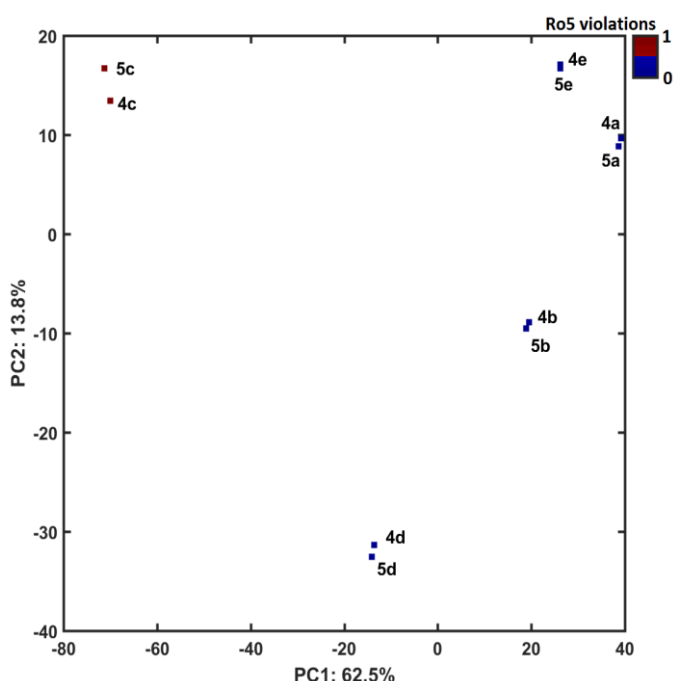
Zmodyfikowana procedura wyboru estymatorów clogP polega na zastosowaniu iteracyjnej metody eliminacji zmiennych nieistotnych (IVE-PLS) na macierzy danych teoretycznych clogP (zmienna niezależna) i wektorze danych eksperymentalnych (zmienne zależne), a następnie uśrednieniu lub wyborze mediany z wybranych wartości clogP [95]

5.1 Analiza podobieństwa cząsteczkowego

Jednym z kluczowych parametrów opisujących transport leku od miejsca podania do miejsca oddziaływania jest jego lipofilowość, której wartość numeryczna (logP) uzależniona jest od budowy strukturalnej związku o potencjalnej aktywności biologicznej. Różnorodność strukturalna badanych pochodnych (**4a-4e**, **5a-5e**) oraz ich odmienne właściwości fizykochemiczne (np. lipofilowość) przeanalizowana została na zbiorze 2757 deskryptorów molekularnych obliczonych przy pomocy programu Dragon 6.0. Rzutowanie wielowymiarowego zbioru danych (mD) na płaszczyznę dwuwymiarową (2D) możliwa jest m.in. dzięki zastosowaniu liniowych metod redukcji wymiarowości danych, np. analizy czynników głównych (PCA) lub metody klasteryzacji hierarchicznej (HCA).

W skrócie, metoda PCA (ang. Principal Component Analysis) polega na dekompozycji macierzy danych wejściowych $X_{n \times m}$ (gdzie, n to liczba molekuł, zaś m to liczba deskryptorów) do dwóch wzajemnie ortogonalnych macierzy wyników (ang. scores) oraz wag (ang. loadings) z zachowaniem maksymalnej wariancji (zmienności) danych wejściowych. Cząsteczki (zwane niekiedy obiektami) rzutowane są na płaszczyznę zdefiniowaną przez pary istotnych czynników głównych (PCs), zaś podobieństwo określone jest na podstawie wybranej metryki (najczęściej odległości Euklidesowej) pomiędzy określonymi punktami (molekułami). W analizowanym przypadku dane

zebrane zostały w macierz $X_{10 \times 2757}$, której poszczególne zmienne zostały poddane procedurze wstępnej obróbki (tzw. preprocessingu). Na wystandaryzowanych danych wykonano analizę PCA, gdzie liczba istotnych czynników głównych określona została na podstawie tzw. wariancji skumulowanej. W badanym przypadku pierwsze cztery czynniki główne (PC1+PC2+PC3+PC4) opisały 92,1% całkowitej wariancji danych, podczas, gdy pierwsze dwa (PC1+PC2) odpowiadały za 76,3% wariancji całkowitej. Projekcja obiektów (cząsteczek **4a-4e**, **5a-5e**) na płaszczyznę utworzoną przez parę dwóch pierwszych czynników głównych przedstawiona została na rysunku 19, gdzie dodatkowo oznaczono możliwe naruszenia reguły Lipinskiego Ro5.

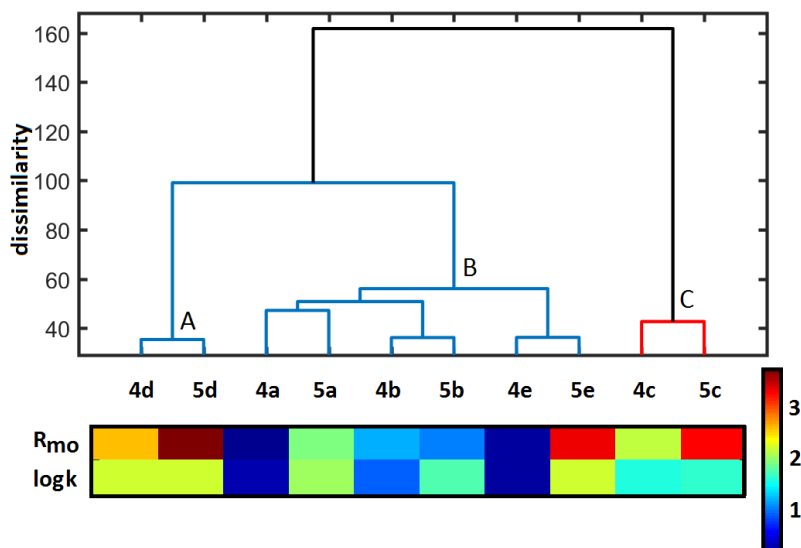


Rysunek 19. Rzutowanie cząsteczek **4a-4e**, **5a-5e** na płaszczyznę wyznaczoną przez czynniki główne PC1 vs. PC2 z oznaczeniem naruszeń reguły Ro5.

Ze względu na podobieństwo strukturalne amidy i odpowiadające im tioamidy grupowane są parami. Pochodne kwasu tereftalowego zawierające motyw glicyny (**4a**, **5a**), alaniny (**4b**, **5b**) oraz seryny (**4e**, **5e**) tworzą jeden klaster charakteryzowany dodatnimi wartościami pierwszego czynnika głównego ($PC1 > 0$), zaś związki zawierające pochodną tyrozyny (**4c**, **5c**) oraz waliny (**4d**, **5d**) położone są oddzielnie przy ujemnych wartościach pierwszego czynnika ($PC1 < 0$). Co więcej, różnice w budowie strukturalnej pochodnych z motywem tyrozyny (**4c**, **5c**) oraz waliny (**4d**, **5d**) uwidocznione są również w wyraźnej separacji tych związków względem drugiego czynnika głównego (PC2). Zwrócić należy uwagę na fakt, iż podstawienie kwasu

tereftalowego aromatycznym pierścieniem tyrozyny zwiększa masę cząsteczkową (MW) pochodnej, co powoduje naruszenie reguły lekotypii Lipinskiego (Ro5).

Analiza podobieństwa cząsteczkowego w wielowymiarowej przestrzeni deskryptorów molekularnych może również zostać połączona z barwną mapą właściwości eksperymentalnych. Metoda klasteryzacji hierarchicznej (ang. Hierarchical Clustering Analysis) tworzy graficzną reprezentację podobieństwa/różnic międzycząsteczkowych w postaci dendrogramu (drzewa zależności), gdzie na osi odciętych OX szeregowane są molekuly, zaś na osi rzędnych OY przedstawiane jest ich podobieństwo/różnice zależne do przyjętego kryterium. Powiązanie różnic strukturalnych z właściwościami biologicznymi (SAR) możliwe jest dzięki wprowadzeniu barwnej macierzy/wektora danych eksperymentalnych (np. lipofilowości), co zostało przedstawione na rysunku 20.

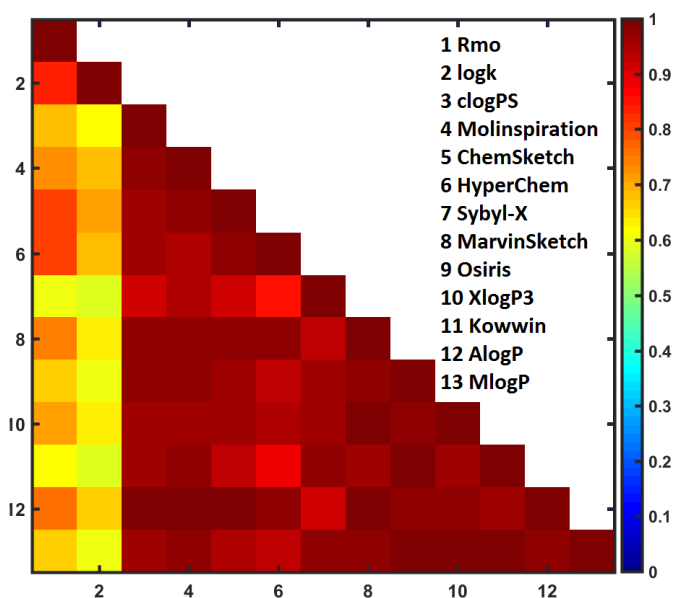


Rysunek 20. Dendrogram podobieństwa cząsteczek **4a-4e**, **5a-5e** wraz z barwną mapą eksperymentalnych wartości lipofilowości R_{mo} i $\log k$.

Wynikiem hierarchicznego grupowania jest obserwowana tendencja badanych związków do tworzenia zasadniczo 3 głównych klastrow: A, B oraz C. Podobnie jak w analizie PCA, związki z motywem tyrozyny (**5c**) zgrupowane są oddzielnie w klastrze C, który różni się od pozostałych pochodnych klastra A oraz B. Widać, iż pochodne zawarte w klastrze B charakteryzują się niższymi wartościami współczynnika lipofilowości – odwrotną tendencję obserwuje się na mapie właściwości dla molekuł klastra C oraz A szczególnie dla lipofilowości (R_{M0}) wyznaczonej metodą TLC.

Podkreślić jednak należy, iż obserwowane są jedynie tendencje SAR, które nie tworzą jakościowej zależności (QSAR).

Oszacowanie numerycznych wartości lipofilowości teoretycznej dla zbioru amidów (**4a-4e**) i odpowiadających im tioamidów (**5a-5e**) kwasu tereftalowego zostało wykonane przy pomocy procedur obliczeniowych zaimplementowanych w programach AlogPS, Molinspirations, Osiris, HyperChem 7, Sybyl-X, MarvinSketch 15, ACD/ChemSketch 2015, Dragon 6, Kowwin, XlogP3. Zestawienie teoretycznych wartości clogP z danymi eksperymentalnymi pozwoliło na obliczenia współczynnika korelacji w takim zbiorze danych, co zostało zakodowane w postaci kolorowej macierzy trójkątnej (rysunek 21).



Rysunek 21. Macierz współczynników korelacji dla danych empirycznych i teoretycznych.

Zasadniczo, dobra korelacja jest obserwowana pomiędzy danymi teoretycznymi i empirycznymi dla połączonego zbioru amidów i tioamidów (**4a-4e**, **5a-5e**). Najwyższe wartości współczynnika $r > 0,8$ obliczono dla clogP oszacowanego przy pomocy programu ChemSketch oraz HyperChem. Podkreślić należy, iż różnice w wartościach clogP wynikać mogą z różnych algorytmów obliczeniowych zaimplementowanych w programach komputerowych przewidujących clogP oraz ograniczonej liczbie danych treningowych (modelowych).

5.2 Właściwości biologiczne

Badania biologiczne zostały wykonane w ramach współpracy z Panem prof. Josefem Jampilkem z Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Komeńskiego w Bratysławie. W pracy zamieszczono wyniki badań wybranych związków o najwyższej aktywności.

Właściwości przeciwgrzybicze

Wyznaczenie aktywności przeciwgrzybiczej wykonane zostało w oparciu o standardowe procedury opisane w literaturze [96] i wyznaczenie parametrów MIC (ang. Minimal Inhibitory Concentration). W badaniach i testach zastosowano trzy rodzaje grzybów z gatunku *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsolosis*). Grzyby do testów wybrano spośród gatunku powodującego częste zakażenia szpitalne i wśród takich patogenów, które atakują pacjentów z obniżoną odpornością. Testy przeprowadzono prowadzone z wykorzystaniem ślepej próby oraz flukonazolu jako związku referencyjnego. Pomiary związane z zahamowaniem rozwoju grzybów przeprowadzono w różnych czasach inkubacji w zakresie od 24h do 120h.

Tabela 14. Aktywność przeciwgrzybicza wybranych pochodnych wobec grzybów z gatunku *Candida*.

L.p.	R	Aktywność przeciwgrzybicza			
		MIC IC ₈₀ [μM]			
		clogP	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsolosis</i>
5a	-H	0,15±0,52	>128	>128	>128
5b	-CH ₃	1,61±0,53	64	64	64
5c	-CH ₂ C ₄ H ₆ OH	6,00±0,66	>128	>128	>128
5d	-CH(CH ₃) ₂	1,66±0,66	>128	>128	>128
5e	-CH ₂ OH	3,42±0,66	>128	>128	>128
flukonazol		—	87	40	>64

Najlepszą aktywność przeciwgrzybiczą wykazał związek **5b**.

Właściwości przeciwbakteryjne

Badania aktywności i właściwości przeciwbakteryjnych przeprowadzone zostały z wykorzystaniem następujących szczepów bakterii: GGram–dodatnich: *S. aureus* (Sa ATCC 29213), odporne na metycylinę: *S. aureus* (MRSA 63718, SA 630, SA 3202) oraz Gram–ujemnych: *E. coli*. Ampicylinę i cyprofloksacynę wykorzystano jako związki referencyjne, badania wykonano wobec ślepej próby. Testy prowadzone były w oparciu o standardową procedurę [96] z określeniem parametru MIC. Parametry

mierzone w różnych czasach inkubacji w przedziale od 24h do 48h. Wyniki badań zostały przedstawione w tabeli 15.

Tabela 15. Aktywność przeciwbakteryjna wybranych pochodnych wobec bakterii gram ujemnych i gram dodatnich.

L.p.	R	Aktywność przeciwbakteryjna					
		MIC (IC ₉₀) [μM/L]					
		clogP	<i>S. aureus</i> MRSA SA 630	<i>S. aureus</i> MRSA SA 3032	<i>S. aureus</i> MRSA SA 63718	<i>S. aureus</i> Sa ATCC 29213	<i>Escherichia coli</i>
5a	-H	0,15±0,52	>256	>256	>256	>256	>256
5b	-CH ₃	1,61±0,53	>256	>256	>256	>256	>256
5c	-CH ₂ C ₄ H ₆ OH	6,00±0,66	256	64	64	64	256
5d	-CH(CH ₃) ₂	1,66±0,66	>256	256	128	>256	>256
5e	-CH ₂ OH	3,42±0,66	256	128	128	128	>256
ampicylina		—	>45,79	>45,79	>45,79	5,72	17
cyprofloksacyna		—	>48,29	>48,29	>48,29	>48,29	38

Najlepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową wykazały związki **5c**, **5d** i **5e**, żaden związek nie wykazał aktywności wobec bakterii Gram ujemnej *Escherichia coli*.

Właściwości przeciwpłątkowe

Właściwości przeciwpłątkowe wybranych pochodnych oznaczono w testach wobec bakterii z gatunku *Mycobacterium* (prątki) w oparciu o standardową procedurę [96]. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 16. Testy zostały przeprowadzone z zastosowaniem różnych czasów inkubacji tj. 3 do 21 dni dla odpowiedniego szczepu bakterii. Pomiar parametrów IC₉₀ prowadzono wobec ślepej próby oraz izoniazydu jako związku referencyjnego.

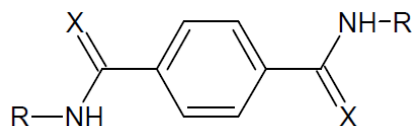
Tabela 16. Aktywność przeciwpłątkowa wybranych pochodnych wobec bakterii z gatunku *Mycobacterium*.

L.p.	R	Aktywność przeciwpłątkowa			
		MIC (IC ₉₀) [μM/L]			
		clogP	<i>M. smegmatis</i> ATCC 700084	<i>M. marinum</i> CAMP 5644	<i>M. kansasii</i> DSM 44162
5a	-H	0,15±0,52	256	>256	128
5b	-CH ₃	1,61±0,53	>256	>256	>256
5c	-CH ₂ C ₄ H ₆ OH	6,00±0,66	>256	>256	256
5d	-CH(CH ₃) ₂	1,66±0,66	>256	>256	>256
5e	-CH ₂ OH	3,42±0,66	>256	>256	256
izoniazyd		—	117	467	29,17

Związki **5a**, **5c** i **5e** wykazują aktywność wobec szczepu *M. kansasii* DSM 44162, związek **5a** wykazuje dodatkowo aktywność wobec szczepu *M. smegmatis* ATCC 700084. Niestety, żadna z badanych pochodnych nie okazała się skuteczna wobec *M. marinum* CAMP 5644.

5.3 Struktury krystalograficzne wybranych pochodnych

Pochodne kwasu tereftalowego zawierające w budowie fragment struktury



gdzie X = tlen lub siarka, na skutek występowania oddziaływań wtórnych mają zdolność do ulegania procesowi samoorganizacji, samoporzędkowania (ang. self-assembly) [97,98,99]. Właściwości te sprzyjają procesowi uzyskania kryształów o budowie pozwalającej na przeprowadzenie badań rentgenografii strukturalnej. Dla dwóch pochodnych została ustalona struktura krystalograficzna. Parametry pomiaru, dane krystalograficzne dla uzyskanych struktur krystalograficznych zaprezentowane zostały w poniższej tabeli 17.

Rentgenografia strukturalna

Aby określić strukturę krystalograficzną wybranych pochodnych zastosowano metodę otrzymywania monokryształów opartą na krystalizacji z mieszaniny rozpuszczalników chloroform:metanol (1:1 (v/v)) wg. poniższej procedury. W kolbie umieszczono 75 mg związku, 10 cm³ metanolu i 10 cm³ chloroformu. Tak powstałą doprowadzoną do wrzenia mieszaninę, ochłodzono po 15 minutach ogrzewania. Następnie próbkę pozostawiono do swobodnej krystalizacji. Ukształtowane monokryształy poddane zostały badaniom krystalograficznym. Obrazy dyfrakcyjne monokryształów wybranych pochodnych zarejestrowano przy wykorzystaniu czterokołowego dyfraktometru monokrystalicznego Gemini A Ultra (firmy Oxford Diffraction), przy promieniowaniu molibdenowym linii K α (MoK α) o długości $\lambda=0,71073\text{\AA}$ z zastosowaniem detektora CCD i refleksyjnego monochromatyzatora grafitowego. Pomiaru wykonano w temperaturze pokojowej (295(2)K). Poprawki, na czynnik Lorentza (polaryzacyjny) oraz na absorpcję uwzględniono z zastosowaniem algorytmu SCALE3 ABSPACK [100]. Wstępny model struktury uzyskano

wykorzystując metodę bezpośrednią. Położenie wszystkich niewodorowych atomów udokładniano przy zastosowaniu pełnomacierzowej metody najmniejszych kwadratów opartej na F^2 . Atomy wodoru udokładniano jako „jeżdżące” (riding atom/model), traktując ich przesunięcie w ten sam sposób co przesunięcie atomów, z którymi są związane. Temperaturowe czynniki izotropowe atomów wodoru określono jako 1,2 ekwiwalentnych czynników temperaturowych atomów związanych z danymi atomami wodoru ($U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}$). Obliczenia przeprowadzono wykorzystując programy Olex2 [101] SHELXS i SHELXL [102].

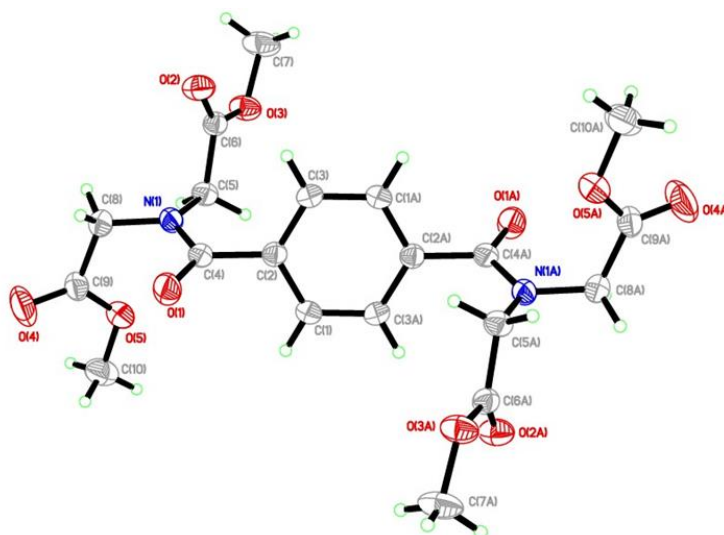
Tabela 17. Dane krystalograficzne i parametry pomiaru dla uzyskanych struktur.

	Diamid kwasu tereftalowego z motywem chlorowodorku estru metylowego kwasu iminodioctowego (4f)	Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny (5d)
Wzór sumaryczny	$C_{20}H_{24}N_2O_{10}$	$C_{20}H_{28}N_2O_4S_2$
Masa molowa	452,41	424,56
Temperatura [K]	295(2) K	295(2) K
Układ krystalograficzny	jednoskośny (monoclinic)	trójskośny (triclinic)
Grupa przestrzenna	$P2_1/n$	P-1
Parametry komórki		
a [Å]	12,0014(9)	7,7129(8)
b [Å]	7,1942(6)	8,9094(6)
c [Å]	13,0305(10)	9,5907(6)
α [°]	90	69,793(6)
β [°]	93,388(7)	67,042(8)
γ [°]	90	85,614(7)
Objętość [Å ³]	1123,10(15)	568,20(8)
Z	2	1

Gęstość obliczona [mg/m ³]	1,338	1,241
Współczynnik absorpcji [mm ⁻¹]	0,108	0,261
F(000)	476	226
Rozmiary kryształu [mm]	0,38 × 0,28 × 0,26	0,32 × 0,16 × 0,08
Zakres θ [°]	3,40 do 25,24	3,49 do 25,24
Zakres wskaźników Millera	-11 ≤ h ≤ 16 -9 ≤ k ≤ 8 -16 ≤ l ≤ 16	-9 ≤ h ≤ 10 -11 ≤ k ≤ 11 -12 ≤ l ≤ 13
Liczba zmierzonych refleksów	5798	5465
Liczba niezależnych refleksów	3150 [R _(int) = 0,0277]	4381 [R _(int) = 0,0288]
Dane/parametry uściślane	2678 / 0 / 147	2660 / 0 / 130
Dobroć dopasowania oparta na F ²	1,064	1,048
R _{obs} [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0543 wR ₂ = 0,1326	R ₁ = 0,0496 wR ₂ = 0,1073
R _{all}	R ₁ = 0,0841 wR ₂ = 0,1555	R ₁ = 0,0841 wR ₂ = 0,1289
Pozostałość/minimum gęstości elektronowej	0,207 i -0,183	0,265 i -0,220
CCDC	1060741	1061508

Diamid kwasu tereftalowego

Diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego (**4f**) numer w bazie CCDC 1060741



Rysunek 22. Struktura diamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego.

Tabela 18. Długości wiązań i kąty [$\text{\AA}$, $^\circ$] dla diamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego.

O1 – C4	1,225(2)	C5 – C6	1,508(3)
O2 – C6	1,195(2)	C8 – C9	1,507(3)
O3 – C6	1,323(2)	O3 – C7	1,446(3)
O4 – C9	1,183(3)	O5 – C9	1,324(3)
O5 – C10	1,447(3)	N1 – C4	1,351(2)
N1 – C5	1,447(2)	N1 – C8	1,452(2)
C1 – C2	1,386(2)	C1 – C3 _a	1,383(2)
C2 – C3	1,395(2)	C2 – C4	1,491(2)
C6 – O3 – C7	116,74(16)	C9 – O5 – C10	116,73(17)
C4 – N1 – C5	123,58(14)	C4 – N1 – C8	116,86(15)
C5 – N1 – C8	118,05(14)	C2 – C1 – C3 _a	120,27(15)
C1 – C2 – C3	119,59(15)	C1 – C2 – C4	119,00(15)
C3 – C2 – C4	121,31(15)	C1 _a – C3 – C2	120,13(16)
O1 – C4 – N1	120,70(15)	O1 – C4 – C2	120,81(14)
N1 – C4 – C2	118,49(14)	N1 – C5 – C6	113,49(14)

O2 – C6 – O3	125,28(17)	O2 – C6 – C5	125,83(16)
O3 – C6 – C5	108,89(14)	N1 – C8 – C9	113,71(16)
O4 – C9 – O5	123,5(2)	O4 – C9 – C8	123,7(2)
O5 – C9 – C8	112,77(17)		

a: 1-x,1-y,-z

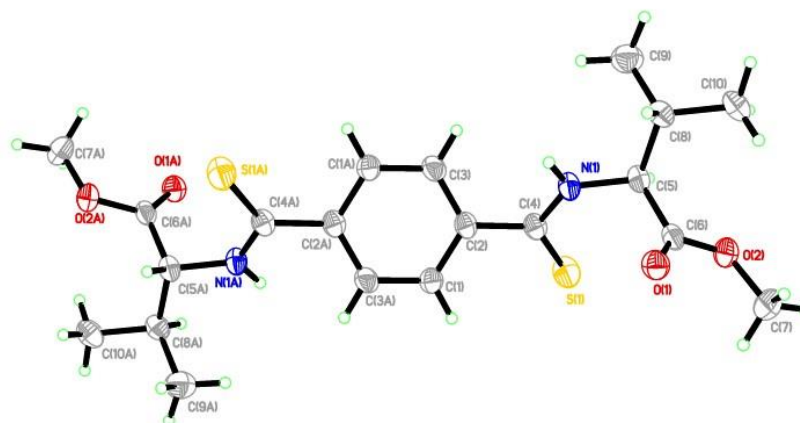
Tabela 19. Wiązania wodorowe występujące w diamidzie kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(8)–H(8A)···O(2) #1	0,97	2,58	3,517(3)	161,5
C(8)–H(8B)···O(4) #2	0,97	2,58	3,391(3)	141,5
C(10)–H(10A)···O(1) #3	0,96	2,58	3,279(3)	130,2

Operacje symetrii: #1 $3/2-x, -1/2+y, 1/2-z$; #2 $2-x, -y, -z$; #3 $3/2-x, -1/2+y, -1/2-z$

Ditioamid kwasu tereftalowego

Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny (**5d**) numer w bazie CCDC 1060923



Rysunek 23. Struktura ditioamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego estru metylowego (DL)-waliny.

Tabela 20. Długości wiązań i kąty [$\text{\AA}$, $^\circ$] dla ditioamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny.

S1 – C4	1,654(2)	C8 – C10	1,524(3)
O1 – C6	1,202(2)	O2 – C6	1,327(3)
O2 – C7	1,445(3)	N1 – C4	1,334(3)

N1 – C5	1,450(3)	C1 – C2	1,387(3)
C1 – C3_a	1,379(3)	C2 – C4	1,488(3)
C2 – C3	1,390(3)	C5 – C6	1,516(3)
C5 – C8	1,539(3)	C8 – C9	1,519(4)
C6 – O2 – C7	115,87(17)	C4 – N1 – C5	123,96(18)
C5 – N1 – H1	118,00	C4 – N1 – H1	118,00
C2 – C1 – C3_a	120,9(2)	C1 – C2 – C3	118,51(18)
C3 – C2 – C4	121,17(18)	C1 – C2 – C4	120,3(2)
C1_a – C3 – C2	120,58(18)	S1 – C4 – C2	122,06(16)
S1 – C4 – N1	123,40(16)	N1 – C4 – C2	114,5(2)
N1 – C5 – C8	109,24(18)	N1 – C5 – C6	108,93(14)
C6 – C5 – C8	110,80(16)	O1 – C6 – C5	124,2(2)
O2 – C6 – C5	111,55(15)	O1 – C6 – O2	124,1(2)
C9 – C8 – C10	111,29(18)	C5 – C8 – C9	110,02(18)
C5 – C8 – C10	111,3(2)		

Tabela 21. Wiązania wodorowe występujące w ditioamidzie kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny.

D-H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)–H(1)···O(1) #1	0,86	2,17	2,985(2)	159,2

Operacje symetrii: #1 1-x,1-y,-z

6. Wnioski

Aminokwasy mogą być dobrymi prekursorami do otrzymywania związków o potencjalnej aktywności biologicznej, zaś ich pochodne (np. estry lub amidy) stanowią naturalną grupę związków, które wykorzystane mogą być również jako potencjalne nośniki leków. W tym kontekście, funkcjonalizacja aminokwasów egzo- lub endogennych lub ich pochodnych z wykorzystaniem kwasów ftalowych (np. kwasu tereftalowego i jego izomerów) ma racjonalne uzasadnienie. Przyjmuje się również, iż zestawienie znanych w farmakologii motywów strukturalnych doprowadzić może do swoistego rodzaju efektu synergii utworzonego połączenia, a tym samym uzyskania nowych, skuteczniejszych specyfików przeciwnowotworowych. W ramach przeprowadzonych syntez otrzymano:

- 13 chlorowodorków estrów etylowych wybranych aminokwasów;
- 9 chlorowodorków estrów metylowych wybranych aminokwasów;
- 6 diamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów etylowych wybranych aminokwasów;
- 6 diamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów metylowych wybranych aminokwasów;
- 6 ditioamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów etylowych wybranych aminokwasów;
- 6 ditioamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów metylowych wybranych aminokwasów;

Podkreślić należy, iż z wymienionego zbioru nowymi związkami są: dla pochodnych metylowych kwasu tereftalowego: diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-tyrozyny, diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-seryny, diamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodictowego, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego glicyny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-alaniny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-tyrozyny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-seryny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodictowego. Dla pochodnych etylowych

kwasu tereftalowego: diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-waliny, diamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-seryny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego kwasu iminodioctowego, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego glicyny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego L-alaniny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego L-tyrozyny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-waliny, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru etylowego LD-seryny. Łącznie zsyntezowano i scharakteryzowano 17 nowych związków.

Uzyskany, unikatowy szereg symetrycznych ditioamidów kwasu tereftalowego oparty o motyw wybranych reszt α -aminokwasowych może znaleźć zastosowanie w nowoczesnych metodach leczenia, szczególnie w przypadku pacjentów, u których stosowane dotychczas leki nie dają pożądanych efektów terapeutycznych.

W toku prac opracowano również efektywne metody syntezy nowego szeregu symetrycznych tioamidów kwasu tereftalowego, które zawierają estry metylowe i etylowe wybranych α -aminokwasów przy użyciu klasycznej metody syntezy (metoda **I**) oraz z użyciem pola mikrofalowego (metoda **II**). Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wykazały, iż związki tego typu można uzyskać przy wykorzystaniu łatwo dostępnych w handlu odczynników (substratów), poprzez prowadzenie procesu w łagodnych warunkach i z wysokimi wydajnościami, co dodatkowo podnosi walory rozwiązania. Synteza związków metodą **I** oraz **II** jest relatywnie prosta, zaś poszczególne przebiegają z zadawalającą wydajnością. Proces oczyszczania otrzymanych związków według metody **II** jest prosty, dlatego opracowany sposób nadaje się do implementacji w przemyśle farmaceutycznym. Podkreślić należy, iż metoda **II** stanowi element tzw. „zielonej chemii”, wpisując się w nowe trendy ekologiczne, ponieważ charakteryzuje się znacznym skróceniem czasu trwania reakcji oraz obniżeniem energochłonności procesu.

Dodatkowo, nowe związki scharakteryzowane zostały przy pomocy eksperymentalnych wartości lipofilowości (właściwość chemiczna) oraz ich odpowiedników teoretycznych clogP (deskryptor molekularny) obliczonych metodami *in-silico*. Różnorodność strukturalna badanych pochodnych oraz ich odmienne właściwości fizykochemiczne (np. lipofilowość) przeanalizowana została przy pomocy wielowymiarowego (mD)

zbioru deskryptorów molekularnych metodami redukcji wymiarowości danych (PCA i HCA).

W ramach współpracy z Wydziałem Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Komeńskiego w Bratysławie przeprowadzono szereg testów biologicznych na działanie przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne oraz przeciwprątkowe wybranych nowych pochodnych metylowych kwasu tereftalowego. Najlepszą aktywność przeciwgrzybiczą wykazał ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-alaniny (**5b**). Najlepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową wykazał ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-tyrozyny (**5c**), ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny (**5d**) oraz ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-seryny (**5e**). Ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego glicyny (**5a**), ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego L-tyrozyny (**5c**) i ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-seryny (**5e**) wykazują aktywność przeciwprątkową wobec szczepu *M. kansasii* DSM 44162, co więcej, ditioamid kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego glicyny (**5a**) wykazuje aktywność wobec szczepu *M. smegmatis* ATCC 700084. Dodatkowo, dla diamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego (**4f**) oraz ditioamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny (**5d**) została ustalona struktura krystalograficzna metodą otrzymywania monokryształów opartą na krystalizacji z mieszaniny rozpuszczalników.

Wykaz stosowanych odczynników

Sigma Aldrich:

- Glicyna
- Odczynnik Lawessona
- Dichlorek kwasu tereftalowego
- Dichlorometan
- DL-metionia
- L-izoleucyna
- L-histydyna

Chempur:

- Trietyloamina
- Siarczan sodu bezw.
- Tetrahydrofuran
- Heksan
- Metanol
- Aceton
- Etanol
- Eter dietylowy
- Chlorek wapnia bezw.

Fluka:

- DL-walina
- L-leuyna
- L-alanina
- DL-seryna

Avantor Performance Materials Poland S.A.:

- L-tyrozyna
- Chloroform
- L-tryptofan

Thermo Fisher Scientific:

- Chlorek tionylu
- Kwas iminodiotowy

Wykaz aparatury pomiarowej oraz użytego oprogramowania

- MATLAB R2015b; MathWorks
- Myjka ultradźwiękowa Sonic 3; Polsonic
- Aparat do pomiaru temperatury topnienia Stuart SMP10
- Mieszadło magnetyczne IKA RV 10
- Reaktor mikrofalowy Botti Electronic
- Spektrometr Bruker Avance 400 MHz
- Lampa UV TB TELBID Typ TB 02
- Program Mestrenova
- Program ChemsSketch
- Biorender (<https://biorender.com>)
- Wyparka Heidolph Laborota 4000 efficient
- Programy do obliczania lipofilowości clogP
- Waga RADWAG WXD 200/2000
- Czasza grzejna z mieszadłem CHEMLAND SSKW-982B

Referencje

- [1] Polanski, J.; Bak, A. Podstawy chemoinformatyki leków, Wydanie II; Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego, Katowice, Poland, **2018**; ISBN 978-83-8012-897-2.
- [2] Bajorath, J. Computer-aided drug discovery. *F1000research* **2015**, 4.
- [3] Chmiela, T.; Mieszkowska, A.; Kempieńska-Kupczyka, D.; Kot-Wasika, A.; Namieśnika, J.; Mazerska, Z. The impact of lipophilicity on environmental processes, drug delivery and bioavailability of food components. *Microchem. J.* **2019**, 146, 393-406.
- [4] Hann, M.M.; Keserü, G.M. Finding the sweet spot: the role of nature and nurture in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, 11, 355-365.
- [5] Boer, A.G.; Gaillard, P.J. Strategies to improve drug delivery across the blood-brain barrier. *Clin. Pharmacokinet.* **2007**, 46, 553-576.
- [6] Pereira, M.; Vale, N. Two possible strategies for drug modification of gemcitabine and future contributions to personalized medicine. *Molecules* **2022**, 27, 291.
- [7] Hawryłkiewicz, A.; Ptaszyńska, N. Gemcitabine peptide-based conjugates and their application in targeted tumor therapy. *Molecules* **2021**, 26, 364.
- [8] Yoshizawa, F. New therapeutic strategy for amino acid medicine: Notable functions of branched chain amino acids as biological regulators. *J. Pharmacol. Sci.* **2012**, 118, 149-155.
- [9] Vig, B.S.; Huttunen, K.M.; Laine, K.; Rautio, J. Amino acids as promoieties in prodrug design and development. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, 65, 1370-1385.
- [10] Cruz, R.M.; Boleslavská, T.; Beránek, J.; Tieger, E.; Twamley, B.; Santos-Martinez, M.J.; Dammer, O.; Tajber, L. Identification and pharmaceutical characterization of a new itraconazole terephthalic acid cocrystal. *Pharmaceutics* **2020**, 12, 741.
- [11] Okada, T.; Minehira, D.; Takada, M.; Urata, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Kurashima, Y.; Kaji, S.; Ogura, T.; Chiba, S.; Esumi, H.; Toyooka, N. Synthesis of new tricyclic thiolactams as potent antitumor agent for pancreatic cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2577-2579.
- [12] Sun, H.K.; Pang, A.; Farr, D.C.; Mosaiab, T.; Britton, W.J.; Anoopkumar-Dukie, S.; Grice, I.D.; Kiefel, M.J.; West, N.P.; Grant, G.D.; et al. Thioamide

- derivative of the potent antitubercular 2-(decylsulfonyl) acetamide is less active against Mycobacterium Tuberculosis, but a more potent antistaphylococcal agent. *Aust. J. Chem.* **2018**, 71, 716-719.
- [13] Khatoon, H.; Abdulmalek, E. A focused review of synthetic applications of Lawesson's reagent in organic synthesis. *Molecules* **2021**, 26, 6937.
- [14] Wu, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids* **2009**, 37, 1-17.
- [15] Boman, H.G. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J. Intern. Med.* **2003**, 254, 197-215.
- [16] Kelly, B.; Pearce, E.L. Amino assets: How amino acids support immunity. *Cell Metab.* **2020**, 32, 154-175.
- [17] Kołodziejczyk, A. Przemysłowa produkcja aminokwasów. *Przemysł chemiczny* **2005**, 84, 84-91.
- [18] Vale, N. 3,1 Amino acids and peptides in medicine: Old or new drugs?. *Biomedical Chemistry: Current Trends and Developments*, Warsaw, Poland, **2015**, 178-228.
- [19] Harrington, A.; Tal-Gan, Y. The importance of amide protons in peptide drug development. *Future Med. Chem.* **2019**, 11, 2759-2763.
- [20] Jakunke, H.D.; Jeschkeit, H. Aminokwasy peptydy białka, PWN, Warszawa, Polska, **1982**.
- [21] Person, A.; Piersiak, T.; Tarasiuk B. Chemia organiczna zakres rozszerzony. Wydanie I; Wydawnictwo Medyk, Warszawa, Polska, **2020**; ISBN 978-83-64045-98-1.
- [22] Kołodziejczyk, A. Naturalne związki organiczne, PWN, Warszawa, Polska, **2003**; ISBN 83-01-14316-9.
- [23] Yoshizawa, F. New therapeutic strategy for amino acid medicine: Notable functions of branched chain amino acids as biological regulators. *J. Pharmacol. Sci.* **2012**, 118, 149-155.
- [24] Leite, A.C.L.; Barbosa, F.F.; Cardoso, M.V.D.; et al. Phthaloyl amino acids as anti-inflammatory and immunomodulatory prototypes. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1701-1708.
- [25] Karmakar, A.; Oliver, C. L.; Platero-Prats, A. E.; Laurilaa, E.; Öhrström, L. Crystal structures and hydrogen bond analysis of five amino acid conjugates of

- terephthalic and benzene-1,2,3-tricarboxylic acids. *CrystEngComm*. **2014**, 16, 8243-8251.
- [26] Simonson, M.; Boirie, Y.; Guillet, C. Protein, amino acids and obesity treatment. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2020**, 21, 341-353.
- [27] Drywień, M.E.; Dźwigala, J.; Staszewska- Skurczyńska, M. Znaczenie aminokwasów rozgałęzionych w żywieniu człowieka oraz profilaktyce i przebiegu niektórych chorób. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* **2013**, 19, 379-384.
- [28] Melchionna, M.; Styan, K.E.; Marchesan, S. The unexpected advantages of using D-amino acids for peptide self- assembly into nanostructured hydrogels for medicine. *Curr. Top Med. Chem.* **2016**, 16, 2009-2018.
- [29] Pitzer, J.; Steiner, K. Amides in nature and biocatalysis. *J. Biotechnol.* **2016**, 235, 32-46.
- [30] Strona internetowa: analyticalscience.wiley.com. Data wejścia: 20.08.2021.
- [31] Kovács, E.; Balázs Rózsa, B.; Csomos, A.; Csizmadia, I.G.; Mucsi, Z. Amide activation in ground and excited states. *Molecules* **2018**, 23, 2859-2620.
- [32] Baldessari, A.; Mangone, C.P. One-pot biocatalyzed preparation of substituted amides as intermediates of pharmaceuticals. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2001**, 11, 335-341.
- [33] Gosnell, E.S.; Thikkurissy, S. Assessment and management of pain in the pediatric patient. *Pediatric Dentistry (Sixth Edition)*, **2019**, 97-115.
- [34] Namazi, H.; Abdollahzdeh, E. Drug nanocarrier agents based on starch-g-amino acids. *Bioimpacts* **2018**, 8, 99-106.
- [35] Rajput, P.; Sharma, A. Synthesis and biological importance of amide analogues. *J. Pharmacol. Med. Chem.* **2018**, 2, 22-31.
- [36] Mahesh, S.; Tang, K.; Raj, M. Amide bond activation of biological molecules. *Molecules* **2018**, 23, 2615-2658.
- [37] Guo, Y.; Wang, R.Y.; Kang, J.X.; Ma, Y.N.; Cong-Qiao, Xu CQ.; Li, J.; Xuenian Chen, X. Efficient synthesis of primary and secondary amides via reacting esters with alkali metal amidoboranes. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 5964-5973.
- [38] Khatri, B.; Shampa, R.; Chakraborti, S.; Rahisuddin, R.; Kumaran, S.; Tadala, R.; Wagh, P.; Priyakumar, U.D.; Chatterjee, J. Desolvation of peptide bond by O to S substitution impacts protein stability. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 24870-24874.

- [39] Dunetz, J.R.; Magano, J.; Weisenburger, G.A. Large-scale applications of amide coupling reagents for the synthesis of pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140-177.
- [40] Li, H.; Zhang, J.; Qin, L.; Zhao, M. Synthesis and characterization of captopril derivatives. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 621-629.
- [41] Hachuła, B.; Polasz, A.; Książek, M.; Kusz, J.; Kozik, V.; Matussek, M.; Pisarski, W. Insight into hydrogen bonding of terephthalamides with amino acids: Synthesis, structural and spectroscopic investigations. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2901-2912.
- [42] Strona internetowa: drugbank.com. Data wejścia: 25.09.2021.
- [43] Polshettiwar, V.; Kaushik, M.P. Recent advances in thionating reagents for the synthesis of organosulfur compounds. *J. Sulphur Chem.* **2006**, *27*, 353-386.
- [44] Sudalai, A.; Kanagasabapath, S.; Benicewicz, B.C. Phosphorus pentasulfide: a mild and versatile catalyst/reagent for the preparation of dithiocarboxylic esters. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3213-3216.
- [45] Larik, F.A.; Saeed, A.; Muqadar, U.; Channar, P.A. Application of Lawesson's reagent in the synthesis of sulfur-containing medicinally significant natural alkaloids. *J. Sulphur Chem.* **2016**, *2*, 206-227.
- [46] Charette, A.B.; Grenon, M. Mild method for the conversion of amides to thioamides. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792-5794.
- [47] Ozturk, U.; Ertas, E.; Mert, O. A Berzelius reagent, phosphorus decasulfide (P₄S₁₀), in organic syntheses. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3419-3478.
- [48] Abdelhamid, A.O.; El Sayed, I.E.; Hussein, M.Z.; Mangoud, M. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiadiazoles, thioamides, 5-arylazothiazoles and pyrimido[4,5-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidines. *Molecules* **2016**, *21*, 1072-1091.
- [49] Khatoon, H.; Abdulmalek, E. A focused review of synthetic applications of Lawesson's reagent in organic synthesis. *Molecules* **2021**, *26*, 6937.
- [50] Jiang, Q.; Luo, S.Z.; Yang, Y.Q.; Yang, L.; Feng, W.; Yuan, L.H. Synthesis of a crescent aromatic oligothioamide and its high selectivity in recognizing copper (II) ions. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 881-884.
- [51] Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. Direct thionation and selenation of amides using elemental sulfur and selenium and hydrochlorosilanes in the presence of amines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064-306.

- [52] Curphey, T.J. Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6461-6473.
- [53] Tanaka, K.; Toda, F. Solvent-free organic synthesis. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025-1074.
- [54] Zhang, Y.; Zhang, L.; Li, L.; Chen, G.H.; Jiang, F. A novel elemental sulfur reduction and sulfide oxidation integrated process for wastewater treatment and sulfur recycling. *Chem. Eng. J.* **2018**, 15, 438-445.
- [55] Alsharekh, M.M.; Althagafi, I.I.; Shaaban, M. R.; Farghaly, T.A. Microwave-assisted and thermal synthesis of nanosized thiazolyl-phenothiazine derivatives and their biological activities. *Res. Chem. Intermed.* **2019**, 45, 127-154.
- [56] Cava, M.P.; Levinson, M. Thionation reaction of Lawesson's reagents. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061-5087.
- [57] Lagiakos, H.R.; Walker, A.; Aguilar, M.I.; Perlmutter, P. Thionation of amides using a solid-supported P₂S₅ reagent under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5131-5132.
- [58] Banala, S.; Sussmuth, R.D. Thioamides in Nature: In search of secondary metabolites in anaerobic microorganisms. *ChemBioChem.* **2010**, 11, 1335-1337.
- [59] Kaleta, Z.; Makowski, B.T.; Soos, T.; Dembinski, R. Thionation using fluoros Lawesson's reagent. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1625-1628.
- [60] Khatoon, H.; Abdulmalek, E. A Focused review of synthetic applications of Lawesson's reagent in organic synthesis. *Molecules* **2021**, 26, 6937-6980.
- [61] Varma, R.S.; Kumar, D. Microwave-accelerated solvent-free synthesis of thioketones, thiolactones, thioamides, thionoesters, and thioflavonoids. *Org. Lett.* **1999**, 1, 697-700.
- [62] Jesberger, M.; Davis, T.P.; Barner, L. Applications of Lawesson's reagent in organic and organometallic syntheses. *Synthesis* **2003**, 1929-1958.
- [63] Legnani, L.; Toma, L.; Caramella, P.; Chiacchio, M.A.; Giofre, S.; Delso, I.; Tejero, T.; Merino, P. Computational mechanistic study of thionation of carbonyl compounds with Lawesson's reagent. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7733-7740.
- [64] Mardyukov, A.; Niedek, D.; Schreiner, P.S. Unravelling Lawesson's reagent: the structure of monomeric (4-methoxyphenyl)phosphine disulfide. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2715-2718.
- [65] Yde, B.; Yousif, N.M.; Pedersen, U.; Thomsen, I.; Lawesson, O. Studies on organophosphorus compounds XLVII preparation of thiated synthons of amides,

- lactams and imides by use of some new p,s-containing reagents. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2047-2052.
- [66] Brayton, D.; Jacobsen, F.E.; Cohen, S.M.; Farmer, P.J. A novel heterocyclic atom exchange reaction with Lawesson's reagent: a one-pot synthesis of dithiomaltol. *Chem. Commun.* **2006**, 2, 206-208.
- [67] Polshettiwar, V.; Nivsarkar, M.; Paradashani, D.; Kaushik, M.P. Thionation of carbonyl compounds using phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane under microwave irradiations. *J. Chem. Res.* **2004**, 474-476.
- [68] Polshettiwar, V.; Kaushik, M.P. Alumina encapsulated phosphorus pentasulfide (P₄S₁₀/Al₂O₃) mediated efficient thionation of long chain amides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2315-2317.
- [69] Cortés-Santiago, A.; Navarrete-López, A.M.; Vargas, R.; Garza, J. Dissociation energy for the P₂S₂ ring in a family of thionation reagents and the corresponding chemical reactivity of separated species: a density functional theory analysis. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, 30, 3624-3633.
- [70] Wang, Y.J.; Szantai-Kisa, D.M.; Petersson, E.J. Chemoselective modifications for the traceless ligation of thioamide-containing peptides and proteins. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6262-6270.
- [71] Aparna, E.; Lokanatha, R.; Sureshbabu, M.; Jagadish, R.L.; Gaonkar, S.L. Synthesis of thioesters and thioamides under solvothermal condition using thiourea as thionating agent. *J. Mater. Sci.* **2006**, 41, 1391-1393.
- [72] Dai, G.D.; Cui, L.B.; Song, L.; Zhao, R.Z.; Chen, J.F.; Wang, Y.B.; Chang, H.C.; Wang, X.R. Metabolism of terephthalic acid and its effects on CYP4B1 induction. *Biomed. Environ. Sci.* **2006**, 19, 8-14.
- [73] Cruz, R.M.; Boleslavská, T.; Beránek, J.; Tieger, E.; Twamley, B.; Santos-Martinez, M.J.; Dammer, O.; Tajber, L. Identification and pharmaceutical characterization of a new itraconazole terephthalic acid cocrystal. *Pharmaceutics* **2020**, 12, 741-759.
- [74] Pattabiraman, V.R.; Bode, J.W. Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **2011**, 480, 471-479.
- [75] Okada, T.; Minehira, D.; Takada, M.; Urata, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Kurashima, Y.; Kaji, S.; Ogura, T.; Chiba, S.; Esumi, H.; Toyooka, N. Synthesis of new tricyclic thiolactams as potent antitumor agent for pancreatic cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2577-2579.

- [76] Hoshi, A.; Yanai, R.; Kuretani, K. Toxicity of terephthalic acid. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 16, 1655-1660.
- [77] Ball, G.L.; McLellan, C.J.; Bhat, V.S. Toxicological review and oral risk assessment of terephthalic acid (TPA) and its esters: A category approach. *Crit. Rev. Toxicol.* **2012**, 42, 28-67.
- [78] Jedrzejowska, A.; Matussek, M.; Kozik, V.; Bąk, A.; Zadrazilova, I.; Jampilek, J. Synthesis and biological properties of chosen symmetrical amides and thioamides of terephthalic acid. *Ces. Slov. Farm.* **2015**, 64, 269-04.
- [79] De Boer, A.G.; Gaillard, P.J. Strategies to improve drug delivery across the blood-brain barrier. *Clin. Pharmacokinet.* **2007**, 46, 553-576.
- [80] Bak, A.; Kozik, V.; Smolinski, A.; Jampilek, J. In silico estimation of basic activity-relevant parameters for a set of drug absorption promoters. *SAR QSAR Environ Res.* **2017**, 28, 427-449.
- [81] Polański, J. Receptor dependent multidimensional QSAR for modeling drug - receptor interaction. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 1-115.
- [82] Rissdörfer, M.; Venugopala, K.; Venugopala, R.; Ilis, M.; Badea, F.D. Lipophilicity of Schiff bases of substituted thiazolyl bromocoumarins by chembiodraw – Perkinelmer and Alogps 2,1. *U.P.B. Sci. Bull.* **2014**, 76, 113-124.
- [83] Kujawski, J.; Popielarska, H.; Myka, A.; Drabińska, B.; Bernard, M.K. The log P parameter as a molecular descriptor in the computer - aided drug design - an overview. *CMST.* **2012**, 18, 81-88.
- [84] Dearden, J.C. Partitioning and lipophilicity in quantitative structure-activity relationships. *Environ. Health Perspect.* **1985**, 61, 203-228.
- [85] Mannhold, R.; Rekker, R.F. The hydrophobic fragmental constant approach for calculating log P in octanol/water and aliphatic hydrocarbon/water systems, *Perspect. Drug Discov. Des.* **2000**, 18, 1-18.
- [86] Strona internetowa: Molinspiration milogP, <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties.html> [data wejścia: 10.10.2022]
- [87] Strona internetowa: OSIRIS logP, www.organic-chemistry.org/prog/peo/cLogP.html [data wejścia: 10.10.2022]
- [88] Medic-Saric, M.; Mornar, T.; Badovinac-Crnjevic, T.; Jasprica, I. Experimental and calculation procedures for molecular lipophilicity: a comparative study for 3,3'-(2-methoxybenzylidene)bis(4-hydroxycoumarin). *Croat. Chem. Acta.* **2004**, 77, 367-370.

- [89] Strona internetowa: MarvinSketch logP
<https://docs.chemaxon.com/display/docs/logp-plugin.md> [data wejścia: 10.10.2022]
- [90] Strona internetowa: ChemSketch logp
<https://www.acdlabs.com/products/percepta-platform/physchem-suite/logp/> [data wejścia: 11.10.2022]
- [91] Strona internetowa: Dragon AlogP, MlogP
http://www.taletе.mi.it/help/dragon_help/index.html?introducing_dragon.html [data wejścia: 11.10.2022]
- [92] Strona internetowa: www2.chemie.uni-erlangen.de
- [93] Strona internetowa: https://openbabel.org/wiki/Main_Page
- [94] Plewczynski, D.; Lazniewski, M.; Augustyniak, R.; Ginalski, K. Can we trust docking results? Evaluation of seven commonly used programs on PDBbind database. *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 742-755.
- [95] Bak, A.; Kos, J.; Degotte, G.; Swietlicka, A.; Strharsky, T.; Pindjakova, D.; Gonec, T.; Smolinski, A.; Francotte, P.; Frederich, M.; et al. Towards arginase inhibition: Hybrid SAR protocol for property mapping of chlorinated N-arylcinnamamides. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 3611.
- [96] Pauk, K.; Zadrazilova, I.; Imramovsky, A.; Vinsova, J.; Pokorna, M.; Masarikova, M.; Cizek, A.; Jampilek, J. New derivatives of salicylamides: preparation and antimicrobial activity against various bacterial species. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6574-6581.
- [97] Jang, D.; Lee, H.Y.; Park, M.; Nam, S.R.; Hong, J-I. Nano-and microstructure fabrication by using a three-component system. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4836-4842.
- [98] Ray, S.; Hegde, R.P.; Das, A.K.; Shamala, N.; Banerjee, A. Nanostaircase formation in the solid state from self-assembling synthetic terephthalamides with a common molecular scaffold. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9603-9609.
- [99] Jędrzejowska, A. Praca magisterska pod kierunkiem Violetty Kozik, Uniwersytet Śląski w Katowicach, **2015**.
- [100] CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.37.35g (**2014**)
- [101] Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339-341.
- [102] Sheldrick, G.M. A short history of SHELX. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112-122.

Spis rysunków

Rysunek 1. Wzór ogólny aminokwasu.	14
Rysunek 2. Wzór L-selenocysteiny i L-pyrolizyny.	16
Rysunek 3. Budowa L-ornityny, L-cytruliny, L-homocysteiny, tauryny i β -alaniny. ...	16
Rysunek 4. Enancjomery R i S wybranego aminokwasu.	18
Rysunek 5. Amfoteryczny charakter jonu obojnego.	20
Rysunek 6. Przykładowe aminokwasy: glicyna, DL-walina, DL-tryptofan.	22
Rysunek 7. Struktura proliny.	23
Rysunek 8. Liczba doniesień naukowych zawierających nazwę wybranego aminokwasu w funkcji czasu.	30
Rysunek 9. Struktury rezonansowe amidów.	31
Rysunek 10. Wzory strukturalne wybranych leków zawierających wiązanie amidowe.	33
Rysunek 11. Wzór etionamidu oraz karbimazolu.	35
Rysunek 12. Odczynnik Lawessona oraz jego wzór strukturalny.	38
Rysunek 13. Przykładowe klasy związków siarkoorganicznych otrzymanych przy użyciu odczynnika Lawessona [56].	42
Rysunek 14. Izomery kwasu ftalowego.	46
Rysunek 15. Podział związków na podstawie współczynnika podziału P [1,80].	48
Rysunek 16. Reguła Lipinskiego (Ro5).	49
Rysunek 17. Sposób wyznaczania współczynnika R_F	52
Rysunek 18. Wzór ogólny wybranych tioamidów kwasu tereftalowego.	58
Rysunek 19. Rzutowanie cząsteczek 4a-4e , 5a-5e na płaszczyznę wyznaczoną przez czynniki główne PC1 vs. PC2 z oznaczeniem naruszeń reguły Ro5.	91
Rysunek 20. Dendrogram podobieństwa cząsteczek 4a-4e , 5a-5e wraz z barwną mapą eksperymentalnych wartości lipofilowości R_{mo} i logk.	92
Rysunek 21. Macierz współczynników korelacji dla danych empirycznych i teoretycznych.	93
Rysunek 22. Struktura diamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodictowego.	99
Rysunek 23. Struktura ditioamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego estru metylowego (DL)-waliny.	100
Rysunek 24. Liczba publikacji wraz z liczbą cytowań w latach 2018-2023.	118

Spis schematów

Schemat 1. Określanie konfiguracji aminokwasu według reguły CIP.	17
Schemat 2. Przeniesienie protonu z grupy karboksylowej do aminowej.....	20
Schemat 3. Jonizacja histydyny w roztworze płynu fizjologicznego.	25
Schemat 4. Schemat tworzenia się cystyny.	29
Schemat 5. Wybrane metody otrzymywania amidów [21].....	32
Schemat 6. Tionowanie amidów przy użyciu siarki elementarnej.	36
Schemat 7. Wzór przestrzenny P_4S_{10} i mechanizm dysocjacji do formy monomerycznej P_2S_5	37
Schemat 8. Mechanizm tionowania amidów przy pomocy P_4S_{10}	37
Schemat 9. Odczynnik Lawessona i jego formy monomeryczne.	38
Schemat 10. Równowaga dimerycznej i monomerycznej formy $R-P_2S_4-R$	39
Schemat 11. Mechanizm tiokarbonylacji amidu odczynnikiem Lawessona.	40
Schemat 12. Przekształcenie amidów do tioamidów przy użyciu P_4S_{10}/Al_2O_3	43
Schemat 13. Budowa kokryształu ITR – TPA [73].	47
Schemat 14. Formy związków w układzie n - oktanol/woda.	50
Schemat 15. Cechy chromatografii RP-TLC.	53
Schemat 16. Schemat syntezy szeregu pochodnych kwasu tereftalowego metodą I i II	59

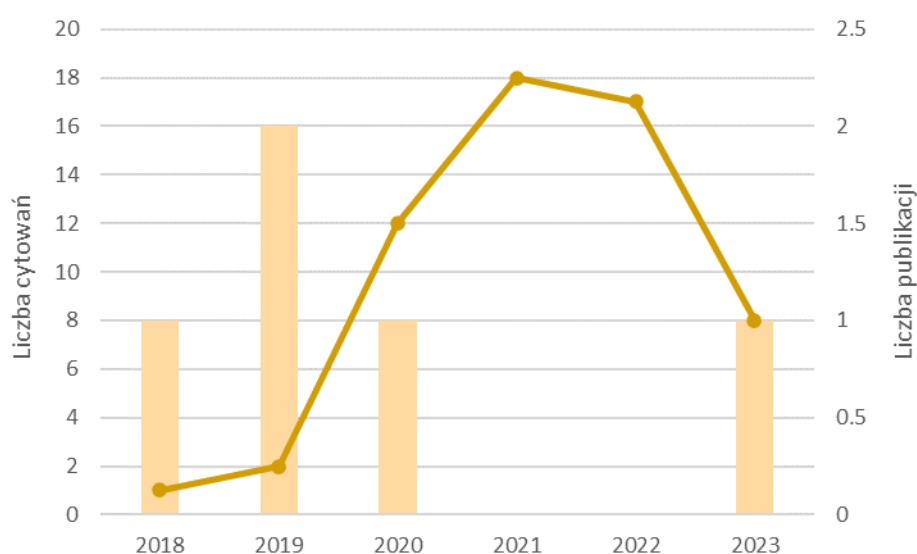
Spis tabel

Tabela 1. Aminokwasy endogenne i egzogenne wraz z ich kodami.	15
Tabela 2. Podział aminokwasów białkowych.	26
Tabela 3. Odczynniki tionujące i ich zastosowania.	44
Tabela 4. Programy służące do szacowania wartości lipofilowości.	55
Tabela 5. Otrzymane chlorowodorki estrów metylowych i etylowych wybranych aminokwasów i kwasu iminodiotowego.....	64
Tabela 6. Wydajność produktów pośrednich (2) i (4) i produktów (5) otrzymanych dwiema metodami syntezy dla pochodnych metylowych kwasu tereftalowego.....	83
Tabela 7. Wydajność produktów pośrednich (2) i (4) i produktów (5) otrzymanych dwiema metodami syntezy dla pochodnych etylowych kwasu tereftalowego.....	83
Tabela 8. Kody SMILES dla metylowych pochodnych kwasu tereftalowego.	84
Tabela 9. Kody SMILES dla etylowych pochodnych kwasu tereftalowego.	85
Tabela 10. Obliczone wartości clogP dla pochodnych metylowych.	86
Tabela 11. Obliczone wartości clogP dla pochodnych etylowych.	87
Tabela 12. Wartości R_{M0} i parametry regresji liniowej dla metylowych pochodnych kwasu tereftalowego.	88
Tabela 13. Wartości R_{M0} i parametry regresji liniowej dla etylowych pochodnych kwasu tereftalowego.	89

Tabela 14. Aktywność przeciwgrzybicza wybranych pochodnych wobec grzybów z gatunku <i>Candida</i>	94
Tabela 15. Aktywność przeciwbakteryjna wybranych pochodnych wobec bakterii gram ujemnych i gram dodatnich.	95
Tabela 16. Aktywność przeciwptątkowa wybranych pochodnych wobec bakterii z gatunku <i>Mycobacterium</i>	95
Tabela 17. Dane krystalograficzne i parametry pomiaru dla uzyskanych struktur.....	97
Tabela 18. Długości wiązań i kąty [$\text{\AA}$, $^{\circ}$] dla diamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego.	99
Tabela 19. Wiązania wodorowe występujące w diamidzie kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego kwasu iminodioctowego.....	100
Tabela 20. Długości wiązań i kąty [$\text{\AA}$, $^{\circ}$] dla ditioamidu kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny.	100
Tabela 21. Wiązania wodorowe występujące w ditioamidzie kwasu tereftalowego z motywem estru metylowego LD-waliny.	101

Dane bibliometryczne

W ramach podjętych badań opublikowanych zostało **pięć** artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym posiadających łączny współczynnik wpływu IF = **24,98** (w punktacji MEiN = **590**) oraz **dwie** prace, które ukazały się w periodykach bez współczynnika oddziaływania, a prezentowane były na międzynarodowych konferencjach branżowych. Sumaryczna liczba cytowań według bazy *Scopus* wynosi 52, zaś indeks Hirscha $h = 4$. Do dorobku naukowego zalicza się również popularyzacja uzyskanych wyników w formie prezentacji ustnych (**cztery** wystąpienia, z których **dwa** prezentowane osobiście) oraz posterowych (**osiem** plakatów, gdzie jestem głównym autorem) przedstawianych podczas konferencji krajowych oraz międzynarodowych. Jestem również współautorem **czternastu** plakatów konferencyjnych. Wynikiem badań jest również zgłoszenie patentowe pt. „Symetryczne tioamidy kwasu tereftalowego oraz sposoby ich otrzymywania” o numerze [WIPO ST 10/C PL444310].



Rysunek 24. Liczba publikacji wraz z liczbą cytowań w latach 2018-2023.

Publikacje w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (Impact Factor; IF)

1. Andrzej Bak, Violetta Kozik, Paulina Dybal, Sławomir Kus, **Aleksandra Swietlicka**, Josef Jampilek. Sulfolane: Magic Extractor or Bad Actor? Pilot-Scale Study on Solvent Corrosion Potential. *Sustainability* **2018**, 10(10), 3677, IF = 3,889; MEiN = 70

2. Andrzej Bak, Violetta Kozik, Dariusz Kozakiewicz, Kamila Gajcy, Daniel Jan Strub, **Aleksandra Swietlicka**, Sarka Stepankova, Ales Imramovsky, Jaroslaw Polanski, Adam Smoliński, Josef Jampilek. Novel Benzene-Based Carbamates for AChE/BChE Inhibition: Synthesis and Ligand/Structure-Oriented SAR Study. *International Journal of Molecular Science*, **2019**, 20(7), 1524, IF = 6,208; MEiN = 140.
3. Andrzej Bak, Bozena Losiewicz, Violetta Kozik, Julian Kubisztal, Paulina Dybal, **Aleksandra Swietlicka**, Krzysztof Barbusinski, Slawomir Kus, Natalia Howaniec, Josef Jampilek. Real-Time Corrosion Monitoring of AISI 1010 Carbon Steel with Metal Surface Mapping in Sulfolane. *Materials*, **2019**, 12(19), 3276, IF = 3,748; MEiN = 140.
4. Jiri Kos, Andrzej Bak, Violetta Kozik, Timotej Jankech, Tomas Strharsky, **Aleksandra Swietlicka**, Hana Michnova, Jan Hosek, Adam Smolinski, Michal Oravec, Ferdinand Devinsky, Milan Hutta, Josef Jampilek. Biological Activities and ADMET-Related Properties of Novel Set of Cinnamanilides, *Molecules*, **2020**, 25(18), 4121, IF = 4,927; MEiN = 100.
5. Andrzej Bak, Jiri Kos, Gilles Degotte, **Aleksandra Swietlicka**, Tomas Strharsky, Dominika Pindjakova, Tomas Gonec, Adam Smolinski, Pierre Francotte, Michel Frederich, Violetta Kozik, Josef Jampilek. Towards Arginase Inhibition: Hybrid SAR Protocol for Property Mapping of Chlorinated N-arylcinnamamides. *International Journal of Molecular Science*, **2023**, 24, 3611, IF = 6,208; MEiN = 140.

Publikacje w czasopismach, które nie posiadają współczynnika wpływu (impact factor; IF):

1. **Aleksandra Świetlicka**, Agnieszka Środa, Violetta Kozik, Andrzej Bąk, Krzysztof Barbusiński, Natalia Howaniec, Adam Smoliński. Electrochemical Corrosion Monitoring in Low Conductive Fluid: Pilot-Scale Study on Sulfolane Corrosion Potential. *Proceedings*, **2019**, 16(1), 5.

2. Andrzej Bąk, Violetta Kozik, **Aleksandra Świetlicka**, Agnieszka Środa, Krzysztof Barbusiński, Natalia Howaniec, Adam Smoliński. Electrochemical Corrosion Monitoring In Low Conductive Fluid: Pilot-Scale Study On Sulfolane Corrosion Potential. Series Of Monographs, Innovations-Sustainability-Modernity-Openness, *Water*, **2019**, 38.

W recenzji publikacja naukowa:

1. Bak, A.; Kozik, V.; **Świetlicka, A.**; Baran, W.; Smolinski, A.; Zieba, A. Toward therapeutic thioamides: Microwave-aided synthesis of terephthalic acid derivatives. *Molecules* **2023**. IF = 4,927; MEiN = 100.

Zgłoszenie patentowe z dnia 04.04.2023 o numerze [WIPO ST 10/C PL444310]:

1. Kozik, V.; Bąk, A.; Zięba, A.; **Świetlicka, A.**; Paździor, M.; Hadryś, A.; Jędrzejowska, A. „Symetryczne tioamidy kwasu tereftalowego oraz sposoby ich otrzymywania”.

Wystąpienia ustne prezentowane osobiście:

1. **Świetlicka A.**, Bąk A., Kozik V., Paździor M. „Badanie profilu lipofilowości związków biologicznie aktywnych” VII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice, 2020.
2. **Świetlicka A.**, Bąk A., Paździor M., Hadryś A., Barbusiński K., Kasperczyk D., Kozik V. „Biodegradation of Volatile Organic Compounds (VOC) using the Compact Trickle Bed Bioreactor (CTBB)”. 3rd International Conference „Bioreactors in struggle for pure air”, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2021.

Współautor wystąpień ustnych:

1. Środa A., **Świetlicka A.**, Kozik V., Bąk A., Barbusiński K., Winiarska K. „Oznaczanie stężeń leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych w próbkach wody metodą HPLC – badania wstępne” VII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice, 2020.
2. Paździor M., Sochanik A., Jazowiecka-Rakus J., **Świetlicka A.**, Hadryś A., Kozik V. „Egzosomy z WP760 w badaniach nad terapią czerniaka złośliwego” VIII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice, 2021.

Plakaty na konferencjach międzynarodowych:

1. **Świetlicka A.**, Bąk A., Kozik V., Środa A., Barbusiński K., Howaniec N., Smoliński A. „Electrochemical corrosion monitoring in low conductive fluid: Pilot-scale study on sulfolane corrosion potential”. VIII International Scientific Conference „Environmental Engineering Through A Young Eye”, Białystok, 2019.
2. **Świetlicka A.**, Jarzembek K., Dybał P., Kozik V., Jampilek J., Bąk A. “In silico estimation of structure-activity relationships for novel benzene-based carbamates for AChE/BChE inhibition”. The 42nd Symposium Chromatographic Methods of Investigating the Organic Compounds, Szczyrk, 2019.
3. **Świetlicka A.**, Paździor M., Bąk A., Sochanik A., Hadryś A., Jazowiecka-Rakus J., Kozik V. „Amides and thioamides as prospect drug molecules”. XXVth Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 2021.
4. **Świetlicka A.**, Bąk A., Paździor M., Hadryś A., Barbusiński K., Kasperczyk D., Kozik V. „Electrochemical corrosion monitoring in low conductive fluid: Pilot-scale study on sulfolane corrosion potential”. 3rd International Conference „Bioreactors in struggle for pure air”, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2021.
5. **Świetlicka A.**, Bąk A., Paździor M., Hadryś A., Barbusiński K., Kasperczyk D., Kozik V. „Biodegradation of Volatile Organic Compounds (VOC) using the Compact Trickle Bed Bioreactor (CTBB)”. 3rd International Conference „Bioreactors in struggle for pure air”, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2021.
6. **Świetlicka A.**, Paździor M., Hadryś A., Kozik V., Bąk A. „Diamides and dithioamides as compounds with potential bioactivity”. Chemistry Towards Biology 10, Bratysława, Słowacja, 2022.
7. **Świetlicka A.**, Paździor M., Hadryś A., Bąk A., Kozik V. “Real-Time Corrosion Monitoring of AISI 1010 Carbon Steel with Metal Surface Mapping in Sulfolane”. „IV Międzynarodowa Konferencja - Bioreaktory w walce o czyste powietrze” Innowacje w służbie ochrony powietrza, Grzybów, 2022.

8. **Świetlicka A.**, Paździor M., Hadryś A., Kozik V., Bąk A. „Amides and thioamides as prospect drug molecules”. „IV Międzynarodowa Konferencja - Bioreaktory w walce o czyste powietrze”. Innowacje w służbie ochrony powietrza, Grzybów, 2022.

Plakaty na konferencjach krajowych:

1. **Świetlicka A.**, Kozłowska J., Bożek D., Małecki P., Osoba M., Dybał P., Kozik V., Bąk A., Kuś S. „Profil korozyjny stali AISI304L w wybranym rozpuszczalniku aprotonowym”. XII Seminarium Naukowe "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2018.
2. **Świetlicka A.**, Kozik V., Bąk A., Kravest M., Środa A. „Profil lipofilowości chlorowodorków wybranych aminokwasów”. XIII Seminarium Naukowe "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2019.

Współautor plakatów prezentowanych na konferencjach krajowych oraz międzynarodowych:

1. Kozik V., Bąk A., Jarzembek K., Dybał P., Pentak D., Hachuła B., Rojkiewicz M., **Świetlicka A.**, Bożek D., Kozłowska J., Kuś P. “Lipophilicity of selected terephthalamides”. The 40th Symposium Chromatographic Methods of Investigating the Organic Compounds, Szczyrk, 2017.
2. Bak A., Kozik V., **Świetlicka A.**, Środa A., Kolesinska B., Sochanik A. „Towards Intelligent Drug Design System: Application of Artificial Dipeptide Receptor Library in QSAR-Oriented Studies”. Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 2018.
3. Kozik V., Bąk A., Hachuła B., Małecki P., Osoba M., Bożek D., **Świetlicka A.**, Kozłowska J., Rojkiewicz M., Kuś P., Priebe W., Jazowiecka – Rakus J., Sochanik A. „Pochodne tlenu grafenu jako potencjalne nośniki leków”. II Seminarium Ogólnookademyckie „Metody fizykochemiczne w badaniach naukowych” Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Sosnowiec, 2018.

4. Bąk A., **Świetlicka A.**, Kozik V., Pyplacz O., Wieczorek K., Pizova H., Jampilek J., Sochanik A. „SAR-mediated Similarity Assessment of the Property Profile for New, Silicon-Based AChE/BChE Inhibitors”. Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 2019.
5. Kozik V., Bąk A., **Świetlicka A.**, Pribe W., Jazowiecka – Rakus J., Sochanik A. „Multifunkcyjne nośniki leków - badania wstępne”. III Seminarium Ogólnoakademickie „Metody fizykochemiczne w badaniach naukowych” Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Sosnowiec, 2019.
6. Kozik V., Bąk A., **Świetlicka A.**, Środa A., Jampilek J., Pribe W., Jazowiecka-Rakus J., Sochanik A. „Potential Anticancer Drug Nanocarriers”. 6th Nanomaterials and Nanotechnology Meeting, Ostrava, Czechy, 2019.
7. Środa A., **Świetlicka A.**, Kozik V., Bąk A., Barbusiński K. „Metody usuwania niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze środowiska wodnego”. XIII Seminarium Naukowe "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2019.
8. Środa A., **Świetlicka A.**, Kozik V., Bąk A., Barbusiński K., Winiarska K., Wójcik M. „Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in water samples by LC-MS/MS”. Analytical Chemistry Virtual Event, LabRoots Corporation, Yorba Linda, CA, USA, 2019.
9. Paździor M., Kozik V., **Świetlicka A.**, Bąk A., Środa A., Hadryś A., Jazowiecka-Rakus J., Sochanik A. „Cytotoxicity of various drug-modified exosome carriers on melanoma cell cultures”. 24th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 2020.
10. Paździor M., Sochanik A., **Świetlicka A.**, Bąk A., Hadryś A., Jazowiecka-Rakus J., Kozik V. „Novel therapy against lung cancer a disease with many links to environmental pollution”. 3rd International Conference „Bioreactors in struggle for pure air”, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2021.

11. Paździor M., **Świetlicka A.**, Hadryś A., Bąk A., Kozik V. „Graphene Oxide derivatives as potential drug nanocarriers”. Chemistry towards Biology 10, Bratysława, Słowacja, 2022.
12. Paździor M., **Świetlicka A.**, Hadryś A., Bąk A., Kozik V. “Derivatives of Graphene Oxide as potential drug nanocarriers”. „IV Międzynarodowa Konferencja - Bioreaktory w walce o czyste powietrze” Innowacje w służbie ochrony powietrza, Grzybów, 2022.
13. Paździor M., **Świetlicka A.**, Bąk A., Hadryś A., Sochanik A., Kozik V. „Novel therapeutic strategy against malignant melanoma”. „IV Międzynarodowa Konferencja - Bioreaktory w walce o czyste powietrze” Innowacje w służbie ochrony powietrza, Grzybów, 2022.
14. Hadryś A., Paździor M., **Świetlicka A.**, Bąk A., Kozik V. „New derivatives of cytidine with non-steroidal anti-inflammatory drugs for pancreatic cancer treatment”. „IV Międzynarodowa Konferencja - Bioreaktory w walce o czyste powietrze” Innowacje w służbie ochrony powietrza, Grzybów, 2022.

Członek komitetu organizacyjnego konferencji naukowych:

1. 3rd International Conference „Bioreactors in struggle for pure air”, Uniwersytet Śląski, Katowice, 2021.
2. „Szybkie testy jakości paliw” w ramach projektu pt. „Opracowanie serii nowatorskich testów kontroli jakości paliw płynnych (benzyna, olej napędowy)”, firma i-Petrol, Katowice, 2021.

Uczestnictwo pozostałych w konferencjach naukowych:

1. Cellular Therapies - Interdisciplinary Approach, Warszawa, 2022.

Odbyte staże zagraniczne:

1. 02-16.07.2018 Dwutygodniowy staż zagraniczny w Bratysławie na Wydziale Farmacji Uniwersytetu Komeńskiego.
2. 16.09-23.09.2019 Tygodniowy staż zagraniczny w Salamance na Wydziale Farmacji, Uniwersytetu w Salamance.

3. 20.08-18.09.2022 Miesięczny staż zagraniczny w Bratysławie na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Komeńskiego.

Certyfikaty:

1. Statistica - kurs podstawowy, 2019.
2. Szkolenie on-line pt.: „Audyt wewnętrzny w laboratorium według PN-EN ISO/IEC 17025:2018-02 i PN-EN ISO 19011:2018-08”, 2022.

Nagrody:

1. 2020 Laureatka XII edycji Konkursu Wyróżnień Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Śląskiego, 2020.

Popularyzacja nauki:

1. III Śląski Festiwal Nauki, Katowice, 2019.
2. Udział w Wirtualnym Święcie Liczby Pi, Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2020.
3. Wirtualne Dni Otwarte Uniwersytetu Śląskiego na Wydziale Nauk Ścisłych i Technicznych, 2020.
4. Pomoc w organizowaniu i przygotowaniu warsztatów chemicznych dla uczniów szkół podstawowych w projekcie: „Kreatywny Odkrywca”, Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2019-2020.
5. Koncert charytatywny „Miasto Nauki Ukrainie”- organizacja oraz informacja podczas wydarzenia, Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2022.
6. Pokazy chemiczne dla młodzieży szkolnej, Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2022.
7. Rodzinny Piknik Naukowy, Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2022.



Kancelaria Ogólna

Warszawa, 2023-04-04

Nasz znak: POTWIERDZENIE/348531/P.444310

Wasz znak: UŚ661

POTWIERDZENIE

Urząd Patentowy RP stwierdza, że dnia 2023-04-04 przyjęto w formie elektronicznej wniosek o udzielenie patentu na wynalazek:

Symetryczne tioamidy kwasu tereftalowego oraz sposoby ich otrzymywania

Zgłoszenie oznaczono numerem: **P.444310**

[WIPO ST 10/C PL444310]

Zgłaszający: **Uniwersytet Śląski w Katowicach, Katowice, Polska**
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Dokument wystawiony automatycznie przez system teleinformatyczny UPRP.

Pouczenie:

1. Strony oraz ich przedstawiciele i pełnomocnicy mają obowiązek zawiadomić Urząd o każdej zmianie swojego adresu. W razie zaniedbania tego obowiązku doręczenie pisma pod dotychczasowym adresem ma skutek prawny (art. 41 kpa).
2. O zgłoszeniu wynalazku Urząd Patentowy dokonuje ogłoszenia niezwłocznie po upływie 18 miesięcy od daty pierwszeństwa do uzyskania patentu. Zgłaszający może w okresie 12 miesięcy od daty pierwszeństwa złożyć wniosek o dokonanie ogłoszenia w terminie wcześniejszym (art. 43 ustawy z dnia 30 czerwca 2000r. Prawo własności przemysłowej (Dz. U. z 2021 r. poz. 324)).
3. W korespondencji należy powoływać się na nr P.444310.

Klauzula informacyjna:

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i 2 Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (dalej RODO) Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej informuje, że:

1. Administratorem Pani/Pana danych osobowych jest Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej z siedzibą w Warszawie, adres: al. Niepodległości 188/192, 00-950 Warszawa, skrytka pocztowa 203;
2. Inspektor Ochrony Danych, dane kontaktowe: adres: al. Niepodległości 188/192, 00-950 Warszawa, tel. bezpośredni (022) 579 00 25, fax (022) 579 00 01, e-mail: iod@uprp.pl;

3. Pani/Pana dane osobowe przetwarzane będą w celu realizowania zadań Urzędu Patentowego RP określonych przepisami ustawy z dnia 30 czerwca 2000 r. Prawo własności przemysłowej;
4. Podstawą prawną przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest ustawa z dnia 30 czerwca 2000 r. Prawo własności przemysłowej, rozporządzenia wykonawcze do ww. ustawy, umowy międzynarodowe oraz art. 6 ust. 1 lit. c RODO;
5. Pani/Pana dane osobowe mogą być przekazywane do podmiotów publicznych na zasadach obowiązujących w przepisach prawa oraz organizacjom międzynarodowym i organom unijnym, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa i umowami międzynarodowymi, po upływie terminów zastrzeżonych dla nieujawniania informacji o zgłoszeniu;
6. Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez okres zgodny z zasadami archiwizacji dokumentów w Urzędzie Patentowym RP;
7. Posiada Pani/Pan prawo żądania dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo ich sprostowania oraz prawo do ograniczenia ich przetwarzania;
8. Przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego właściwego w zakresie ochrony danych osobowych gdy uzna Pani/Pan, że przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych narusza przepisy RODO;
9. Podanie przez Panią/Pana danych osobowych jest wymogiem ustawowym niezbędnym do dalszego procedowania przez Urząd Patentowy RP.

UWAGA NA OSZUSTÓW!

**Przed dokonaniem jakiegokolwiek opłaty do Urzędu Patentowego RP,
sprawdź czy numer rachunku zgadza się z numerem konta Urzędu:**

NBP O/O Warszawa: 93 1010 1010 0025 8322 3100 0000

Urząd Patentowy RP posiada tylko jeden numer rachunku i pobiera opłaty wyłącznie w złotych!

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości prosimy o kontakt z Centrum Informacji w Urzędzie Patentowym RP pod nr tel.: 22 579 05 55. Aktualne ostrzeżenia o próbach wyłudzeń publikowane są na stronach Urzędu Patentowego RP (uprp.gov.pl) oraz w komunikatach FinCERT.pl - Bankowego Centrum Cyberbezpieczeństwa Związku Banków Polskich (zbp.pl).



W celu weryfikacji autentyczności korespondencji zeskanuj podany kod QR lub przejdź na stronę weryfikacji korespondencji Urzędu Patentowego RP dostępnej pod adresem <https://pue.uprp.gov.pl/public/stamp/verify> i przepis� kod stempla.

Kod stempla: e0e-e0a5-ab5



UNIwersytet Śląski w Katowicach

R E K T O R

Katowice, 24 września 2020 roku

Szanowna Pani

Aleksandra Świetlicka

doktorantka na Wydziale Nauk Ścisłych
i Technicznych UŚ

LIST GRATULACYJNY

Jest mi niezmiernie miło pogratulować Pani znalezienia się w gronie laureatów XII edycji *Wyróżnień Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Śląskiego*. Wyróżnienie otrzymuje Pani za **osiągnięcia sportowe i naukowe oraz popularyzację nauki**.

Od 2015 roku należy Pani do sekcji judo Akademickiego Związku Sportowego UŚ. Na Akademickich Mistrzostwach Polski w Judo w 2018 roku zajęła Pani I miejsce w kategorii drużynowej kobiet wśród uniwersytetów, II miejsce w kategorii drużynowej kobiet wśród wszystkich uczelni, III miejsce wśród uniwersytetów w kategorii do 57 kg, natomiast rok później zdobyła Pani II miejsce w kategorii drużynowej wśród uniwersytetów. Z kolei podczas Akademickich Mistrzostw Śląska w Judo (2018) zajęła Pani I miejsce w kategorii do 57 kg i I miejsce w kategorii drużynowej kobiet, a rok później II miejsce w kategorii do 57 kg i I miejsce w kategorii drużynowej kobiet. W swoim dorobku naukowym posiada Pani pięć publikacji naukowych oraz wystąpienia na konferencjach naukowych. Aktywnie włącza się Pani również w popularyzację nauki, m.in. prowadząc warsztaty dla dzieci i współorganizując konkurs chemiczny dla uczniów „Od alchemika do milionera” w ramach Święta Liczby Pi (2019).

Godne szacunku jest, iż Pani aktywność przekłada się nie tylko na sukces indywidualny, lecz ma ważny szerszy wymiar. Gratulując talentów, bogatych zainteresowań, energii, determinacji, wytrwałości i licznych dokonań, życzę Pani wielu dalszych sukcesów we wszelkich podejmowanych działaniach.

Z wyrazami szacunku



prof. dr hab. Ryszard Koziółek
Rektor Uniwersytetu Śląskiego