



Dr Grażyna Barbara Bartkowiak

**Analiza strukturalna modyfikowanych związków
biologicznie czynnych z wykorzystaniem spektrometrii
mas**

Załącznik 2a

Autoreferat do wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Wydział Chemii UAM

Poznań, kwiecień 2016

Autoreferat

I. Informacje o autorze

1. Imię i Nazwisko: **Grażyna Barbara Bartkowiak**

Dane kontaktowe:

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
Wydział Chemii
Zakład Chemii Supramolekularnej
Ul. Umultowska 89 B,
61-614 Poznań
e-mail: gbartkow@amu.edu.pl

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1999 – dyplom doktora nauk chemicznych

Praca doktorska pt. „Synteza i właściwości fizykochemiczne potencjalnie biologicznie czynnych modyfikowanych zasad pirymidynowych”, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań

Promotor: Prof. dr hab. Elżbieta Wyrzykiewicz

Uzyskany stopień: doktor nauk chemicznych w zakresie chemii, specjalność: chemia organiczna

1979 – dyplom magistra inżyniera chemika w zakresie chemii, specjalność: chemia i technologia organiczna,

Praca magisterska pt. „Badanie koncepcji chemicznej i technologicznej otrzymywania 2-hydroksy-5-nonylobenzofenonu”, Politechnika Poznańska Poznań 1979, Wydział Chemiczny (obecnie: Wydział Technologii Chemicznej)

Promotor: Prof. dr hab. Jan Szymanowski,

Uzyskany tytuł zawodowy: mgr inż. chemik

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych i przebiegu pracy zawodowej.

1 XII 1999 – aktualnie

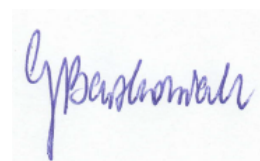
adiunkt, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

1 X 2006 – aktualnie– adiunkt w Zakładzie Chemii Supramolekularnej Wydziału Chemii UAM (Kierownik: Prof. dr hab. Grzegorz Schroeder);

II 2013 – X 2015 specjalista naukowo-techniczny, Centrum NanoBioMedyczne, UAM, w niepełnym wymiarze (1/2 etatu)

1 XII 1999 – 30 IX 2006 - adiunkt w Zakładzie Spektrometrii Masowej Związków Organicznych Wydziału Chemii UAM (aż do rozwiązania Zakładu; kierownik: Prof. dr hab. Elżbieta Wyrzykiewicz);

W tym: **VIII – XI 2004, I 2005 – VI 2006** – przerwa w pracy zawodowej, spowodowana zwolnieniem lekarskim, związanym z chorobą, a następnie urlopem zdrowotnym;



- 1 X 1991 -30 XI 1999** asystent w Zakładzie Spektrometrii Masowej Związków Organicznych;
VI 1989 – 30 IX 1991 pracownik inżynierjno-techniczny (specjalista) w Zakładzie Spektrometrii Masowej Związków Organicznych;
V 1982 – VI 1989 przerwa w pracy zawodowej, spowodowana zwolnieniem lekarskim w okresie ciąży, urlopami macierzyńskimi i wychowawczymi;
I I 1980 – V 1982 – asystent w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych, Wydział Chemii UAM.
18 VI 1979-31 XII 1979 – pracownik inżynierjno-techniczny (chemik)w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych (Kierownik: prof. dr hab. Michał Kiełczewski), Wydział Chemii UAM.

4. Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna pt. „**Analiza strukturalna modyfikowanych związków biologicznie czynnych z wykorzystaniem spektrometrii mas**” obejmuje 9 publikacji związanych tematycznie (**H1-H9**), zawierających wyniki i interpretację wybranych, prowadzonych przeze mnie prac eksperymentalnych.

4.1. Wykaz tematycznie związanych artykułów naukowych stanowiących podstawę postępowania:

Nr	Publikacja	IF*	Punkty MNiSW	Udział własny
H1	Grażyna Bartkowiak* , 2005; Electron ionization induced mass spectral study of 2-alkylthio- and 4-alkylthio-5-bromouracils, <i>Rapid Comm. Mass Spectrom.</i> 19, 1207-1212. Mój wkład w powstanie tej pracy jest całkowity (100%).	3.087	30	100%
H2	Grażyna Bartkowiak* , 2008; Differentiation of 2-alkylthioorotic acids, methyl and ethyl 2-alkylthioorotates and hydrazides of 2-alkylthioorotic acids by using electron ionization mass spectra, <i>Eur. J. Mass Spectrom.</i> 14, 27-35. Mój wkład w powstanie tej pracy jest całkowity (100%).	1.167	20	100%
H3	Grażyna Bartkowiak* , Elżbieta Wyrzykiewicz, Grzegorz Schroeder; 2010; Electron ionization-induced mass spectral study of 5-methylene-carboxy (and 5-methylenealkoxy)-2-thiouracils and their derivatives; <i>Eur. J. Mass Spectrom.</i> 16, 187-198. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu części związków badanych, opracowaniu i interpretacji wyników pomiarów EIMS, napisaniu większości manuskryptu, opracowaniu tabel i schematów, doborze literatury cytowanej, złożeniu pracy do druku, korespondencji z edytorem, odpowiedziach na uwagi recenzentów. (Swój udział szacuję na 80%)	1.103	20	80%
H4	Grażyna Bartkowiak* , Elżbieta Wyrzykiewicz, Grzegorz Schroeder; 2012; Mass spectrometry of thio analogues of pyrimidine bases: 5-bromo-2,4-di-o-(m- and p-) chloro- (bromo)-benzylthiouracils and 6-methyluracils; <i>Int. J. Spectrosc.</i> Vol. 2012, Article ID 847676, pages 8. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu badanych związków, opracowaniu i interpretacji wyników pomiarów EIMS, napisaniu całego manuskryptu, opracowaniu tabel i schematów, doborze literatury cytowanej, złożeniu pracy do druku, korespondencji z edytorem oraz odpowiedziach na uwagi recenzentów. (Swój udział szacuję na 85%).	0 czasopismo indeksowane przez Web of Science od 2015 roku	7	85%

H5	Grażyna Bartkowiak* , Grzegorz Schroeder; 2012 Electrospray ionization mass spectrometry of lanthanide(III) complexes with 2,6-diacetylpyridine bis-4-N-ethylthiosemicarbazone; <i>Inorg. Chem. Commun.</i> 20, 54-59. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy i postawieniu hipotezy, opracowaniu i interpretacji wyników pomiarów ESI MS, napisaniu całości manuskryptu, opracowaniu tabel i schematów, doborze literatury cytowanej, złożeniu pracy do druku, korespondencji z edytorem i recenzentami. (Swoj udział szacuję na 90%)	2.016	25	90%
H6	Marek Smoluch*, Grażyna Bartkowiak , Edward Reszke, Wojciech Lechowicz, Jerzy Silberring, Grzegorz Schroeder; 2014; FAPA mass spectrometry of hydroxychalcones. Comparative studies with classical methods of ionization. <i>Curr. Issues Pharm. Med. Sci.</i> 27(1), 27-31. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na oczyszczeniu badanych związków, opracowaniu i interpretacji wyników pomiarów GC-EIMS i MALDI MS, opracowaniu tabel i schematów na podstawie tych wyników, opracowaniu i interpretacji schematów fragmentacji EI i MALDI. (Swoj udział szacuję na 35%)	0 Czasopismo indeksowane przez Scopus	7	35%
H7	Grażyna Bartkowiak* , Łukasz Popenda, Stefan Jurga, Grzegorz Schroeder; 2015; Synthesis, NMR and mass spectrometric study of ammonioacetohydrazone of formyl-phenylboronic acids, novel ionic prospective sugar receptors; <i>New Journal of Chemistry</i> ; 39(6), 4695-4707. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu wszystkich badanych związków, zaplanowaniu badań i wyborze stosowanych metod pomiarowych i obliczeniowych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, napisaniu całego manuskryptu, złożeniu pracy do druku, korespondencji z edytorem i recenzentami. Swoj udział szacuję na 75% .	3.086	30	75%
H8	Joanna Kurek, Zdzisława Nowakowska, Grażyna Bartkowiak ; 2015; Mass spectrometric study of colchicine and its synthetic derivatives 10-alkylthiocolchicines; <i>Acta Chim. Slov.</i> 62(3), 605-616. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu badań i wyborze stosowanych metod pomiarowych, analizie i interpretacji wyników uzyskanych z pomiarów MALDI MS, przedstawieniu w formie graficznej i tabelarycznej tych wyników, napisaniu części manuskryptu i doborze części literatury cytowanej. Swoj udział szacuję na 40% .	0.686	20	40%
H9	Grażyna Bartkowiak* , Katarzyna Gawron, Stefan Jurga, Grzegorz Schroeder; 2015; Mass spectrometry of lanthanide(III) complexes with 2,6-diformylpyridine bis(4-pyridylcarbohydrazone) and its unusual methylation observed in matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectra; <i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i> 29(18), 1696-1702. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu badań i wyborze stosowanych metod pomiarowych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, napisaniu manuskryptu, złożeniu pracy do druku, korespondencji z edytorem i recenzentami. Swoj udział szacuję na 70% .	2.253	25	70%

*- Impact factor w roku opublikowania; dla prac z 2015 roku przyjęto IF z 2014

Praca obejmuje 2 publikacje monoautorskie; w 7 publikacjach z H1-H9 jestem pierwszym autorem i jednocześnie autorem do korespondencji, w jednej ostatnim autorem, a w jednej drugim autorem. Mój **średni udział procentowy** w wymienionych pracach szacuję na **75%**.

4.2. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników zawartych w w/w pracach

W obecnych czasach mamy do czynienia z niezwykle szybkim postępem i rozwojem w dziedzinie medycyny, wprowadzaniem nowych, skuteczniejszych metod diagnozowania i terapii, znieczulania, dezynfekcji i antyseptyki. Jednakże ciągle pojawiają się też nowe problemy: choroby, na które nie znamy jeszcze lekarstwa ani środków zapobiegawczych (w tym neurodegeneracyjne, jak choroba Alzheimera czy Parkinsona), choroby cywilizacyjne, wśród których wysoką śmiertelność powodują nowotwory, a także choroby rzadkie, które dawniej nie były diagnozowane. Maleje również skuteczność starych, sprawdzonych leków i środków przeciwdrobnoustrojowych, stosowanych do odkażania, wskutek wytwarzania się bakteriooporności na wiele groźnych szczepów bakterii chorobotwórczych. Powoduje to konieczność ciągłego poszukiwania nowych związków chemicznych, które mogłyby służyć jako substancje czynne nowych terapeutyków, zastąpić leki tradycyjnie stosowane lub poprawić ich działanie na zasadzie efektu synergistycznego. Często dla polepszenia działania danej substancji wystarcza jej niewielka modyfikacja chemiczna, wprowadzenie innego podstawnika bądź zmiana miejsca jego usytuowania, modyfikacja grupy funkcyjnej, utworzenia soli danego związku lub jego kompleksu z wybranym jonem metalu względnie adduktu z inną biologicznie ważną substancją, np. cukrem, witaminą, neurotransmiterem, aminokwasem, a co za tym idzie zmiana wielkości lub kształtu cząsteczki, rozkładu gęstości elektronowej, hydro- lub lipofilowości, zdolności rozpuszczania się w środowisku płynów ustrojowych i przenikania przez barierę krew-mózg, a także łączenia się z określonymi centrami aktywnymi receptorów na zasadzie zamka i klucza. (Przykładem takiej niedużej modyfikacji o znaczących skutkach może być klasyczna już synteza aspiryny – przekształcenie kwasu salicylowego w ester, kwas acetylosalicylowy, pozwoliło zwiększyć jego skuteczność, a zmniejszyć działania uboczne, między innymi działanie drażniące na ścianę żołądka.)

Następnym etapem badań, po zaprojektowaniu, zsyntetyzowaniu i oczyszczeniu nowego związku o potencjalnym zastosowaniu jako substancja czynna leku jest jego szczegółowa charakterystyka fizykochemiczna, w tym spektroskopowa (UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR i MS). Aby móc łatwo i skutecznie wykrywać obecność danej substancji w materiale biologicznym, śledzić jej losy i przemiany w organizmie, badać jej metabolizm i usuwanie oraz oddziaływanie na środowisko produktów jego rozpadu, przedostających się do ścieków, a dalej do wód i gruntów, potrzebne są niezawodne, dokładne i czułe metody analityczne, umożliwiające ich wykrycie w nawet śladowych stężeniach i jednoznaczną identyfikację. Jednym z najlepszych narzędzi chemika-analytyka, stosowanym do tych celów, jest spektrometria mas.

Celem mojej pracy było otrzymanie względnie modyfikacja chemiczna związków o potencjalnej aktywności biologicznej oraz szczegółowa analiza otrzymanych połączeń metodami spektrometrii mas dla zbadania lub potwierdzenia ich struktury, znalezienia parametrów umożliwiających rozróżnianie związków izomerycznych, zbadania ich oddziaływania z jonami niektórych metali oraz z innymi związkami chemicznymi o dużym znaczeniu biologicznym.

Analiza otrzymanych związków metodami MS obejmuje:

- ustalenie dróg fragmentacji masowej jonów molekularnych zsyntetyzowanych związków na podstawie analizy ich widm masowych, uzyskanych przy użyciu metody jonizacji strumieniem elektronów (EIMS) przy wykorzystaniu pomiarów przejść metastabilnych i wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRD);
- ustalenie parametrów spektralnych ESI MS i MALDI MS dla otrzymanych związków o stwierdzonej względnie potencjalnej aktywności biologicznej oraz ich kompleksów;
- zastosowanie metody spektrometrii mas jonizacji przez elektrorozpylanie (electrospray, ESI) i jonizacji przez desorpcję laserową wspomaganą matrycą (Matrix-assisted laser desorption/ionization, MALDI) do zbadania preferencji kompleksowania wybranych kationów

metali przez wybrane związki, będące przedmiotem badań oraz do ustalenia stechiometrii, budowy i trwałości uzyskanych kompleksów;

- opracowanie metod rozróżniania izomerów grupie badanych połączeń za pomocą powyższych technik spektralnych;
- wykorzystanie metod MS do zbadania oddziaływania wybranych połączeń z innymi biologicznie ważnymi związkami organicznymi, np. cukrami czy niektórymi witaminami.

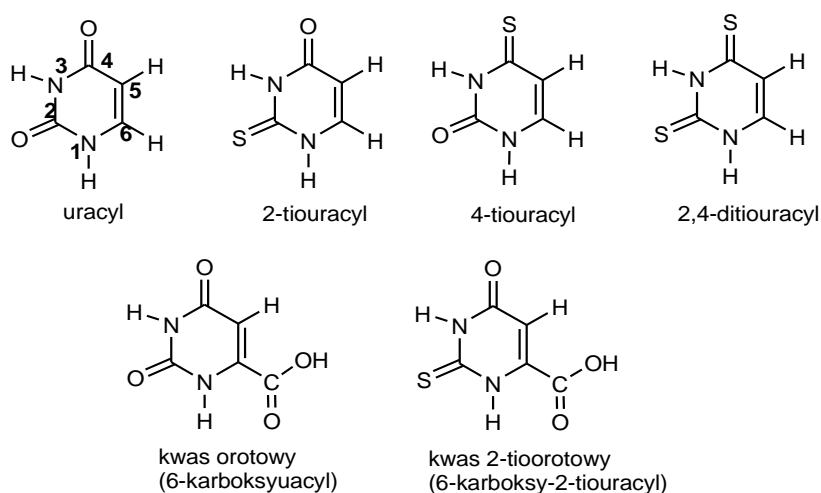
4.2.1. Wstęp:

Substancje bioaktywne oraz związki o potencjalnej aktywności biologicznej, zarówno te o działaniu korzystnym, stosowane jako leki lub substancje wspomagające, jak i te, które wywierają szkodliwy wpływ na organizm ludzki, wymagają monitorowania w środowisku i w organizmie człowieka, np. w płynach ustrojowych. Jednymi z technik, umożliwiających takie monitorowanie lub ułatwiających je są techniki spektrometrii mas (MS) i techniki sprzężone – chromatografia gazowa lub cieczowa z detekcją za pomocą spektrometrii mas (GC-MS lub HPLC-MS). Te metody stały się w ostatnich dekadach niezastąpione w analizie pojedynczych związków i ich mieszanin, również w skomplikowanych matrycach biologicznych. Rozwój „miękkich” metod jonizacji, technik o wysokiej przepustowości i metod ilościowych rozszerzył zastosowania spektrometrii mas na badania struktury, funkcji i modyfikacji również wielkich cząsteczek, np. białek oraz architektur supramolekularnych, których budowa oparta jest na oddziaływaniach słabych. W badaniach małych cząsteczek, do których na ogół zalicza się te o masie poniżej 900 Da (należy do nich większość leków), metody MS używane są do ustalania struktury leków i metabolitów, w badaniach klinicznych w kierunku wykrywania zażywanych narkotyków czy środków dopingujących oraz w profilaktyce czy diagnostyce wielu schorzeń, np. wykrywaniu biomarkerów chorób metabolicznych u noworodków.

4.2.2. Aktywność biologiczna badanych związków i ich pochodnych

4.2.2.1. Aktywność biologiczna pochodnych tiouracylu

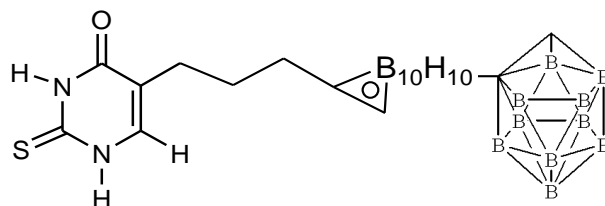
Pochodne tiouracylu, analogu siarkowego uracylu, jednej z niezwykle biologicznie ważnych zasad pirymidynowych (uracyl jest jedną z zasad azotowych, budujących łańcuch RNA), znalazły zastosowanie w leczeniu nadczynności tarczycy [1-6]. Wzór strukturalny uracylu wraz z numeracją atomów pierścienia pirymidynowego, jego siarkowych analogów (tiouracyli) oraz ich pochodnych karboksylowych przedstawia Rysunek 1.



Rysunek 1. Struktura uracylu i jego wybranych analogów

2-Tiouracyl jest środkiem, hamującym wzrost wirusów [7-8] i bakterii [9], działającym przeciwnowotworowo [10], na przykład w przypadku chronicznej białaczki szpikowej [11-12] oraz hamującym wzrost kamieni nerkowych [13]; istnieją też doniesienia o jego działaniu mutagenym

[14]. Obiecujące są poszukiwania zastosowania 2-tiouracylu w wykrywaniu i leczeniu czerniaka [15], zyskał on nawet miano „*Melanoma seeker*” (Poszukiwacz czerniaka) dzięki zdolności selektywnego akumulowania się w produkowanej przez organizm melaninie [16-20]. Z tego względu pochodne tiouracylu są stosowane w terapii czerniaka metodą BNCT (Boron Neutron-Capture Therapy) jako nośniki atomów lub klasterów boru [21-23]. Metoda jest dwuetapowa: pierwszy etap polega na wstrzykiwaniu pacjentowi leku, zawierającego pierwiastek zdolny do wychwytu powolnych neutronów (tu: stabilny izotop boru ^{10}B), który kumuluje się w chorej tkance; a następnie, w drugim etapie, naświetlaniu neutronami, które tracą energię, są wychwytywane przez środek wychwytyjący, po czym następuje wytwarzanie ciężkich, wysokoenergetycznych cząstek, które niszczą zmienioną chorobowo tkankę, pozostawiając prawie nienaruszone komórki zdrowe.



Rysunek 2. Pochodna 2-tiouracylu, używana w terapii BNCT oraz budowa klasteru boru.

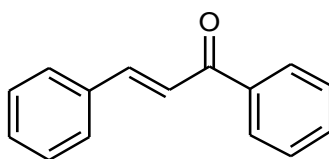
Stwierdzono też wpływ 2-tiouracylu na poziom tlenu azotu, niezwykle ważnego z punktu widzenia fizjologii związku, w tkankach [24], gdyż jest on inhibitorem nNOS, neuronowej syntazy tlenu azotu, enzymu który katalizuje syntezę NO z L-argininy i O_2 .

Od czasu wykrycia właściwości obniżania czynności tarczycy przez 2-tiouracyl i 6-propylo-2-tiouracyl, otrzymano syntetycznie setki pochodnych tiouracylu [25-30] i zbadano ich aktywność biologiczną. Wiele spośród nich znalazło zastosowanie jako prekursorzy leków o działaniu przeciwzapalnym i przeciwdrgawkowym [31] i trafiło do słynnej „biblii farmakologii” (The Pharmacological Basis of Therapeutics) Goodmana i Gilmana [32]. Nadal poszukuje się pochodnych tiouracylu, które mogłyby znaleźć zastosowanie w diagnostyce i terapii wielu schorzeń [33-37] i prognozuje się ich potencjalną aktywność biologiczną.

Najwięcej zastosowań terapeutycznych mają pochodne 2-tiouracylu, jednakże izomeryczny z nim 4-tiouracyl i jego pochodne również wykazują działanie farmakologiczne, np. anksjolityczne [38] i nasenne [39]. Z grupy pochodnych uracylowych, zawierających atom siarki, wywodzą się środki przeciw wirusowi HIV-1, znane pod nazwami HEPT, tj. 1-[(2-hydroksyetyloksy)metylo-6-(fenylotio)tymina [40,41] i EBPB czyli 5-etylo-1-benzylotio-6-(fenylotio)uracyl [42, 43]. Podobne do tiouracylu działanie mają niektóre tiazolopirymidyny [44], tj. związki, w których pierścień tiouracylu stanowi część układu bicyklicznego [H3]. Tej grupy związków i ich spektrometrii mas dotyczą prace [H1-H4].

4.2.2.2. Aktywność biologiczna pochodnych chalkonów

Chalkon i jego pochodne, analogi strukturalne benzalacetofenonu (BAP), są związkami, które można znaleźć w naturze w wielu roślinach. Struktura chalkonu wchodzi w skład wielu biologicznie ważnych związków, zwanych zbiorczo chalkonoidami lub chalkonami.

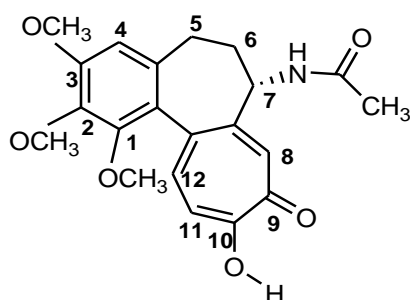


Rysunek 3. Struktura chalkonu

Chalkony należą do licznej grupy flawonoidów, syntetyzowanych przez rośliny. Występują one powszechnie w jadalnych częściach roślin i to one decydują często o prozdrowotnych właściwościach pokarmów roślinnych. Chalkonoidy wykazują szerokie spektrum działania fizjologicznego i farmakologicznego, które jest zależne od posiadanych grup funkcyjnych jak i od ich usytuowania w cząsteczce. Biologiczna aktywność chalkonów [45] jest od lat przedmiotem zainteresowania zarówno fito farmaceutów [46], jak i chemików-syntetyków [47-52]. Wśród pochodnych chalkonów są związki o właściwościach przeciwnowotworowych [53-55] i przeciwzapalnych [56-60], wynikających z ich silnej aktywności antyoksydacyjnej [61-62]. Związki z tej grupy wykazują działalność antybakteryjną [63-65], przeciwcukrzycową [66], przeciwmalaryczną [67-69], przeciwgrzybiczną [70-75], antyarytmiczną [76], kardioprotekcyjną [77], immunosupresyjną [78.79] przeciwpasożytniczą [80], chemoprotekcyjną [81-82] i obniżającą poziom cholesterolu. Do pochodnych chalkonów o działaniu przeciwnowotworowym należą hydroksychalkony [83], mają one także zdolność inhibitowania produkcji prostaglandyn [84].

4.2.2.3. Aktywność biologiczna kolchicyny i jej pochodnych

Kolchicyna jest alkaloidem, występującym w roślinach z rodziny *Colchicum* (szczególnie dużą zawartość tego związku ma zimowit jesienny, *Colchicum autumnale*, znany również jako szafran łąkowy). Jest ona związkiem trującym, powodującym niekiedy zatrucia zwierząt wypasanych na łąkach, na których rośnie zimowit. Jest też cennym lekiem, stosowanym w leczeniu dny [85-87] (podagry), rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej [88-90], zapalenia osierdzia [91-92] choroby Behceta [93-96] i migotania przedsionków. Najprawdopodobniej lek identyczny z kolchicyną był już opisany w Papirusie Ebersa około 1500 p.n.e. [97], a na pewno była ona wymieniona przez Pedaniusa Dioskoridesa w „De Materia Medica” (około 50-70 n.e.) [98]. Współcześnie stwierdzono, że kolchicyna oddziałuje z wrzecionem kariokinetycznym, hamując mitozę [99], dlatego też liczne modyfikacje chemiczne kolchicyny są wprowadzane w poszukiwaniu leków do terapii nowotworów [100, 101]. Badane przez nas związki wykazały aktywność przeciwnowotworową wyższą niż doksorubicyna (DOX), a przy tym mniejszą toksyczność od samej kolchicyny. [102]



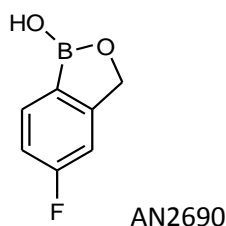
Rysunek 4. Struktura cząsteczki kolchicyny i przyjęta w literaturze numeracja atomów

4.2.2.4. Aktywność biologiczna hydrazonów i tiosemikarbazonów aldehydów aromatycznych oraz kompleksów tych połączeń

Hydrazony (i należące również do grupy hydrazonów tiosemikarbazony) aldehydów aromatycznych i heteroaromatycznych wykazują szereg działań fizjologicznych, stanowiąc cenną klasę związków do zastosowań farmaceutycznych. Są wśród nich związki przeciwzapalne [103], przeciwdrobnoustrojowe [104-109], tuberkulostatyczne [110], przeciwdrgawkowe [111] i przeciwbiałaczkowe [112]; aktywne biologicznie są również kompleksy tych związków z metalami [113-115].

4.2.2.5. Aktywność biologiczna pochodnych kwasów boronowych

Kwasy aryloboronowe są ciekawymi związkami organicznymi, trochę nietypowymi dla chemii organicznej ze względu na obecność w cząsteczce atomu boru, który jest zaliczany przez chemików niekiedy do metali a niekiedy do półmetali. Związki te znalazły liczne zastosowania w syntezie organicznej, na przykład w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura i w katalizie, znane są też z tego, że tworzą w sposób odwracalny estry z diolami. Same, niepodstawione kwasy fenyloboronowe nie wykazują godnej odnotowania aktywności biologicznej, jednak niektóre pochodne kwasów boronowych charakteryzują się działaniem przeciwdrobnoustrojowym [116], a szczególnie przeciwgrzybowym. Należą do nich benzoksaborole, a znanym środkiem z tej grupy jest 5-fluoro-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-1-ol (AN2690, tavaborole, Rysunek 5) [117]. Inne podstawione benzoksaborole mają także działanie bakterio- i grzybobójcze [118], przeciwmalaryczne [119] i zwalczające pierwotniaki [120]. Stwierdzono, że najwyższą aktywność fungicydową wykazują związki, zawierające dwie grupy benzoksaborolu.



Rysunek 5. Struktura benzoksaborolu AN2690, związku o działaniu fungicydowym.

Spośród otrzymanych przez mnie hydrazonów kwasów formylofenyloboronowych z odczynnikami Girarda [H7], aktywność przeciwdrobnoustrojową wykazały jedynie izomery *orto*, [związki **1** i **4**, H7] podczas gdy *meta* i *para* były nieaktywne (praca w przygotowaniu do druku).

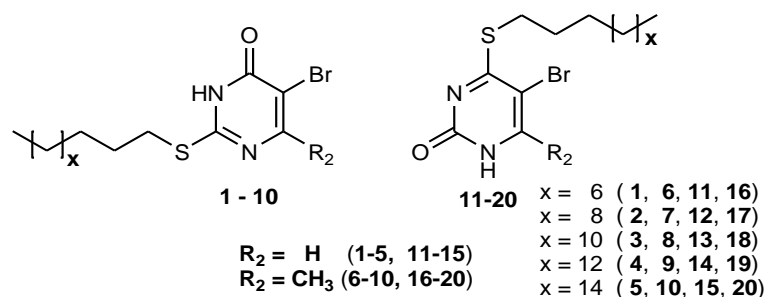
4.2.3. Spektrometria mas w analizie wybranych związków biologicznie czynnych

Aby skutecznie monitorować obecność jakiejś substancji metodami spektrometrii mas, trzeba ustalić parametry wzorcowe, np. wartość m/z jonu molekularnego, rozkład izotopowy (obwiednię izotopową), wzorzec fragmentacji masowej lub też posiadać względnie stworzyć bazę danych zawierającą wzorcowe widma masowe danych substancji. Wyznaczenie wzorcowych krzywych kalibracyjnych pozwala na oznaczenie ilościowe danej substancji w badanym materiale biologicznym. W przypadku związków izomerycznych potrzebna jest znajomość metody, umożliwiającej jednoznaczne rozróżnienie, z którym izomerem mamy do czynienia.

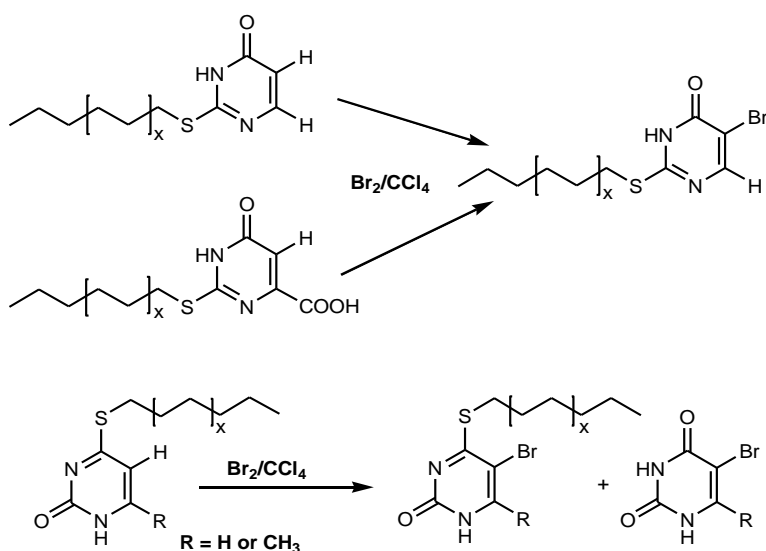
Rozróżnianie związków izomerycznych, tj. takich, które mają ten sam skład pierwiastkowy, a tym samym tę samą masę cząsteczkową i taką samą wartość m/z jonu molekularnego, na podstawie tylko danych uzyskanych przy użyciu spektrometrii mas nie jest łatwe i często wymaga zastosowania uzupełniająco innych metod spektroskopowych. Jednakże nadal spektrometria mas pozostaje metodą używaną do rozróżniania izomerów, zarówno konstytucyjnych, jak i konfiguracyjnych [121-130]. Stosuje się w tym celu różne metody jonizacji, najczęściej kilka metod porównawczo, często też wprowadza się celowo jony metali, które umożliwią utworzenie kompleksów z badanymi związkami, a następnie śledzi się ich rozpad aktywowany kolizyjnie, żeby stwierdzić, czy istnieją różnice w fragmentacji kompleksów związków izomerycznych, umożliwiające ich szybkie i jednoznaczne rozpoznanie.

Spośród technik spektrometrii mas najlepiej do rozróżniania izomerów nadaje się klasyczna metoda jonizacji strumieniem elektronów, zwana dawniej „electron impact” a obecnie „Electron Ionization Mass Spectrometry” (EIMS), gdyż zastosowanie tego rodzaju jonizacji powoduje charakterystyczną fragmentację jonu molekularnego, a widma cechują się dobrą powtarzalnością.

Zjonizowane cząsteczki, szczególnie te, które zawierają heteroatomy, nie rozpadają się w sposób przypadkowy. Fragmentacja w spektrometrii mas rządzi się regułami [131, 132] pozwalającymi przewidzieć, w których miejscach nastąpi rozpad, a zebrane dane, również w postaci bibliotek widm masowych i baz danych, pozwalają często na bezbłędną i szybką identyfikację związku. Fakt ten jest wykorzystywany w wielu metodach analitycznych przy użyciu tzw. technik sprzężonych, GC-MS czy HPLC-MS, w analizie żywności, gleby, monitorowaniu zanieczyszczeń środowiska, wykrywaniu pozostałości pestycydów, leków, substancji psychoaktywnych, kontroli antydotyngowej i wielu innych. Na ogół chemik organik korzysta z wielu komplementarnych technik spektroskopowych, a przede wszystkim z magnetycznego rezonansu jądrowego protonowego i węgłowego, który ułatwia rozstrzygnięcie z którym izomerem mamy do czynienia. Zdarza się jednak, że ani pomiary widm związków w podczerwieni (FTIR) ani NMR nie dają tak jednoznacznych wyników jak widma masowe związków izomerycznych. Takim przykładem są cząsteczki alkilotiouracyli, posiadające grupę tiolową w pozycji 2 i 4 pierścienia uracylowego (Rysunek 6). Otrzymane przeze mnie serie pochodnych tiouracylowych, 5-bromo-2-alkilotiouracyli i 5-bromo-4-alkilotiouracyli [133] (Schemat reakcji, rysunek 7) są trudne do rozróżnienia przy użyciu protonowego rezonansu jądrowego, gdyż usytuowanie łańcucha alkilowego na atomie siarki w pozycji 2 lub w pozycji 4 nie wpływa znacząco na przesunięcia chemiczne protonów – ani w łańcuchu alkilowym ani w pierścieniu uracylowym. Widma FTIR tych związków izomerycznych są w zasadzie identyczne, natomiast łatwe rozróżnienie czy mamy do czynienia z izomerem 2 czy 4 umożliwia analiza widm masowych z jonizacją elektronami (EIMS), gdyż widma związków podstawionych w pozycji 4 różnią się, nawet na pierwszy rzut oka, od widm związków podstawionych w pozycji 2. Szczegółowe dane umożliwiające rozróżnienie tych związków zebrano w pracy [H1].

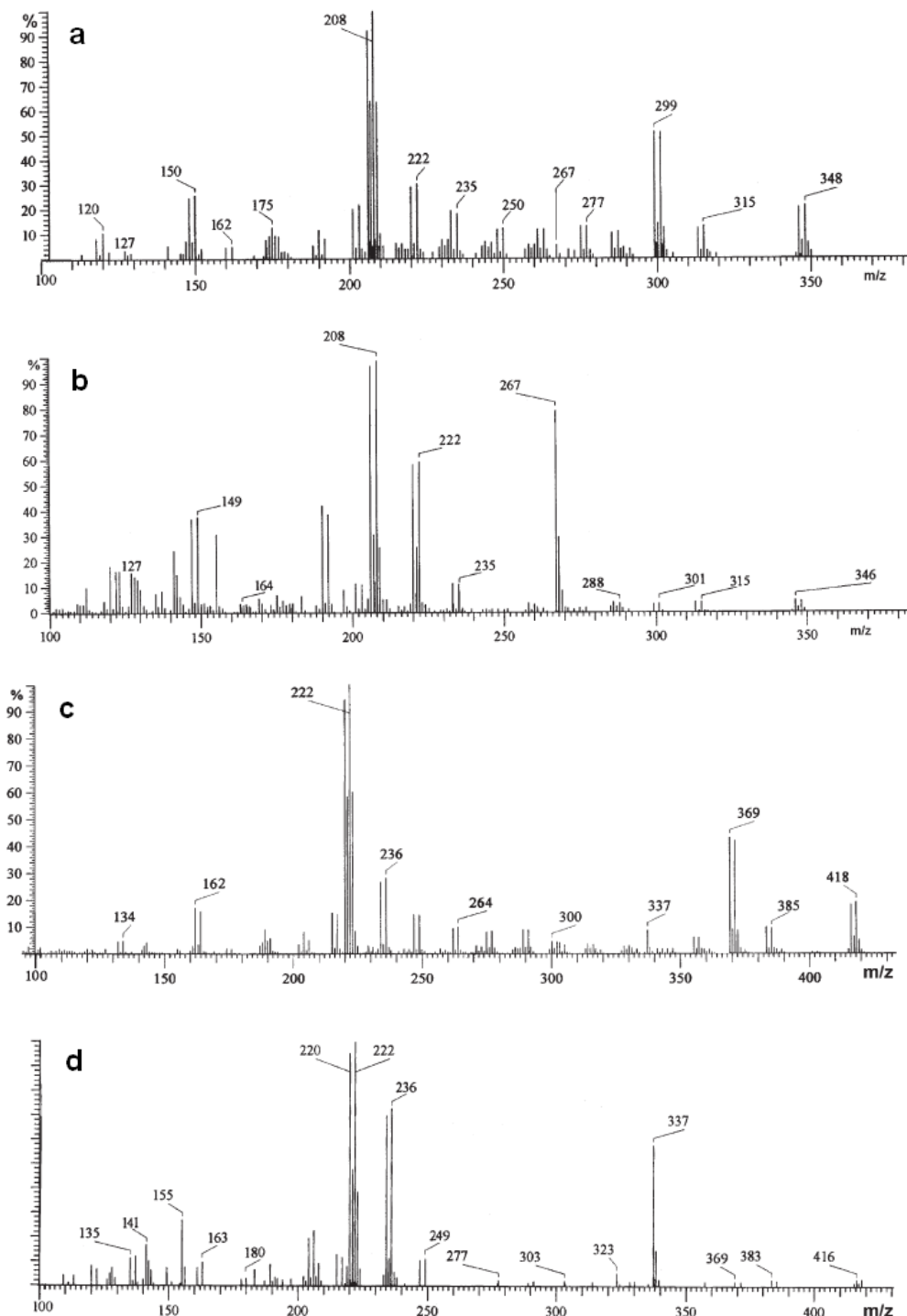


Rysunek 6. Wzory strukturalne izomerycznych 2-alkilotio- (1-10) i 4-alkilotio-5-bromouracyli (11-20)



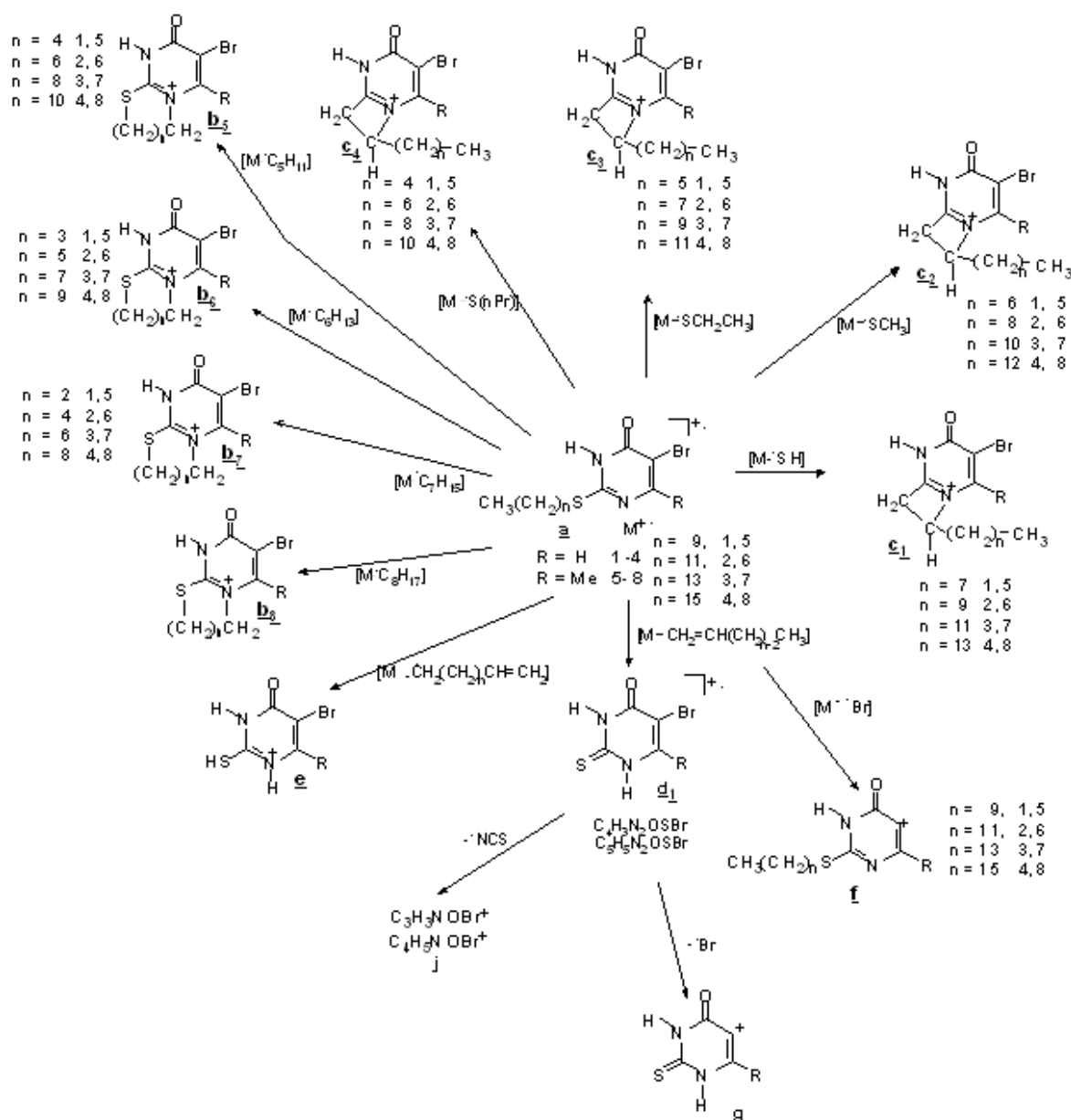
Rysunek 7. Schemat reakcji otrzymywania 5-bromo-2- (lub 4-)alkilotiouracyli w reakcjach bezpośredniego bromowania roztworem bromu w tetrachlorometanie.

W oparciu o widma EIMS otrzymanych alkilo-5-bromouracyli ustaliłam drogi fragmentacji jonów molekularnych tych związków; przykładowe widma EIMS 2-decylo-5-bromouracylu (związek **1**, **H1**) i 4-decylo-5-bromouracylu (związek **11**, **H1**) oraz porównawczo dla pochodnych, posiadających grupę metylową w pozycji 6 pierścienia uracylowego: 2-tetradecylo-5-bromo-6-metylouracylu (związek **8**, **H1**) i 4-tetradecylo-5-bromo-6-metylouracylu (związek **18**, **H1**) pokazano na Rysunku 8, a przykładowy schemat fragmentacji dla jonów M^+ 2-alkilo-5-bromouracyli prezentuje Rysunek 9.



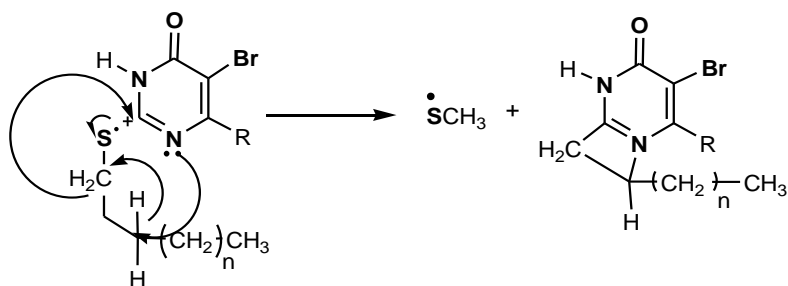
Rysunek 8. Widma EIMS: a) 2-decylo-5-bromouracylu, b) 4-decylo-5-bromouracylu ($M^+ m/z$ 346/348), c) 2-tetradecylo-5-bromo-6-metylouracylu, d) 4-tetradecylo-5-bromo-6-metylouracylu ($M^+ m/z$ 416/418). Widoczne są znaczne różnice między widmami izomerów a) i b), podobnie jak izomerów c) i d), natomiast duże podobieństwo między widmami a) i c) oraz b) i d). [**H1**]

Porównując niskorozdzielcze widma masowe z jonizacją EI pochodnych bromowych 2-alkilotio- i 4-alkilotiouracyli widać różnice w fragmentacji tych cząsteczek: jony molekularne pochodnych 2-alkilotioliowych są o wiele trwalsze niż 4-alkilotioliowych, natomiast te drugie bardzo łatwo tracą atom bromu z pozycji 5, który też o wiele trudniej jest wprowadzić w tę pozycję, chociażby z uwagi na zatłoczenie steryczne w tym obszarze cząsteczki. Z kolei w przypadku pochodnych 2-alkilotioliowych eliminacja rodników $\cdot\text{SH}$ i $\cdot\text{SCH}_3$ jest procesem znacznie bardziej preferowanym niż w 4-alkilotioliowych. Obecność grupy metylowej w pozycji 6 pierścienia pirymidynowego wpływa na obniżenie trwałości jonów molekularnych zarówno w przypadku izomerów 2- jak i 4- podstawionych.



Rys. 9. Schemat fragmentacji jonów molekularnych 2-alkilotio-5-bromouracyli [H1]

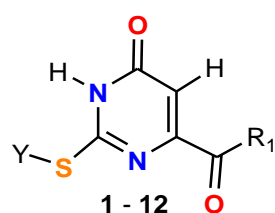
Zaproponowałam mechanizm najbardziej charakterystycznych rozpadów jonu molekularnego, np. eliminacji rodników $\text{CH}_3\text{S}^\bullet$, która musi zachodzić z przegrupowaniem w łańcuchu alkilotioliowym (Rys. 10).



Rys. 10. Proponowany mechanizm eliminacji rodników SCH_3^\bullet z jonu molekularnego 2-alkilotio-5-bromouracyli [H1].

Wśród różnic ilościowych w fragmentacji jonów molekularnych powyższych pochodnych 4-tiouracylu w porównaniu z izomerycznymi pochodnymi 2-tiouracylu można wymienić: znaczącą intensywność jonu $[\text{M}]^+$ w przypadku 2-tio (20-37%) a małą, poniżej 10% abundancji względnej dla 4-tio. Odwrotny trend występuje w przypadku jonów powstających wskutek eliminacji rodnika Br^\bullet z jonu molekularnego – abundancja jonu $[\text{M}-\text{Br}]^+$ jest wysoka (>58 %) dla serii 4-tio pochodnych, natomiast znacznie niższa (w przypadku 2-alkilotio-5-bromo-6-metyliouracyli rzędu 2-12%) dla serii 2-tio pochodnych [H1]. Wybrano diagnostyczne jony, występujące w widmach EIMS tych związków i opracowano kryteria rozróżniania izomerów w oparciu o stosunki abundancji tych wyselekcjonowanych jonów.

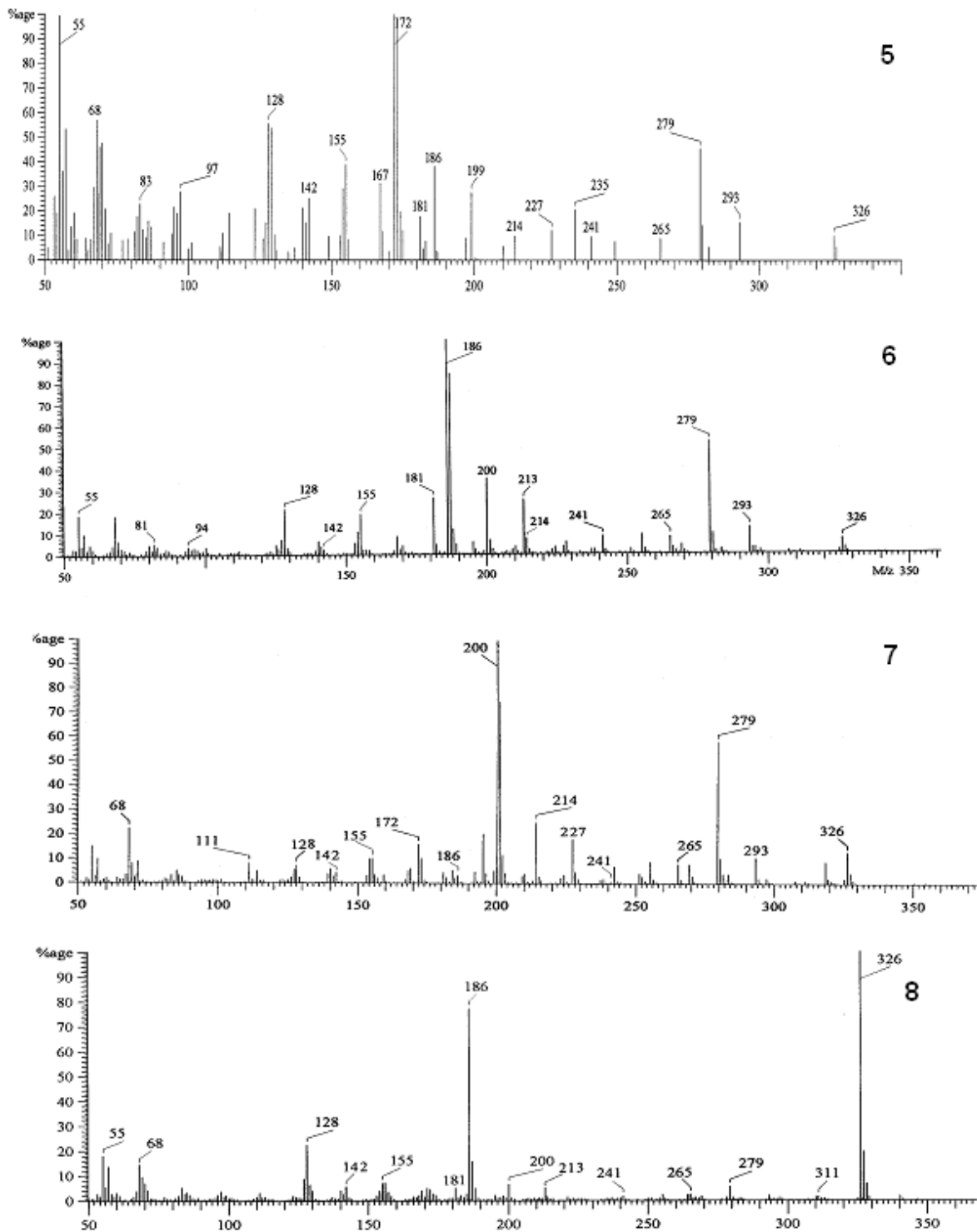
Rozróżnianiu związków izomerycznych oraz izobarycznych (o różnym składzie pierwiastkowym, ale tej samej masie cząsteczkowej) poświęcona jest praca [H2]. Zsyntetyzowane przeze mnie związki, zawierające w cząsteczce szkielet 2-tiouracylu, a mianowicie pochodne kwasu tiorotowego – kwasy alkilotiourotowe, estry i hydrazydy kwasowe tworzą rodzinę związków, wśród której można znaleźć liczne izomery i izobary. Do porównania wybrano 12 połączeń, trzy grupy po 4 związki o tej samej masie nominalnej, spośród wielu otrzymanych przeze mnie pochodnych kwasu 2-tiorotowego (Rysunek 11). Estry metylowe kwasów alkilotiourotowych są izobaryczne z hydrazydami kwasowymi tych związków, a ich widma EIMS wykazują tak ewidentne różnice, że łatwo jest rozróżnić hydrazyd kwasowy od estru.



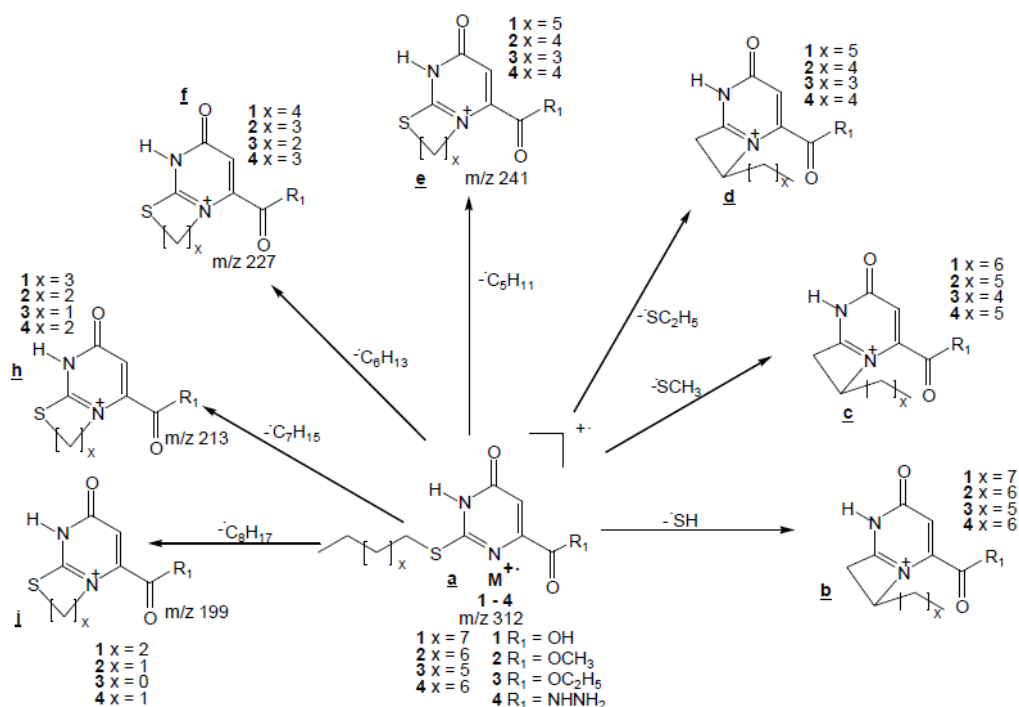
$\text{R}_1 = \text{OH}$	$\text{R}_1 = \text{OCH}_3$	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{R}_1 = \text{NHNH}_2$
1 $\text{Y} = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$	2 $\text{Y} = \text{C}_9\text{H}_{19}$	3 $\text{Y} = \text{C}_8\text{H}_{17}$	4 $\text{Y} = \text{C}_9\text{H}_{19}$
5 $\text{Y} = \text{C}_{11}\text{H}_{23}$	6 $\text{Y} = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$	7 $\text{Y} = \text{C}_9\text{H}_{19}$	8 $\text{Y} = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$
9 $\text{Y} = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$	10 $\text{Y} = \text{C}_{11}\text{H}_{23}$	11 $\text{Y} = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$	12 $\text{Y} = \text{C}_{11}\text{H}_{23}$

Rysunek 11. Struktury izomerycznych (1-4, 5-8, 9-12) pochodnych kwasu 2-tiorotowego 1-12, H2.

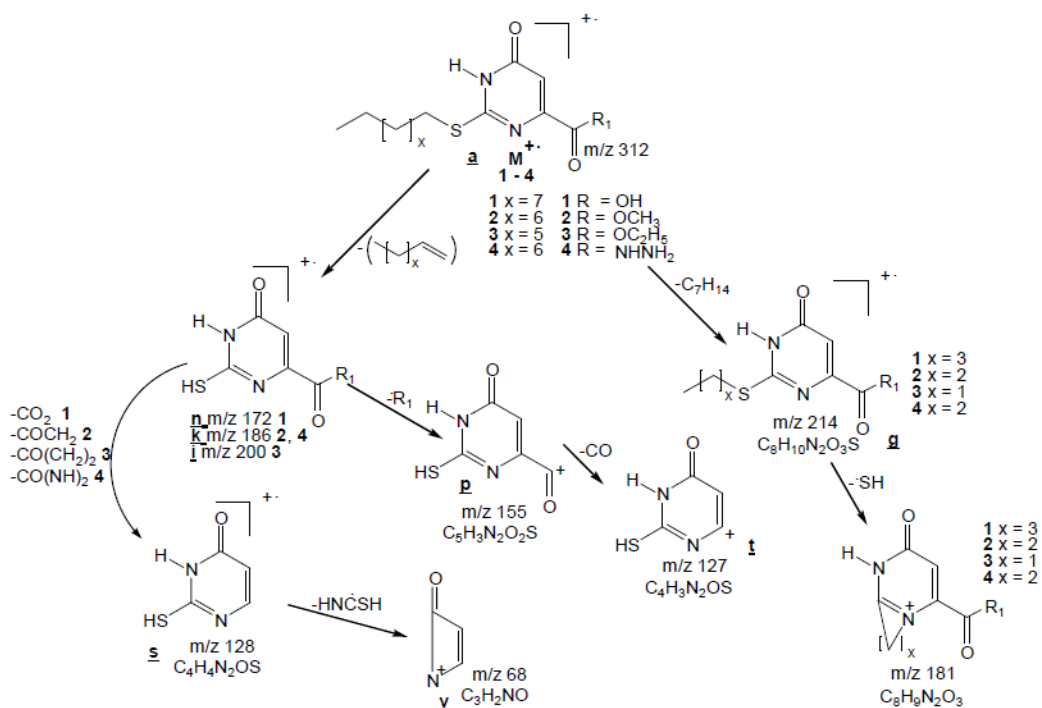
Przykładowe widma czterech pochodnych kwasu 2-tiorotowego o tej samej masie nominalnej ($M = 326$) pokazuje Rysunek 12.



Rysunek 12. Widma EIMS związków **5-8** [H₂] o masie nominalnej M = 326, tj. kwasu 2-undecylo-tioorotowego (**5**), 2-decylo-tioorotanu metylu (**6**), 2-nonylo-tioorotanu etylu (**7**) i hydrazynu kwasu 2-decylo-tioorotowego (**8**).



Rysunek 13a. Zasadnicze drogi fragmentacji jonów molekularnych pochodnych kwasu 2-tioorotowego 1-4, H2 o masie nominalnej 312 Da (cz. 1).



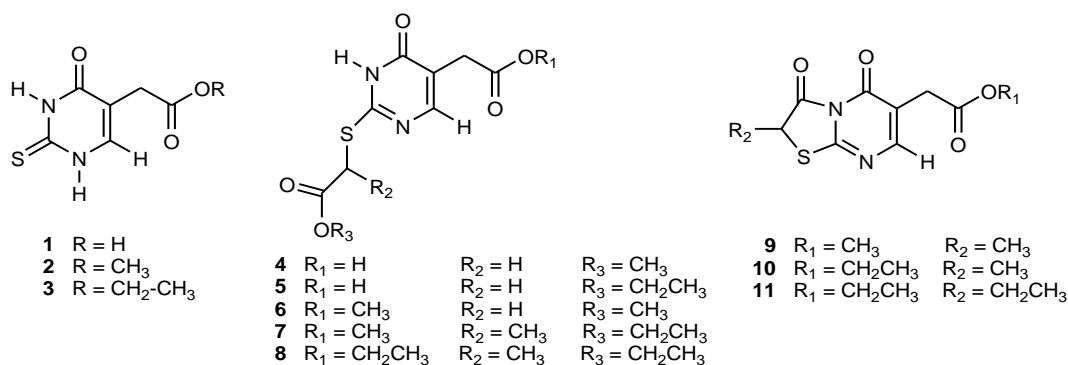
Rysunek 13b. Zasadnicze drogi fragmentacji jonów molekularnych pochodnych kwasu 2-tioorotowego 1-4, H2 o masie nominalnej 312 Da (cz. 2).

Jak można zauważyć, porównując widma EIMS hydrydów kwasowych i pozostałych pochodnych kwasów alkitioorotowych, hydrydy wyróżnia wyjątkowo wysoka abundancja jonu molekularnego (100% abundancji względnej), co jest związane z trwałością tego jonu. W przypadku kwasów pasmem głównym jest to przy m/z 172, kationorodnik, który odpowiada jonowi molekularnemu niepodstawionego kwasu tioorotowego, dla estrów metylowych jest to jon m/z 186, a dla etylowych, odpowiednio – jon przy m/z 200. Te jony fragmentacyjne tworzą się w analogicznym procesie

rozpadu, wskutek eliminacji z jonu molekularnego łańcucha węglowodorowego w postaci alkeny. Uprzywilejowanym procesem rozpadu masowego dla wszystkich badanych pochodnych kwasu tiourotowego (oprócz hydrydów) jest eliminacja z jonu molekularnego rodnika $\cdot\text{SCH}_3$. Ten charakterystyczny rozpad obserwowano już wcześniej dla 2-alkilotio- i 2-benzylotio-uracyli[134,135] oraz 4-alkilotiouracyli[136], jak i w przypadku ich 5-bromopochodnych [H1]. Innym bardzo charakterystycznym dla tej grupy związków rozpadem jest fragmentacja według mechanizmu reakcji retro-Dielsa-Aldera (RDA), polegająca na głębokiej destrukcji pierścienia uracylowego, połączonej z eliminacją grupy HNCS, zawierającej atomy węgla C-2 i azotu N-3.

Rozróżnianie połączeń izomerycznych w tej grupie związków przeprowadzono używając współczynnika μ , oznaczającego stosunek abundancji wybranego jonu fragmentarycznego do abundancji jonu molekularnego. Jest to parametr bardziej stabilny i powtarzalny niż same wartości abundancji dla poszczególnych jonów, które ulegają pewnym wahaniom nawet przy zachowaniu tych samych warunków pomiaru.

Inne pochodne uracylowe analizowane przeze mnie za pomocą spektrometrii mas z jonizacją elektronami to grupa mono- i diestrów oraz tiazolopirymidyn, zawierających w cząsteczce szkielet 2-tiouracylu.[137] W artykule [H3]porównano fragmentację 11 związków otrzymanych na potrzeby tej pracy i 17 związków uzyskanych uprzednio, żeby znaleźć cechy wspólne i różnice w ich szlaku rozpadu w spektrometrii mas z jonizacją strumieniem elektronów. W tym zestawie związków znajduje się 6 grup związków izomerycznych o różnych cechach fragmentacji. Wszystkie one zawierają szkielet uracylu oraz grupę/y estrową lub karboksylową w łańcuchu bocznym, jednak zależnie od budowy i usytuowania tego łańcucha w cząsteczce różni się fragmentacja wymienionych połączeń. Tu również zastosowano metodę rozróżniania izomerów, opartą na różnicach abundancji jonów fragmentacyjnych, operując współczynnikiem stosunku intensywności danego jonu do intensywności jonu molekularnego [H3]. Skład elementarny każdego jonu potwierdzono za pomocą pomiarów wysokorozdzielczych stosując metodę „peak matching” wobec perfluorokerozyny jako wzorca. Drogi fragmentacji jonów molekularnych i wybranych jonów fragmentacyjnych prześledzono, wykonując pomiary widm kolizyjnych w pierwszym obszarze wolnym od pola w warunkach przemiatania sprzężonego przy $B/E = \text{constans}$ i $B^2/E = \text{constans}$, tj. obserwując jony potomne, wywodzące się z danego jonu-prekursora oraz jony macierzyste dla danego, wybranego jonu potomnego. Badane związki podzielono na trzy grupy, kierując się ich budową i cechami fragmentacji. (Rysunek 14).



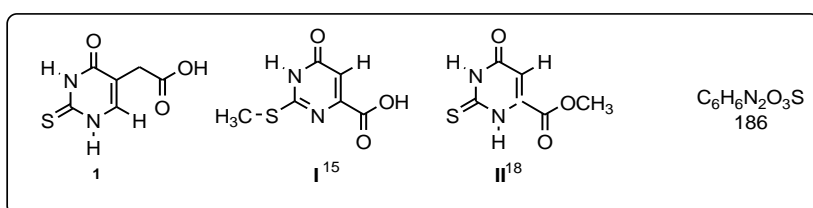
Rysunek 14. Wzory pochodnych estrowych 2-tiouracylu z podziałem na 3 grupy (1-3, 4-8, 9-11) [H3].

Grupa I obejmuje związki, postawione tylko w pozycji 5 pierścienia tiouracylowego (1-3, Rysunek14), grupa II - związki podstawione w pozycji 5 i na atomie siarki S-2 (4-8, Rysunek 14), a grupa III – związki dicykliczne, zawierające pierścień tiazolowy skondensowany z pierścieniem pirymidynowym (9-11, Rysunek 14).

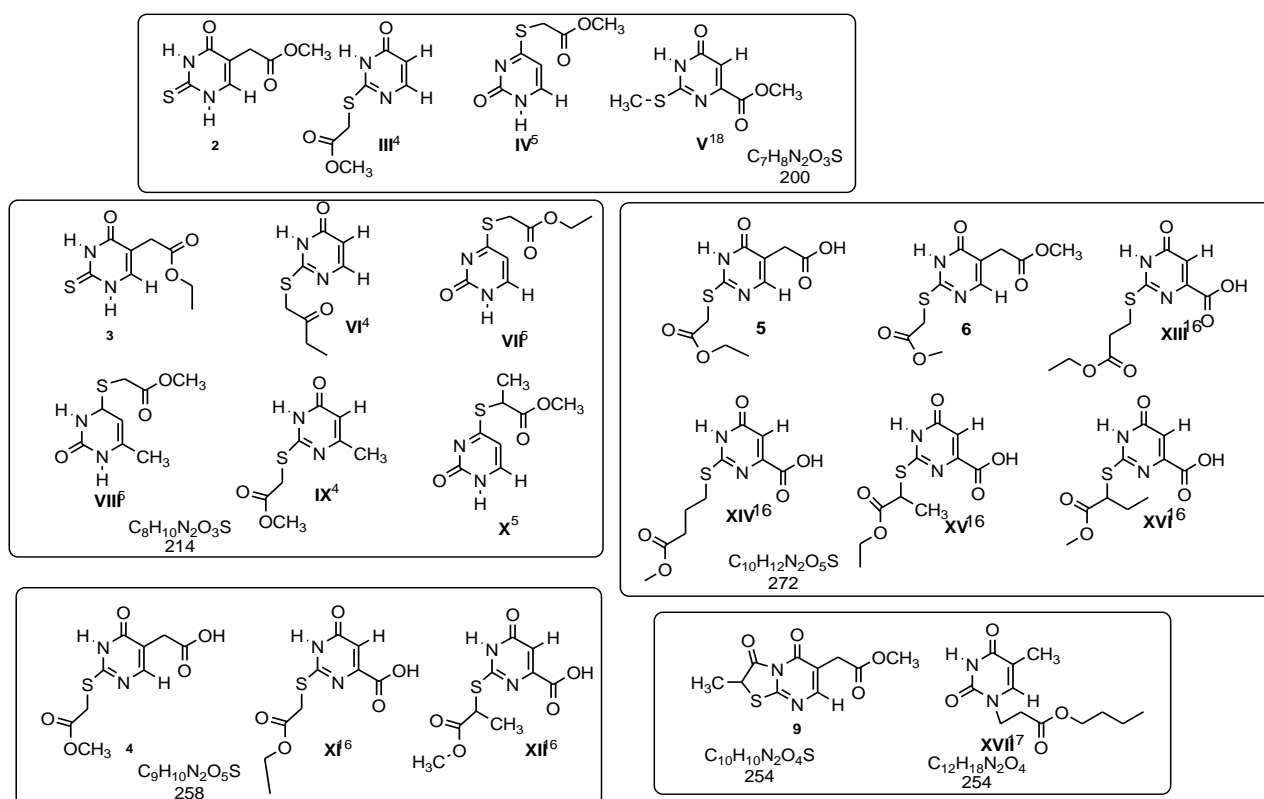
Dla przykładu, zasadnicze drogi fragmentacji jonów molekularnych związków 1-3 są podobne, ale różnią się one abundancjami istotnych jonów fragmentacyjnych. Główne drogi fragmentacji tych jonów M^+ obejmują:

- a) Rozpad wiązań $C_{sp^2}-O$ i $C_{sp^3}-C_{sp^2}$ w podstawniku metylenokarbonylowym lub metylenokarbonyloalkoksylowym (z eliminacją rodników $RO\cdot$ lub $RCOO\cdot$) czyli rozpad wiązań α w stosunku do grupy karbonylowej;
- b) Analogiczny rozpad z towarzyszącym mu przegrupowaniem atomu wodoru z pozycji 6 pierścienia uracylowego (z eliminacją cząsteczek alkoholu ROH lub kwasu $RCOOH$);
- c) Dekarboksylację (**1**) lub eliminację grupy $C_nH_{2n}COO$ (**2**, gdzie $n = 1$; **3** gdzie $n = 2$).
Powstałe na tej drodze fragmenty ulegają dalej rozpadowi zgodnie z mechanizmem reakcji retro-Dielsa-Aldera (RDA, drugi krok fragmentacji).

Rozróżnienie związków **1-3** na podstawie ich widm EIMS jest możliwe na podstawie różnic w abundancji poszczególnych jonów, uznanych za diagnostyczne. Porównano widma związków otrzymanych w tej pracy z widmami masowymi izomerycznych związków otrzymanych uprzednio (dla odróżnienia oznaczonych cyframi rzymskimi) i ustalono kryteria ich rozróżniania (dla przykładu trzy izomeryczne związki o wzorze sumarycznym $C_6H_6N_2O_3S$ i masie cząsteczkowej 186 na rysunku 15):



Rysunek 15. Izomeryczne pochodne 2-tiouracylu o wzorze sumarycznym $C_6H_6N_2O_3S$ i masie cząsteczkowej 186

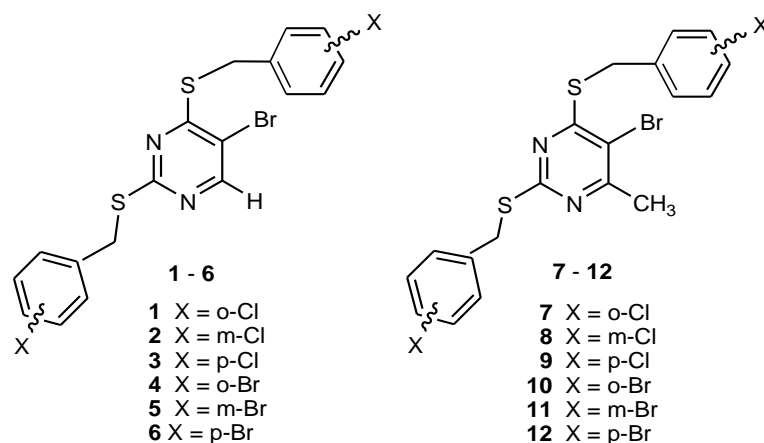


Rysunek 16. Zestawy izomerycznych pochodnych estrowych 2-tiouracylu, rozróżnianych przy użyciu danych z widm EIMS [H3]; związki o tej samej masie nominalnej połączono obwódką.

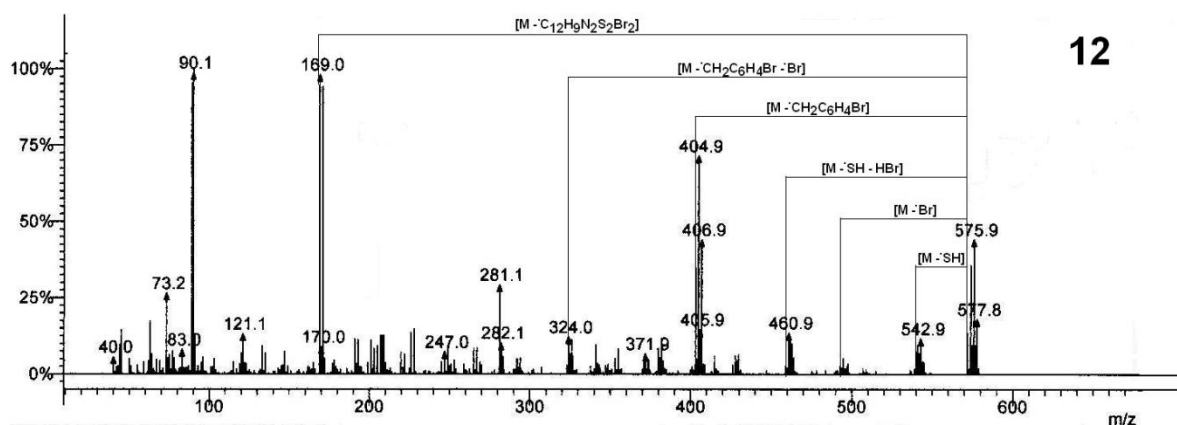
Jako diagnostyczne wybrano jony fragmentacyjne, powstające wskutek eliminacji z jonu molekularnego cząsteczki $HCOOR$, gdzie $R = H, CH_3, C_2H_5$ (związki **1, I, II**) lub eliminacji rodnika $RO\cdot$ względnie $RCOO\cdot$ (związki **2-6, 9, XIII, XVII** [H3]) i zdefiniowano współczynniki μ jako stosunki

abundancji tych wybranych jonów diagnostycznych do abundancji jonu molekularnego M^+ ($\mu_1 = \%RA[M - HCOOR]^+/\%RA[M^+]$; $\mu_2 = \%RA[M - OR]^+/\%RA[M^+]$ i $\mu_3 = \%RA[M - OOCR]^+/\%RA[M^+]$; porównanie tych współczynników umożliwia rozróżnienie związków **1-11** od związków I – XVIII, szczegółowe omówienie wyników można znaleźć w pracy [H3].

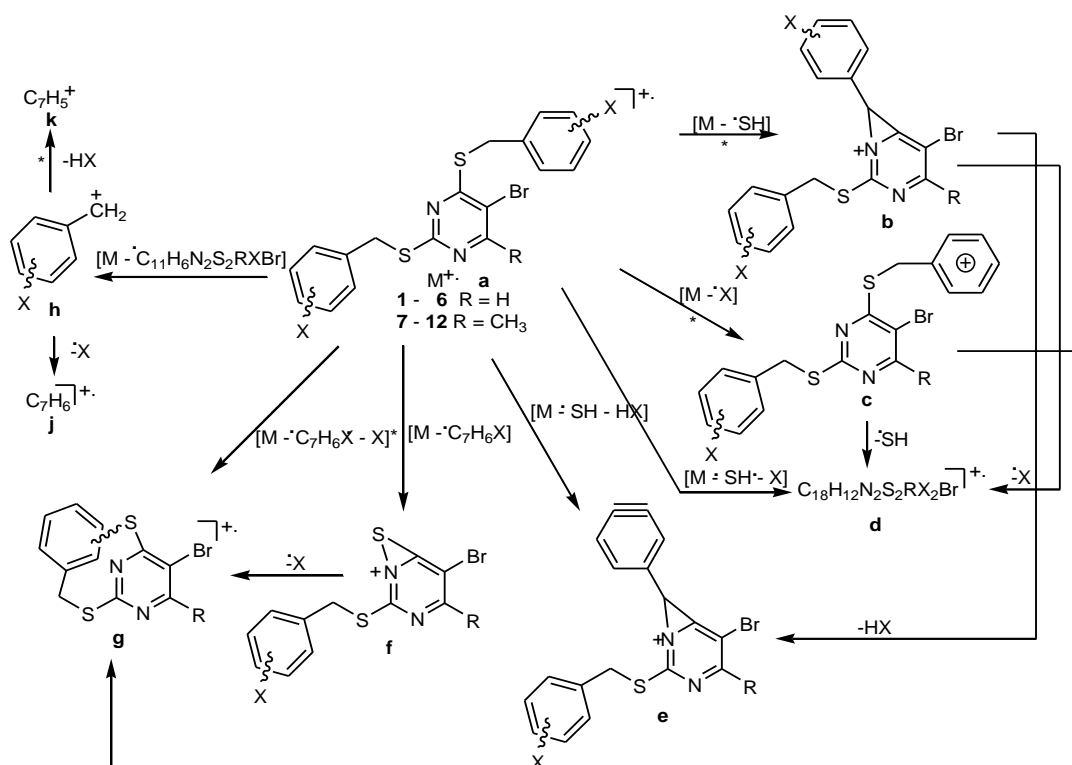
Rozróżnienie otrzymanych przez nas [138]izomerycznych pochodnych 2,4-di-orto- (*meta*- i *para*-) bromo- (chloro- i nitro-)benzyltio-5-bromouracyli o prognozowanej aktywności biologicznej nie jest łatwe, biorąc pod uwagę, że położenie jon $[M-Br]^+$ może pokrywać się na widmie EIMS z pikami zespołu jonu molekularnego substratu $[M_{substr}]^+$. Aby mieć pewność, że obserwowane na widmie masowym EIMS sygnały pochodzą wyłącznie od uzyskanych produktów, przeprowadzono analizę GC-MS, czyli najpierw przeprowadzono rozdział produktu od pozostałości substratów przy użyciu chromatografii gazowej, a następnie pomiar widma MS mając pewność, że mamy do czynienia z czystym związkiem. Mimo obaw, że tak polarne związki nie przejdą przez kolumnę chromatograficzną albo że ich cząsteczki mogą nie przetrwać rozdziału w formie nienaruszonej, udało się uzyskać pełne widma masowe EI uzyskanych połączeń. Różnice w fragmentacji masowej izomerów nie były tu tak ewidentne jak w przypadku poprzedniej grupy pochodnych [H3], ale również umożliwiły znalezienie cech różniących, pozwalających na ich dyferencjację. [H4]



Rysunek 17. Struktury izomerycznych pochodnych 2,4-ditiouracylu, badanych w pracy [H-4].



Rysunek 18. Przykładowe widmo EIMS 2,4-di-(*para*-bromobenzylthio)-5-bromo-6-metylowuracylu (**12**, H4) z zaznaczeniem zasadniczych fragmentacji.



Rysunek 19. Schemat fragmentacji masowej EI jonów molekularnych 2,4-di-orto- (*meta*- i *para*-) bromo- (chloro-)benzylotio-5-bromouracyli [**H4**].

Struktury badanych związków przedstawia Rysunek 17, przykładowe widmo GC-EIMS Rysunek 18, a proponowany ogólny schemat fragmentacji masowej EIMS jonów molekularnych tych połączeń Rysunek 19. W tym wypadku odniesiono abundancję jonów fragmentacyjnych nie do jonu molekularnego, ale do pików podstawowych jako najintensywniejszego w widmie.

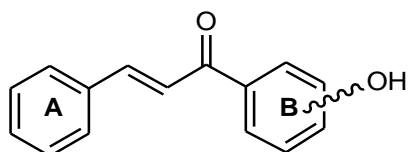
Technika jonizacji elektronami jest najbardziej klasyczną metodą spektrometrii mas. Jej cechą charakterystyczną jest to, że powoduje ona tworzenie jonu molekularnego w postaci kationorodnika (cząsteczka macierzysta traci jeden elektron) a następnie intensywną fragmentację tego jonu. Często jon molekularny jest na tyle nietrwały, że w ogóle nie da się go zaobserwować albo jego abundancja jest bardzo niska, <1%. Z jednej strony fragmentacja jest zjawiskiem korzystnym, dostarczającym bogatych informacji na temat struktury cząsteczki i preferencji jej rozpadu, jednak podczas analizy złożonych matryc biologicznych lub związków wielkocząsteczkowych, makromolekularnych, lub biopolimerów, powoduje że trudno jest znaleźć jon molekularny, a przez to wykryć obecność danego związku. Metoda EIMS nie nadaje się również do analizowania związków supramolekularnych, których architektura opiera się na oddziaływaniach słabych, takich jak wiązania wodorowe czy siły van der Waalsa albo oddziaływania hydrofobowe. Dla tego typu związków lepsze są techniki spektrometrii mas, stosujące łagodniejsze metody jonizacji, np. jonizację przez elektrorozpylanie (electrospray ionization, ESI) albo jonizację przez desorpcję laserową wspomaganą matrycą (MALDI). Jonizację przez elektrorozpylanie (ESI) jest bardzo użyteczną techniką spektrometrii mas, gdyż umożliwia wytworzenie jonów przy użyciu wysokiego napięcia, przyłożonego do kapilary, przez którą przepływa ciecz zawierająca analit. Jest to szczególnie przydatne w wytwarzaniu jonów z makrocząsteczek, ponieważ ogranicza znacznie skłonność tych cząsteczek do fragmentacji przy jonizacji. ESI różni się od innych procesów jonizacji, stosowanych w spektrometrii mas (np. MALDI), ponieważ może wytwarzać jony wielokrotnie naładowane. Rozszerza to znacznie zakres mas analizowanych związków, gdyż sygnał jonu naładowanego wielokrotnie rejestrowany jest przy wartości m/z, równej ilorazowi masy jonu i krotności jego ładunku. Sprawia to, że możemy analizować tą metodą oligonukleotydy, a nawet polipeptydy i białka, których masy byłyby poza zasięgiem analizatora. Inną zaletą jonizacji ESI jest to, że możemy jednocześnie rejestrować jony

pseudomolekularne (pochodzące np. od cząsteczek protonowanych, $[M+H]^+$, lub deprotonowanych $[M-H]^-$) wielu składników mieszaniny przy małej interferencji z powodu fragmentacji a także to, że procesy, zachodzące w roztworze mogą być zachowane i obserwowane w fazie gazowej. Wadą braku fragmentacji jest z kolei to, że ilość informacji strukturalnych o cząsteczkach, uzyskanych bezpośrednio z poszczególnych widm ESI jest uboga. Można ją jednak wzbogacić, wprowadzając tandemową spektrometrię mas, ESI-MS/MS.

Jonizacja przez elektrorozpylanie umożliwia też obserwację i analizę kompleksów związków organicznych z jonami metali, istniejących (lub tworzących się) w fazie gazowej. Szczególnie spektakularne są widma ESI kompleksów z jonami metali o bogatym rozkładzie izotopowym, umożliwiające łatwe rozpoznanie, w skład których jonów, widocznych na widmie masowym, wchodzi kation metalu oraz ustalenie czy jon jest jednokrotnie czy wielokrotnie naładowany.

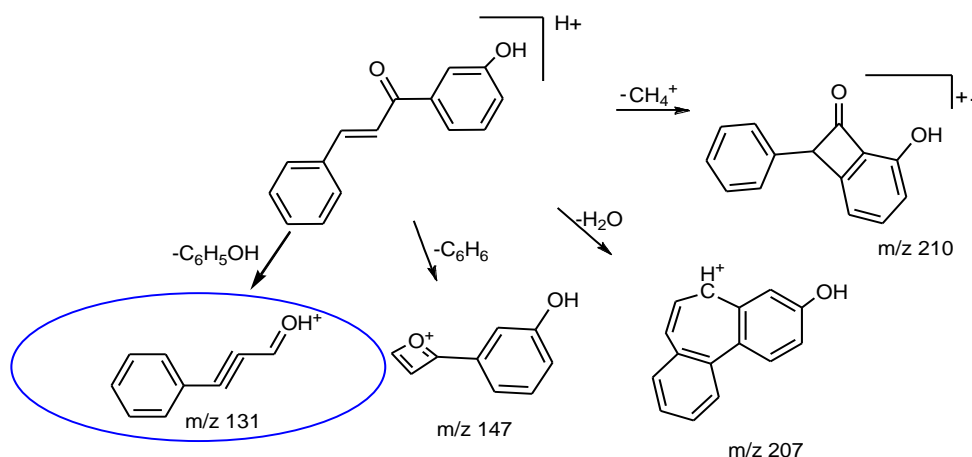
Stosując różne źródła jonów w spektrometrze mas możemy otrzymać różne, często zbieżne, a niekiedy dopełniające się wzajemnie informacje i dane analityczne. W kolejnych pracach [H6, H8] porównano dane z klasycznej metody jonizacji EIMS z danymi, uzyskanymi innymi metodami (elektrozpylanie, MALDI, jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym (*Atmospheric Pressure Chemical Ionization*, APCI) lub FAPA –*Flowing Atmospheric-Pressure Afterglow* (brak nazewnictwa polskiego)) dla związków o znanej aktywności biologicznej, np. hydroksychalkonów [139] lub pochodnych alkaloidu kolchicyny [140]. Aktywność biologiczna chalkonu i jego pochodnych jest przedmiotem wielu doniesień literaturowych, w tym prac przeglądowych [59]. Kolchicyna, alkaloid zawarty w bulwach zimowitu jesiennego, jest związkiem stosowanym w leczeniu podagry, rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej i w terapii nowotworów, jak już wspomniano w części „Aktywność biologiczna badanych związków”.

Przy zastosowaniu różnych metody jonizacji możemy otrzymać komplementarne informacje o budowie cząsteczki i preferencjach jej rozpadu, dlatego też wykonano pomiary dla trzech izomerycznych 2'-, 3'- i 4'-hydroksychalkonów, stosując pięć alternatywnych technik: jonizację EI (GC-MS), ESI, APCI (LC-MS), MALDI TOF i FAPA [H6], w tym również rejestrując widma MS/MS. Analizowano wartości m/z sygnałów oraz ich intensywność i opracowano drogi fragmentacji jonów w trybie dodatnim i ujemnym, porównując wpływ użytego źródła jonów na otrzymane wyniki. Okazało się, że np. widma FAPA MS/MS 2'-, 3'- i 4'-hydroksychalkonów w trybie dodatnim pozwalają na łatwe odróżnienie izomeru *orto* (2') od pozostałych na podstawie bardzo małej intensywności (16% r. a. dla izomeru *orto*) jonu m/z 131, który natomiast jest pikiem podstawowym (100% r. a.) dla izomeru *meta* i *para*.

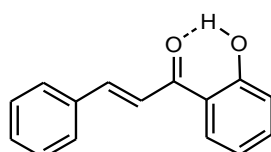


Rysunek 20. Wzór ogólny hydroksychalkonów, zawierających grupę hydroksylową w pierścieniu B. [H6]

Schemat proponowanych dróg fragmentacji masowej jonów pseudomolekularnych $[M+H]^+$ hydroksychalkonów (Rysunek 21) pokazuje, że jon m/z 131 tworzy się wskutek zerwania wiązania pomiędzy atomem węgla grupy karbonylowej a atomem węgla pierścienia aromatycznego, zawierającego grupę OH. Taki rozpad jest znacznie łatwiejszy dla izomerów *meta* i *para*, natomiast w izomerze *orto* istnieje wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, które stanowi spoiwo obu części cząsteczki, utrudniając jej rozpad (Rysunek 22):



Rysunek 21. Schemat fragmentacji masowej FAPA MS/MS protonowanych cząsteczek hydroksychalkonów. [H6]



Rysunek 22. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe w cząsteczce 2'-hydroksychalkonu, które utrudnia eliminację cząsteczki fenolu PhOH [H6] w trybie dodatnim FAPA MS/MS. Ma ono wpływ również na fragmentację jonów $[M-H]^-$ w trybie ujemnym, gdyż utrudnia jonizację przez odszczepienie protonu z grupy OH w przypadku izomeru *orto*.

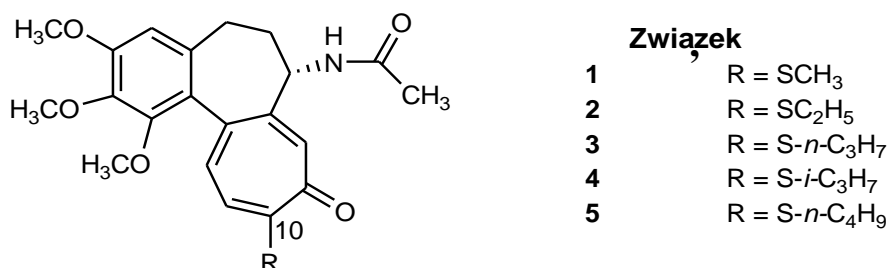
Wykonanie pomiarów z użyciem różnych źródeł jonów posłużyło do scharakteryzowania i porównania klasycznych metody jonizacji z jonizacją plazmową FAPA, która jest metodą stosunkowo nową i nieczęsto używaną. Zestawiono zarówno wyniki dla metod „miękkich” (ESI, MALDI, FAPA), nie prowadzących do głębokiej destrukcji cząsteczki jak i najbardziej tradycyjnej metody „twardej” (EI), prowadzącej do intensywnej fragmentacji w źródle jonów, tu skojarzonej dodatkowo z chromatografią gazową. Wyniki tego porównania zebrano w Tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie i charakterystyka różnych metod jonizacji/źródeł jonów [H-6]:

	FAPA	ESI/APCI	MALDI	GC-EI
PRZYGOTOWANIE PRÓBK	Możliwy pomiar bezpośredni lub po minimalnym przygotowaniu próbki	Próbka wymaga rozpuszczenia w rozpuszczalniku polarnym i często oczyszczenia	Próbka wymaga doboru matrycy i rozpuszczalnika oraz współkryształizacji	Pomiar czasochłonny, często potrzebna derywatyzacja analitu
OBECNOŚĆ ADDUKTÓW $[M+NA]^+$, $[M+K]^+$ W WIDMIE	brak	tak	tak	brak
OBECNOŚĆ DIMERÓW W WIDMIE	brak	przy dużym stężeniu analitu obecne	tak	brak
INTENSYWNOŚĆ SYGNAŁÓW JONÓW FRAGMENTACYJNYCH W WIDMIE MS	niska	niska	niska	wysoka

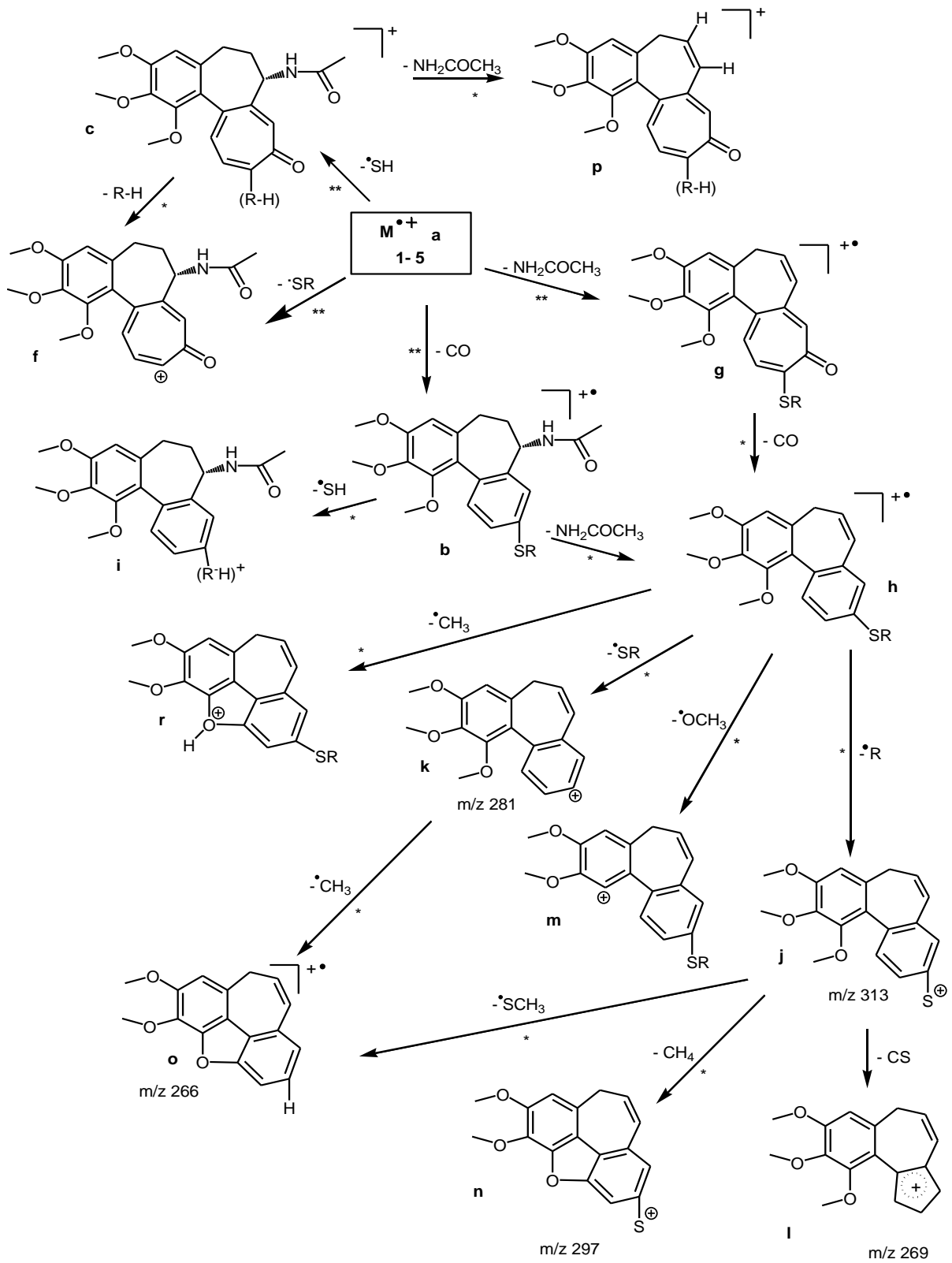
Do tego zestawienia można by jeszcze dodać porównanie łatwości i szybkości wykonania analizy; wówczas do metod szybkich i łatwych zaliczyć by trzeba FAPA i MALDI, a do bardziej pracochłonnych, bo wymagających np. płukania kolumny po każdym pomiarze, GC-EIMS i ESI.

Porównanie danych, uzyskanych z trzech metod jonizacji, mianowicie EI MS, MALDI i ESI (dane dla ESI pochodziły z literatury[142]) zrobiłam także dla alkaloidu naturalnego kolchicyny i pięciu syntetycznie otrzymanych pochodnych alkilowych tiokolchicyny [140] 10-alkilotiokolchicyn[**H8**], zestawiając cechy fragmentacji jonu molekularnego (kationorodnika) w warunkach jonizacji „twardej”(EI) oraz fragmentacji protonowanej cząsteczki $[M+H]^+$ w warunkach jonizacji „miękkiej” (MALDI i ESI), przy czym w ESI fragmentacja była wymuszana zwiększaniem napięcia stożkowego („cone voltage”) a w MALDI – kolizjami z atomami argonu w komorze kolizyjnej przy zastosowaniu rosnącej energii kolizji CE.

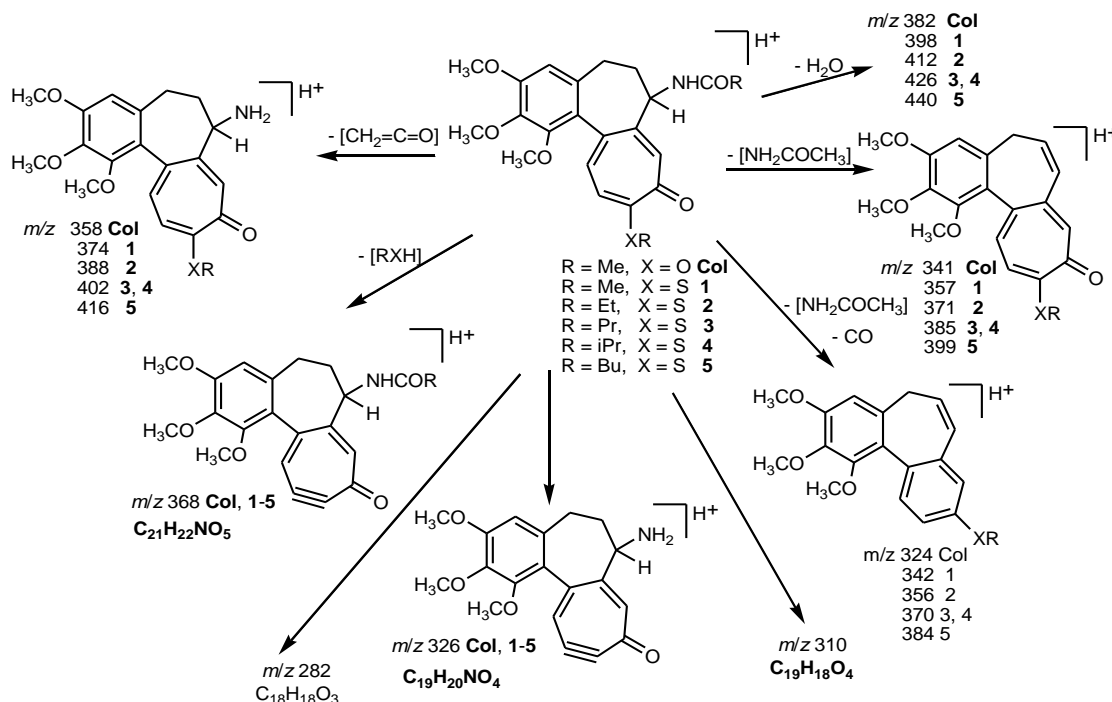


Rysunek 23. Wzór ogólny 10-alkilotiokolchicyn, syntetycznych pochodnych kolchicyny [**H8**]

Fragmentacja jonów molekularnych M^+ , otrzymanych drogą jonizacji EI przebiega inaczej, niż kationów $[M+H]^+$, które powstają w źródle jonów MALDI. W przypadku kationorodników dominuje rozpad rodnikowy, to jest eliminacja rodników $\cdot SH$, $\cdot SCH_3$, $\cdot SR$, $\cdot CH_3$, $\cdot NHCOCH_3$ z utworzeniem kationu potomnego (schemat fragmentacji EIMS, Rysunek 24), natomiast z kationów protonowanych cząsteczek eliminowane są cząsteczki wody, alkoholu (dla kolchicyny) lub tiolu (dla 10-alkilotiokolchicyn), ketenu, CO względnie acetamidu (Rysunek 25). Różnica w tych drogach fragmentacji jest zrozumiała, ponieważ w jonizacji strumieniem elektronów prekursorem jest kationorodnik, a więc cząstka zawierająca niesparowany elektron, od którego inicjuje się dalszy rozpad, a siłą napędową reakcji fragmentacji jest często dążenie rodnika do uzyskania elektronu kosztem rozerwania sąsiadującego wiązania. Z kolei w źródle jonów MALDI generowane są kationy, czyli jonem-prekursorem jest $[M+H]^+$, a eliminacja rodnika z kationu jest procesem nieuprzywilejowanym energetycznie, gdyż wymaga rozerwania pary elektronowej, toteż rozpad masowy kationu polega zwykle na oderwaniu małej cząsteczki obojętnej z utworzeniem kolejnego kationu. Jedyny rozpad z eliminacją rodnika, który zaobserwowałam w jonizacji MALDI, to odszczepienie $\cdot NHCOCH_3$ z towarzyszącym odejściem RXH , prowadzący do utworzenia jonów fragmentacyjnych m/z 310 i eliminację rodnika $\cdot NHCOCH_3$ z jednoczesnym odejściem cząsteczek RXH i CO, co prowadzi do utworzenia jonu m/z 282. Jony te są jednak obecne w widmach MALDI MS/MS wszystkich badanych w pracy [**H8**] pochodnych kolchicyny i cechują się wysoką intensywnością. Jony fragmentacyjne o tych samych wartościach m/z i takim samym składzie elementarnym są obecne w widmach ESI MS/MS kolchicyny, opisanych w literaturze[142], co jest zgodne z oczekiwaniami, gdyż w jonizacji przez elektrorozpylanie (przyjęta jest także spolszczona nazwa elektrosprej) również powstają jony $[M+H]^+$, które rozpadają się w taki sam sposób, jak jony $[M+H]^+$, powstające w źródle MALDI.

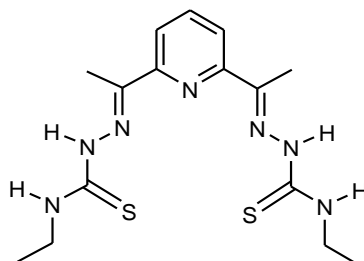


Rysunek 24. Schemat dróg fragmentacji masowej EI jonów molekularnych 10-alkoliolchicycin [H8].



Rysunek 25. Schemat fragmentacji masowej MALDI MS/MS protonowanych cząsteczek 10-alkilotiokolchicyń [H-8].

Wśród związków organicznych o stwierdzonej lub potencjalnej (prognozowanej) aktywności biologicznej, które są w obszarze moich zainteresowań, znajdują się także liczne pochodne aldehydów i ketonów, posiadające trwałe wiązanie podwójne C=N, między innymi hydrazony i tiosemikarbazony. Otrzymane w naszym zespole hydrazony i tiosemikarbazony wywodzące się z pirydyny, posiadającej podstawniki formylowe lub acetylowe, ułożone symetrycznie względem atomu azotu pierścienia pirydynowego, np. w pozycjach 2 i 6, są dobrymi ligandami do kompleksowania jonów wielu metali. Ich zdolność do tworzenia kompleksów w fazie gazowej sprawdzono na szeregu soli lantanowców, badając proces kompleksotwórczy przy pomocy spektrometrii mas z jonizacją ESI [143], [H5]. Jako ligand wybrano bis-4-*N*-etylotiosemikarbazon 2,6-diacetylopyridyny, a jako sole metali ziem rzadkich trifluorometanosulfoniany $Ln(CF_3SO_3)_3$ (tj. tak zwane "triflaty", w których anion $CF_3SO_3^-$ jest często oznaczany skrótem TfO^-), a Ln oznacza odpowiednio: Pr, Nd, Sm, Eu, Tb, Dy, Ho, Tm, Yb i Lu.

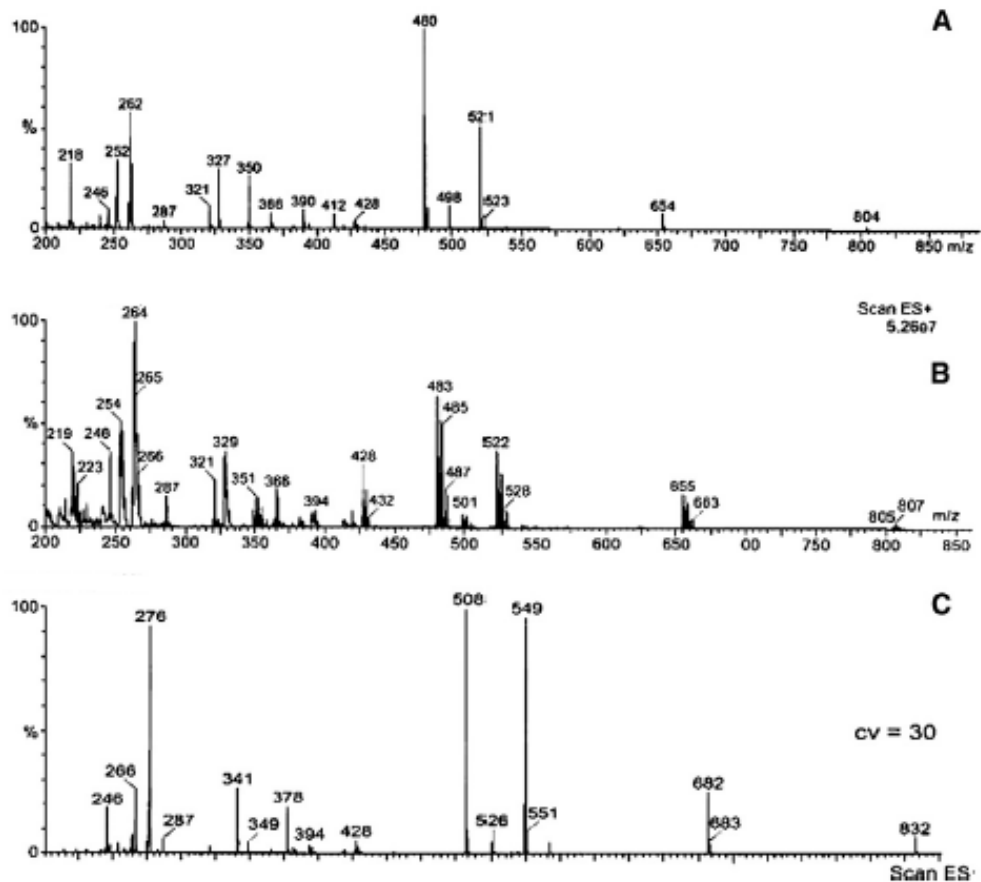


Rysunek 26. Struktura liganda, bis-4-*N*-etylotiosemikarbazonu 2,6-diacetylopyridyny (L)[H5].

Wykonane pomiary pozwoliły na ustalenie stechiometrii kompleksów jak i ciekawe obserwacje, że z anionów (triflatów) eliminuje się jon fluorkowy, który również bierze udział w kompleksowaniu.

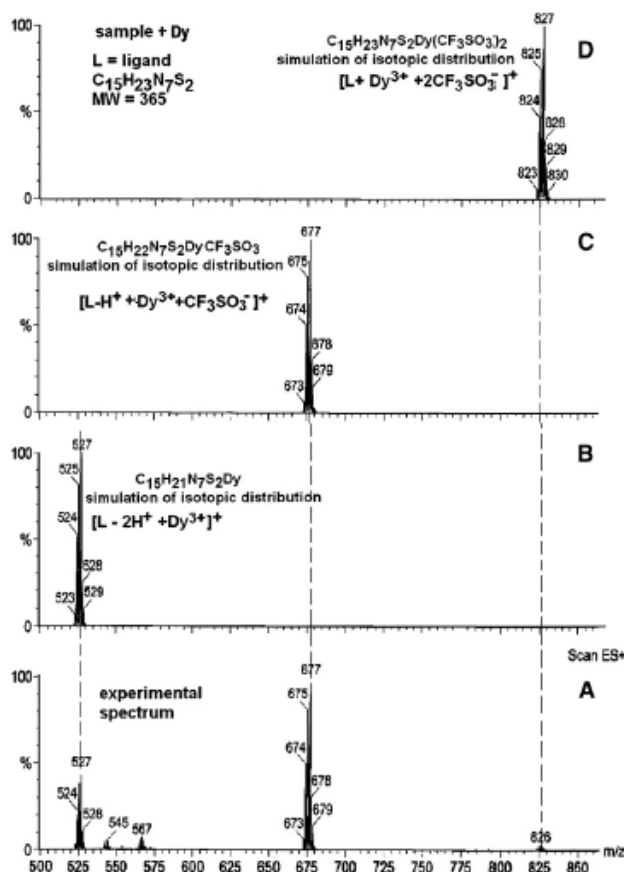
Rysunek 27 przedstawia widma ESI MS, uzyskane z roztworów acetonitrylu, zawierających ligand L (bis-4-*N*-etylotiosemikarbazon 2,6-diacetylopyridyny) i sole prazeodymu $Pr(TfO)_3$ (A), neodymu $Nd(TfO)_3$ (B) i tulu $Tm(TfO)_3$ (C) przy napięciu stożka CV = 30 (standardowym). Można zauważyć, że tryb kompleksowania jest dla wszystkich tych kationów Ln^{3+} analogiczny – tworzą się jony kompleksowe, których położenie na widmie ESI MS różni się tylko o różnicę mas atomowych

poszczególnych lantanowców (a w przypadku jonów podwójnie naładowanych – o połowę tej różnicy).



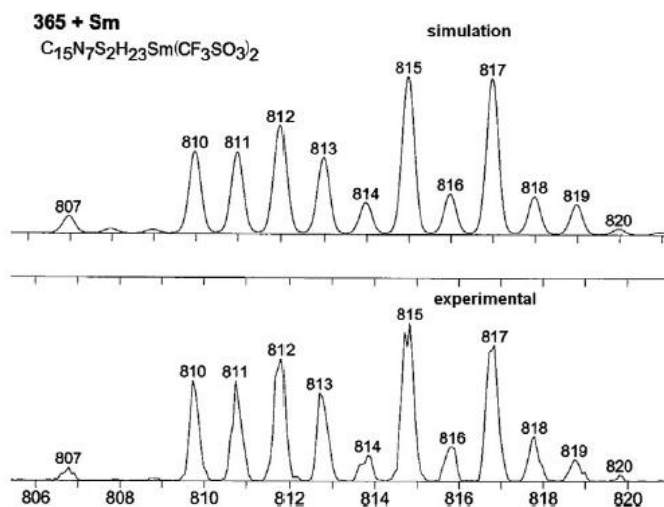
Rysunek 27. Widma masowe ESI(+) uzyskane z roztworów CH₃CN, zawierających ligand **L** i (a)Pr(TfO)₃, (b)Nd(TfO)₃, (c) Tm(TfO)₃ przy cv=30 V w zakresie m/z 200–850.[H5]

Dzięki charakterystycznemu rozkładowi izotopowemu niektórych lantanowców można łatwo zaobserwować obecność ich kationów w jonach kompleksowych na widmie masowym z jonizacją przez elektrorozpylanie. Przykładami pierwiastków ziem rzadkich o bogatym składzie izotopowym są np. neodym, którego kompleksy można zobaczyć na widmie B (Rysunek 27B) i dysproz (Rysunek 28A), gdzie bez trudu można zaproponować skład jonu kompleksowego i potwierdzić tę hipotezę, porównując teoretyczny, obliczony rozkład izotopowy dla takiego jonu z rozkładem uzyskanym eksperymentalnie (Rysunek 28 przedstawia fragment widma ESI MS w zakresie 500–850 m/z dla mieszaniny liganda **L** i triflattu dysprozu Dy(TfO)₃: A - widmo uzyskane eksperymentalnie, B – symulacja rozkładu izotopowego dla składu jonu kompleksowego [L-2H⁺+Dy³⁺]⁺, tj. o wzorze sumarycznym C₁₅H₂₁N₇S₂Dy; C - symulacja rozkładu izotopowego dla składu jonu [L-H⁺+Dy³⁺+CF₃SO₃]⁺, tj. o wzorze sumarycznym C₁₆H₂₂F₃N₇S₃O₃Dy, D - symulacja rozkładu izotopowego dla składu jonu [L+Dy³⁺+2TfO]⁺). Symulowane rozkłady izotopowe wykazują bardzo dobrą zgodność z rozkładami uzyskanymi eksperymentalnie.



Rysunek 28. Widmo ESI (+) MS roztworu, zawierającego ligand **L** i $\text{Dy}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ w metanolu w zakresie m/z 500 – 850 i proponowane składy elementarne jonów, odpowiadające symulacji rozkładu izotopowego [**H5**].

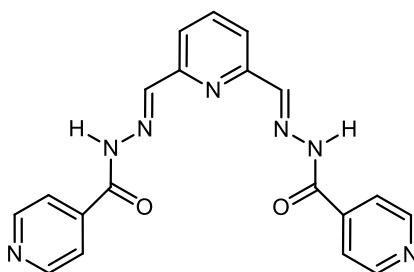
Jak dokładnie rozkład izotopowy teoretyczny zgadza się z eksperymentalnym, można zaobserwować na przykładzie kompleksów samaru, który ma kilkanaście izotopów. Rysunek 29 przedstawia rozkład izotopowy jonu kompleksowego, złożonego z obojętnego liganda, kationu samaru na stopniu utlenienia +3 oraz dwóch anionów trifluorometanosulfonianowych jednowymennych, $[\text{L} + \text{Sm}^{3+} + 2\text{TfO}^-]^+$, sumarycznie ładunek jonu wynosi +1; na dole rysunku widoczny jest zespół pików tego jonu otrzymany eksperymentalnie, a na górze symulacja teoretyczna.



Rysunek 29. Rozkład izotopowy dla jonu $[\text{L} + \text{Sm}^{3+} + 2\text{TfO}^-]^+$ - symulowany (górze) i eksperymentalny (dół). [**H5**].

Na podstawie analizy widm ESI MS w trybie jonów dodatnich, uzyskanych dla roztworów liganda w mieszaninie z solą odpowiedniego lantanowca, można wnioskować o stechiometrii tworzących się kompleksów (w tym wypadku 1:1, z preferencją deprotonowania liganda), ich składzie i solwatacji rozpuszczalnikiem (przebadano roztwory w acetonitrylu i metanolu), można też prześledzić trwałość tych kompleksów i sposób ich fragmentacji podczas zwiększania napięcia stożkowego („cone voltage”, CV). Pomiarzy wykonane dla kompleksów tulu pokazały, że największą trwałość w warunkach podwyższonego CV (do 70 V) wykazał jon o składzie $[L-H+Tm(TfO)]^+$ przy m/z 682, tj. kompleks złożony z deprotonowanego liganda, kationu tulu i anionu trifluorometanosulfonianu, pojedynczo naładowany. Zaobserwowano też, że przy wyższych napięciach CV anion triflattu w jonie kompleksowym jest zastępowany przez anion fluorkowy, który jako mniejszy i bardziej ruchliwy konkuruje z $CF_3SO_3^-$ (i najprawdopodobniej się z niego wywodzi).

Związkami o podobnym charakterze do tiosemikarbazonów są hydrazony; mają one również zdolność do kompleksowania jonów metali dzięki obecności donorowych atomów azotu w cząsteczce. Otrzymany przez nas hydrazon izoniazydu na bazie 2,6-diformylopirydyny [144], [H9] wykazał dużą zdolność do kompleksowania metali przejściowych oraz lantanowców.



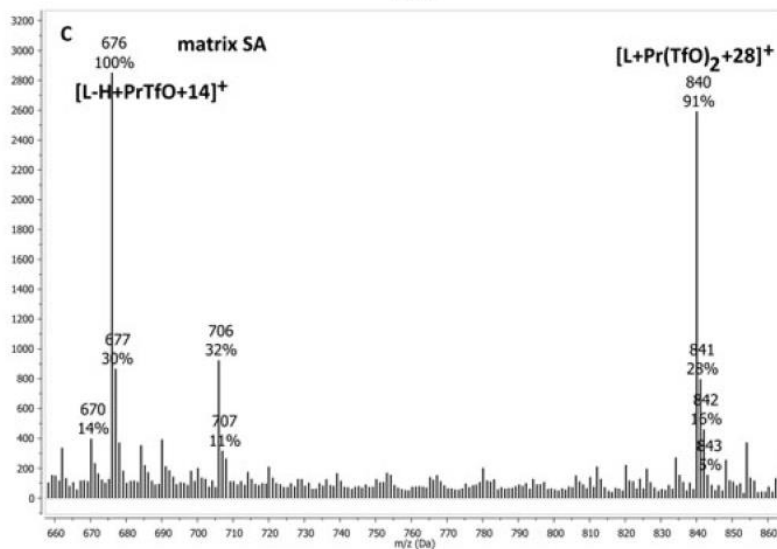
Rysunek 30. Struktura hydrazonu izoniazydu i 2,6-diformylopirydyny, liganda **L** w pracy [H9].

Tworzące się jony kompleksowe były analizowane technikami ESI i MALDI MS. Zaobserwowano, że uzyskany ligand tworzy kompleksy ze wszystkimi wybranymi do badania jonami lantanowców na stopniu utlenienia +3, tj. Ln^{3+} (gdzie $Ln = Pr, Nd, Eu, Sm, Tb, Dy, Ho, Tm$ and Lu). Tu również użyto triflatów wybranych pierwiastków ziem rzadkich. Wyniki pomiarów ESI MS były analogiczne, jak w przypadku tiosemikarbazonów badanych uprzednio, jednak odnotowano pewne różnice. Najczęstsze w widmach ESI były jony kompleksowe, zawierające jedną cząsteczkę liganda i jeden atom lantanowca, jednak dla prazeodymu, neodymu, europu i tulu dominowały jony zawierające deprotonowany ligand i jeden anion $CF_3SO_3^-$, tj. jony $[L-H+LnTfO]^+$, natomiast dla samaru, terbu, holmu i lutetu przeważały jony, złożone z liganda, kationu lantanowca i dwóch anionów $CF_3SO_3^-$, tj. $[L+Ln(TfO)_2]^+$. Jony kompleksowe o stechiometrii 2:1, $[2L-2H+Ln]^+$, odnotowano jedynie dla prazeodymu i europu. Jony, zawierające jedną cząsteczkę liganda **L** dwukrotnie deprotonowaną i jeden kation lantanowca, $[L-2H+Ln]^+$, miały bardzo małą intensywność dla większości badanych kationów Ln , a dla Nd, Sm i Dy nie zostały wykryte w ogóle. Natomiast w przypadku prazeodymu te właśnie jony wykazywały wysoką abundancję (88%), co sugeruje dobre wpasowanie się kationu Pr^{3+} do wnęki liganda. Jednymi z najintensywniejszych jonów w widmach ESI MS tych kompleksów są jednak jony o ładunku 2+ i składzie $[L+LnF]^{2+}$, czyli jony zawierające anion fluorkowy, pochodzący z triflattu.

Proces tworzenia kompleksów z jonami lantanowców przez ligand **L** został również prześledzony przy użyciu spektrometrii mas z jonizacją MALDI, która także umożliwia obserwację jonów obecnych w fazie gazowej, różni się jednak od metody jonizacji przez elektrorozpylanie tym, że używa się tu energii lasera do wywołania jonizacji i desorpcji próbki z matrycy, co w efekcie sprawia, że jest to metoda mniej łagodna niż ESI. Konieczne jest także użycie dodatkowej substancji pomocniczej – matrycy – przeważnie związku organicznego o małej masie cząsteczkowej a dużej ilości sprzężonych wiązań podwójnych, zdolnego do intensywnej absorpcji promieniowania UV. Matryca, używana w wielokrotnym nadmiarze w stosunku do analitu, zwykle chroni badane cząsteczki przed

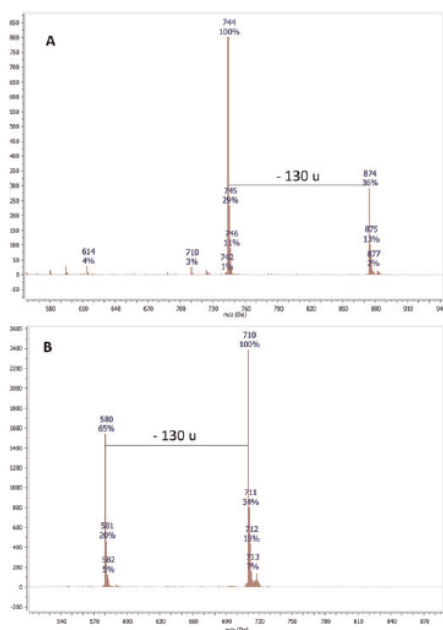
bezpośrednim promieniowaniem lasera i destrukcją a także dostarcza protonów, zapewniając jonizację cząsteczek analitu przez protonowanie, a więc jej użycie daje wiele korzyści.

Jednakże użyta matryca nie pozostaje bez wpływu na to, co dzieje się z analitem w komorze jonizacyjnej i ten efekt uboczny zaobserwowano tym przypadku. Wprawdzie stosując jako matrycę kwas 2,5-dihydroksybenzoesowy (DHB) uzyskano analogiczne wyniki jak z widm ESI, to znaczy zarejestrowano obecność jonów kompleksowych o składzie $[L-H+LnTfO]^+$ i $[L+Ln(TfO)_2]^+$, jednak przy zastosowaniu jako matrycy kwasu synapowego, tj. kwasu 4-hydroksy-3,5-dimetoksycynamonowego, nastąpił wzrost masy rejestrowanych jonów o 14 w przypadku jonów $[L-H+LnTfO]^+$ lub 28 jednostek w przypadku jonów $[L+Ln(TfO)_2]^+$ w porównaniu z oczekiwanymi (Rysunek 31, fragment widma MALDI TOF MS dla kompleksów prazeodymu z ligandem L).



Rysunek 31. Widmo MALDI TOF kompleksu liganda L (hydrazonu izonizazydu i 2,6-diformylopirydyny) z $Pr(TfO)_3$ z matrycą SA [H9].

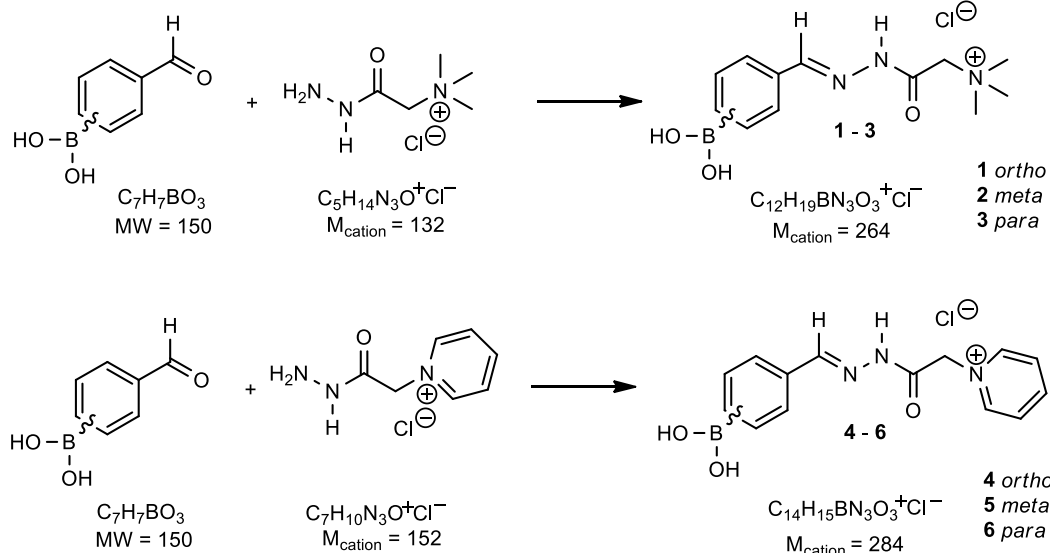
Wyniki wskazują na to, że nastąpiła wymiana jednego lub dwu protonów liganda na grupy metylowe. Kwas synapowy był wyborem pierwotnym matrycy; dopiero po stwierdzeniu, że masy jonów odbiegają od oczekiwanych, powtórzono pomiary z użyciem DHB, gdzie nie zaobserwowano tego efektu. Uzyskane wyniki prowadzą do wniosku, że to matryca wywarła decydujący wpływ na skład jonów obecnych w fazie gazowej czyli że kwas synapowy był dostarczycielem grup CH_3 , które metylowały ligand. W przeniesieniu grup metylowych wiodący udział mają aniony trifluorometanosulfonianowe (triflaty), które są zdolne do rozszczepiania wiązań eterowych w kwasie synapowym i tworzenia estru o wzorze $CF_3SO_2OCH_3$, tj. trifluorometanosulfonianu metylu, a ten z kolei związek jest bardzo silnym czynnikiem metylującym [145, 146], znanym jako „Magic Methyl”. Fakt przeniesienia grupy metylowej na ligand potwierdzają widma kolizyjne MALDI MS/MS, gdzie można obserwować eliminację triflatu z pozostawieniem grupy CH_3 na ligandzie. Występuje tu również obserwowane uprzednio zjawisko zastąpienia grupy $CF_3SO_3^-$ w jonie kompleksowym przez fluorek F^- (Rysunek 32 przedstawia widma MALDI-MS/MS jonów kompleksowych obserwowanych dla lutetu z użyciem kwasu synapowego jako matrycy. Jony macierzyste $[L+Lu(TfO)_2+28]^+$, m/z 874 (A) i $[L-H+LuTfO+14]^+$, m/z 710 (B) przy energii kolizji (CE) = 40 eV ulegają dekompozycji w ten sam sposób, z utratą 130 u, co wskazuje na wymianę grupy $CF_3SO_3^-$ (149 u) na F^- (19 u)).



Rysunek 32. Widma MALDI MS/MS, pokazujące rozpad jonów kompleksowych $[L+Lu(TfO)_2+28]^+$, m/z 874 (A) i $[L-H+LuTfO+14]^+$, m/z 710 (B) przy energii kolizji CE = 40 eV (widoczna utrata 130 u) [H9].

Ustalenie stechiometrii kompleksów (zwykle 1:1 i wyjątkowo 2:1 dla Pr i Dy) i składu jonów kompleksowych, obserwacja wymiany triflattu na jon fluorkowy podczas kolizji tych jonów z atomami argonu oraz wyjaśnienie nietypowego oddziaływania kwasu synapowego jako matrycy w pomiarach MALDI MS można uznać za osiągnięcia tej pracy.

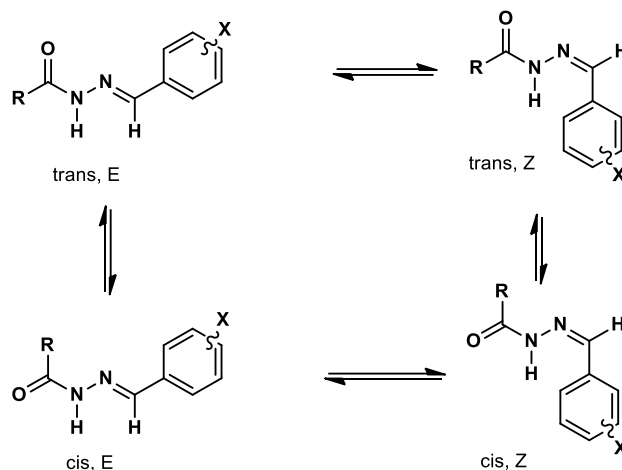
Do grupy hydrazonów należą również otrzymane przez mnie pochodne kwasów formylofenyloboronowych [147, 148], których syntezę przedstawia Rysunek 33.



Rysunek 33. Synteza hydrazonów kwasów formylofenyloboronowych w reakcji z hydrazdami kwasowymi, znanymi jako odczynniki Girarda T i P [H7].

Hydrazony te otrzymano w reakcji kwasów *ortho*-, *meta*- i *para*-formylofenyloboronowych z hydrazdami kwasowymi o charakterze betain, posiadającymi w cząsteczce czwartorzędowy atom azotu, tj. chlorkami amonioacetohydrazdów znanymi jako odczynniki Girarda (odczynnik Girarda T czyli chlorek trimetyloaminoacetohydrazdu oraz odczynnik Girarda P czyli chlorek (1-pirydynio)acetohydrazdu).

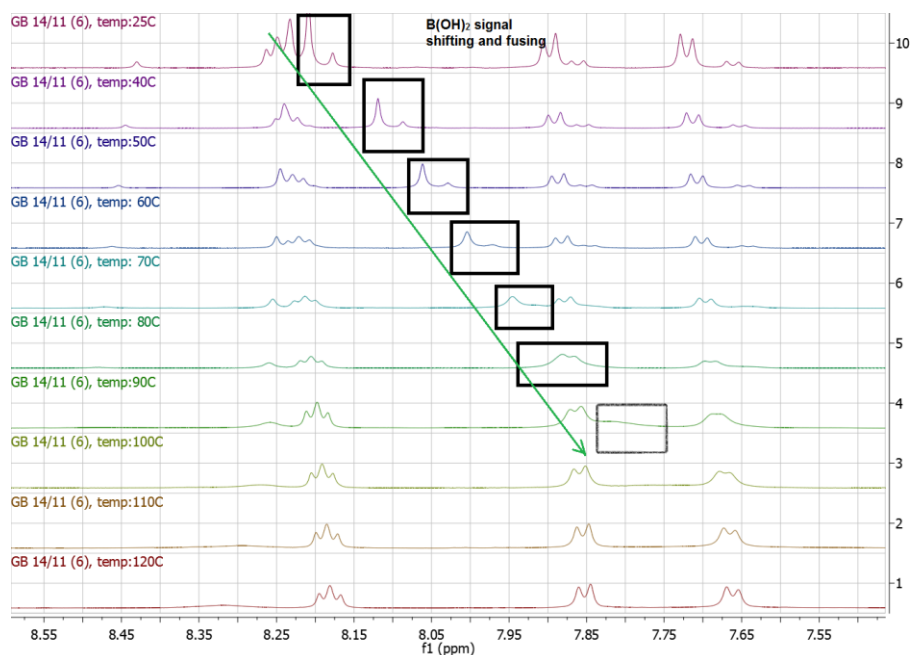
W przypadku tych związków ich właściwości kompleksotwórcze były dla nas mniej istotne niż inne cenne cechy tych połączeń. Obecność grupy kwasu boronowego $-B(OH)_2$ w cząsteczce powoduje, że związki te reagują doskonale z cukrami i 1,2-diolami oraz 1,3-diolami, a utworzone produkty (estry kwasu boronowego) są bardzo łatwo wykrywalne przy zastosowaniu spektrometrii mas z jonizacją MALDI, ponieważ wprowadzenie do cząsteczki ugrupowania o charakterze jonowym, posiadającego trwały ładunek dodatni na atomie azotu, powoduje znaczne wzmocnienie sygnału pochodzącego od kationu, obserwowanego na widmie masowym MALDI TOF. Należy tu wspomnieć, że zwykle analiza sacharydów przy użyciu spektrometrii mas jest trudna a wyniki mało miarodajne, gdyż cukry ulegają łatwo odwodnieniu, zachodzą liczne reakcje fragmentacji, jon molekularny jest mało widoczny, jeżeli w ogóle, a czułość detekcji jest niska i zwykle konieczna jest derywatywacja analitu[149], co zwiększa pracochłonność analizy. W naszej metodzie wprowadza się cukry niemodyfikowane na płytkę MALDI, na którą uprzednio naniesiono matrycę (CHCA) i receptor cukrowy (hydrazon z grupą kwasu boronowego). Reakcja zachodzi bezpośrednio na sondzie MALDI, a analit jest doskonale wykrywany w postaci sygnału na widmie masowym przy m/z odpowiadającym sumie mas molowych cukru i receptora pomniejszonej o masę dwóch cząsteczek wody. Z uwagi na potencjalne zastosowanie w analityce, związki te objęto zastrzeżeniem patentowym[147]. Strukturę połączeń potwierdzono szczegółową analizą spektroskopową, a otrzymane widma magnetycznego rezonansu jądrowego protonowego i węglowego, zwłaszcza pomiary przesunięć chemicznych w 1H NMR w zależności od temperatury, umożliwiły analizę równowagi konformacyjnej tych cząsteczek w roztworach DMSO, oszacowanie populacji konformerów, wyznaczenie temperatury koalescencji T_c i obliczenie bariery rotacji konformerów poprzez obliczenie energii swobodnej aktywacji ΔG^\ddagger procesu przekształceń między konformerami *cis*- i *trans*-amidowymi przy użyciu zmodyfikowanego równania Eyringa[150]. Schemat przedstawiający struktury możliwych konformerów przedstawia rysunek 34:



Rysunek 34. Struktury możliwych konformerów hydrazonów, produktów reakcji aldehydów aromatycznych z hydrazdami

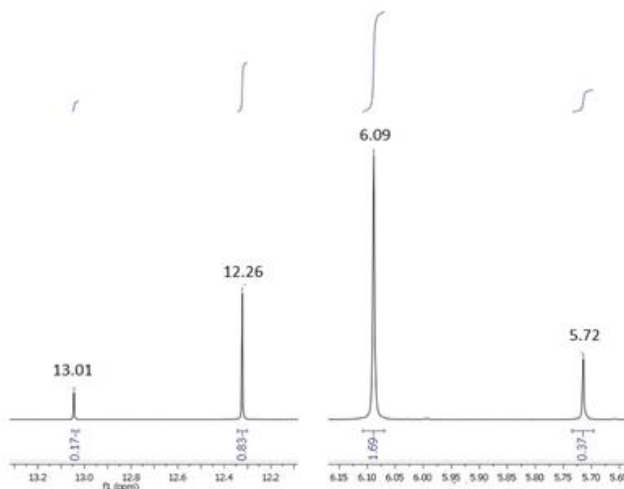
Energia ta okazała się być dość wysoka, gdyż przyjmuje wartości w zakresie $17.62-19.25 \text{ kcal mol}^{-1}$, a temperatura koalescencji wynosi $373-393 \text{ K}$ ($100-120 \text{ }^\circ\text{C}$).

Zestaw widm 1H NMR (DMSO- d_6) hydrazonu kwasu *para*-formylofenyloboronowego z odczynnikiem Girarda P w zależności od temperatury ($25-120 \text{ }^\circ\text{C}$) w zakresie $7.50-8.60 \text{ ppm}$ przedstawia rysunek 35. Można na nim obserwować przesuwanie się sygnału, pochodzącego od protonów grup OH kwasu boronowego (B-OH) wraz ze wzrostem temperatury oraz zlewanie się sygnałów, pochodzących od dwóch form konformacyjnych związku w temperaturze około $100 \text{ }^\circ\text{C}$.



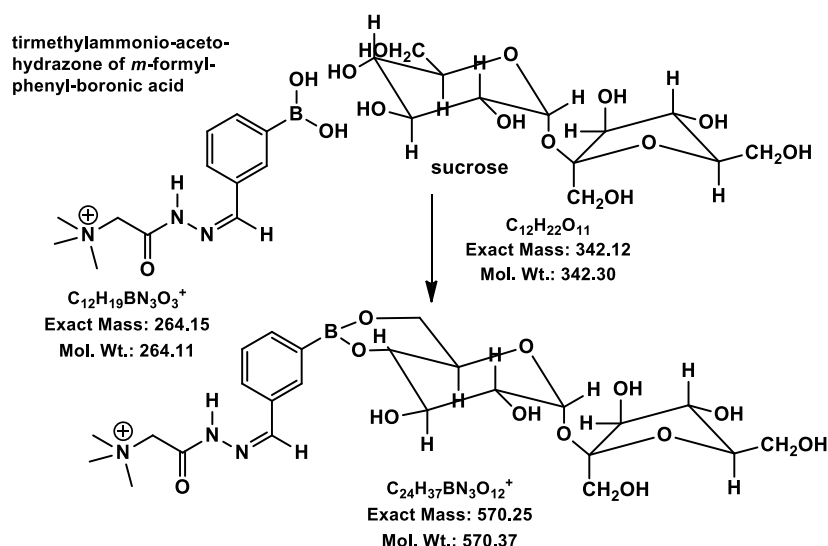
Rysunek 35. Widma ^1H NMR (DMSO- d_6) hydrazonu kwasu *para*-formylofenyloboronowego z odczynnikiem Girarda P w zależności od temperatury (25-120 °C) w zakresie 7.50-8.60 ppm; temperatura wzrasta od góry (25°C) do dołu (120°C).

Inne fragmenty widma ^1H NMR dla tego samego związku pokazują podwojenie sygnału protonów NH amidowych (zakres 12,2-13,2 ppm) oraz protonów grupy CH_2 (zakres 5.7-6.1 ppm) w temperaturze 25 °C. (Rysunek 36). Z integracji sygnałów można wnosić o populacji obu konformerów.



Rysunek 36. Podwojone sygnały protonów grup HNCO (po lewej) i CH_2 (po prawej) w widmie ^1H NMR związku 6. [H7].

Widma MALDI MS samych hydrazonów kwasów formylofenyloboronowych wykazują bardzo intensywne sygnały, pochodzące od kationów tych związków, przy liczbie masowej odpowiadającej obliczonemu składowi kationu tj. $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BN}_3\text{O}_3]^+$ przy m/z 264 dla hydrazonów z odczynnikiem Girarda T i $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BN}_3\text{O}_3]^+$ przy m/z 284 dla hydrazonów z odczynnikiem Girarda P. Związki te łatwo reagują z cukrami, tworząc estry z odszczepieniem dwóch cząsteczek wody wg schematu, przedstawionego na Rysunku 37.



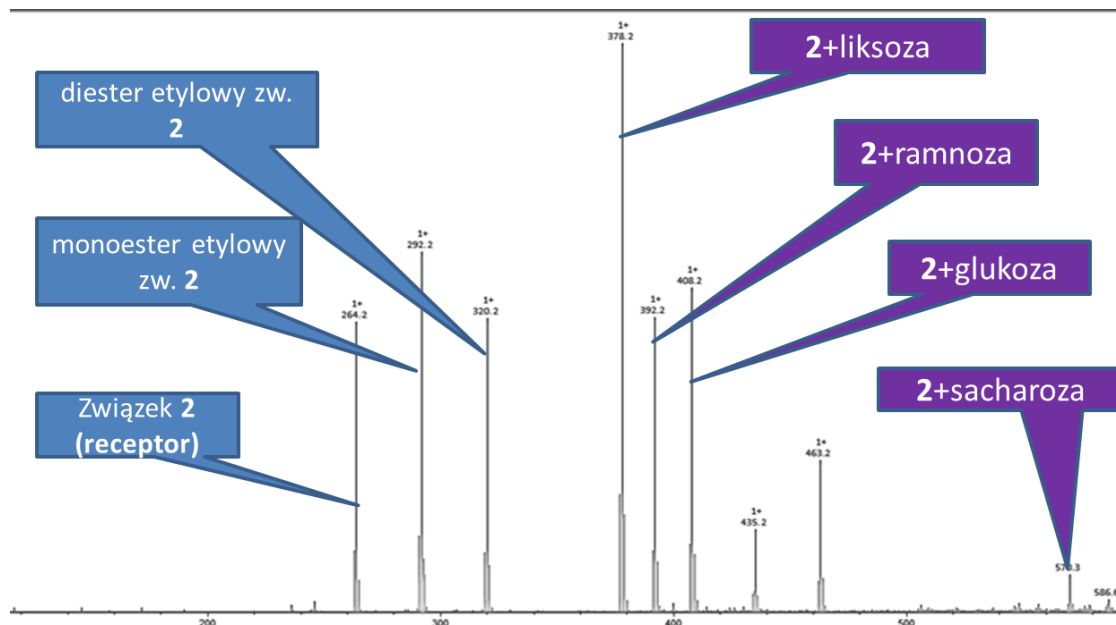
Rysunek 37. Schemat oddziaływania kwasu boronowego z cukrem: Reakcja grupy kwasu boronowego B(OH)₂ związku **2** [H7] z grupami OH sacharozy.

Zbadano oddziaływanie otrzymanych receptorów molekularnych z wybranymi cukrami i diolami, mierząc widma MALDI MS roztworów, zawierających odpowiedni hydrazon z grupą funkcyjną kwasu boronowego i wybrany pojedynczy cukier lub diol albo też mieszaninę cukrów o takim samym stężeniu molowym, aby oszacować, z którym związkiem hydroksylowym interakcja jest największa i najbardziej efektywna. Przebadano szereg mono- i dwucukrów (glukozę, fruktozę, sacharozę, laktozę, galaktozę) oraz związków o charakterze dioli względnie polioli, zawierających w swojej strukturze przynajmniej dwie grupy OH w położeniu 1,2 lub 1,3 (dopaminę, N-metyloglukaminę, kwas askorbinowy, 2,3-dihydroksynaftalen, ryboflawinę) i we wszystkich przypadkach zaobserwowano intensywny sygnał, pochodzący od kationu produktu, jednak stosunek sygnału do szumu jest najwyższy w przypadku cukrów (uzyskane wyniki - sygnały produktów reakcji z cukrami/diolami dla dwóch izomerów *meta* hydrazonów kwasów formylofenyloboronowych zestawiono w tabeli 2, porównując nominalne i obserwowane masy kationów oraz stosunek sygnału do szumu). Nie uzyskano oczekiwanego wyniku dla modelowego związku typu diol, reagującego z kwasami boronowymi, jakim jest barwnik fluorescencyjny czerwień alizarynowa S, jednakże zjawisko to można łatwo wytłumaczyć, gdyż czerwień alizarynowa występuje w postaci anionu, a otrzymane hydrazony kwasów boronowych są kationami; sumarycznie powstała cząsteczka ma ładunek 0, a więc nie jest rejestrowana na widmie masowym.

Tabela 2. Dane MALDI MS dla produktów oddziaływania z cukrami i diolami (D) związków **2** i **5** - praca [H7]

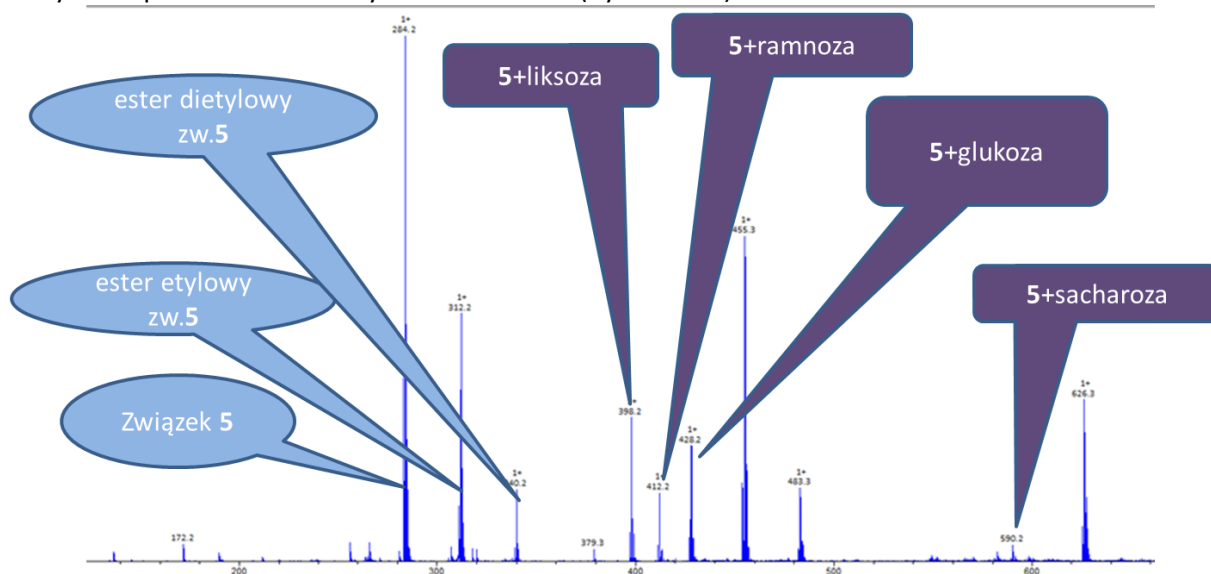
Cukier lub diol (D)	Masa nominalna kationu D+2	Obserwowana masa kationu D+2 (m/z)	S/N	Masa nominalna kationu D +5	Obserwowana masa kationu D+5 (m/z)	S/N
glukoza	408	408	3033	428	428	1520
sacharoza	570	570	2856	590	590	1380
laktoza	570	570	2980	590	590	870
fruktoza	408	408	3112	428	428	1215
dopamina	381	381	584	401	401	904
galaktoza	408	408	4012	428	428	3950
2,3-dihydroksy-naftalen	388	388	1106	408	408	2612
metyloglukamina	433	433	678	453	453	506
kwas askorbinowy	404	404	83	424	424	8 0
ryboflawina	604	604	852	624	624	1149
Czerwień Alizarynowa S	547	(318)	-	567	(234)	-

Następnym etapem badania interakcji powyższych hydrazonów z cukrami był eksperyment kompetencyjny – poddanie równomolowej mieszaniny kilku nieizomerycznych cukrów działaniu wybranego hydrazonu (wybór padł na izomery *meta*) i analiza mieszaniny produktów za pomocą spektrometrii mas MALDI TOF przy użyciu kwasu α -cyjano-4-hydroksycynamonowego (CHCA) jako matrycy. Jako wzorcowe cukry wybrano liksozę, ramnozę, glukozę i sacharozę, a oczekiwane estry cukrów z hydrazonem kwasu *meta*-formylofenyloboronowego i reagenta Girarda T (oznaczonym na rysunku 38 jako „związek 2” powinny dać sygnały przy m/z 378 (dla liksozy), 392 (dla ramnozy), 408 (dla glukozy) i 570 (dla sacharozy).



Rysunek 38. Widmo MALDI mieszaniny cukrów z hydrazonem kwasu *meta*-formylofenyloboronowego i reagenta Girarda T (pokazane sygnały estrów).[H7]

Wszystkie oczekiwane sygnały pojawiły się na widmie MALDI TOF badanej mieszaniny – Rysunek 38. Analogiczne pomiary wykonano dla mieszaniny tych samych cukrów z odpowiednim hydrazonem odczynnika Girarda P, który różni się od poprzedniego masą cząsteczkową o 20 jednostek. Również w tym wypadku otrzymano widmo MALDI TOF, na którym obecne są sygnały wszystkich produktów oddziaływania z cukrami (Rysunek 39):



Rysunek 39. Widmo MALDI mieszaniny cukrów z hydrazonem kwasu *meta*-formylofenyloboronowego i reagenta Girarda P5 (pokazane sygnały estrów).[H7]

Ponieważ zastosowano wielokrotny nadmiar receptora boronowego (10x), na widmie widoczny jest również sygnał od kationu hydrazonu (m/z 264 i 284, odpowiednio, oraz sygnały od ich mono- i di-estrów etylowych, gdyż używano roztworów etanolowych). Pozostałe sygnały na widmie pochodzą od matrycy MALDI (CHCA).

4.3. Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej

W ramach pracy zsyntetyzowałam szereg nowych pochodnych związków biologicznie czynnych z grupy siarkowych analogów zasad pirymidynowych (ze szczególnym uwzględnieniem pochodnych tiouracylu) oraz hydrazonów i tiosemikarbazonów aldehydów aromatycznych. Otrzymane związki szczegółowo scharakteryzowałam spektroskopowo za pomocą spektroskopii elektronowej, spektroskopii w podczerwieni z transformatą Fouriera, metod protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego oraz spektrometrii mas. Techniki MS użyłam również do scharakteryzowania modyfikowanych chemicznie związków pochodzenia naturalnego z grupy alkaloidów (kolchicina) i flawonoidów (chalkony).

Na podstawie przeprowadzonych analiz i pomiarów metodami spektrometrii mas z jonizacją strumieniem elektronów (EI), jonizacją przez elektrorozpylanie (ESI), jonizacją i desorpcją laserową wspomaganą matrycą (MALDI) oraz innymi metodami MS (FAPA, APCI LC-MS, GC-MS) ustaliłam charakterystyczne cechy fragmentacji masowej jonów molekularnych i pseudomolekularnych badanych połączeń, między innymi dla:

- nowych 2-alkilatio- i 4-alkilatio-5-bromouracyli [H1],
- nie opisanych dotąd w literaturze naukowej kwasów, estrów i hydrazydów kwasowych, pochodnych kwasu 2-tioorotowego tj. siarkowego analogu witaminy B13, [H2];
- szeregu pochodnych estrowych 2-tiouracylu, mono- i di-podstawionych [H3];
- (chloro – i bromo)-benzylo-dipodstawionych pochodnych 2,4-ditio-5-bromouracylu [H4];
- pochodnych kolchicyny, tj. nowych 10-alkilotiokolchicyn [H8];
- 2', 3' i 4'-hydroksychalkonów [H6].

Zaproponowałam główne drogi fragmentacji masowej jonów molekularnych (EIMS) i pseudomolekularnych (techniki „miękkie” spektrometrii mas) wyżej wymienionych związków w oparciu o pomiary nisko- i wysokorozdzielcze (HRMS) oraz pomiary przejść metastabilnych, m. in. w warunkach przemiatania sprzężonego przy stałych stosunkach wartości natężenia pola magnetycznego i elektrycznego ($B/E = \text{const}$ i $B^2/E = \text{const}$), co pozwala na ustalenie, które jony potomne powstają z wybranego jonu macierzystego lub które jony są prekursorami dla danego jonu potomnego.

Zaproponowałam mechanizm niektórych mniej typowych rozpadów fragmentacyjnych, jak np. eliminacji rodników $\cdot\text{SH}$ i $\cdot\text{SCH}_3$ z jonów M^+ pochodnych tiouracylu, interpretację preferencji rozpadu wybranych jonów i wyjaśnienie szczególnej trwałości niektórych jonów, np. jonów molekularnych hydrazydów kwasowych.

Zaproponowałam metodę rozróżniania związków izomerycznych z grupy pochodnych tiouracylu w oparciu o dane, uzyskane z widm EIMS tych połączeń [H1-H4] na podstawie różnic w abundancji poszczególnych jonów, wybrałam diagnostyczne jony i porównałam ich abundancję z abundancją jonu molekularnego [H2, H3] lub jonu podstawowego [H4]. Zdefiniowałam współczynniki komparatywne μ , uwzględniające stosunki abundancji wybranych jonów, obliczyłam ich wartości i sformułowałam wnioski, dotyczące przydatności tych współczynników do rozróżniania izomerów w badanych grupach związków.

Zaproponowałam drogi fragmentacji masowej protonowanych cząsteczek $[\text{M}+\text{H}]^+$ hydroksychalkonów i alkilotiokolchicyn, indukując rozpady w ESI MS za pomocą zwiększania napięcia stożkowego (cv), a w MALDI MS za pomocą kolizji z atomami argonu w komorze kolizyjnej przy zastosowaniu rosnących wartości energii kolizji (CE) [H6, H8].

Wyjaśniłam nietypowe drogi rozpadu *ortho*-hydroksychalkonu jako spowodowane tworzeniem się wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy grupą hydroksylową a atomem tlenu grupy karbonylowej [H6].

Prześledziłam proces tworzenia się w fazie gazowej kompleksów wybranych kationów z otrzymanymi nowymi ligandami organicznymi z grupy hydrazonów i tiosemikarbazonów, wywodzących się z di- podstawionych - grupami aldehydowymi lub ketonowymi - pochodnych pirydyny [H5, H9], potwierdziłam zdolność tych związków do tworzenia stabilnych kompleksów z lantanowcami według dwóch zasadniczych trybów: z udziałem deprotonowanego liganda (tryb dominujący) i bez niego, z koordynacją kationu do obojętnego liganda (mniej powszechny). Przeważają kompleksy o stechiometrii ligand-kation 1:1, bardzo rzadko (tylko dla prazeodymu i dysprozu) obserwuje się stechiometrię 2:1.

Zauważyłam, że podczas wymuszonej fragmentacji otrzymanych jonów kompleksowych w warunkach zarówno jonizacji ESI [H5], jak i MALDI [H9], zachodzi wymiana anionu, wchodzącego w skład jonu kompleksowego, z trifluorometanosulfonianu (triflatu) na anion fluorkowy, co prowadzi do wniosków, że;

- w warunkach kolizyjnych lub zwiększonego napięcia stożka dochodzi do oderwania jonu fluorkowego z triflatu (CF_3SO_3^-);
- anion fluorkowy, jako mniejszy i bardziej ruchliwy, łatwo zastępuje triflat w kompleksie;
- potwierdza się teza, prezentowana w literaturze[150], że związki o budowie takiej, jak *bis*-tiosemikarbazony 2,6-diacetylopirydyny mogą służyć jako selektywne receptory molekularne jonów F^- .

Zaobserwowałam, że podczas pomiarów widm MALDI TOF dla mieszanin liganda *bis*-(4-pirydylokarbohydrazonu) 2,6-diformylopirydyny z solami lantanowców przy zastosowaniu kwasu synapowego (SA) jako matrycy rejestrowane jony kompleksowe mają wartości m/z o 14 (jony z jedną grupą TfO^-) lub 28 jednostek (jony z dwiema grupami TfO^-) wyższe od oczekiwanych, a zjawisko to nie występuje przy użyciu matrycy DHB (kwasu 2,5-dihydroksybenzoesowego). [H9] Postuluję, że przyczyną jest wymiana jednego lub obu protonów amidowych liganda na grupę metylową, której dostarczycielem jest cząsteczka kwasu synapowego, tj. 4-hydroksy-3,5-dimetoksycynamonowego, posiadająca dwie grupy metoksyłowe. Czynnikiem, pośredniczącym w reakcji przeniesienia grupy metylowej, jest anion CF_3SO_3^- , który ma zdolność rozszczepiania eterów i tworzenia estru, trifluorometanosulfonianu metylu, bardzo silnego czynnika metylującego.

Opracowałam wysokowydajną syntezę hydrazonów kwasów *o*-, *m*- i *p*-formylofenyloboronowych w reakcji z hydrazydami kwasowymi, zawierającymi czwartorzędowy atom azotu, znanymi jako odczynniki Girarda T i P. Otrzymane związki scharakteryzowałam spektroskopowo, stosując przede wszystkim szeroką gamę technik NMR (^1H , ^{13}C , techniki 2D: COSY, HSQC, HMBC, NOESY) oraz spektrometrii mas (ESI, LDI, MALDI). [H7] Pomiar widm protonowego rezonansu jądrowego badanych związków w roztworze DMSO-d_6 w zakresie temperatur 25-120 °C pozwoliły mi na zbadanie równowagi konformacyjnej tych związków i obliczenie energii swobodnej aktywacji ΔG^\ddagger procesu przekształceń między konformerami *cis*- i *trans*-amidowymi, a więc wyznaczenie bariery rotacji badanych cząsteczek.

Analiza otrzymanych hydrazonów przy zastosowaniu jonizacji LDI i MALDI wykazała, że związki te, które mają one budowę soli, zawierających duży kation organiczny i anion chlorkowy, są bardzo łatwe do wykrycia przy użyciu metod MS, gdyż ich kationy wykazują wyjątkowo wysoką abundancję w widmie MS dzięki posiadaniu ładunku dodatniego na czwartorzędowym atomie azotu [H7]. Związki te użyto następnie do badań ich oddziaływań z cukrami i innymi cząsteczkami o dużym znaczeniu biologicznym, posiadającymi budowę diolu, np. z kwasem askorbinowym (witaminą C), ryboflawiną (witaminą B2) czy dopaminą (neuroprzekaźnikiem), które z kolei są znane jako „trudne anality” dla spektrometrii mas. We wszystkich wymienionych przypadkach zarejestrowano silne sygnały, pochodzące od kationu produktu reakcji hydrazon-diol. Reakcja między diolem/cukrem a otrzymanymi przeze mnie receptorami molekularnymi zachodzi z dużą wydajnością dzięki obecności w cząsteczce bardzo reaktywnej grupy $-\text{B}(\text{OH})_2$, natomiast wzmocnienie sygnału w widmie masowym MALDI zawdzięczamy jonowej budowie produktu, tj. temu, że zawiera on ładunek dodatni na atomie azotu. Sugeruje to potencjalne zastosowanie otrzymanych związków w analityce produktów

zawierających cukry, w tym także naturalnych ekstraktów roślinnych oraz w analizie innych cząsteczek, zawierających reszty cukrowe lub też ugrupowanie 1,2-diolu lub 1,3-diolu.

Literatura:

1. E. B. Astwood; The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **78**, 79 (1943).
2. M. H. Sloan, E. Shorr; Metabolic effects of thiouracil in graves' disease; *Science* **99**, 2572, 305-307; (1944).
3. W. H. Miller, R. O. Roblin, E. B. Astwood; Studies in chemotherapy. XI. Oxidation of 2-thiouracil and related compounds by iodine; *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 2201 (1941).
4. E. B. Astwood, A. Bissell, A. M. Hughes; Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland; *Endocrinology* **37**, 456 (1945).
5. K. T. Hart, D. Druet, M. A. Bauer, R. E. Mack; Iodine metabolism in the thyroid. Influence of thyrotropic hormone, 6-propylthiouracil, and sodium perchlorate; *J. Lab. Clin. Med.*; **57**, 428-35 (1961).
6. B. Marchant, W. D. Alexander, J. W. Robertson, J. H. Lazarus; Concentration of ³⁵S-propylthiouracil by the thyroid gland and its relationship to anion trapping mechanism; *Metabolism* **20**, 989 (1971).
7. R. Jeemer, J. Rosseels; Incorporation of 2-thiouracil-³⁵S in the ribose nucleic acid of tobacco mosaic virus; *Biochim. Biophys. Acta* **11**, 438 (1953).
8. R.E. Matthews; Thiouracil in tobacco mosaic virus; *Biochim. Biophys. Acta*; **19**(3), 559 (1956).
9. R. Hamers; Incorporation of ³⁵S thiouracil in *Bacillus megaterium*; *Biochim. Biophys. Acta* **21**, 170 (1956).
10. Ono Pharmaceutical Co., Ltd.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80, 111, 420 (1980).
11. J. Bernard, G. Deltour, E. Velez, D. Christol; Studies on the effect of thiouracil in certain cases of leukemia. *Sang*; **23**(8), 629-53 (1952).
12. J. Bernard, G. Deltour, D. Christol, E. Velez, P. Colvez; Attempted treatment of chronic myeloid leukemia by thiouracil; remarkable remission of blood disorders; *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* **67** (23-24), 1024-9 (1951).
13. W. O. Foye, Y.L. Lai-Chen, B. R. Patel; Inhibition of mucopolysaccharide sulfation; *J. Pharm. Sci.*, **70**, 49 (1981).
14. E. Galkiewicz, M. Pyziak, J. Chomiczewski, T. Gorski; Ocena mutagennych właściwości wybranych związków chemicznych na podstawie testu indukcji profaga lambda *Escherichia coli* K12. [Mutagenic properties of various chemical compounds as evaluated by induction of the prophage lambda of *E coli* K12]; *Med. Dosw. Mikrobiol.* , **31**, 11 (1979).
15. A. Napolitano, A. Palumbo, M. d'Ischia, G. Prota; Mechanism of selective incorporation of the melanoma seeker 2-thiouracil into growing melanin; *J. Med. Chem.*, **39** (26), 5192-5201 (1996).
16. J. R. Whittacker; Biosynthesis of a thiouracil pheomelanin in embryonic pigment cells exposed to thiouracil; *J. Biol. Chem.* **246**, 6217(1971).
17. F. Wätjen, O. Buchardt, E. Langvad; Affinity therapeutics. 1. Selective incorporation of 2-thiouracil derivatives in murine melanomas. Cytostatic activity of 2-thiouracil arotinoids, 2-thiouracil retinoids, arotinoids, and retinoids; *J. Med. Chem.* **25**(8), 956-60 (1982).
18. B. S. Larsson; Melanin-affinic thioureas as selective melanoma seekers; *J. Melanoma Res.*; **1**(2), 85-90 (1991).
19. L. Dencker, B. Larsson, K. Olander, S. Ullberg; A new melanoma seeker for possible clinical use: selective accumulation of radiolabelled thiouracil; *Br. J. Cancer.* **45**(1), 95-104 (1982).
20. L. Dencker, B. Larsson, K. Olander, S. Ullberg, M. Yokota; Incorporation of thiouracil and some related compounds into growing melanin; *Acta Pharmacol. Toxicol.* (Copenh). **49**(2), 141-9 (1981).

21. W. Tjarks, D. Gabel; Boron-containing thiouracil derivatives for neutron-capture therapy of melanoma; *J. Med. Chem.*, **34**(1), 315–319 (1991).
22. Nucleosides and oligonucleotides containing boron clusters; patent US 6180766 B1; (właściciele: R. F. Schinazi, G. Fulcrand-El Kattan, Z. J. Lesnikowski)
23. V. I. Bregadze, I. B. Sivaev, S. A. Glazun; Polyhedral boron compounds as potential diagnostic and therapeutic antitumor agents; *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **6**, 75-109 (2006).
24. A. Palumbo, M. d'Ischia, F. A. Cioffi; 2-Thiouracil is a selective inhibitor of neuronal nitric oxide synthase antagonizing tetrahydrobiopterin-dependent enzyme activation and dimerization; *FEBS Letters*, **485**, 2–3, 109–112 (2000).
25. V. Sharma, N. Chitranshi, A. Kumar Agarwal; Significance and biological importance of pyrimidine in the microbial world; *Int. J. Med. Chem.* 202784 (2014).
26. A. M. Hamouda, K. O. Mohamed; Synthesis and antimicrobial evaluation of some new dihydropyrimidine derivatives; *Der Pharma Chemica*, **7**(6), 116-125 (2015).
27. E. Wyrzykiewicz, G. Bartkowiak, Z. Nowakowska, B. Kędzia; Synthesis and antimicrobial properties of S-substituted derivatives of 2-thiouracil; *Farmaco*, **48**, 979 (1993).
28. E. Wyrzykiewicz, Z. Nowakowska, G. Bartkowiak, B. Kędzia; Synthesis and antimicrobial properties of s-substituted derivatives of 4-thiouracil; *Pol. J. Chem.*, **71**, 201 (1997).
29. C. N. Banti, D. C. Charalampou, N. Kourkoumelis, et al.; Mono-nuclear cis-Pd(II) chloride complex of the thio-nucleotide analogue 5-methyl-thiouracil and its biological activity; *Polyhedron* **87**, 251-258 (2015).
30. M. Sharma, D. Singh, M. Gupta; Synthesis and evaluation of thiouracil derivatives as dipeptidyl peptidase IV inhibitors; *Chemical Biology & Drug Design* **81**(2), (2012)
31. L. Weinstein, w: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (eds. L. Goodman, A. Gilman), 5th Ed., New York 1113 (1975).
32. S. C. Harvey, w: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (eds. L. Goodman, A. Gilman), New York 102-104 (1975).
33. O. A. Fathalla; Synthesis of some new thiouracil derivatives with expected biological activity; *Indian J. Chem. Section B – Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **40**(1), 37-42 (2001).
34. O. A. Fathalla, W. A. Zaghary, S. M. Awad; et al.; Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulfonamide derivatives with biological activity; *Archives Pharm. Research* **25**(3) 258-269 (2002).
35. P. Kamalakannan, D. Venkappayya, T. Balasubramanian; A new antimetabolite, 5-morpholinomethyl-2-thiouracil - spectral properties, thermal profiles, antibacterial, antifungal and antitumour studies of some of its metal chelates; *J. Chem. Soc. -Dalton Trans.* **17**, 3381-3391 (2002).
36. G. Bartkowiak, E. Wyrzykiewicz, G. Schroeder; Sulfur analogs of pyrimidine bases: synthesis of 2-alkylthio- and 4-alkylthio-5-bromouracils and *in silico* evaluation of their biological activity; *J. Het. Chem.* **50**(5), 1134-1139 (2013).
37. E. Abdelghani, S. A. Said, M. G. Assy, et al.; Heterocyclization of thiouracil derivative: synthesis of thiazolopyrimidines, tetrazolopyrimidines and triazolopyrimidines of potential biological activity; *J. Iranian Chem. Soc.* **12**(10), 1809-1817 (2015).
38. G. M. Zeiner, M. D. Cleary, A. E. Fouts, C. D. Meiring, E. S. Mocarski, J. C. Boothroyd; RNA analysis by biosynthetic tagging using 4-thiouracil and uracil phosphoribosyltransferase; *Methods Mol. Biol.* **419**, 135-46 (2008).
39. M. Imaizumi, F. Kano, S. Sakata; Novel uracil derivatives: newly synthesized centrally acting agents; *Chem. Pharm. Bull.* **40**(7), 1808- 1813 (1992).
40. T. Misayaka, H. Tanaka, M. Baba, H. Hayakawa, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq; A novel lead for specific anti-HIV-1 agents: 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine; *J. Med. Chem.* **32**, 2507 (1989).
41. H. Tanaka, H. Takashima, M. Ubasawa, K. Sekiya, N. Inouye, M. Baba, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka; Synthesis and antiviral activity of 6-benzyl analogs of 1-[(2-

- hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT) as potent and selective anti-HIV-1 agents; *J. Med. Chem.* **38**(15), 2860-5 (1995).
42. F. Jourdan, D. Laduré, M. Robba; Synthesis of thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-diones cyclic and acyclic nucleosides as potential anti HIV agents; *J. Het. Chem.* **31**, 305 (1994).
 43. B.-C. Pan, Z.-H. Chen, G. Piras, G. E. Dutschman, E. C. Rowe, Y.-C. Cheng, S.-H. Chu; Synthesis and anti-HIV-1 activities of 6-arylthio and 6-arylselenoacyclonucleosides; *J. Het. Chem.* **31**, 177–185 (1994).
 44. K. Danel, E. B. Pedersen, C. Nielsen; Synthesis and anti-HIV-1 activity of novel 2,3-dihydro-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones; *J. Med. Chem.* **41**(2), 191-8 (1998).
 45. D. Maydt, S. De Spirt, C. Muschelknautz et al.; Chemical reactivity and biological activity of chalcones and other alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds; *Xenobiotica* **43**(8), 711-718 (2013).
 46. Z. Rozmer, P. Perjesi; Naturally occurring chalcones and their biological activities; *Phytochem. Rev.* **15**(1), 87-120 (2016).
 47. F. Shi; H. Fang; W. Xu; Design, synthesis and biological activity of novel chalcone derivatives as anti-influenza agents; *Chem. Res. Chinese Universities* **32**(1), 28-34 (2016).
 48. J. Vaskova, Z. Daniel, L. Vasko, P. Perjesi, J. Poracova, G. Mojziso; Some ferrocenylchalcones as useful candidates for cancer treatment; *In Vitro Cellular & Develop. Biol. – Animal* **51** (9), 964-974 (2015).
 49. D. Gupta, D. K. Jain; Chalcone derivatives as potential antifungal agents: Synthesis, and antifungal activity; *J. Adv. Pharm. Techn.& Res.*, **6** (3), 114-117 (2015).
 50. A. V. Chate, R. S. Joshi, P. G. Mandhane, et al.; Synthesis, characterization and antimicrobial screening of some novel chalcones and their derivatives; *Indian J. Chem. Sect. B-Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **51**(11), 1642-1648 (2012).
 51. Z. Nowakowska, B. Kedzia, G. Schroeder; Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones; *Eur. J. Med. Chem.* **43**(4), 707-713 (2008).
 52. P. Venkatesan, S. Sumathi; Piperidine mediated synthesis of N-heterocyclic chalcones and their antibacterial activity; *J. Het. Chem.* **47**, 81 (2010).
 53. D. K. Mahapatra, S. K. Bharti, V. Asati; Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives; *Eur. J. Med. Chem.* **98**, 69-114 (2015).
 54. R. J. Anto, K. Sukumaran, G. Kuttan, M. N. Rao, V. Subbaraju, R. Kuttan; Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds.; *Cancer Lett.*; **97**(1), 33-7 (1995).
 55. R. De Vincenzo, G. Scambia, P. Benedetti Panici, F. Ranelletti, G. Bonanno, A. Ercoli, F. DelleMonache, F. Ferrari, M. Piantelli, S. Mancuso; Effect of synthetic and naturally occurring chalcones on ovarian cancer cell growth: structure-activity relationships; *Anticancer Drug Des.*; **10**, 481 (1995).
 56. D.K. Mahapatra, S. K. Bharti, V. Asati; Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives; *Eur. J. Med. Chem.* **101**, 496–524 (2015).
 57. A. Gomez-Rivera, H. Aguilar-Mariscal, N. Romero-Ceronio; Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones; *Bioorg.& Med. Chem. Lett.*; **23**(20), 5519-5522 (2013).
 58. R. Gacche, M. Khsirsagar, S. Kamble, et al.; Antioxidant and anti-inflammatory related activities of selected synthetic chalcones: Structure-activity relationship studies using computational tools; *Chem. Pharm. Bull.* **56**(7), 897-901 (2008).
 59. Z. Nowakowska; A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones; *Eur. J. Med. Chem.* **42**(2), 125-137 (2007).
 60. S. Iwata, T. Nishino, H. Inoue, N. Nagata, Y. Satomi, H. Nishino, S. Shibata; Antitumorigenic activities of chalcones (II). Photo-isomerization of chalcones and the correlation with their biological activities; *Biol. Pharm. Bull.*; **20**, 1266 (1997).
 61. T. Narsinghani, M. C. Sharma, S. Bhargav; Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives; *Med. Chem. Res.* **22**(9), 4059-4068 (2013).

62. C. A. Calliste, J. C. Le Bail, P. Trouillas, C. Pouget, G. Habrioux, A. J. Chulia, J. L. Duroux; Chalcones: structural requirements for antioxidant, estrogenic and antiproliferative activities; *Anticancer Res.* **21**(6A), 3949-56 (2001).
63. Mde L. Alvarez, V. E. Zarelli, N. B. Pappano, N. B. Debattista; Bacteriostatic action of synthetic polyhydroxylated chalcones against *Escherichia coli*; *Biocell.* **28**(1), 31-4 (2004).
64. M. Chen, L. Zhai, S. Christensen, T. Theander, A. Kharazmi; Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones; *Antimicrob. Agents Chemother.*; **45**(7), 2023 (2001).
65. Y.-M. Lin, Y. Zhou, M. T Flavin, L.-M. Zhou, W. Nie, F.-C. Chen; Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents; *Bioorg. Med. Chem.*; **10**, 2795-2802 (2002).
66. D. K. Mahapatra, V. Asati, S. K. Bharti; Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives; *Eur. J. Med. Chem.* **92**, 839–865 (2015).
67. R. Li, G. L. Kenyon, F. E. Cohen, X. Chen, B. Gong, J. N. Dominguez, E. Davison, G. Kurzban, R. E. Miller, E. O. Nuzman; In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives; *J. Med. Chem.* **38**, 5031 (1995).
68. M. Liu, P. Wilairat, M. L. Go; Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones [corrected]: structure-activity relationship analysis; *J. Med. Chem.* **44**(25), 4443-52 (2001); Erratum in: *J. Med. Chem.* **45**(8),1734 (2002).
69. M. Liu, P. Wilairat, S. L. Croft, A. L. Tan, M. L. Go; Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones; *Bioorg. Med. Chem.*; **11**(13), 2729-38 (2003); Erratum in: *Bioorg. Med. Chem.*; **12**(6), 1569 (2004).
70. K. L. Lahtchev, D. I. Batovska, , St. P. Parushev, V. M. Ubiyovk, A. A. Sibirny; Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains; *Eur. J. Med. Chem.* **43** (10), 2220–2228 (2008).
71. J. R. Dimmock, D. W. Elias, M. A. Beazely, N. M. Kandepu; Bioactivities of chalcones; *Curr. Med. Chem.*; **6**, 1125–49 (1999).
72. H. Tsuchiya, M. Sato, M. Akagiri, N. Takagi, T. Tanaka, M. Iinuma; Anti-Candida activity of synthetic hydroxychalcones, *Pharmazie*; **49**, 756–8 (1994).
73. D. Gupta, D. K. Jain; Chalcone derivatives as potential antifungal agents: Synthesis, and antifungal activity; *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*; **6**(3), 114–117 (2015).
74. Y. Zheng, X. Wang, S. Gao, M. Ma, G. Ren, H. Liu, X. Chen; Synthesis and antifungal activity of chalcone derivatives; *Nat. Prod Res.*; **29**(19), 1804-10 (2015).
75. N. K. Tailor; Synthesis & antifungal activity of certain chalcones& their reduction; *Indo Global J. Pharm. Sci.*, **4**(1), 25-28 (2014).
76. V. D Patil, C. L Viswanathan; Synthesis of propafenone, an antiarrhythmic agent; *Indian J. Pharm. Sci.* **9** (2), 98-100 (1997).
77. D. K. Mahapatra, V. Asati, S. K. Bharti; Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents; *Life Sciences* **148**, 154–172 (2016).
78. Y. Luo, R. Song, Y. Li, S. Zhang, Z. J. Liu, J. Fu, H. L. Zhu; Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone oxime derivatives as potential immunosuppressive agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **22**(9), 3039-43 (2012).
79. A. Kamal, M. K. Reddy, A. Viswanath; The design and development of imidazothiazole–chalcone derivatives as potential anticancer drugs; *Exp. Op. Drug Disc.* **8**(3), 289-304 (2013).
80. O. Kayser, A. F. Kiderlen; In vitro leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones; *Phytother.Res.*; **15**(2), 148-52 (2001).
81. T. Akihisa, H. Tokuda, M. Ukiya, M. Iizuka, S. Schneider, K. Ogasawara, T. Mukainaka, K. Iwatsuki, T. Suzuki, H. Nishino; Chalcones, coumarins, and flavanones from the exudate of *Angelica keiskei* and their chemopreventive effects; *Cancer Lett.*; **201**(2), 133-7 (2003).
82. M. L. Go, X. Wu, X. L. Liu; Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties; *Curr. Med. Chem.* **12**(4), 481-99 (2005).

83. O. Sabzevari, G. Galati, M. Y. Moridani, A. Siraki, P. J. O'Brien; Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones; *Chem. Biol. Interact.*; **148**(1-2), 57-67 (2004).
84. Y. P. Kim, H. S. Ban, S. S. Lim, N. Kimura, S. H. Jung, J. Ji, S. Lee, N. Ryu, S. R. Keum, K. H. Shin, K. Ohuchi; Inhibition of prostaglandin E2 production by 2'-hydroxychalcone derivatives and the mechanism of action; *J. Pharm. Pharmacol.*; **53**(9), 1295-302 (2001).
85. W. Graham, J. B. Roberts; Intravenous colchicine in the treatment of gouty arthritis; *Ann. Rheum. Dis.* **12** (1), 16–19, (1953).
86. I. van Echteld, M. D. Wechalekar, N. Schlesinger, R. Buchbinder, D. Aletaha, Colchicine for acute gout; *The Cochrane database of systematic reviews* (2014). 8: CD006190.
87. T. Laubscher, Z. Dumont, L. Regier, B. Jensen; Taking the stress out of managing gout; *Can. Fam. Physician* **55** (12), 1209–12 (2009).
88. M. Klintschar, C. Beham-Schmidt, H. Radner, G. Henning, P. Rol; Colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron (*Colchicum autumnale*): pathological and medicolegal aspects; *Forensic Sci. Inter.* **106**, 191–200 (1999).
89. E. Demirkaya, B. Erer, S. Ozen, et al.; Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review; *Rheum. International*; **36** (3), 325-31 (2016).
90. A. Anik, A. Abaci, E. Unsal, B. Makay; Colchicine resistance and low vitamin D in familial Mediterranean fever; *Renal failure* **38**(2), 340-1 (2016).
91. S. Alabed, J. B. Cabello, G. J. Irving, M. Qintar, A. Burls; Colchicine for pericarditis; *The Cochrane database of systematic reviews* **8**: CD010652 (2014).
92. D. Lotan, Y. Wasserstrum, A. Fardman, et al.; Usefulness of novel immunotherapeutic strategies for idiopathic recurrent pericarditis; *Amer. J. Cardiology*, **117** (5), 861-6 (2016).
93. N. Matsumura, Y. Mizushima; Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease.; *Lancet* (London, England), **2**(7939), 813 (1975).
94. H. M. Sander, H. W. Randle; Use of colchicine in Behçet's syndrome; *Cutis* **37**(5), 344-8 (1986).
95. R. A. Frayha; Arthropathy of Behcet's disease with marked synovial pleocytosis responsive to colchicine; *Arthritis and rheumatism*; **25**(2), 235-6 (1982).
96. J. Baum; The hyperchemotaxis of Behcet's disease and the effect of colchicine; *J. Rheum.*, **8**(1), 171-2 (1981).
97. C. J. Smyth, in *Comroe's "Arthritis and Allied Conditions"*, ed. J. L. Hollander, 4th ed., 720. Lea and Febiger, Philadelphia (1949).
98. P. Dustin; *Microtubules*, Springer - Verlag, New York, USA, 171–233 (1984).
99. L. Wilson, I. Meza; The mechanism of action of colchicine; *J. Cell Biol.*, **58**, 709–719 (1973).
100. S. G. Kulkarni, A. Warbritton, T. J. Bucci, H. M. Mehendale; Antimitotic intervention with colchicine alters the outcome of o-DCB-induced hepatotoxicity in Fischer 344 rats; *Toxicology*, **120**, 79–88 (1997).
101. I. O. Gozukara, N. Pinar, O. Ozcan, et al.; Effect of colchicine on polycystic ovary syndrome: an experimental study; *Archiv. Gynecol. Obstetrics*, **293** (3), 675-80 (2016).
102. J. Kurek, Wl. Boczon, K. Myszkowski, M. Murias, T. Borowiak, I. Wolska; Synthesis of sulfur containing colchicine derivatives and their biological evaluation as cytotoxic agents; *Letts. Drug Des. Discov.*, **11**, 279–289 (2014).
103. H. J. C. Bezerra-Netto, A. L. Lacerda, A. L. P. Miranda, H. M. Alves, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga; Design and synthesis of 3,4-methylenedioxy-6-nitrophenoxycetylhydrazone derivatives obtained from natural safrole: New lead-agents with analgesic and antipyretic properties; *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7924 (2006).
104. T. Moreira Osorio, F. DelleMonache, L. Domeneghini Chiaradia, A. Mascarello, T. Regina Stumpf, C. Roberto Zanetti, D. Bardini Silveira, C. Regina Monte Barardi, E. de Fatima Albino Smania, A. Viancelli, L. Ariel Totaro Garcia, R. Augusto Yunes, R. Jose Nunes, A. Smania Jr.; Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 225 (2012).

105. P. Vicini, F. Zani, P. Cozzini, I. Doytchinova; Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations; *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 553 (2002).
106. A. S. Dobek, D. L. Klayman, E. J. Dickson Jr., J. P. Scovill, E. C. Tramont; Inhibition of clinically significant bacterial organisms in vitro by 2-acetylpyridine thiosemicarbazones; *Antimicrob. Agents Chemother.* **18**, 27–36 (1980).
107. D. L. Klayman, J. P. Scovill, J. F. Bartosevich, J. Bruce; 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 5. 1-[1-(2-pyridyl)ethyl]-3-thiosemicarbazides as potential antimalarial agents; *J. Med. Chem.* **26**, 35–39 (1983).
108. R. A. Casero Jr., D. L. Klayman, G. E. Childs, J. P. Scovill, R. E. Desjardins; Activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against *Trypanosoma rhodesiense* in vitro; *Antimicrob. Agents Chemother.* **18**, 317–322 (1980).
109. C. Shipman Jr., S. H. Smith, J. C. Drach, D. L. Klayman; Antiviral activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against herpes simplex virus; *Antimicrob. Agents Chemother.* **19**, 682–685 (1981).
110. B. Koçyiğit Kaymakçioğlu, S. Rollas; Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones; *Farmaco* **57**, 595 (2002).
111. I. Giorgi, A. M. Bianucci, G. Biagi, O. Livi, V. Scartoni, M. Leonardi, D. Pietra, A. Coi, I. Massarelli, F. A. Nofal, F. L. Fiamingo, P. Anastasi, G. Giannini; Synthesis, biological activity and molecular modelling of new trisubstituted 8-azaadenines with high affinity for A1 adenosine receptors; *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 1 (2007).
112. R. W. Brockman, J. R. Thomson, M. J. Bell, H. E. Skipper; Observations on the antileukemia activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone; *Cancer Res.* **16**, 167–170 (1956).
113. X. Yang, P. Xu, Q. Gao, M. Tan; Synthesis, characterization, and antitumor activity of some trivalent lanthanide complexes with 2-formylphenoxyacetic acid thiosemicarbazone; *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **32**, 59 (2002).
114. D. Kovala-Demertzis, M. A. Demertzis, J. R. Miller, C. Papadopoulou, C. Dodorou, G. Filousis; Platinum(II) complexes with 2-acetyl pyridine thiosemicarbazone; Synthesis, crystal structure, spectral properties, antimicrobial and antitumour activity; *J. Inorg. Biochem.* **86**(2–3), 555–563 (2001).
115. H. Beraldo, D. Gambino; The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes; *Mini-Rev. Med. Chem.* **4**, 31–39 (2004).
116. A. Adamczyk-Wozniak, O. Komarowska-Porokhnyavets, B. Misterkiewicz, V. P. Novikov, A. Sporzynski; Biological activity of selected boronic acids and their derivatives; *Appl. Organomet. Chem.* **26**(7), 390-393 (2012).
117. X. Hui, S. J. Baker, R. C. Wester, S. Barbadillo, A. K. Cashmore, V. Sanders, K. M. Hold, T. Akama, Y.-K. Zhang, J. J. Plattner, H. I. Maibach; In vitro penetration of a novel oxaborole antifungal (AN2690) into the human nail plate; *J. Pharm. Sci.* **96**, 2622 (2007).
118. a) S. J. Baker, C. Z. Ding, T. Akama, Y. K. Zhang, V. Hernandez, Y. Xia; Therapeutic potential of boron-containing compounds; *Future Med. Chem.*, **1**, 1275 (2009); b) Anacor Pharmaceuticals, US 234981(A1), 2006.
119. Y.-K. Zhang, J. J. Plattner, Y. R. Freund, E. E. Easom, Y. Zhou, L. Ye, H. Zhou, D. Waterson, F.-J. Gamo, L. M. Sanz, M. Ge, Z. Li, L. Li, H. Wange, H. Cui; Benzoxaborole antimalarial agents. Part 2: Discovery of fluoro-substituted 7-(2-carboxyethyl)-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaboroles; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 1299 (2012).
120. R. T. Jacobs, J. J. Plattner, B. Nare, S. A. Wring, D. Chen, Y. Freund, E. G. Gaukel, M. D. Orr, J. B. Perales, M. Jenks, R. A. Noe, J. M. Sligar, Y.-K. Zhang, C. J. Bacchi, N. Yarlett, R. Don; Benzoxaboroles: a new class of potential drugs for human African trypanosomiasis; *Future Med. Chem.* **3**, 1259 (2011).
121. D. I. S. P. Resende, E. M. P. Silva, C. Barros, et al.; Tandem mass spectrometry based investigation of cinnamylidene acetophenone derivatives: valuable tool for the differentiation of positional isomers; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **25**, 20, 3185-3195 (2011).

122. C. I. V. Ramos, M. G. Santana-Marques, A. J. Ferrer-Correia; Differentiation of aminomethylcorrole isomers by mass spectrometry; *J. Mass Spectrom.* **47**, 4, 516-522 (2012).
123. A. Schwarzenberg, H. Dossmann, R. B. Cole, X. Machuron-Mandard, J. C. Tabet; Differentiation of isomeric dinitrotoluenes and aminodinitrotoluenes using electrospray high resolution mass spectrometry; *J. Mass Spectrom.* **49**(12), 1330-1337 (2014).
124. E. Reading, J. Munoz-Muriedas, A. D. Roberts, G. J. Dear, C. V. Robinson, C. Beaumont; Elucidation of drug metabolite structural isomers using molecular modeling coupled with ion mobility mass spectrometry; *Anal. Chem.* **88**, 4, 2273-2280 (2016).
125. T. Furuhashi, K. Ishii, K. Tanaka, W. Weckwerth, T. Nakamura; Fragmentation patterns of methyloxime-trimethylsilyl derivatives of constitutive mono- and disaccharide isomers analyzed by gas chromatography/field ionization mass spectrometry; *Rapid Comm. Mass Spectrom.* **30**(5), 669-669 (2016).
126. H. Saeidian, V. Mirkhani, S. M. Faraz, M. Babri; Unambiguous mass spectral characterization of VX and its six other structural isomers using gas chromatography-mass spectrometry; *Int. J. Mass Spectrom.* **396**, 5-12 (2016).
127. E. D. Niemeyer, J. S. Brodbelt; Isomeric differentiation of green tea catechins using gas-phase hydrogen/deuterium exchange reactions; *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **18**(10), 1749-1759 (2007).
128. J. M. Zhang, J. S. Brodbelt; Silver complexation and tandem mass spectrometry for differentiation of isomeric flavonoid diglycosides; *Anal. Chem.* **77**(60), 1761-1770 (2005).
129. J. M. Zhang, J. M. Wang, J. S. Brodbelt; Characterization of flavonoids by aluminum complexation and collisionally activated dissociation; *J. Mass Spectrom.* **40**(3), 350-363 (2005).
130. J. M. Zhang, J. S. Brodbelt; Structural characterization and isomer differentiation of chalcones by electrospray ionization tandem mass spectrometry; *J. Mass Spectrom.* **38**(5), 555-572 (2003).
131. F. W. McLafferty, F. Turecek; Interpretation of mass spectra. Fourth edition (1993). University Science Books, Mill Valley, California.
132. H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams; Mass spectrometry of organic compounds. San Francisco: Holden-Day (1967).
133. G. Bartkowiak, E. Wyrzykiewicz, G. Schroeder; Sulfur analogues of pyrimidine bases: Synthesis of 2-alkylthio- and 4-alkylthio-5-bromouracils and *in silico* evaluation of their biological activity; *J. Het. Chem.*, **50** (5), 1134-1139 (2013).
134. E. Wyrzykiewicz, G. Bartkowiak; Mass spectrometry of thio analogues of pyrimidine bases: Correlation of the intensities of the M^+ and the $[M - 'SH]^+$ ions of 2-alkylthiouracils; *Org. Mass Spectrom.* **27**, 1377 (1992).
135. E. Wyrzykiewicz, Z. Nowakowska; Mass spectrometry of thio analogues of pyrimidine bases: correlation of the intensities of the M^+ and selected fragment ions of *o*-(*m*- and *p*-) substituted benzylthiouracils; *J. Mass Spectrom.* **30**(2), 269-274 (1995).
136. E. Wyrzykiewicz, Z. Nowakowska, G. Bartkowiak, B. Kędzia; Synthesis and antimicrobial properties of *S*-substituted derivatives of 4-thiouracil; *Pol. J. Chem.*, **71**, 201 (1997).
137. G. Bartkowiak, E. Wyrzykiewicz, G. Schroeder; Electron ionization-induced mass spectral study of 5-methylene-carboxy (and 5-methylenealkoxy)-2-thiouracils and their derivatives; *Eur. J. Mass Spectrom.* **16**, 187-198 (2010).
138. G. Bartkowiak, E. Wyrzykiewicz, G. Schroeder, A. Walkowiak, A. Szponar, I. Pawlak; Thio analogues of pyrimidine bases: Syntheses and spectral study of new potentially biologically active 2,4-di-ortho- (meta- and para-) bromo- (chloro- and nitro-)benzylthio-5-bromouracils (and 6-methyluracils), *Phosph. Sulf. Silicon* **185**(7), 1429-1436 (2010).
139. M. Smoluch, G. Bartkowiak, E. Reszke, W. Lechowicz, J. Silberring, G. Schroeder; FAPA mass spectrometry of hydroxychalcones. Comparative studies with classical methods of ionization; *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* **27**(1), 27-31 (2014).
140. J. Kurek, Z. Nowakowska, G. Bartkowiak; Mass spectrometric study of colchicine and its synthetic derivatives 10-alkylthiocolchicines; *Acta Chim. Slov.* **62**(3), 605-616 (2015).

141. L. Vaclavik, A. J. Krynitsky, J. I. Rader; Targeted analysis of multiple pharmaceuticals, plant toxins and other secondary metabolites in herbal dietary supplements by ultra-high performance liquid chromatography–quadrupole-orbital ion trap mass spectrometry; *Anal. Chim. Acta*, **810**, 45-60 (2014).
142. G. Bartkowiak, G. Schroeder; Electrospray ionization mass spectrometry of lanthanide(III) complexes with 2,6-diacetylpyridine bis-4-*N*-ethylthiosemicarbazone; *Inorg. Chem. Commun.* **20**, 54-59 (2012).
143. G. Bartkowiak, K. Gawron, S. Jurga, G. Schroeder; Mass spectrometry of lanthanide(III) complexes with 2,6-diformylpyridine bis(4-pyridylcarbohydrazone) and its unusual methylation observed in matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectra; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **29**(18), 1696-1702 (2015).
144. R. W. Alder, J. G. E. Phillips, L. Huang, X. Huang; Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley, Chichester, 2005.
145. J. Arnarp, L. Kenne, B. Lindberg, J. Lönngren; Methylation of carbohydrates with methyl trifluoromethane-sulfonate; *Carbohyd. Res.* **44**, C5 (1975).
146. Patent "Nowe hydrazony kwasu formyloboronowego i chlorku amonioacetylohydrazynu"; Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder; data zgłoszenia 02.03.2012; P.398288. (według Web of Science: „New boronic acid derivative and hydrazide derivative (I) where R = pyridinium or trimethylammonium; Patent Number: PL398288-A1, PL218305-B1; Patent Assignee: Univ im Adama Mickiewicza; Univ Mickiewicza Poznaniu Adama; Inventor(s): Bartkowiak G; Schroeder G.)
147. G. Bartkowiak, Ł. Popena, S. Jurga, G. Schroeder; Synthesis, NMR and mass spectrometric study of ammonioacetohydrazones of formylphenylboronic acids, novel ionic prospective sugar receptors; *New J. Chem.* **39**(6), 4695-4707 (2015).
148. F. N. Lamari, R. Kuhn, N. K. Karamanos; Derivatization of carbohydrates for chromatographic, electrophoretic and mass spectrometric structure analysis; *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, **793**, 15 (2003).
149. H. Shanan-Atidi, K. H. Bar-Eli; A convenient method for obtaining free energies of activation by the coalescence temperature of an unequal doublet; *J. Phys. Chem.*, **74**, 961 (1970).
150. M. Vázquez, L. Fabbrizzi, A. Taglietti, R. M. Pedrido, A. M. Gonzalez-Noya, M.R. Bermejo; A colorimetric approach to anion sensing: a selective chemosensor of fluoride ions, in which color is generated by anion-enhanced π delocalization; *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(15), 1962–1965 (2004).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Dorobek naukowy ogółem:

- Liczba publikacji ogółem – **51**, tym 18 prac z listy filadelfijskiej/listy Journal Citation Reports (JCR) i 2 patenty, indeksowane przez Web of Science;
- Liczba publikacji spoza listy filadelfijskiej – 31;
- Liczba wystąpień konferencyjnych – 58;
- Sumaryczny *Impact Factor* **30,175** (przed doktoratem **1,335**)
- Sumaryczna ilość punktów MNiSW 517;
- Indeks Hirscha **5** (wg Web of Science z dnia 7.03.2016)

			W tym przed doktoratem
Liczba publikacji ogółem		51	5
Liczba publikacji z listy Web of Science		18	5
Liczba innych publikacji w czasopiśmie i monografiach o zasięgu międzynarodowym i krajowym		31	-
w tym	Liczba rozdziałów w monografiach w języku angielskim	6	-
	Liczba rozdziałów w monografiach i książkach w języku polskim	18	-
Liczba patentów		2	-
Liczba wystąpień konferencyjnych (w tym międzynarodowych)		58 (16)	14 (1)

I. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w punkcie I) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych:

A) Publikacje naukowe, znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

- B1. K. Adrjanowicz*, K. Kaminski, M. Tarnacka, K. Szutkowski, Ł. Popena, **G. Bartkowiak**, M. Paluch; The effect of hydrogen bonding propensity and enantiomeric composition on the dynamics of supercooled ketoprofen - dielectric, rheological and NMR studies; *PCCP. Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, 18(15) 10585-10593, DOI: 10.1039/C6CP00578K. **IF = 4,493**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu pochodnych ketoprofenu, używanych w badaniach, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów NMR. Swój udział szacuję na **15%**.
- B2. **Grażyna Bartkowiak***, Elżbieta Wyrzykiewicz and Grzegorz Schroeder; Sulfur analogues of pyrimidine bases: Synthesis of 2-alkylthio- and 4-alkylthio-5-bromouracils and *in silico* evaluation of their biological activity; *J. Het. Chem.*, 50 (5), 1134-1139, 2013; DOI 10.1002/het.1098. **IF = 0,87**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań, otrzymaniu i oczyszczeniu tytułowych związków, przeprowadzeniu ich pełnej charakteryzacji spektroskopowej, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów spektroskopowych, przeprowadzeniu ewaluacji aktywności biologicznej za pomocą programu PASS, napisaniu całości manuskryptu i doborze literatury cytowanej, korespondencji z edytorem i recenzentami. Swój udział szacuję na **90%**.
- B3. **Grażyna Bartkowiak***, Elżbieta Wyrzykiewicz, Grzegorz Schroeder, Anna Walkowiak, Anna Szponar, Ilona Pawlak; Thio analogues of pyrimidine bases: Syntheses and spectral study of new potentially biologically active 2,4-di-ortho- (*meta*- and *para*-) bromo- (chloro- and nitro-)benzylthio-5-bromouracils (and 6-methyluracils), *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements* 185(7), 2010; 1429-1436; doi: 10.1080/10426500903061558. **IF = 0,621**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu pochodnych nitrobenzylo-5-bromouracylu, używanych w badaniach, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów spektroskopowych, napisaniu większości manuskryptu, złożeniu pracy do druku, korespondencji z edytorem i recenzentami. Swój udział szacuję na **50%**.
- B4. K. Adrjanowicz*, K. Kaminski, M. Dulski, M. Jasiurkowska-Delaporte, K. Kolodziejczyk, M. Jarek, **G. Bartkowiak**, L. Hawelek, S. Jurga, M. Paluch; Dynamic glass transition and electrical conductivity behavior dominated by proton hopping mechanism studied in the family of hyperbranched *bis*-MPA polyesters; *Macromolecules*, 2014, 47 (16), 5798-5807; DOI: 10.1021/ma5006155. **IF = 5,80**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w dyskusji

koncepcji pracy, wstępnym oczyszczeniu badanych poliestrów, udziale w interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów spektroskopowych. Swój udział szacuję na **10%**.

- B5. Karolina Adrjanowicz*, Kamil Kaminski, Mateusz Dulski, Patryk Włodarczyk, **Grażyna Bartkowiak**, Lukasz Popenda, Stefan Jurga, Jacek Kujawski, Joanna Kruk, Marek Bernard, Marian Paluch; Synperiplanar to antiperiplanar conformation changes as underlying the mechanism of Debye process in supercooled ibuprofen; *J. Chem. Phys.*, 139(11), 111 103, 2013, DOI: 10.1063/1.4820492. **IF = 3,12**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu pochodnych ibuprofenu, używanych w badaniach, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów NMR i skręcalności optycznej. Swój udział szacuję na **15%**.
- B6. P. Patorski, E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak***; Synthesis and conformational assignment of N-(E)-stilbenyloxymethylenecarbonyl-substituted hydrazones of acetone and o-(m- and p-) chloro-(nitro-) benzaldehydes by means of ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, *J. Spectrosc.*, Vol. 2013, Article ID 197475, 12 pages, (2014)2013. doi:10.1155/2013/197475. (przedtem: "Spectroscopy: An International Journal"), **IF = 0,54**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów NMR, wykonaniu obliczeń wartości bariery rotacji konformerów, napisaniu części manuskryptu i doborze części literatury cytowanej, korespondencji z edytorem i recenzentami. Swój udział szacuję na **30%**.
- B7. Elżbieta Wyrzykiewicz, Zdzisława Nowakowska, **Grażyna Bartkowiak**, Bogdan Kędzia; Synthesis and Antimicrobial Properties of S-Substituted Derivatives of 4-Thiouracil ; *Pol. J. Chem.*, 71, 201-206 (1997). **IF = 0,468**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu serii pochodnych 4-tiouracylu, używanych w badaniach, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów spektroskopowych. Swój udział szacuję na **25%**.
- B8. Elżbieta Wyrzykiewicz, **Grażyna Bartkowiak**; EIMS and ¹³C NMR Study of New *Ortho* (*Meta* and *Para*) Substituted Derivatives of 2-Benzylthioorotic Acids, *Pol. J. Chem.*(1995)69, 566-578. **IF = 0,422**. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu wszystkich omawianych w pracy związków, przeprowadzeniu ich pełnej charakterystyki spektroskopowej, opracowaniu, interpretacji i dyskusji uzyskanych wyników, opracowaniu rysunków i tabel do manuskryptu oraz doborze literatury cytowanej. Swój udział szacuję na **70%**.
- B9. Elżbieta Wyrzykiewicz, **Grażyna Bartkowiak**, Alkylolation in EIMS of Hydrobromides of 2-Alkylthioorotic Acids, *Org. Mass Spectrom.* (1994) 29, 50-54 DOI: 10.1002/oms. 121029109. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu wszystkich omawianych w pracy związków, przeprowadzeniu ich pełnej charakterystyki spektroskopowej, opracowaniu, interpretacji i dyskusji uzyskanych wyników, opracowaniu rysunków i tabel do manuskryptu oraz doborze literatury cytowanej. Swój udział szacuję na **70%**.
- B10. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Z. Nowakowska, B. Kędzia; Synthesis and Antimicrobial Properties of S-Substituted Derivatives of 2-Thiouracil; *Farmaco*, (1993) 48, 979-988. **IF = 0,445** (z 1992). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu serii pochodnych 2-tiouracylu, używanych w badaniach, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników uzyskanych z pomiarów spektroskopowych. Swój udział szacuję na **30%**.
- B11. Elżbieta Wyrzykiewicz, **Grażyna Bartkowiak**; Mass Spectrometry of Thio Analogues of Pyrimidine Bases: Correlation of the Intensities of the M⁺ and the [M - 'SH]⁺ Ions of 2-Alkylthiouracils; *Org. Mass Spectrom.* (1992) 27, 1377-1380 DOI:10.1002/oms.1210271208. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, syntezie i oczyszczeniu wszystkich związków, potrzebnych do pomiarów przy użyciu spektrometrii mas EIMS, przeprowadzeniu ich pełnej charakterystyki spektroskopowej, opracowaniu uzyskanych wyników, obliczenie współczynników korelacyjnych, opracowaniu rysunków i tabel do manuskryptu oraz doborze literatury cytowanej. Swój udział szacuję na **70%**.

B) Patenty i zastrzeżenia patentowe:

- P1. Patent "Nowe S-podstawione kwasy 2-tioorotowe oraz sposób ich otrzymywania"; **Grażyna Bartkowiak***, Elżbieta Wyrzykiewicz, Grzegorz Schroeder; data zgłoszenia: 29.12.2008; P 386930, udzielony: 29.03.2013 WUP 03/13.

Wg Web of Science:

Title: New S-substituted 2-thiorotic acids and the method of obtaining them;

Patent Number: PL213535-B1

Patent Assignee: UNIV IM ADAMA MICKIEWICZA

Inventor(s): BARTKOWIAK G; WYRZYKIEWICZ E; SCHROEDER G

Mój udział w patencie polegał na opracowaniu metodyki syntezy tytułowych związków, otrzymaniu, oczyszczeniu i wykonaniu pełnej charakterystyki fizykochemicznej, w tym spektroskopowej tychże, udziale w stworzeniu koncepcji pracy, napisaniu tekstu zgłoszenia patentowego (wkład własny oceniam na **85%**).

- P2. Patent "Nowe hydrazone kwasu formyloboronowego i chlorku amonioacetylohydrazidu"; **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; data zgłoszenia 02.03.2012. P.398288.

Wg Web of Science:

New boronic acid derivative and hydrazide derivative (I) where R = pyridinium or trimethylammonium.

Patent Number: PL398288-A1, PL218305-B1

Patent Assignee: UNIV IM ADAMA MICKIEWICZA; UNIV MICKIEWICZA POZNANIU ADAMA

Inventor(s): BARTKOWIAK G; SCHROEDER G.

Mój udział w patencie polegał na opracowaniu metodyki syntezy tytułowych związków, ich otrzymaniu, oczyszczeniu i wykonaniu pełnej charakterystyki fizykochemicznej, w tym spektroskopowej, udziale w stworzeniu koncepcji pracy, napisaniu tekstu zgłoszenia patentowego (wkład własny oceniam na **90%**).

C) Publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w punkcie II A:

- C1. **G. Bartkowiak**, The Application of Electron Impact Mass Spectrometry to the Differentiation of isomeric 2-alkylthio-5-bromouracils and 4-alkylthio-5-bromouracils; *Annals of Polish Chemical Society*, PTCh Warszawa 2003, 363-367. Mój wkład w powstanie tej pracy jest całkowity (**100%**).
- C2. **Grażyna Bartkowiak**, The application of electron impact mass spectrometry to the differentiation of isomeric 2-alkylthioorotic acids, methyl and ethyl 2-alkylthioorotates and isomass acid hydrazides, *Annals of Polish Chemical Society*, PTCh Warszawa 2005, str. 109-113. Mój wkład w powstanie tej pracy jest całkowity (**100%**).
- C3. **Grażyna Bartkowiak**, Zastosowanie metody jonizacji electrospray (ESIMS) do analizy izomerycznych podstawionych kwasów 2-benzylotioorotowych; *Materiały VIII Środowiskowej Konferencji Naukowej Chemików Poznań 2006*; str.341-349. Mój wkład w powstanie tej pracy jest całkowity (**100%**).
- C4. **Grażyna Bartkowiak**, Sulphur Analogs of Pyrimidine Bases: New 2-Thio-6-alkoxycarbonyluracils and 2-Thio-6-hydroxyaminocarbonyluracils; *Annals of Polish Chemical Society*, PTChGdańsk 2007, str. 3-7. Mój wkład w powstanie tej pracy jest całkowity (**100%**).
- C5. **Grażyna Bartkowiak***, Krzysztof Bogdanowicz, Grzegorz Schroeder; Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry in analysis of copper complexes with thiosemicarbazone ligands; *Acta Biochimica Polonica*, Vol. 57, Suppl.1 (2010) 8-9. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu syntezy kompleksów metodą elektrochemiczną, pokierowaniu pracą doświadczalną licencjanta, zaplanowaniu pomiarów za pomocą spektrometrii mas MALDI TOF i interpretacji wyników, opracowaniu graficznym i merytorycznym wyników, napisaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na **60%**.

D) Monografie/rozdziały w monografiach i książkach o zasięgu międzynarodowym w języku angielskim:

- M1. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Solubilization of carbon nanotubes in water and in organic solvents; w: "New Trends in Supramolecular Chemistry" (ed. by Volodymyr Rybachenko), East Publisher House (Schidnyj wydawniczyj dim,) Donetsk 2014, 281-301; ISBN978-966-317-208-8. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału)
- M2. **Grażyna Bartkowiak***, Katarzyna Gawron, Grzegorz Schroeder; Supramolecular compounds through coordination chemistry - basic strategies; w: "From molecules to functional architecture. Supramolecular interactions" (ed. by Volodymyr Rybachenko), East Publisher House (Schidnyj wydawniczyj dim), Donetsk 2012, 17-34; ISBN978-966-317-155-5. Deklarowany udział własny **70%** (przygotowanie głównej części rozdziału).
- M3. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Mass spectral analysis of synthetic polymers end groups by MALDI MS (matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry) rozdział w monografii: "Molecular receptors" (ed. by Volodymyr Rybachenko), Schidnyj Wydawniczyj Dim, Donetsk 2011, 137-159; ISBN978-966-317-108-1. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału)
- M4. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Applications of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry to synthetic polymers, rozdział w monografii "Functionalized molecules – synthesis, properties and applications"; (ed. by Volodymyr Rybachenko), Schidnyj Wydawniczyj Dim, Donetsk 2010, 161-188; ISBN 978-966-317-076. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).
- M5. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; The cyclen-amino acid and cyclen-peptide conjugates with the methylenecarbonyl linker. Theoretical study of the biological activity; "Application of molecular receptors", (ed. by Volodymyr Rybachenko), Schidnyj wydawniczyj dim, Donetsk 2009, 25-38; ISBN 978-966-317-047-3. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).
- M6. **Grażyna Bartkowiak***, Elżbieta Wyrzykiewicz, Grzegorz Schroeder; Orotic acid derivatives with potential biological activity: 2-bromoalkylthioorotic acids; „Chemistry for Agriculture”, Vol.9/2008, 177-183. CZECH-POL TRADE, ISBN 978-80-254-3717-9. Deklarowany udział własny **80%** (przygotowanie rozdziału).

E) Monografie/rozdziały w monografiach i książkach o zasięgu krajowym w języku polskim:

- M7. Lidia Janik, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Synteza superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza; „Środowisko i przemysł. Tom V” str. 125 - 148; 2014, Cursiva, ISBN 978-83-62108-32-9. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej).
- M8. Natalia Naruszewicz, **Grażyna Bartkowiak***, Łukasz Popenda, Grzegorz Schroeder; Synteza i analiza spektroskopowa nowych pochodnych kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA) jako potencjalnych ligandów do kompleksowania kationów metali, „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości” (rozdział w książce pod red. Z. Hubickiego) Lublin 2014; ISBN 978-83-939465-1-8, str. 668-672. Deklarowany udział własny **60%** (analiza danych spektroskopowych, napisanie manuskryptu).
- M9. Mikołaj Pyziak, **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Synteza dendrymerów generacji G0, zawierających terminalne grupy hydroksylowe, na bazie epoksydów i aminopolioli; „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości” (rozdział w

- książce pod red. Z. Hubickiego) Lublin 2013, ISBN 978-83-937272-0-9, str.559-563. Deklarowany udział własny **50%** (analiza danych spektroskopowych, napisanie manuskryptu).
- M10. **Grażyna Bartkowiak***, Katarzyna Gawron, Grzegorz Schroeder; Analiza spektralna nowych pochodnych 6-amino-2-tiouracylu, Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości” (rozdział w książce pod red. Z. Hubickiego); Lublin 2012, ISBN 978-83-7784-086-3, str.226-230. Deklarowany udział własny **60%** (analiza danych spektroskopowych, napisanie manuskryptu)
- M11. **Grażyna Bartkowiak***, Elżbieta Wyrzykiewicz, Grzegorz Schroeder; Analiza spektralna nowych N-tioorotylu-podstawionych hydrazonów aldehydów aromatycznych; „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości” (rozdział w książce pod red. Z. Hubickiego) Lublin 2011, ISBN 978-83-227-3227-4, str.153-156. Deklarowany udział własny **80%** (przygotowanie rozdziału).
- M12. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Spektrometria mas z jonizacją przez elektrorozpylanie (ESI MS) w analizie kompleksów tiosemikarbazonów z jonami lantanowców, w: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości” (rozdział w książce pod red. Z. Hubickiego), Lublin 2010, str. 66-70, ISBN 978-83-227-3050-8. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).
- M13. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Zastosowanie technik NMR i spektrometrii mas w ustalaniu struktury i rozróżnianiu izomerycznych pochodnych 2-tiouracylu; Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, Lublin 2008, str. 258-262. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).
- M14. Katarzyna Gawron, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Proces samoorganizacji w tworzeniu kompleksów metali; Środowisko i Przemysł, tom IV, 2013, ISBN 978-83-62108-28-2, str. 231-248. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie części manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej)
- M15. Natalia Bąkowska, **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Koenzym Q10; Kosmetyki – bioaktywne składniki, str. 93-120; red. G. Schroeder, Cursiva 2012, ISBN 978-83-62108-17-6. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej)
- M16. Natalia Kliczka, **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder, Aktywność biologiczna pochodnych 6-amino-2-tiouracylu; Natalia Kliczka, Kosmetyki – bioaktywne składniki; str. 71-92; red. G. Schroeder, Cursiva 2012, ISBN 978-83-62108-17-6. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej)
- M17. Agnieszka Martyna, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Kosmetyki nawilżające; „Kosmetyki – chemia dla ciała”, 59-80; red. G. Schroeder, Cursiva 2011, ISBN 978-83-62108-11-4. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej)
- M18. Aleksandra Paradowska, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Detergenty w kosmetyce; „Kosmetyki – chemia dla ciała”, 81-110; red. G. Schroeder, Cursiva 2011, ISBN 978-83-62108-11-4. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej)
- M19. Aneta Pyzik, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Witaminy w kosmetykach; „Kosmetyki – chemia dla ciała”, 37-58; red. G. Schroeder, Cursiva 2011, ISBN 978-83-62108-11-4. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej).
- M20. Daria Baran, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Mocznik i jego zastosowanie w preparatach kosmetycznych; w: „Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna”,

rozd. 5, str. 123-139; red. G. Schroeder, Cursiva 2010, ISBN 978-83-62108-04-6. Deklarowany udział własny **40%** (przygotowanie części rozdziału, napisanie połowy manuskryptu, korekta merytoryczna, dobór literatury cytowanej)

M21. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Zastosowanie spektrometrii mas z jonizacją przez desorpcję laserową wspomaganą matrycą (MALDI) w chemii supramolekularnej; w: „Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna” rozdz. 10, str. 239-295; Cursiva 2010, ISBN 978-83-62108-04-6 – rozdział w monografii. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).

M22. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Metody przygotowania próbki oraz rola matrycy w spektrometrii mas z jonizacją przez desorpcję laserową; w: „Receptory molekularne – właściwości i zastosowanie” (red. Grzegorz Schroeder), wyd. Cursiva 2009, wyd. I; str. 9-47; (rozdział w monografii). ISBN 978-83-62108-02-2. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).

M23. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; „Podstawy techniki MALDI MS” w: „Wybrane aspekty chemii supramolekularnej”, BETAGRAF P.U.H.2009, str. 185-237 (rozdział w monografii). ISBN 978-83-89936-22-6. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).

M24. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Kwas orotowy – synteza i reaktywność; w: „Materiały supramolekularne” (rozdział w monografii). BETAGRAF P.U.H.2008, str. 219-261; ISBN 978-83-89936-21-9. Deklarowany udział własny **90%** (przygotowanie rozdziału).

F) Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania: **30,175**

G) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): **71**

H) Indeks Hirscha według bazy Web of Science: **5** (dane z 15.03.2016)

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

Brałam udział w następujących projektach badawczych:

1. SONATA 6 „Badanie właściwości optycznych i elektrycznych elektroprzewodzących nanowłókien ceramicznych i nanorurek węglowych jako materiałów do konstrukcji sensorów i biosensorów” - **wykonawca**, kierownik dr Anna Baranowska-Korczyk; Instytucja Nadzorująca: Narodowe Centrum Nauki.
2. OPUS 6 „Przestrzenna organizacja nanocząstek za pomocą polimerowych układów samoorganizujących”. Termin realizacji: IX 2014-XI 2017, kierownik prof. dr hab. Stefan Jurga; projekt finansowany przez Narodowe Centrum Badan i Rozwoju.
3. Udział w projekcie „Nanomateriały o potencjalnym zastosowaniu w biomedycynie” (projekt realizowany w ramach Programu Badań Stosowanych NCBiR, XI 2012-X 2015).

J) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

- Stypendium doktorskie od 1.10.1993 do 31.03.1995
- Nagroda zespołowa Rektora UAM za pracę badawczą 1990
- I Nagroda za najlepszy poster na konferencji „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce; nowe wyzwania i możliwości”; Lublin czerwiec 2013

K) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:

- R1. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Boronic acid hydrazones with ionic groups as signal enhancing agents for MALDI mass spectrometry in detection of sugars; 34th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Fiera di Primiero, Włochy, 2016
- R2. **Grażyna Bartkowiak**, Łukasz Popena, Stefan Jurga, Grzegorz Schroeder; Charakteryzacja spektroskopowa hydrazonów kwasów formylofenyloboronowych, potencjalnych receptorów cukrów, zaprojektowanych do analizy przy pomocy spektrometrii mas; „Postępy w chemii związków boroorganicznych” Radziejowice, 15-17.05.2015 (komunikat).
- R3. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Hydrazony kwasów formyloboronowych jako jonowe receptory cukrów; II Ogólnopolskie Seminarium „Postępy w chemii boroorganicznej” Radziejowice 1-3.06. 2012 (komunikat).
- R4. **Grażyna Bartkowiak***, Łukasz Tabisz, Aleksandra Gorbal, Grzegorz Schroeder; Synteza hydrazonów 2-, 3- i 4-pirydynokarbalddehydów; Seminarium Naukowe „Receptory Molekularne dla Potrzeb Diagnostyki i Nanotechnologii”; Gułtowy 4-6 listopada 2011 (komunikat).
- R5. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Wewnętrzcząsteczkowe N-alkilowanie w EIMS czwartorzędowych bromowodorków kwasów 2-alkilotiouracylowych, Doroczny Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem Kraków 1991, Materiały Zjazdu, Zeszyt 1 str.37 (komunikat).
- R6. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Spektrometria masowa siarkowych analogów zasad pirymidynowych: 2-alkilotiouracylu, Doroczny Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem Szczecin 1990, Materiały Zjazdu, Sekcja III-VIII str.88 (komunikat).
- Spis wszystkich prezentacji, w tym posterów, przedstawionych na konferencjach naukowych znajduje się w części **III.B** tego załącznika (K1-K60).

II. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy naukowej habilitanta

A) Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych (innych niż wymienione w punkcie II.I):

- Udział w programie: „UAM: Unikatowy Absolwent = Możliwości. Wzrost potencjału dydaktycznego Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza poprzez proinnowacyjne kształcenie w języku angielskim, interdyscyplinarność, e-learning, inwestycje w kadry”, projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej – **uczestnik** 30.05 – 03.07.2011, uzyskany certyfikat ukończenia kursu „Podstawy e-learningu” 2.04.2012

B) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:

(Spis komunikatów i posterów zjazdowych)

- K1. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**; Mass spectrometry of thio analogues of pyrimidine bases: 2-alkylthiouracils, Xth Symposium on the Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kosice, Czechoslovakia 1990, Abstracts of Papers II part, p.111.
- K2. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Nowe alkilotiouracylu o potencjalnej aktywności biologicznej, Doroczny Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem Szczecin 1990, Materiały Zjazdu, Sekcja III-VIII str.87.
- K3. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Spektrometria masowa siarkowych analogów zasad pirymidynowych: 2-alkilotiouracylu, Doroczny Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem Szczecin 1990, Materiały Zjazdu, Sekcja III-VIII str.88 (komunikat ustny).
- K4. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Widma ¹³C NMR pochodnych kwasu orotowego i 5-metylenokarboksurycyli, Doroczny Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem Kraków 1991, Materiały Zjazdu, Zeszyt 1 str.124.

- K5. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Wewnętrzcząsteczkowe N-alkilowanie w EIMS czwartorzędowych bromowodorków kwasów 2-alkilotiouratowych, Doroczny Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem Kraków 1991, Materiały Zjazdu, Zeszyt 1 str.37. (komunikat ustny).
- K6. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Z. Nowakowska; Zastosowanie współczynnika $\mu = \text{int.}[M-SH]^+ / \text{int.}[M]^+$ do rozróżniania izomerycznych alkilotio- i aryliouracyli; Doroczny Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem., Białystok 1992. Materiały Zjazdu str.105
- K7. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Nowe potencjalnie tyreostatyczne benzylotiouracyle, Z. Nowakowska; Doroczny Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem., Toruń 1993, Materiały Zjazdu S-I P-4.
- K8. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**; Widma ^{13}C NMR izomerycznych pochodnych kwasu 2-benzylotiouratowego, V Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików "Chemia i Ochrona Środowiska; Poznań, 1994.
- K9. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**; Spektrometria masowa siarkowych analogów zasad pirymidynowych - kwasy 2- benzylotiouratowe, Jubileuszowy Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem, Warszawa 1994.
- K10. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**; Nowe 4- alkilotiouracyle o potencjalnej aktywności biologicznej; Doroczny Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem., Lublin 1995; Materiały Zjazdu S-9, P-101.
- K11. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Spektrometria masowa 4- alkilotiouracyli, Doroczny Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem., Lublin 1995, Materiały Zjazdu S-9, K-8.
- K12. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**; Nowe 2-bromoalkilotio- 6-karboksyuracyle; Doroczny Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem., Poznań 1996; Materiały Zjazdu S-5, H-10.
- K13. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**; Spektrometria masowa 2- bromoalkilotio- 6-karboksyuracyli; Doroczny Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem., Poznań 1996; Materiały Zjazdu S-5, H-9.
- K14. E. Wyrzykiewicz, **G. Bartkowiak**, Nowe 5-bromo-2-alkilotiouracyle; VI Środowiskowa Konferencja Chemików "Chemia dla człowieka i środowiska; Poznań 1998.
- K15. **G. Bartkowiak**; Nowe estry, hydrazydy i hydrazony kwasów 2-alkilotiouratowych; IV Ogólnopolskie Sympozjum "Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, Łódź 2001, Materiały Zjazdu.
- K16. **G. Bartkowiak**, Spektrometria masowa siarkowych analogów zasad pirymidynowych: Estry metylowe kwasów 2-alkilotiouratowych, VII Środowiskowa Konferencja Chemików "Chemia - nauka, przemysł i edukacja w XXI wieku", Poznań 2002, Materiały Zjazdu str.174.
- K17. **G. Bartkowiak**, Reaktywność kwasów 2-alkilotiouratowych: Reakcje estryfikacji oraz otrzymywanie hydrazydów kwasowych; V Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych”, Łódź 2002, Materiały Zjazdu, P-7.
- K18. **G. Bartkowiak**, Zastosowanie spektrometrii masowej (EIMS) do rozróżniania izomerycznych 2- alkilotio-5- bromouracyli i 4-alkilotio-5-bromouracyli; XLVI Zjazd PTCh i SITPCh Lublin 2003 Materiały Zjazdu t.II.
- K19. **Grażyna Bartkowiak**, Korelacja przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C NMR w podstawionych hydrazydach kwasu 2-metylotiouratowego techniką HMBC; XLVIII Zjazd PTChem, Poznań 2005, Materiały Zjazdu, S2-P6.
- K20. **G. Bartkowiak**, Zastosowanie spektrometrii masowej (EIMS) do rozróżniania izomerycznych kwasów 2-alkilotiouratowych, 2-alkilotiouratanów metylu i etylu oraz izomasowych hydrazydów kwasowych, XLVIII Zjazd PTChem, Poznań 2005, Materiały Zjazdu, S8-P3.
- K21. **Grażyna Bartkowiak**; Zastosowanie metody electrospray (ESIMS) do analizy izomerycznych podstawionych kwasów 2-benzylotiouratowych; poster S3-1, VIII Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików Poznań 2006, materiały konferencji str. 95.

- K22. **Grażyna Bartkowiak**, Siarkowe analogi zasad pirymidynowych: Nowe 2-tio-6-alkoksykarbonylouracyle i 2-tio-6-hydroksyaminokarbonylouracyle; XLIX Zjazd PTChem, Gdańsk 2006, S2-P11, Materiały Zjazdu str. 48.
- K23. **Grażyna Bartkowiak**, Konformery cis/trans amidowe w podstawionych hydrazidach kwasu 2-metylotioorotowego, IX Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” Łódź 2006, Materiały Konferencji P-2.
- K24. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**; Badanie reaktywności pochodnych 2-tiouracylu w warunkach reakcji Mannicha, 50 Jubileuszowy Zjazd PTChem i SiTPCh Toruń 2007, S1-PS2-97, Materiały Zjazdu str. 85.
- K25. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**; Nowe 2-alkilotio-5-piperidyno-metylo- i 2-alkilotio-5-morfolinometylo-uracyle, X Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” Łódź 22 XI 2007, Materiały konferencyjne, P-11.
- K26. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**; Zastosowanie technik NMR i spektrometrii mas w ustalaniu struktury i rozróżnianiu izomerycznych pochodnych 2-tiouracylu; Nauka i przemysł – Metody spektroskopowe w praktyce, Lublin 2008
- K27. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**; Siarkowe analogi zasad pirymidynowych. Otrzymywanie kwasów 2-merkaptoalkilotioorotowych, 51. Zjazd PTChem i SiTPCh Opole 2008, S01-PS-08, Materiały Zjazdu str. 37.
- K28. **Grażyna Bartkowiak***, **Elżbieta Wyrzykiewicz**, **Grzegorz Schroeder**; Reakcja dekarboksylującego bromowania kwasów 2-alkilotioorotowych jako metoda otrzymywania 2-alkilotiouracyli XI Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” Łódź 27 XI 2008, Materiały konferencyjne, P-7.
- K29. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**, **Krzysztof Bogdanowicz**; Synteza elektrochemiczna: dogodna metoda otrzymywania kompleksów miedzi z ligandami tiosemikarbazonowymi, XII Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” Łódź 27 XI 2009, Materiały konferencyjne, P-36.
- K30. **Grażyna Bartkowiak***, **Krzysztof Bogdanowicz**, **Grzegorz Schroeder**; Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry in analysis of copper complexes with a thiosemicarbazone ligand”, II Konferencja Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas, Poznań 24-26.03.2010, poster P1.8
- K31. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**; Electrospray ionization mass spectrometry of lanthanide complexes with 2,6-diacetylpyridine *bis*(4-ethylthiosemicarbazone); 28th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Koszeg, Węgry, 2-6.05.2010, TuPo14, mat. konfer. Str. 106.
- K32. **Grażyna Bartkowiak***, **Grzegorz Schroeder**; Spektrometria mas z jonizacją przez elektrorozpylanie (ESI MS) w analizie kompleksów tiosemikarbazonów z jonami lantanowców, Nauka i przemysł – metody spektralne w praktyce; nowe wyzwania i możliwości; Lublin czerwiec 2010.
- K33. **Grażyna Bartkowiak***, **Elżbieta Wyrzykiewicz**, **Grzegorz Schroeder**; Rozróżnianie izomerycznych 5-bromo-2,4-di-chloro (bromo) benzylotiouracyli przy użyciu spektrometrii mas; XIII Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” Łódź 19 XI 2010, Materiały konferencyjne, P-26.
- K34. **Grażyna Bartkowiak***, **Elżbieta Wyrzykiewicz**, **Grzegorz Schroeder**; Negative ion ESI MS spectra of 2-*o*-(*m*- and *p*-) (chloro-, bromo – and nitro-) benzylthioorotic acids: The effect of substituent on the ionization effectiveness. – 29 IMMS Fiera di Primiero, Włochy, 15-19 maja 2011. ISBN 978-88-89884-19-5.
- K35. **Grażyna Bartkowiak***, **Elżbieta Wyrzykiewicz**, **Grzegorz Schroeder**; Analiza spektralna nowych N-tioorotylo podstawionych hydrazonów aldehydów aromatycznych; Nauka i przemysł – metody spektralne w praktyce; nowe wyzwania i możliwości; Lublin 8-10.czerwca 2011

- K36. **Grażyna Bartkowiak***, Łukasz Tabisz, Grzegorz Schroeder; Nowe hydrazony aldehydów aromatycznych o potencjalnej aktywności biologicznej; XIV Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” Łódź 18 XI 2011, Materiały konferencyjne, P-41.
- K37. **Grażyna Bartkowiak***, Łukasz Tabisz, Aleksandra Gorbal, Grzegorz Schroeder; Synteza hydrazonów 2-, 3- i 4-pirydynokarbalddehydów; Seminarium Naukowe „Receptory Molekularne dla Potrzeb Diagnostyki i Nanotechnologii”; Gułtowy 4-6 listopada 2011, komunikat ustny.
- K38. Joanna Kurek, **Grażyna Bartkowiak**, MALDI mass spectral analysis of new colchicines derivatives; Joint Conference of DGMS and PTSM, poster 23, Poznan 4-7.03.2012
- K39. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectral analysis of new sugar receptors, formylphenylboronic hydrazones, and matrix effect in their MALDI mass spectra; Joint Conference of DGMS and PTSM, Poznan 4-7.03.2012
- K40. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Interaction of formylphenylboronic acids hydrazones with diols and sugars as studied by means of MALDI mass spectrometry; P-18, 30th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Olomouc (Ołomuniec), Czechy, 29.04. – 3.05.2012.
- K41. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Hydrazony kwasów formyloboronowych jako jonowe receptory cukrów; II Ogólnopolskie Seminarium „Postępy w chemii boroorganicznej” Radziejowice 1-3.06. 2012, komunikat ustny.
- K42. **Grażyna Bartkowiak***, Katarzyna Gawron, Grzegorz Schroeder; Analiza spektralna nowych pochodnych 6-amino-2-tiouracylu; Nauka i przemysł – metody spektralne w praktyce; nowe wyzwania i możliwości; Lublin 12-14.czerwca 2012.
- K43. **Grażyna Bartkowiak***, Grzegorz Schroeder; Tlen w kosmetykach – blaski i cienie; I Międzynarodowa Konferencja „Oxygenalia 2012 – Tlen pierwiastkiem życia”, Poznan 26.10.2012, poster P-34, materiały konferencyjne str. 152-153.
- K44. **Grażyna Bartkowiak***, Katarzyna Gawron, Grzegorz Schroeder; Synthesis of new isoniazid hydrazones of formylphenylboronic acids, pyridine dialdehydes and ketones and benzodiketones as ligands for lanthanide(III) cations; XV International Symposium „Advances In the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź 16.11.2012
- K45. **Grażyna Bartkowiak**, Katarzyna Gawron, Grzegorz Schroeder, Mass spectral studies of lanthanide(III) and some divalent metal complexes with pyridine-based isoniazid hydrazones as ligands; 31th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Palermo, Italy 5-8.05.2013
- K46. Mikołaj Pyziak, **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Synteza dendrymerów generacji G0, zawierających terminalne grupy hydroksylowe, na bazie epoksydów i aminopolioli; Nauka i przemysł – metody spektralne w praktyce; nowe wyzwania i możliwości; Lublin czerwiec 2013
- K47. **Grażyna Bartkowiak**, Katarzyna Gawron, Łukasz Popena, Grzegorz Schroeder; Structure and NMR properties of potential anti-cancer 6-amino-2-thiouracil derivatives”; XVI International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź 15.11.2013, P-035.
- K48. Patryk Florczak; **Grażyna Bartkowiak**, Saadat Sulaimankulova, Stefan Jurga ; Nanohybrydy metaloorganiczne MOF jako nowe nośniki leków (Metal-organic nanohybrids (MOFs) as new drug carriers); VI Kongres Współczesnej Onkologii Poznań, 27-29 marca 2014, plakat, nr KWO14-00032-2014-01
- K49. **Grażyna Bartkowiak**, Natalia Naruszewicz, Grzegorz Schroeder; Complexing behaviour of selected EDTA derivatives under matrix-assisted laser desorption/ionization conditions; 32nd Informal Meeting on Mass Spectrometry, Balatonszarszo, Hungary, 11-14.05.2014
- K50. **Grażyna Bartkowiak**, Natalia Naruszewicz, Grzegorz Schroeder; Mass spectrometry of new EDTA-based metal complexes; 4th Conference of Polish Mass Spectrometry Society, (4. Konferencja PTSM) P1, Trzebnica 26.-29.05.2014
- K51. A. Baranowska-Korczyk, M. Jasiurkowska-Delaporte, B. Maciejewska, A. Warowicka, **G. Bartkowiak**, S. Jurga; Polymer functionalization of multi-walled carbon nanotubes for biological

- and medical applications; 4rd Summer Symposium on Nanomaterials and their application to Biology and Medicine; 15-18.06.2014, Poznań
- K52. P. Florczak, **G. Bartkowiak**, E. Coy, M. Jarek, S. Jurga; The synthesis of new potential types of anticancer drug carriers, core-shell systems built from magnetite nanoparticles and MOF materials; 4rd Summer Symposium on Nanomaterials and their application to Biology and Medicine; 15-18.06.2014, Poznań
- K53. H. Golinska-Mazwa, P. Florczak, **G. Bartkowiak**, E. Coy, M. Jarek, S. Jurga; Silica coated nanoparticles for biomedical application; 4rd Summer Symposium on Nanomaterials and their application to Biology and Medicine; 15-18.06.2014, Poznań
- K54. **Grażyna Bartkowiak***, Natalia Naruszewicz, Grzegorz Schroeder; Synteza i analiza spektroskopowa nowych pochodnych kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA) jako potencjalnych ligandów do kompleksowania jonów metali, Nauka i przemysł – metody spektroskopowe; nowe wyzwania i możliwości; Lublin czerwiec 2014
- K55. A. Baranowska-Korczyk, M. Jasiurkowska-Delaporte, B. Maciejewska, A. Warowicka, **G. Bartkowiak**, S. Jurga; Synthesis of multiwalled carbon nanotube-polymer nanohybrids and their internalization to biological systems; Konferencja NANO PL 2014 Nanotechnologia i Zaawansowane Materiały dla Innowacyjnego Przemysłu, 15-17.10.2014, Kielce.
- K56. **Grażyna Bartkowiak**, Krzysztof Tadyszak, Stefan Jurga, Grzegorz Schroeder; Mass spectrometric detection of nitric oxide release from S-nitrosoglutathione and S-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine; 33th Informal Meeting on Mass spectrometry; Szczyrk 10-13 maja 2015
- K57. **Grażyna Bartkowiak**, Krzysztof Tadyszak, Roman Wydra, Stefan Jurga, Grzegorz Schroeder; Protective role of cyclodextrins and PAMAM dendrimers on S-nitrosoglutathione as nitric oxide donor; 7 Krajowa Konferencja Nanotechnologii; Poznań 25-27 czerwca 2015
- K58. **Grażyna Bartkowiak**, Łukasz Popenda, Stefan Jurga, Grzegorz Schroeder; Charakteryzacja spektroskopowa hydrazonów kwasów formylofenyloboronowych, potencjalnych receptorów cukrów, zaprojektowanych do analizy przy pomocy spektrometrii mas; „Postępy w chemii związków boroorganicznych” Radziejowice, 15-17.05.2015 (wystąpienie)
- K59. **Grażyna Bartkowiak**, Natalia Naruszewicz, Tomasz Kozik, Grzegorz Schroeder; Complexes of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) diamides with main groups metal cations and transition metal cations, studied by mass spectrometry; 18th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 20.11.2015 Łódź
- K60. **Grażyna Bartkowiak**, Grzegorz Schroeder; Boronic acid hydrazones with ionic groups as signal enhancing agents for MALDI mass spectrometry in detection of sugars; 34th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Fiera di Primiero, Włochy, 2016 (Oral Mo12)

C) – G) brak

H) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych:

Polskie Towarzystwo Chemiczne – członek (od 2003 roku)

Polskie Towarzystwo Spektrometrii Mas – członek(od 1998 roku)

I) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki i sztuki

Prowadzone zajęcia dydaktyczne

W okresie pracy na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii UAM prowadziłam różnorodne zajęcia laboratoryjne i seminaryjne z zakresu chemii organicznej i biochemii, analityki chemicznej z

uwzględnieniem analizy żywności i wykrywania w niej pozostałości pestycydów, spektroskopii molekularnej ze szczególnym uwzględnieniem spektrometrii mas oraz lektorat z języka angielskiego, obejmujący słownictwo i nazewnictwo chemiczne i tłumaczenie tekstów chemicznych. Moje pensum dydaktyczne wynosiło od 210 do 240 godzin rocznie i przeważnie było przekraczane o 15-30 godzin. W kilku pracowniach pełniłam tradycyjnie funkcję kierownika ćwiczeń (laboratorium z chemii organicznej, środków ochrony roślin i analizy związków organicznych).

W prowadzonych zajęciach laboratoryjnych starałam się zapoznać studentów przede wszystkim z podstawami danej dziedziny, ale i z najnowszymi metodami badawczymi i aparaturowymi, szczególnie z wykorzystaniem spektrometrii mas i metod sprzężonych (GC-MS, HPLC-MS) w analityce. Sądząc z wyników ankiet studenckich, zajęcia te spotkały się z pozytywnym odbiorem i zainteresowaniem ze strony studentów.

Lista prowadzonych przedmiotów

1. Laboratorium „Podstawy Chemii Organicznej” dla II roku chemii, I stopień (studia licencjackie)
2. Laboratorium z Biochemii dla III roku Chemii
3. Laboratorium „Chemia Organiczna” dla studentów I roku II stopnia (DU) – kierownik ćwiczeń
4. Laboratorium „Fizykochemiczne Podstawy Życia” dla studentów I roku biologii – kierownik ćwiczeń;
5. Konwersatorium „Fizykochemiczne Podstawy Życia” dla studentów I roku biologii;
6. Laboratorium „Środki Ochrony Roślin” dla studentów II roku chemii’ – kierownik ćwiczeń;
7. Laboratorium „Pestycydy w środowisku” dla studentów specjalności „Chemia Środowiska”
8. Laboratorium z „Chemii komórki”
9. Ćwiczenia (proseminaria) z Podstaw Chemii Organicznej dla II roku chemii
10. Laboratorium „Analiza Związków Organicznych” dla III roku studiów zawodowych (specjalność Synteza i Analiza) – kierownik ćwiczeń (2000-2007);
11. Laboratorium „Analiza Związków Organicznych” dla III roku studiów zaocznych (Oddział Zamiejscowy w Krotoszynie) – kierownik ćwiczeń (2000-2007);
12. Ćwiczenia „Metody spektroskopowe w chemii organicznej II – spektrometria masowa” dla studentów IV roku chemii(fakultet)
13. Laboratorium z chemii polimerów dla IV roku Chemii i I roku Studiów II stopnia (MU), specjalność Chemia Materiałowa;
14. Lektorat z języka angielskiego w chemii (tłumaczenie tekstów chemicznych)

Osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki:

W ostatnich latach włożyłam dużo pracy w popularyzację chemii, głównie wśród młodzieży szkolnej. Na zaproszenie dyrekcji Liceum Ogólnokształcącego im. Oskara Kolberga w Kościanie wygłaszam tam corocznie (od 2010 roku,) a niekiedy dwa razy do roku, wykłady dla uczniów, przygotowujących się do matury z chemii na poziomie rozszerzonym. Wykłady dotyczą mechanizmów reakcji organicznych oraz zastosowań chemii w medycynie. W związku z moimi zainteresowaniami biomedycznymi zostałam również zaproszona przez organizatorów Akcji Społecznej „Mam haka na raka” (Kościan 26.02.2013) do wygłoszenia wykładu „Ręka w rękę z lekarzem czyli do czego potrzebujemy chemika” na temat roli chemii w leczeniu nowotworów. Przygotowałam też i wygłosiłam wykłady w ramach Nocy Naukowców "Lekarz chemikiem, chemik lekarzem" (2013), „Cudowne leki, które produkują chemicy”(2015) oraz Festiwalu Nauki i Sztuki „Cóż zdziałałby lekarz bez chemika?”(2013), a także przygotowałam i przeprowadziłam pokazy

chromatograficzne „Czy zieleń jest zielona?” (27.09.2013) oraz warsztaty „Chromatografia atramentu” (24.09.2015). Brałam również udział w przygotowaniu uczniów szkół średnich do olimpiad chemicznych, prowadziłam pokazy i zajęcia laboratoryjne dla zainteresowanych chemią w ramach Studium Otwartego oraz uczestniczyłam w przygotowaniu Drzwi Otwartych.

Spis wykładów, warsztatów i pokazów, popularyzujących naukę:

1. Seria wykładów rozszerzających wiadomości z chemii organicznej dla uczniów liceów („Mechanizmy reakcji organicznych”, „Chemia w służbie medycyny”) – I LO w Kościanie im. Oskara Kolberga (2010, 2011, 2012, 2013, 2015)
2. Akcja Społeczna „Mam haka na raka” Kościan 26.02.2013 – wykład „Ręka w rękę z lekarzem czyli do czego potrzebujemy chemika” (o chemii dla medycyny).
3. XVI Festiwal Nauki i Sztuki, 9-11 kwietnia 2013 – wykład „Cóż zdziałałby lekarz bez chemika?”.
4. Noc Naukowców Poznań 27.09.2013; wykład „Lekarz chemikiem, chemik lekarzem”.
5. Noc Naukowców Poznań 27.09.2013; „Czy zieleń jest zielona?” – pokaz chromatograficzny.
6. Noc Naukowców Poznań 2015 „Chromatografia atramentu” – warsztaty chromatograficzne.
7. Noc Naukowców Poznań 2015 – „Cudowne leki, które produkują chemicy” – wykład.

J) Opieka naukowa nad studentami wykonującymi prace dyplomowe

W latach 2010-2016 sprawowałam opiekę naukową nad **10** studentami, wykonującymi prace licencjackie i **3** studentami, wykonującymi prace magisterskie. Efektem tych prac były **wspólne publikacje, rozdziały w monografiach i prezentacje konferencyjne**, wymienione uprzednio w wykazie opublikowanych prac.

Prace licencjackie:

Krzysztof Bogdanowicz 2009 (prace C5, K29, K30),
Daria Baran 2010 (M20),
Aneta Pyzik 2011 (M19),
Aleksandra Paradowska 2011 (M18),
Agnieszka Martyna 2011 (M17),
Aleksandra Gorbał 2012 (R4, K37),
Łukasz Tabisz 2012 (R4, K36, K37),
Natalia Bąkowska 2013 (M15),
Natalia Kliczka 2013 (M16),
Natalia Góźdź 2014.

Prace magisterskie:

Katarzyna Gawron 2013 (prace H9, M2, M10, M14, K42, K44, K45, K47);
Natalia Naruszewicz 2014 (prace M8, K49, K50, K54, K59),
Lidia Janik 2015 (praca M7).

K) Opieka naukowa nad doktorantami

L) Współpraca naukowa w kraju i za granicą:

- Prof. dr hab. Stefan Jurga (Zakład Fizyki Makromolekularnej, Wydział Fizyki UAM)
- Dr Łukasz Popena (Centrum NanobioMedyczne UAM)
- Dr Karolina Adrjanowicz (Instytut Fizyki, Uniwersytet Śląski w Katowicach)
- Prof. dr hab. Volodymyr Rybachenko (The Litvinenko L.M. Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of NAS of Ukraine, Donieck)
- Dr Olfert Landt, Syntheselabor (Laboratorium Syntezy) TIB MOLBIOL Berlin, Niemcy

M) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie

N) Udział w zespołach eksperckich lub konkursowych

O) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

1. Narodowe Centrum Nauki, IV 2016, Preludium – 1 recenzowany projekt

P) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych

W latach 2011-2016 recenzowałam kilkanaście prac naukowych dla czasopism zagranicznych, między innymi w następujących czasopismach:

Inorganica Chimica Acta – 1 (2012)

Mini-Reviews in Medicinal Chemistry – 2 (2012 – dwie prace)

Acta Chimica Slovenica – 1 (2013)

Spectroscopy Letters – 4 (2013, 2014 – dwie prace, 2015)

Journal of Heterocyclic Chemistry – 1 (2014)

American Chemical Science Journal – 3 (2013, 2014, 2016)

Q) Inne osiągnięcia, nie wymienione w punktach IIIA – IIIP

Ukończone kursy i szkolenia, posiadane certyfikaty

W okresie pracy na stanowisku adiunkta starałam się poszerzać swoje kwalifikacji i kompetencje językowe, dydaktyczne oraz naukowe, uczestnicząc w licznych kursach, szkoleniach i seminariach szkoleniowych.

1. **First Certificate in English** (FCE), University of Cambridge June **1992**, Number 926PL0060038
2. **Certificate in Advanced English** (CAE), University of Cambridge June **1996**, Number 966PL0065067
3. Kursy języka angielskiego organizowane przez British Council i Studium Języka Angielskiego UAM na poziomie *Intermediate, post-Intermediate, FCE, Advanced, Proficiency in English* (lata 1991-2007) i niemieckiego (Studium Języka Niemieckiego dla Pracowników UAM, 2011-2013).
4. Szkolenie „9. Międzynarodowe Seminarium Biomolekuł” (9th International Seminar „**Biomolecules – Identification and Functions**”) 16-17.10.2008, Uniwersytet Jagielloński, Kraków.
5. Szkolenie z obsługi i użytkowania bazy Reaxys (Politechnika Poznańska 2012)
6. **Kurs „ Podstawy e-learningu”** UAM Poznań **2011** w ramach projektu: „UAM: Unikatowy Absolwent = Możliwości. Wzrost potencjału dydaktycznego Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza poprzez proinnowacyjne kształcenie w języku angielskim, interdyscyplinarność, e-learning, inwestycje w kadry”, projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej 30.05 – 03.07.2011 (Certyfikat uzyskany 2.04.2012)
7. Szkolenie „10. Międzynarodowe Seminarium Biomolekuł” (10th International Seminar „**Biomolecules – Identification and Functions**”), 20-21.10.2011, AGH Kraków
8. Certyfikat ukończenia Warsztatów Spektrometrii Mas “Praktyczne Aspekty Spektrometrii Mas” Trzebnica 25-26.5.2014.
9. Seminarium szkoleniowe „Rozwój i skalowanie procesów chemicznych: synteza – optymalizacja - charakteryzacja. Od projektu do wdrożenia”, organizowane przez firmę Mettler-Toledo, 7.05.2014.
10. Kurs analizy termicznej: „GTAP™ – Dobra Praktyka Analizy Termicznej”, organizowany przez firmę Mettler-Toledo Sp. z o. o., 20.11.2014.
11. Seminarium szkoleniowe „Nie tylko LC/MS/MS w analizie ilościowej i jakościowej” organizowane przez MS Ekspert sp. z o.o., 26.11.2015

R) Działalność organizacyjna:

1. Funkcja opiekuna roku – kierunek Chemia, 2000-2005.
2. Udział w komisji rekrutacyjnej dla kandydatów na Wydział Chemii UAM – nabór 2000/2001.
3. Członek Rady Wydziału Chemii UAM z ramienia adiunktów, kadencja 2002-2005
4. Współdział w organizacji „Drzwi Otwartych” na Wydziale Chemii dla uczniów szkół średnich (2001).
5. Przygotowanie i prowadzenie zajęć laboratoryjnych z uczniami szkół średnich w ramach Studium Otwartego.
6. Przygotowanie i prowadzenie zajęć z analizy organicznej, przygotowujących młodzież szkół średnich do Olimpiady Chemicznej.

S) Praca tłumacza

Kwalifikacje, uzyskane na kursach językowych, starałam się wykorzystać, wykonując tłumaczenia tekstów z języka angielskiego, m. in. dla czasopisma „Moje Laboratorium”. Jestem również tłumaczką książki: „Marketing partyzancki: jak za darmo wypromować swój biznes”; autor: Jay Conrad Levinson ; [tł. Grażyna Barbara Bartkowiak], wydanej przez Wydawnictwo Helion, Gliwice 2006. ISBN 83-246-0078-7 (205 stron).

Podsumowanie innych prac naukowo badawczych, dydaktycznych i popularyzatorskich

Głównym nurtem moich prac naukowo-badawczych jest synteza i charakteryzacja metodami spektroskopowymi i spektrometrii mas związków o aktywności biologicznej, które są lub potencjalnie mogą być stosowane jako leki bądź związki przeciwdrobnoustrojowe, przydatne w antyseptyce i/lub dezynfekcji. W okresie po doktoracie zsyntetyzowałam ponad **100** związków organicznych o potencjalnej aktywności biologicznej. Początkowo moje prace koncentrowały się na otrzymywaniu, oczyszczaniu i badaniu metodami fizykochemicznymi syntetycznych pochodnych zasad pirymidynowych, przede wszystkim ich siarkowych analogów, a więc pochodnych 2-tiouracylu (prace **H1**, **H3**, B2, B10, B11, C1, M10, M16, R6), 4-tiouracylu, (prace **H1**, B2, B7, C1) 2,4-ditiouracylu (prace **H4**, B3) oraz 2-tio-6-karboksyuracylu czyli kwasu 2-tioorotowego (prace **H2**, B8, B9, C2, C3, patent P1, referat R5, rozdział M11). Ten ostatni związek jest siarkowym analogiem kwasu orotowego, bardziej znanego jako witamina B₁₃, którego właściwościom poświęciłam obszerny rozdział w monografii (M24). Wymienione substraty charakteryzują się wysoką polarnością i małą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych i wodzie, co ogranicza ich aplikacje w organizmach żywych. Aby zmniejszyć polarność, a zwiększyć lipofilowość produktów, wprowadzałam do nich podstawniki alkilowe, najczęściej o długich łańcuchach węglowodorowych albo zawierających grupy benzylowe, zawierające w pierścieniu aromatycznym podstawniki takie jak atom chloru lub bromu, grupa nitrowa lub hydroksylowa. Stosowałam też bezpośrednie bromowanie pierścienia pirymidynowego tych związków, zachodzące w pozycji 5. W poszukiwaniu nowych związków biologicznie czynnych, wywodzących się z kwasu 2-tioorotowego, wykorzystywałam nie tylko reakcje postawienia nukleofilowego, prowadzące do podstawienia na atomie siarki (otrzymując szereg kwasów 2-*n*-alkilotio-orotowych [**H2**, B9], bromoalkanotioorotowych [M6], benzylotioorotowych [B8]), ale także reaktywność grupy karboksylowej, otrzymując szereg pochodnych kwasowych, tj. estrów, hydrazydów i hydrazonów. Niektóre pochodne tych kwasów wykazały aktywność przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* [B10, 27]. Otrzymane związki charakteryzowałam spektroskopowo przy użyciu klasycznych metod spektroskopii elektronowej (UV/Vis), podczerwieni (FTIR), magnetycznego rezonansu jądrowego protonowego, węglowego, azotowego jak i korelacyjnych widm dwuwymiarowych (COSY, HETCOR, HSQC, HMBC czy NOESY), a przede wszystkim przy pomocy wszystkich dostępnych metod spektrometrii mas, z użyciem różnych źródeł jonów. Moje zainteresowanie związkami organicznymi o charakterze zasad Schiffa, w tym iminami, hydrazonami i tiosemikarbazonami (**H5**, **H7**, **H9**, B6, M11, R1-R3), ich działaniem fizjologicznym i zdolnością do

tworzenia kompleksów z metalami doprowadziło do uzyskania szeregu nowych związków organicznych, które wykazały interesujące właściwości. Duża część uzyskanych w toku tych badań wyników nie została jeszcze opublikowana. Hydrazony i tiosemikarbazony, wywodzące się z acetylowych i formylowych pochodnych pirydyny (prace **H5**, **H7**, **H9**), wykazały duże powinowactwo do metali przejściowych i metali ziem rzadkich (lantanowców), tworząc z nimi trwałe kompleksy, natomiast hydrazony kwasów fenylformyloboronowych okazały się doskonałymi receptorami molekularnymi dioli i cukrów. Po wprowadzeniu do takich cząsteczek grup o budowie jonowej osiągnięto znaczne wzmocnienie sygnału połączeń cukier-receptor w widmach masowych z jonizacją typu ESI i MALDI, co jest cenną właściwością z analitycznego punktu widzenia. W tym czasie pracowałam też nad wykorzystaniem spektrometrii mas z jonizacją MALDI w analizie związków kompleksowych, polimerów i związków supramolekularnych oraz nad doбором najlepszych warunków pomiarowych, przygotowaniem próbki i doбором matryc, co zaowocowało napisaniem szeregu rozdziałów do monografii, zarówno w języku polskim [M21, M22, M23], jak i w języku angielskim [M3, M4].

Dla pogłębienia wiedzy z dziedziny spektrometrii mas uczestniczyłam w wielu kursach i szkoleniach z tej dziedziny, zarówno organizowanych przez firmy, produkujące spektrometry mas (Bruker, ABSciex, Waters, Jeol), jak i przez Polskie Towarzystwo Spektrometrii Mas oraz w seminariach, poświęconych zastosowaniom spektrometrii mas w analizie biomolekuł na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, a następnie na Akademii Górniczo-Hutniczej. Corocznie spotykam się z międzynarodową społecznością naukowców, specjalizujących się w spektrometrii mas, biorąc udział w międzynarodowych konferencjach „Informal Meeting on Mass Spectrometry” (Köszeg, Węgry 2010; Fiera di Primiero, Włochy 2011; Ołomuniec, Czechy 2012; Palermo, Włochy 2013; Balatonszarszö, Węgry 2014; Szczyrk, Polska 2015; Fiera di Primiero, Włochy 2016), a co dwa lata uczestniczę aktywnie w konferencjach Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas (2010, 2012, 2014). Opracowałam też szereg rozdziałów w monografiach, poświęconych zagadnieniom spektrometrii mas, szczególnie z jonizacją MALDI (umieszczone w spisie dorobku naukowego, rozdziały w monografiach, oznaczone symbolami M3, M4, M21, M22, M23, M11, M13).

W latach 2013-2016 podjęłam współpracę z Centrum NanoBioMedycznym Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, początkowo w ramach projektu „Nanomateriały o potencjalnym zastosowaniu w biomedycynie”, a następnie w innych projektach o tematyce biomedycznej (SONATA 6 „Badanie właściwości optycznych i elektrycznych elektroprzędzonych nanowłókien ceramicznych i nanorurek węglowych jako materiałów do konstrukcji sensorów i biosensorów” –jako wykonawca; kierownik dr Anna Baranowska-Korczyk, projekt nadzorowany przez NCN (2014-2015), oraz OPUS 6 „Przestrzenna organizacja nanocząstek za pomocą polimerowych układów samoorganizujących”; termin realizacji: IX 2014-XI 2017, kierownik prof. dr hab. Stefan Jurga; projekt finansowany przez NCBiR). W tym okresie zajmowałam się syntezą nanocząstek, przeznaczonych do systemów dostarczania leków do wybranych miejsc organizmu. Były to zarówno nanocząstki metaliczne, np. superparamagnetyczne nanocząstki tlenków żelaza lub nanocząstki złota i srebra, jak i nanocząstki polimerowe, np. dendrymery [B4] czy cząstki przystosowane do pokonywania bariery krew-mózg. Prowadziłam też modyfikacje chemiczne substancji czynnych niektórych znanych i stosowanych obecnie leków, takich jak izoniazyd, ibuprofen i ketoprofen, przeprowadzając je w pochodne, które następnie były badane pod względem zmiany ich właściwości fizycznych, dielektrycznych, krystaliczności, punktu Curie, temperatury zeszklenia i wielu innych (prace B1, B5).

W ramach sprawowanej opieki nad studentami, wykonującymi prace dyplomowe ze specjalności „Chemia kosmetyczna” opracowałam wraz z nimi oraz ich promotorem, prof. dr hab. Grzegorzem Schroederem, cykl rozdziałów do kilku monografii z dziedziny chemii kosmetycznej, wśród których można wymienić książki: „Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna”, Cursiva 2010, ISBN 978-83-62108-04-6, „Kosmetyki – chemia dla ciała” Cursiva 2011, ISBN 978-83-62108-11-4 czy „Kosmetyki – bioaktywne składniki”; Cursiva 2012, ISBN 978-83-62108-17-6. Efektem tych prac są rozdziały w monografiach, oznaczone numerami M15 i M17-M21.

Perspektywy rozwoju:

W toku dalszej pracy chciałabym zająć się wykorzystaniem metod spektrometrii mas w analizie uwalniania się tlenu azotu z donorów NO, przede wszystkim nitrozozwiązków, takich jak S-nitrozoglutation (GSNO) i S-nitrozo-N-acetylopenicylamina (SNAP) oraz z oksymów wybranych pochodnych flawonoidowych, między innymi chalkonów (w ramach współpracy z wykonawcami projektu OPUS 8 „System dostarczania tlenu azotu do zastosowań biomedycznych” z Centrum NanoBioMedycznego UAM) a także zbadanie z użyciem MS wpływu zastosowania niektórych połączeń supramolekularnych na sposób i szybkość tego uwalniania. W najbliższych planach mam także zbadanie metodami spektrometrii mas trybu tworzenia kompleksów z metalami przez wybrane alkaloidy (np. kolchicynę) oraz ustalenie wpływu użytego kationu i anionu na rodzaj i stechiometrię tworzonych połączeń.

W dalszej perspektywie chciałabym także zastosować metody spektrometrii mas w nanotechnologii, do analizy nanocząstek polimerowych, dendrymerów i nanocząstek metalicznych, modyfikowanych na powierzchni substancjami o charakterze terapeutycznym, używanych w teranostyce w systemach dostarczania leków do wybranych miejsc w organizmie.

