

dr Anna K. Przybył – Autoreferat *do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego*
Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Dr Anna K. Przybył

Autoreferat

**„MOTYW CYTYZINY W SEMISYNTYZIE I ANALIZIE
SPEKTROSKOPOWEJ ALKALOIDÓW CHINOLIZYDYNOWYCH”**

do wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego



UNIwersYTET
IM. ADAMA MICKIEWICZA
W POZNANIU

Poznań, 2015 r.

SPIS TREŚCI

1	INFORMACJE O AUTORZE	3
2	DOROBEK NAUKOWY	4
3.	WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY HABILITACYJNEJ OPIS	5
4.	BADAŃ NAUKOWYCH ORAZ NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ ZAWARTYCH W PRACACH PRZEDSTAWIONYCH DO HABILITACJI	7
4.1.	WPROWADZENIE I CEL ROZPRAWY HABILITACYJNE	7
4.2.	SEMISYNTeza POCHODNYCH DEHYDROLUPANINY.....	9
4.3.	BIOAKTYWNOŚĆ CYTYZYNY I JEJ POCHODNYCH	11
4.4.	CYTYZYNA W SEMISYNTYZIE I W PORÓWNAWCZYCH ANALIZACH SPEKTROSKOPOWYCH ALKALOIDÓW CHINOLIZIDYNOWYCH Z NIENASYCONYM UKŁADEM LAKTAMOWYM	14
4.5.	ZASTOSOWANIE POCHODNYCH CYTYZYNY I SPARTEINY JAKO ZWIĄZKÓW MODELOWYCH	27
4.6.	PERSPEKTYWY	29
4.7.	PODSUMOWANIE	30
4.8.	CYTOWANA LITERATURA	32
5.	OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ	34
5.1.	OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE	34
5.2.	DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA	48
5.3.	DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA	49
5.4.	NAGRODY I WYRÓŻNIENIA	52

1. INFORMACJE O AUTORZE

IMIĘ I NAZWISKO: Anna Klementyna Przybył

Dane kontaktowe:

Wydział Chemii, UAM

ul. Umultowska 89b

61-614 Poznań

e-mail: annaprz@amu.edu.pl

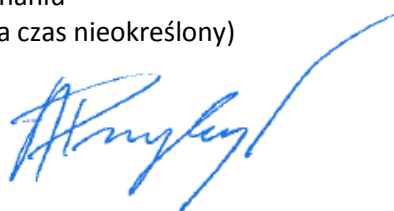
tel: +48618291004

POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:

- 1987-1992** Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Studia magisterskie na Wydziale Chemii
Kierunek: chemia
Tytuł pracy magisterskiej: *”Badanie struktur śladowych alkaloidów izolowanych z nowej odmiany łubinu białego cv. BAC przy zastosowaniu jedno- i dwuwymiarowych technik spektroskopii NMR.*
Uzyskany stopień: magister
Promotor: prof. dr hab. Waleria Wysocka
- 2000** Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Tytuł pracy doktorskiej: *„Stereochemia alkaloidów chinolizydynowych, występujących w śladowych ilościach w nasionach Lupinus albus i Lupinus angustifolius”*
Specjalność: chemia organiczna
Uzyskany stopień: doktor nauk chemicznych
Promotor: prof. dr hab. Waleria Wysocka

INFORMACJE O ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:

- 1991** Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Stanowisko: pracownik inżynierjno-techniczny
- 1992 - 2000** Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Stanowisko: asystent
- 2001 – 2003** podoktorski staż naukowy, fundowany przez Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH) - realizowany w grupie badawczej dr Kennera C. Rice (NIDDK/NIDA), Bethesda, MD, USA.
- 2000 – aktualnie** Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Stanowisko: adiunkt (mianowanie – na czas nieokreślony)



2. DOROBEK NAUKOWY

- Liczba publikacji ogółem 46, w tym 24 publikacji naukowych z listy filadelfijskiej.
22 publikacji w czasopismach z poza listy filadelfijskiej
- 77 wystąpień na konferencjach (24 międzynarodowych i 53 krajowych, w tym wygłoszony 1 wykład, 6 komunikatów i 3 nagrodzone postery)
- 5 wykładów na zaproszenie
- Sumaryczny Impact Factor według Journal Citation Report:
IF= 54.931 (z roku wydania),
Średni IF na pracę 2.289.
Sumaryczna punktacja czasopism według MNiSW 685.
- Dane według Web of Science od 1999 roku (na dzień 03.03.2015):
Index Hirscha = 8 (według Web of Science).
liczba cytowań 134 według bazy Web of Science (bez autocytowań 101)

	Przed doktoratem	Po doktoracie	Ogółem
Ogólna liczba prac naukowych	9	37	46
Publikacje w czasopismach znajdujących się w bazie <i>Journal Citation Reports</i> (JCR)	6	18	24
Publikacje w monografiach i czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym (bez IF)	3	19	22

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna pt. „**Motyw cytryny w semisyntezie i analizie spektroskopowej alkaloidów chinolizydynowych**” obejmuje cykl monotematycznych **11** publikacji (**H1-H11**), zawierających wyniki i interpretację prowadzonych przeze mnie badań eksperymentalnych.

Publikacje jako autor do korespondencji: 9

Sumaryczny impact factor (IF) dla publikacji **H1-H11** wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wynosi **IF = 30.24** (z roku wydania według bazy danych JCR)

Średni Impact Factor na pracę **IF = 2.75** (według bazy danych JCR)

Łączna liczba punktów MNiSW wynosi **320**

Średnia liczba punktów MNiSW na pracę to **29**.



3. WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.

Nr	Publikacja	IF	5-letni IF	MNIŚW	Udział w %
H1	V. Galasso*, A. K. Przybył , V. Christov, B. Kovac, F. Asaro, E. Zangrando: Theoretical and experimental studies on the molecular and electronic structures of cytosine and unsaturated keto-sparteines. <i>Chem. Phys.</i> 325 (2006) 365-377	1.984	2.059	25	40
	<i>Udział własny: ekstrakcja minorowych alkaloidów wyjściowych z nasion tubinu wąskolistnego, białego oraz złotokapu, chemiczna modyfikacja produktów naturalnych - semisynteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych NMR, zebranie oraz interpretacja wyników. Udział w pisaniu manuskryptu</i>				
H2	A. K. Przybył* , W. Prukała, D. Kikut-Ligaj: EI-MS study of selected <i>N</i> -amide and <i>N</i> -alkyl derivatives of cytosine. <i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i> 21 (2007) 1409-1413	2.971	2.611	30	85
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego z nasion złotokapu, semisynteza pochodnych cytyzyny, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H3	A. K. Przybył* , W. Prukała: EI-MS study of <i>N</i> -benzyl and <i>N</i> -nitrobenzyl substituted derivatives of cytosine. Part II. <i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i> 22 (2008) 261-264	2.772	2.611	30	90
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego z nasion złotokapu, semisynteza pochodnych cytyzyny, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H4	Anna K. Przybył* , Maciej Kubicki: Synthesis of new 2-oxosparteine derivatives. <i>Tetrahedron</i> 65 (2009) 3454–3458	3.219	2.899	30	80
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego z nasion tubinu białego, semisynteza – przekształcanie laktamów w enamidy, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H5	Anna K. Przybył* , Maciej Kubicki: A comparative study of dynamic NMR spectroscopy in analysis of selected <i>N</i> -alkyl-, <i>N</i> -acyl-, and halogenated cytosine derivatives. <i>J. Mol. Struct.</i> 985 (2011) 157-166	1.634	1.453	20	80
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, semisynteza,</i>				

	<i>zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H6	Anna K. Przybył* , Zdzisława Nowakowska: EIMS study of Halogenated <i>N</i> -Acetyl- and <i>N</i> -Propionyl-cytisines. <i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i> 25 (2011) 1193-1197	2.790	2.782	30	90
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, semisynteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (EI-MS), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H7	Anna K. Przybył* , Maciej Kubicki: Simple and highly efficient preparation and characterization of (-)-lupanine and (+)-sparteine. <i>Tetrahedron</i> 67 (2011) 7787-7793	3.025	2.899	30	80
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, przeprowadzenie rozdzielenia enancjomerycznego racemicznej lupaniny poprzez kokryształizację z pochodną kwasu winowego, redukcja, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H8	Anna K. Przybył* , Zdzisława Nowakowska: Mass spectra of 3-substituted 2-oxosparteines. <i>Mendeleev Commun.</i> 23 (2013) 101–103	1.052	0.898	20	90
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, semisynteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (EI-MS), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
H9	Jelle Vandenbussche, Patrick Bultinck*, Anna K. Przybył , Wouter A. Herrebout: Statistical validation of absolute configuration assignment in Vibrational Optical Activity. <i>J. Chem. Theory Computat.</i> 9 (2013) 5504-5512	5.389	5.936	40	25
	<i>Udział własny: ekstrakcja alkaloidów wyjściowych, rozdział racemicznej lupaniny poprzez kokryształizację z kwasem, redukcja enancjomerów lupaniny do odpowiednich enancjomerów (+)- i (-)-sparteiny, semisynteza pochodnych cytyzyny, pomiary skręcalności optycznej oraz widm FTIR, udział w pisaniu manuskryptu.</i>				
H10	Anna K. Przybył* , Maciej Kubicki, Marcin Hoffmann: The amide protonation of (-)- <i>N</i> -benzoyl-cytisine In its perchlorate salts. <i>Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros.</i> 129 (2014) 1–6	2.129	2.163	30	70
	<i>Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, semisynteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (ESI-MS, NMR), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				

H11	Anna K. Przybył* , Maciej Kubicki, Renata Jastrzab: Complexing ability of (-)-cytisine - synthesis, spectroscopy and crystal structures of the new copper and zinc complexes. <i>J. Inorg. Biochem.</i> 138 (2014) 47–55	3.274	3.452	35	70
	<i>Udział własny <u>autor do korespondencji</u>: koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, kompleksowanie cytyzyny z solami Cu⁺² oraz Zn⁺² zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (ESI-MS, NMR), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem.</i>				
	Sumaryczny IF Sumaryczna punktacja czasopism wg MNiSW Średni udział % habilitanta	30.24	29.763	320	73

* dla czasopism z 2014 r. IF z roku 2013

4. OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ ZAWARTYCH W PRACACH PRZEDSTAWIONYCH DO HABILITACJI

4.1. WPROWADZENIE I CEL ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

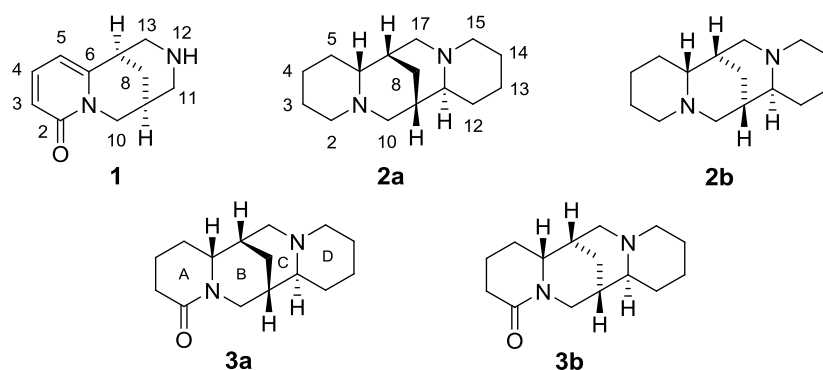
Jednym z ważniejszych zadań, jakie stawia sobie współczesna nauka jest poszukiwanie nowych materiałów lub ich prekursorów o cennych, nietypowych właściwościach. W tym nurcie badań mieści się niesłabnące zainteresowanie chemią alkaloidów, z których większość cechuje się znaczną aktywnością biologiczną.

Alkaloidy stanowią grupę związków organicznych głównie pochodzenia roślinnego, zawierające w pierścieniach heterocyklicznych atom lub atomy azotu. Rozwój metod analitycznych oraz spektroskopowych przyspieszył poznawanie struktur i właściwości produktów naturalnych. Tym samym, otwarta została droga do wykorzystania naturalnych alkaloidów oraz ich syntetycznych analogów jako chiralnych zasad w syntezie asymetrycznej, a także biorąc pod uwagę ich aktywność biologiczną jako farmaceutyków (morfina, atropina, taxol). Chemia produktów naturalnych jest ściśle związana z biotechnologią, a w tej dziedzinie nowatorskie koncepcje mogą być bardzo szybko wdrożone do przemysłu farmaceutycznego, kosmetycznego, środków ochrony roślin i kierunków pokrewnych.

Rozprawa habilitacyjna przedstawia mój wkład w szeroko rozumiane badania fizykochemiczne pochodnych alkaloidów chinolizydynowych, w szczególności cytyzyny, zawierającej ugrupowanie amidowe oraz sprzężony układ wiązań nienasyconych.

Alkaloidy chinolizydynowe znane są ze swoich właściwości toksycznych, ale też leczniczych. [1,2] Można je pozyskać ze stosunkowo tanich i ogólnie dostępnych źródeł, na przykład

z roślin motylkowych (*Fabaceae*) takich jak żarnowiec miotlasty (*Sarothamnus scoparius* = *Cytisus scoparius*), łubin (*Lupinus albus* i *Lupinus angustifolius*) oraz złotokap (*Laburnum anagyroides*). W zakresie moich zainteresowań znalazły się najbardziej rozpowszechnione alkaloidy chinolizydynowe (Rys. 1): (-)-cytyzyna (**1**), sparteina (**2**) oraz 2-oksosparteina (**3** potocznie lupanina). Stosunkowo dawno poznano właściwości biologiczne powszechnie znanych alkaloidów z tej grupy produktów naturalnych. Wykazano między innymi, że (-)-sparteina (**2a**) jest typowym blokerem kanałów sodowych, wykazującym właściwości stymulujące i dzięki nim stosowana była (jako lek już wycofana z obiegu) przy arytmii serca oraz przy porodach jako środek rozkurczowy. W przypadku racemicznej lupaniny (**3**) stwierdzono, że przy bardzo wysokim poziomie cukru we krwi, związek ten reguluje metabolizm węglowodanów w organizmach, natomiast przy zastosowaniu (+)-lupaniny (**3a**) nie zaobserwowano takich właściwości. [3] W przypadku 2-tio-sparteiny, zaobserwowano, że wywiera efekt hipoglikemizujący nawet przy niskim stężeniu cukru [4]. Podobne badania przeprowadzono na innych oksosparteinach, które otrzymano na drodze semisyntezy wychodząc z racemicznej (\pm)-lupaniny (**3**) lub (+)-lupaniny (**3a**).

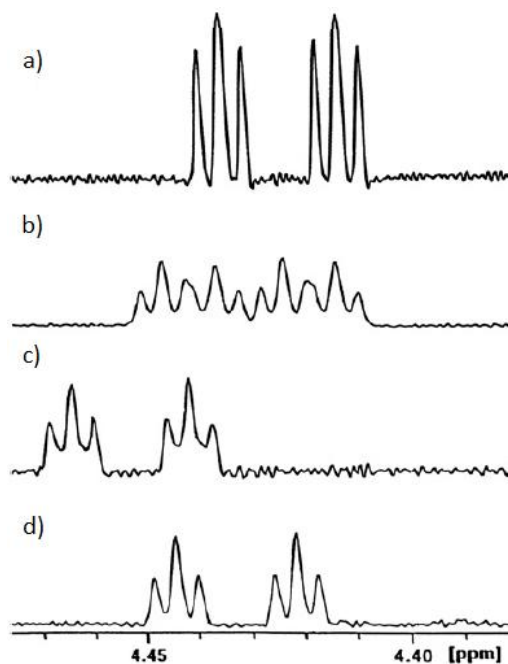


Rysunek 1. Alkaloidy chinolizydynowe wraz z ogólnie przyjętą numeracją szkieletów węglowych.

Do pełnego porównania aktywności biologicznej pochodnych sparteiny powinny także zostać przeprowadzone badania z uwzględnieniem enancjomerów (+)-sparteiny (**2b**) jak i (-)-lupaniny (**3b**). W świetle uzyskanych już wyników [1] wysuwane były przypuszczenia, że enancjomer **3b** powinien charakteryzować się wyższą aktywnością aniżeli (+)-enancjomer (**3a**), czy też forma racemiczna. (-)-Sparteina (**2a**) znalazła szereg zastosowań w syntezie asymetrycznej [5-7] i była często wzmiankowana w literaturze, aż do czasu gdy przestała być handlowo dostępna. Obecnie jest odczynnikiem deficytowym, chociaż jak zostało to wykazane ten alkaloid można stosunkowo łatwo otrzymać na drodze redukcji (+)-lupaniny (**3a**) [H7]. Alkaloid (**3a**) został pozyskany z racemicznej lupaniny (**3**), wyekstrahowanej z nasion łubinu białego (*Lupinus albus* cv. BAC) [8]. Następnie, poprzez rozdział enancjomeryczny z pochodnymi kwasu winowego uzyskano enancjomery lupaniny (+)-**3a** oraz (-)-**3b** [H7]. Najlepszą wydajność osiągnięto w wyniku diastereoselektywnej kokryształizacji z kwasem dibenzoilo-winowym, uzyskując oba enancjomery lupaniny z wysokimi

wydajnościami i czystością enancjomeryczną, a po ich redukcji wodorkiem glinowo-litowym odpowiednio enancjomery (-)-sparteiny (**2a**) oraz (+)-sparteiny (**2b**) (Rys. 1) [H7].

Czystość otrzymanych enancjomerów określona została za pomocą skręcalności optycznej oraz przy użyciu stosunkowo prostej i taniej techniki NMR (Rys. 2) przy użyciu kwasu (+)-2,3-dibenzoilowinowego oraz kwasu (-)-2,3-dibenzoilowinowego (Rys. 2 i 3) zamiast drogich kompleksów lantanowców jako czynników przesunięcia chemicznego [H7].

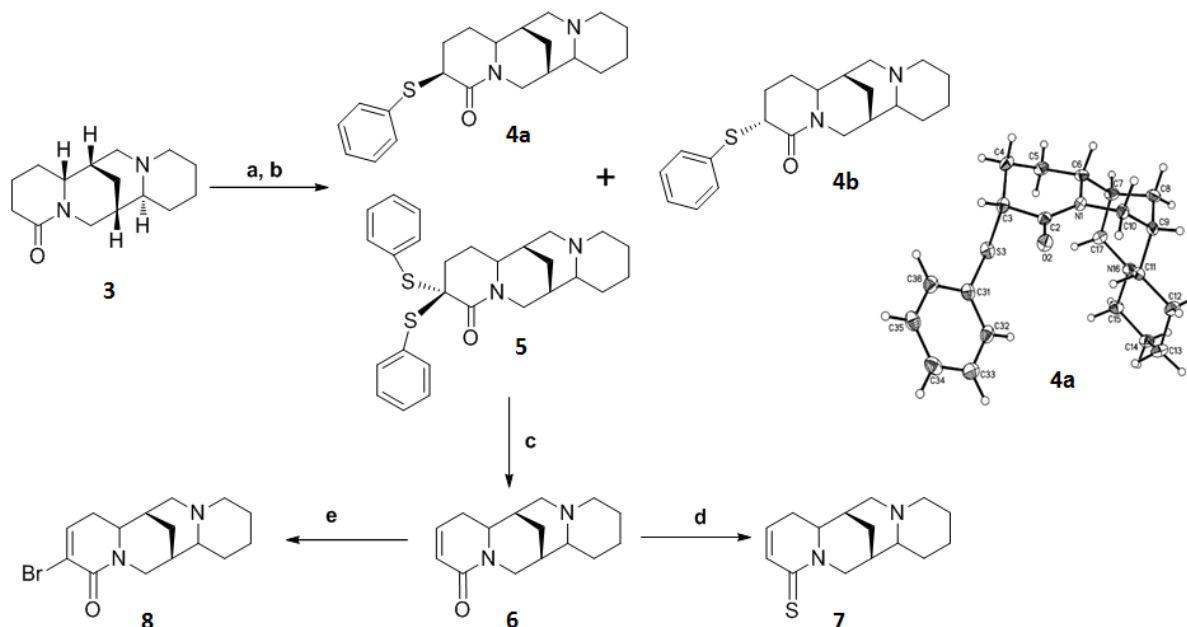


Rysunek 2. Fragmenty widm z uwzględnieniem sygnału H10 α (eq) (^1H NMR, MeOD, TMS, 400 MHz): a) (\pm)-lupaniny; b) (\pm)-lupanina + D-kwasu-(+)-2,3-dibenzoilowinowy; c) soli (-)-lupanina + D-kwasu-(+)-2,3-dibenzoilowinowy; d) (+)-lupanina + D-kwas-(+)-2,3-dibenzoilowinowy [H7].

4.2. SEMI-SYNTENZA POCHODNYCH DEHYDROLUPANINY

W celu poszerzenia biblioteki pochodnych alkaloidów chinolizydynowych, i dalej zbadania ich właściwości fizykochemicznych, przeprowadzono na drodze semisyntezy amid **3** w enamid **6** [H4]. Proces rozpoczęto od ekstrakcji substratu, czyli racemicznej lupaniny (**3**) z nasion łubinu białego (*Lupinus albus*) [8]. Otrzymany alkaloid poddano deprotonacji przez oddziaływanie silną zasadą (LDA), a następnie w reakcji z difenylodisulfidem wprowadzono grupy tiofenylowe w pozycję C3. W efekcie otrzymano mieszaninę nowych pochodnych: 3 β -fenylotiolupaninę (**4a**; 30%), 3 α -fenylotiolupaninę (**4b**; 1%), 3,3-di(fenylotio)lupaninę (**5**; 70%) (Rys. 4). Następnie przeprowadzono rozdział nowych związków w celu ustalenia składu jak i właściwości strukturalnych poszczególnych produktów, w tym struktury izomerów **4a** i **4b**. W celu określenia położenia podstawnika tiofenylowego w pozycji C3 zmierzono widma jedno- i dwuwymiarowe NMR i na podstawie oddziaływań dalekiego zasięgu przypisano wartości przesunięć chemicznych protonom H3 α (**4a**) oraz H3 β (**4b**), a także pozostałym atomom węgla i wodoru. Strukturalna analiza krystalograficzna potwierdziła poprawność interpretacji danych uzyskanych z analizy widm NMR, a tym samym przypisanie struktur [H4]. W kolejnym etapie mieszaninę 3-fenylotio-analogów (**4-5**) utleniono nadjodanem sodu i otrzymano

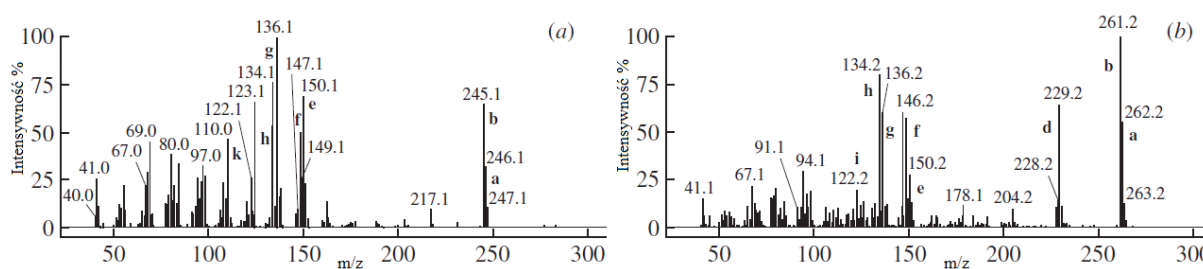
3-dehydrolupaninę (**6**) (Rys. 4) z wydajnością 87%. Związek ten poddano dalszym modyfikacjom, w wyniku których w reakcji z odczynnikiem Lawesson'a, otrzymano 2-tio-3-dehydrolupaninę (**7**, 73%), a w reakcji rodnikowej z NBS 3-bromo-3-dehydrolupaninę (**8**, 40%) (Rys. 4).



Rysunek 4. Semisynteza pochodnych lupaniny (**3**), warunki reakcji: a) LDA, THF, -78°C ; b) $(\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2$, -78°C ; c) $\text{NaIO}_4/\text{NaHCO}_3/\text{MeOH}$; d) odczynnik Lawesson'a; e) NBS. Struktura rentgenograficzna związku **4a** [H4].

Publikacja H4 jest pierwszą pracą przedstawiającą semisyntezę przeprowadzoną na alkaloidach chinolizydynowych w celu otrzymania enamidu w pierścieniu A. Wiązanie nienasycone umożliwia dalszą semisyntezę dehydrolupanin poprzez modyfikację pierścienia z grupą amidową, a wprowadzenie kolejnych podstawników może znacząco wpłynąć na aktywność biologiczną uzyskanych cząsteczek.

W oparciu o dane literaturowe, dotyczące spektrometrii mas alkaloidów bischinolizydynowych [9,10] wykorzystano technikę GC-MS z jonizacją elektronową EI-MS w celu rozróżnienia oraz identyfikacji nowych pochodnych lupaniny oraz ich izomerów [H8].

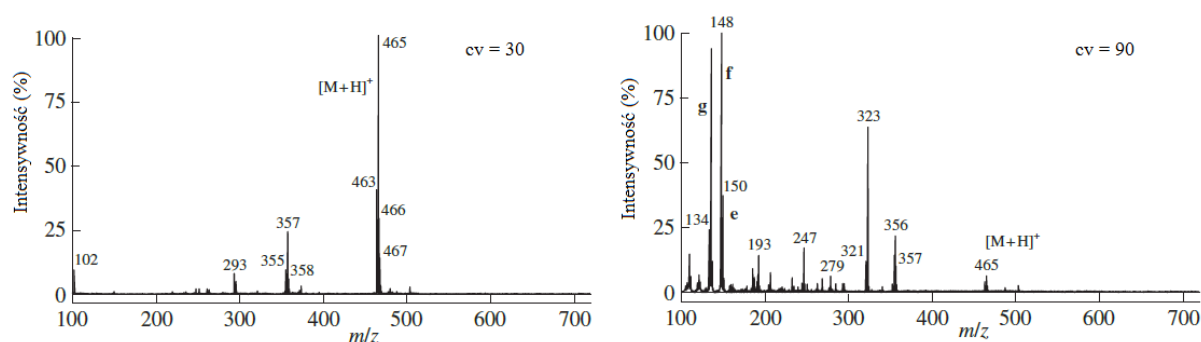


Rysunek 5. Widma EI-MS związków: **6** (a) oraz **7** (b) [H8].

Analizie GC-MS poddany został także związek **6** z grupą laktamową oraz **7** z ugrupowaniem tiolaktamowym. Stwierdzono, że sygnał pochodzący od jonu molekularnego 3-dehydrolupaniny (**6**) jest mniej intensywny niż M^+ pochodzący od 2-tio-3-dehydrosparteiny (**7**), co sugeruje, że obecność atomu siarki nie ma wpływu na główną drogę fragmentacji związku, zwiększa jednak trwałość jonu molekularnego. W takim przypadku sygnał od $[M-\cdot H]^+$ reprezentuje jon podstawowy. Ponadto, cechą charakterystyczną dla fragmentacji związku z nienasyconym ugrupowaniem tiolaktamowym (**7**) jest eliminacja rodnika $\cdot SH$, podczas gdy w tlenowej pochodnej sparteiny (**6**) nie zaobserwowano eliminacji rodnika $\cdot OH$ (Rys. 5) [H8].

W przypadku pochodnych **4a** i **4b** nie zaobserwowano istotnych różnic na drodze fragmentacji cząsteczek, ani też w intensywnościach sygnałów pochodzących od poszczególnych jonów fragmentacyjnych. Stwierdzono jedynie różnice w czasach retencji, które były widoczne na chromatogramie GC i wynosiły 24,227 dla **4a** i 24,359 dla **4b**. Sygnał jonu molekularnego M^+ nie był obserwowany dla żadnego z tych izomerów, a intensywności jonów fragmentacyjnych m/z , powstałych na skutek rozpadu i przegrupowań w cząsteczce, były porównywalne. Jony fragmentacyjne, powstałe w wyniku eliminacji podstawnika tiofenyloвого, dla obu związków były też jonami podstawowymi (m/z 247; 100%). Odnosi się to również do pochodnej 3,3-ditiofenyloлupaniny (**5**), dla którego to związku eliminacja rodnika $\cdot SPh$ prowadzi do jonu podstawowego ($m/z=355$; 100%) [H8].

Zatem należało znaleźć inne rozwiązanie, które pozwoliłoby w prosty sposób zidentyfikować badane związki. W celu ustalenia szczegółów drogi fragmentacji związków **3-7** zmierzono dodatkowo widma ESI-MS przy różnych wartościach napięcia jonizującego (con voltage = cv) od 30 do 90 V. Przy $cv=30$ V dla wszystkich związków odnotowano obecność protonowanego jonu molekularnego $[M+H]^+$, a wraz ze wzrostem przyłożonego napięcia jonizującego następowało zwiększenie intensywności sygnałów pochodzących od jonów: $[M+H]^+$, $[M+H-H_2]^+$, $[M-\cdot SPh]^+$ oraz $[M-H_2-\cdot SPh]^+$ (Rys. 6) [H8].

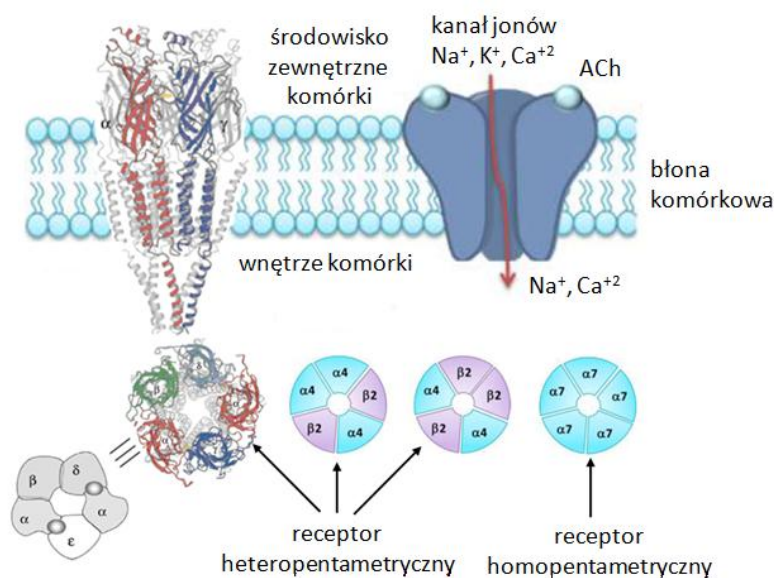


Rysunek 6. Widma ESI-MS zmierzone przy $cv=30$ oraz cv 90 związku **5** [H8].

4.3. BIOAKTYWNOŚĆ CYTYZYNY I JEJ POCHODNYCH

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się związki chemiczne, które mogą znaleźć zastosowanie w terapii antynikotynowej i stąd wzrosło zainteresowanie (-)-cytyzyną, która znalazła zastosowanie jako składnik leków, ułatwiających osobom uzależnionym od nikotyny zerwanie z nałogiem palenia. Podczas przejścia cząsteczek nikotyny przez barierę krew-mózg oraz pobudzeniu przez nią nAChRs (nikotynowe receptory acetylocholiny – Rys. 5) następuje wydzielanie dopaminy (DA) i innych neurotransmiterów w jądrze pólęczącym oraz korze przedczołowej, co jest główną przyczyną uzależnienia od nikotyny. Wydzielona DA powoduje u palaczy uczucie przyjemności, uspokojenia, poprawy nastroju i zmniejszenia uczucia głodu. Wszystkie te neurofizjologiczne działania nikotyny sprzyjają uzależnieniu, z którym trudno się walczy [11,12]. Pomimo, iż chęć rzucenia palenia w Europie oraz Ameryce Północnej deklaruje około 80% palaczy [12], to jednak tylko 10% z nich jest w stanie porzucić nałóg bez jakiegokolwiek pomocy [11]. Należy zauważyć, że WHO zaleca stosowanie środków farmakologicznych wspomagających leczenie uzależnienia [12], stąd wzrost zainteresowania (-)-cytyzyną (**1**). Cytyzyna, podobnie jak nikotyna, wykazuje wysokie powinowactwo oraz selektywność do receptorów nikotynowych acetylocholinowych (nAChR) typu $\alpha 4\beta 2$ (Rys. 7). Poprzez tworzenie wiązań amidowych, oddziałuje z aminokwasami wchodzącymi w skład białek receptorów nikotynowych [13-24] i blokuje wiązanie nikotyny do receptorów, minimalizując efekt odstawienia powodując umiarkowane zwiększenie stężenia DA w układzie mezolimbicznym. Charakteryzuje się przy tym niższą toksycznością ($LD_{50}=230$ mg/kg) w porównaniu z nikotyną ($LD_{50}=101$ mg/kg) [12,16]. Z tego powodu właściwości blokujące cytyzyny (**1**) zostały wykorzystane przez przemysł farmaceutyczny [11,12] i jako lek w terapii antynikotynowej znalazła ona swoje miejsce na polskim rynku w postaci Tabex® i Desmoxanu®, zawierających do 1,5 mg cytyzyny w tabletkach.

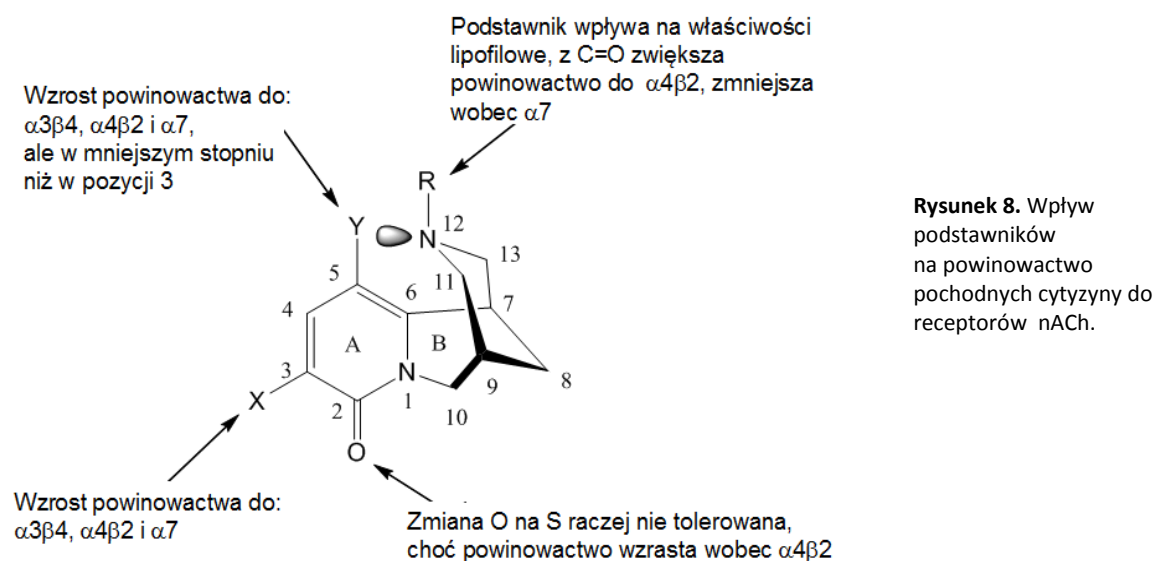
Ze względu na wspomniane interakcje z receptorami nACh, (-)-cytyzyna i jej pochodne są również bardzo obiecującymi związkami stosowanymi w łagodzeniu objawów chorób neurologicznych, w szczególności choroby Alzheimera, Parkinsona i ADHD. Ta właściwość prawdopodobnie wynika z kompleksowania żelaza i miedzi przez cytyzynę, co może wpływać na zmniejszenie produkcji wolnych rodników, które przyczyniają się do zmian degeneracyjnych tkanki nerwowej [19,20]. Warty nadmienia jest również fakt, że w kombinacji z lekiem Trolox C cytyzyna (**1**) daje pozytywny efekt w leczeniu cukrzycy typu 2 [21]. Wykazuje także właściwości redukujące pociąg do alkoholu [22-24].



Rysunek 7. Budowa receptora nikotynowego z topologią podjednostki receptora nikotynowego wraz z rzutami pentamerycznych układów budujących kanał receptorowy typu heteropentamerycznego $\alpha 4\beta 2$ i homopentamerycznego $\alpha 7$ z zaznaczonymi owalami miejscami wiązania acetylocholino, cytyzyny lub nikotyny [28-30].

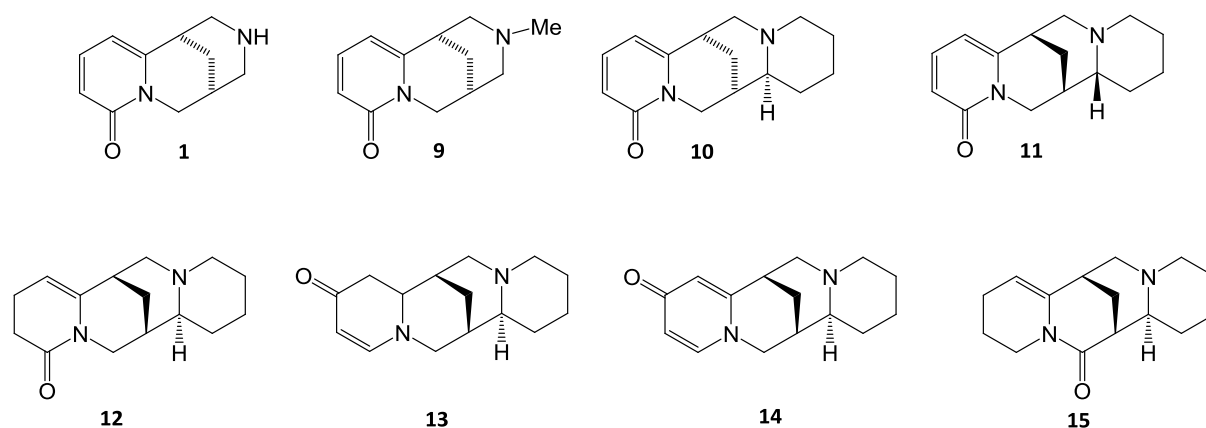
Aktywność biologiczna (-)-cytyzyny (**1**) związana jest z jej budową przestrzenną: obecnością quasi-aromatycznego pierścienia A jak i wolnych par elektronowych na drugorzędowym atomie azotu. Z tego względu (-)-cytyzyna jest dobrym substratem w syntezach adduktów poprzez drugorzędowy atom azotu w pierścieniu C lub poprzez atomy C3 i C5 w pierścieniu A (Rys. 6). Podatność cząsteczki na modyfikacje chemiczne spowodowała, że stała się ona przedmiotem intensywnych badań, dotyczących zastosowania jej pochodnych jako potencjalnych farmaceutyków. Modyfikacje cytyzyny doprowadziły do otrzymania szeregu pochodnych, charakteryzujących się różną aktywnością oraz powinowactwem do poszczególnych podtypów receptorów nikotynowo acetylocholinergicznych [11,12,25]. I tak, w wyniku szeregu doświadczeń stwierdzono, że wprowadzenie podstawnika do pierścienia A w pozycję C3 powoduje zwiększenie powinowactwa jak i aktywności w stosunku do receptorów heteropentamerycznych $\alpha 4\beta 2$ i $\alpha 4\beta 4$ oraz homopentamerycznego $\alpha 7$ (Rys. 7) [26,33].

Podstawienie pierścienia A atomem jodu w pozycji C5 prowadzi do obniżenia powinowactwa do podreceptorów nACh $\alpha 4\beta 4$ oraz $\alpha 7$, ale tym samym powoduje wzrost aktywności wobec receptorów $\alpha 4\beta 2$, a zatem taki związek cechuje się wyższą selektywnością wobec poszczególnych podtypów receptorów (Rys. 8). Wprowadzenie do cząsteczki (-)-cytyzyny atomu bromu w pozycję C5, powoduje obniżenie zarówno powinowactwa jak i aktywności związku wobec nAChR [26,33]. Modyfikacja pierścienia C poprzez reakcje II-rzędowej aminy prowadzi do zwiększenia selektywności wobec receptorów nACh podtypu $\alpha 4\beta 2$ (Rys. 8), znajdujących się w ośrodkowym układzie nerwowym, a tym samym wpływa na obniżenie stopnia powinowactwa do receptorów $\alpha 7$ oraz $\alpha 3\beta 2$ (Rys. 8). Podstawnik przy atomie N12 sprzyja zwiększeniu lipofilowości zawierającej go pochodnej (Rys. 8), a tym samym wzrasta prawdopodobieństwo lepszego pokonywania bariery krwi i szybszego przenikania potencjalnego leku do mózgu pacjenta [11,30,31] (Rys. 8).



4.4. CYTYZYNA W SEMI-SYNTYZIE I W PORÓWNAWCZYCH ANALIZACH SPEKTROSKOPOWYCH ALKALOIDÓW CHINOLIZYDYNOWYCH Z NIENASYCONYM UKADEM LAKTAMOWYM

Amidy obok estrów należą do najmniej reaktywnej grupy pochodnych kwasów karboksylowych, a to skutkuje dużym rozpowszechnieniem związków amidowych w przyrodzie. Trwałość amidów jest też istotna z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego, szczególnie w ustalaniu różnego rodzaju prototypów struktur, które mogą posłużyć do odkrycia nowych leków [32,33]. Szacuje się, że ze względu na neutralność, wysoką trwałość oraz możliwość tworzenia wiązań wodorowych przez ugrupowania amidowe wchodzi one w skład około 25% wszystkich znanych leków [34].



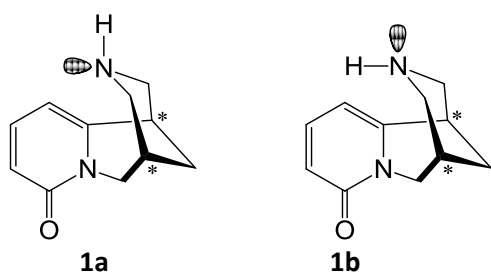
Rysunek 9. Alkaloidy chinolizydynowe z nienasyconym układem wiązań w pierścieniu A.

Alkaloidy chinolizydynowe, a wśród nich cząsteczki z enamidowym ugrupowaniem tzn. cytyzyna (**1**), N-metylocytyzyna (**9**) oraz pochodne 2-keto-sparteinoe: anagiryne (**10**), termopsyna (**11**), oraz

5,6-didehydrolupanina (**12**), multiflorina (**13**), aphyllidina (**15**) (Rys. 9) należą do największej grupy alkaloidów wytwarzanych na drodze biosyntezy przez rośliny z rodziny bobowatych (*Leguminosae* dawniej motylkowe [1,35-38]. Ze względu na obecność w cząsteczkach interesującego fragmentu strukturalnego ugrupowania laktamowego sprzężonego z wiązaniem podwójnym związku **1** oraz **9-15** zostały wyselekcjonowane do porównawczych analiz fizykochemicznych [H1].

Alkaloidy **10-15** zbudowane są z dwóch połączonych ze sobą układów chinolizydynowych, w tym sztywnego układu pierścieni A/B oraz giętkiego układu pierścieni C/D, którego zmiany wpływają na konformację całej cząsteczki. Aktywność biologiczna alkaloidów zależy od ich struktury oraz stereochemii [42-44], stąd konieczność przeanalizowania i porównania geometrii oraz struktury elektronowej tych związków, a także określenie równowag konformacyjnych w jakich cząsteczki występują w roztworze. W tym celu przeprowadzono optymalizację struktur wybranych alkaloidów (**1,9-15**; Rys. 9) z podstawnikiem ketonowym i układem wiązań nienasyconych w pierścieniu A.

Zarówno (-)-cytyzyna, z dwoma centrami stereogenicznymi o konfiguracji absolutnej *7R* oraz *9S*, jak i jej pochodne, przyjmuje konformację planarną w pierścieniu A. Pierścień B ma konformację sofy z mostkowym atomem C-8 wychylonym poza płaszczyznę, natomiast piperidynowy pierścień C występuje w konformacji krzesłowej z wolną parą elektronową atomu azotu w pozycji aksjalnej. Teoretycznie możliwe jest występowanie różnych konformerów i w zależności od usytuowania wolnej pary elektronowej na atomie azotu w pierścieniu C przyjmuje on konformację krzesła lub łodzi [H1,39,40]. Jednak preferowane są te o najniższej energii, a więc z pierścieniem C w konformacji krzesła i z aksjalnie (**1a**) lub ekwatorialnie (**1b**) usytuowaną wolną parą elektronową na atomie azotu N12 w pierścieniu piperidynowym (Rys. 10). W roztworze oba te konformery pozostają w równowadze konformacyjnej [39-41].

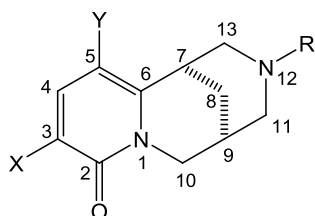


Rysunek 10. Podstawowe konformacje (-)-cytyzyny (**1**) [H1].

Za pomocą metody obliczeniowej teorii funkcjonału gęstości - DFT/B3LYP z CSGT [H1], uzyskano wartości przesunięć chemicznych bardzo zbliżone do wartości otrzymanych na drodze eksperymentalnych pomiarów widm NMR, IR oraz fotoelektronowych. Najlepsze dopasowanie uzyskano dla grup karbonylowych, których efekt silnego odsłaniania jąder powoduje zróżnicowanie przesunięć chemicznych. W przypadku enaminonu (**13**) wartość przesunięcia wynosi $\delta = 192$ ppm, podczas gdy dla γ -pirydonu (**14**) $\delta = 179$ ppm, a dla laktamów **12** i **15** $\delta = 171$ ppm, natomiast

zmierzone wartości przesunięć chemicznych dla α -pirydonów (**1,9,10,11**, Rys. 9) wynoszą $\delta=163$ ppm [H1].

Wartości δ obliczone metodami kwantowo-mechanicznymi były bardzo zbliżone do danych doświadczalnych. Z tych też obliczeń wywnioskowano, że *N*-metylocytyzyna (**9**), 5,6-didehydro-multiflorina (**13**), anagiryna (**10**), termopsyna (**11**) oraz 5,6-didehydro-lupanina (**12**) (Rys. 9) preferują krzesłową konformację pierścienia C. Natomiast, w przypadku cytyzyny (**1**), multifloriny (**13**) i afylidyny (**15**) w roztworze niepolarnym i w fazie gazowej zaobserwowano równowagę konformacyjną między dwiema formami o najniższej energii. Z tego powodu pierścień C cytyzyny (**1**) przyjmuje konformację krzesła, a energia przejścia między równowagowymi formami N-H *endo* (68% - forma aksjalna) i N-H *egzo* (32% - forma ekwatorialna) wynosi 0.45 kcal/mol (Rys. 10). Kolejny alkaloid – multiflorina (**13**) wg. danych teoretycznych występuje w postaci mieszaniny konformerów pierścienia C jako łódź/krzesło (77%/23%). Powyższe dane teoretyczne zostały potwierdzone wynikami eksperymentalnymi, które wskazują na równowagę konformacyjną 74% łodzi i 26% krzesła [H1]. Natomiast afylidyna (**15**), ze stabilnym pierścieniem C w konformacji krzesłowej oraz grupą amidową w pierścieniu B i nienasyconym wiązaniem w pierścieniu A, wykazała się dużą labilnością tego układu wraz z możliwością występowania pierścienia A w formie *A-endo* (55%) i *A-egzo* (45%) [H1].



Rysunek 11. Pochodne cytyzyny (**9,16-26**).

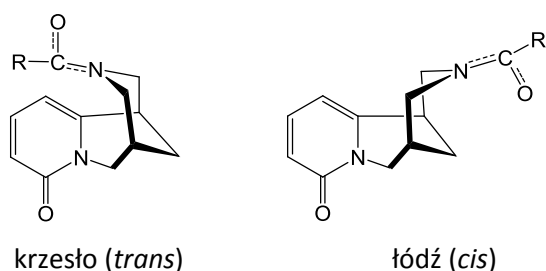
	X	Y	R		X	Y	R
1	H	H	H	21	Br	H	COCH ₃
9	H	H	CH ₃	22	H	Br	COCH ₃
16	H	H	C ₂ H ₅	23	Br	Br	COCH ₃
17	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	24	I	H	COCH ₃
18	H	H	COCH ₃	25	H	I	COCH ₃
19	H	H	COC ₂ H ₅	26	I	I	COCH ₃
20	H	H	COC ₆ H ₅				

W celu otrzymania związków charakteryzujących się większą lipofilowością niż cytyzyna (**1**), z nasion złotokapu (*Laburnum anagyroides*) wyizolowano alkaloid wyjściowy **1**. Następnie, zmodyfikowano go w pozycji N12 uzyskując szereg pochodnych alkilowych (**9,16,17**) oraz amidowych (**18-26**) (Rys. 11) [H5]. Związki te również stały się przedmiotem szczegółowych badań spektroskopowych. Na uwagę zasługuje fakt, iż pomimo doniesień literaturowych, dotyczących syntezy związków **17-19** [42], nie podano informacji odnośnie wartości przesunięć chemicznych atomów węgla i protonów, i to nawet w przypadku alkaloidu wyjściowego, czyli cytyzyny (**1**).

Amidowe pochodne cytyzyny występują w roztworach w formie mieszanin dwóch konformerów *cis* i *trans* (Rys. 12 i 13), pozostających wobec siebie w stanie dynamicznej równowagi. W zależności od temperatury w jakiej przeprowadzony jest pomiar NMR, przejścia konformerów rejestrowane są jako

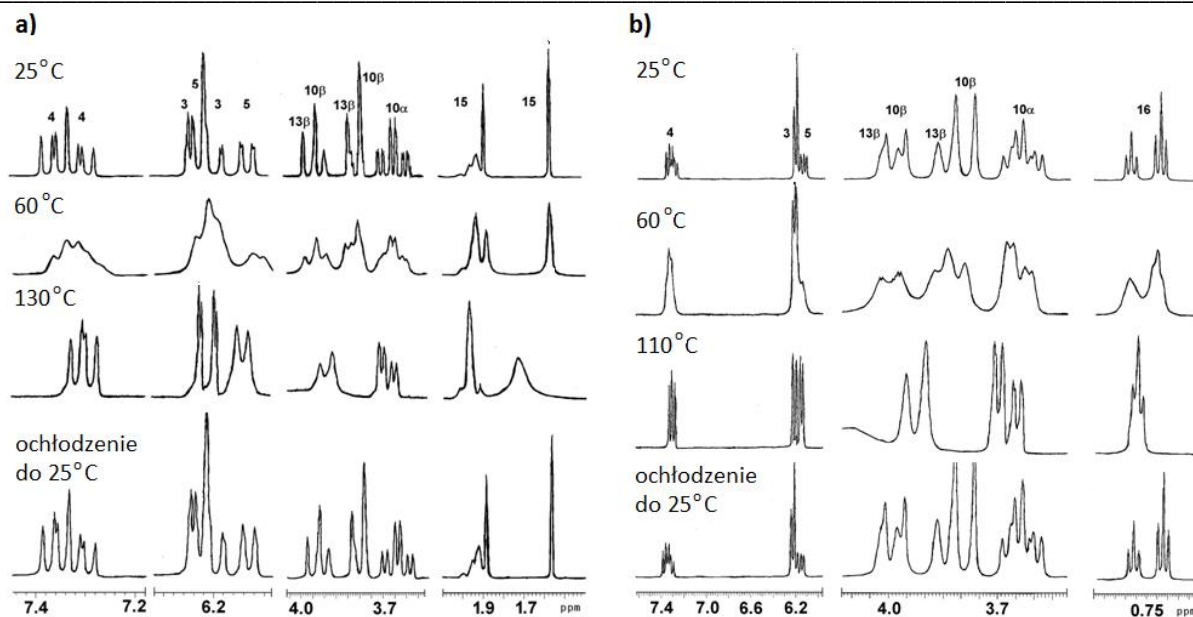
podwójny komplet sygnałów (zarówno w $^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$). Każdy z tych kompletów sygnałów odpowiada jednej konformacji badanego amidu. Często jednak, w temperaturze pokojowej, w wyniku szybkich przejść konformerów obserwuje się nakładanie przesunięć chemicznych i w efekcie widmo przedstawia szerokie nakładające się sygnały (Rys. 13) przesunięć chemicznych protonów [H5,18].

Przeprowadzona analiza wykazała, że w roztworach obydwa izomery związków **18-26** (Rys. 11) pozostają w równowadze dynamicznej z pewną dominacją izomeru *trans* o niższej energii [H5]. Analizę strukturalną badanych związków oraz przypisanie przesunięć chemicznych poszczególnym atomom ułatwiły widma dwuwymiarowe NMR: $^1\text{H-}^1\text{H}$ NOESY, $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC, z których wynika, że sygnał pochodzący od atomu węgla grupy karbonylowej w przypadku konformeru *cis* usytuowany jest przy niższym natężeniu pola magnetycznego, niż sygnał konformeru *trans* [H5,43]. Podobne zależności wartości przesunięć chemicznych przypisanych karbonylowym atomom węgla obserwowano dla izomerów *cis* i *trans* *N*-acylo- i *N*-alkilo- podstawionych pochodnych aminokwasów [44,45]. Dla badanych związków zmierzono widma $^{13}\text{C-NMR}$ w skali temperaturowej od 25°C do 100°C , natomiast widma $^1\text{H-NMR}$ zostały zmierzone do temperatury 130°C oraz 110°C odpowiednio



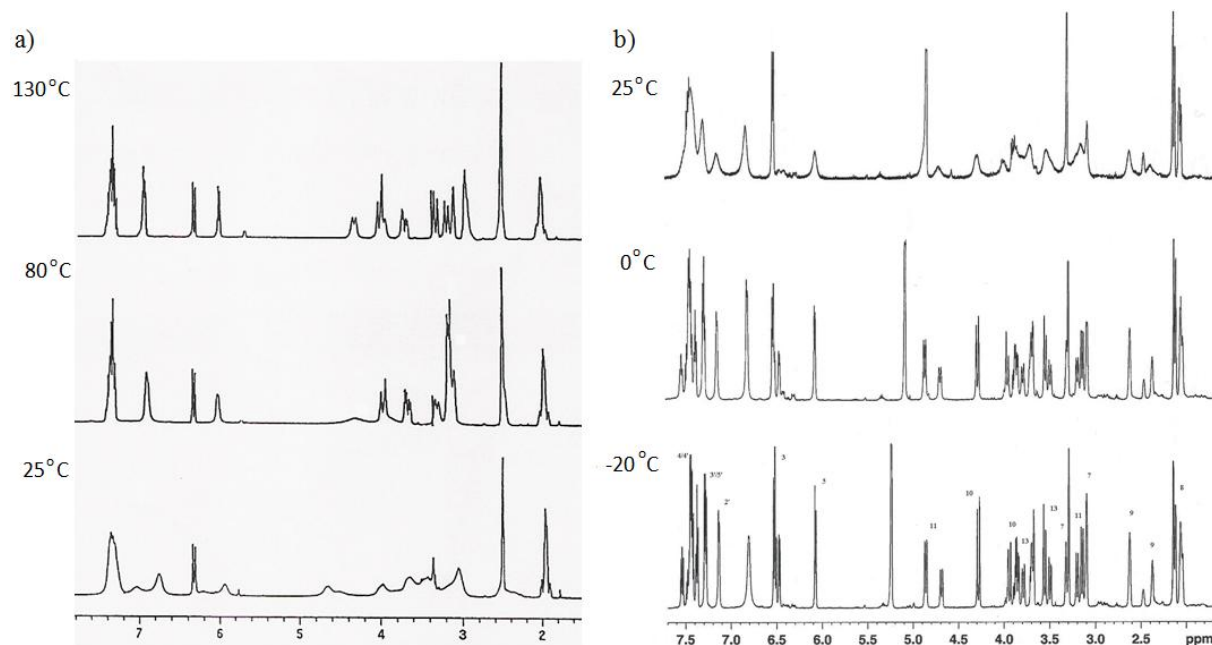
Rysunek 12. Konformery *N*-acylowych pochodnych cytyzyny [H5].

dla **18** oraz **19** (Rys. 13). Widma NMR (Rys. 13) potwierdziły obecność (w roztworze DMSO-d_6) konformerów *cis* i *trans*. W temperaturze koalescencji (130°C dla **18** i 110°C dla **19**) widmo $^1\text{H-NMR}$ wykazało obecność tylko uwspólnionych sygnałów protonów, wynikającą z rotacji wokół wiązania C-N i uśrednienia oddziaływań grupy $-\text{N-C=O}$ z resztą cząsteczki.



Rysunek 13. Fragmenty widm $^1\text{H-NMR}$ związków a) *N*-acylcytyzyny (**18**) i b) *N*-propionylcytyzyny (**19**) mierzonych w DMSO-d_6 w określonych temperaturach [H5].

W oparciu o intensywności sygnałów przesunięć chemicznych pochodzących od atomów węgla i protonów określono procentowe zawartości poszczególnych populacji konformerów *cis* i *trans* analizowanych związków (**18-26**), tworzących równowagę w temperaturze 25 °C w roztworze DMSO-d_6 (Tabela 1) [H5].



Rysunek 14. Widma $^1\text{H-NMR}$ *N*-benzoylcytyzyny (**7**) zmierzone przy przedstawionych temperaturach a) w DMSO , b) w MeOD [H5].

Widma *N*-benzoilocytyzyny (**20**) mierzone były w innych warunkach niż pozostałych związków, ponieważ w temperaturze pokojowej w DMSO- d_6 , ze względu na szybkie przejścia rotametrów, nie było możliwości odczytania z rozmytych sygnałów wartości przesunięć chemicznych protonów poszczególnych konformerów *cis* i *trans* (Rys. 14). W celu uzyskania możliwości prowadzenia pomiarów w temperaturze poniżej 0°C jako rozpuszczalnik wybrano MeOD. Zmieniono tym samym charakter roztworu z polarnego aprotycznego na polarny – protyczny [H5]. Dzięki temu możliwe stało się przypisanie wartości przesunięć chemicznych odpowiednim atomom węgla i protonom *N*-benzoilocytyzyny (**20**). Ponadto, określono stosunek ilościowy konformerów *cis* i *trans* w temperaturze -20°C (Tabela 1).

Tabela 1. Procentowy udział konformerów *cis* i *trans* w równowadze konformacyjnej badanych pochodnych cytyzyny **5-13**.

Technika/związek	18	19	20*	21	22	23	24	25	26
^{13}C -NMR <i>cis/trans</i> [%]	42/58	37/63	36/64	45/55	48/52	46/54	45/55	46/54	50/50
^1H -NMR <i>cis/trans</i> [%]	42/58	37/63	36/64	47/53	49/51	45/55	46/54	46/54	50/50

* Pomiary prowadzone w MeOD w temperaturze -20°C.

Zauważono, że im większą zawadą steryczną cechował się podstawnik przy atomie N12 tym większy był udział konformera *trans* w roztworze, natomiast wprowadzenie objętościowych halogenowych podstawników do pierścienia A wpłynęło na zwiększenie populacji konformera *cis*. Równowaga konformacyjna w roztworze nadal pozostawała przesunięta w stronę konformera *trans* i to bez względu na to, czy podstawnik halogenowy (Br- czy też I-) podstawiony został w pozycję C3 czy też C5. Wyjątek stanowi 3,5-dijodo-*N*-acetylocytyzyna (**26**), która występuje w równowadze konformacyjnej 1:1 konformerów *cis* i *trans*, ale już di-podstawiona pochodna 3,5-dibromo-*N*-acetylocytyzyna (**23**) charakteryzuje się równowagą przesuniętą w stronę konformera *trans* (Tabela 1) [H5].

Na podstawie danych uzyskanych z widm ^1H i ^{13}C -NMR, w oparciu o populacje badanych konformerów, temperaturę koalescencji T_c , oraz za pomocą zmodyfikowanego równanie Eyringa [H5,46] obliczono energię swobodną aktywacji ΔG procesu przekształceń między konformerami *cis* i *trans* związków **18-20** [H5]. W przypadku *N*-acetylocytyzyny (**18**), na podstawie danych pozyskanych z widma ^1H -NMR zmierzonego przy $T_c=130^\circ\text{C}$, ΔG przyjmuje wartość 2,8 kcal/mol a z widma ^{13}C -NMR przy $T_c=100^\circ\text{C}$ obliczono wartość $\Delta G=2,5$ kcal/mol. Natomiast dla *N*-propionocytyzyny (**19**) ΔG odpowiada 3,8 kcal/mol na podstawie danych z widm ^1H -NMR zmierzonych przy $T_c=110^\circ\text{C}$ oraz $\Delta G=3,5$ kcal/mol z widm ^{13}C -NMR zmierzonych przy $T_c=100^\circ\text{C}$. Wartość energii ΔG wzrasta wraz z bardziej rozbudowanym podstawnikiem i dla *N*-benzoilocytyzyny (**20**) wynosi 4,8 kcal/mol (^1H -NMR

przy $T_c=130$ °C) oraz 4,4 kcal/mol (na podstawie danych z widma ^{13}C -NMR zmierzonego przy $T_c=100$ °C) [H5].

Badania na receptorach wykazały, że podstawniki w pozycji C3, C4 oraz C5 prowadzą do zwiększenia powinowactwa do receptorów $\alpha_4\beta_2$ nACh [30], dlatego w ramach uzupełnienia badań strukturalnych, które mogą być podstawą do analizy oddziaływań bioaktywnych pochodnych z receptorami, określono struktury rentgenograficzne *N*-propionocytyzyny (**19**) i 5-bromo-*N*-acetylocytyzyny (**22**) [H5], a także halogenowych pochodnych z podstawnikiem w pozycji C3 tzn. 3-bromo-*N*-acetylocytyzyny (**21**) oraz 3-jodo-*N*-acetylocytyzyny (**24**) [47]. Ponadto, skorygowano informacje literaturowe, dotyczące *N*-benzoilocytyzyny (**20**) [48] i to zarówno w odniesieniu do struktury rentgenograficznej jak i nazwy [H5].

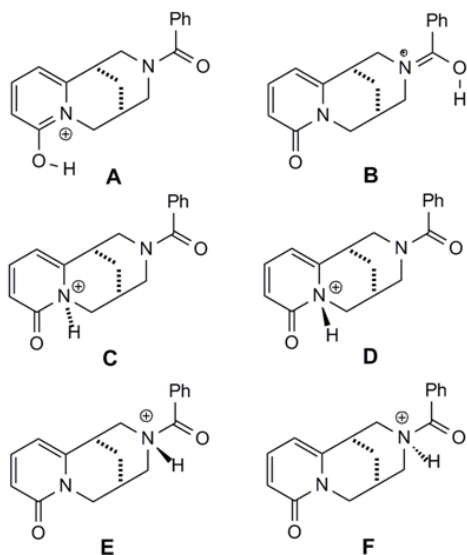
Analizy dotyczące określenia populacji konformerów w roztworze poszerzone zostały o protonowane formy amidowych pochodnych cytyzyny: *N*-acetylocytyzyny (**18**), *N*-propionocytyzyny (**19**) oraz *N*-benzoilocytyzyny (**20**) (Rys. 11) [H5]. *N*-acylowe pochodne cytyzyny stwarzają ciekawe możliwości protonowania, a przez to stanowią interesujący materiał do badań strukturalnych. Wobec zaangażowania wolnych par elektronowych w wiązaniach amidowych na atomach azotu N1 jak i N12 rozważana była sytuacja utworzenia wiązań wodorowych z atomem tlenu grupy laktamowej (O2) lub amidowej (O14), zarówno przy pierścieniu pirydynowym (A) jak i piperidynowym (C), a także poprzez atomy azotu N1 i N12. Zmierzone widma NMR [H10] nadchloranów **18-20** wykazały podwójny komplet sygnałów dla soli **18** oraz **19**, co świadczy o występowaniu tych pochodnych w równowadze konformacyjnej *cis/trans*, ale także o równowadze pomiędzy dwiema formami tautomerycznymi kationów tych sprotonowanych cząsteczek.

Dane uzyskane z widm NMR (zarówno 1D i 2D), dotyczące soli *N*-benzoilocytyzyny (**20**) nie pozwoliły na jednoznaczne określenie preferencji protonowania cząsteczki. Nie zaobserwowano też przesunięć chemicznych, które świadczyłyby o istnieniu w roztworze form z grupą $>\text{N}-\text{C}-\text{O}^+\text{H}$. Jednocześnie stwierdzono, że wartości δ przypisane atomom węgla C-2 oraz C-14 są charakterystyczne dla karbonylowych atomów węgla w ugrupowaniach amidowych. [H10].

Widmo ^1H NMR *N*-benzoilocytyzyny (**20**) (pomiar w temp. 25°C, w MeOD) wykazało natomiast tylko jeden zestaw sygnałów [H10]. Przy określeniu możliwych form tautomerycznych pomocne okazały się obliczenia DFT. Przeprowadzono je dla sześciu możliwych form tautomerycznych soli *N*-benzoilocytyzyny (Rys. 15), z uwzględnieniem protonowania zarówno atomów tlenu jak i atomów azotu w cząsteczce **20** x HClO₄ [H10].

Na podstawie obliczeń kwantowochemicznych wytypowano dwie formy o najniższej energii z protonowanymi atomami tlenu O2 oraz O14, przy czym cząsteczka z protonowanym atomem tlenu O2 grupy amidowej pirydynowego pierścienia A charakteryzowała się niższą wartością energii w porównaniu do protonowanego atomu O14 w podstawniku benzoilowym cytyzyny [H10]. Analiza

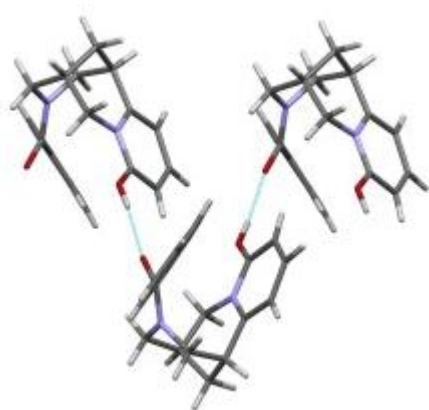
rentgenograficzna zarówno nadchloranu *N*-benzoilocytyzyny jak i jego monohydratu (**20**) potwierdziła, że w ciele stałym preferowaną stroną protonowania jest atom tlenu O2 przy pierścieniu A cytyzyny, a nie atom tlenu grupy amidowej pierścienia C (Rys. 16) [43].



Rysunek 15. Protonowane formy tautomeryczne *N*-benzoilocytyzyny (**20**) [H10].

Tabela 2. Energie obliczone dla tautomerów **A-F** [H10].

Struktura	Energia [kcal mol ⁻¹]		
	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-311++G(d,p)	PBE/6-311++G(d,p)
A	0,0	0,0	0,0
B	39,5	40,7	42,4
C	28,5	30,5	31,8
D	19,5	20,7	23,1
E	22,6	23,8	25,7
F	9,6	11,4	11,4



Rysunek 16. Struktura kryształu nadchloranu benzoilocytyzyny [H10].

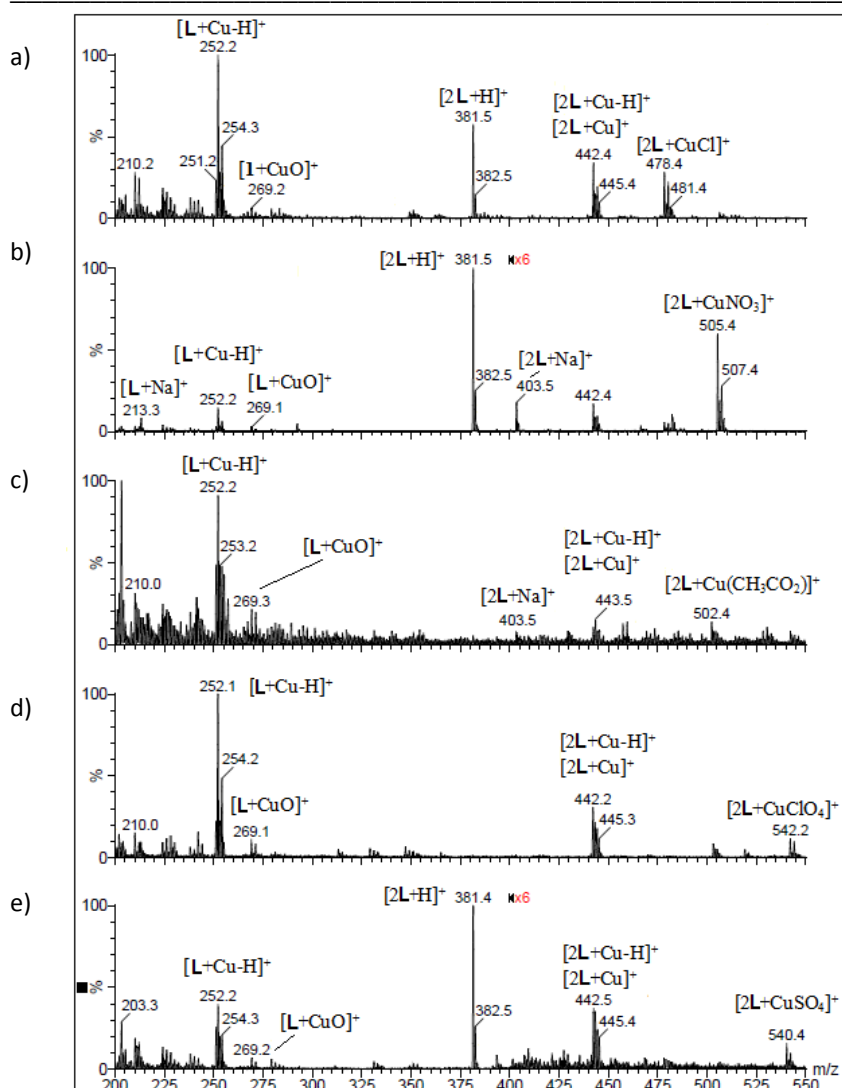
Podsumowując, kationy *N*-acylowych pochodnych cytyzyny **18-20** w roztworze pozostają w stanie równowagi dwóch form tautomerycznych z protonowanym laktamowym atomem tlenu O2 oraz amidowym O14, ale w ciele stałym preferowana jest forma z protonowanym laktamowym atomem tlenu O2. Przykład *N*-benzoilocytyzyny jest też pierwszym doniesieniem o możliwości tworzenia wiązania wodorowego poprzez atom tlenu, a nie azotu w grupie alkaloidów chinolizydynowych. Dalsze badania właściwości cytyzyny w ciele stałym wykazały, że właśnie ten laktamowy atom tlenu O2 wykazuje najlepszą zdolność koordynacyjną do metali [H11].

Od ponad kilkunastu lat prowadzone są badania kompleksowania jonów metali przez alkaloidy chinolizydynowe [49]. Jednakże do tej pory nie interesowano się właściwościami koordynacyjnymi

alkaloidów trójcyklicznych, w tym bioaktywnej (-)-cytyzyny. W organizmach żywych wiele fundamentalnych procesów zachodzi przy współdziałaniu jonów metali, w szczególności jony miedzi i cynku należą do najważniejszych mikroelementów, które oddziałując zarówno z kwasami nukleinowymi jak i białkami, mogą spowodować zmianę właściwości tych cząsteczek niezmiernie istotnych dla życia. Jak już wspomniano, najnowsze badania wykazały, że to właśnie obecność miedzi w tkankach mózgu przyspiesza proces rozwoju choroby Alzheimera [29], a ze względu na interakcje z receptorami nACh (-)-cytyzyna (**1 = L**) i jej pochodne są obiecującymi związkami, mającymi zdolność łagodzenia objawów chorób neurologicznych, w szczególności choroby Alzheimera i Parkinsona [26]. Fakt ten może być związany z możliwością koordynacji jonów miedzi przez cytyzynę i jej pochodne. Stąd też kolejny etap badań odnosi się do kompleksowania jonów metali Cu^{+2} i Zn^{+2} przez cytyzynę.

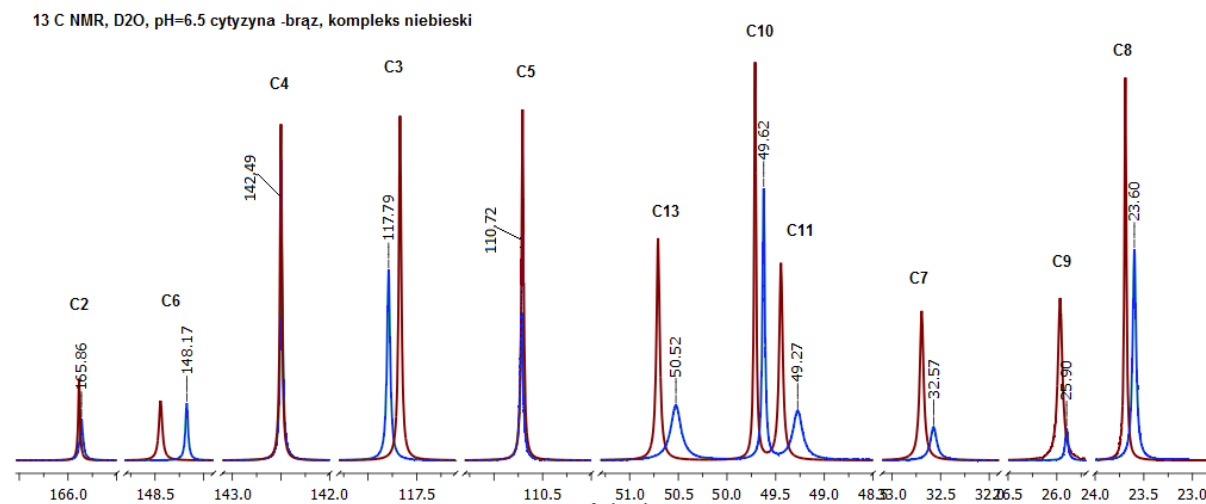
Za pomocą spektrometrii ESI-MS (Rys. 17) potwierdzono, że cytyzyna koordynuje jony Cu^{+2} i Zn^{+2} i zaobserwowano powstawanie kompleksów **L**/ $\text{Cu}(\text{II})$ i **L**/ $\text{Zn}(\text{II})$ w stosunku 1:1 oraz 2:1 [H11]. Celem dalszych badań było określenie sposobu koordynowania jonu metalu przez cząsteczkę alkaloidu. Wiadomym jest, że cytyzyna (**L**) może koordynować jony metalu zarówno poprzez drugorzędowy atom azotu N12 w pierścieniu C jak i poprzez atom tlenu O2 grupy laktamowej w pierścieniu A. Dane literaturowe, dotyczące struktur rentgenowskich kompleksów cytyzyny z $\text{Pt}(\text{II})$, $\text{Pt}(\text{IV})$ oraz $\text{Pd}(\text{II})$, wskazują na koordynację tylko poprzez donorowy atom azotu N12 piperidynowego pierścienia C [48,50].

W celu potwierdzenia zgodności danych literaturowych i tych uzyskanych dla nowych kompleksów cytyzyny z jonami Cu^{+2} i Zn^{+2} , przeprowadzono analizy dystrybucji form reakcji kompleksowania w układzie **L**/ $\text{Cu}(\text{II})$. Z krzywej dystrybucji stwierdzono, że proces rozpoczyna się od pH 4,5 wraz z deprotonacją cytyzyny, a powyżej pH 6,5 w układzie wytrąca się osad, uniemożliwiający kontynuację badań. Na podstawie parametrów spektralnych Vis i EPR kompleksu **L**/ $\text{Cu}(\text{II})$, znajdującego się w roztworze stwierdzono, że w wewnętrznej sferze koordynacyjnej jonu miedzi znajduje się jeden atom azotu oraz atomy tlenu. W przypadku kompleksu stałego, analiza EPR jednoznacznie wskazała na udział w koordynacji wyłącznie atomów tlenu cytyzyny, a jednocześnie potwierdziła koordynację tylko jednego jonu Cu^{+2} . Koordynacja dwóch jonów miedzi powoduje zanik struktury nadsubtelnej w widmie EPR, a taka sytuacja nie miała miejsca, stąd wniosek, że w badanych układach powstają kompleksy **L**/ $\text{Me}(\text{II})$ w stosunku 1:1 lub 2:1, co też zaobserwowano analizując widma ESI-MS [H11].



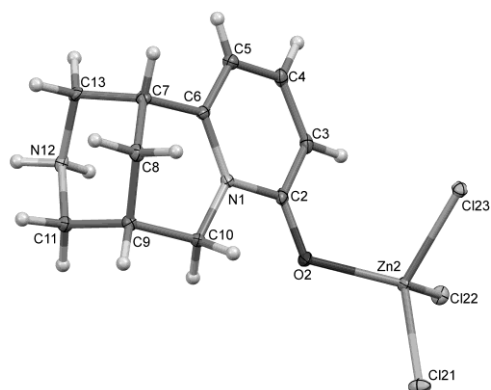
Rysunek 17. Widma ESI-MS potwierdzające koordynację cytryzyny (L) jonami Cu^{+2} : a) L/CuCl_2 , b) $\text{L}/\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, c) $\text{L}/\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, d) $\text{L}/\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, e) L/CuSO_4 . Pomiary wykonano w roztworach metanolowych przy $\text{cv}=130$ [H11].

Zdolność cytryzyny do koordynowania jonów metali w roztworze potwierdzono także za pomocą widm NMR (badania prowadzono w roztworach o $\text{pH} = 6.5$), które zmierzono w stosunku 1:100 jonów Cu^{+2} do cytryzyny. Wartości przesunięć chemicznych potwierdziły zdolność kompleksowania cytryzyny (Rys. 18). Efekt koordynacji zaobserwowano w przypadku sygnałów pochodzących od atomów węgla w pierścieniu C oraz B: C7, C11 i C13, znajdujących się w sąsiedztwie atomu azotu N12. Sygnały uległy przesunięciu w stronę wyższego natężenia pola w porównaniu do sygnałów samego liganda (1) [H11] (Rys. 18). Wywnioskowano zatem, że w roztworze dochodzi do koordynacji jonów metali przez N12 w piperydynowym pierścieniu C, co jest zgodne z danymi literaturowymi odnośnie kompleksów cytryzyny z solami Pt(IV) i Pd(II) [H11,48,50].



Rysunek 18. Widma ^{13}C NMR – porównanie przesunięć chemicznych: (-)cytyzyny (kolor czerwony - z przypisanymi numerami atomów C) z kompleksem cytyzyny z kationami miedzi (II) (kolor niebieski – z przypisanymi wartościami przesunięć chemicznych [ppm]). Widmo zmierzono w D_2O przy pH 6,5 wobec dioksanu jako standardu [H11].

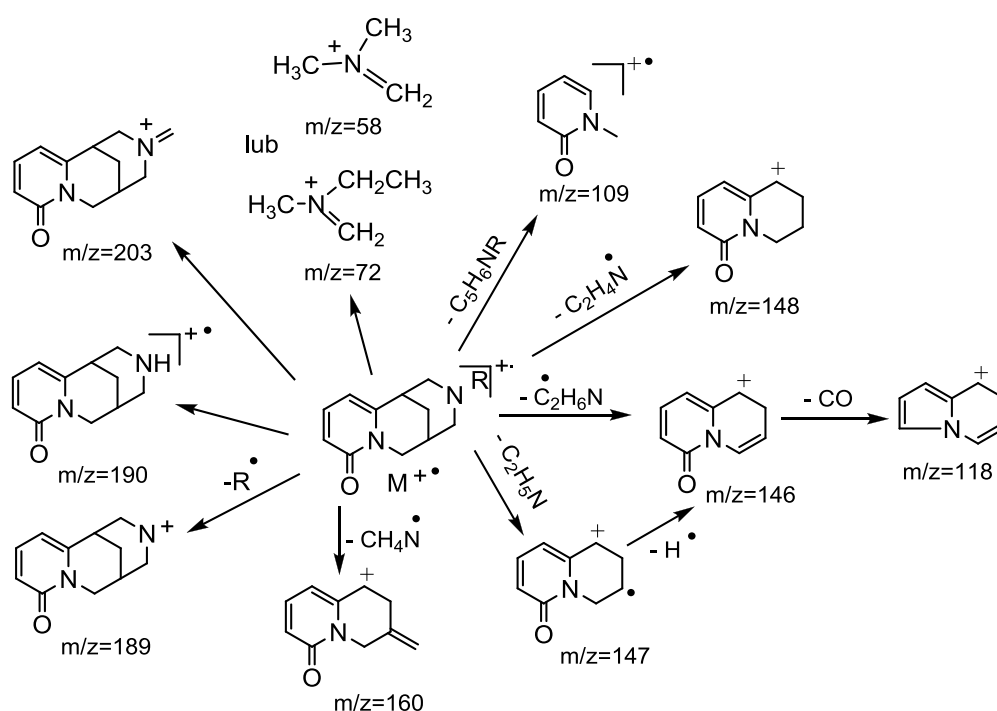
Na podstawie analiz spektralnych MS, NMR, EPR, UV-Vis określono skład i miejsce koordynacji. Rentgenowska analiza strukturalna wykazała jednak, że w ciele stałym, inaczej niż w roztworach, atom tlenu O2 grupy laktamowej pierścienia A koordynuje jon metalu (Rys. 19) [H11]. Obserwacja ta jest niezgodna z doniesieniami literaturowymi o koordynacji jonów Pt(II) i Pt(IV) oraz Pd(II) poprzez atom N12 w pierścieniu C [48,50]. Jednocześnie potwierdza ogromną rolę laktamowego atomu tlenu w tworzeniu wiązań koordynacyjnych, a nie tylko wodorowych, co już zostało wykazane na podstawie analizy soli N-acylowych pochodnych cytyzyny [H10].



Rysunek 19. Struktura kompleksu cytyzyny z kationem Zn^{+2} [H11].

Zdolność cytyzyny do koordynacji jonów metali może mieć istotne znaczenie dla dalszych badań, w których zarówno cytyzyna jak i inne alkaloidy chinolizydynowe mogą posłużyć jako związki modelowe w procesach, opisujących wpływ jonów na strukturę molekularną oraz układy elektronowe ligandów chinolizydynowych. Ponadto, (-)cytyzyna jako ligand kompleksujący jony miedzi i cynku, może znaleźć potencjalne zastosowanie jako narzędzie służące do wiązania metali w organizmach żywych.

W ramach prowadzonych prac badawczych przeanalizowano drogi fragmentacji cytyzyny oraz jej pochodnych. Stwierdzono, że fragmentacja po wzbudzeniu elektronowym (EI) cząsteczek zachodzi poprzez proces rozerwania wiązań: $C(sp^3) - C(sp^3)$, $C(sp^3) - C(sp^2)$, $C(sp^2) - C(sp^2)$ w pierścieniach A, B oraz $C(sp^3) - N$ i C7-C13 oraz C9-C11 w pierścieniu C szkieletu cytyzyny (**1**) [H2]. Istotnymi są również wiązania $N-12 - C(sp^3)$ $N-12 - C(sp^2)$ pochodzące od N12-C-podstawników (Schemat 1) i to zarówno alkilowych (**9,16,17,27-29**) jak i N-acylowych (**18-20**). Rozerwanie tych wiązań oraz rozmieszczenie ładunków zależne jest od właściwości podstawnika przy atomie N-12. Obecność grupy metylowej przy atomie N-12 (**9**) prowadzi do zmniejszenia intensywności sygnałów pochodzących praktycznie od wszystkich jonów fragmentacyjnych w porównaniu do jonów cząsteczki cytyzyny (**1**) [H2].

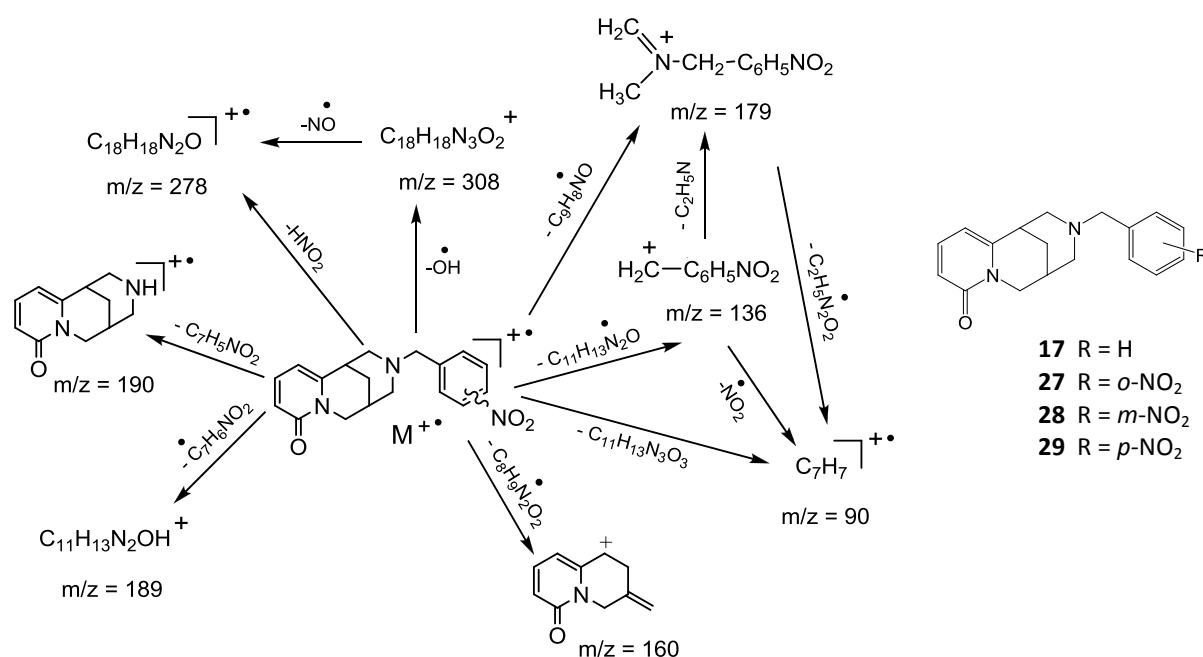


Schemat 1. Drogi fragmentacji cytyzyny (**1**) oraz jej alkilowych i acylowych N-pochodnych (**9,16-20**) [H2].

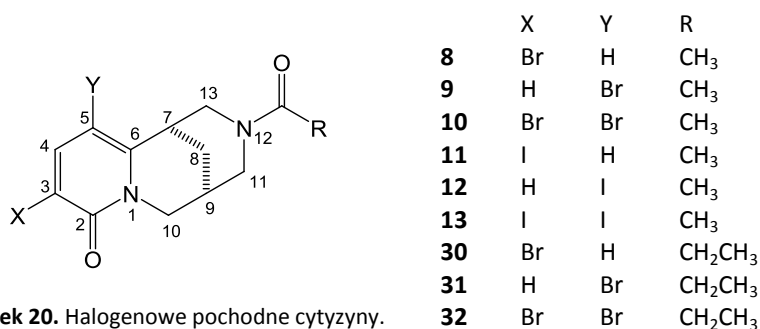
Stwierdzono też, że sygnały jonów powstałych na drodze fragmentacji pierścienia C wykazują w widmie EI-MS wyższą intensywność (a zatem charakteryzują się wyższą stabilnością), niż te powstałe w wyniku fragmentacji pierścieni A oraz B [H2]. W przypadku pochodnych nitrobenzylowych-N-cytyzyny (**27-29**) obserwowano również jony tworzące się na skutek fragmentacji jonu molekularnego M^+ oraz rozerwania pierścienia C i przegrupowania atomu wodoru, prowadzącego do powstania jonu $m/z = 136$ ($C_7H_6NO_2$), który w widmie EI-MS 2-nitro-N-benzylocytyzyny (**27**) obserwowany jest jako jon główny [H3]. Jednakże taką sytuację odnotowano tylko dla izomeru *orto* (**27**). Obecność grupy nitrowej w pozycji *meta* (**28**) i *para* (**29**) podstawionych N-benzylocytyzyn skutkowałą zmniejszeniem intensywności sygnału pochodzącego od kationu $m/z = 136$ (Schemat 2), odpowiadającego jonowi podstawowemu 2-nitro-N-benzylocytyzynie (**27**).

Intensywność wynosiła odpowiednio 58% dla **28** i 44% dla **29**. Natomiast, w porównaniu do izomeru *para* oraz do niepodstawionego związku *N*-benzylocytyzyny (**17**) w przypadku izomerów *orto* i *meta* obserwowano zmniejszenie intensywności sygnału pochodzącego od jonu $m/z=179$ ($C_9H_{11}N_2O_2$) (Schemat 2).

Ponadto, przy analizie pochodnych cytyzyny **27-29** stwierdzono odstępstwo od reguły parzysto-elektronowej nitro-podstawionych związków, ponieważ nie zaobserwowano typowego oderwania grupy NO oraz NO_2 , ale stwierdzono oderwanie rodnika $\cdot OH$, a w przypadku fragmentacji izomerów *meta* i *para* nastąpiło bezpośrednie oderwanie cząsteczki HNO_2 [H3].



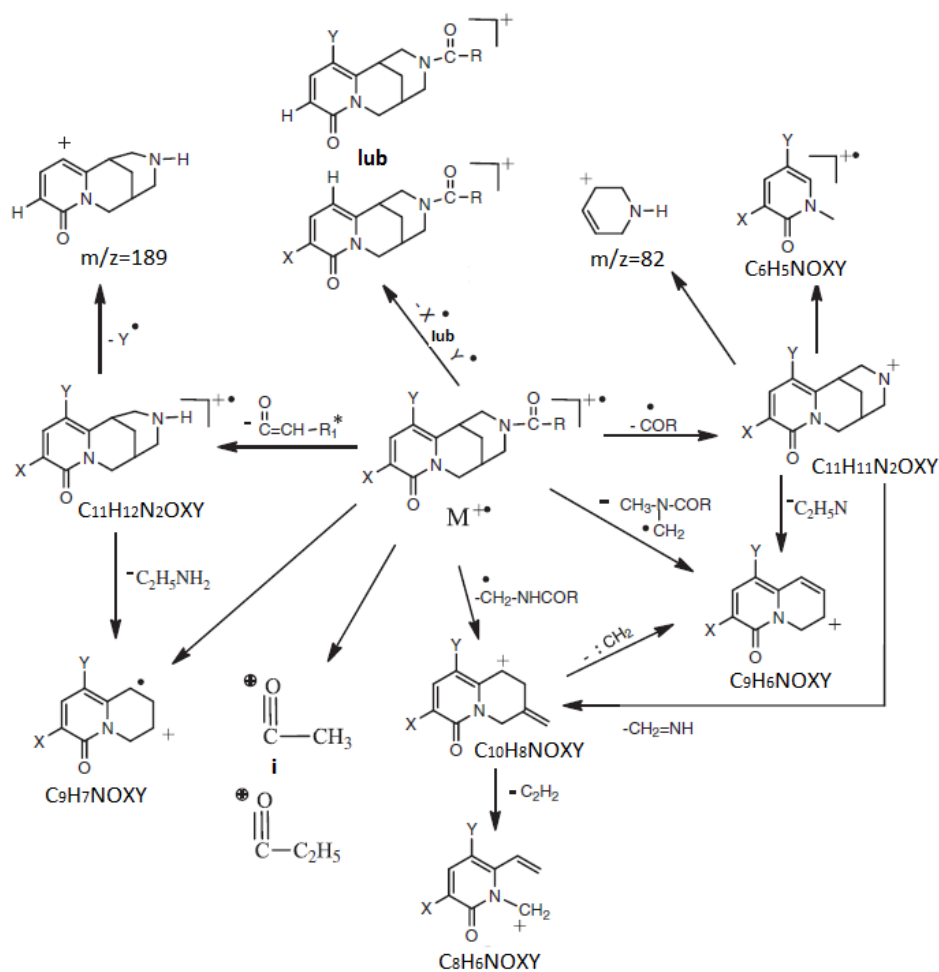
Schemat 2. Drogi fragmentacji *N*-benzylocytyzyny (**17**) oraz pochodnych nitro-benzylo-*N*-cytyzyn (**27-29**) [H3].



Rysunek 20. Halogenowe pochodne cytyzyny.

Podobne badania przeprowadzone zostały dla pochodnych cytyzyny z podstawnikiem halogenowym w pierścieniu A (Rys. 20) i zauważono, że w zależności od położenia podstawnika w pozycji C3 lub C5 widoczne są znaczne różnice w intensywnościach sygnałów odpowiednich jonów, powstałych na skutek fragmentacji izomerów *N*-acylowych pochodnych cytyzyny: **8-13,30-32** (Rys. 19) [H6]. Wykorzystano tę właściwość i ustalono regułę, umożliwiającą rozróżnienie pochodnych na podstawie intensywności sygnału jonu fragmentacyjnego $[M^+-X]^+$ lub $[M^+-Y]^+$ (Schemat 2). Najwyższą intensywność sygnału obserwowano dla 5-halogeno-pochodnych (**9,12,31**)

niższą dla 3,5-dihalogeno-pochodnych (**10,13,32**, Rys. 20), a najniższą dla 3-halogenopochodnych (**8,11,30**). Odwrotnie przedstawia się sytuacja jonu, który powstał na skutek fragmentacji jonu molekularnego $[M^{++}-CH_3-N(CH_2)-COR]^+$ (C_9H_6NOXY). Sygnał pochodzący od tego jonu jest najintensywniejszy dla 3-halogenopochodnych (**8,11,30**), jego intensywność zmniejsza się dla 5-halogenopochodnych (**9,12,31**), a najniższą intensywnością charakteryzuje się w przypadku 3,5-dihalogenopochodnych cytyzyny (**10,13,32**) [H6].

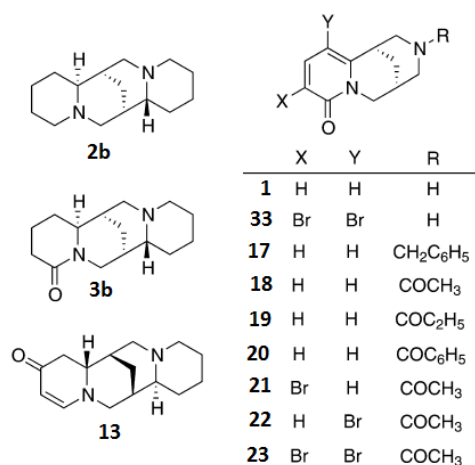


Schemat 3. Drogi fragmentacji halogenowych pochodnych cytyzyny (**8-13, 30-32**) [H6].

4.5. ZASTOSOWANIE POCHODNYCH CYTYZYNY I SPARTEINY JAKO ZWIĄZKÓW MODELOWYCH

Pochodne sparteiny: (+)-sparteina (**2b**) [H7], (-)-lupanina (**3b**) [H7], (-)-multiorina (**13**) oraz (-)-cytyzyna (**1**) i jej pochodne: (-)-*N*-benzylocytyzyna (**17**), (-)-*N*-acetylocytyzyna (**18**), (-)-*N*-propionilo-cytyzyna (**19**), (-)-*N*-benzoilocytyzyna (**20**), (-)-3-bromo-*N*-acetylocytyzyna (**21**), (-)-5-bromo-*N*-acetylocytyzyna (**22**) and (-)-3,5-dibromo-*N*-acetylocytyzyna (**23**) i (-)-3,5-dibromocytyzyna (**33**) (Rys. 21) [H5], jako związki optycznie czynne, posłużyły także do testowania algorytmu określenia zgodności między danymi doświadczalnymi uzyskanymi z widm wibracyjnego dichroizmu kołowego (VCD) i policzonymi przy użyciu metod kwantowo-mechanicznych

[H9]. Korelacja tych widm jest standardową procedurą w przypadku analiz widm VCD (Rys. 22) i pozwala na przypisanie, z bardzo dużym prawdopodobieństwem, konfiguracji absolutnej badanego związku. Z uwagi na to, że widma obliczone, w zależności od przyjętej metody, nie odzwierciedlają idealnie czynników takich jak: efekty solwatacyjne, oddziaływania dalekiego zasięgu oraz oddziaływania międzycząsteczkowego (np. tworzenie się dimerów), całkowita zgodność pomiędzy widmem zarejestrowanym a obliczonym jest praktycznie niemożliwa.



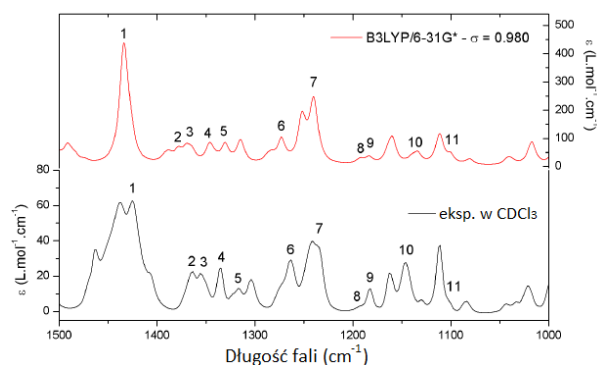
Rysunek 21. Alkaloidy chinolizydynowe oraz ich pochodne

Tabela 3. Porównanie wartości obliczonych danymi doświadczalnymi analizowanych związków.

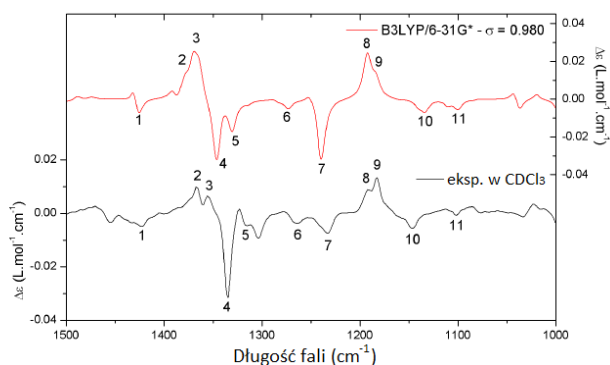
	N ^o	$R^{(IR)}$ calc,exp (%)	$R^{(VCD)}$ calc,exp (%)	K	P (%)
1	4	86,7	56,5	19	99,62
2b	13	88,1	64,3	46	99,98
3b	13	81,2	62,3	43	99,93
13	9	91,9	83,2	37	99,99
33	4	47,7	4,5	16	13,79
17	11	88,1	70,4	29	99,94
18	4	91,9	67,2	22	99,39
19	13	91,0	60,3	26	99,30
20	8	77,0	78,6	26	99,96
21	4	93,1	76,1	21	99,83
22	4	92,1	53,0	21	97,28
23	4	91,3	78,4	20	99,95

N^o - Liczba możliwych konformacji; R – podobieństwo między danymi eksperymentalnymi a obliczonymi K – liczba pasm w widmie, P – prawdopodobieństwo zgodności [H9].

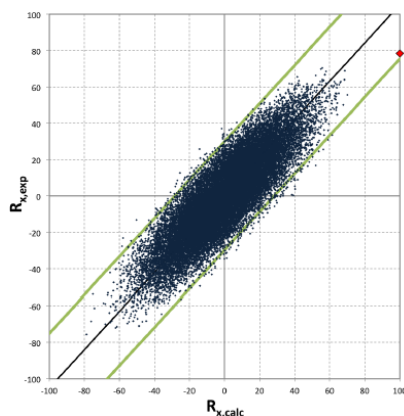
W związku z tym opracowano szereg testów określających stopień zgodności pomiędzy danymi uzyskanymi przy użyciu tych technik. W celu wykreowania algorytmu łączącego dane doświadczalne z obliczonymi, zmierzono widma VCD (Rys. 22) oraz IR (pomiarzy zostały przeprowadzone w zakresie 1000-1600 cm⁻¹ – Rys. 22) alkaloidów chinolizydynowych (Rys. 21) oraz ich pochodnych, a następnie oznaczono konfigurację absolutną tych związków. Korelacje pomiędzy obliczonymi i zmierzonymi widmami VCD przedstawione zostały w formie dwuwymiarowej wizualizacji (Rys. 24) zbliżonej do metody stosowanej przy weryfikacji zależności pomiędzy aktywnością biologiczną a strukturą związków (QSAR) [H9].



Rysunek 22. Widmo VCD: zmierzone doświadczalnie w CDCl₃ (kolor czerwony) oraz obliczone (kolor czarny) dla (1*R*,5*S*) (-)-3,5-dibromo-*N*-acetylocytyzyny (**23**) [H9].



Rysunek 23. Widmo IR: zmierzone w CDCl₃ (kolor czerwony) oraz obliczone (kolor czarny) dla (1*R*,5*S*) (-)-3,5-dibromo-*N*-acetylocytyzyny (**23**) [H9].



Rysunek 23. Korelacja pomiędzy wartościami obliczonymi ($R_{x,calc}$), a zmierzonymi doświadczalnie ($R_{x,exp}$) dla (1*R*,5*S*) (-)-3,5-dibromo-*N*-acetylocytyzyny (**23**) [H9].

Warto również zwrócić uwagę na możliwość zastosowania zaproponowanej metody walidacji obliczeń do innych typów spektroskopii takich jak elektronowy dichroizm kołowy oraz ROA.

Otrzymane pochodne cytyzyny posłużyły także do ustalania korelacji pomiędzy budową cząsteczki związku, a jego właściwościami smakowymi. Jako związki modelowe: cytyzyna (**1**), *N*-metylocytyzyna (**9**), *N*-benzylocytyzyna (**17**), *N*-acetylocytyzyna (**18**) oraz *N*-propionylcytyzyna (**19**) zostały zastosowane w celu opracowania matrycy smaku gorzkiego, której podstawowy schemat został przedstawiony przez prof. dr hab. J. Jasiczaka z Katedry Chemii Produktów Naturalnych na Wydziale Towaroznawstwa, Uniwersytetu Ekonomicznego w Poznaniu. Badania te prowadzone były w ramach grantu ministerialnego MNiSW nr NN312-187835. Opracowanie projekcji komputerowych wbudowania struktur alkaloidów i ich pochodnych w matrycę molekularną pozwoliło uszeregować rozpracowywane związki według wzrastającego indeksu smaku gorzkiego. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem podstawnika przy atomie azotu N12 w pierścieniu C cytyzyny indeksy smaku gorzkiego badanych pochodnych cytyzyny maleją [51]. Tak prognozowaną intensywność smaku gorzkiego potwierdziły także wyniki analizy sensorycznej [51]. Pomimo, iż badania te nie wpłynęły na wyjaśnienie zjawiska powstawania efektu smaku wywołanego przez konkretny związek, ale dostarczyły nowych informacji odnośnie samych alkaloidów chinolizydynowych.

4.6. PERSPEKTYWY

Alkaloidy chinolizydynowe oraz ich pochodne nazywane również alkaloidami łubinowymi, budzą szerokie zainteresowanie ze względu na ich właściwości biologiczne i biochemiczne. Z doniesień literaturowych wynika, że odgrywają w roślinie rolę "broni chemicznej" służącej do obrony przed patogenami i owadami [52]. Aktualnie poszukuje się alternatywy dla syntetycznych pestycydów, a produkty naturalne o właściwościach fungistatycznych mogą stać się cenną alternatywą [53]. Z tego powodu razem z grupą badawczą z Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu w ramach projektu polsko-norweskiego *Superior bio-friendly systems for enhanced wood durability* (DURAWOOD 2013-2016), zdecydowaliśmy się na badanie pochodnych sparteiny oraz (-)-cytyzyny

jako potencjalnych naturalnych fungicydów w walce z mikrogrzybami zasiedlającymi drewno [54,55]. Wstępnie przeprowadzone badania na 92 pochodnych alkaloidów chinolizydynowych pozwalają już wyłonić kilka interesujących związków. Szczególną fungistatyczną aktywność zaobserwowano wśród pochodnych *N*-benzylocytyzyny z podstawnikami w pozycji *meta* i *para*. Związki te inhibują rozrost mikrogrzybów *Aspergillus niger*, powodujących pleśnienie i degradację drewna.

W ramach grantu NCN UMO-2013/11/B/ST5/01681 (2014-2017), którego jestem głównym wykonawcą, podjęłam się też syntezy układów, zawierających więcej niż jeden fragment cytyzynowy, połączonych linkerami alifatycznymi lub aromatycznymi. Celem badań jest zidentyfikowanie oddziaływań, które są istotne w działaniu biologicznym (-)cytyzyny i jej pochodnych - potencjalnych agonistów receptorów nikotynowo-acetylocholinowych (nAChR). Cel będzie realizowany poprzez określenie rozkładów gęstości elektronowych w kryształach cytyzyny oraz jej solach za pomocą wysokorozdzielczej dyfrakcji promieni rentgenowskich. Wybrane produkty posłużą do analizy właściwości koordynujących z solami metali, a następnie do przeprowadzenia badań oddziaływań z różnymi formami kwasów nukleinowych.

Koniugaty chiralnej cytyzyny to obiecujące cząsteczki, stanowiące punkt wyjścia do poszukiwania zarówno agonistów receptorów nACh, interkalatorów jak i receptorów smaku gorzkiego oraz skutecznych eko-fungicydów.

4.7. PODSUMOWANIE

- Po raz pierwszy, na drodze diastereoselektywnej kokryształizacji z kwasem dibenzoilowinowym, przeprowadzono rozdział enancjomeryczny racemicznej lupaniny na (-)-lupaninę i (+)-lupaninę, a następnie na drodze ich redukcji otrzymano (+)-sparteinę i (-)-sparteinę [H7].
W ten sposób uzyskano deficytową w ostatnim czasie (-)-sparteinę, wykorzystywaną do przeprowadzania reakcji asymetrycznych.
- Opracowano nową procedurę modyfikowania alkaloidów bischinolizydynowych, wykorzystując do tego celu ugrupowanie tiofenylowe jako dobrą grupę opuszczającą, umożliwiającą wprowadzenie nienasyconego wiązania do pierścienia z grupą laktamową. Obecność nienasyconego wiązania pozwala na dalszą modyfikację cząsteczki i wprowadzenie kolejnych podstawników do pierścienia 2-oksosparteiny [H4].
- Na podstawie widm EI-MS opracowano drogi fragmentacji pochodnych lupaninowych, a także na przykładzie pomiarów ESI-MS przedstawiono wpływ napięcia jonizującego (cv) na intensywności sygnałów jonów fragmentacyjnych dla otrzymanych pochodnych tiofenylowych 2-okso-sparteiny [H8].

- W ramach poszerzenia biblioteki aktywnych biologicznie pochodnych chinolizydynowych otrzymano nowe pochodne halogenowe cytyzyny. Na bazie analizy temperaturowych widm NMR określono ich właściwości konformacyjne oraz ustalono równowagi konformacyjne *cis/trans* w jakich występują w roztworach [H1,H5]. Po raz pierwszy przeprowadzono badania porównawcze alkaloidów trój- i czteropierścieniowych z nienasyconym układem laktamowym w pierścieniu A [H1]. W oparciu o zmodyfikowane równanie Eyringa, temperaturę koalescencji i populacje badanych konformerów w roztworach, obliczono energie aktywacji przekształceń konformerów *cis* i *trans* analizowanych pochodnych cytyzyny [H5].
- Po raz pierwszy, na podstawie widm EI-MS oraz ESI-MS opracowano drogi fragmentacji poszczególnych pochodnych cytyzynowych, a także przedstawiono metodę umożliwiającą rozróżnienie izomerów położeniowych w zależności od intensywności sygnałów pochodzących od poszczególnych jonów fragmentacyjnych [H2, H3, H6].
- Po raz pierwszy przeanalizowano właściwości koordynacyjne cytyzyny z solami Cu^{+2} i Zn^{+2} i stwierdzono, że w cieple stałym alkaloid ten koordynuje jony Cu^{+2} i Zn^{+2} poprzez atom tlenu grupy laktamowej w pierścieniu pirydynowym (A), a nie jak to ma miejsce w solach Pt i Pd poprzez atom azotu w pierścieniu piperydynowym, czy też w pirydynowym. Jest to pierwszy tego typu opublikowany przykład kompleksowania w grupie alkaloidów chinolizydynowych [H11]. Badania przeprowadzone już na solach *N*-acylowych pochodnych cytyzyny, za pomocą spektroskopii NMR, obliczeń kwantowo-chemicznych, a przede wszystkim analizy rentgenostrukturalnej potwierdziły preferencyjne oddziaływanie i aktywność atomu tlenu w grupie laktamowej pierścienia A [H10].
- Otrzymane nowe pochodne cytyzyny oraz sparteiny posłużyły za związki modelowe do opracowania algorytmu, łączącego dane uzyskane ze zmierzonych widm VCD oraz IR z odpowiednimi wielkościami obliczonymi przy użyciu metod kwantowo-mechanicznych. Stwierdzono, że zaproponowaną metodę walidacji obliczeń można zastosować do innych typów spektroskopii takich jak elektronowy dichroizm kołowy oraz ROA [H9].

Otrzymane pochodne lupaniny i cytyzyny jako cząsteczki modelowe zostały zastosowane do konstruowania i modyfikowania matrycy molekularnej smaku gorzkiego, która jest w pewnym sensie uniwersalną „formą molekularną” receptora smaku gorzkiego, a także są przedmiotem badań dotyczących inhibicji grzybów zasiedlających drewno.

4.8. CYTOWANA LITERATURA

- (H1) V. Galasso, A. K. Przybył, V. Christov, B. Kovac, F. Asaro, E. Zangrando: *Chem. Phys.* 325 (2006) 365.
- (H2) A.K. Przybył, W. Prukała, D. Kikut-Ligaj: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 21 (2007) 1409.
- (H3) A.K. Przybył, W. Prukała: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 22 (2008) 261.
- (H4) A.K. Przybył, M. Kubicki: *Tetrahedron* 65 (2009) 3454.
- (H5) A.K. Przybył, M. Kubicki: *J. Mol. Struct.* 985 (2011) 157.
- (H6) A.K. Przybył, Z. Nowakowska: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 25 (2011) 1193.
- (H7) A.K. Przybył, M. Kubicki: *Tetrahedron* 67 (2011) 7787.
- (H8) A.K. Przybył, Z. Nowakowska: *Mendeleev Commun.* 23 (2013) 101.
- (H9) J. Vandenbussche, P. Bultinck, A.K. Przybył, W.A. Herrebout: *J. Chem. Theory Comput.* 9 (2013) 5504.
- (H10) A.K. Przybył, M. Kubicki, M. Hoffmann: *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros.* 129 (2014) 1.
- (H11) A.K. Przybył, M. Kubicki, R. Jastrzab: *J. Inorg. Biochem.* 138 (2014) 47.
1. J.P. Michael: *Nat. Prod. Rep.* 20 (2003) 458.
2. H. Kubo, J. Kobayashi, K. Higashiyama, J. Kamei, Y. Fuji, S. Ohmiya: *Biol. Pharm. Bull.* 23 (2000) 1114.
3. P.M. García López, P.G. de la Mora, W. Wysocka, B. Maiztegui, M.E. Alzugaray, H. Del Zotto, M.I. Borelli: *Eur. J. Pharmacol.* 504 (2004) 139.
4. T. Bobkiewicz-Kozłowska, M. Dworacka, S. Kuczyński, M. Abramczyk, R. Kolanos, W. Wysocka, P.M. Garcia Lopez, H. Winiarska: *Eur. J. Pharmacol.* 565 (2007) 240.
5. J.D. Firth, P. O'Brien, L. Ferris: *Org. Biomol. Chem.* 12 (2014) 9357.
6. T. Shibata, Y. Kamimura: *Tetrahedron Asym.* 26 (2015) 41.
7. M. Karikomi, M. Toda, Y. Sasaki, M. Shibuya, K. Yamada, T. Kimura, M. Minabe, K. Hiratani: *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 7099.
8. W. Wysocka, A. Przybył: *The Science of Legumes* 1 (1994) 37.
9. R. Kolanoś, W. Wysocka: *J. Mass Spectrom.* 38 (2003) 343.
10. B. Jasiewicz, E. Wyrzykiewicz: *Spectrosc. Lett.* 42 (2009) 49.
11. P. Tutka: *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (2008) 1473.
12. P. Tutka, W. Zatoński: *Pharmacol. Rep.* 58 (2006) 777.
13. N. Houllier, M.C. Lasne, R. Bureau, P. Lestage, J. Rouden: *Tetrahedron* 66 (2010) 9231.
14. D. Stead, P. O'Brien: *Tetrahedron* 63 (2007) 1885;
15. G. Satyanarayana, M.E. Maier: *Tetrahedron* 64 (2008) 356.
16. C.C. Boido, F. Sparatore: *Farmaco* 54 (1999) 438.
17. E.G. Perez, C. Mendez-Galvez, B.K. Cassels: *Nat. Prod. Rep.* 29 (2012) 555.
18. J. Rouden, M.-C. Lasne, J. Blanchet, J. Baudoux: *Chem. Rev.* 114 (2014) 712.
19. R. Sobkowiak, A. Lesicki: *Postępy Biologii Komórki* 38 (2011) 581.
20. R. Hurst, H. Rollema, D. Bertrand: *Pharmacol. Ther.* 137 (2013) 22.
21. Li-F. Yu, H.-K. Zhang, B.J. Caldarone, J. B. Eaton, R.J. Lukas, A.P. Kozikowski: *J. Med. Chem.* 57 (2014) 8204.
22. B. Ferger, C. Spratt, P. Teismann, G. Seitz, K. Kuschinsky: *Eur. J. Pharmacol.* 360 (1998) 155.
23. I. Singha, A.P. Sagarea, M. Comaa, D. Perlmuttera, R. Geleind, R.D. Bella, R.J. Deanea, E. Zhonga, M. Parisia, J. Ciszewski, R.T. Kaspera, R. Deanea, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1302212110
24. L. Jin, J. Tu, J. Jia, W. An, H. Tan, Q. Cui, Z. Li: *J. Translation. Med.* 12 (2014) 153.
25. R.K. Sajja, S. Rahman, *Alcohol* 47 (2013) 299.
26. R. Sotomayor-Zárate, K. Gysling, U.E. Busto, B.K. Cassels, L. Tampier, M.E. Quintanilla, *Psychopharmacology* 227 (2013) 287.
27. E.M. Jutkiewicz, K.C. Rice, F.I. Carroll, J.H. Woods, *Drug Alcohol Depend.*, 131 (2013) 284.

-
28. P. Tutka, W. Zatoński: *Cytyzyna*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; Kraków (2006).
 29. C.C. Boido, T. Vito, F. Sparatore, *Farmaco* 58 (2003) 265.
 30. Y.E. Slater, L.M. Houlihan, P.D. Maskell, R. Exley, I. Bermudez, R.J. Lukas, A.C.Valdivia, B.K. Cassels: *Neuropharmacology* 44 (2003) 503.
 31. P. Tutka, K. Mróz, W. Zatoński: *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1 (2006) 33.
 32. E. Valeur, M. Bradley: *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 606.
 33. R.Yamasaki, H. Ikeda, H. Masu, I. Azumaya, S. Saito: *Tetrahedron* 68 (2012) 8450.
 34. A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski: *J. Comb. Chem.* 1 (1999) 55.
 35. W.J. Keller, S.G. Żeleński: *J. Pharmaceutical Sc.* 67 (1978) 430.
 36. P. Maximo, A. Lourenço, A. Tei, M. Wink; *Phytochemistry* 67 (2006) 1943.
 37. J. Kirch, M. Veit, H. Watzig, R. Greinwald, F.-C. Cygan: *Biochem. Syst. Ecol.* 23 (1995) 635.
 38. G.M. Hatfield, L.J.J. Valdes, W.J. Keller, W.L. Mesrill, V.H. Jones: *Lloyda* 40 (1977) 374.
 39. E. Górnicka, J. E. Rode, E. Raczyńska, B. Jasiewicz, J. Cz. Dobrowolski: *Vib. Spectrosc.* 36 (2004) 105.
 40. E.D. Raczyńska, M. Makowski, E. Górnicka, M. Darowska: *Int. J. Mol. Sci.* 6 (2005) 143.
 41. E. Górnicka, E.D. Raczyńska: *Talanta* 57 (2002) 609.
 42. J. Rouden, A. Ragot, S. Gouault, D. Cahard, J.-C. Plaquevent, M.-C. Lasne: *Tetrahedron Asymmetry* 13 (2002) 1299.
 43. G. Palla, G. Predieri, P. Domiano: *Tetrahedron* 42 (1986) 3649.
 44. J. S. Davies: *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 11 (1978) 1157.
 45. H. L. Maia, K. G. Orrell, H. N.Rydon: *J. Chem Soc. Perkin Trans II*, (1976) 761.
 46. E. Wyrzykiewicz, D. Prukąła, *J. Heterocyclic Chem.* 35 (1998) 381.
 47. A.K. Przybył, M. Kubicki: *J.Chem. Crystallogr.* 42 (2012) 685.
 48. S. Bouquillon, J. Rouden, J. Muzart, M.-C. Lasne, M. Hervieu, A. Leclaire, B. Tinant, *C.R. Chimie* 9 (2006) 1301.
 49. B. Jasiewicz : *Mini-Reviews Org. Chem.* 6 (2009) 275.
 50. R.A. Khisamutdinov, V.V. Potapov, Y.I. Murinov, I.O. Maidanova, I.P. Baikova, *Russ. J. Inorg. Chem.* 45 (2000) 372.
 51. D. Kikut-Ligaj, A.K. Przybył, J. Jasiczak: *Pol. J. Commod. Sc.*(Towaroznawcze Problemy Jakości) 1 (2011) 36.
 52. M. Wink: *Theor. Appl. Genet.* 75 (1988) 225.
 53. T. Singh, A.P. Singh, *Wood Sci. Technol.* 46 (2012) 851.
 54. G. Cofta, P.W. Kwaśniewska, A.K. Przybył: Środki ochrony drewna – alkaloidy. „Aura. Ochrona Środowiska”. Wydawnictwo SigmaNot, 6 (2014) 23.
 55. G. Cofta, A.K. Przybył S. Głogowski, E. Napierała: Forestry and Wood Technology, *Annals of Warsaw University of Life Sciences – SGGW* 63 (2008) 137.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ

5.1. OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

A. WYKAZ PUBLIKACJI Z IF PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

Nr	Publikacja	IF	MNiSW	Udział w %
P1	W. Wysocka*, A. Przybył : (+)-Angustifoline: a minor alkaloid from <i>Lupinus albus</i> , <i>Planta Medica</i> 59 (1993) 289 <i>Udział własny: modyfikacja metody ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu białego, izolacja minorowego alkaloidu, interpretacja wyników, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych.</i>	* 1.430	25	50
P2	W. Wysocka*, A. Przybył , T. Brukwicki: The application of one- and two-dimensional techniques of Nuclear Magnetic Resonance for analysis ¹ H NMR and ¹³ C NMR spectra of Angustifoline. <i>Monatshefte fur Chemie</i> 125 (1994) 1267-1272. <i>Udział własny: (materiał pracy doktorskiej), koncepcja pracy, ekstrakcja enancjomerów minorowego alkaloidu z nasion łubinu białego i wąskolistnego, zaplanowanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, udział w pisaniu manuskryptu, wykonanie rysunków i schematów, formułowanie wniosków końcowych.</i>	* 0.544	25	40
P3	W. Wysocka*, A. Przybył , T. Borowiak, M. Kubicki: Regioselective bromination of multiflorine and structure of molecular complex of 3-bromo-multiflorine with succinimide. <i>Journal of Molecular Structure</i> 442 (1998) 103-113 <i>Udział własny: (materiał pracy doktorskiej), ekstrakcja minorowego alkaloidu wyjściowych, semisynteza, zaplanowanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, udział w pisaniu manuskryptu, wykonanie rysunków i schematów, formułowanie wniosków końcowych.</i>	0.807	20	40
P4	T. Brukwicki, A. Przybył , W. Wysocka*, Jacek Sośnicki: The first quantitative determination of conformational equilibrium in quinolizidine-piperidine alkaloids. <i>Tetrahedron</i> 55 (1999) 14501-14512 <i>Udział własny: (materiał pracy doktorskiej), ekstrakcja minorowych alkaloidów wyjściowych z nasion łubinu wąskolistnego, chemiczna modyfikacja produktów naturalnych, zaplanowanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, udział w pisaniu manuskryptu, wykonanie rysunków i schematów, formułowanie wniosków końcowych.</i>	2.121	30	25
P5	W. Wysocka*, A. Przybył , G. Wojciechowski, B. Brzeziński: FTIR studies of 3-bromomultiflorine complexation by succinimide in solution. <i>Journal of Molecular Structure</i> 516 (2000) 157-160 <i>Udział własny: (materiał pracy doktorskiej), ekstrakcja minorowego alkaloidu wyjściowego, semisynteza, zaplanowanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych.</i>	0.849	20	40

	W. Wysocka*, A. Przybył : The stereochemistry of the reduction of cyclic enamines.			
P6	<i>Monatshefte für Chemie</i> 132 (2001) 973-984.	0.821	25	50
	<i>Udział własny: (zebrany materiał pracy doktorskiej), koncepcja pracy, ekstrakcja minorowych alkaloidów wyjściowych z nasion łubinu wąskolistnego, chemiczna modyfikacja produktów naturalnych - semisynteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, zaplanowanie układu manuskryptu, wykonanie wszystkich rysunków i schematów, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych, udział w dyskusji z recenzentami.</i>			
	Sumaryczny IF	6.572	145	41
	Sumaryczna punktacja czasopism wg MNiSW			
	Średni udział % habilitanta			

* Z powodu braku danych wartości IF - zostały przypisane z roku 1997.

B. WYKAZ PUBLIKACJI PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA

Nr	Publikacja	IF	MNiSW	Udział w %
P7	A. K. Przybył , J. Flippen-Anderson, A. E. Jacobson, K. C. Rice*: Practical and high-yield syntheses of dihydromorphine from tetrahydrothebaine and efficient syntheses of bromomorphide. <i>Journal of Organic Chemistry</i> 68 (2003) 2010-2013	3.297	35	60
	<i>Opracowanie wydajnego procesu i otrzymanie na drodze syntezy dihydromorfiny (prekursora hydromorfonu), wychodząc z tetrahydrotebainy i/lub kodeiny. Synteza 8-bromomorfidu - prekursora kolejnych opiatów, zaplanowanie i analiza danych spektroskopowych, interpretacja wyników, zaplanowanie układu manuskryptu, wykonanie wszystkich rysunków i schematów, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych.</i>			
P8	A. Hashimoto, A. K. Przybył , J. T. M. Linders, S. Kodato, X. Tian, A. E. Jacobson, J. R. Deschamps, C. George, J. L. Flippen-Anderson, K. C. Rice*: Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 33. Construction of a strained <i>trans</i> -5,6-ring system by displacement of a nitro-activated aromatic fluorine. Synthesis of the penultimate oxide-bridged phenylmorphans. <i>Journal of Organic Chemistry</i> 69 (2004) 5322-5327	3.462	35	15
	<i>Udział w opracowaniu syntezy izomerów orto i para e-fenylomorfanów. Przeprowadzenie syntezy do 8 etapu para-e-izomeru oraz orto-e-izomeru – otrzymanie: rac-(1α,4α,9α)-1,3,4,9a-tetrahydro-2-metylo-6-nitro-2H-1,4a-propanobenzofuro[2,3-c]pirydiny. Opracowanie syntezy i przeprowadzenie syntezy do tego etapu na dużą skalę (1,5 kg). Zaplanowanie i analiza danych spektroskopowych, interpretacja wyników, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych.</i>			
P9	V. Galasso*, F. Asaro, F. Berti, A. K. Przybył , J. Włodarczak, W. Wysocka, I. Habuś, B. Kovač: A combined spectroscopic and theoretical study of oxo- and thionosparteines. <i>Chemical Physics</i> 314 (2005) 25-36	1.934	25	15
	<i>Udział własny: Udział własny: ekstrakcja minorowych alkaloidów</i>			

	<i>wyjściowych z nasion łubinu białego, synteza keto i tiopochodnych sparteiny, wykonanie badań spektroskopowych NMR, interpretacja wyników.</i>			
	J. Zezula, Lisa Singer, A. K. Przybył , A. Hashimoto, C. M. Dersch, R. B. Rothman, J. Deschamps, Y. Sok Lee, A. E. Jacobson, K. C. Rice*: Synthesis and pharmacological effects of the enantiomers of the <i>N</i> -phenethyl analogues of the <i>ortho</i> - and <i>para</i> e- and f-oxide-bridged phenylmorphans.			
P10	<i>Organic and Biomolecular Chemistry</i> 6 (2008) 2868-2883	3.550	35	10
	<i>Udział w opracowaniu syntezy i synteza na dużą skalę rac-(1α,4$\alpha\alpha$,9$\alpha\alpha$)-1,3,4,9a-tetrahydro-2-metylo-6-nitro-2H-1,4a-propano-benzofuro[2,3-c]pirydiny - prekursora kolejnych fenylomorfanowych izomerów, w tej pracy f-izomerów.</i>			
	M. Kurimura, H. Liu, A. Sulima, A. Hashimoto, A. K. Przybył , E. Ohshima, S. Kodato, J. R. Deschamps, C. M. Dersch, R. B. Rothman, Y. Sok Lee, A. E. Jacobson, K. C. Rice*: Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena. 37.(1) Synthesis and opioid binding affinity of the final pair of oxide-bridged phenylmorphans, the <i>ortho</i> - and <i>para</i> -b-isomers and their <i>N</i> -phenethyl analogues, and the synthesis of the <i>N</i> -phenethyl analogues of the <i>ortho</i> - and <i>para</i> -d-isomers.			
P11	<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> (2008) 7866-7881	4.898	45	10
	<i>Udział w opracowaniu syntezy i synteza na dużą skalę rac-(1α,4$\alpha\alpha$,9$\alpha\alpha$)-1,3,4,9a-tetrahydro-2-metylo-6-nitro-2H-1,4a-propano-benzofuro[2,3-c]pirydiny - prekursora kolejnych fenylomorfanowych izomerów, w tej pracy b-izomerów.</i>			
	A. M. Owczarzak, A. K. Przybył , M. Kubicki*: N-Methyl-2-thiocytisine			
P12	<i>Acta Crystallographica Section E</i> , (2010) E66, o1942	0.413	15	10
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego z nasion złotokapu, semisynteza, zaplanowanie badań spektroskopowych.</i>			
	A. K. Przybył , M. Kubicki*: The Role of Halogen Bonding in Crystal Structures of 3-Halogeno Cytisine Derivatives.			
P13	<i>Journal of Chemical Crystallography</i> , 42 (2012) 685–690	0.566	15	40
	<i>Udział własny: ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, semisynteza, zaplanowanie badań rentgenostrukturalnych, udział w pisaniu manuskryptu.</i>			
	Suma IF i punktacji czasopism wg. MNiSW	18.12	205	20
	Średni udział % habilitanta			

C. WYKAZ ROZDZIAŁÓW W KSIĄŻKACH I PUBLIKACJI SPOZA LISTY FILADELFIJSKIEJ :

R1. W. Wysocka, **A. K. Przybył**:

Alkaloids from *Lupinus albus* L. and *Lupinus angustifolius* L.: an efficient method of extraction.

The Science of Legumes 1 (1994) 37-50.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: modyfikacji metody ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu białego oraz wąskolistnego, rozdziale poszczególnych alkaloidów z pozyskanej mieszaniny, interpretacji wyników, udziale w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

R2. W. Wysocka, **A. Przybył**, T. Brukwicki:

Badanie składu ilościowego alkaloidów izolowanych z nasion *Lupinus angustifolius* cv. Mirela metodą GC-MS.

“Postępy w badaniach łubinu”, Ed. I. Frencl and K. Gulewicz; Polskie Towarzystwo Łubinowe, PAN, Poznań **1995**, 107-112.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu wąskolistnego, rozdziale poszczególnych alkaloidów z pozyskanej mieszaniny, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacji wyników, udział w pisaniu manuskryptu: zaplanowanie układu manuskryptu, wykonanie wszystkich rysunków i schematów, formułowanie wniosków końcowych, udział w dyskusji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

R3. W. Wysocka, **A. Przybył**, G. Cofta, K. Lutomski:

Test mikologiczny alkaloidów- lupaniny oraz sparteiny.

Poznańskie Towarzystwo Przyjaciół Nauk, Wydział Nauk Technicznych. “Prace Komisji Technologii Drewna, Poznań '97”, 15, (**1997**) 101-107.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu, interpretacji wyników, udział w pisaniu manuskryptu: zaplanowanie układu manuskryptu, wykonanie wszystkich rysunków i schematów, formułowanie wniosków końcowych. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

R4. A. Skolik, **A. K. Przybył**, W. Wysocka:

Relation between molecular structure and bitter taste intensity of multiflorine and its derivatives.

Annales of Polish Chemical Society, ed. F.P. Pruchik, R. Starosta; 3 (**2004**) 107-110 Wrocław (ISBN 83-920343-2-5)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu białego, rozdziale poszczególnych alkaloidów z mieszaniny, oczyszczanie minorowego alkaloidu (-)-multifloriny. Modyfikacja chemiczna wyizolowanego alkaloidu. Zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacji wyników, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

R5. D. Kikut-Ligaj, A. Skolik, **A. Przybył**:

Cytisine derivatives as a structural determinant for the bitter molecules.

Rozdział w “Current Trends in Commodity Science”; *Proceedings of the 8th International Commodity Science Conference (IGWT)*. Poznań, Poland, 28.08-04.09. **2005**. (ISBN 83-7417-113-8).

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacji wyników, udział w pisaniu manuskryptu: zaplanowanie układu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

R6. J. F. Zamora-Natera, M. Ruiz-Lopez, M. Soto-Hernandez, P. Garcia, A. Bernal-Alcocer, **A. K. Przybył**:

Mycelial Growth Inhibition of Patogenic fungi by lupanine and alkaloid extracts from *Lupinus exaltatus* and *Lupinus mexicanus*. Rozdział w książce: “Mexico, where old and new world lupins meet” ed. E. van Santen, G. D. Hill; printed in USA, **2006**, 139-141. *Proceedings of the 11th International Lupin Conference*, Guadalajara, Jalisco, Mexico; (ISBN 0-86476-165-1)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji mieszaniny alkaloidów z nasion łubinów meksykańskich,, interpretacji wyników, udziału w pisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

R7. A. Skolik, D. Kikut-Ligaj, **A. K. Przybył**:

The scaling method as a tool for visualization of the bitter taste.

“Global safety of commodity and environment. Quality of life” ed. G. F. Pugachevsky and el. vol II, Kijów, **2006**, 871-874; *Proceedings of the 15th Symposium of IGWT*.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu białego, rozdziale poszczególnych alkaloidów z mieszaniny, oczyszczanie minorowych alkaloidów. Modyfikacji chemicznej wyizolowanych alkaloidów. Zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacji wyników, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

R8. **A. K. Przybył**, D. Kikut-Ligaj;

Dynamiczna Spektroskopia NMR w analizie N-acylowych pochodnych cytyzyny.

W „Chemia w zrównoważonym rozwoju”, **2006**, 291-296. (ISBN 83-89723-X)

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, czyli (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

R9. C. M. Gurrola-Diaz, M. I. Borelli, **A. K. Przybył**, J. S. Garcia-Lopez, P. Garzon de la Mora, P.

M. Garcia-Lopez:

Insulin secretion effect of 2,17-dioxosparteine, 17-thionosparteine, multiflorine and 17-hydroxylupanine on rat Lagerhan's Islets. W książce: "Lupin for Health and Wealth". Ed.: Jairo A. Palta, Jens D. Berger, Printed in Australia, **2008**, 484-487. (ISBN 0-86476-153-8).

Mój wkład w powstanie pracy polegał na ekstrakcji alkaloidów z nasion łubinu białego, rozdziale poszczególnych alkaloidów z mieszaniny w tym alkaloidów minorowych, oczyszczanie minorowego alkaloidu (-)-multifloriny. Utlenianie lupaniny oraz synteza tio-pochodnych lupaniny. Zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacji wyników, udział w pisaniu manuskryptu, formułowanie wniosków końcowych. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

R10. G. Cofta, **A. K. Przybył**:

Bioassay of fungitoxic (-)-cytisine and its derivatives on thin layer chromatography against moulds. W "Socio-economic perspectives of treated wood for the common European market". **2008**, 147-152. Cost Action E37 Final Conference in Bordeaux. (ISBN 9789080656505).

Udział własny: koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, czyli (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza pochodnych cytyzyny, zaplanowanie badań biologicznych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

R11. G. Cofta, **A. K. Przybył**, S. Głogowski, E. Napierała:

Laboratory screening tests with cytisine and its derivatives for protection against mould. Forestry and Wood Technology, *Annals of Warsaw University of Life Sciences – SGGW* 63 (**2008**) 137-140. (ISSN 1898-5912). (**MNiSW 6**)

Udział własny: koncepcja pracy, pokierowanie pracą magistrantki, ekstrakcja (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza większości pochodnych cytyzyny, zaplanowanie badań biologicznych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

R12. **Anna K. Przybył**, J. Nowicka, Z. Nowakowska:

Spektroskopowa analiza porównawcza aminokwasowych pochodnych cytyzyny.

Rozdział w książce: „Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce. Nowe Wyzwania i możliwości”. Praca zbiorowa red. Zbigniew Hubicki. Wyd. UMCS, Lublin **2010**, 176-179 (ISBN 978-83-227-3050-8).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, pokierowanie pracą magistrantki, ekstrakcja (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza, zaplanowanie i przeprowadzenie syntez większości aminokwasowych pochodnych cytyzyny, wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

R13. **Anna K. Przybył**, B. Wyrzykiewicz

Analiza NMR enancjomerów (+)- i (-)-sparteiny.

Rozdział w książce: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”. Praca zbiorowa red. Zbigniew Hubicki. Wyd. UMCS, Lublin, **2011**, 157-160 (ISBN 978-83-227-3227-4).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, przeprowadzenie rozdziału enancjomerycznego racemicznej lupaniny poprzez kokryształizację z pochodną kwasu winowego, redukcja, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

R14. D. Kikut-Ligaj, **A. K. Przybył**, J. Jasiczak:

Computer-based prediction of the bitter taste of N-alkyl and N-acyl cytisine derivatives. *Polish Journal of Commodity Science (Towaroznawcze Problemy Jakości)* 1 (**2011**) 36-47. (ISSN 1733-747X). (**MNiSW 7**)

Udział własny: ekstrakcja (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza pochodnych cytyzyny, interpretacja wyników. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

R15. **Anna K. Przybył**, T. Kozik, M. Molenda, A. Jakubowska:

„Analiza ESI MS Kompleksów (-)-cytyzyny oraz dicytyzyn z jonami metali I grupy”. Rozdział w książce:

„Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”. Praca zbiorowa red. Zbigniew Hubicki, wyd. UMCS, Lublin, **2012**, 235-238. (ISBN 978-83-7784-086-3).

Udział własny: koncepcja pracy, pokierowanie pracami studentek licencjatu, ekstrakcja (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza większości pochodnych cytyzyny, zaplanowanie badań spektroskopowych (ESI-MS), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

R16. A. K. Przybył, B. Wyrzykiewicz:

„Analiza porównawcza ^{15}N NMR pochodnych (-)-cytyzyny”.

Rozdział w książce: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”. Praca zbiorowa red. Zbigniew Hubicki, wyd. UMCS, Lublin, **2012**, 231-234 (ISBN 978-83-7784-086-3).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, izolacja substratu, semisynteza pochodnych cytyzyny, zaplanowanie badań spektroskopowych (NMR), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

R17. A.K. Przybył, M. Kubicki, A. Warnke:

„Synteza i analiza amidowych pochodnych (-)-cytyzyny”.

Rozdział w książce: „Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce. Nowe Wyzwania i możliwości”, red. Zbigniew Hubicki, UMCS, Wydział Chemii, Lublin, **2013**, 514-517. (ISBN 978-83-937272-0-9).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, izolacja (-)-cytyzyny, semisynteza pochodnych N-amidowych, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (MS, NMR), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

R18. A. K. Przybył, M. Kubicki, A. Warnke, B. Wyrzykiewicz:

„Synteza i analiza spektralna spiro pochodnej (-)-cytyzyny”.

Rozdział w książce: „Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce. Nowe Wyzwania i możliwości”, red. Zbigniew Hubicki, UMCS, Wydział Chemii, Lublin, **2013**, 518-521. (ISBN 978-83-937272-0-9).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, izolacja produktu wyjściowego, semisynteza nowych pochodnych N-alkilowych pochodnych cytyzyny, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (MS, NMR), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

R19. P.W. Kwaśniewska, B. Jasiewicz, U. Rychlewska, G. Cofta, A.K. Przybył:

Synteza i analiza strukturalna 15-selenosparteiny i porównanie właściwości fungistatycznych z innymi pochodnymi sparteiny.

Rozdział w książce: „Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce. Nowe Wyzwania i możliwości”. Tom I, red. Zbigniew Hubicki, UMCS, Wydział Chemii, Lublin, **2014**, 109-112. (ISBN 978-83-939465-2-5; całość: ISBN 978-83-939465-1-8).

Udział własny: konsultacje i korekty tekstu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

R20. Anna K. Przybył, Maciej Kubicki, Renata Jastrzab:

Właściwości koordynacyjne (-)-cytyzyny oraz jej pochodnych – analiza spektralna i rentgenostrukturalna kompleksów.

Rozdział w książce: „Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce. Nowe Wyzwania i możliwości”. Tom I, red. Zbigniew Hubicki, UMCS, Wydział Chemii, Lublin **2014**, s. 174-182. (ISBN 978-83-939465-2-5; całość: ISBN 978-83-939465-1-8).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja alkaloidu wyjściowego, kompleksowanie cytyzyny z solami Cu^{+2} oraz Zn^{+2} zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych (MS, NMR), interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

R21. Anna K. Przybył, Maciej Kubicki, Patrycja W. Kwaśniewska, Grzegorz Cofta:

Analiza spektralna i fungistatyczna nowych pochodnych N-benzylocytyzyny.

Rozdział w książce: „Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce. Nowe Wyzwania i możliwości”. Tom I, red. Zbigniew Hubicki, UMCS, Wydział Chemii, Lublin **2014**, s. 183-186. (ISBN 978-83-939465-2-5; całość: ISBN 978-83-939465-1-8).

Udział własny (autor do korespondencji): koncepcja pracy, ekstrakcja (-)-cytyzyny z nasion złotokapu, semisynteza nowych pochodnych N-benzylocytyzyny, i wykonanie badań spektroskopowych (MS, NMR), zaplanowanie badań biologicznych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

R22. Grzegorz Cofta, Patrycja W. Kwaśniewska, Anna K. Przybył:

Środki ochrony drewna – alkaloidy.

„Aura. Ochrona Środowiska”. Wydawnictwo SigmaNot, 6 (**2014**) 23-24 (Index: 351792) (**MNiSW 2**).

Udział własny: koncepcja pracy, konsultacje i korekty tekstu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

D. WYKŁADY NA ZAPROSZENIE:

1. Anna K. Przybył:
“Milestone in understanding opioid analgesia”
Polish American Health Association in Washington DC Kensington, Maryland, USA,
12 wrzesień **2003**
– na zaproszenie Prezesa PAHA - Edwardę M. Buda-Okreglak, MD, FACP.
2. Anna K. Przybył:
„Otrzymywanie i właściwości pochodnych morfiny oraz związków z grupy opiatów”
Polskiego Towarzystwa Chemicznego, UAM w Poznaniu, 24 listopad **2003 r.**
- na zaproszenie Prezesa Oddziału Poznańskiego PTCh - Prof. dr hab. Stefana Lisa.
3. Anna K. Przybył:
“The alkaloids, classification, extraction and structure elucidation”
Kurs w wymiarze 30 godzin, obejmujący 15 godz. wykładów oraz 15 godz.
laboratorium - dla pracowników Universidad de Guadalajara, Centro Universitario
de Ciencias Biologicas y Agropecuarias (CUCBA), Guadalajara, Jalisco, Meksyk;
06.– 08. **2004 r.**
- na zaproszenie dr Mario A. Ruiz Lopez, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario
de Ciencias Biologicas y Agropecuarias, (CUCBA), Guadalajara, Jalisco, Meksyk.
4. Anna K. Przybył:
a) “Morphine and other alkaloids – the curse or blessing?”,
b) “Isolation and purification of alkaloids from lupins”.
Wykłady na “Post conference Symposium of XI International Lupin Conference “Mexico,
where old and new world lupins meet” - Biosynthesis of the natural
products and their biological activity. Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco,
Meksyk, 11 maj **2005**,
- na zaproszenie dr Mario A. Ruiz Lopez, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario
de Ciencias Biologicas y Agropecuarias, (CUCBA), Guadalajara, Jalisco, Meksyk.
5. Anna K. Przybył: “Opioid Research at National Institutes of Health”, wykład w Firmie
Farmaceutycznej Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Company), 19. lipiec **2005**, Tokushima,
Japonia
- na zaproszenie dr Junichi Minamikawa, Prezesa Firmy Farmaceutycznej Otsuka.
6. Anna K. Przybył: „Semisynteza *N*-pochodnych (-) cytyzyny oraz ich analiza spektroskopowa
wspomagana obliczeniami kwantowo-chemicznymi” podczas konferencji „Nauka i przemysł –
metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości”, 9-11 czerwca **2015r.** w
Lublinie
– na zaproszenie Prof. dr hab. Zbigniewa Hubickiego (UMCS) - organizatora konferencji.

E. UDZIAŁ W KONFERENCJACH NAUKOWYCH**24 WYSTĄPIENIA NA MIĘDZYNARODOWYCH KONFERENCJACH (w tym 3 komunikaty):**

A. Przybył, D. Matecka, C. M. Bertha, C. M. Dersch, R. B. Rothman, A. E. Jacobson, K. C. Rice:
Novel isothiocyanate derivatives of (+)-*cis*-3-methylfentanyl as opioid receptor probes.
64th Annual Medicinal of the CPDD, Quebec City, **Canada, 2002.**

A. K. Przybył, A. Hashimoto, A. E. Jacobson, K. C. Rice:
Synthesis of enantiomeric *para*-E oxide-bridged 5-phenylmorphans and its *N*-phenylethyl

derivatives. 4th Annual Florida Heterocyclic Conference. Gainesville, Florida, USA, 2003.

A. K. Przybył, A. Hashimoto, J. T. M. Linders, S. Kodato, C. M. Dersch, R. B. Rothman, A. E. Jacobson, K. C. Rice:

Enantiomeric *ortho*- and *para*-E oxide-bridged 5-phenylmorphans as opioid receptors probes.
65th Annual Medicinal of the CPDD, Bal Harbour, Florida, USA, 2003.

A. K. Przybył, In Jong Kim, A. Hashimoto, C. M. Dersch, R. B. Rothman, A. E. Jacobson, K. C. Rice:

Optical resolution of *para*-e oxide-bridged 5-phenylmorphans and its N-substituted analogue as opioid receptors probes.
2003 NIH Research Festival, Bethesda, USA, 2003.

A. Sulima, A. Hashimoto, **A. K. Przybył**, A. E. Jacobson, K. C. Rice:

Synthesis of the *para*-b oxide-bridged 5-phenylmorphans as probe for opioid receptors.
2003 NIH Research Festival, Bethesda, USA, 2003.

A. Sulima, A. Hashimoto, **A. K. Przybył**, C. M. Dersch, R. B. Rothman, A. E. Jacobson, K. C. Rice

The synthesis and design of a fluorinated 5-phenylmorphans as a probe for opioid receptors.
66th Annual Medicinal of the CPDD, San Juan, Puerto Rico, 2004.

J. F. Zamora-Natera, M. Ruiz-Lopez, M. Soto-Hernandez, P. Garcia-Lopez, A. Bernal-Alcocer,

A. K. Przybył:

Mycelial growth inhibition of pathogenic fungi by lupanine and *Lupinus exaltatus* and *Lupinus mexicanus* alkaloid extracts.
11th International Lupin Conference, Guadalajara, Mexico, 2005.

J. Zezula, L. Singer, **A. K. Przybył**, J. Deschamps, D. Parrish, A. E. Jacobson, K. C. Rice:

Synthesis of *N*-phenethyl *para*-e- and *para*-f-oxide-bridged phenylmorphans.
National Organic Symposium, Salt Lake City, Utah, USA, 2005.

J. Zezula, L. Singer, **A. K. Przybył**, J. Deschamps, D. Parrish, A. E. Jacobson, K. C. Rice (KOMUNIKAT)

Synthesis of *N*-phenethyl *para*-e- and *para*-f-oxide-bridged phenylmorphans.
INRC, Annapolis, Maryland, USA, 2005.

A. K. Przybył, D. Kikut-Ligaj, A. Skolik:

Cytisine as tools for modeling of the bitter taste molecular mould;
Abstract of the 3rd Central European Conference Chemistry towards Biology, Kraków, 2006.

A. K. Przybył, T. Szydłowski, M. Kubicki:

Synthesis and X-ray characterization of (+)-lupanine derivatives.
Abstract of 11th International Conference on Chemistry and the Environment (ICCE-DCE), Toruń, Poland, 2007.

A. K. Przybył, M. Kubicki:

Synthesis of (-)-cytisine complexes with copper and zinc salts.
Abstract of 11th International Conference on Chemistry and the Environment (ICCE-DCE), Toruń, Poland, 2007.

A. Skolik, D. Kikut-Ligaj, **A. K. Przybył** (KOMUNIKAT)

The scaling method as a tool for visualization of the bitter taste.
15th Symposium of IGWT "Global safety of commodity and environment. Quality of life" Kijów, 2006.

A. K. Przybył, W. Prukala:

El Mass spectrometry of the *ortho*, *meta* and *para* chloro-N-benzyl derivatives of cytisine. Abstract of 11th International Conference on Chemistry and the Environment (11-ICCE-DCE), Toruń, Poland, 2007.

M. Kurimura, A. Sulima, A. Hashimoto, **A. K. Przybył**, E. Ohshima, S. Kodato, J. R. Deschamps, C. M.

Dersch, R. B. Rothman, A. E. Jacobson, K. C. Rice:

Synthesis and opioid binding affinity of the final pair of N-methyl substituted oxide-bridged phenylmorphans, the ortho-, para-b isomers, and their N-phenetyl analogs. – MEDI 179. 236th ACS National Meeting, Philadelphia, **USA, 2008**.

C. M. Gurrola-Diaz, M. I. Borelli, **A. K. Przybył**, J. S. Garcia-Lopez, P. Garzon de la Mora, P. M. Garcia-Lopez (KOMUNIKAT)

Insulin secretion effect of 2,17-dioxosparteine, 17-thionosparteine, multiflorine and 17-hydroxylupanine on rat Lagerhan's Islets. "Lupin for Health and Wealth", 12th International Lupin Conference, Fremantle, **Western Australia, 2008**.

G. Cofta, **A. K. Przybył**:

Bioassay of fungitoxic (-)-cytisine and its derivatives on thin layer chromatography against moulds. Cost Action E37 Final Conference in Bordeaux 2008, "Socio-economic perspectives of treated wood for the common European market", Bordeaux, **Francja, 2008**.

A. K. Przybył, Z. Nowakowska:

A comparative study of EI-MS and NMR in analysis of the new derivatives of cytosine, EUCMOS, Florencja, **Włochy, 2010**.

A. K. Przybył, M. Kubicki, R. Jastrząb:

Characterization of the new complexes of (-)-cytosine. 15th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź, **2012**.

A. K. Przybył, D. Jakowczyk, G. Cofta:

N-derivatives derivatives of cytosine as the compounds with fungistatic properties. 16th International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, **2013**.

P. W. Kwaśniewska, **A. K. Przybył**, D. Kikut-Ligaj, G. Cofta:

Bioassay of purine alkaloids on thin-layer Chromatography against moulds. 16th International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, **2013**.

P. W. Kwaśniewska, **A. K. Przybył**, B. Wyrzykiewicz, G. Cofta:

Laboratory screening tests with bisquinolizidine alkaloids for protection against microfungi. 16th International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, **2013**.

A. K. Przybył, R. Jastrząb, M. Kubicki:

Complexing ability of (-)-cytosine and its amide derivatives in water and methanol. II International Scientific Conference OXYGENALIA 2014 „Water the molecule of life”, Poznań, **2014**.

P. W. Kwaśniewska, J. Kurek, **A. K. Przybył**, G. Cofta:

Determination of fungicidal activity of natural products and their derivatives at optimum humidity. II International Scientific Conference OXYGENALIA 2014 „Water the molecule of life”, Poznań, **2014**.

53 WYSTĄPIENIA KONFERENCJACH KRAJOWYCH

(w tym 6 komunikatów i 1 wykład, 3 nagrodzone postery)

1. W. Wysocka, **A. Przybył** (poster)

Zastosowanie dwuwymiarowych technik spektroskopii NMR do analizy widm ¹H i ¹³C NMR angustyfoliny. *Zjazd PTCh*, Białystok, **1992**.

2. W. Wysocka, **A. Przybył**, T. Brukwicki (poster)

Geometria cząsteczki angustyfoliny w roztworze. *V środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików*, Poznań, **1994**.

3. W. Wysocka, **A. Przybył** (poster)
Badanie składu ilościowego alkaloidów izolowanych z nasion łubinu wąskolistnego cv. Mirela, rocznik 1993, metodą GC – MS. V *Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików*, Poznań, **1994**.
4. W. Wysocka, **A. Przybył** (poster)
Konformacja angustyfoliny w roztworze.
Jubileuszowy Zjazd PTCh, Warszawa, **1994**.
5. W. Wysocka, **A. Przybył** (poster)
Stereochemia redukcji multifloriny - nowe ustalenia. *Zjazd PTCh*, Lublin, **1995**.
6. T. Borowiak, M. Kubicki, W. Wysocka, **A. Przybył** (poster):
3-bromomultiflorina. *Zjazd PTCh*, Poznań, **1996**.
7. W. Wysocka, **A. Przybył** (poster)
Budowa przestrzenna produktów bromowania multifloriny. *Zjazd PTCh*, Gdańsk, **1997**.
8. W. Wysocka, **A. Przybył**, T. Brukwicki (poster)
Termodynamiczne badanie równowagi konformacyjnej N-metyloangustyfoliny z zastosowaniem temperaturowych widm NMR. *Zjazd PTCh*, Wrocław, **1998**.
9. W. Wysocka, **A. Przybył**, T. Brukwicki (poster)
Geometria tetrahydorombifoliny w roztworze. *Zjazd PTCh*, Wrocław, **1998**.
10. W. Wysocka, **A. Przybył**, T. Brukwicki (poster)
Równowaga Konformacyjna N-Metylo-angustyfoliny w oparciu o widma NMR.
VI Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików "Chemia dla Człowieka i środowiska, Poznań, **1998**.
11. W. Wysocka, **A. Przybył**, T. Brukwicki (poster)
Badania stereochemii tetrahydorombifoliny za pomocą NMR.
VI Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików, Poznań, **1998**.
12. W. Wysocka, T. Brukwicki, **A. Przybył**, J. Sośnicki (poster)
Niektóre stereochemiczne aspekty alkaloidów chinolizydynowo-piperidynowych.
XLII Zjazd Naukowy PTCh, Rzeszów, **1999**.
13. W. Wysocka, M. Graczyk, T. Brukwicki, **A. Przybył** (poster)
13 α -t-butyldimetylosililoksy-lupanina i jej analog tiolaktamowy.
XLIII Zjazd Naukowy PTCh, Łódź, **2000**.
14. W. Wysocka, **A. Przybył** (poster)
Redukcja pochodnych chinolizydyny, zawierających układ γ -okso- α,β -enaminy.
XLIII Zjazd Naukowy PTCh, Łódź, **2000**.
15. P. Fedorow, **A. Przybył** (poster)
Badania struktury 4-hydroksysparteiny metodami teoretycznymi.
XLIV Zjazd Naukowy PTCh, Katowice, **2001**.
16. A. Skolik, **A. K. Przybył**, W. Wysocka (poster)
Wpływ stereochemii pochodnych multifloriny i sparteiny na smak gorzki.
XLVII Zjazd Naukowy PTCh, Wrocław, **2004**.
17. **A. K. Przybył**, D. Kikut-Ligaj (poster)
Dynamic NMR Studies of Cytisine Derivatives.
VII Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików – Chemia w zrównoważonym rozwoju. Poznań, **2006**.
18. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, Wł. Boczoń (poster)
New derivatives of Lupanine.
XLIX Zjazd PTCh i SITPCh, Gdańsk, **2006**.
19. **A. K. Przybył**, W. Prukała, D. Kikut-Ligaj (poster)
Mass Spectrometry of chosen *N*-amide and *N*-alkil derivatives of cytosine.
XLIX Zjazd PTCh i SITPCh, Gdańsk, **2006**.
20. **A. K. Przybył**, W. Prukała, D. Kikut-Ligaj (poster)
Mass Spectrometry of the *orto*, *meta* and *para* bromo- and nitro-*N*-benzyl derivatives of cytosine.
XLIX Zjazd PTCh i SITPCh, Gdańsk, **2006**.

21. **A. K. Przybył**, M. Kubicki (poster)
The structures of (-)-N-benzoylcytisine perchlorates.
51. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Opole, **2008**.
22. **A. K. Przybył**, W. Prukąła (poster)
Complexes of cytosine with chosen alkalimetal salts.
51. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Opole, **2008**.
23. D. Kikut-Ligaj, **A. K. Przybył**, J. Jasiczak, A. Skolik (KOMUNIKAT)
Computer-aided prediction of taste on the example of cytosine derivatives.
43rd Meeting of the Polish Biochemical Society and the 10th Conference of the Polish Cell Biology Society, Olsztyn, 2008.
24. G. Cofta, **A. K. Przybył**, S. Głogowski, E. Napierała (KOMUNIKAT)
Laboratory screening tests with cytosine and its derivatives for protection against mould. Forestry and Wood Technology, Rogów, **2008**.
25. **A. K. Przybył** (poster)
Coupling of cytosine derivatives in Suzuki reaction.
XI Ogólnopolskie Sympozjum "Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych"; Łódź, **2008**.
26. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, B. Wyrzykiewicz, M. Chrzanowska (poster) Rozdział enancjomerów racemicznej lupaniny.
52. Zjazd PTCh, Łódź, **2009**.
27. **A. K. Przybył**, E. Napierała, M. Kubicki, D. Karwatka (poster)
Synteza i rozdział aktywnych biologicznie halogenopochodnych N-acetylocytyzyny.
52. Zjazd PTCh, Łódź, **2009**.
28. **A. K. Przybył**, N. Szczechowiak, M. Kubicki (poster)
Struktura soli azotanowej (-)-cytyzyny.
52. Zjazd PTCh, Łódź, **2009**
29. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, Z. Nowakowska (poster)
Syntheses of halogenated N-acetyl- and N-propionylcytosine derivatives and their characterization by X-ray and EIMS.
XII Ogólnopolskie Sympozjum "Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych", Łódź, **2009**.
30. **A. K. Przybył**, J. Nowicka (poster)
Analiza nowych aminokwasowych pochodnych cytozyny za pomocą spektroskopii w podczerwieni.
XIV Ogólnopolskie Sympozjum „Zastosowanie metod spektroskopowych w badaniu materiałów i związków chemicznych”, Poznań, **2010**.
31. **A. K. Przybył**, J. Nowicka, Z. Nowakowska – **nagroda za poster – III miejsce**.
Spektroskopowa analiza porównawcza aminokwasowych pochodnych cytyzyny.
„Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości” Lublin, **2010**.
32. **A. K. Przybył** (poster)
EIMS of halogenated N-acetyl- and N-propionylcytosines.
XIII Ogólnopolskie Sympozjum "Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych", Łódź, **2010**.
33. **A. K. Przybył**, B. Wyrzykiewicz – **nagroda za poster – wyróżnienie**.
Analiza NMR enancjomerów (+)- i (-)-sparteiny
„Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2011**.
34. **A. K. Przybył**, B. Wyrzykiewicz, M. Kubicki, M. Chrzanowska (poster)
Determination of enantiomers purity of lupanine and sparteine by NMR spectra.
54 Zjazd PTChem i SITPChem, Lublin, **2011**.
35. **A. K. Przybył**, B. Wyrzykiewicz (poster)
Analiza porównawcza ¹⁵N NMR pochodnych (-)-cytyzyny.
Sympozjum „Nauka i przemysł - metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2012**.
36. **A. K. Przybył**, T. Kozik, M. Molenda, A. Jakubowska – **nagroda za poster – III miejsce**.
Analiza ESI MS kompleksów (-)-cytyzyny oraz dicytyzyn z jonami metali I grupy.
Sympozjum „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2012**.

-
37. **A. K. Przybył**, T. Kozik:
Cytizyna oraz jej dicytyzynowe pochodne w reakcjach z jonami metali I oraz II grupy.
55. Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, **2012**
 38. **A. K. Przybył**, Z. Nowakowska
Mass Spectrometry study of Lupanine derivatives.
55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, **2012**
 39. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, R. Jastrząb (KOMUNIKAT)
Characterization of the new complexes of (-)-cytisine.
VI Seminarium "Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych", Polanica Zdrój, **2012**.
 40. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, R. Jastrząb (poster)
(-)-Cytisine – the alkaloid that coordinates the cations to the oxygen atom.
„Oxygenalia. Tlen pierwiastkiem życia”. Poznań, **2012**.
 41. **J. Niedźwiecka**, **A. K. Przybył**, M. Kubicki (poster)
Struktura kryształów i cząsteczek serii soli cytizyny.
XIII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa – Tytoń a zdrowie. „Palenie tytoniu w kontekście współistniejących uzależnień”, Poznań, **2012**.
 42. **A. K. Przybył**, A. Warnke, M. Kubicki (KOMUNIKAT)
Synteza i analiza amidowych pochodnych (-)-cytizyny.
Ogólnopolskie Sympozjum: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2013**.
 43. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, A. Warnke, B. Wyrzykiewicz (poster)
Synteza i analiza spektralna spiro pochodnej (-)-cytizyny.
Ogólnopolskie Sympozjum: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2013**
 44. **A. Warnke**, **A. K. Przybył**, M. Kubicki (poster)
Synteza i struktura soli wybranych pochodnych (-)-cytizyny.
Symposium – „Chiralność: od cząstki elementarnej do uniwersum”, Poznań, **2013**.
 45. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, B. Wyrzykiewicz (poster)
Niespodziewany produkt alkilowania (-)-cytizyny.
56. Zjazd PTChem i SITPChem, Siedlce, **2013**.
 46. **M. Molenda**, **A. K. Przybył**, T. Kozik, A. Jakubowska (poster)
Synteza i właściwości kompleksotwórcze dicytyzynowych pochodnych (-)-cytizyny.
56. Zjazd PTChem i SITPChem, Siedlce, **2013**.
 47. **P. W. Kwaśniewska**, **A. K. Przybył**, G. Cofta (KOMUNIKAT)
Analiza właściwości fungistatycznych alkaloidów – potencjalnych środków ochrony drewna. Konferencja Młodych Naukowców. Gdańsk, **2014r**.
 48. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, R. Jastrząb (WYKŁAD)
Właściwości koordynacyjne (-)-cytizyny oraz jej pochodnych – analiza spektralna i rentgenostrukturalna kompleksów.
Ogólnopolskie Sympozjum: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2014**
 49. **A. K. Przybył**, M. Kubicki, P. W. Kwaśniewska, G. Cofta (poster)
Analiza spektralna i fungistatyczną nowych pochodnych N-benzylcytizyny. Ogólnopolskie Sympozjum: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2014**.
 50. **P. W. Kwaśniewska**, B. Jasiewicz, U. Rychlewska, G. Cofta, **A. K. Przybył** (poster)
Synteza i analiza strukturalna 15-selenosparteiny i porównanie właściwości fungistatycznych z innymi pochodnymi sparteiny.
Ogólnopolskie Sympozjum: „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe w praktyce, nowe wyzwania i możliwości”, Lublin, **2014**.
 51. **A. K. Przybył**, P. Helsztajn, E. Gorzan, M. Kubicki (poster)
Semisynteza karbazolowych pochodnych (-)-cytizyny.
57. Zjazd PTChem i SITPChem „Chemia - Nadzieje i Marzenia”, Częstochowa, **2014**.

52. P.W. Kwaśniewska, G. Cofta, **A. K. Przybył** (KOMUNIKAT)
Alkaloidy chinolizydynowe i ich pochodne jako potencjalne fungicydy.
I Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców. Nowe Oblicze Nauk Przyrodniczych. Poznań, **2014**.
53. P.W. Kwaśniewska, **A. K. Przybył**, B. Wyrzykiewicz, E. Gorzan, G. Cofta (poster)
Właściwości fungistatyczną meta i para halogenopochodnych N-benzylocytyzyny.
IX Poznańska Konferencja Naukowa „Chemia – nowe wyzwania dla nauki i przemysłu”, Poznań, **2014**.

F. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

- 2014 - 2017** *Synteza, struktura, rozkład gęstości elektronowej i aktywność biologiczna (-)cytyzyny, jej soli i nowych pochodnych.*
Grant NCN, UMO-2013/11/B/ST5/01681. – **główny wykonawca**
837.450 PLN
Kierownik projektu: prof. dr hab. Maciej Kubicki (Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu)
- 2013 - 2016** *Superior bio-friendly systems for enhanced wood durability.*
Pol-Nor/203119/32/2013 (DURAWOOD)
międzynarodowy grant konsorcyjny Polska-Norwegia – **wykonawca.**
3.755.546 PLN
Kierownik projektu: prof. dr hab. Bartłomiej Mazela (Wydział Technologii Drewna, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu).
- 2008 - 2011** *Opracowanie wielopunktowej matrycy molekularnej (WMM) dla smaku gorzkiego.*
Grant MiMiSW Nr NN312 187835 - **wykonawca**
200,00 PLN
Kierownik projektu – prof. dr hab. Jan Jasiczak (Katedra Towaroznawstwa, Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu).

Granty międzyuczelniane:

- 2007-2008** Oznaczenie właściwości fungistatycznych cytyzyny oraz wybranych jej pochodnych względem mikrogrzybów zasiedlających drewno
AR/UAM - główny wykonawca
(10.000,00 zł; kierownik – dr Grzegorz Cofta).
- 2006-2007** Zastosowanie matrycy molekularnej receptora smaku gorzkiego i metody QSAR w przewidywaniach smaku wybranych alkaloidów chinolizydynowych AE/UAM - główny wykonawca
(5.000,00 PLN; kierownik – dr Dariusz Kikut-Ligaj).
- 2005-2006** Pochodne cytyzyny jako agonisty do modelowania matrycy molekularnej receptora smaku gorzkiego
AE/UAM - główny wykonawca
(10.000,00 PLN; kierownik – dr Dariusz Kikut-Ligaj).

STAŻE NAUKOWE

- 2005** Japonia, Otsuka Pharmaceutical Company, Tokushima - 2 tygodnie.
- 2004** Meksyk, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jalisco

- jako 'visiting professor' – przeprowadzenie 30 godz. kursu: "The alkaloids: classification, extraction and structure elucidation" (15 godz. wykłady, 15 godz. laboratorium) - 3 miesiące.

2001–2003 USA, w Laboratory of Medicinal Chemistry - dr Kenner C. Rice, NIDDK, National Institutes of Health (**NIH**), Bethesda, Maryland, USA, pozycja post-doca.

G. WSPÓŁPRACA Z INNYMI OŚRODKAMI BADAWCZYMI:

- *Dr Kenner C. Rice* - National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA
staż podoktorski, 4 publikacje:
 - *Journal of Organic Chemistry* 68 (2003) 2010 (IF 3.274),
 - *Journal of Organic Chemistry* 69 (2004) 5322 (IF 3.274),
 - *Organic and Biomolecular Chemistry* 6 (2008) 2868 (IF: 3.487),
 - *Journal of Medicinal Chemistry* (2008) 7866 (IF: 5.480).
- *Dr Akihiro Hashimoto* - Otsuka Pharmaceutical Company, Tokushima, Japonia, 2005,
(3 publikacje: 9, 14,15).
 - *Journal of Organic Chemistry* 69 (2004) 5322 (IF 3.274),
 - *Organic and Biomolecular Chemistry* 6 (2008) 2868 (IF: 3.487),
 - *Journal of Medicinal Chemistry* (2008) 7866 (IF: 5.480).
- *Professor Vittorio Galasso*: Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Włochy; 2 publikacje:
 - *Chemical Physics* 314 (2005) 25 (IF 2.028).
 - (**H1**) *Chemical Physics* 325 (2006) 365 (IF 2.028).
- *Pedro M. Garcia-Lopez* oraz *Mario A. Ruiz Lopez*, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Mexico (aktualnie).
 - zaproszenie do przeprowadzenia kursu: "The alkaloids, classification, extraction and structure elucidation" -2004r.,
 - wykłady na zaproszenie "Post conference Symposium – Mexico, where old and new world lupins meet", Guadalajara, Jalisco, Meksyk, 11 maj 2005,
 - 2 rozdziały w książkach R6 i R9.
- *Profesor dr. hab. Jan Jasiczak (dr Dariusz Kikut-Ligaj, dr Agnieszka Skolik)* – Katedra Towaroznawstwa, Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu,
 - 3 granty,
 - 5 artykułów: R4, R5, R7, R8, R14.
- *Dr hab. Grzegorz Cofta* – Wydział Technologii Drewna, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,
 - współpraca grantowa,
 - 7 artykułów: R3, R10, R11, R19-R22.
- *Profesor Patrick Bultinck*: Department of Inorganic and Physical Chemistry, Ghent University, Krijgslaan 281 (S3), 9000 Ghent, Belgia; publikacja (**H10**).
 - *Journal of Chemical Theory and Computations* 9 (2013) 5504 (IF: 5,310).

H. RECENZOWANIE PRAC W CZASOPISMACH O OBIEGU MIĘDZYNARODOWYM:

- 4 recenzje dla czasopism:

- *ChemComm* (IF = 6.718) (x1: 2013r.)
- *Journal of Molecular Structure* (IF: 1.611), (x3: 2010, 2011, 2012r.)

5.2. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

- od 2012 – członek Rady wydziału Chemii Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu, przedstawiciel nauczycieli akademickich.

A. ORGANIZACJA KONFERENCJI NAUKOWYCH:

- XLVIII Zjazd Naukowy PTChem w Poznaniu, wrzesień **2005** r. Komitet organizacyjny - sekretarz.
- Sympozjum z okazji Jubileuszu 70-lecia Profesora dr hab. Jerzego Konarskiego, UAM, Poznań, 30. marzec **2007** r. Komitet organizacyjny - sekretarz.
- XIV Szkoła Problemów Dydaktyki Chemii „Chemia bliżej życia”, Boszkowo 4-7 czerwca **2009** r. – współpraca przy organizacji - PTChem Oddział Poznański – współorganizatorem konferencji.
- Sympozjum – „Chiralność: od cząstki elementarnej do uniwersum”, Jubileusz 70-lecia Profesora dr hab. Jacka Gawrońskiego, Poznań-Obrzycko, 7-8 czerwca **2013** r. Komitet organizacyjny.
- IX Poznańska Konferencja Naukowa „Chemia – nowe wyzwania dla nauki i przemysłu” Poznań, 5. grudzień, **2014**. Komitet organizacyjny - sekretarz.

B. DZIAŁALNOŚĆ W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH:

- **Polskie Towarzystwo Chemiczne** (PTChem, od 1994)
Sekretarz Zarządu PTChem – Oddział Poznański (od 01.01.2004)
- **Polskie Towarzystwo Łubinowe** (PTŁ, 1994 – 2013)
- **American Chemical Society** (ACS, 2001 – 2004)

C. PODNOSZENIE WŁASNYCH KWALIFIKACJI

- Szkolenie z zakresu e-learningu, upoważniających do prowadzenia zajęć opartych na programie Mastering®, Poznań 29.09.2014r.
- Kurs „Podstawy e-learningu” – 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”. Kurs realizowany był w dniach 15.10.-18.11.2012 roku na platformie kształcenia zdalnego Moodle.
- Szkolenie „Pozyskiwanie Środków na finansowanie wdrożeń wyników prac badawczych”, Międzyzdroje 14-15.10.2011r, Akademia Morska w Szczecinie.

- Szkolenie „Ochrona własności intelektualnej w Polsce, UE i USA – krok po kroku do uzyskania patentu”. Szczecin, 23-24.08.2011, Akademia Morska w Szczecinie.
- Studia podyplomowe (po-doktorskie): Menadżer Projektów Badawczych; rok akademicki 2009/2010, 2 semestry, Uniwersytet im. A. Mickiewicza, Poznań.
- Kurs-seminarium w zakresie nowoczesnych technik analizy instrumentalnej Poznań, XXII Dni Variana, 15-16.04.2009r.
- Pearson Test of English General
– Level 4: Advanced Level Communication – Pass (2009).
- The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc. at the National Institutes of Health, Bethesda, USA:
– ENGL305 (jesień 2003) – ocena B.
- The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc. at the National Institutes of Health, Bethesda, USA:
– Chem327 – Advanced Synthetic Methods (wiosna 2002) – ocena A.
- The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc. at the National Institutes of Health, Bethesda, USA:
– CHEM342 – Advanced Organic Chemistry (wiosna 2002) – ocena A.
- The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc. at the National Institutes of Health, Bethesda, USA:
– PHAR400M: Pharmacology (jesień 2001) – ocena B.

5.3. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

- Opiekun roku specjalności Chemia z zastosowaniem informatyki w latach 2004-2009

Obciążenia dydaktyczne od 2004 roku - średnio 240 godzin w każdym roku oraz dodatkowe zajęcia z obcokrajowcami (od 2009 SERP – 45 godzin, od 2014 PREMEDIUM – 45 godzin).

PROWADZONE ZAJĘCIA DYDAKTYCZNE DLA STUDENTÓW WYDZIAŁU CHEMII UAM I DLA STUDENTÓW OBCOKRAJOWCÓW:

- Laboratoria z chemii organicznej dla studentów anglojęzycznych:
 - a) Premed (od 2014)
 - b) ERAZMUS,
 - c) SERP-Chem International Master Course, studenci II stopnia:
 - Laboratory of Medicinal Chemistry (2009)
 - Laboratory of Organic Chemistry (2010 – aktualnie)
- **Wykład z chemii organicznej** (Organic Chemistry)
dla studentów II stopnia – specjalność General Chemistry (anglojęzycznych), studia stacjonarne (od 2014 roku) - **opracowanie sylabusu do tego przedmiotu**
- Laboratory of Organic Chemistry
dla studentów II stopnia – specjalność General Chemistry (anglojęzycznych), studia stacjonarne (od 2014 roku)
- Proseminaria z chemii organicznej (chemia organiczna I i II studiów stacjonarnych pierwszego stopnia)

- „Język angielski dla chemików. Tłumaczenie tekstów” - dla studentów IV roku Chemii (2004-2009)
- Ćwiczenia laboratoryjne:
 - Ćwiczenia laboratoryjne z Chemii organicznej II (obecnie II rok studiów stacjonarnych pierwszego stopnia od 1992 r -2009 r.
 - Laboratorium z Podstaw Chemii Produktów Naturalnych (I rok studiów stacjonarnych II stopnia) od 2008 – aktualnie (*opracowanie od podstaw*)
 - Laboratorium z Chemii Produktów Naturalnych III rok studiów stacjonarnych I stopnia od 2008 – aktualnie (*opracowanie od podstaw, skrypt*)
 - Laboratorium Chemii Alkaloidów I rok studiów stacjonarnych, II stopnia 2006 - aktualnie (*skrypt*)
 - Laboratorium - Związki Pochodzenia Naturalnego w Chemii Medycznej I rok studiów stacjonarnych, II stopnia 2010 – aktualnie (*skrypt*)

ZAJĘCIA DLA STUDENTÓW SPOZA WYDZIAŁU CHEMII

- Zajęcia dla studentów Wydziału Biologii UAM – I rok, I stopnia (2004-2008)
- Laboratorium z analizy chemicznej w chemii organicznej
 - Laboratorium z podstaw chemii organicznej
 - udział w organizowaniu drzwi otwartych dla uczniów szkół średnich (1997-2001).

WSPÓŁAUTORSTWO W OPRACOWANYCH SKRYPTÓW

- 1) Maria Chrzanowska, Beata Jasiewicz i **Anna K. Przybył**:
Chemia Alkaloidów. UAM,
I edycja, Poznań, **2010**
- skrypt wpisany do Wielkopolskiej Biblioteki Cyfrowej (<http://www.wbc.poznan.pl>)

Maria Chrzanowska, Beata Jasiewicz i **Anna K. Przybył**, Weronika Kozanecka:
Chemia Alkaloidów.
II edycja, UAM, Poznań, w **2015** r. - skrypt poprawiony i uzupełniony.
- 2) Joanna Kurek, **Anna K. Przybył**, red. Maria Chrzanowska:
Chemia Produktów Naturalnych. UAM, Poznań,
I edycja w **2010**
- skrypt wpisany do Wielkopolskiej Biblioteki Cyfrowej (<http://www.wbc.poznan.pl>),

Joanna Kurek, **Anna K. Przybył** i Maria Chrzanowska:
Chemia Produktów Naturalnych.
II edycja, UAM, Poznań, w **2015** r. - skrypt poprawiony i uzupełniony.
- 3) **Anna K. Przybył**, Michał Gładysz i Jakub Grajewski:
Związki pochodzenia naturalnego w chemii medycznej. Materiały pomocnicze do ćwiczeń laboratoryjnych.
red. Maria Chrzanowska i Jan Milecki, UAM, Poznań, **2011**.
(http://www.staff.amu.edu.pl/~psorg/c_s3c2.pdf)

4) **Anna K. Przybył**, Joanna Kurek (w języku angielskim)

Laboratory of Organic Chemistry. Natural Products and Pharmaceuticals.

Ed. - Jan Milecki.

I edycja, UAM, Poznań, **2011**r

II edycja, UAM, Poznań **2013**.

– skrypt dla obcokrajowców w ramach projektu:

Education and Culture DG: **SERP-Chem** International Master Course oraz ERAZMUS.

(www.staff.amu.edu.pl/~psorg/serp.pdf)

WYGŁOSZONE WYKŁADY POPULARNO-NAUKOWE:

- A.K. Przybył: Morfina i inne alkaloidy – dar czy przekleństwo? Wykład „Chemia w wielu wymiarach” – cykl wykładów Wydziału Chemii, 30. marzec 2005 r.
- A.K. Przybył: „Puszka Pandory, czy dar niebios, czyli morfina i inne alkaloidy”, Dni Nauki, Poznań, 12-15. październik 2005 r.
- A.K. Przybył: „Alkaloidy – trucizny czy lekarstwa?”, II LO Poznań, 6 grudnia 2006 r.
- A.K. Przybył: „Alkaloidy – śmiertelne trucizny i skuteczne farmaceutyki”, II LO Poznań, 10. kwiecień 2008 r.
- A.K. Przybył: „Alkaloids – the Blessing or the Curse?”- Finał Festiwalu Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Gimnazjum i Liceum Ogólnokształcące im. Matki Jadwigi Borzęckiej w Poznaniu, 10. grudzień 2012 r.

OPIEKA NAD DYPLOMANTAMI

PRACE MAGISTERSKIE

- Opieka merytoryczna i techniczna nad 10 studentami, przygotowującymi prace magisterskie:

- Katarzyna Malinowska (2004/2005)
- Agnieszka Langner (2005/2006)
- Tomasz Szydłowski (2006/2007)
- Ewelina Petzke (2007/2008)
- Ewelina Szczechowiak (2007/2008)
- Ewelina Napierała (2008/2009)
- Justyna Nowicka (2009/2010)
- Agata Warnke (2012/2013)
- Magdalena Molenda (2013/2014)
- Paula Helsztajn (2013/2014)

PRACE LICENCJACKIE

- Opieka merytoryczna i techniczna nad 3 studentkami, przygotowującymi prace licencjackie:

- Milena Dybowska (2013/2014)
- Anna Jakubowska (2011/2012)
- Magdalena Molenda (2011/2012)

5.4. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

- 2011 - 2013** Stypendium habilitacyjne UAM
- 2012** Nagroda zespołowa I stopnia JM Rektora UAM,
za osiągnięcia w pracy dydaktycznej w roku akademickim 2011/2012.
- 2011** Nagroda zespołowa II stopnia JM Rektora UAM,
za osiągnięcia organizacyjne w roku akademickim 2010/2011.
- 2011** Nagroda zespołowa I stopnia JM Rektora UAM,
za osiągnięcia w pracy dydaktycznej w roku akademickim 2010/2011.
- 2009** Nagroda zespołowa I stopnia JM Rektora UAM,
za osiągnięcia dydaktyczno-organizacyjne w roku akademickim 2008/2009.
- 2001 - 2003** Stypendium Fundacji Fogarty (Fogarty Foundation Award, National Institutes of Health - NIH, Bethesda, USA).

