
Dr Adam Huczyński
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii, Zakład Biochemii
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Załącznik 1A: Autoreferat w języku polskim

Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi
jednotematyczny cykl 24 publikacji naukowych wydanych po uzyskaniu stopnia
naukowego doktora

Temat cyklu prac: **Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne
modyfikowanych antybiotyków jonoforowych oraz ocena ich aktywności
przeciwdrobnoustrojowej i przeciwnowotworowej**

Poznań, 2012

1. Dane personalne

Imię i nazwisko: **Adam Huczyński**
Miejsce zatrudnienia: Uniwersytet im. Adam Mickiewicza
Wydział Chemii, Zakład Biochemii
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
Stanowisko: adiunkt

2. Wykształcenie i stopnie naukowe

2004-2008 Doktor nauk chemicznych

4 letnie studia na Wydziale Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Praca doktorska, pt. "Synteza, badania spektroskopowe i semiempiryczne estrów Monenzyny A oraz ich kompleksów z kationami metali". Promotor przewodni doktorskiego: Prof. dr hab. Bogumił Brzezinski (publiczna obrona 28.05.2008).

Praca doktorska otrzymała wyróżnienie w konkursie na najlepszą pracę doktorską - Nagroda im. Aleksandra Zamojskiego, przyznana przez Polskie Towarzystwo Chemiczne oraz nagrodę Dziekana Wydziału Chemii UAM za najlepszą pracę doktorską.

1999-2004 Magister Chemii

5 letnie studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Praca magisterska pt. "Badania nad syntezą i właściwościami fizykochemicznymi nowych fluorescencyjnych pochodnych 6-amino-2-tiouracylu" zrealizowana w Zakładzie Spektrometrii Masowej Związków Organicznych pod kierunkiem Prof. dr hab. Elżbiety Wyrzykiewicz. Studia ukończone z wyróżnieniem - **MAXIMA CUM LAUDE**.

2002-2004 Magister Fizyki

2 letnie studia na Wydziale Fizyki Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Praca magisterska pt. "Fluorescencyjne znakowanie białek i ich zastosowanie w badaniach spektroskopii korelacji fluorescencji" zrealizowana w Zakładzie Biofizyki Molekularnej pod kierunkiem Prof. dr hab. Adama Patkowskiego.

1999-2002 Licencjat Fizyki w zakresie fizyki

3 letnie studia na Wydziale Fizyki Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

1994-1999 Technik Chemik - specjalność analiza chemiczna

Technikum Chemiczne w Zespole Szkół Chemicznych w Poznaniu

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

01.10.2008 – do chwili obecnej: zatrudniony na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

01.10.2004 – 30.06.2008: studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

4A. Wykaz publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Oznaczenie	Publikacja	IF w roku wydania	IF 5-letni	Udział (%)
[AH1]	A. Huczyński,* J. Janczak, D. Łowicki, B. Brzezinski, "Monensin A acid complexes as a model of electrogenic transport of sodium cation", <i>Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Biomembranes</i> , 2012 , 1818, 2108-2119.	3,990	4,111	60
[AH2]	A. Huczyński , A. Domańska, D. Łowicki, B. Brzezinski, F. Bartl, "Structure of 1-naphthylmethyl ester of Monensin A complexes with monovalent metal cations" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2009 , 920, 414-423.	1,551	1,611	70
[AH3]	A. Huczyński , J. Janczak, B. Brzezinski, "Crystal structure and FT-IR study of aqualithium 1-naphthylmethyl ester of Monensin A perchlorate" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2011 , 985, 70-74.	1,634	1,611	70
[AH4]	A. Huczyński,* J. Janczak, B. Brzezinski, "Structure of 1:1 complex of 1-naphthylmethyl ester of monensin A with sodium perchlorate studied by X-ray, FT-IR and ab initio methods", <i>J. Mol. Struct.</i> , 2013 , http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.03.026	1,634	1,611	70
[AH5]	A. Huczyński , I. Paluch, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, F. Bartl, "Structural and spectroscopic studies of a new 2-naphthylmethyl ester of lasalocid acid" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2009 , 918, 108-115.	1,551	1,611	60

[AH6]	A. Huczyński , J. Rutkowski, B. Brzezinski, "Complexes of lasalocid 2-naphthylmethyl ester with monovalent metal cations studied by mass spectrometry, spectroscopic and semiempirical methods" <i>Struct. Chem.</i> , 2011 , <i>22</i> , 627-634.	1,846	1,392	75
[AH7]	A. Huczyński ,* M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "X-ray, spectroscopic and semiempirical investigation of the structure of lasalocid 6-bromohexyl ester and its complexes with alkali metal cations" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2011 , <i>998</i> , 206-215.	1,634	1,611	70
[AH8]	A. Huczyński , A. Domańska, I. Paluch, J. Stefańska, B. Brzezinski, F. Bartl, "Synthesis of new semi-synthetic dipodands and tripodands from natural occurring polyether ionophores" <i>Tetrahedron Letters</i> , 2008 , <i>49(39)</i> , 5572-5575.	2,538	2,588	55
[AH9]	D. Łowicki, A. Huczyński , M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Stefańska B. Brzezinski, F. Bartl, "Structural and antimicrobial studies of a new <i>N</i> -phenylamide of Monensin A complex with sodium chloride" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2009 , <i>923</i> , 53-57.	1,551	1,611	45
[AH10]	D. Łowicki, A. Huczyński , A. Stefańska, B. Brzezinski, "Syntheses, structural and antimicrobial studies of a new <i>N</i> -allylamide of Monensin A and its complexes with monovalent metal cations" <i>Tetrahedron</i> , 2009 , <i>65 (36)</i> , 7730-7740.	3,219	3,060	55
[AH11]	D. Łowicki, A. Huczyński ,* J. Stefańska, B. Brzezinski, "Spectroscopic, semiempirical and antimicrobial studies of a new amide of monensin A with 4-aminobenzo-15-crown-5 and its complexes with Na ⁺ cation at 1:1 and 1:2 ratios" <i>Tetrahedron</i> , 2011 , <i>67</i> , 1468-1478.	3,025	3,060	55
[AH12]	D. Łowicki, A. Huczyński , J. Stefańska, B. Brzezinski, "Structural characterisation and antibacterial activity against clinical isolates of Staphylococcus of <i>N</i> -phenylamide of monensin A and its 1:1 complexes with monovalent cations" <i>Europ. J. Med. Chem.</i> , 2010 , <i>45</i> , 4050-4057.	3,193	3,509	50

[AH13]	D. Łowicki, A. Huczyński ,* B. Brzezinski, F. Bartl "1H, 13C NMR, FT-IR, ESI MS and PM5 studies of a new 3,6,9-trioxadecylamide of monensin A and its complexes with Li+, Na+ and K+ cations" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2011 , 990, 121-131	1,634	1,611	65
[AH14]	A. Huczyński ,* D. Łowicki, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "Structural investigation of a new complex of <i>N</i> - allylamide of Monensin A with strontium perchlorate using X-ray, FT-IR, ESI MS and semiempirical methods" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2011 , 995, 20-28	1,634	1,611	55
[AH15]	A. Huczyński ,* M. Ratajczak-Sitarz, J. Stefańska, A. Katrusiak, B. Brzezinski, F. Bartl, "Reinvestigation of the structure of monensin A phenylurethane sodium salt based on X-ray crystallographic and spectroscopic studies and its activity against hospital strains of methicillin-resistant <i>S.</i> <i>epidermidis</i> and <i>S. aureus</i> " <i>J. Antibiot.</i> , 2011 , 64, 249-256.	1,651	1,574	50
[AH16]	A. Huczyński ,* "Polyether ionophores - promising bioactive molecules for cancer therapy", <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2012 , 22, 7002-7010.	2,554	2,539	100
[AH17]	A. Huczyński ,* J. Stefańska, M. Piśmienny, B. Brzezinski, "Spectroscopic, semiempirical studies and antibacterial activity of new urethane derivatives of natural polyether antibiotic - Monensin A" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2013 , 1034, 198-206	1,634	1,611	65
[AH18]	A. Huczyński , J. Janczak, J. Rutkowski, D. Łowicki, A. Pietruczuk, J. Stefańska, B. Brzezinski, "Lasalocid acid as a lipophilic carrier ionophore for allylamine; Spectroscopic, crystallographic and microbiological investigation" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2009 , 936, 92-98.	1,551	1,611	50
[AH19]	A. Huczyński , J. Janczak, J. Stefańska, J. Rutkowski, B. Brzezinski, "X-ray, spectroscopic and antibacterial activity studies of the 1:1 complex of lasalocid acid with 1,1,3,3- tetramethylguanidine <i>J. Mol. Struct.</i> , 2010 , 977, 51-55.	1,599	1,611	65

[AH20]	A. Huczyński,* J. Rutkowski, J. Wietrzyk, J. Stefańska, E. Maj, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, F. Bartl, "X-ray crystallographic, FT-IR and NMR studies as well as anticancer and antibacterial activity of the salt formed between ionophore antibiotic Lasalocid acid and amines" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2013 , 1032, 69-77.	1,634	1,611	50
[AH21]	A. Huczyński,* "Salinomycin – A New Cancer Drug Candidate" <i>Chem. Biol. Drug Des.</i> , 2012 , 79, 235–238.	2,282	2,477	100
[AH22]	A. Huczyński,* J. Janczak, M. Antoszczak, J. Wietrzyk, E. Maj, B. Brzezinski, "Antiproliferative activity of salinomycin and its derivatives" <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2012 , 22, 7146-7150.	2,554	2,539	65
[AH23]	A. Huczyński,* J. Janczak, J. Stefańska, M. Antoszczak, B. Brzezinski, "Synthesis and antimicrobial activity of amide derivatives of polyether antibiotic—salinomycin" <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2012 , 22, 4697-4702.	2,554	2,539	60
[AH24]	A. Huczyński,* J. Janczak, M. Antoszczak, J. Stefańska, B. Brzezinski, "X-ray, FT-IR, NMR and PM5 structural studies and antibacterial activity of unexpectedly stable salinomycin-benzotriazole intermediate ester" <i>J. Mol. Struct.</i> , 2012 , 1022, 197-203.	1,634	1,611	80

Wartości IF czasopism za lata 2012 i 2013 podano według ostatniego dostępnego IF (2011)

* - jako autor korespondujący

Sumaryczny IF według roku publikacji=50,281

Sumaryczny IF (5-letni)= 50,331

4.B Omówienie najważniejszych osiągnięć zawartych w cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Przedstawiona praca habilitacyjna pt. „**Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne modyfikowanych antybiotyków jonoforowych oraz ocena ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej i przeciwnowotworowej**” obejmuje cykl **24 publikacji (AH1 - AH24)**. Dwie publikacje **AH16** i **AH21**, są monoautorskimi pracami przeglądowymi, pozostałe publikacje zawierają wyniki i interpretację prowadzonych przeze mnie badań eksperymentalnych.

Publikacje wchodzące w skład pracy habilitacyjnej oznaczono pogrubionymi symbolami np. **AH1**; pozostałe publikacje cytowane w omówieniu ponumerowałem według kolejności ich występowania w tekście, a ich spis zamieściłem na końcu niniejszego autoreferatu.

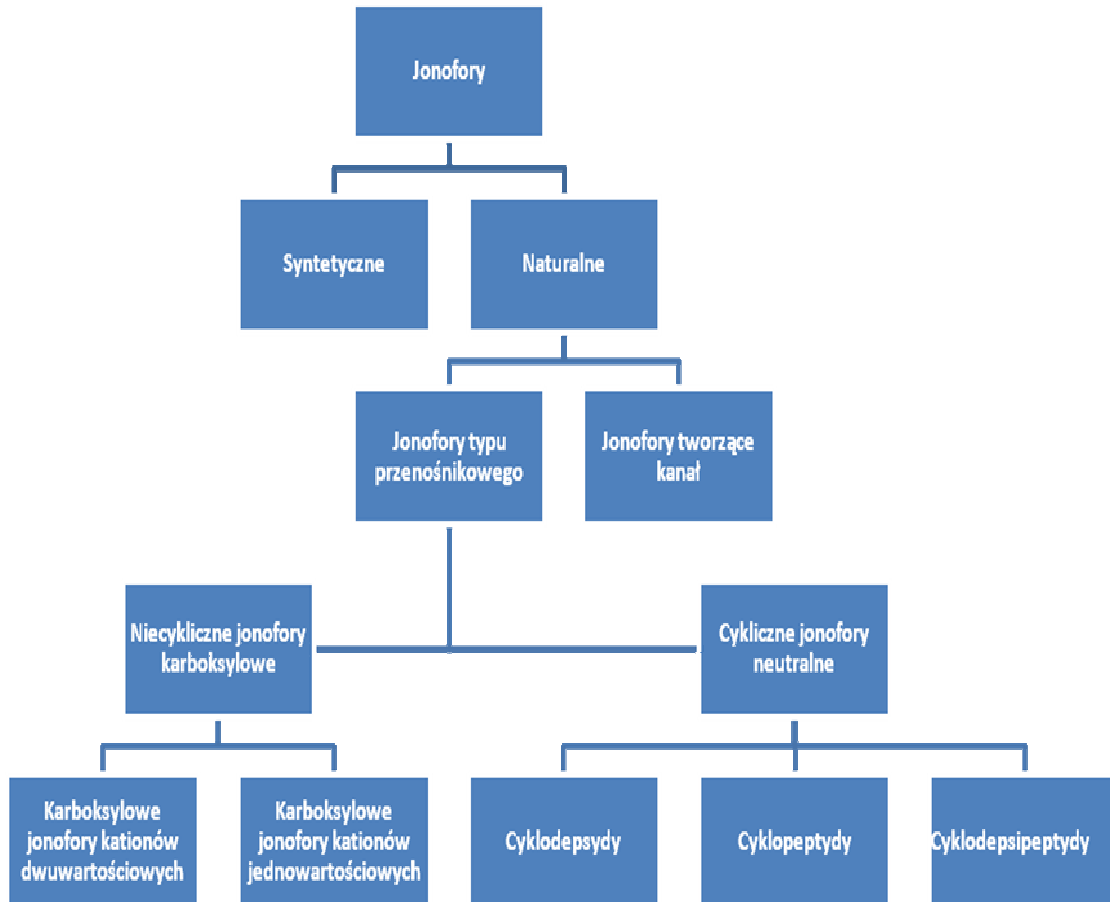
Niniejsze opracowanie stanowi zwięzłą charakterystykę badań opisanych w publikacjach **AH1-AH24**. Oryginalne publikacje zawierające szczegółowe dane liczbowe, rysunki, widma, tabele, dane krystalograficzne, dane aktywności przeciwbakteryjnej i cytostatycznej oraz opisy stosowanej metodologii wraz z dodatkowymi materiałami uzupełniającymi stanowią **Załącznik 2**.

a) Wprowadzenie do tematyki rozprawy habilitacyjnej

W 1964 roku Pressman i współpracownicy [1-2] opisali nową klasę antybiotyków, które indukują transport jonów metali alkalicznych przez błony mitochondriów. Aktywność biologiczna tych antybiotyków związana jest z ich naturalną zdolnością do kompleksowania kationów metali i przenoszenia ich z roztworów wodnych przez barierę lipidową błon biologicznych, dlatego też związki te nazwano *jonoforami* czyli nośnikami jonów [2-3]. Najprostszy system klasyfikacji jonoforów uwzględnia mechanizm transportu kationów (jonofory neutralne, jonofory karboksylowe, pseudo-jonofory) bądź budowę jonoforów. Według tego ostatniego kryterium jonofory podzielone zostały na: naturalne cykliczne (walinomycyna, enniatyny, naktyny) i naturalne niecykliczne (grupa nigerycyny) [4, 5] (**Rys. 1**). Jonofory można podzielić również na jonofory syntetyczne oraz naturalne. W grupie jonoforów naturalnych można wyróżnić jonofory typu przenośnikowego oraz pseudo-jonofory tworzące kanały. Do jonoforów przenośnikowych zalicza się cykliczne jonofory neutralne oraz niecykliczne polieterowe jonofory karboksylowe.

Obiektem badań opisanych w załączonych publikacjach **AH1-AH24** są trzy antybiotyki: monenzyna, salinomycyna i kwas lasalowy wybrane spośród najpowszechniej stosowanych niecyklicznych jonoforów karboksylowych zwanych również antybiotykami polieterowymi (**Rys. 2**).

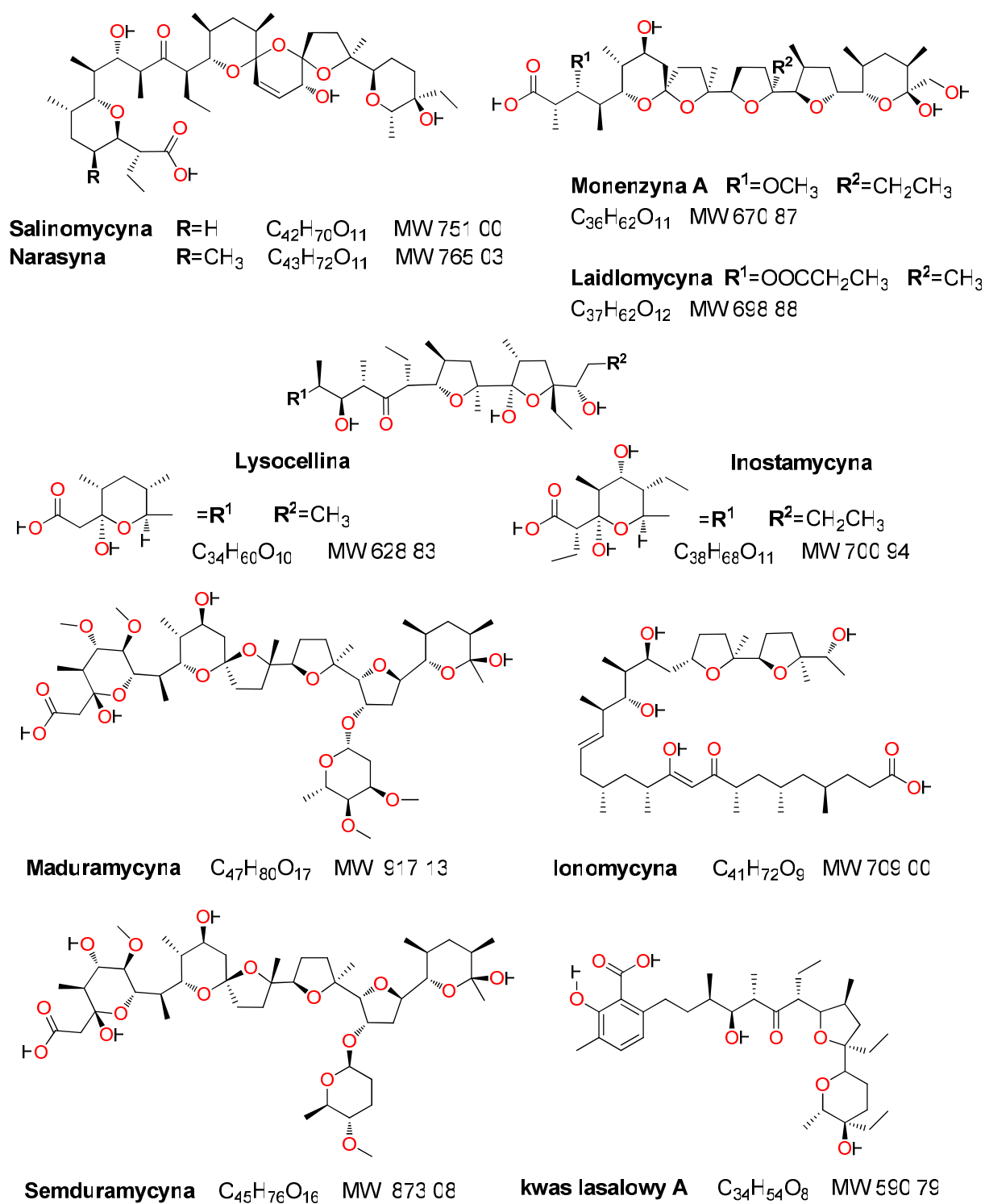
Antybiotyki polieterowe stanowią liczną grupę naturalnych, aktywnych biologicznie związków wytwarzanych przez promieniowce. Aktywność biologiczna tych związków jest ściśle związana z ich zdolnością do kompleksowania kationów metali i transportowania ich przez błony lipidowe komórek, co prowadzi do zaburzenia naturalnego stężenia kationów w ich wnętrzu. Wszystkie polieterowe jonofory karboksylowe zbudowane są z pierścieni tetrahydrofuranowych i tetrahydropiranyowych, czasami połączonych poprzez atom węgla spiro. Grupa karboksylowa jonoforów jest w warunkach fizjologicznych najczęściej zdeprotonowana, prowadząc do powstawania neutralnych kompleksów z kationami metali. Większość tych związków występuje w formie cyklicznej, w której wiązanie wodorowe typu „głowa do ogona” spina dwa końce cząsteczki. Na jednym z nich jest terminalna grupa karboksylowa, a na drugim jedna lub dwie grupy hydroksylowe. Cykliczna forma tych jonoforów charakterystyczna jest zarówno dla formy wolnego jonoforu, jak i dla jego kompleksów z kationami metali (**Rys. 3**) [6-13].



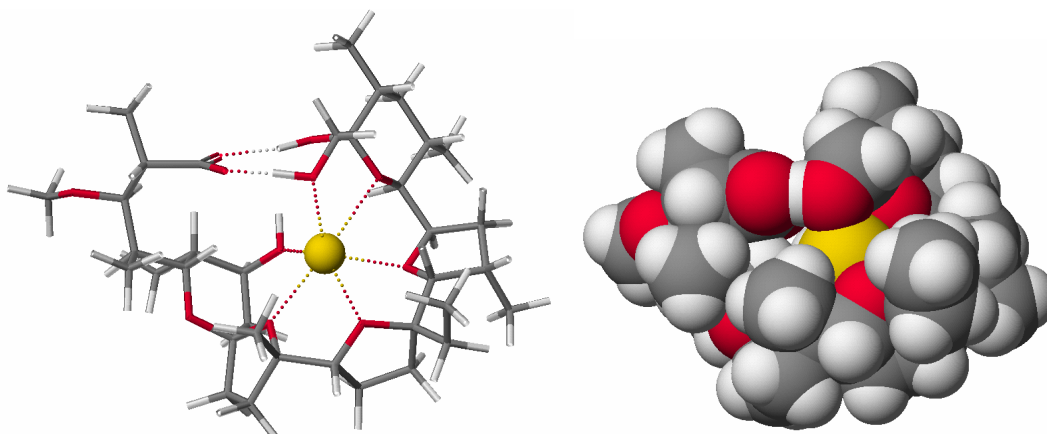
Rys. 1. Klasyfikacja jonoforów

Znanych jest ponad 120 antybiotyków polieterowych, a siedem spośród nich to powszechnie stosowane leki weterynaryjne. Do grupy tej należą: monenzyna (Coban, Rumensin, Coxidin), kwas lasalowy (Avatec, Bovatec), salinomycyna (Bio-cox, Sacox), narasyna (Monteban, Maxiban), maduramycyna (Cygro), laidlomycyna (Cattlyst) i semduramyna (Aviax) (**Rys. 2**). Znajdują one zastosowanie w przemysłowej hodowli bydła i drobiu, jako niehormonalne stymulatory wzrostu lub kokcydiostatyki [**14-18**].

Antybiotyki polieterowe są związkami wykazującymi niezwykle szerokie spektrum aktywności biologicznej. Wśród najważniejszych właściwości biologicznych wymienić należy: aktywność przeciwbakteryjną również w stosunku do lekoopornych szczepów gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*), aktywność przeciwpierwotniakową (wobec pierwotniaków z grupy *Coccidium* i zarodźców malarii), aktywność przeciwwirusową również wobec wirusa HIV, działanie przeciwzapalne oraz aktywność przeciwrzybiczną [**18**].



Rys. 2. Struktura wybranych antybiotyków polieterowych.



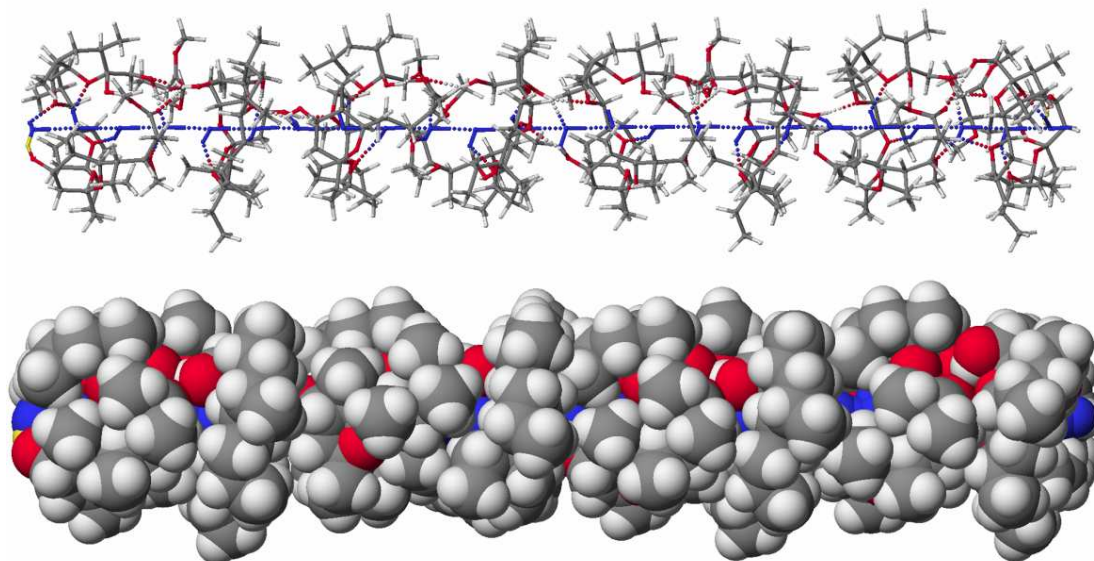
Rys. 3. Struktura kompleksu soli sodowej monensyny. Kompleksowany kation sodu zajmuje centralne miejsce w hydrofilowej wnęce utworzonego kompleksu. Zewnętrzna powierzchnia kompleksu jest hydrofobowa, co ułatwia transport kompleksu przez błonę lipidową komórek.

Ostatnio szczególnie intensywnie badana jest aktywność przeciwnowotworowa antybiotyków jonoforowych a zwłaszcza salinomycyny, gdyż wykazano jej niezwykle wysoką skuteczność wobec macierzystych komórek nowotworowych, nawet 100-krotnie większą od powszechnie stosowanych leków nowotworowych (takich jak paclitaxel czy cisplatyna). Salinomycyna jest również rozważana jako nowy potencjalny lek przeciwnowotworowy. Prowadzone są już wstępne badania kliniczne, które dowodzą skuteczności tego związku [19, AH16, AH21].

Moje zainteresowanie antybiotykami polieterowymi związane jest z rozpoczęciem wstępnych badań nad estrowymi pochodnymi monensyny [20-31]. Badania te po raz pierwszy pokazały, że modyfikacja chemiczna grupy karboksylowej monensyny prowadziła do zmiany właściwości kompleksujących monensyny. Monensyna jest typowym jonoforem kompleksującym wyłącznie jednowartościowe kationy metali, natomiast estry monensyny mogą kompleksować zarówno kationy metali jednowartościowych jak i kationy metali dwuwartościowych. Po raz pierwszy wykazano także, iż ester metylowy monensyny jest zdolny do tworzenia kanału protonowego (Rys. 4), wewnątrz którego możliwa jest fluktuacja protonu doskonale obrazowana przez kontinuum absorpcji obecne w widmach w podczerwieni [30]. Udowodniono również, że niektóre estry monensyny wykazują aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich, jak również wobec lekoopornych szpitalnych szczepów gronkowca *S. epidermidis* oraz *S. aureus* [31].

Wcześniej w literaturze chemicznej istniała niewielka liczba prac poświęconych modyfikacjom chemicznym antybiotyków jonoforowych, a zwłaszcza badaniom strukturalnym i spektroskopowym ich nowych pochodnych. Najczęściej modyfikowana była monensyna [32]. Niektóre jej pochodne wykazywały interesujące właściwości biologiczne, między innymi właściwości przeciwbakteryjne, przeciwpasożytnicze oraz antymalaryczne [32]. Dlatego też uważałem za celowe zsyntezowanie i przeprowadzenie szeroko zakrojonych badań zmierzających do określenia struktury oraz właściwości spektroskopowych i kompleksujących nowych pochodnych antybiotyków polieterowych i ich

kompleksów z kationami metali, jak również określenia ich działania przeciwbakteryjnego i cytostatycznego.



Rys. 4. Projektcja kanału protonowego zbudowanego ośmiu jednostek trój-hydratu estru metylowego monenzyny (MON1) [30].

Jako modelowe antybiotyki jonoforowe do badań, związanych z tematyką pracy habilitacyjnej, wybrałem zsyntezowane przeze mnie nowe pochodne monenzyny (estry, amidy, uretany, oraz ich kompleksy z kationami metali), nowe pochodne kwasu lasalowego i ich kompleksy (estry oraz sole z aminami), a także nowe pochodne salinomycyny (amidy). Należy podkreślić, że pochodne salinomycyny nie były wcześniej znane w literaturze chemicznej. Głównymi metodami badawczymi były metody spektroskopowe takie jak jedno- i dwuwymiarowa spektroskopia NMR, spektroskopia w podczerwieni, spektrometria masowa ESI MS. Ponadto opierając się na uzyskanych danych spektroskopowych modelowałem struktury badanych związków metodami kwantowo-mechanicznymi. Do badań strukturalnych pochodnych antybiotyków polieteryowych i ich kompleksów z kationami metali wykorzystałem także metody dyfraktometryczne. Postanowiłem także ustalić jaki wpływ wywiera modyfikacja chemiczna antybiotyków jonoforowych na ich aktywność biologiczną. Dlatego we współpracy z Dr Joanną Stefańską z Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z Prof. dr hab. Joanną Wietrzyk z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu określana była aktywność przeciwdrobnoustrojowa i przeciwnowotworowa wybranych pochodnych antybiotyków jonoforowych z grupy nowych związków zsyntezowanych przeze mnie. Krótkie streszczenie najważniejszych wyników opublikowanych w pracach **AH1-AH24** przedstawione jest poniżej.

b) Badania spektroskopowe i strukturalne drogą do wyjaśnienia elektrogenego transportu kationów przez monenzynę A

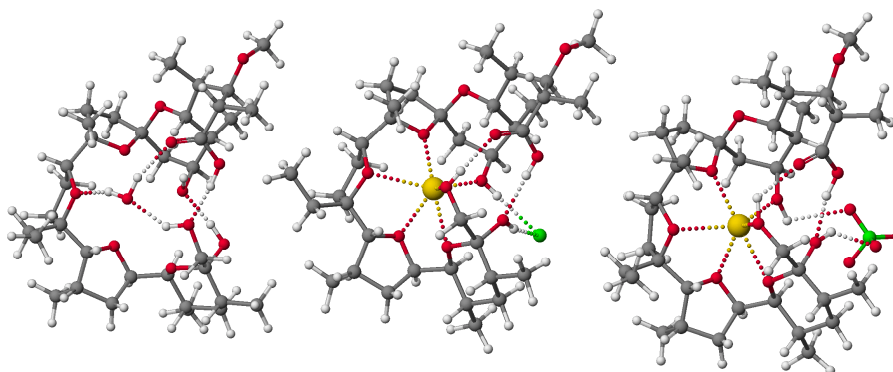
W powszechnie akceptowanym mechanizmie transportu kationów przez monenzynę podkreśla się jej zdolność do wymiany protonów i kationów w procesie elektroobojętym (*ang. electroneutral*) [7, 33-34]. Wcześniejsze badania wykazały, że anion monenzyny (Mon^-) tworzy stabilne kompleksy z kationami metali jednowartościowych ($\text{Mon}^- \text{M}^+$). Struktury kompleksów soli monenzyny z kilkoma kationami metali jednowartościowych, takich jak Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ and Ag^+ zostały wyznaczone metodą krystalografii rentgenowskiej oraz spektroskopii NMR wykazując, że koordynacja kationów zachodzi wewnątrz pseudo-cyklicznej struktury, która jest stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe typu „głowa do ogona” pomiędzy grupą karboksylanową i dwoma grupami hydroksylowymi (**Rys. 3**). W elektroneutralnym transporcie kationów, anion monenzynowy wiąże kation sodu lub proton tworząc odpowiednio obojętną sól ($\text{Mon}^- \text{M}^+$) lub obojętną cząsteczkę kwasu monenzynowego (MonH), i tylko te nienaładowane cząsteczki zawierające kation metalu lub proton mogą przenikać przez błonę komórkową.

Nakazato i współpracownicy zaproponowali alternatywny mechanizm transportu kationów przez monenzynę [35], polegający na tym, że kation Na^+ transportowany jest w postaci kompleksu utworzonego z kwasem monenzynowym (MonH). Ta propozycja znacznie różniła się od powszechnie przyjętego elektroobojętnego mechanizmu transportu kationów. Brak szczegółowych badań strukturalnych takich kompleksów skłonił innych naukowców do postawienia hipotezy głoszącej, że główny elektroneutralny transport kationów realizowany przez monenzynę współistnieje z transportem elektrogenym (*ang. electrogenic*) oraz że w transporcie elektrogenym kationy sodu transportowane są przez dimery monenzyny [34].

Aby wyjaśnić w jaki sposób realizowany jest transport elektrogeny niezbędne było określenie, w jak najbardziej szczegółowy sposób, struktury obdarzonych ładunkiem kompleksów kwasu monenzynowego [$\text{MonH} + \text{M}^+$].

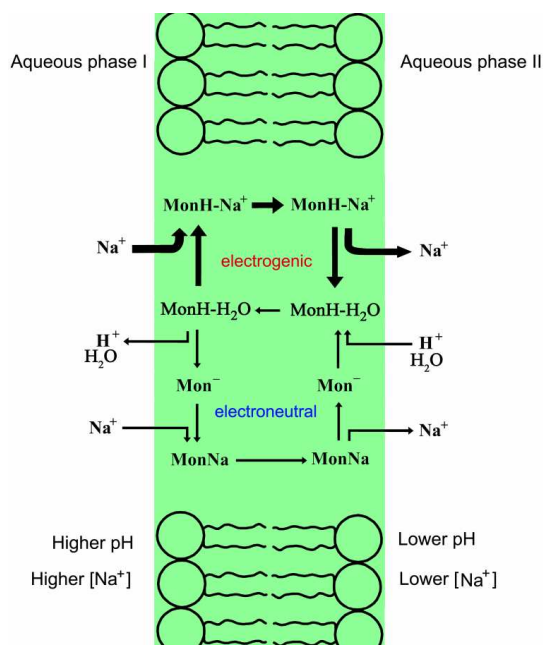
W omawianej publikacji **AH1** określiłem struktury nowych kompleksów kwasu monenzynowego z cząsteczką wody, z chlorkiem sodu i z nadchlorkiem sodu zarówno w kryształach jak i w roztworze CH_2Cl_2 przy użyciu dyfrakcji rentgenowskiej pojedynczych kryształów, spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR oraz FT-IR oraz metod obliczeniowych DFT.

Badania krystalograficzne kompleksów kwasu monenzynowego z H_2O , NaCl i NaClO_4 wykazały, że kwas monenzynowy tworzy pseudo-cykliczną strukturę, wewnątrz której cząsteczka H_2O jest utrzymywana poprzez tworzenie wiązań wodorowych, a kation sodowy (w kompleksach z NaCl i NaClO_4) koordynowany jest przez sześć atomów tlenu (**Rys. 5**). Po raz pierwszy określiłem wpływ przeciwjonów na strukturę kompleksów kwasu monenzynowego, polegający na tworzeniu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych z grupami hydroksylowymi kwasu monenzynowego.



Rys. 5. Struktury kompleksów kwasu monenzynowego z H_2O , NaCl i NaClO_4 [AH1].

Analiza danych spektroskopowych udowodniła, że pseudo-cykliczna struktura cząsteczki kwasu monenzynowego zachowana jest również w środowisku hydrofobowym takim jak roztwór dichlorometanu [AH1]. Jeżeli struktury cząsteczek kompleksów kwasu monenzynowego obdarzonych i nieobdarzonych ładunkiem są porównywalne, to ich migracja przez błony jest równie prawdopodobna. Badania te pozwoliły po raz pierwszy na zaproponowanie mechanizmu transportu kationów przez monenzynę pokazanego na **Rys. 6** i polegającego na współlistnieniu transportu elektrogennego i elektroneutralnego. Kwas monenzynowy i jego kompleksy okazały się być dobrymi związkami modelowymi do badań elektrogennego transportu kationów sodu przez błony biologiczne, a uzyskane wyniki niewątpliwie służą pogłębieniu stanu wiedzy na temat mechanizmu i działania biologicznego jonoforów.



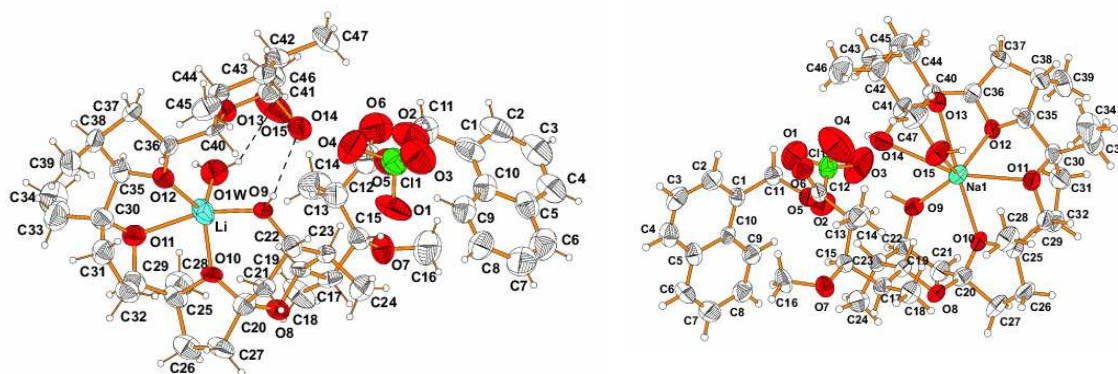
Rys. 6. Mechanizm transportu kationów sodu realizowany przez monenzynę. Część dolna reprezentuje dobrze poznany elektrobojętny mechanizm transportu, natomiast w górnej części zaprezentowano nowy elektrogenny mechanizm, który jest zgodny z ustaleniami strukturalnymi (badania krystalograficzne i spektroskopowe) [AH1].

c) Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne estrów monenzyny i estrów kwasu lasalowego oraz ich kompleksów z kationami metali

W kolejnych pracach **AH2-AH7** opisałem metodę syntezy estrowych pochodnych monenzyny i kwasu lasalowego. Badania tych związków metodą dyfraktometryczną oraz metodami spektroskopowymi pozwoliły na porównanie ich struktury w ciele stałym i w roztworze. Należy podkreślić, że wcześniejsze dane literaturowe dotyczyły pochodnych tych antybiotyków i ich kompleksów wyłącznie w roztworze. Jako O-podstawniki estrów wybrałem grupy 1- i 2-naftylometrylowe oraz 6-bromoheksylową, których obecność w związkach zwiększa na ogół tendencję do ich krystalizacji.

Monenzyna i kwas lasalowy są bardzo wrażliwe na środowisko kwaśne i ogrzewanie, dlatego też syntezowane przeze mnie ich pochodne estrowe otrzymywałem w łagodnych warunkach reakcji bezpośredniego alkilowania z użyciem odpowiednich halogenków alkilowych i DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undek-7-enu) jako katalizatora.

Ester 1-naftylometrylowy monenzyny nie wykazywał tendencji do krystalizacji, w przeciwieństwie do jego kompleksów z nadchloranem litu i nadchloranem sodu (**Rys. 7**), których struktura została określona zarówno spektroskopowo jak i dyfraktometrycznie [**AH2-AH4**]. Także struktura estrów 2-naftylometrylowego oraz 6-bromoheksylowego kwasu lasalowego otrzymanych w formie krystalicznej została ustalona metodą dyfraktometryczną. Natomiast badania strukturalne ich kompleksów z kationami metali prowadziłem w roztworach acetonitrylu, gdyż w przeciwieństwie do samych estrów, nie wykazywały one tendencji do krystalizacji [**AH5-AH7**].



Rys. 7. Struktura krystalograficzna kompleksów estru 1-naftylometrylowego monenzyny z hydratem chloranu(VII) litu (po lewej) [**AH3**] i z chloranem(VII) sodu (po prawej) [**AH4**].

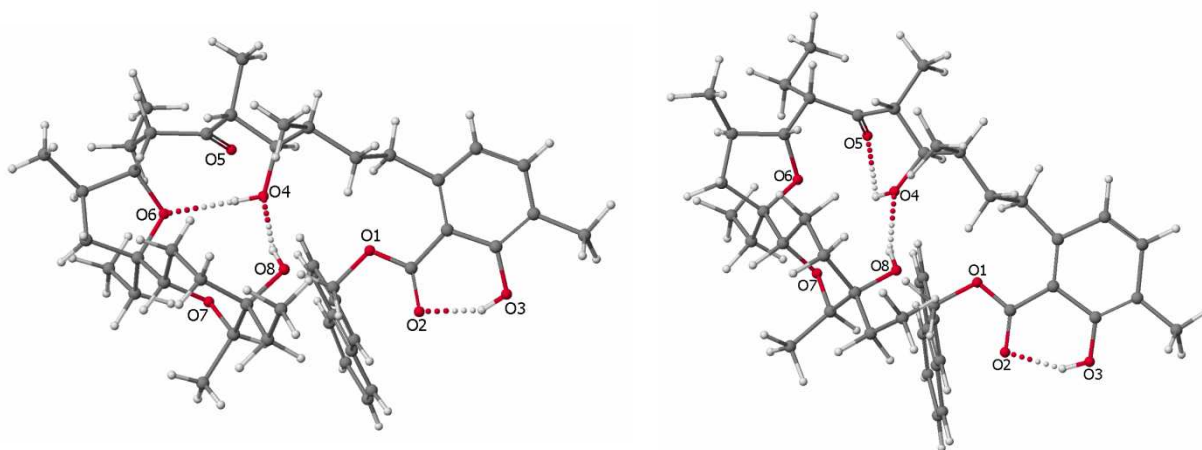
Stwierdziłem, że zgodnie z przewidywaniem, tworzeniu kompleksów pomiędzy estrowymi pochodnymi antybiotyków jonoforowych a kationami metali towarzyszą zmiany położenia charakterystycznych pasm absorpcji związanych z drganiami rozciągającymi $\nu(\text{O-H})$ i $\nu(\text{C=O})$ w widmach w podczerwieni, jak również przesunięcia sygnałów protonów i atomów węgla w widmach ^1H

NMR i ^{13}C NMR. Obie metody wykorzystałem do określenia tych atomów tlenu w cząsteczce jonoforu, które zaangażowane są w koordynowanie kationów metalu oraz do określenia zaangażowania poszczególnych grup OH w tworzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w zależności od rodzaju kompleksowanego kationu. Z kolei różnice między widmami FT-IR związków w fazie stałej i w roztworze pozwoliły na obserwację zmian w ich strukturze towarzyszących procesom solwatacji i rozpuszczania.

Wyniki pomiarów ESI-MS pochodnych estrowych kwasu lasalowego i monenzyny z kationami metali wskazują na tworzenie się kompleksów o stechiometrii 1:1. Z kolei pomiary wykonane metodą FT-IR dowiodły silnego zaangażowania atomu tlenu grupy ketonowej, w kompleksach estrów kwasu lasalowego, w koordynowanie kationów metali, a w szczególności kationu litu [AH6, AH7].

Analiza krystalograficzna kompleksów estru 1-naftylometylowego monenzyny z kationami Li^+ i Na^+ dowiodła, że grupa estrowa nie uczestniczy w koordynowaniu tych kationów w ciele stałym [AH3, AH4]. Natomiast badania FT-IR tych kompleksów pokazały, że w roztworze acetonitrylowym istnieje równowaga między dwoma strukturami, w których atom tlenu estrowej grupy $\text{C}=\text{O}$ uczestniczy bądź nie uczestniczy w koordynowaniu kationu metalu [AH2].

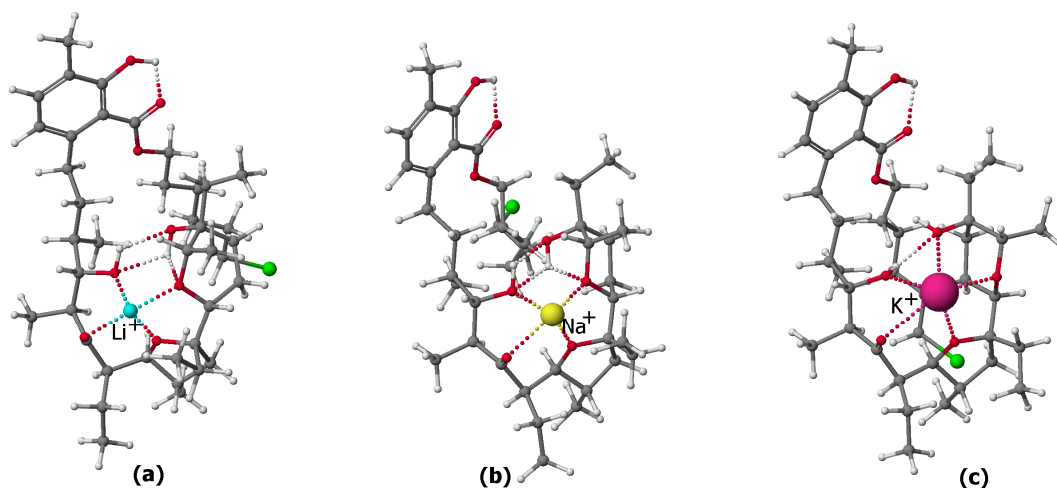
Kolejną różnicę dotyczącą struktury, tym razem estru 2-naftylometylenowego kwasu lasalowego w ciele stałym i w roztworze uzyskałem z analizy widm FT-IR. Wykazałem, iż układ wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, w których uczestniczą grupy OH i atomy tlenu, jest inny w ciele stałym i inny w roztworze (Rys. 8) [AH5].



Rys. 8. Struktury estru 2-naftylometylowego kwasu lasalowego w ciele stałym (po prawej) i w roztworze acetonitrylu (po lewej) modelowane metodą semiempiryczną PM5 na podstawie badań krystalograficznych i spektroskopowych FT-IR [AH5].

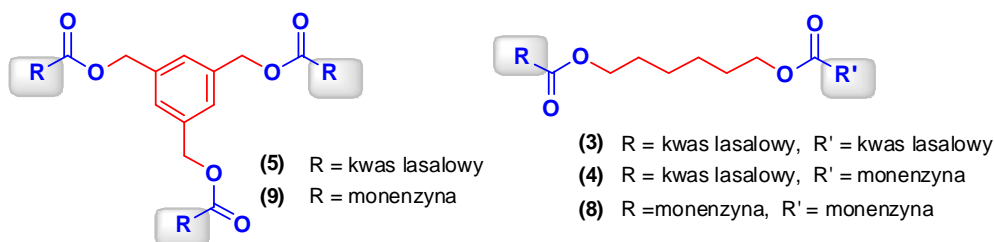
Analiza danych spektrometrycznych ESI MS stanowiła podstawę dla zaproponowania ogólnego schematu fragmentacji masowej kompleksów badanych estrów monenzyny i kwasu lasalowego z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ . Badania te pokazały również, że ester monenzyny preferuje kompleksowanie kationu Na^+ , zaś estry kwasu lasalowego wykazują większą tendencję do kompleksowania kationu Li^+ .

Struktury badanych estrów monenzyny i kwasu lasalowego oraz ich kompleksów z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ były wizualizowane przy wykorzystaniu semiempirycznej metody PM5 (**Rys. 9**), w oparciu o wcześniej uzyskane wyniki spektroskopowe i spektrometryczne. Pozwoliły one również na dokonanie analizy parametrów geometrycznych wiązań wodorowych występujących w rozważanych strukturach, a także na potwierdzenie preferencji kompleksowania poszczególnych kationów przez estrowe pochodne jonoforów. Obliczenia semiempiryczne PM5 wykazały, iż tworzenie kompleksu z Na^+ przez estry monenzyny oraz tworzenie kompleksu z Li^+ przez estry kwasu lasalowego jest najbardziej korzystne z energetycznego punktu widzenia.



Rys. 9. Struktury kompleksów estru 6-bromoheptylowego kwasu lasalowego z kationami metali obliczone metodą semiempiryczną PM5 [AH7].

Praca **AH8** omawia syntezę i właściwości przeciwdrobnoustrojowe wielcząsteczkowych estrów kwasu lasalowego i monenzyny (**Rys. 10**). Zaprojektowałem i otrzymałem związki, w których dwie cząsteczki jonoforów połączone są łącznikiem heksametylenowym poprzez ich grupy karboksylowe dając: dimer kwasu lasalowego (3) dimer monenzyny (8), i mieszany dimer kwasu lasalowego i monenzyny (4) oraz dwa związki, w których trzy cząsteczki jonoforów połączone zostały z fragmentem 1,3,5-trimetylenobenzenowym (związki 5 i 9, **Rys. 10**). Badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej tych złożonych cząsteczek pokazały, iż mimo swojej dużej masy, utrzymują one aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim, jednakże aktywność ta jest niższa od niemodyfikowanych antybiotyków. Spośród wyżej wymienionych pochodnych najlepszą aktywność wykazały związki 3 i 8.

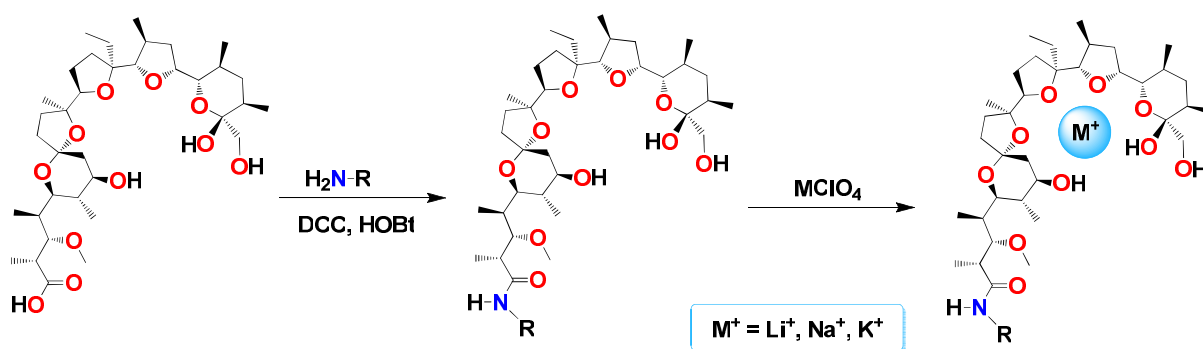


Rys. 10. Struktura wielcząsteczkowych pochodnych estrowych kwasu lasalowego i monenzyny [AH8].

d) Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne oraz ocena aktywności przeciwbakteryjnej amidów monenzyny i ich kompleksów z kationami metali

Brak doniesień literaturowych na temat struktury, właściwości kompleksujących oraz aktywności przeciwdrobnoustrojowej amidów monenzyny skłonił mnie do przeprowadzenia tego rodzaju badań. Dlatego jako kolejny obiekt badań wybrałem cztery nowe amidy monenzyny: amid *N*-fenylowy (M-AM1), amid *N*-allilowy (M-AM1), amid *N*-4-bezo-15-korona-5 (M-AM3) oraz *N*-3,6,9-trioxadecylowy (M-AM4), które otrzymałem w reakcji kwasu monenzynowego z odpowiednimi aminami przy użyciu DCC (*N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu) jako czynnika sprzęgającego i HOBT (hydroksybenzotriazolu) jako katalizatora reakcji amidowania (**Rys. 11**) [AH9-AH14].

Dane otrzymane metodą ESI MS wykazały, że amidy M-AM1, M-AM2 i M-AM3 tworzą kompleksy o stechiometrii 1:1 z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ , przy czym uprzywilejowane jest kompleksowanie kationu sodu. Dla wszystkich kompleksów amidów monenzyny zaproponowałem schemat opisujący kolejne etapy ich fragmentacji masowej [AH9-AH13].



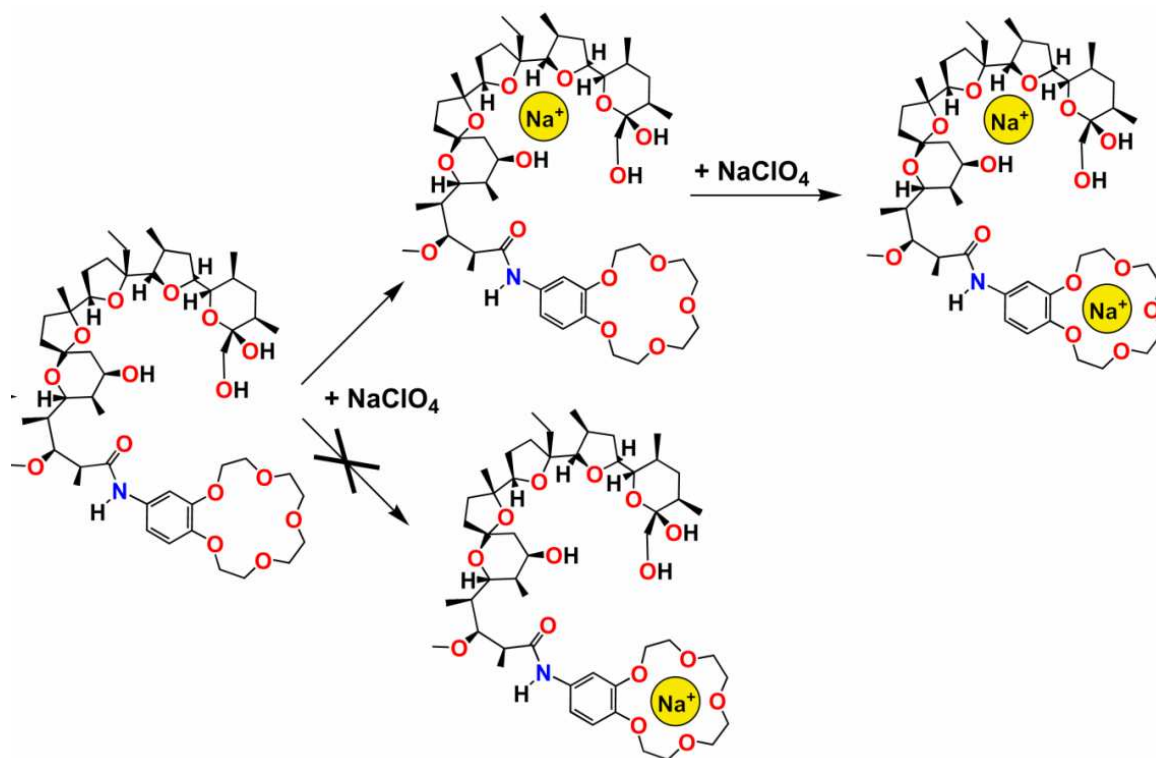
Rys. 11. Schemat syntezy amidów monenzyny i ich kompleksów z kationami jednowartościowymi [AH9-AH13].

Tworzeniu kompleksów amidów monenzyny z kationami litu, sodu i potasu towarzyszą zmiany konformacyjne cząsteczki, które doskonale można było analizować przy pomocy metod spektroskopowych (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{23}Na NMR, COSY, HETCOR, HMBC, NOESY). Porównując zmiany przesunięć chemicznych protonów grup OH i NH w widmach ^1H NMR, biorących udział w kompleksowaniu kationów, określiłem wpływ kationu na tworzenie i właściwości wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w strukturach tworzonych kompleksów. Zmiany położenia pasma amidowego I i amidowego II obserwowane na widmach FT-IR pozwoliły mi na określenie udziału atomu tlenu grupy amidowej w koordynacji kationów metali jednowartościowych. Ustaliłem, że w roztworze acetonitrylu istnieje dynamiczna równowaga pomiędzy strukturami, w których atom tlenu grupy amidowej bierze bądź nie bierze udziału w kompleksowaniu kationu. Równowaga ta w przypadku kompleksów amidów monenzyny z kationami Li^+ i Na^+ przesunięta jest na korzyść struktury, w której amidowa grupa C=O bierze udział w procesie kompleksowania [AH10, AH12, AH13].

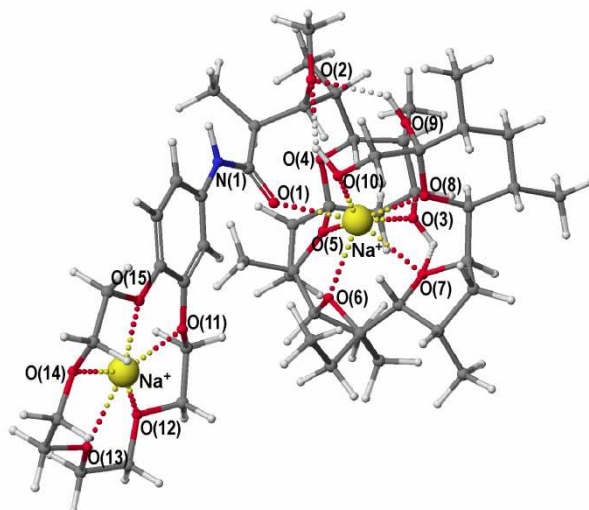
Pomiary ESI MS amidu monenzyny z podstawnikiem benzo-koronowym (M-AM3) pokazały, że może on tworzyć kompleksy z kationami sodu o stechiometrii 1:1 i 1:2. Struktura kompleksu o stechiometrii 1:2 była dość łatwa do przewidzenia, gdyż jeden z kationów Na^+ powinien być kompleksowany przez atomy tlenu części monenzynowej, a drugi kation Na^+ przez atomy tlenu części benzo-koronowej amidu. Jednak struktura kompleksu M-AM3: Na^+ o stechiometrii 1:1 nie była oczywista (**Rys. 12**) [AH11].

Szczegółowa analiza widm FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR a zwłaszcza ^{23}Na NMR kompleksów o stechiometrii 1:1 oraz 1:2 pozwoliła na stwierdzenie, iż w pierwszej kolejności w kompleksowanie kationu Na^+ zachodzi w części monenzynowej cząsteczki M-AM3 (**Rys. 12**) [AH11].

Za pomocą obliczeń semiempirycznych PM5 modelowałem struktury amidów monenzyny i ich kompleksów z kationami metali wykorzystując przy tym informacje uzyskane w badaniach spektroskopowych. Pozwoliło to na określenie odległości koordynacyjnych pomiędzy atomami tlenu, a kationami metali, wartości ciepła tworzenia różnych rodzajów kompleksów oraz wyznaczenie parametrów geometrycznych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych obecnych w tych strukturach (**Rys. 13**) [AH9-AH14].



Rys. 12. Tworzenie się kompleksów amidu M-AM3 z kationami sodu (na podstawie badań spektroskopowych, spektrometrycznych i obliczeń semi-empirycznych) [AH11].



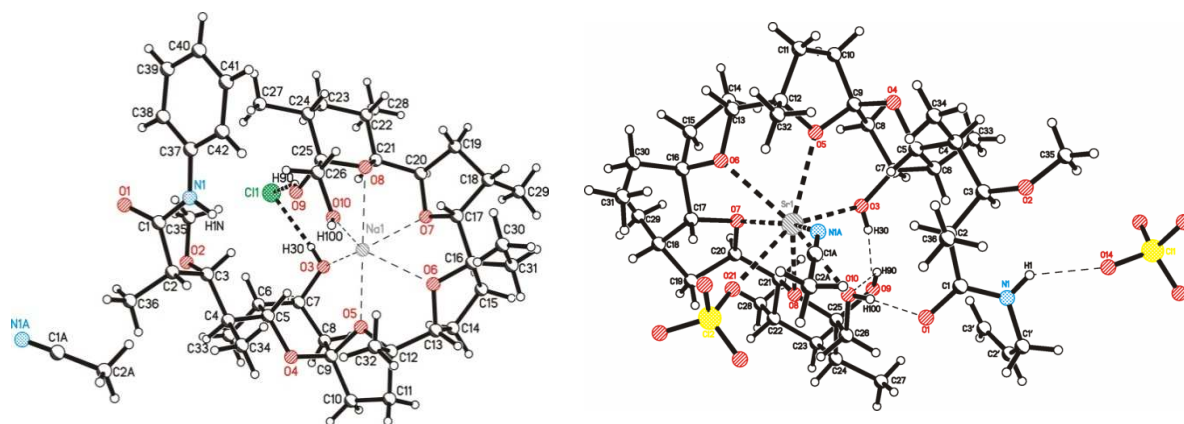
Rys. 13. Struktura kompleksu 1:2 amidu M-AM3 z kationem Na^+ , w którym grupa karbonylowa $\text{C}=\text{O}$ koordynuje kation Na^+ , obliczona metodą PM5 [AH11].

Liczne próby krystalizacji amidowych pochodnych monenzyny z różnymi solami metali jedno- i dwuwartościowych zakończyły się sukcesem tylko w dwóch przypadkach: kompleksu amidu *N*-fenyłowego monenzyny (M-AM1) z chlorkiem sodu [AH9] oraz kompleksu amidu *N*-allilowego z chloranem(VII) strontu [AH14].

Wyniki analizy krystalograficznej kompleksu M-AM1 z chlorkiem sodu wykazały, że kation Na^+ koordynowany jest przez cztery eterowe atomy tlenu, oraz dwa atomy tlenu grup hydroksylowych szkieletu monenzyny, natomiast atom tlenu amidowej grupy $\text{C}=\text{O}$ nie bierze udziału ani w koordynowaniu kationu Na^+ ani w tworzeniu wiązań wodorowych (Rys. 14) [AH9]. Tymczasem analiza widm FT-IR wykazała, że w roztworze acetonitrylowym atom tlenu amidowej grupy $\text{C}=\text{O}$ uczestniczy w koordynowaniu kationu Na^+ [AH12]. Dzięki tym badaniom wykazano różnice pomiędzy strukturami kompleksu obecnymi w kryształach i w roztworze.

Monenzyna jest typowym antybiotykiem jonoforowym zdolnym do kompleksowania wyłącznie kationów metali jednowartościowych. Badania krystalograficzne kompleksu amidu allilowego z chloranem(VII) strontu pokazały, iż pochodna amidowa tego antybiotyku może kompleksować również kationy metalu dwuwartościowego. Kation Sr^{2+} kompleksowany jest przez atomy tlenu hydrofilowej wnęki monenzyny i dodatkowo przez atom tlenu anionu chloranowego(VII) oraz atom azotu inkludowanej cząsteczki acetonitrylu (Rys. 14) [AH14]. Modyfikacja monenzyny przekształcająca grupę karboksylową w grupę amidową doprowadziła zatem do otrzymania pochodnej, która może kompleksować zarówno kationy metali jednowartościowych, jak i dwuwartościowych [AH10, AH14].

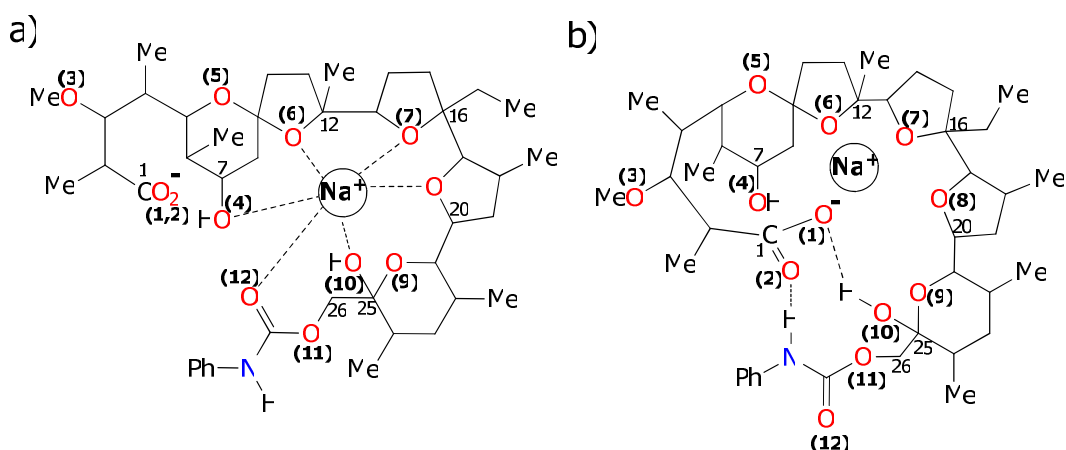
Najwyższą aktywność przeciwbakteryjną spośród czterech nowych amidów monenzyny wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym również szpitalnych i lekoopornych szczepów gronkowca złocistego (*S. aureus*) wykazywał amid *N*-fenyłowy [AH9-AH12].



Rys. 14. Struktury kompleksów amidów monenzyny obecne w ciele stałym: kompleks amidu *N*-fenyłowego monenzyny z chlorkiem sodu (po lewej) [AH9] i kompleksu amidu *N*-allilowego monenzyny z chloranem(VII) strontu (po prawej) [AH14].

e) Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne oraz ocena aktywności przeciwbakteryjnej uretanów monenzyny

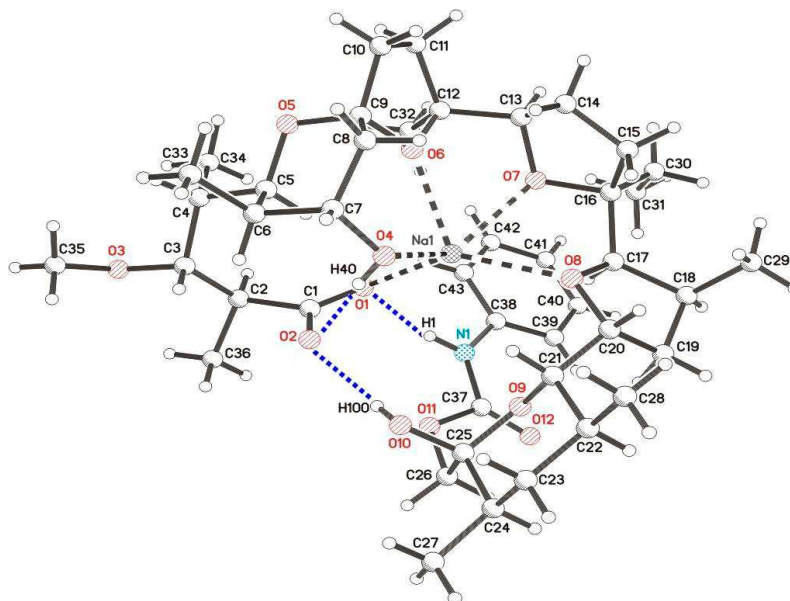
Do interesujących pochodnych monenzyny należą jej uretany. Kilka grup badawczych stwierdziło, że niektóre uretany monenzyny cechuje wyższa aktywność przeciwbakteryjna od niemodyfikowanej monenzyny, a także wykazują one aktywność przeciwpasożytniczą i przeciwmalaryczną [36-42]. Wysoką aktywność przeciwdrobnoustrojową uretanów monenzyny wiązano na ogół ze specyficzną budową tych pochodnych monenzyny.



Rys. 15. Dwie struktury uretanu fenyłowego monenzyny zaproponowane niezależnie przez: (a) Westleya [36, 37] i (b) Tanakę [40].

Do chwili opublikowania pracy **AH15** w literaturze chemicznej występowały dwie różne struktury uretanu *N*-fenyloвого monenzyny zaproponowane niezależnie przez Westleya (**Rys. 15a**) [36, 37] i Tanakę (**Rys. 15b**) [40].

Głównym zamierzeniem badań omówionych w pracy **AH15** było ustalenie przy zastosowaniu technik dyfraktometrycznych i spektroskopowych, która ze struktur uretanu *N*-fenyloвого monenzyny jest bardziej prawdopodobna. Uzyskane dane eksperymentalne jednoznacznie udowodniły, że zarówno w ciele stałym jak i w roztworze struktura uretanu *N*-fenyloвого jest odmienna od zaproponowanych wcześniej w literaturze chemicznej (**Rys. 15**).



Rys. 16. Struktura krystalograficzna uretanu fenylowego soli sodowej monenzyny [**AH15**].

Na podstawie wyników pomiarów dyfraktometrycznych stwierdziłem, że oddziaływanie pomiędzy eterowymi atomami tlenu a kationem sodu w soli sodowej uretanu *N*-fenyloвого monenzyny prowadzi do tworzenia się pseudo-cyklicznej struktury, która stabilizowana jest dodatkowo przez różne, dość silne wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe (**Rys. 16**).

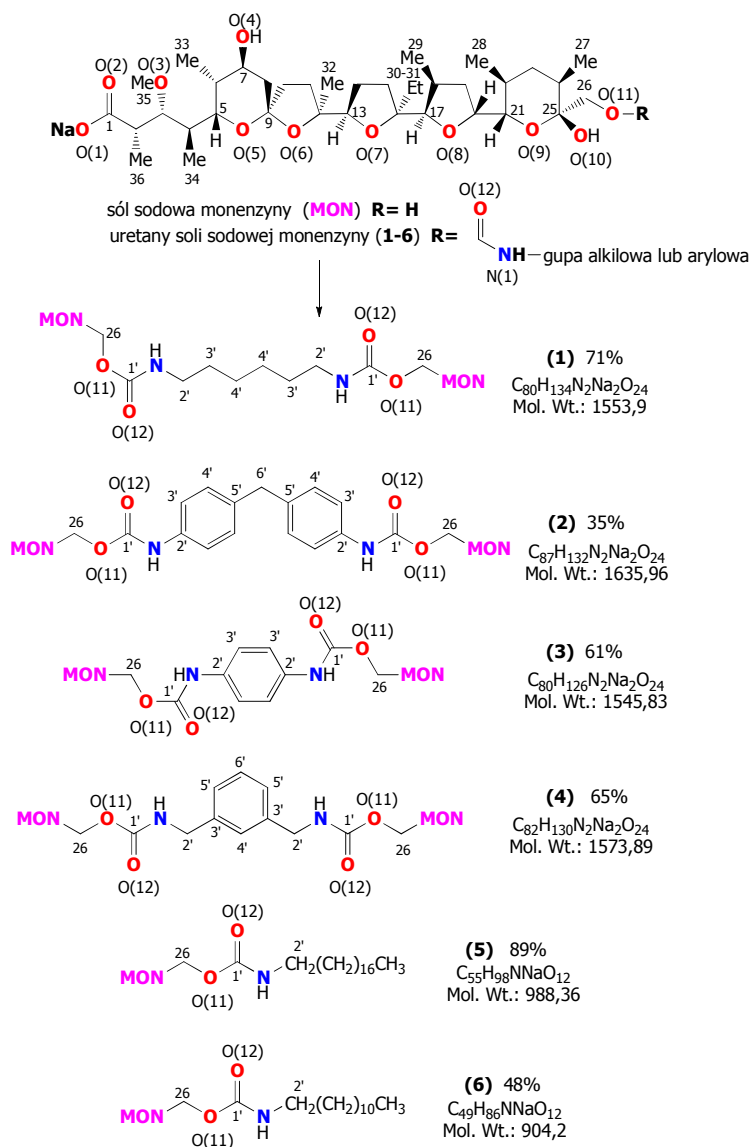
Ponadto udowodniłem, że atom tlenu grupy uretanowej nie jest zaangażowany w koordynację kationu sodu ani w strukturze obecnej w ciele stałym ani w roztworze, co było postulowane przez Westleya oraz że układ wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych różni się znacznie od zaproponowanego przez Tanakę.

Przy użyciu metody semiempirycznej PM5 porównałem struktury zaproponowane przez Westleya i Tanakę z obliczoną strukturą uretanu, która wynikała z badań strukturalnych. Obliczenia te pokazały jednoznacznie, że również z energetycznego punktu widzenia najbardziej uprzywilejowaną jest struktura, którą określiłem na podstawie badań krystalograficznych i spektroskopowych.

Badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej uretanu *N*-fenyloвого monenzyny potwierdziły jego wysoką aktywność przeciwbakteryjną oraz to, iż jest ona wyższa od aktywności niemodyfikowanej monenzyny. Dodatkowe testy przeprowadzone na szpitalnych lekoopornych

szczepach gronkowca złocistego (methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) oraz methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE)) pokazały, że również w tym przypadku uretan monenzyny był bardziej aktywny od związku wyjściowego [AH15].

W kolejnej pracy AH17 przedstawiłem metodę syntezy nowych, bardziej złożonych uretanów monenzyny. Cztery z nich to dimery, w których dwie cząsteczki monenzyny funkcjonalizowane ugrupowaniem uretanowym połączone są różnymi łącznikami zawierającymi grupy alkilowe lub aryłowe, pozostałe dwie pochodne to uretany monenzyny z długimi łańcuchami *N*-alkilowymi (Rys. 17).

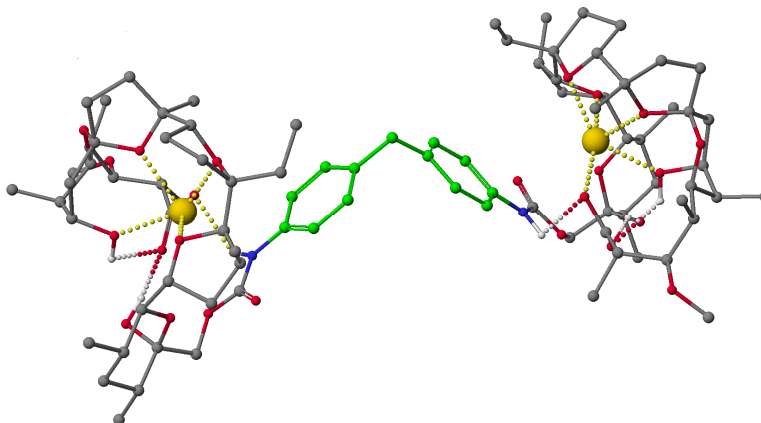


Rys. 17. Struktury zsyntezowanych uretanów monenzyny [AH17].

Pomiary spektroskopowe FT-IR i NMR tych związków pokazały, że rodzaj podstawnika uretanowego nie ma wpływu na strukturę szkieletu monenzynowego tych cząsteczek. Struktury cząsteczek uretanów monenzyny modelowałem semiempiryczną metodą PM5 wykorzystując dane

spektroskopowe. Przykładową strukturę obliczonej cząsteczki diuretanu monenzyny przedstawia **Rys. 18 [AH17]**.

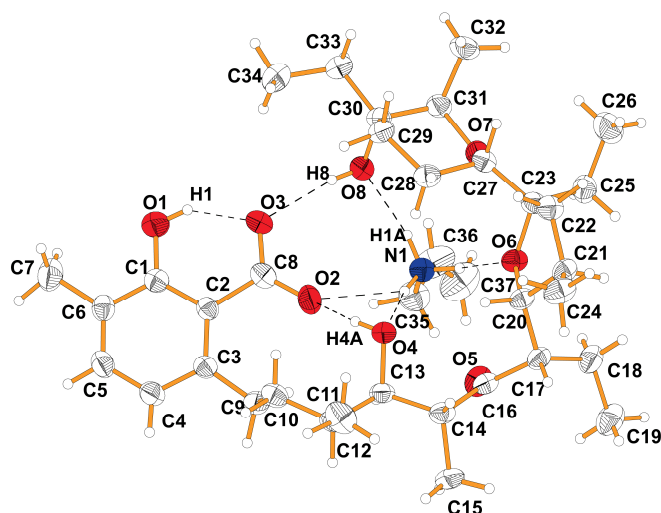
Badania aktywności przeciwbakteryjnej otrzymanych pochodnych jednoznacznie pokazały, że zależy ona głównie od rodzaju podstawnika w części uretanowej. Najciekawszym wydaje się być porównanie aktywności przeciwbakteryjnej dwóch pochodnych uretanowych monenzyny różniących się jedynie długością łańcucha *N*-alkilowego (**Rys. 17**). Otóż pochodna zawierająca 18 atomów węgla w łańcuchu *N*-alkilowym jest niemal nieaktywna w stosunku do różnego rodzaju bakterii, natomiast pochodną z 12 atomami węgla cechuje relatywnie dobra aktywność przeciwbakteryjna, nawet w stosunku do opornych szczepów *Staphylococcus aureus*. Ten przykład pokazuje jak ważne jest ustalenie korelacji pomiędzy strukturą i aktywnością biologiczną nowych pochodnych leków (*ang. structure activity relationship, SAR*), nawet jeżeli zmiany strukturalne są niewielkie.



Rys. 18. Struktura diuretanu soli sodowej monenzyny obliczona przy użyciu metody PM5. Atomy wodoru pominięto dla uzyskania większej przejrzystości rysunku [AH17].

f) Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne oraz ocena aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej soli kwasu lasalowego z aminami i zasadami azotowymi

Ważnym wynikiem prac **AH18-AH20** było określenie struktury kompleksów kwasu lasalowego z trzema aminami (alliloaminą, butyloaminą, aniliną) oraz z jedną zasadą azotową – tetrametyloguanidyną w ciele stałym oraz w roztworze, a także przetestowanie wpływu aminy na aktywność biologiczną kwasu lasalowego. Należy podkreślić, że po raz pierwszy wykazałem również aktywność przeciwnowotworową kwasu lasalowego i porównałem ją z aktywnością jego kompleksów z butyloaminą i aniliną [AH20]. Analizując uzyskane dane stwierdziłem, iż w kompleksach kwasu lasalowego z aminami w ciele stałym, cząsteczka tego kwasu jest zawsze zdeprotonowana i tworzy pseudo-cykliczną strukturę stabilizowaną przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Natomiast protonowana grupa aminowa NH_3^+ wiąże się poprzez słabe międzycząsteczkowe wiązania wodorowe z atomami tlenu we wnętrzu utworzonego anionu, jak pokazuje **Rys.19**.



Rys. 19. Struktura kompleksu kwasu lasalowego z alliloaminą [AH18].

Analiza wyników uzyskanych w pomiarach FT-IR roztworów chloroformowych wyżej wymienionych kompleksów pozwoliła dowiedzieć, iż struktura trzech z nich: z alliloaminą, butyloaminą i tetrametyloguanidyną nie różni się zasadniczo od tej obserwowanej w kryształach. W przypadku kompleksu anionu kwasu lasalowego z aniliną sytuacja w roztworze jest bardziej złożona. Pomiarzy FT-IR wyraźnie wskazują, że kompleks jest częściowo zdysocjowany pozostając w równowadze z wolną aminą i kwasem lasalowym [AH18-AH20].

Rezultaty przeprowadzonych badań pokazały, iż kwas lasalowy może pełnić rolę hydrofobowego nośnika – jonoforu dla amin alifatycznych i silnych zasad azotowych np. w transporcie amin przez błony lipidowe. Kwas lasalowy może być również wykorzystany jako potencjalny nośnik leków posiadających w swojej strukturze ugrupowanie aminowe.

Jedynie kompleks kwasu lasalowego z alliloaminą cechował się wyższą aktywnością przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich niż sam kwas lasalowy. Kompleks ten cechował się również zbliżoną aktywnością przeciw antybiotkowrażliwym i antybiotkoopornym szczepom gronkowca złocistego. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa pozostałych kompleksów była zbliżona lub niższa do aktywności kwasu lasalowego.

Z doniesień literaturowych wynikało, że salinomycyna, monenzyna i inostamycyna cechują się interesującymi aktywnościami przeciwnowotworowymi, które zostały omówione przeze mnie w pracy przeglądowej [AH16]. Natomiast aktywność przeciwnowotworowa kwasu lasalowego nie była wcześniej przedmiotem jakichkolwiek badań. We współpracy z Prof. dr hab. Joanną Wietrzyk z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN przeprowadzono testy aktywności przeciwnowotworowej kwasu lasalowego i jego kompleksów. Testy aktywności cytostatycznej wykazały, iż kwas lasalowy i jego kompleksy z aniliną i butyloaminą cechuje podobna, względnie wysoka aktywność wobec ludzkich komórek nowotworowych (nowotworu piersi, nowotworu okrężnicy oraz nowotworu płuc). Warty podkreślenia jest fakt, iż aktywność ta jest wyższa niż standardowego

leku przeciwnowotworowego cis-platyny **[AH20]**. Obiecujące wyniki dotyczące aktywności przeciwnowotworowej kwasu lasalowego sprawiają, że może stać się on potencjalnym kandydatem w dalszych poszukiwaniach nowych leków przeciwnowotworowych.

g) Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne oraz ocena aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej pochodnych salinomycyny

Walka z chorobami nowotworowymi jest jednym z największych wyzwań nie tylko dla współczesnej medycyny, ale również dla współczesnej chemii, gdyż to właśnie chemicy mogą dostarczyć nowych, bezpieczniejszych oraz skuteczniejszych leków stosowanych w chemoterapii. Odporność nowotworów na chemoterapię związana jest często z obecnością macierzystych komórek nowotworowych (*ang. cancer stem cells - CSC*), które są wysoce lekooporne. Po skończonej chemoterapii stanowią one formę przetrwalnikową nowotworu, z której po pewnym czasie, w tym samym lub w innym miejscu (przerzuty) rozwija się na nowo nowotwór. W roku 2009 Gupta i współpracownicy przetestowali działanie 16.000 związków chemicznych na macierzyste komórki nowotworowe i stwierdzili, że spośród tej wielkiej liczby związków działała selektywnie na komórki CSC nowotworu piersi tylko salinomycyna **[43]**. Co więcej jest ona 100-krotnie skuteczniejsza od powszechnie stosowanego leku przeciwnowotworowego - paclitaxelu (Taxolu). Publikacja Gupty spowodowała przyspieszenie badań nad aktywnością przeciwnowotworową salinomycyny. Pojawiały się kolejne przełomowe prace donoszące, iż wywołuje ona apoptozę, czyli programowaną śmierć komórki u lekoopornych komórek nowotworowych oraz że jest skuteczniejsza w zwalczaniu tych komórek od wielu stosowanych leków nowotworowych **[43-47]**. Bardzo rzadko w nauce mamy do czynienia z sytuacją, aby już po trzech latach od momentu odkrycia właściwości przeciwnowotworowych jakiegoś związku chemicznego przeprowadzono badania kliniczne. Najczęściej mija kilkanaście lat zanim lek jest testowany na ludziach. Unikatowe właściwości salinomycyny sprawiły, iż w wielu ośrodkach rozpoczęto szeroko zakrojone badania na zwierzętach, a Prof. Cord Naujokat zastosował również z powodzeniem salinomycynę w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową **[19, 48-49]**. Jego badania pokazały, że u pacjentek z rakiem piersi, również z przerzutami na głowę i szyję, leczonych poprzez podanie 200-300 µg/kg salinomycyny, dozowanej co drugi dzień przez trzy tygodnie, zaobserwowano nie tylko postępującą regresję nowotworu, ale również nieznaczne skutki uboczne terapii, mniejsze niż w przypadku stosowania konwencjonalnych chemoterapeutyków

W przeglądowej pracy **AH21** opisałem wyniki dotychczasowych badań nad aktywnością przeciwnowotworową salinomycyny.

Niezwykle obiecujące doniesienia na temat aktywności przeciwnowotworowej salinomycyny skłoniły mnie, do wykorzystania zdobytego już doświadczenia w szeroko rozumianej chemii jonoforów do badań, których celem będzie poszukiwanie nowych aktywnych pochodnych salinomycyny.

W pracach **AH21-AH24** opisałem wyniki badań dotyczących syntezy, struktury i właściwości biologicznych salinomycyny i jej nowych pochodnych. Ponieważ w literaturze chemicznej brakuje doniesień na temat modyfikacji salinomycyny prace te mają charakter pionierski.

Cykl badań rozpocząłem od opracowania metody taniego pozyskania salinomycyny, gdyż cena handlowa 50 mg tego związku to około 4500 zł (Sigma-Aldrich). Zatem 15 g tego związku kosztowałoby 1,35 mln zł. Uznałem, iż tanim źródłem salinomycyny mogą być dodatki paszowe, do których dodaje się nieoczyszczoną sól sodową salinomycyny. Opracowałem metodę ekstrakcji i oczyszczania soli sodowej salinomycyny z preparatu Sacox, stosowanego w weterynarii, który zawiera około 12 % tego związku. Koszt ekstrakcji około 50 g soli sodowej salinomycyny wyniósł około 1000 zł.

Osiem nowych amidów salinomycyny (związki 1-8, **Rys. 20**) otrzymałem w wyniku reakcji kwasu salinomycynowego z odpowiednimi aminami z wydajnością od 35 do 75 %, stosując metodę syntezy z użyciem DCC i HOBt [**AH23**]. Strukturę wszystkich amidów salinomycyny określiłem przy użyciu metod spektroskopowych, a trzy z nich, które udało otrzymać w formie krystalicznej, tj. amid *N*-allilowy (1), amid *N*-butylowy (2) oraz amid tryptaminowy (7) poddano analizie dyfraktometrycznej.

Wykazałem, że różne amidy salinomycyny mają bardzo podobną pseudo-cykliczną strukturę stabilizowaną przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe o zbliżonych parametrach (**Rys. 21**). Struktura amidów zachowana jest również w roztworze dichlorometanu, co wynikało z porównania widm FT-IR tych związków w ciele stałym i w roztworze [**AH22, AH23**].

Interesującym obiektem badań spektroskopowych i strukturalnych okazał się ester benzotriazolowy salinomycyny (związek 9), który udało się wydzielić jako produkt pośredni reakcji amidowania salinomycyny i który został poddany szczegółowym badaniom spektroskopowym (FT-IR, NMR), krystalograficznym oraz określono jego aktywność przeciwbakteryjną [**AH24**]. Wcześniejsze badania pokazywały, że estry hydroksybenzotriazolu, w zależności od polarności rozpuszczalnika lub stanu skupienia, mogą występować w postaci trzech form tautometrycznych przedstawionych na **Rys. 22** [**50, 51**].

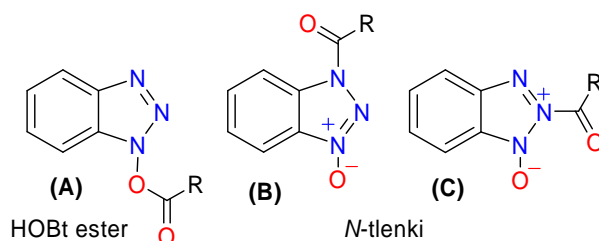
Wyniki badań krystalograficznych jednoznacznie udowodniły, iż ester salinomycyny i hydroksybenzotriazolu występuje wyłącznie w formie *O*-acylowej [**AH24**]. Porównanie widm FT-IR krystalicznego estru z widmami jego roztworów w dichlorometanie oraz acetonitrylu pokazało, że forma tautometryczna związku nie ulega zmianie po rozpuszczeniu. Obliczenia semiempiryczne wykazały też, że forma *O*-acylowa estru salinomycyny i hydroksybenzotriazolu jest energetycznie bardziej korzystna niż każdy z dwóch alternatywnych *N*-tlenkowo-*N*-acylowych izomerów [**AH24**].

Pomiary wykonane metodą spektroskopii masowej z jonizacją ESI pozwoliły na określenie właściwości kompleksujących pochodnych salinomycyny. Jest to ważne zagadnienie, gdyż właściwości biologiczne antybiotyków polieteryowych wynikają z ich zdolności do kompleksowania kationów metali i transportowania ich przez błony biologiczne komórek.

Tabela 1. Aktywność antyproliferacyjna salinomycyny (SAL) i jej wybranych pochodnych [AH22].

Związek	HL-60	HL-60vinc	LoVo	LoVoDX	BALB 3T3		
	IC ₅₀ (μM) (SI)	IC ₅₀ (μM) (SI)	IR	IC ₅₀ (μM) (SI)	IC ₅₀ (μM) (SI)	IR	IC ₅₀ (μM)
SAL	0.44±0.16 (63.81)	3.44±0.32 (8.16)	7.82	1.11±0.15 (25.30)	6.23±1.72 (4.51)	5.61	28.08±4.63
2	3.88±0.04 (2.12)	5.31±0.68 (1.55)	1.37	4.04±0.17 (2.03)	3.26±0.61 (2.56)	0.81	8.21±1.14
3	3.79±0.07 (1.86)	4.31±0.53 (1.64)	1.14	4.11±0.15 (1.72)	3.21±0.49 (2.21)	0.78	7.08±1.40
4	3.08±0.25 (8.27)	6.87±0.27 (3.71)	2.23	6.24±1.08 (4.08)	5.65±1.12 (4.51)	0.91	25.47±4.24
6	3.63±0.25 (2.00)	6.02±0.72 (1.21)	1.66	4.02±0.17 (1.81)	3.31±0.76 (2.19)	0.82	7.26±1.02
7	3.52±0.13 (2.84)	4.31±0.52 (2.31)	1.22	3.45±0.26 (2.90)	2.78±0.47 (3.59)	0.81	9.98±4.71
9	1.84±0.37 (17.33)	5.25±0.55 (6.08)	2.85	4.11±0.20 (7.76)	6.61±1.12 (4.83)	1.61	31.90±5.33
doxorubicyna	0.06±0.02 (31.83)	0.91±0.06 (2.09)	15.17	0.38±0.07 (5.03)	12.14±1.93 (0.15)	31.95	1.91±0.74
cisplatyna	1.12±0.13 (7.50)	5.98±0.40 (1.40)	—	2.40±0.37 (3.50)	4.18±1.20 (2.01)	—	8.40±1.40

Badania przeprowadzono na komórkach ludzkiej białaczki wrażliwej i odpornej na winkrystynę (HL-60 i HL-60vinc), ludzkiego nowotworu okrężnicy wrażliwego i opornego na doksorubicynę (LoVo i LoVoDX) oraz mysich fibroblastach Balb3T3. Wartość IR (*ang. Index of Resistance*) – indeksu oporności wskazuje ile razy linia lekoopornych komórek nowotworowych jest oporniejsza na działanie danego leku w stosunku do linii jego komórek rodzicielskich. Wartość IR (0-2) oznacza, że komórki są wrażliwe na testowany związek; IR w zakresie 2-10 oznacza średnią wrażliwość na lek, a IR powyżej 10 wskazuje na mocną lekooporność. Wartość SI (*ang. Selectivity Index*) – indeksu selektywności wyznaczono stosując wzór: $SI = IC_{50} \text{ normalnej linii komórkowej (BALB 3T3)} / IC_{50} \text{ dla linii komórek nowotworowych}$. Korzystne SI >1,0 oznacza, że lek wykazuje wyższą skuteczność antyproliferacyjną wobec komórek nowotworowych porównaniu z jego toksycznością wobec normalnych komórek.



Rys. 22. Możliwe formy tautomeryczne estrów hydroksybenzotriazolu [50, 51].

Modyfikacja grupy karboksylowej salinomycyny prowadzi do otrzymania jej pochodnych wykazujących zdolność kompleksowania zarówno kationów metali jednowartościowych jak i dwuwartościowych, podczas gdy niemodyfikowana salinomycyna może kompleksować tylko kationy metali jednowartościowych **[AH22]**.

Testy aktywności przeciwdrobnoustrojowej otrzymanych pochodnych salinomycyny udowodniły, że nowe pochodne wykazują zróżnicowaną aktywność przeciwbakteryjną. Związkami wykazującymi najsilniejsze działanie przeciwbakteryjne są: amid *N*-fenylowy i ester benzotriazolowy (MIC = 1-2 µg/ml). Związki te cechuje również wysoka aktywność wobec szpitalnych i lekoopornych szczepów gronkowca złocistego **[AH23, AH24]**.

Badania aktywności przeciwnowotworowej salinomycyny i jej pochodnych przyniosły wiele znaczących rezultatów **[AH22]**. Po pierwsze potwierdziły niezwykle wysoką aktywność salinomycyny wobec komórek nowotworowych, w tym również linii komórek opornych na chemoterapię (**Tabela 1**). Po drugie udowodniły, że modyfikacja salinomycyny może prowadzić do otrzymania pochodnych charakteryzujących się lepszym indeksem terapeutycznym i indeksem selektywności od standardowych leków przeciwnowotworowych. Po trzecie pokazały też, że niektóre pochodne salinomycyny są bardziej aktywne od salinomycyny wobec komórek opornego na doksorubicynę nowotworu okrężnicy.

Wszystkie wymienione wyżej wyniki pokazują jednoznacznie, że celowe jest kontynuowanie modyfikacji salinomycyny oraz dalszych badań strukturalnych, spektroskopowych i aktywności biologicznej nowych pochodnych salinomycyny oraz ich kompleksów z kationami metali. Powinno to doprowadzić do znalezienia korelacji pomiędzy strukturą pochodnych salinomycyny a ich aktywnością biologiczną i tym samym do otrzymania nowych leków do walki z chorobami nowotworowymi.

Badania nowych pochodnych salinomycyny zamierzam kontynuować realizując projekt pt. "Synteza, badania strukturalne, aktywność przeciwnowotworowa i przeciwdrobnoustrojowa nowych pochodnych salinomycyny" finansowany przez NCN (2011/03/D/ST5/05884).

h) podsumowanie i najważniejsze wyniki

W omówionym cyklu **24** publikacji:

- Opisano syntezę **57** nowych pochodnych: estrów, amidów, uretanów, kompleksów z kationami metali i aminami trzech wybranych antybiotyków jonoforowych, a mianowicie monenzyny, salinomycyny i kwasu lasalowego. Wszystkie te związki scharakteryzowano przy użyciu metod spektroskopowych i spektrometrycznych.
- Określono struktury **17** związków metodami dyfraktometrycznymi.
- Modelowano struktury **51** związków przy użyciu semiempirycznych metod obliczeniowych.
- Określono aktywność przeciwdrobnoustrojową **33** nowych związków.
- Określono aktywność cytostatyczną **12** nowych związków

Do najważniejszych rezultatów przeprowadzonych przeze mnie badań zaliczyć mogę:

- Otrzymanie nowych estrów monenzyny i kwasu lasalowego oraz ich kompleksów z kationami Li^+ , Na^+ , K^+ oraz określenie przy użyciu metod spektroskopowych, obliczeniowych i krystalograficznych struktury tych pochodnych.
- Wykazanie za pomocą spektroskopii NMR i FT-IR oraz modelowania metodą semiempiryczną PM5, że estry monenzyny i kwasu lasalowego oraz ich kompleksy z kationami metali jednowartościowych, niezależnie od rodzaju podstawnika w grupie estrowej, zachowują skłonność do tworzenia struktury pseudo-cyklicznej, która jest stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe.
- Otrzymanie oraz określenie przy użyciu metod spektroskopowych, obliczeniowych i krystalograficznych struktury nowych amidów monenzyny i ich kompleksów z kationami Li^+ , Na^+ , K^+ , a także wykazanie istnienia równowagi w roztworze pomiędzy dwoma strukturami, w których atom tlenu grupy amidowej uczestniczy bądź nie uczestniczy w koordynacji kationu metalu.
- Określenie przy pomocy metod dyfraktometrycznych, spektrometrycznych i obliczeniowych struktury kompleksu amidu *N*-allilowego monenzyny z kationem Sr^{2+} wykazując, że modyfikacja grupy karboksylowej monenzyny może prowadzić do takich jej pochodnych, które zdolne są do kompleksowania zarówno kationów jedno- jak i dwuwartościowych, podczas gdy niemodyfikowana monenzyna może tylko kompleksować kationy jednowartościowe.
- Określenie kolejności i sposobu kompleksowania kationów sodu przez amid benzo-koronowy monenzyny, który tworzy kompleksy o stechiometrii 1:1 i 1:2.
- Wykazanie działania przeciwbakteryjnego amidów monenzyny, nawet wobec lekoopornych szczepów gronkowca złocistego.
- Zaproponowanie dróg fragmentacji masowej kompleksów amidów i estrów monenzyny oraz estrów kwasu lasalowego.
- Ustalenie struktury uretanu *N*-fenyloвого monenzyny oraz jednoznaczne odrzucenie dwóch wcześniej proponowanych struktur tego związku, a także synteza nowych aktywnych przeciwbakteryjnie uretanowych pochodnych monenzyny.
- Na podstawie wyników badań spektroskopowych i strukturalnych wyjaśnienie, że transport kationów sodu realizowany przez monenzynę polegać może na drodze dwóch równorzędnych mechanizmów: elektrogennego i elektroneutralnego.
- Określenie przy pomocy metod dyfraktometrycznych i spektroskopowych struktur kompleksów kwasu lasalowego z aminami oraz zbadanie ich aktywności przeciwbakteryjnej a także wykazanie po raz pierwszy ich aktywności przeciwnowotworowej.
- Opracowanie efektywnej metody ekstrakcji salinomycyny z dodatku paszowego.

- Otrzymanie nowych pochodnych salinomycyny wykazujących aktywność przeciwbakteryjną oraz silną aktywność przeciwnowotworową oraz określenie ich struktury w ciele stałym i w roztworze.
- Wykazanie przy pomocy spektrometrii masowej ESI-MS, że nowe pochodne salinomycyny są zdolne do kompleksowania kationów metali jednowartościowych: Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ oraz kationów metali dwuwartościowych: Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , podczas gdy niemodyfikowana salinomycyna może kompleksować tylko kationy metali jednowartościowych.
- Pokazanie, że aktywność biologiczna modyfikowanych antybiotyków jonoforowych jest uzależniona od ich struktury, czyli od rodzaju wprowadzanej grupy funkcyjnej oraz próba ustalenia korelacji pomiędzy strukturą modyfikowanych antybiotyków jonoforowych a ich aktywnością biologiczną.
- Poszerzenie wiedzy na temat oddziaływań antybiotyków jonoforowych i ich pochodnych z kationami metali, sposobu kompleksowania kationów przez te pochodne, stabilizującej roli wiązań wodorowych przy ustalaniu konformacji oraz sposobu kompleksowania kationów przez poszczególne pochodne tych antybiotyków.
- Wykazanie, że salinomycyna i jej nowe pochodne cechują się lepszym indeksem terapeutycznym i indeksem selektywności od standardowych leków przeciwnowotworowych.

Literatura cytowana:

- [1] C., Moore, B. C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *15*, 562.
- [2] B.C. Pressman, *PNAS* **1965**, *3*, 1076.
- [3] B.C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger, J. H. Johnson, *Biochemistry*, **1967**, *58*, 1949.
- [4] C.J. Dutton, B.J. Banks, C.B. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165;
- [5] J.W. Westley, *Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores*, Marcel Dekker Inc.: New York, **1982**, *1*, 1-20.
- [6] J.W. Westley, *Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores*, Marcel Dekker Inc.: New York, **1983**, *2*, 51-86.
- [7] H.H. Mollenhauer, D.J. Morr , L.D. Rowe, *Biochim. Biophys. Acta.* **1990**, *1031*, 225.
- [8] B.C. Pressman, *Ann. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501.
- [9] F.G. Riddell, *Chirality* **2002**, *14*, 121.
- [11] B.C. Pressman, *Antibiotics and their complexes*, Marcel Dekker Inc.: New York, **1985**, pp 1-18;
- [12] M. Dobler, Natural Cation-binding Agents. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry: Molecular Recognition: Receptors for Cationic Guests: Vol. 1*; G.W. Gokel (Ed), Pergamon, New York, NY, USA, **2004**, pp 267-313.
- [13] Lindoy, L.F. *Coordin. Chem. Rev.*, **1996**, *148*, 349.
- [14] Pressman, B.C.; DeGuzman, N.T. *Ann. NY Acad. Sci.* **1975**, *264*: 373.
- [15] Chapman, H.D.; Jeffers, T.K.; Williams, R.B. *Poult. Sci.* **2010**, *89*, 1788.

- [16] M.N. Novilla, Ionophores. In *Reproductive and Developmental Toxicology*; R.C Gupta (Ed) Academic Press, **2011**, pp. 373-384.
- [17] M.N. Novilla, Ionophores. In *Veterinary Toxicology*; Gupta, R.C.(Ed) Academic Press, **2012**, pp. 1281-1299.
- [18] D.A. Kevin II, D.A.F. Meujo, M.T. Hamann, *Expert Opinion Drug Discov.* **2009**, *4*, 109.
- [19] C. Naujokat, D. Fuchs, G. Opelz, *Mol. Med. Rep.* **2010**, *3*, 555.
- [20] A. Huczyński, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *Biopolymers* **2006**, *81 (4)*, 282.
- [21] A. Huczyński, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *Biopolymers* **2006**, *82*, 491.
- [22] A. Huczyński, D. Michalak, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2006**, *797*, 99.
- [23] A. Huczyński, D. Michalak, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2007**, *828*, 130.
- [24] A. Huczyński, D. Łowicki, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2008**, *874*, 89.
- [25] A. Huczyński, P. Przybylski, B. Brzezinski, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8831
- [26] A. Huczyński, D. Łowicki, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.*, **2008**, *879*, 14.
- [27] A. Huczyński, P. Przybylski, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2006**, *788*, 176.
- [28] A. Huczyński, P. Przybylski, G. Schroeder, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2007**, *829*, 111.
- [29] A. Huczyński, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.*, **2008**, *886*, 9.
- [30]. A. Huczyński, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 15615.
- [31] A. Huczyński, J. Stefańska, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2585.
- [32] J. Stefańska, A. Huczyński, "Biologiczne właściwości monenzyny A", *Biul. Wydz. Farm., WUM*, **2008**, *2*.
- [33] N. Ben-Tal, D. Sitkoff, S. Bransburg-Zabary, E. Nachliel, M. Gutman, *Biochim. Biophys. Acta*, **2000**, *1466* 221.
- [34] M. Inabayashi, S. Miyauchi, N. Kamo, T. Jans, *Biochemistry*, **1995**, *34*, 3455.
- [35] K. Nakazato, Y. Hatano, *Biochim. Biophys. Acta*, **1991**, *1064*, 103.
- [36] J.W. Westley, *et al. J. Antibiot.*, **1981**, *34*, 1248.
- [37] J.W. Westley, C.M. Liu, R.H. Evans, *J. Antibiot.*, **1983**, *36*, 1195.
- [38] F. Rabaste, G. Jeminet, G. Dauphin, A.-M. Delort, *Biochim. Biophys. Acta*, **1993**, *1179*, 166.
- [39] M. Rochdi, *et al., J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 588.
- [40] R.Tanaka, A. Nagatsu, H. Mizukami, Y. Ogihara, J. Sakakibara, *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 711.
- [41] E.G. Schildknechta, D. Siegela, R.W. Richle, *Chemotherapy*, **1983**, *29*, 145.
- [42] C. M. Liu, J. Westley, Monensin urethane derivatives. United States Patent 4,263,427, **1981**.
- [43] P.B. Gupta, T.T. Onder, G. Jiang, K. Tao, C. Kuperwasser, R.A. Weinberg, E.S. Lander Cell, **2009**, *138*, 645.
- [44] D. Fuchs, A. Heinold, G. Opelz, V. Daniel, C. Naujokat, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2009**, *390*, 743.
- [45] D. Fuchs V. Daniel, M. Sadeghi, G. Oopelz, C. Naujokat, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2010**, *394*, 1098.
- [46] Y. Wang, *Med. Chem.*, **2011**, *7*, 106.
- [47] D. Lu, M.Y. Choi, J. Yu, J.E. Castro, T.J. Kipps, D.A. Carson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **2011**, *108*, 13253.
- [48] C.Naujokat, New mission for salinomycin in cancer. SciTopics.
http://www.scitopics.com/New_mission_for_salinomycin_in_cancer.html

- [49] R. Steinhart, K. H. Berghäuser, B. Steinhart, C. Martschoke, L. Hojer, and C. Naujokat, "Breast cancer metastasis regression by salinomycin," *Case Reports in Oncology, manuscript in preparation*, **2013**.
dzięki uprzejmości autorów
- [50] W. König, R. Geiger, *Chemische Berichte*, **1970**, *103*, 788.
- [51] K. Horiki, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *22*, 1987

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5. A. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA

- spis publikacji
- spis komunikatów zjazdowych
- analiza bibliometryczna (indeks- H, sumaryczny IF, liczba cytowań)
- nagrody i wyróżnienia za działalność naukową
- kierowanie projektami badawczymi

5. B. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA

- prowadzone zajęcia dydaktyczne
- opieka naukowa nad studentami i doktorantami
- udział w zespołach eksperckich i konkursowych
- recenzowanie publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych
- staże w zagranicznych ośrodkach akademickich
- udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism
- szkolenia i inne

5.A. Działalność naukowa

a) spis publikacji

Publikacje naukowe z listy JCR (*Journal Citation Reports*): 66 publikacji

przed doktoratem: 29 publikacji

- A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Monensin A methyl ester complexes with Li⁺, Na⁺, and K⁺ cations studied by ESI-MS, ¹H- and ¹³C-NMR, FTIR, as well as PM5 semiempirical method"
Biopolymers **2006**, *81* (4), 282-294
- A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski
"Complexes of monensin A methyl ester with Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ cations studied by electrospray ionization mass spectrometry and PM5 semiempirical method"
J. Mol. Struct. **2006**, *788*, 176-183
- A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl
"Spectroscopic, mass spectrometry and semiempirical investigation of new ester of Monensin A with ethylene glycol and its complexes with monovalent metal cations"
Biopolymers **2006**, *82*, 491-503
- A. Huczyński**, D. Michalak, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Monensin A benzyl ester and its complexes with monovalent metal cations studied by spectroscopic, mass spectrometry and semiempirical methods"
J. Mol. Struct. **2006**, *797*, 99-110
- P. Przybylski, G. Bejcar, **A. Huczyński**, G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl
"¹H and ¹³C NMR, FT-IR, UV-VIS, ESI MS, PM5 studies as well as emission properties of new Schiff base of gossypol with 5-methoxytryptamine and new hydrazone of gossypol with dansylhydrazine"
Biopolymers **2006**, *82*, 521-535

6. P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski
"The structures of Monensin A derivatives and its complexes with some monovalent cations studied by the AM1d, PM3 as well as PM5 semiempirical methods"
J. Mol. Struct. **2007**, *826*, 156-164
7. **A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl
"Spectroscopic and semiempirical studies of a proton channel formed by the methyl ester of Monensin A"
J. Phys. Chem. B **2006**, *110*, 15615-15623
8. **A. Huczyński**, D. Michalak, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl
"Spectroscopic, mass spectrometry and semiempirical investigation of a new Monensin A allyl ester and its complexes with Li⁺, Na⁺ and K⁺ cations"
J. Mol. Struct. **2007**, *828*, 130-141
9. **A. Huczyński**, P. Przybylski, G. Schroeder, B. Brzezinski
"Investigation of complex structures of a new 2-hydroxyethyl ester of Monensin A with Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ cations using electrospray ionization mass spectrometry and semiempirical PM5 methods"
J. Mol. Struct. **2007**, *829*, 111-119
10. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski
"Molecular structure of the 1:1 inclusion complex of Monensin A sodium salt with acetonitrile"
J. Mol. Struct. **2007**, *832*, 84-89.
11. P. Przybylski, **A. Huczyński**, M. Wichłacz, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski
"Spectroscopic, semiempirical and X-ray structural study of the 2:1 complex of a cyclic diamide of *o*-phthalic acid with water molecule"
J. Mol. Struct. **2007**, *840*, 22-28.
12. **A. Huczyński**, I. Binkowska, A. Jarczewski, B. Brzezinski
"Spectroscopic studies of the 1:1 complexes of 4-nitrophenyl-[bis(ethylsulfonyl)]-methane and phenyl[bis(ethylsulfonyl)]methane with 7-methyl-1,5,7- triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-ene and 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene"
J. Mol. Struct. **2007**, *841*, 133-136.
13. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski
"Molecular structure of the 1:1 inclusion complex of Monensin A lithium salt with acetonitrile"
J. Mol. Struct. **2007**, *871*, 92-97.
14. **A. Huczyński**, D. Łowicki, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Spectroscopic, mass spectrometry and semiempirical investigation of a new 2-methoxyethyl ester of Monensin A and its complexes with Li⁺, Na⁺ and K⁺ cations"
J. Mol. Struct. **2008**, *874*, 89-100.
15. **A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski,
"NMR, FT-IR, ESI-MS and semiempirical study of a new 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl ester of monensin A and its complexes with alkali metal cations"
Tetrahedron **2007**, *63*, 8831-8839.
16. **A. Huczyński**, T. Pospieszny, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Structural and spectroscopic studies of the 1:1 complex of lasalocid acid with 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene"
J. Mol. Struct., **2008**, *875*, 501-508.

17. P. Barczyński, A. Komasa, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, **A. Huczyński**, B. Brzezinski
"Molecular structure of 1,3-bis(carboxymethyl)imidazolium bromide and its betaine form in crystal"
J. Mol. Struct., **2008**, *876*, 170-176.
18. **A. Huczyński**, T. Pospieszny, R. Wawrzyn, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Structural and spectroscopic studies of new *o*-, *m*- and *p*-nitrobenzyl esters of lasalocid acid"
J. Mol. Struct., **2008**, *877*, 105-114.
19. **A. Huczyński**, D. Łowicki, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Spectroscopic, mass spectrometry and semiempirical investigations of new 2-(2-methoxyethoxy)ethyl ester of Monensin A and its complexes with monovalent cations"
J. Mol. Struct., **2008**, *879*, 14-24.
20. P. Przybylski, T. Pospieszny, **A. Huczyński**, B. Brzezinski,
"EI MS and ESI MS studies of the bisessquiterpene from cotton seeds - Gossypol and its Aza-derivatives"
J. Mass Spectrom., **2008**, *43*, 680-686.
21. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Cocrystals of Kemp's triacid. Part I. Molecular structure of 1:1 complex of 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene with Kemp's triacid"
J. Mol. Struct., **2008**, *888*, 84-91
22. **A. Huczyński**, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Structures of complexes of benzyl and allyl esters of monensin A with Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ cations studied by ESI-MS and PM5 methods"
J. Mol. Struct., **2008**, *886*, 9-16.
23. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Cocrystals of Kemp's triacid. Part II. Molecular structure of complex Kemp's triacid with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene"
J. Mol. Struct., **2008**, *899*, 64-71.
24. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Molecular structure of rubidium six-coordinated dihydrate complex with monensin A"
J. Mol. Struct., **2008**, *888*, 224-229.
25. **A. Huczyński**, R. Wawrzyn, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Structure of complexes of lasalocid *m*-nitrobenzyl ester with monovalent metal cations"
J. Mol. Struct., **2008**, *889*, 72-80
26. **A. Huczyński**, J. Stefańska, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Synthesis and antimicrobial properties of Monensin A esters"
Bioorg. Med. Chem. Lett., **2008**, *18*, 2585-2589.
27. **A. Huczyński**, I. Paluch, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Stefańska, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Spectroscopic studies, crystal structures and antimicrobial activities of a new lasalocid 1-naphthylmethyl ester"
J. Mol. Struct. **2008**, *891*, 481-490.
28. I. Binkowska, **A. Huczyński**, B. Brzezinski, A. Jarczewski,
"Study of the proton transfer reactions between 4-cyanophenyl[bis(ethylsulfonyl)]methane and 4-cyanophenyl[bis(benzylsulfonyl)]methane C- acids and TBD and MTBD N-bases"

J. Mol. Struct., **2008**, *892*, 188-194

29. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Cocrystals of Kemp's triacid. Part III: Structure of hydrogen-bonded complex of Kemp's triacid with 1,1,3,3-tetramethylguanidine studied by X-ray and FT-IR methods"
J. Mol. Struct., **2008**, *892*, 414-419.

Po doktoracie: 37 publikacji

30. **A. Huczyński**, A. Domańska, I. Paluch, J. Stefańska, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Synthesis of new semi-synthetic dipodands and tripodands from natural occurring polyether ionophores"
Tetrahedron Lett., **2008**, *49(39)*, 5572-5575.
31. P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski,
"The synthesis and the structure studies of a new Kemp's triacid oxaalkyl ester and its complexes with Li⁺, Na⁺ and K⁺ cations"
J. Mol. Struct., **2008**, *892*, 470-476.
32. **A. Huczyński**, I. Paluch, M. Ratajczak-Sitarz, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Structural and spectroscopic studies of a new 2-naphthylmethyl ester of lasalocid acid"
J. Mol. Struct., **2009**, *918*, 108-115
33. **A. Huczyński**, A. Domańska, D. Łowicki, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Structure of 1-naphthylmethyl ester of Monensin A complexes with monovalent metal cations"
J. Mol. Struct., **2009**, *920*, 414-423.
34. P. Przybylski, **A. Huczyński**, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols"
Current Organic Chemistry, **2009**, *13*, 124-148.
35. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"Crystals of the Kemp's triacid salts. Part IV: Supramolecular architecture in the crystal of tetra(melaminium)bis(5-carboxy-1,3,5-trimethylcyclo-hexane-1,3-dicarboxylate) pentahydrate"
J. Mol. Struct., **2009**, *922*, 77-82
36. D. Łowicki, **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Stefańska B. Brzezinski, F. Bartl,
"Structural and antimicrobial studies of a new *N*-phenylamide of Monensin A complex with sodium chloride"
J. Mol. Struct., **2009**, *923*, 53-57.
37. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Cyclic oxaalkyl diamide of *o*-phthalic acid as a new macrocyclic ligand for complexation of Li⁺ cation"
J. Mol. Struct., **2009**, *930*, 26-31.
38. P. Przybylski K. Pyta, J. Stefańska, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, **A. Huczyński**, B. Brzezinski,
"Synthesis, crystal structures and antibacterial activity studies of Aza-derivatives of phytoalexin from cotton plant gossypol"
Europ. J. Med. Chem., **2009**, *44*, 4393-4403.

39. **A. Huczyński**, J. Janczak, J. Rutkowski, D. Łowicki, A. Pietruczuk, J. Stefańska, B. Brzezinski, "Lasalocid acid as a lipophilic carrier ionophore for allylamine; Spectroscopic, crystallographic and microbiological investigation"
J. Mol. Struct., **2009**, 936, pp. 92-98.
40. D. Łowicki, **A. Huczyński**, A. Stefańska, B. Brzezinski
"Syntheses, structural and antimicrobial studies of a new *N*-allylamide of Monensin A and its complexes with monovalent metal cations"
Tetrahedron, **2009**, 65 (36), 7730-7740.
41. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"Molecular structure and spectroscopic study of *N,N*-dimethylisoindoline-2-carboxamide - a new unsymmetrical urea obtained in one-pot synthesis"
J. Mol. Struct., **2010**, 967, 65-71.
42. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Molecular structure of the 2:2 complex of cyclic oxaalkyl diamide of *o*-phthalic acid with sodium perchlorate"
J. Mol. Struct., **2010**, 967, 166-173
43. K. Pyta, P. Przybylski, **A. Huczyński**, A. Hoser, K. Woźniak, W. Schilf, B. Kamieński, E. Grech, B. Brzezinski, "X-ray, spectroscopic and computational studies of the tautomeric structure of a new hydrazone of 5-nitrosalicylaldehyde with indole-3-acetic hydrazide",
J. Mol. Struct., **2010**, 970, 147-154.
44. **A. Huczyński**, J. Janczak, J. Stefańska, J. Rutkowski, B. Brzezinski
X-ray, spectroscopic and antibacterial activity studies of the 1:1 complex of lasalocid acid with 1,1,3,3-tetramethylguanidine
J. Mol. Struct., **2010**, 977, 51-55.
45. D. Łowicki, **A. Huczyński**, J. Stefańska, B. Brzezinski,
"Structural characterisation and antibacterial activity against clinical isolates of *Staphylococcus* of *N*-phenylamide of monensin A and its 1:1 complexes with monovalent cations"
Europ. J. Med. Chem., **2010**, 45, 4050-4057.
46. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Crystals of the Kemp's triacid salts. Part V: Structure of hydrogen-bonded complex of Kemp's triacid with 7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene studied by X-ray and FT-IR methods",
J. Mol. Struct., **2010**, 982, 57-61
47. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"Crystal structure and FT-IR study of aqualithium 1-naphthylmethyl ester of Monensin A perchlorate"
J. Mol. Struct., **2011**, 985, 70-74
48. **A. Huczyński**, J. Rutkowski, B. Brzezinski
"Complexes of lasalocid 2-naphthylmethyl ester with monovalent metal cations studied by mass spectrometry, spectroscopic and semiempirical methods"
Struct. Chem., **2011**, 22, 627-634
49. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, J. Stefańska, A. Katrusiak, B. Brzezinski, F. Bartl,
"Reinvestigation of the structure of monensin A phenylurethane sodium salt based on X-ray crystallographic and spectroscopic studies and its activity against hospital strains of methicillin-resistant *S. epidermidis* and *S. aureus*"
J. Antibiot., **2011**, 64, 249-256.

50. D. Łowicki, **A. Huczyński**, J. Stefańska, B. Brzezinski,
"Spectroscopic, semiempirical and antimicrobial studies of a new amide of monensin A with 4-aminobenzo-15-crown-5 and its complexes with Na⁺ cation at 1:1 and 1:2 ratios"
Tetrahedron, **2011**, 67, 1468-1478.
51. D. Łowicki, **A. Huczyński**, B. Brzezinski, F. Bartl
"1H, 13C NMR, FT-IR, ESI MS and PM5 studies of a new 3,6,9-trioxadecylamide of monensin A and its complexes with Li⁺, Na⁺ and K⁺ cations"
J. Mol. Struct., **2011**, 990, 121-131.
52. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"Structural, spectroscopic and semiempirical characterisation of the calcium cation complexes with 14-membered macrocyclic ligand of cyclic oxaalkyl diamide of *o*-phthalic acid"
Inorg. Chim. Acta, **2011**, 370, 353-362
53. **A. Huczyński**, D. Łowicki, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"Structural investigation of a new complex of *N*-allylamide of Monensin A with strontium perchlorate using X-ray, FT-IR, ESI MS and semiempirical methods"
J. Mol. Struct., **2011**, 995, 20-28
54. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"Crystals of the Kemp's triacid salts. Part VI: Supramolecular architecture in the crystal of Kemp's triacid with tris(2-aminoethyl)amine"
J. Mol. Struct., **2011**, 996, 48-52.
55. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski,
"X-ray, spectroscopic and semiempirical investigation of the structure of lasalocid 6-bromohexyl ester and its complexes with alkali metal cations"
J. Mol. Struct., **2011**, 998, 206-215.
56. **A. Huczyński**, J. Janczak, M. Hoffmann, B. Brzezinski,
"X-ray crystallographic, FT-IR, and density functional theory studies of the salt formed between dipicrylamine and 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-1-ene"
J. Phys. Chem. A, **2011**, 115 (30), 8540-8549.
57. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"X-ray and FT-IR studies of structures of cyclic oxaalkyl diamide of *o*-phthalic acid and its complex with lead(II) perchlorate"
Polyhedron, **2011**, 30, 2870-2877.
58. **A. Huczynski**,
"Salinomycin – A New Cancer Drug Candidate"
Chem. Biol. Drug Des., **2012**, 79, 235-238.
59. **A. Huczyński**, J. Janczak, M. Antoszczak, J. Stefańska, B. Brzezinski,
"X-ray, FT-IR, NMR and PM5 structural studies and antibacterial activity of unexpectedly stable salinomycin-benzotriazole intermediate ester"
J. Mol. Struct., **2012**, 1022, 197-203.
60. **A. Huczyński**, J. Janczak, D. Łowicki, B. Brzezinski,
"Monensin A acid complexes as a model of electrogenic transport of sodium cation",
Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Biomembranes, **2012**, 1818, 2108-2119.
61. **A. Huczyński**, J. Janczak, J. Stefańska, M. Antoszczak, B. Brzezinski,
"Synthesis and antimicrobial activity of amide derivatives of polyether antibiotic—salinomycin

Bioorg. Med. Chem. Lett., **2012**, *22*, 4697-4702.

- 62. A. Huczyński**,
"Polyether ionophores - promising bioactive molecules for cancer therapy"
Bioorg. Med. Chem. Lett., **2012**, *22*, 7002-7010.
- 63. A. Huczyński**, J. Janczak, M. Antoszczak, J. Wietrzyk, E. Maj, B. Brzezinski,
"Antiproliferative activity of salinomycin and its derivatives"
Bioorg. Med. Chem. Lett., **2012**, *22*, 7146-7150.
- 64. A. Huczyński**, J. Rutkowski, J. Wietrzyk, J. Stefańska, E. Maj, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, F. Bartl,
"X-ray crystallographic, FT-IR and NMR studies as well as anticancer and antibacterial activity of the salt formed between ionophore antibiotic Lasalocid acid and amines"
J. Mol. Struct., **2013**, *1032*, 69-77.
- 65. A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski,
"Structure of 1:1 complex of 1-naphthylmethyl ester of monensin A with sodium perchlorate studied by X-ray, FT-IR and ab initio methods",
J. Mol. Struct., **2013**, DOI:10.1016/j.molstruc.2012.03.026
- 66. A. Huczyński**, J. Stefańska, M. Piśmienny, B. Brzezinski,
"Spectroscopic, semiempirical studies and antibacterial activity of new urethane derivatives of natural polyether antibiotic - Monensin A"
J. Mol. Struct., **2013**, *1034*, 198-206.

Publikacje naukowe spoza listy JCR: 6 publikacji

przed doktoratem: 5 publikacji

- 1.** E. Wyrzykiewicz, **A. Huczyński**, A. Gęsta, „The synthesis and spectra analysis of new fluorescent 2-[2'-(1')-naphtoxyalkyl]- and -1,2-di[2'-(1')-naphtoxyalkyl]-2-thiouracils
Annals of the Polish Chemical Society, **2004**, Vol. 3(1), 52.
- 2.** P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski, F. Bartl
„Spectroscopic, VPO and PM5 semiempirical studies of proton channel formed by methyl ester of Monensin A"
Lect. Comp. Comput. Sci. **2006**, *7B*, 1093-1097.
- 3. A. Huczyński**, B. Brzezinski,
"1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene"
Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis
Copyright © 2008 John Wiley & Sons, Ltd, DOI: 10.1002/047084289X.rn00786
Article Online Posting Date: March 14, 2008,
- 4. A. Huczyński**, B. Brzezinski,
„Zastosowanie spektroskopii w podczerwieni w badaniach oddziaływań międzycząsteczkowych” w pracy zbiorowej pod redakcją G. Schroedera pt.: **"Syntetyczne receptory molekularne. Strategie syntezy. Metody badawcze"**, BETAGRAF P.U.H., Poznań, **2007**, str. 281-322, **ISBN: 83-89936-18-6**.

5. P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski, G. Schroeder,
"Aktywność biologiczna zasad Schiffa i innych aza-pochodnych fenoli" w pracy zbiorowej pod redakcją G. Schroedera pt.: "*Materiały supramolekularne*", BETAGRAF P.U.H., Poznań, **2008**, str. 89-133, **ISBN: 978-83-89936-21-9**

po doktoracie: 1 publikacja

6. J. Stefańska, **A. Huczyński**,
"Biologiczne właściwości monenzyny A"
Biul. Wydz. Farm., WUM, 2008, 2.

b) spis komunikatów zjazdowych

przed doktoratem: 12 komunikatów

1. E. Wyrzykiewicz, **A. Huczyński**, A. Gęsta,
"Synteza i analiza spektralna nowych fluorescencyjnych 2-[2'-(1')-naftoksyalkilo]- i 1,2-di-[2'-(1')naftoksyalkilo]-2-tiouracyli
XLVII ZJAZD PTChem i SITPChem, Wrocław, 12-17 września 2004
2. **A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl
"Spectroscopic and semiempirical studies of proton channel formed by methyl ester of Monensin A"
VIIIth International Conference on Molecular Spectroscopy (From Molecules to Molecular Biological Systems and Molecular Materials: Role of Molecular Interactions and Recognitions) 13-18 IX 2005 Wrocław - Łądek Zdrój, Poland
3. P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, **A. Huczyński**
"NMR, FT-IR, ESI MS and PM5 studies of new derivatives of gossypol as well as their complexes with monovalent cations"
XXXIth International Scientific Research Seminar "Chemistry for Agriculture" (Science, Industry, Technology, Marketing) 6-9 XII 2005 Jeseník, Czech Republic
4. P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski, F. Bartl
"FT-IR, NMR, VPO and PM5 semiempirical studies of proton Chanel formed by methyl ester of Monensin A"
XXVIII European Congress on Molecular Spectroscopy 3-8 September, 2006, Istanbul, Turkey
5. P. Przybylski, B. Bejcar, **A. Huczyński**, G. Schroeder, B. Brzezinski,
"Spectroscopic, ESI MS and PM5 studies of new Schiff bases and hydrazones of gossypol as well as their complexes with monovalent cations"
XXVIII European Congress on Molecular Spectroscopy 3-8 September, 2006, Istanbul, Turkey
6. **A. Huczyński**, P. Przybylski, B. Brzezinski,
"Właściwości nowych estrów monenzyny A" komunikat
XLIX ZJAZD PTChem i SITPChem, Gdańsk, 18-22 września 2006
7. G. Bejcar, P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski,
"Właściwości nowych hydrazonów gossypolu"
XLIX ZJAZD PTChem i SITPChem, Gdańsk, 18-22 września 2006

8. **A. Huczyński**, T. Pospieszny, E. Wyrzykiewicz, B. Brzezinski
"Mass spectrometry of the derivatives of Monensin A – EI, ESI and FAB mass fragmentation of *p*-nitrobenzyl ester of Monensin A and its complexes with Li⁺, Na⁺ and K⁺ cations"
50 Zjazd PTChem i SITPChem, Toruń, 9-12 września 2007
9. **A. Huczyński**, P. Przybylski, D. Łowicki, B. Brzezinski
"Synteza i właściwości fizykochemiczne nowych estrów Monensyny A i ich kompleksów z kationami metali alkalicznych"
50 Zjazd PTChem i SITPChem, Toruń, 9-12 września 2007
10. T. Pospieszny, **A. Huczyński**, E. Wyrzykiewicz, B. Brzezinski
"Mass spectrometry of the derivatives of Lasalocid acid – EI, ESI and FAB mass fragmentation of *p*-nitrobenzyl ester of Lasalocid acid and its complexes with Li⁺, Na⁺ and K⁺ cations"
50 Zjazd PTChem i SITPChem, Toruń, 9-12 września 2007
11. T. Pospieszny, **A. Huczyński**, R. Wawrzyn, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski
"Synteza i analiza spektralna nowych estrów kwasu lasalowego"
50 Zjazd PTChem i SITPChem, Toruń, 9-12 września 2007
12. P. Przybylski, **A. Huczyński**, B. Brzezinski, R. Pankiewicz, B. Łęska, G. Schroeder,
"The unexpected properties of methyl ester of Monensin A concerned the formation of proton conducting channel studied by spectroscopic and semiempirical methods",
2nd International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials NanoSMat-2007, 9-11 July 2007, Alvor, Algarve, Portugal

po doktoracie: 15 komunikatów

13. **A. Huczyński**, D. Łowicki, P. Przybylski, B. Brzezinski, A. Domańska
"Monensin A oxalkyl and hydroxyoxalkyl esters and their complexes with monovalent cations studied by ESI MS, NMR, FT-IR as well as PM5 semiempirical methods"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, Structure and properties of organic molecules, 08 - 12 June 2008, Karpacz, Poland
14. **A. Huczyński**, I. Paluch, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Stefańska, B. Brzezinski, D. Łowicki,
"X-Ray, ¹H- and ¹³C-NMR, FT-IR, UV-VIS, ESI-MS and PM5 studies as well as emission properties of new esters of Lasalocid acid"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, Structure and properties of organic molecules, 08 - 12 June 2008, Karpacz, Poland
15. P. Przybylski, J. Kira, K. Pyta, **A. Huczyński**, G. Schroeder, B. Brzezinski, P. Barczyński,
"Complexation properties of aza-derivatives of gossypol toward silver (I) cations investigated by potentiometric, ESI MS, spectroscopic and semiempirical methods"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, Structure and properties of organic molecules, 08 - 12 June 2008, Karpacz, Poland
16. **A. Huczyński**, J. Janczak, J. Rutkowski, D. Łowicki, A. Pietruczuk, J. Stefańska, B. Brzezinski,
"Lasalocid acid as a lipophilic carrier ionophore for allylamine; Spectroscopic, crystallographic and microbiological investigation"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY- Weak molecular interactions, 02-06 of June 2009, Przesieka, Poland
17. D. Łowicki, **A. Huczyński**, J. Rutkowski, J. Stefańska, B. Brzezinski,

- "Structure and antimicrobial activity of new amides of Monensin A and their complexes with monovalent metal cations"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Weak molecular interactions, 02-06 of June 2009, Przesieka, Poland
18. **A. Huczyński**, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "Crystal and molecular structures of complexes of cyclic oxalkyl diamide of *o*-phthalic acid with metal cations"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Intermolecular interactions and molecular recognition, 08-15 of June 2010, Przesieka, Poland
19. D. Łowicki, **A. Huczyński**, J. Stefańska, B. Brzezinski, J. Rutkowski, "Structure and antimicrobial activity of a new monensin A amide with 4-aminobenzo-15-crown-5 and its 1:1 and 1:2 complexes with Na⁺ cations"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Intermolecular interactions and molecular recognition, 08-15 of June 2010, Przesieka, Poland
20. **A. Huczyński**, J. Rutkowski, J. Janczak, J. Stefańska, B. Brzezinski, D. Łowicki, "X-ray, spectroscopic and antibacterial activity studies of the 1:1 complex of lasalocid acid with 1,1,3,3-tetramethylguanidine"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Intermolecular interactions and molecular recognition, 08-15 of June 2010, Przesieka, Poland
21. A. Pietruczuk-Padzik, J. Stefańska, **A. Huczyński**, S. Tyski, "Aktywność Monenzyny A w stosunku do biofilmu *Staphylococcus aureus*"
XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, 12-15 września 2010, Gdańsk, Polska
22. **A. Huczyński**, J. Janczak, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "X-ray and FT-IR studies of hydrogen-bonded complexes of Kemp's triacid with several amines"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - The Lewis And Brønsted Acid-Base And Related Interactions, 06-10 of June 2011, Przesieka, Poland
23. **A. Huczyński**, J. Rutkowski, J. Janczak, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "Interactions between Lasalocid acid and amines"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - The Lewis And Brønsted Acid-Base And Related Interactions, 06-10 of June 2011, Przesieka, Poland
24. **A. Huczyński**, D. Łowicki, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "Structure of a new complex of N-allylamide of monensin A with strontium perchlorate"
CENTRAL EUROPEAN SCHOOL ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - The Lewis And Brønsted Acid-Base And Related Interactions, 06-10 of June 2011, Przesieka, Poland
25. **A. Huczyński**, J. Janczak, B. Brzezinski, "Monensin A acid complexes as a model of electrogenic transport of sodium cation", CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Self-Organization and Interactions Behind, 07-11 of May 2012, Przesieka, Poland
26. **A. Huczyński**, J. Rutkowski, J. Wietrzyk, J. Stefańska, E. Maj, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, "Hydrogen bond-mediated self-assembly structures of lasalocid acid complexes with amines", CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Self-Organization and Interactions Behind, 07-11 of May 2012, Przesieka, Poland
27. **A. Huczyński**, M. Antoszczak, J. Janczak, B. Brzezinski, "Hydrogen bond-assisted formation of the pseudo-cyclic structure of salinomycin derivatives" CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Self-Organization and Interactions Behind, 07-11 of May 2012, Przesieka, Poland

- 28. A. Huczyński**, M. Piśmienny, J. Stefańska, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski. "Molecular structure and antibacterial activity of Monensin A urethanes", CENTRAL EUROPEAN SCHOOL on PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY - Self-Organization and Interactions Behind, 07-11 of May 2012, Przesieka, Poland

c) analiza bibliometryczna (indeks-H, sumaryczny IF, liczba cytowań)

Czasopismo z listy JCR	Rok wydania publikacji	Liczba publikacji	IF w roku wydania	5-letni IF
<i>Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes</i>	2012	1	3,990	4,111
<i>Biopolymers</i>	2006	3	2,480	2,699
<i>Chemical Biology and Drug Design</i>	2012	1	2,282	2,477
<i>Journal of Antibiotics</i>	2011	1	1,651	1,574
<i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>	2009	1	3,269	3,509
	2010	1	3,193	
<i>Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters</i>	2008	1	2,531	2,539
	2012	3	2,554	
<i>Tetrahedron Letters</i>	2008	1	2,538	2,588
<i>Tetrahedron</i>	2007	1	2,869	3,060
	2009	1	3,219	
	2011	1	3,025	
<i>Structural Chemistry</i>	2011	1	1,846	1,392
<i>Journal of Molecular Structure</i>	2006	2	1,495	1,611
	2007	7	1,486	
	2008	14	1,594	
	2009	6	1,551	
	2010	5	1,599	
	2011	5	1,634	
	2012	1	1,634	
2013	3	1,634		
<i>Journal of Mass Spectrometry</i>	2008	1	2,940	3,301
<i>Polyhedron</i>	2011	1	2,057	2,118
<i>Inorganica Chimica Acta</i>	2011	1	1,846	1,976
<i>Journal of Physical Chemistry A</i>	2011	1	2,946	2,941
<i>Journal of Physical Chemistry B</i>	2006	1	4,115	4,061
<i>Current Organic Chemistry</i>	2009	1	2,879	3,468
Suma:		66	130,013	133,731

Liczba publikacji: 72

- z listy JCR: **66**
przed doktoratem: **29**
po doktoracie: **37**

- spoza listy JCR: **6**
przed doktoratem: **5**
po doktoracie: **1**

Liczba komunikatów zjazdowych: 28

przed doktoratem: **12**
po doktoracie: **16**

indeks H = 12 według bazy Web of Science; dane z 13-11-2012

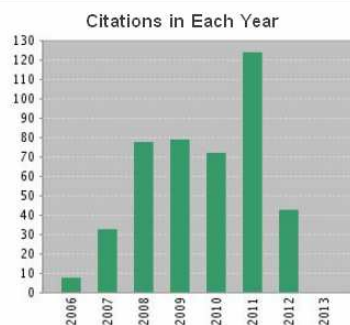
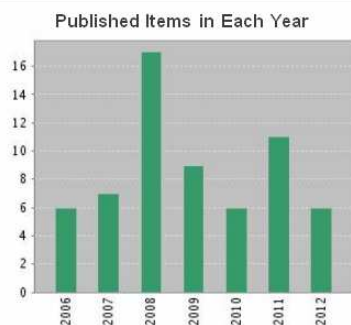
indeks H = 13 według bazy Scopus; dane z 13-11-2012

Całkowita liczba cytowań = 437 według bazy Web of Science; dane z 13-11-2012

Całkowita liczba cytowań = 477 według bazy Scopus; dane z 13-11-2012.

Citation Report Author=(Huczynski A*)
Timespan=2006-2012.

This report reflects citations to source items indexed within All Databases.



Results found: 62
Sum of the Times Cited [?]: 437
Sum of Times Cited without self-citations [?]: 164
Citing Articles[?]: 159
Citing Articles without self-citations [?]: 110
Average Citations per Item [?]: 7.05
h-index [?]: 12

Dane bibliograficzne z bazy Web of Science

Huczyński, Adam

[Find potential author matches](#)

Personal

Name	Huczyński, Adam
Other formats	Huczynski, Adam Huczynski, A. Huczynski, Adam
Author ID	12786082600
Affiliation	Adam Mickiewicz University of Poznan, Faculty of Chemistry, Poznan Poland

Research

Documents	66	View Author Evaluator Add to my list Set alert Set feed
References	1329	
Citations	477 total citations by 169 documents	View citation overview Set alert
h Index	13	View h-Graph The h Index considers Scopus articles published after 1995.
Co-authors	33	
Web search	238	
Subject area	Chemistry Biochemistry, Genetics and Molecular Biology Materials Science	

Dane bibliograficzne z bazy Scopus

d) nagrody i wyróżnienia za działalność naukową

- 2012** Stypendium fundacji DAAD (Niemiecka Centrala Wymiany Akademickiej) na pobyt naukowy w Niemczech
- 2012** nagroda zespołowa III stopnia przyznana przez Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza za osiągnięcia naukowe
- 2011** stypendium naukowe dla wybitnych młodych naukowców Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego na lata 2011-2013
- 2011** nagroda zespołowa III stopnia J.M. Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza za osiągnięcia naukowe
- 2010** nagroda zespołowa II stopnia J.M. Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza za osiągnięcia naukowe
- 2010** nagroda zespołowa II stopnia J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego *„za cykl prac dotyczących przeciwdrobnoustrojowej aktywności kompleksów nowych pochodnych amidów Monenzyny z kationami metali i kwasu lasalowego z aminami organicznymi”*
- 2009** nagroda zespołowa III stopnia J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego *„za współautorstwo cyklu prac dotyczących przeciwdrobnoustrojowej aktywności nowych pochodnych antybiotyków jonoforowych: Monenzyny A i kwasu lasalowego”*
- 2009** nagroda zespołowa III stopnia J.M. Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza za osiągnięcia w pracy naukowej
- 2009** Wyróżnienie do Nagrody im. Aleksandra Zamojskiego przyznane przez Polskie Towarzystwo Chemiczne w konkursie na najlepszą pracę doktorską
- 2009** nagroda Dziekana Wydziału Chemii UAM za najlepszą pracę doktorską
- 2008** Stypendium naukowe miasta Poznania 2008 - Stypendium dla młodych badaczy z poznańskiego środowiska naukowego: *„za badania na temat syntezy nowych pochodnych antybiotyków jonoforowych, ich struktury, właściwości fizykochemicznych oraz wykazania ich aktywności przeciwbakteryjnej”*
- 2008** Nagroda Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej - stypendium krajowe dla młodych uczonych
- 2007** Nagroda Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej - stypendium krajowe dla młodych uczonych
- 2004** Nagroda Dziekana Wydziału Chemii UAM „MAXIMA CUM LAUDE”

e) kierowanie projektami badawczymi

- **Grant „Iuventus Plus” finansowany przez MNiSW,**

Tytuł projektu: **Badania strukturalne i spektroskopowe drogą do wyjaśnienia działania antybakteryjnego antybiotyków jonoforowych i ich pochodnych**

Czas realizacji: 18 miesięcy,

Okres realizacji: 2012-2013,

Rola: kierownik projektu,

Nr grantu: 0179/IP3/2011/71

- **Grant finansowany przez NCN „SONATA 2”** – celem powołanie nowego zespołu naukowego, realizowanych przez osoby rozpoczynające karierę naukową posiadające stopień naukowy doktora;

Tytuł projektu: **Synteza, badania strukturalne, aktywność przeciwnowotworowa i przeciwdrobnoustrojowa nowych pochodnych salinomycyny**

Czas realizacji: 36 miesięcy,

Okres realizacji: 2012-2015,

Rola: kierownik projektu,

Nr grantu: 2011/03/D/ST5/05884

5.B. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

a) prowadzone zajęcia dydaktyczne

W latach 2008-2012 pensum dydaktyczne 210-225 godzin:

- zajęcia laboratoryjne z chemii organicznej dla studentów II roku chemii
- zajęcia proseminaryjne z biochemii z elementami biologii dla III roku chemii
- zajęcia proseminaryjne ze spektroskopii związków organicznych dla III roku chemii
- zajęcia proseminaryjne z chemii organicznej dla II roku chemii
- zajęcia laboratoryjne z chemii organicznej dla studentów biologii (kierownik ćwiczeń)

b) opieka naukowa nad studentami i doktorantami

- opieka nad studentami z Naukowego Koła Chemików – 2 osoby,
- opieka naukowo-dydaktyczna nad licencjatami – 8 osób,
- opieka naukowa nad prowadzonymi w Zakładzie Biochemii pracami magisterskimi – 10 osób,
- pomoc merytoryczna w przewodzie doktorskim dr Daniela Łowickiego,
- promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim mgr Jacka Rutkowskiego pt. "Badania spektroskopowe, strukturalne i aktywność przeciwdrobnoustrojowa nowych soli kwasu lasalowego z aminami"; (planowany termin obrony – czerwiec 2013).

c) udział w zespołach eksperckich i konkursowych

- członek Rady Ekspertów Branżowego Centrum Badań i Certyfikacji w Poznaniu
- członek kapituły nagrody *Primus Nominatus* przyznawanej przez Branżowe Centrum Badań i Certyfikacji w Poznaniu

d) recenzowanie publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych

Czasopismo	Liczba recenzji
<i>Chemical Biology & Drug Design</i>	4
<i>CrystEngComm</i>	6
<i>Journal of Molecular Structure</i>	12
<i>Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy</i>	2

<i>Chemical Communications</i>	1
<i>Molecules</i>	1
<i>ISRN Spectroscopy</i>	4
<i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>	3
<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	1
<i>Anti-Cancer Drugs</i>	1
Razem:	35 recenzji

e) staże w zagranicznych ośrodkach akademickich

- **dwumiesięczny staż naukowy** pod kierunkiem Prof. Dr. Franza Bartla w Institut für Medizinische Physik und Biophysik – Universitätsmedizin Berlin, Niemcy; finansowany przez Deutscher Akademischer Austauschdienst, DAAD (od 01-06-2012 do 31-07-2012)
- **2 krótkoterminowe staże naukowe** pod kierunkiem Prof. Dr. Franza Bartla w Institut für Medizinische Physik und Biophysik – Universitätsmedizin Berlin, Niemcy; od 08-08-2011 do 28-08-2011 finansowany ze środków statusowych oraz od 15-08-2012 do 05-09-2012 finansowany ze środków projektu badawczego 0179/IP3/2011/71

f) udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

- członek kolegium edytorskiego (*Editorial Board*) czasopisma **ISRN Spectroscopy**
- edytor specjalnego zeszytu pt. "Polyether Ionophorous Antibiotics: A Challenge of Improving their Properties and Application" w czasopiśmie **Journal of Biomedicine and Biotechnology** (IF₂₀₁₁=2.436)

g) szkolenia i inne

- **ukończenie 40-godzinnego szkolenia „PODSTAWY E-LEARNINGU”** w ramach programu „Unikatowy Absolwent = Możliwości” Projekt realizowany w Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki.
- **opracowanie sylabusu do przedmiotów „Biochemia z elementami biologii”** oraz „Spektroskopia związków organicznych.

Poznań, 23. 11. 2012

Adam Huczyński