

CENTRUM BADAŃ
MOLEKULARNYCH I MAKROMOLEKULARNYCH PAN
90-363 ŁÓDŹ, ul. Sienkiewicza 112

SPRAWOZDANIE
Z DZIAŁALNOŚCI NAUKOWO-BADAWCZEJ
w roku **2012**

Materiały
na posiedzenie Rady Naukowej CBMiM PAN
w dniu 25 lutego 2013

Styczeń 2013

SPIS TREŚCI

| | |
|--|------|
| Struktura CBMiM PAN..... | ii |
| Rada Naukowa CBMiM PAN (kadencja 2011-2014)..... | iv |
| Członkostwo pracowników naukowych CBMiM PAN w radach redakcyjnych czasopism naukowych w 2012 r..... | v |
| Udział pracowników naukowych CBMiM PAN w komitetach naukowych i organizacyjnych konferencji naukowych w 2012 roku..... | vi |
| Udział, członkostwo w naukowych organizacjach krajowych i międzynarodowych z wyboru lub powołania (w 2012 roku)..... | vii |
| Międzynarodowy Komitet Doradczy (International Advisory Board)..... | viii |
| DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA | |
| Wstęp..... | 1 |
| Finansowe podstawy działania CBMiM PAN..... | 1 |
| Uczestnictwo w programach Komisji Europejskiej..... | 1 |
| Działalność naukowa..... | 2 |
| Patenty..... | 3 |
| Rozwój kadry naukowej..... | 4 |
| Działalność dydaktyczna..... | 5 |
| Środowiskowe Laboratorium Fizykochemicznych Badań Związków Organicznych i Polimerów..... | 5 |
| Biblioteka..... | 5 |
| Nagrody i wyróżnienia..... | 6 |
| SPRAWOZDANIA Z DZIAŁALNOŚCI NAUKOWEJ | |
| Ważniejsze osiągnięcia działalności statutowej..... | 9 |
| Zakład Chemii Bioorganicznej..... | 11 |
| Zakład Chemii Heteroorganicznej..... | 16 |
| Zakład Chemii Polimerów..... | 20 |
| Zakład Fizyki Polimerów..... | 22 |
| Zakład Inżynierii Materiałów Polimerowych..... | 24 |
| Samodzielna Pracownia Badań Strukturalnych..... | 27 |
| Samodzielna Pracownia Modelowania Komputerowego..... | 29 |
| Samodzielna Pracownia Struktury Polimerów..... | 31 |
| REALIZACJA GRANTÓW | |
| Najważniejsze osiągnięcia ubiegłego roku w realizacji projektów badawczych..... | 33 |
| Granty MNiSW oraz NCN..... | 36 |
| Inne granty..... | 57 |
| SPRAWOZDANIE ZE WSPÓŁPRACY Z ZAGRANICĄ | |
| Wymiana osobowa..... | 67 |
| SPIS PUBLIKACJI, REFERATÓW I KOMUNIKATÓW | |
| Spis publikacji wydrukowanych w 2012 r..... | 69 |
| a. Monografie, syntezy, podręczniki..... | 69 |
| b. Artykuły przeglądowe..... | 70 |
| c. Artykuły naukowe..... | 71 |
| c. 1. Artykuły naukowe w czasopismach, które ukazały się dotychczas tylko w wersji elektronicznej..... | 76 |
| d. Referaty..... | 77 |
| d.1. Referaty –konferencje międzynarodowe..... | 77 |
| d.2. Referaty-konferencje krajowe..... | 79 |
| d.3. Wykłady i referaty wygłoszone za granicą – na zaproszenie instytucji naukowych – nie będące referatami czy wykładami w trakcie konferencji ani działalnością dydaktyczną..... | 80 |
| d.4. Wykłady na zaproszenie instytucji krajowych..... | 81 |
| e. Komunikaty..... | 82 |
| e.1. konferencje międzynarodowe..... | 82 |
| e.2. konferencje krajowe..... | 84 |
| f. Postery..... | 85 |
| f.1. konferencje międzynarodowe..... | 85 |
| f.2. konferencje krajowe..... | 90 |
| SPIS PUBLIKACJI PRZYJĘTYCH DO DRUKU W 2012 r..... | 93 |
| WYKAZ PLANOWANYCH NA 2013 R. ZADAŃ W RAMACH DZIAŁALNOŚCI STATUTOWEJ..... | 96 |
| Załącznik 1. Program Sesji Sprawozdawczej..... | 97 |

Struktura CBMiM PAN

Dyrektor

Zastępca Dyrektora d/s Naukowych
Zastępca Dyrektora d/s Technicznych i Ogólnych
Główna Księgowa

prof. dr hab. Stanisław Słomkowski

prof. dr hab. Marek Potrzebowski
mgr inż. Jerzy Tomczak
mgr Grażyna Jasińska

W skład CBMiM wchodzi następujące zakłady, pracownie i zespoły badawcze:

- Zakład Chemii Bioorganicznej (prof. dr hab. Barbara Nawrot):
 - Zespół Proleków;
 - Zespół Syntezy Oligonukleotydów i ich Analogów;
 - Zespół Badań Przesiewowych;
 - Zespół Terapeutycznych Oligonukleotydów;
 - Zespół Struktury i Fizykochemii Oligonukleotydów;
 - Zespół Medycyny Molekularnej;
 - Zespół Biomateriałów;
- Zakład Chemii Heteroorganicznej (prof. dr hab. Piotr Kielbasiński):
 - Zespół Stereochemii;
 - Zespół Syntezy Organicznych Materiałów Funkcjonalnych;
 - Zespół Katalizy i Biotransformacji;
 - Zespół Syntezy Związków Biologicznie Czynnych;
- Zakład Chemii Polimerów (prof. dr hab. Andrzej Duda):
 - Zespół Kontrolowanej Polimeryzacji Cyklicznych Estrów;
 - Zespół Syntezy Hybryd Organiczno–Nieorganicznych;
 - Zespół Polimerów Reaktywnych;
 - Zespół Analizy Związków Wielkocząsteczkowych;
- Zakład Fizyki Polimerów (prof. dr hab. Andrzej Gałęski):
 - Zespół Nanostruktury Powierzchni Materii Miękkiej;
 - Zespół Właściwości Mechanicznych Materiałów Polimerowych;
 - Zespół Lekkich i Wytrzymałych Materiałów Polimerowych;
- Zakład Inżynierii Materiałów Polimerowych (prof. dr hab. Stanisław Słomkowski):
 - Zespół Cienkich Warstw i Nanostruktur;
 - Zespół Koloidów;
 - Zespół Kompozytów Nieorganiczno-Organicznych;
 - Zespół Fizykochemii Materiałów Hybrydowych;
 - Zespół Polimerów Reaktywnych i Modyfikacji Chemicznej Polimerów;
- Samodzielna Pracownia Badań Strukturalnych (prof. dr hab. Marek Potrzebowski);
- Samodzielna Pracownia Modelowania Komputerowego (prof. dr hab. Marek Cypryk);
- Samodzielna Pracownia Struktury Polimerów (prof. dr hab. Ewa Piórkowska-Gałęska);
- Pracownia Mikroanalizy (prof. dr hab. Tadeusz Biela);
- Środowiskowe Laboratorium Fizykochemicznych Badań Związków Organicznych i Polimerów (prof. dr hab. Marek Potrzebowski).

Uwaga: Występujące w tekście sprawozdania skróty ZChB, ZChH, ZChP, ZFP, ZIMP, SPBS, SPMK, SPSP, PM, LŚ odpowiadają kolejnym Zakładom i Pracowniom.

Materiały dotyczące działalności CBMiM PAN powstały na podstawie informacji uzyskanych od Kierowników Zakładów i Pracowni.

Rada Naukowa CBMiM PAN

Skład Rady Naukowej (kadencja 2011-2014)

| | |
|---|---|
| Prof. dr hab. Piotr Bałczewski | CBMiM PAN |
| Dr hab. Zbigniew Bartczak | CBMiM PAN |
| Dr hab. Tadeusz Biela | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Stanisław Bielecki | Politechnika Łódzka |
| Prof. dr hab. Andrzej Błędzki | Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie |
| Prof. dr hab. Marek Chmielewski, czł. koresp. PAN | Polska Akademia Nauk |
| Prof. dr hab. Julian Chojnowski | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Czesław Cierniewski, czł. koresp. PAN | Uniwersytet Medyczny |
| Dr Marcin Cieślak | CBMiM PAN |
| Dr hab. Marek Cypryk | CBMiM PAN |
| Dr Rafał Dolot – Sekretarz Rady | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Józef Drabowicz | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Andrzej Duda | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Andrzej Dworak | Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, Zabrze |
| Prof. dr hab. Zbigniew Florjańczyk | Politechnika Warszawska |
| Prof. dr hab. Henryk Galina | Politechnika Rzeszowska |
| Prof. dr hab. Andrzej Gałęski | CBMiM PAN |
| Mgr Bartosz Głębocki | CBMiM PAN |
| Dr hab. Piotr Guga | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Piotr Kiełbasiński | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Maria Koziolkiewicz | Politechnika Łódzka |
| Prof. dr hab. Henryk Kozłowski – Przewodniczący Rady | Uniwersytet Wrocławski |
| Prof. dr hab. Przemysław Kubisa | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Bogdan Marciniak, czł. koresp. PAN | Uniwersytet im. A. Mickiewicza, Poznań |
| Prof. dr hab. Wojciech Markiewicz | Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań |
| Prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza, czł. rzecz. PAN | Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa |
| Prof. dr Jan Michalski, czł. rzecz. PAN | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Marian Mikołajczyk, czł. rzecz. PAN | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Grzegorz Mlostóń | Uniwersytet Łódzki |
| Prof. dr hab. Barbara Nawrot | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Maria Nowakowska | Uniwersytet Jagielloński |
| Prof. dr hab. Piotr Paneth | Politechnika Łódzka |
| Prof. dr hab. Stanisław Penczek, czł. koresp. PAN | CBMiM PAN |
| Dr Łukasz Pęczek | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Ewa Piórkowska-Gałęska | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Marek Potrzebowski | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Stanisław Słomkowski | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Włodzimierz Stańczyk | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Wojciech J. Stec, czł. rzecz. PAN | CBMiM PAN |
| Prof. dr hab. Jacek Ulański | Politechnika Łódzka |
| Dr Krystyna Wijas | CBMiM PAN |

Członkostwo pracowników naukowych CBMiM PAN w radach redakcyjnych czasopism naukowych w 2012 r.

Applied Organometallic Chemistry (*A.M. Wróbel*)
Biomacromolecules (*S. Penczek*)
Central European Journal of Chemistry (*M. Mikołajczyk, S. Penczek*)
Chemical Vapor Deposition (*A. M. Wróbel*)
Chemistry, a European Journal (*P. Bałczewski*)
Chemistry Environment Biotechnology (*P. Bałczewski*)
Chemistry Letters (*M. Mikołajczyk*)
Current Organic Chemistry (*S. Penczek - Guest Editor for Polymer Chemistry*)
Egyptian Journal of Chemistry (*M. Mikołajczyk*)
Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Materials (*S. Słomkowski – Redaktor Wykonawczy*)
e-Polymers (*S. Penczek – Współredaktor Naczelny, M. Cypryk, S. Słomkowski, S. Sosnowski, A. Gałęski, A. Pawlak*)
Green and Sustainable Chemistry (*J. Drabowicz*)
Heteroatom Chemistry (*M. Mikołajczyk*)
International Journal of Biomedical Engineering and Consumer Health Informatics (*A.M. Wróbel*)
International Journal of Fundamental and Applied Research (*J. Drabowicz*)
International Journal of Polymer Science (*M. Cypryk*)
ISRN Organic Chemistry (*P. Bałczewski, J. Drabowicz*)
Journal of Applied Polymer Sciences (*A. Gałęski*)
Journal of Biomedical Nanotechnology (*S. Słomkowski*)
Journal of Colloid Science and Nanotechnology (*T. Basińska, S. Słomkowski*)
Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials (*J. Chojnowski*)
Journal of Macromolecular Sciences (*S. Penczek*)
Journal of Materials (*A. Gałęski*)
Journal of Nanostructured Polymers and Nanocomposites (*A. Gałęski*)
Journal of Polymer Sciences (*S. Penczek*)
Journal of Wide Bandgap Materials (*A.M. Wróbel*)
Letters in Organic Chemistry (*S. Penczek*)
Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (*S. Słomkowski*)
Macromolecular Reports (*S. Penczek*)
Macromolecules, An Indian Journal (*T. Basińska*)
Material Science (*A. Gałęski*)
Nucleic Acid Therapeutics (*B. Nawrot, W.J. Stec*)
The Open Macromolecular Journal (*S. Penczek*)
Polimery (*M. Cypryk, A. Duda, P. Kubisa, S. Penczek – Przewodniczący Rady Redakcyjnej*)
Polymer International (*S. Penczek*)
Polymer Science, Ser. A (*S. Słomkowski*)
Polymers for Advanced Technologies (*S. Słomkowski*)
Progress in Polymer Sciences (*S. Penczek*)
Recent Patents on Materials Science (*S. Słomkowski*)
RNA Nanotechnology (*A. Chworoś*)
Science of Synthesis-Update (*J. Drabowicz*)
Silicon (*J. Chojnowski*)
Wiadomości Chemiczne (*M. Potrzebowski*)

Udział pracowników naukowych CBMiM PAN w komitetach naukowych i organizacyjnych konferencji naukowych w 2012 roku

Udział w komitetach organizacyjnych, naukowych, programowych konferencji międzynarodowych:

- W.J. Stec-9th International Symposium on Biomolecular Chemistry and 8th International Symposium of Chinese Medicinal Chemists, 25-29.08.2012 Peking University Health Science Center, Pekin, Chiny
- B. Nawrot-Komitet Naukowy 15 International Biotechnology Symposium (15 IBS), 15-21.09.2012, Deagu, Korea
- J. Drabowicz, M. Mikołajczyk-International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS) (Members of the International Committee)
- J. Drabowicz-Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego „The 25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25) - Częstochowa 24-29, czerwca 2012 r.”
- P. Kielbasiński (vice-przewodniczący komitetu organizacyjnego), P. Bałczewski, W. H. Midura, A. Stefańska, A. Zając (członkowie komitetu organizacyjnego)-„The 25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25)- Częstochowa 24-29, czerwca 2012 r.”
- J. Drabowicz-Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego the VII International Symposium on 6th International Meeting on Halogen Chemistry (Halchem-VII), Częstochowa, czerwiec 2015 r.
- J. Drabowicz-Członek Komitetu Organizacyjnego The XVIII International Seminar on Physics and Chemistry of Solids, Lviv, 12-15 September 2012.
- J. Drabowicz-X International Symposium on Selected Problems of Chemistry of Acyclic and Cyclic Heteroorganic Compounds
- B. Bujnicki, J. Drabowicz, P.Kielbasiński, J. Krysiak, P. Łyżwa, W. H. Midura, A. Stefańska, A.Zając XVth International Symposium on “ Advances in Chemistry of Heteroorganic Compounds”
- M. Mikołajczyk-International Conference on Heteroatom Chemistry (Member of the International Committee)
- S. Penczek - IUPAC 8th International Symposium on Novel Materials and Synthesis & 22th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers, 14-19.10.2012, Xi'An, Chiny
- A. Duda - Europolymer Conference (EUPOC 2012), 03-05.07.2012, Gargnano, Włochy
- A.Gałęski-POLYCHAR -20 , March 26-30, 2012, Dubrovnik, Croatia, Scientific Committee
- S. Słomkowski-Polymers in Dispersed Media, April 2012, Lyon
- S. Słomkowski-European Materials Research Society Fall Meeting, Symposium Renewable polymers as multifunctional materials: properties, processing, applications
- S. Słomkowski-European Polymer Congress (Pisa, 2013)
- S. Słomkowski-Polymers for Advanced Technologies (Berlin, 2013)
- W. Stańczyk-International Workshop on Silicon-containing Polymers
- W. Stańczyk-International Symposium on Silicon Chemistry
- J.Chojnowski-International Workshop on Silicon-based Polymers ISPO 14th, Moskwa 2013
- M.J. Potrzebowski – Symposium on Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Physics and Biological Sciences, Warszawa
- M.J. Potrzebowski – XIPS - International Conference on X-Ray Investigations of Polymer Structure
- M.J. Potrzebowski –sekcja S.13 w ramach 55. Zjazdu PTChem i SITPChem, Białystok, 16-20 września 2012 r. – Sympozjum „Strukturalna Analiza Związków Chemicznych”

Udział w komitetach organizacyjnych, naukowych, programowych konferencji krajowych:

- P. Bałczewski-Komitet Naukowy 55 Zjazdu PTChem w Białymstoku, 2012A. Duda - Sekcja Polimerów na 55. Zjeździe PTChem i SITPChem, Białystok 16-20.09.2012.
- M.J. Potrzebowski, S. Kaźmierski, E. Drabik -Szkoła Spektroskopii NMR, 15 czerwca 2012, Łódź

Udział, członkostwo w naukowych organizacjach krajowych i międzynarodowych z wyboru lub powołania (w 2012 roku)

| | |
|--------------------------------------|--|
| Prof. dr hab. Piotr Bałczewski | I wiceprezes Zarządu Głównego PTChem, członek międzynarodowego zespołu ekspertów d/s oceny i promocji kadry International Center for Chemical Sciences, HEJ Research Institute of Chemistry, członek Ownership Board of PCCP University of Karachi, Pakistan |
| Dr hab. Teresa Basińska | Członek Zarządu Oddziału Łódzkiego PTChem |
| Dr hab. Marek Cypryk | wiceprzewodniczący Zarządu Oddziału Łódzkiego PTChem |
| Prof. dr hab. Andrzej Duda | przewodniczący Sekcji Polimerów PTChem, członek Komitetu Chemii PAN, członek Rady Narodowego Centrum Nauki, Przedstawiciel Krajowy w Europejskiej Federacji Polimerowej |
| Prof. dr hab. Andrzej Gałęski | v-ce przewodniczący Sekcji Materiałów Polimerowych Komitetu Nauki o Materiałach PAN, członek Podkomitetu IUPAC Struktura i właściwości handlowych polimerów, członek World Forum for Advanced Materials, członek European Scientific Association for Material Forming, ESAFORM, członek stowarzyszony IUPAC |
| Prof. dr hab. Piotr Kielbasiński | przewodniczący Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem., członek Komisji Biotechnologii przy Oddziale PAN w Łodzi, członek Komisji Etyki przy Oddziale PAN w Łodzi |
| Dr hab. Ewa Krawczyk-Sójka | Przewodnicząca Komisji Rewizyjnej Oddziału Łódzkiego PTChem |
| Prof. dr hab. Przemysław Kubisa | członek rzeczywisty Wydziału Polimerów IUPAC, członek rzeczywisty Komisji Terminologii Wydziału Polimerów IUPAC |
| Prof. dr hab. Marian Mikołajczyk | członek rzeczywisty PAN , członek Komitetu Chemii PAN, członek Niemieckiej Narodowej Akademii Nauk Leopoldina, członek Oddziału PAN w Łodzi |
| Prof. dr hab. Barbara Nawrot | członek Podkomitetu IUPAC ds Biotechnologii, członek Komitetu Biotechnologii PAN, członek Komitetu Biochemii i Biofizyki PAN, przewodnicząca Komisji ds. Współdziałania Nauk Chemiczno-Biologiczno- Medycznych przy Oddziale PAN w Łodzi, członek Komisji Biotechnologii przy Oddziale PAN w Łodzi |
| Prof. dr hab. Stanisław Penczek | członek korespondent PAN , członek korespondent PAU, członek Prezydium Komitetu Chemii PAN, członek Komitetu Wykonawczego Zarządu IUPAC, członek korespondent Nordrheinische Akademie der Wissenschaften, (Wydział Medyczny i Nauk Ścisłych) |
| Prof. dr hab. Ewa Piórkowska-Gałęska | członek Podkomitetu IUPAC Struktura i właściwości handlowych polimerów |
| Prof. dr hab. Marek J. Potrzebowski | przewodniczący Sekcji NMR PTChem. |
| Prof. dr hab. Stanisław Słomkowski | przewodniczący Komisji Materiałów Biomedycznych Łódzkiego Oddziału PAN, członek International Polymer Colloids Group, przewodniczący Zespołu Podkomitetu IUPAC ds terminologii polimerów |
| Prof. dr hab. Wojciech J. Stec | członek rzeczywisty PAN , wiceprzewodniczący Rady Gubernatorów ICGEB, gubernator na obszar Polski |

Międzynarodowy Komitet Doradczy (International Advisory Board)

Zgodnie z zaleceniem Prezesa Polskiej Akademii Nauk, w CBMiM PAN powołano Międzynarodowy Komitet Doradczy. Po konsultacjach w gronie samodzielnych pracowników naukowych CBMiM do udziału w Międzynarodowym Komitecie Doradczym zaproszono europejskich uczonych reprezentujących dziedziny chemii i nauki o polimerach uprawiane w CBMiM.

W skład Międzynarodowego Komitetu Doradczego wchodzi:

Prof. G. M. Blackburn – Wielka Brytania

Prof. R. Corriu – Francja

Prof. Ph. Dubois – Belgia

Prof. Ch. Griesinger - Niemcy

Prof. J.-P. Majoral – Francja

Prof. M. Stamm – Niemcy

Prof. J.-P. Vairon – Francja

Pierwsze posiedzenie Międzynarodowego Komitetu Doradczego odbyło się w dniach 14-16 lutego 2007. Następne spotkanie miało miejsce 18-19 stycznia 2010.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

WSTĘP

Finansowe podstawy działania CBMiM PAN

W 2010 roku w wyniku oceny jednostek Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi z końcowym wskaźnikiem efektywności 110,13 znalazło się na 22 pozycji z przyznaną kategorią 1 w wykazie placówek G1/N12 – Nauki chemiczne oraz inżynieria materiałowa, chemiczna i procesowa (informacja Ministra z dnia 15.12.2010 w sprawie ujednoliconego wykazu ustalonych kategorii jednostek naukowych).

Na dofinansowanie działalności statutowej Centrum w roku 2012 została przyznana kwota 11 505 000 zł.

Środki finansowe na badania pochodzą również z grantów MNiSW, NCN oraz NCBiR; w 2012 r. w Centrum realizowano łącznie 45 grantów badawczych, z których w ciągu ubiegłego roku zakończono 10 projektów i rozpoczęto 8 nowych.

Ogólna liczba zatrudnionych (stan na 31.12.2012) wynosiła 205 osób (dla 6 osób CBMM było drugim miejscem pracy), w tym 68 pracowników naukowych.

W tej liczbie było:

| | |
|--|-----|
| -profesorów zwyczajnych | 10 |
| -profesorów nadzwyczajnych | 8 |
| -adiunktów | 28 |
| -asystentów | 22 |
| -pozostałych (inż.-techn., administracja, obsługa) | 131 |

Zatrudnienie średnioroczne w przeliczeniu na pełne etaty wyniosło ogółem 192,94.

Uczestnictwo w programach Komisji Europejskiej i programach operacyjnych

W listopadzie 2012 r. CBMiM PAN zakończyło realizację projektu *Microcellular nanocomposite for substitution of Balsa wood and PVC core material (akronim NanCore)* w ramach 7. Programu Ramowego. Uczestnikiem tego projektu ze strony Centrum był zespół pod kierunkiem prof. A. Gałęskiego.

Również w ramach 7. Projektu Ramowego, ale finansowany tylko ze źródeł krajowych (NCBiR), jest projekt realizowany w ramach ERA-NET Neuron; jest on realizowany przez trzy ośrodki naukowe: Uniwersytet w Lipsku, Uniwersytet w Bristolu i CBMiM. Ze strony Centrum kieruje nim prof. B. Nawrot i jego temat to *Zastosowanie terapii genowej dla ochrony przed neurodegeneracją - ProGen*

CBMiM uczestniczy w realizacji siedmiu projektów w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka:

- *Biodegradowalne wyroby włókniste (BIOGRATEX)* (kierownik zadania - prof. S. Penczek), koordynator Politechnika Łódzka,
- *Funkcjonalne nano i mikromateriały (NANOMITEX)* (kierownik zadania - prof. S. Słomkowski), koordynator Instytut Włókiennictwa,
- *Materiały opakowaniowe nowej generacji z tworzywa polimerowego ulegającego recyklingowi organicznemu (MARGEN)* (kierownik zadania - prof. A. Gałęski), koordynator Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN.
- *Zastosowanie biomasy do wytwarzania polimerowych materiałów przyjaznych środowisku (BIOMASA)*. Koordynatorem tego projektu jest Politechnika Łódzka (kierownicy zadań – prof. P. Kubisa i prof. A. Gałęski).
- Od stycznia 2010 w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk realizowany jest projekt: *Technologia otrzymywania biodegradowalnych poliestrów z wykorzystaniem surowców odnawialnych (akronim BIOPOL)*. Projekt realizowany jest w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, 2007-2013. Oś priorytetowa 1: Badania i rozwój

nowoczesnych technologii, Działanie 1.1: Wsparcie badań naukowych dla budowy gospodarki opartej na wiedzy, Poddziałanie 1.1.2: Strategiczne programy badań naukowych i prac rozwojowych. Liderem Projektu jest Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, a w realizacji uczestniczą:

- Instytut Biopolimerów i Włókien Chemicznych, Łódź
- Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, Warszawa

Najnowsze z realizowanych projektów, to wsparcie działalności patentowej:

- *Nowe układy zawierające zdelokalizowane wiązania wielokrotne do zastosowań w organicznej optoelektronice: mono-, oligo- i polimeryczne układy tiofenowe funkcjonalizowane w pozycji 3 pierścienia tiofenowego wybranymi podstawnikami zawierającymi stereogeniczny heteroatom oraz policykliczne skondensowane węglowodory aromatyczne i heteroaromatyczne nr umowy o dofinansowanie POIG.01.03.02-10-047/10-00.*
- *Ochrona patentowa nowych połączeń chemicznych o działaniu przeciwnowotworowym oraz metod ich syntezy; Umowa POIG 01.03.02-10-022/11.*

Ostatnie dwa wymienione projekty są współfinansowane z funduszy strukturalnych w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, na lata 2007- 2013 Priorytet I: Badania i rozwój nowoczesnych technologii, Działanie 1.3: Wsparcie projektów B+R na rzecz przedsiębiorców realizowanych przez jednostki naukowe, Poddziałanie 1.3.2: Wsparcie ochrony prawnej własności przemysłowej tworzonej w jednostkach naukowych w wyniku prac B+R.

Działalność naukowa

Publikacje, udział w konferencjach

W 2012 roku ukazało się 116 publikacji (bez referatów i komunikatów konferencyjnych), w tym 16 to rozdziały w monografiach, a 12 to artykuły przeglądowe; 81 publikacji zamieszczono w czasopismach posiadających Impact Factor.

Ok. 200 pracowników Centrum brało udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych, gdzie prezentowano 40 referatów i przedstawiono 136 komunikatów i posterów.

Organizacja konferencji naukowych

CBMiM było organizatorem lub współorganizatorem 8 spotkań naukowych (konferencje, sympozja, warsztaty) o charakterze międzynarodowym i krajowym.

25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Częstochowa, 24-29 czerwca 2012, współorganizatorzy ZChH CBMiM PAN, UŁ, AJD. Wygłoszono 8 wykładów plenarnych, 16 wykładów na zaproszenie, 40 komunikatów ustnych, 68 plakatów (185 zarejestrowanych uczestników z 21 krajów ze wszystkich kontynentów)

XV International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, 16 listopada 2012, organizator: ZChH pod auspicjami Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem. Zaprezentowano 5 wykładów plenarnych, 91 plakatów (135 zarejestrowanych uczestników, w tym 7 z zagranicy).

XI International Symposium on Selected Problems of Chemistry of Acyclic and Cyclic Heteroorganic Compounds, Częstochowa, 15 listopada, 2012, organizatorzy: CBMiM i AJD pod auspicjami Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem. Przedstawiono 6 wykładów plenarnych (50 zarejestrowanych uczestników, w tym 7 z zagranicy).

XII Ogólnopolskie Warsztaty Naukowe „Postęp w polimeryzacji kontrolowanej” Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi/Politechnika Łódzka, 15 czerwca 2012.

Organizatorzy: CBMiM PAN w Łodzi i Sekcja Polimerów PTChem. (Prof. A. Duda). Program warsztatów obejmował wykłady (4×45 min.) Prof. K. Matyjaszewskiego (Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, USA i CBMiM PAN w Łodzi), dotyczące następującej tematyki:

1. Jak zwiększyć aktywność katalizatorów w polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP)?

2. Od ATRP w wodzie do syntezy biokoniugatów
 3. Kontrolowana polimeryzacja rodnikowa w układach heterogenicznych
 4. Odwracalna adsorpcja CO₂ na żywicach polimerowych
- W Warsztatach wzięło udział 77 osób z 11 krajowych ośrodków naukowych.

Obrady Sekcji Polimerów na 55. Zjeździe PTChem i SiTPChem, Białystok 16-20 września 2012, Współorganizacja: Uniwersytet Białostocki/CBMiM PAN w Łodzi i Sekcja Polimerów PTChem. (Prof. A. Duda). Przedstawiono 6 wykładów sekcyjnych na zaproszenie, 11 komunikatów oraz 76 plakatów. Szczegółowy program obrad Sekcji Polimerów jest dostępny pod adresem: <http://ptchem.linuxpl.info/img/uploadFiles/dokumenty/s10-chemia-polimerow-korekta1709-ii.doc>

NanCore Meeting, Łódź, 30-31 maja 2012, Zakład Fizyki Polimerów/ SPSP, międzynarodowa, 15 wystąpień wszystkich realizatorów projektu.

Szkoła Spektroskopii NMR - CBMiM PAN, 15 czerwca 2012

Dnia 15 czerwca 2012 r. w sali seminaryjnej CBMiM PAN odbyła się 9. Szkoła Spektroskopii Magnetycznego Rezonansu Jądrowego. Spotkania te organizowane są corocznie w ramach Sekcji Spektroskopii NMR działającej przy Polskim Towarzystwie Chemicznym, z inicjatywy prof. Marka Potrzebowskiego. Tematyką tegorocznego zjazdu było wykorzystanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego do badań produktów naturalnych. W trakcie spotkania wygłoszonych zostało pięć referatów, których autorami byli znakomici specjaliści z ważnych ośrodków naukowych w Polsce. W tym roku wykładów wysłuchało ponad 60 osób z wielu ośrodków naukowych w Polsce. Liczba uczestników, ze względu na warunki lokalowe, jest niestety ograniczona.

Symposium: „Strukturalna Analiza Związków Chemicznych”, 55. Zjazd PTChem i SiTPChem, Białystok, 16-20 września 2012 r.

Z inicjatywy prof. Marka Potrzebowskiego i za uprzejmą zgodą organizatorów po raz pierwszy w ramach obrad ogólnopolskiego Zjazdu PTChem i SiTPChem odbyło się Symposium poświęcone strukturalnej analizie związków organicznych. W czasie spotkania zaprezentowano 11 wykładów, 6 komunikatów oraz 9 posterów. Poruszana tematyka dotyczyła głównie zagadnień związanych z rozwojem i wykorzystaniem szeregu nowoczesnych metod analizy strukturalnej takich jak XRD, CD, NMR, MS. Wśród zaproszonych gości był znany wykładowca z uniwersytetu Duisburg-Essen w Niemczech, Roland Boese, który wygłosił bardzo interesujący referat pt. „Ongoing headache because of Aspirin”. CBMiM reprezentowali doktoranci, współpomysłodawcy symposium, mgr Tomasz Pawlak z komunikatem „Krystalografia NMR α -L-Polilaktydu” oraz mgr inż. Piotr Paluch z komunikatem „Badania NMR tris(pentafluorofenylo)korolu”.

W dniach 7-8 lutego 2013 będzie miała miejsce doroczna **Sesja Sprawozdawcza**, w czasie której prezentowany będzie dorobek zakładów i pracowni w 2012 roku. Program Sesji stanowi załącznik 1 do niniejszego sprawozdania.

Patenty

Patenty uzyskane w kraju w 2012 r.

Patent Polski Nr 212358, 22 12 2012

J Chojnowski, W.Fortuniak, G.Sauvet

Liniowe oligomery, polimery i kopolimery siloksanowe zawierające czwartorzędowe grupy hydroksyalkiloamoniowe oraz sposób ich wytwarzania

Patent Polski Nr 211806, 05 07 2012

A. Kowalewska J. Chojnowski, M. Handke, K. Wijas

Sposób wytwarzania siloksanów o regularnej strukturze

Patent Nr 211703, 13.07.2012

W.J. Stec, D. Błaziak

Tiohypofosforanowe i dithiohypofosforanowe analogi 5"-O-hypofosforanów nukleozydów i ich estry alkilowe oraz sposób ich wytwarzania

Zgłoszenia patentowe dokonane w UP RP w 2012 r.

M. Krawiecka, B. Kuran, J. Kossakowski, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska, B. Nawrot
Cytotoksyczność związków z grupy benzo[b]furanów, zwłaszcza halogenopochodnych, ewentualnie w postaci soli wobec komórek nowotworowych i prawidłowych.
P.398193 (21.02.2012)

B. Kuran, M. Krawiecka, J. Kossakowski, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska, B. Nawrot
Nowe, podstawione pochodne dikarboksyimidów, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczonej soli oraz ich zastosowanie
P.400000 (23.10.2012)

J. Baraniak, E. Radzikowska, R. Kaczmarek, D. Korczyński
Sposób wytwarzania modyfikowanych oligonukleotydów zawierających co najmniej jedno wiązanie fosfodiesterowe, w którym niemostrkowy atom tlenu jest zastąpiony atomem siarki
P.399630 (22.06.2012)

J. Drabowicz, D. Krasowska
Fosfinotlenek, sposób jego wytwarzania oraz jego zastosowanie
P.398421 (15.03.2012)

J. Drabowicz, A. Łopusiński, D. Krasowska
Sposób wytwarzania optycznie czynnego fosfinamidu
P.398422 (15.03.2012).

J. Łuczak, T. Cierpiat, P. Kielbasiński
Pochodne sulforafanu, ich prekursorzy oraz sposób ich wytwarzania
P.401114 (09.10.2012)

R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska
Pochodne alkilowe 7-hydroksy-15-deoksy-13,14-dihydro-19,20-dinor-18-(4-metylofenylo)-*ent*-PGA₁, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie
P.401115 (09.10.2012)

G. Łapienis, M. Marzantowicz
Polimery o strukturze gwiazdистой zawierające na końcach ramion grupy funkcyjne, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie
P.399217 (17.05.2012)

A. Piórkowska-Gałęska, A. Żubrowska, A. Kowalewska
Modyfikowana kompozycja zawierająca polimer laktydu oraz sposób jej wytwarzania
P.398488

A. Kowalewska, M. Nowacka
Sposób wytwarzania liniowych silseskwioksanów o regularnej strukturze
Zgłoszenie P 399575 (19.06.2012)

J. Kurjata, K. Wijas, W. Stańczyk-CBMM
M. Lefik, M. Wojciechowski, O. Baryła- PŁ
Sposób wytwarzania alkoksylanów, mieszanina hydrofobizująco-modyfikująca oraz jej sposób wytwarzania
P.401246, 2012, Polska

W. Fortuniak, J. Chojnowski, S. Słomkowski, J. Kurjata
Sposób wytwarzania usieciowanych mikrosfer polisiloksanowych
P.400178, 30 07 2012.

M. Pluta, E. Piórkowska, J. Morawiec
Modyfikowana kompozycja polimeru laktydu zawierająca biodegradowalne kopolimery blokowe oraz sposób jej wytwarzania
P.398869

Zgłoszenia patentowe dokonane za granicą w 2012 r.

P. Bałczewski, A. Bodzioch, J. Skalik, M. Koprowski

A method of preparation of polycyclic, fused aromatic and heteroaromatic hydrocarbons and intermediates na podstawie zgłoszenia P-396700 z 19.10.2011

Potwierdzenie otrzymania w Europejskim Biurze Patentowym Nr EP12187708.8 (08.10.2012)

Rozwój kadry naukowej

Dr hab. Adam Tracz uzyskał tytuł profesora nadany przez Prezydenta RP.

Stopień doktora nauk chemicznych otrzymali:

| | |
|--------------------------------|--|
| Kinga Katarzyna Jurczuk | Polymer nanocomposites with fibrillar inclusions generated during compounding |
| Anna Maciaszek | Zastosowanie metody oksatiafosfolanowej do otrzymywania oligonukleotydów zawierających stereozdefiniowane internukleotydy wiązanie selenofosforanowe |
| Kinga Majchrzak | Katalityczna aktywność chemicznie modyfikowanych deoksyrybozymów 10-23 w warunkach in vitro i w wybranych liniach komórkowych |
| Łukasz Pietrzak | Wytwarzanie i właściwości kompozytów polilaktydu z nanorurkami węglowymi |
| Katarzyna Trzeciak-Karlikowska | Badanie struktury i dynamiki peptydów opioidowych i ich analogów z wykorzystaniem spektroskopii NMR w ciele stałym i rentgenografii |
| Małgorzata Walczak | Properties of the confined amorphous phase of polymers |

Wszyscy doktoranci byli słuchaczami Studium Doktoranckiego Centrum.

W 2012 r. w ramach przynanej dotacji celowej w wys. 167 tys. zł były realizowane następujące badania naukowe i prace rozwojowe służące rozwojowi młodych naukowców i uczestników studiów doktoranckich:

1. Nowe analogi polifosforanów nukleozydów i oligonukleotydów jako inhibitory ludzkiej telomerazy;
2. Analiza uszkodzeń transferowych kwasów nukleinowych w warunkach stresu oksydacyjnego;
3. Określenie trwałości termodynamicznej dupleksów równoległych PS-DNA/RNA zawierających w homopurynowej nici tiofosforanowej stereozdefiniowane nukleotydy PS-LNA;
4. Nowe chiralne dwuzębne katalizatory ferrocenyłowe;
5. Deracemizacja związków heteroorganicznych;
6. Badania rentgenograficzne kompleksów związków heteroorganicznych z enzymami;
7. Synteza i badania biologicznej aktywności nowych cieczy jonowych;
8. Badanie procesów agregacji polimerów cyklicznych estrów alifatycznych zawierających końcowe grupy kwasowe w obecności jonów metali;
9. Badania strukturalne makrocyclicznych układów gość-gospodarz z wykorzystaniem spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego i metod obliczeniowych;
10. Mikrosfery rdzeń-powłoka. Mechanizm polimeryzacji;
11. Nowe materiały hybrydowe jako bioaktywne substraty do hodowli komórkowych;
12. Kataliza enzymatyczna w syntezie organicznej. Badania metodami modelowania molekularnego;
13. Nanokompozyty polietylenu z nano-włóknami polietylenu;
14. Krystalizacja polietylenu indukowana odkształceniem ścinającym.

Działalność dydaktyczna

Studium Doktoranckie CBMiM PAN wg stanu na 31 grudnia 2012 r. liczyło 42 osoby, z czego 11 nowych uczestników przyjęto w 2012 r., wykłady w ramach Studium prowadziło 10 pracowników.

Kilku pracowników Centrum prowadziło wykłady monograficzne w wyższych uczelniach. Tradycyjnie, w trakcie pobytu za granicą, pracownicy Centrum oprócz referatów z prac własnych prowadzili zajęcia dydaktyczne.

19 studentów łódzkich wyższych uczelni odbywało praktyki wakacyjne lub staże w laboratoriach CBMM, pod kierunkiem pracowników naukowych z CBMiM przygotowano 11 prac magisterskich.

Środowiskowe Laboratorium Fizykochemicznych Badań Związków Organicznych i Polimerów

Laboratorium Środowiskowe CBMiM prowadzi działalność usługową wykonując widma NMR i MS na zlecenia zespołów badawczych Centrum oraz spoza Centrum. W 2012 r. wykonano ok 10 000 widm NMR (w tym ok 1 700 zleceń zewnętrznych) oraz ok. 2 300 widm masowych (w tym ok. 500 zleceń zewnętrznych).

Pracownia Mikroanalizy wykonała w 2012 r. ok. 1 800 analiz ponad 1 200 próbek (w tym ok. 500 próbek z zewnątrz).

Biblioteka

W 2012 zakupiono **31** książek. Biblioteka dysponuje księgozbiorem liczącym **6 066** pozycji.

Bibliotekę odwiedziło ok. **800** osób, w tym ok. **150** spoza Centrum. W bieżącej prenumeracie drukowanej było **31** tytułów czasopism krajowych i zagranicznych, zbiór czasopism liczy **10 884** woluminów; zbiory specjalne to **329** woluminów. Wykonano **6 607** stron kopii publikacji naukowych dla pracowników CBMiM PAN; na zewnątrz udostępniono ok. **1 300** stron publikacji naukowych.

Oprócz tradycyjnych czasopism użytkownicy w Centrum oraz w bibliotece mają dostęp online do baz danych różnych wydawców:

Royal Society of Chemistry (full coll.+ archives)

Wiley-Blackwell (full collection)

American Chemical Society (full coll.+ archives)

Springer (full coll.+ archives)

Elsevier

Web of Knowledge

SCIENCE

NATURE

CAS SciFinder

EBSCO (12 baz, w tym 7 pełnotekstowych)

SCOPUS (baza abstraktów i cytowań)

Centrum Zaawansowanych Technologii

CBMM bierze udział w pracach łódzkiego Centrum Zaawansowanych Technologii „*BioTechMed*”, które jest kierowane przez Politechnikę Łódzką. Uczestniczą w nim m.in. zespoły naukowe CBMM pod kierunkiem: prof. M. Mikołajczyka, prof. A. Gałęskiego, prof. S. Słomkowskiego, prof. B. Nawrot, prof. M. Potrzebowski.

Nagrody i wyróżnienia pracowników Centrum:

Z okazji **40-lecia CBMM** Prezydent RP odznaczył pracowników Centrum za działalność na rzecz nauki:

Złoty Krzyż Zasługi – profesorowie: Barbara Nawrot, Piotr Kielbasiński, Andrzej Duda, Adam Tracz, Ewa Piórkowska-Gałęska

Srebrny Krzyż Zasługi - prof. Wanda H. Midura, prof. Tadeusz Biela, dr hab. Stanisław Sosnowski

Brązowy Krzyż Zasługi – dr hab. Melania Bednarek, dr Julia Pretula, dr Andrzej Pawlak, dr hab. Teresa Basińska

prof. dr hab. Wojciech J. Stec - doktorat *honoris causa* PŁ, za wybitny wkład w rozwój syntezy i stereochemii organicznych związków fosforu oraz syntezy fosforowych leków przeciwnowotworowych, Senat Politechniki Łódzkiej 21.11.2012

prof. dr hab. Wojciech J. Stec - medal okolicznościowy im. Marii Skłodowskiej-Curie, za wybitny wkład do rozwoju nauk chemicznych i medycznych, Polskie Towarzystwo Chemiczne, 21.11.2012

prof. dr hab. Julian Chojnowski - medal okolicznościowy im. Marii Skłodowskiej-Curie, Polskie Towarzystwo Chemiczne

prof. dr hab. Stanisław Penczek został wybrany na członka korespondenta Polskiej Akademii Umiejętności

prof. dr hab. Krzysztof Matyjaszewski – medal im. Marii Skłodowskiej-Curie PTChem oraz nagroda Akzo Nobel North America

dr Artur Różański, prof. dr hab. Andrzej Gałęski - nagroda Dyrektora CBMiM PAN za najczęściej cytowaną pracę oryginalną opublikowaną w latach 2008-2011, *Science*, 323, 757-760 (2009)

prof. dr hab. Przemysław Kubisa - nagroda Dyrektora CBMiM PAN za najczęściej cytowaną pracę przeglądową opublikowaną w latach 2008-2011, *Progress in Polymer Science*, 34, 1333-1347 (2009)

mgr Małgorzata Walczak - Bruce Hartman price for young scientist, World Forum on Advanced Materials

mgr Tomasz Pawlak - Nagroda "The best lecture of young scientists"- za najlepszą prezentację Konferencja: 7th Symposium on Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Physics and Biological Sciences, 26 -28 września 2012, Warszawa.

**SPRAWOZDANIE
Z DZIAŁALNOŚCI NAUKOWEJ**

Ważniejsze osiągnięcia działalności statutowej w 2012 roku

- Wykazano, że naturalne inhibitory kinaz cyklicznych (cdk2/4/6) powodują zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1/G0, przy równoczesnym obniżeniu ilości komórek w fazie S, jednak równoczesne zastosowanie wyciszenia ekspresji genów cdk2/4/6 daje lepszy efekt zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1/G0, co wskazuje, że cząsteczki siRNA mogą stanowić potencjalne leki neuroprotekcyjne.
- Zastosowano w reakcji SBE (single base extension) startera z 3'-terminalną funkcją ditiofosforanową, co zapewnia powstanie tylko jednego, oczekiwanego produktu komplementarnego do użytej matrycy DNA; stwarza to możliwość zastosowania tego typu starterów do identyfikacji miejsc mutacji w genie tzw. SNP.
- W ramach działalności Pracowni Przesiewowej 200 związków chemicznych zostało przebadanych pod względem właściwości cytotoksycznych w stosunku do wybranych komórek nowotworowych, a efektem tych badań są 3 zgłoszenia patentowe.
- Wyselekcjonowano jeden z czterech skoniugowanych oligoelektrolitów, pochodnych distyrylobenzenu, który efektywnie interkaluje do błon komórkowych, a nie lokalizuje się w jądrach komórek i w mitochondriach, co umożliwia jego wykorzystanie jako fluorescencyjnego markera do znakowania błonowych organelli komórkowych.
- Opracowano mikroreaktorową procedurę syntezy estrów opartą na prowadzonej bez użycia zasady reakcji chlorków kwasowych z alkoholami.
- Potwierdzono, zaobserwowany wcześniej na przykładzie alkilideno-sulfonamidów, istotny wpływ czwartorzędowych soli amoniowych na diastereo-selekcję addycji fosforinów dialkylowych do tienylofosfinamidu pochodnego aldehydu 3-tiofenowego i amidu kwasu t-butylofenylofosfinowego.
- Zakończono prace nad ogólną, totalną syntezą dendrymerów polianionowych o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym, naśladujących istotne elementy strukturalne błon komórkowych, syntetyzując dendrimery posiadające na powierzchni wolne grupy karboksylowe.
- Badając odkrytą w Centrum nową reakcję wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji diarylometanoli prowadzącą do skondensowanych acenów i heteroacenów, opracowano najłagodniejsze warunki prowadzenia tego typu reakcji podstawienia elektrofilowego, co zostało wyróżnione przez redaktorów czasopisma SYNFACTS.
- Opracowano i opatentowano (zgłoszenie europejskie) nową metodę syntezy skondensowanych acenów i heteroacenów, bazującą na odkrytej w Zakładzie reakcji elektrofilowej cyklizacji, w wodzie i z udziałem ultradźwięków o dużej mocy.
- Opracowano procedurę wprowadzania grup alkinowych na końcach łańcucha oligodioli i dalszą funkcjonalizację poliuretanów otrzymanych z tych oligodioli.
- Otrzymano odwracalne żele polimerowe na bazie gwiazdzistych stereokompleksów polilaktydów.
- Przeprowadzono pomiarów kinetycznych reakcji kwasu fosforowego z dimerem trimetylopropanu.
- Stwierdzono, że praca potrzebna na odkształcenie fazy amorficznej polietylenów jest o całe rzędy mniejsza od pracy potrzebnej do podobnego odkształcenia fazy krystalicznej.
- Określono grubość (10-35 nm) i wzmocnienie mechaniczne (2,5x) warstwy międzyfazowej polistyrenu w kontakcie z poliwęglanem.
- Skonstruowano tranzystor organiczny o wysokiej ruchliwości nośników w zakresie $1\text{ cm}^2/\text{Vs}$.
- Otrzymano modyfikowane substraty do nanokompozytów glukozaminy.
- Opracowano sposób syntezy nowych blokowych kopolimerów siloksanowo-laktydowych przeznaczonych do modyfikacji polilaktydów i polisiloksanów.
- Zbadano reakcje polihydrometylosiloksanu z izopropanolem celem uzyskania prekursorów materiałów o kontrolowanych właściwościach hydrofilowo-hydrofobowych.
- Zbadano własności termiczne kopolimeru siloksanowo-silsekwioksanowego otrzymanego w wyniku kationowej polimeryzacji 2,4,6,8-tetrametylocyklotetrasiloksanu.
- Otrzymano i scharakteryzowano nanocząstki metali szlachetnych (Au, Ag, Pd) przydatne do zastosowań jako kontrasty do obrazowania w tomografii.
- Szczegółowo opracowano przebieg fragmentacji pary selektywnie deuterowanych diastereoizomerów 5-fenyl-(2-tioksoimidazolidyn-4-yl)fosfonianów dietylu w oparciu o analizę widm MS i wyznaczono profile energetyczne wybranych procesów fragmentacji.
- Wykorzystując techniki spektroskopii NMR i spektrometrii mas zbadano mechanizm cyklizacji peptydów Tyr-Ala-Phe w cieple stałym w wyniku procesów termicznych.
- Opracowano nową metodę analizy polimerów za pomocą spektrometrii mas techniką LDI (laser desorption ionization) z zastosowaniem modyfikacji powierzchni płytki MALDI warstwą parylenu.

- Opracowano i po raz pierwszy zastosowano nową strategię opartą o założenia tzw. „Krystalografii NMR” w badaniach strukturalnych polimerów. Metoda ta pozwoliła na kompleksowe opisanie budowy jednej z form polimorficznych L-polilaktydu w sytuacji, gdy dostępne były jedynie „zgrubne” dane na temat struktury krystalicznej analizowanego obiektu.
- Wyznaczono bariery pseudorotacji w związkach pentakoordynacyjnego krzemu $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OMe})_n\text{F}_{3-n(-)}$
- Określono względną trwałość różnych izomerów strukturalnych kwasów tiosulfonowych i ich anionów oraz wpływ podstawnika na trwałość kwasów tiosulfonowych i ich moc oraz na nukleofilowość sprzężonych anionów.
- Opracowano algorytm do modelowania procesu kopolimeryzacji z uwzględnieniem reakcji depropagacji i wymiany segmentalnej. Z przeprowadzonych symulacji wynika, że dla niektórych zestawów stałych szybkości reakcji składowych, spowolnienie propagacji przyspiesza osiągnięcie stanu równowagi termodynamicznej.
- Opracowano model tworzenia struktur gwiazdzistych na drodze poliaddycji diepoksydów z polimerycznymi liniowymi prekursorami. Korzystając z tego modelu oszacowano wielkości stałych szybkości w badanym eksperymentalnie układzie opartym na monometylowym eterze glikolu polietylenowego.
- Opracowano model matematyczny opisujący kinetykę krystalizacji w nanokompozytach z nanocząstkami włóknistymi.
- Wykazano, że środki stosowane do zarodkowania krystalizacji izotaktycznego polipropylenu w typowej formie jednoskośnej pod wysokim ciśnieniem zarodkują krystalizację rombowej formy gamma.

Sprawozdanie z działalności naukowej Zakładu Chemii Bioorganicznej¹

1. Biofosforany i ich analogi - chemiczna i enzymatyczna synteza, struktura i oddziaływania międzycząsteczkowe.

1.1 Synteza P-modyfikowanych analogów nukleotydów i oligonukleotydów.

1.2 Oddziaływania analogów nukleotydów i oligonukleotydów z DNA, RNA, wybranymi białkami i syntetycznymi polimerami.

1.3. Analogi nukleotydów, nukleotydów i oligonukleotydów w biologii syntetycznej i komórkowej.

1.1 Synteza P-modyfikowanych analogów nukleotydów i oligonukleotydów.

1.1.1.

A. P-chiralne oligo(3'-deoksy-3'-amino-nukleozydo-amidotiofosforanów) jako inhibitory telomerazy.

B. Obiecujące wyniki badań biologicznych nad aktywnością P-chiralnych oligo(3'-deoksy-3'-amino-nukleozydo-amidotiofosforanów) jako inhibitorów telomerazy stanowią wyzwanie do opracowania metod ich stereokontrolowanej syntezy, poszukiwania prekursorów tych związków dla syntezy enzymatycznej, jak i poszukiwania niskocząsteczkowych inhibitorów telomerazy.

C. Wykorzystując dwa podejścia zbadano przydatność metodologii H-fosfonianowej do otrzymywania NPS-oligonukleotydów. Podjęto próby wyjaśnienia, dlaczego metoda oksazafosolidynowa (*Metoda Wady*) nie może być skutecznie wykorzystana do stereokontrolowanej syntezy NPS-oligonukleotydów. W tym celu oksazafosolidynową pochodną 5'-O-DMT-3'-amino-tymidyny użyto do kondensacji (katalizowanej S-etylotiotetrazolem) z tymidyną przyłączoną do nośnika stałego i zanalizowano główne produkty reakcji wyizolowane techniką HPLC.

D. W pierwszym podejściu tworzenie H-fosfonianu amidoditymidynowego, jak i proces jego usiarczenia za pomocą elementarnej siarki zachodziły z wydajnościami nie przekraczającymi 37%. W drugim podejściu analiza masowa surowej mieszaniny reakcyjnej potwierdziła obecność oczekiwanego amino-H-fosfonianu, jednak ulegał on dekompozycji podczas prób wyizolowania.

W ramach badań nad metodologią Wady stwierdzono, że głównym procesem nie jest oczekiwana kondensacja, ale transfer ugrupowania oksazafosolidynowego z monomeru na grupę 5'-OH immobilizowanego nukleozydu.

E. Metodologia H-fosfonianowa i metoda Wady nie spełniają warunków stawianych stereokontrolowanej syntezy NPS-oligonukleotydów na fazie stałej.

1.1.2.

A. Synteza amidoestrów kwasu tiofosforowego i alfa-tio-di- i -tri-fosforanów alkoholi z oksatiafosfolanowych substratów w warunkach *transient protection* oraz wobec kationów metali jako katalizatorów.

B. Przeprowadzono badania nad użyciem pomocniczych nukleofilów w celu wydajnego i stereospecyficznego otwarcia pierścienia oksatiafosfolanowego, którego produkty w drugim etapie były poddawane reakcji z aminami lub anionem fosforanowym/difosforanowym, z odejściem pomocniczego nukleofila.

C. W pierwszym etapie 5'-O-(2-tio-1,3,2-oksatiafosfolan) odpowiednio blokowanego nukleozydu poddano reakcji z imidazolem uzyskując z dobrą wydajnością odpowiedni amidoester. Następnie wykonano próbę reakcji podstawienia grupy imidazolowej 3'-aminonukleozydem w acetonitrylu (aktywacja TIPSNT, 1-(2,4,6-triisopropylbenzenosulfonyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol) nie uzyskując oczekiwanego produktu. Natomiast analogiczna reakcja prowadzona w DMF w czasie 24 godzin zakończyła się powodzeniem.

D. Po usunięciu grup zasadolabilnych wykonano oczyszczanie techniką RP-HPLC. Analiza masowa wyizolowanego produktu potwierdziła powstanie oczekiwanego produktu 5'-DMTO-T-3'-NH-PS(O)-5'-O-dC. Wydajność reakcji wynosiła 33% licząc od pierwszego etapu reakcji. Trwają prace nad optymalizacją procesu i określeniem stopnia stereoselektywności.

E. Opisane powyżej wstępne wyniki będą rozwijane w ramach pracy doktorskiej w 2013r.

1.1.3.

A. Badania mechanizmu epimeryzacji podczas reakcji otwierania pierścienia oksatiafosfolanowego (OTP) za pomocą anionów kwasów fosforu P^V

¹ Występujące w tekście sprawozdań zakładów wytłuszczone litery **A, B, C, D, E** oznaczają:

A. Tytuł zadania badawczego

B. Cel badania

C. Opis realizowanych prac

D. Opis najważniejszych osiągnięć

E. Wykorzystanie uzyskanych wyników

B. Podczas reakcji otwierania pierścienia OTP w diastereomerycznie czystych OTP-pochodnych nukleozydów za pomocą anionów kwasu pirofosforowego i benzylofosfonowego stwierdzono znaczny stopień epimeryzacji lub też całkowitą epimeryzację atomu fosforu. Podjęto badania polegające na użyciu innych anionów i ocenie stopnia epimeryzacji, jako podstawy do zaproponowania jej mechanizmu.

C. Przeprowadzono reakcję 3'-O-OTP pochodnej 2'-deoksyadenozyny z anionem hypofosforanowym i z anionem imino-bis-metylenofosfonianowym. Anion hypofosforanowy $[O_3P-P-O_3]^{4-}$ nie posiada atomu tlenu pomiędzy atomami fosforu, natomiast grupa N-H w anionie imino-bis-metylenofosfonianowym może w inny sposób koordynować do atomu fosforu α w utworzonym trifosforanie niż mostkowy atom tlenu z anionu pirofosforanowego. Stwierdzono, że proces otwarcia pierścienia OTP za pomocą anionu hypofosforanowego zachodzi z częściową epimeryzacją (zmiana stosunku P-diastereoizomerów z 1:0,17 do wartości 1:0,46). Wykazano, że proces epimeryzacji nie zachodzi na etapie już powstałego produktu. Dla zbadania hipotezy, że proces epimeryzacji może zachodzić na etapie produktu pośredniego (przed eliminacją episiarczku), przeprowadzono reakcję otwarcia pierścienia OTP za pomocą anionu hypofosforanowego w temp. -20°C i w temp. 50°C . Pierwszy eksperyment wykazał, iż mogło dojść do „zamrożenia” produktu przejściowego, ponieważ stosunek P-diastereoizomerów produktu zmienił się z 1:0,17 do wartości 1:0,55. Dla reakcji przeprowadzonej w temp. 50°C stopień epimeryzacji jest taki sam jak w przypadku reakcji przeprowadzonej w temperaturze pokojowej. Wykonano również reakcję otwarcia pierścienia OTP za pomocą anionu kwasu imino-bis-metylenofosfonowego, w którym mostkowy atom tlenu został zastąpiony ugrupowaniem $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Analiza produktów metodą ^{31}P NMR była utrudniona ze względu na częściowe nakładanie się sygnałów rezonansowych, ale niewątpliwie epimeryzacja zaszła w stopniu znacznie mniejszym niż miało to miejsce dla anionu hypofosforanowego.

D. Wykazano, że działanie mechanizmu wewnątrzcząsteczkowej wymiany ligand-ligand z tworzeniem się struktury z heksakoordynacyjnym atomem fosforu (zaproponowanego wcześniej jako symetrycznej formy przejściowej z udziałem mostkowego atomu tlenu anionu hypofosforanowego) jest albo nieprawidłowym albo niejedynym mechanizmem epimeryzacji.

E. Uzyskane wyniki pozwolą na uszczegółowienie założeń do poszukiwania możliwego mechanizmu na drodze obliczeń teoretycznych (we współpracy z innymi grupami/ośrodkami badawczymi).

1.2 Oddziaływania analogów nukleotydów i oligonukleotydów z DNA, RNA, wybranymi białkami i syntetycznymi polimerami.

1.2.1.

A. Badania nad wytworzeniem testu do wykrywania rodników stresu oksydacyjnego z wykorzystaniem tzw. *molecular beacons*.

B. Badania mają na celu uzyskanie związków modelowych do wykrywania obecności wolnych rodników wodorotlenowych w systemie komórkowym i pozakomórkowym. Rodniki tego typu mogą wpływać na metabolizm nukleotydów 2- i 4-tiourydylowych – składników tRNA.

C. Przeprowadzono szczegółowe badania hybrydyzacji modelowych oligonukleotydów DNA zawierających resztę 2-tio-2'-deoksyurydyny, 2-tiotymidyny lub nukleozydu 4-pirymidynonu do komplementarnych matryc z dA lub dG. W tym celu zsyntetyzowano serię 14-merowych oligonukleotydów DNA. Przygotowano 8 dupleksów i przeprowadzono badania termodynamiczne dwoma metodami – UV w funkcji temperatury i metodą DSC.

D. Wykazano, że ΔT_m dla dupleksów z S2dU i H2dU w komplemencie z dA wynoszą od 12 do 17°C , co potwierdziło koncepcję, że desulfuracja S2dU w warunkach stresu oksydacyjnego może doprowadzić do zniszczenia struktury *molecular beacon* typu spinki do włosów, w trzonie której reszta 2-tiourydyny będzie „czujnikiem” obecności wolnych rodników.

1.2.2.

A. Badania aktywności białka Hint1 wobec nowych substratów: hypofosforanów i tiohypofosforanów nukleozydów.

B. Hint1 jest białkiem o niskiej specyficzności substratowej, między innymi zdolnym do aktywacji niektórych proleków poprzez katalizowanie reakcji cięcia wiązania P-N w koniugatach nukleozydo-aminokwasowych, jak również - prawdopodobnie - uczestniczącym w metabolizmie tiofosforanowych oligonukleotydów antysensowych dzięki zdolności do katalizowania reakcji hydrolizy wiązania P-S w monotiofosforanach nukleozydów. Hypofosforany nukleozydów uważane są za niehydrolizowalne analogi difosforanów nukleozydów.

C. Jako substraty zastosowano 5'-O-hypofosforan adenozyliny i 5'-O-alfa-tio-hypofosforan adenozyliny. Użyto bardzo duży nadmiar enzymu rHint1 (150-krotny nadmiar w stosunku do typowego doświadczenia enzymatycznego). Próbkę inkubowano w 37°C przez 2h, 4h oraz 22h.

D. W żadnym z doświadczeń nie stwierdzono hydrolizy substratów hypofosforanowych.

E. Wykluczono możliwość degradacji hypofosforanowych i alfa-tio-hypofosforanowych analogów NDP przez enzym Hint1.

1.2.3.

- A. Poszukiwanie inhibitorów białek HIF-1 i Stat3 oraz inhibitorów kompleksu tych białek.
- B. Obydwa białka (HIF-1 i Stat3) występują w zwiększonej ilości w komórkach rakowych i w komórkach odpowiedzi immunologicznej. Celem tych badań jest uzyskanie inhibitorów zdolnych do zwiększenia efektywności terapii przeciwrakowych i pobudzenie przeciwrakowego systemu obronnego
- C. W dwóch liniach komórkowych, które naturalnie zawierają gen Hif-1 α , jego ekspresja była zahamowana poprzez użycie takich inhibitorów jak metyloglioksal, LY294002, YC-1, Temsirolimus, Tryphostin AG490, 17-AAG), lub przez transfekcję siRNA specyficznego dla mRNA białka Hif-1 α . Wpływ tych związków na przeżywalność komórek określono w teście MTT. Białko Hif-1 α wykrywano metodami Western blotting, mikroskopii immunofluorescencyjnej i cytometrii przepływowej.
- D. Żaden z użytych inhibitorów nie zatrzymał całkowicie biosyntezy białka HIF-1 α . W celu analizy oddziaływań Hif-1 α z białkiem Stat3 opracowano metody wykrywania Stat3 metodą immunofluorescencji i cytometrii przepływowej.
- E. Te wyniki będą opublikowane.

1.3. Analogi nukleozydów, nukleotydów i oligonukleotydów w biologii syntetycznej i komórkowej.

1.3.1

- A. Neuroprotekcyny wpływ wyciszenia ekspresji genów kinaz zależnych od cyklin: cdk2, cdk4 i cdk6 na ekspresję wybranych genów białek cyklu komórkowego.
- B. Celem badań jest określenie możliwości regulowania poziomu ekspresji genów białek biorących udział w patogenezie choroby Alzheimera, jak również odpowiedzialnych za neurodegenerację / apoptozę komórek nerwowych. W roku sprawozdawczym zbadano wpływ naturalnych inhibitorów białkowych p16, p18 i p21 na aktywność badanych kinaz, oraz cząsteczek siRNA na ekspresję genów tych kinaz.
- C. Zadanie 1. Przygotowano 12 plazmidów kodujących geny naturalnych inhibitorów kinaz cdk2, cdk4 i cdk6 ludzkich i mysich: p16, p18 i p21. Plazmidy wprowadzono do komórek HeLa metodą transfekcji z Lipofektaminą 2000. Po zakończonej inkubacji komórki traktowano jodkiem propydydy. Za pomocą cytometru przepływowego ustalono ilość komórek znajdujących się w odpowiednich fazach cyklu komórkowego (G1, S i G2).
- Zadanie 2. Zaprojektowano 3 sekwencje dupleksów siRNA (6 nici RNA) skierowanych na ludzki gen Cdk2 i startery do reakcji RT-PCR. Ustalono warunki reakcji i przeprowadzono analizę aktywności dupleksów siRNA anty-Cdk2 (na poziomie mRNA, analiza qRT-PCR). Określono poziom wyciszenia docelowego genu przez poszczególne dupleksy.
- Zadanie 3. Za pomocą cytometru przepływowego zbadano wpływ wyciszenia (siRNA) genu cdk2 oraz jednoczesnego wyciszenia genów trzech docelowych kinaz (Cdk2, Cdk4 i Cdk6) na przebieg cyklu komórkowego (analogicznie jak dla inhibitorów tych kinaz).
- D. Uzyskane wyniki wskazują, że: następuje ekspresja wewnątrzkomórkowa genów inhibitorów kinaz cyklino-zależnych z kodujących je plazmidów i po 72h widoczny jest efekt ich działania, tzn. zatrzymanie komórek w fazie G1/G0 – zwiększa się liczba komórek w fazie G1/G0 przy równoczesnym obniżeniu się liczby komórek w fazie S; najbardziej efektywne wyciszenia docelowego genu jest uzyskane po zastosowaniu dupleksu cdk2(273) (>90% wyciszenia); największy wpływ na cykl komórkowy ma równoczesna inhibicja trzech kinaz (Cdk2/4/6).
- E. Wyniki tych badań zostaną opublikowane (manuskrypt w przygotowaniu).

1.3.2.

- A. Badanie możliwości wykrywania pojedynczych mutacji w matrycy DNA (tzw. SNP ang. *Single Nucleotide Polymorphism*) z wykorzystaniem starterów zawierających wiązanie ditiofosforanowe.
- B. W poprzednich badaniach wykazano, że startery zawierające ostatnie na 3'-końcu stereozdefiniowane wiązanie tiofosforanowe o konfiguracji S_P prowadzą do czystego produktu w reakcji SBE (*single base extension*), podczas gdy startery z wiązaniem PS-R_P lub PO dają mieszaninę produktów, zarówno amplifikacji, jak i hydrolizy za pomocą 3'-5'-egzonukleazowej aktywności polimeraz DNA (Nawrot i inni, *Mol. Biotech.* 2008).
- C. Przeprowadzono badania z użyciem starterów zawierających wiązanie ditiofosforanowe (PS2).
- D. Wykazano, że jedynie dla przypadków komplementarnych (zasada matrycy z zasadą dNTP) tworzy się oczekiwany produkt, a w przypadku użycia niekomplementarnego substratu nie otrzymuje się produktu reakcji SBE, zatem możliwe jest zastosowanie starterów PS2 do wykrywania/potwierdzania obecności mutacji (SNP) w badanym genie.
- E. W przygotowaniu jest zgłoszenie patentowe i manuskrypt publikacji.

1.3.3.

- A. Laboratorium Skryningowe - poszukiwanie związków o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych.

B. Prowadzone są badania nad nowymi związkami, wytworzonymi zarówno w CBMM, jak i w innych laboratoriach na terenie kraju. Wykorzystywane są opracowane uprzednio metody oznaczania cytotoxycności za pomocą testu MTT, w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych i komórek prawidłowych.

C. Przebadano pod względem właściwości cytotoxycznych związki chemiczne otrzymane z: Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (11 związków), CBMiM Łódź (40 związków), Uniwersytetu Jana Kochanowskiego, Kielce (9 związków), UŁ (87 związków), Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (80 związków). Większość związków została przebadana wobec komórek nowotworowych (HeLa, K562) oraz wobec komórek prawidłowych (HUVEC). Dla wybranych związków wykonano analizę enzymatyczną i elektroforetyczną mającą na celu określenie ich zdolności do hamowania hydrolizy plazmidu DNA pcDNA 3.1 HisC (8,2kb) przez enzym restrykcyjny Bam H1. Metodą dichroizmu kołowego wykonano badania w celu określenia możliwego mechanizmu, według którego najbardziej aktywne związki modyfikują DNA.

D. Dla kilku związków stwierdzono cechy interesujące pod względem właściwości przeciwnowotworowych. Trzy związki okazały się cytotoxyczne dla komórek nowotworowych, a nie były toksyczne dla komórek prawidłowych. Kolejny związek był toksyczny dla komórek nowotworowych zawieszinowych (K562), a nie wykazywał toksycności w stosunku do komórek adherentnych zarówno nowotworowych (HeLa), jak i prawidłowych (HUVEC). Szczególnie interesującą grupą okazały się fosfonowe analogi aminokwasów i dipeptydów. Związki te nie wykazały właściwości cytotoxycznych wobec komórek nowotworowych (HeLa, K562), a wręcz przeciwnie - znacznie stymulowały proliferację badanych komórek (dochodzącą często do 40%). Z przeprowadzonych badań enzymatycznych i chiralooptycznych wynika, że związki te mogą być interkalatorami DNA.

E. Trzy zgłoszenia patentowe: P.398193, P.400000, P.401115.

1.3.4.

A. Określenie cytotoxycności skoniugowanych oligoelektrolitów (tzw. COE, *conjugated oligoelectrolite*) - pochodnych distyrylobenzenu

B. Przedmiotem badań są skoniugowane oligoelektrolity, pochodne distyrylobenzenu (DSBN, DSSN i COE-5C oraz DSS-C), które oprócz właściwości fotoluminescencyjnych charakteryzują się zdolnością do interkalacji w lipidowe membrany komórkowe. Stwarza to możliwość wykorzystania tego typu związków jako fluorescencyjnych markerów znakujących błonowe organelle komórki.

C. Wykonano eksperymenty przy użyciu fluorescencyjnego analizatora komórek, który umożliwił dokładną obserwację membran komórek ludzkich potraktowanych badanymi oligoelektrolitami.

D. Wyselekcjonowano jeden z czterech badanych związków (DSSN), który charakteryzował się najszybszą interkalacją w membrany komórkowe. Porównano badane związki pod kątem ich odporności na proces wyświecania (ang. *bleaching*). Zaobserwowano, że różnica w ilości grup fenylenowo-winylenowych w cząsteczce ma wpływ na ich fotostabilność. Brak toksycności skoniugowanych oligoelektrolitów wobec nowotworowych i prawidłowych ludzkich komórek został potwierdzony poprzez test MTT, a także przez zarejestrowanie obrazu zdolności namnażania komórek, w których wyznakowano lipidowe membrany. Technika mikroskopii fluorescencyjnej zbadano także kolokalizację skoniugowanych oligoelektrolitów ze związkami MitoTracker i DAPI w komórkach HeLa. Uzyskane wyniki wskazują na nieobecność badanych związków w jądrach komórek i w mitochondriach.

E. Wyniki tych badań posłużyły jako badania wstępne do aplikacji o projekt NCN z programu OPUS. Projekt ten uzyskał finansowanie w II połowie 2012 roku.

1.3.5.

A. Synteza DNAzemu 10-23 znakowanego atomami selenu w celu uzyskania kryształów odpowiednich dla badań rentgenostrukturalnych.

B. DNAzem 10-23, w którym część składowych nukleotydów w obszarze ramion zostanie zastąpiona ich pochodnymi selenowymi powinien charakteryzować się wyższą stabilnością, w stosunku do oligonukleotydu niemodyfikowanego.

C. Wykonano chemiczną syntezę analogu DNAzemu 10-23, w którym część składowych nukleotydów w obszarze ramion zastąpiono ich 2'-SeMe pochodnymi, bez wprowadzania modyfikacji w obszarze pętli katalitycznej.

D. Trwają prace nad ustaleniem wstępnych warunków krystalizacji.

E. Zadanie w trakcie realizacji.

1.3.6.

A. Analiza ekspresji genów supresorowych NIT1 i WWOX w błonie śluzowej żołądka pacjentów po eradykacji *Helicobacter pylori*.

B. Czynniki genetyczne raka żołądka są ciągle mało poznane. Dotychczas wykazaliśmy, że poziom ekspresji wybranych przez nas genów supresji nowotworowej (FHIT, SSTR3, HINT1 i SATB1) zależy od wybranych czynników onkogenezy. Zbadano, czy u pacjentów po eradykacji bakterii *H. pylori* nastąpi re-

ekspresja genów białek WWOX i NIT1, oraz czy na ten proces ma wpływ cytotoksyczność szczepów *H. pylori*.

C. Po wcześniejszym zbadaniu materiału klinicznego uzyskanego od 12 pacjentów wykazano, że na skutek eradykacji bakterii dochodzi do podwyższenia ekspresji wybranych genów (WWOX i NIT1), co może mieć wpływ na zahamowanie ewentualnej transformacji nowotworowej komórek błony śluzowej żołądka. W roku 2012 badania te zostały poszerzone do łącznie 21 pacjentów.

D. Tylko dla biopłatów z części przedodźwiernikowej żołądka uzyskano znamiennej statystycznie wzrost ekspresji genów NIT i WWOX po usunięciu bakterii *H. pylori*. Dla genu WWOX zależności te dotyczyły tylko pacjentów nieobciążonych rodzinnym występowaniem nowotworu żołądka.

E. Wyniki te stały się podstawą pracy dyplomowej studentki Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności PŁ.

Sprawozdanie z działalności naukowej Zakładu Chemii Heteroorganicznej

2. Chemia organicznych związków fosforu, siarki i innych heteroatomów

2.1 Chemia i stereochemia połączeń heteroorganicznych o różnych stopniach koordynacji.

2.2 Achiralne i chiralne reagenty i katalizatory heteroorganiczne w syntezie produktów biologicznie czynnych.

2.3 Nowe połączenia heterometaloorganiczne: badania struktury, reaktywności i zastosowanie.

2.4 Biokatalityczne metody syntezy chiralnych połączeń heteroorganicznych.

2.5. Nowe materiały do zastosowań w organicznej elektronice.

2.1 Chemia i stereochemia połączeń heteroorganicznych o różnych stopniach koordynacji.

2.1.1

A. Badanie stereoselektywności addycji fosforynów do aldimin.

B. Stwierdzenie wpływu określonych reagentów na stereoselektywność reakcji

C. Kontynuując współpracę z zespołem prof. Z.H. Kudzina z UŁ w badaniach nad chemią kwasów aminofosfonowych potwierdzono istotny wpływ achiralnych i chiralnych czwartorzędowych soli amoniowych jako katalizatorów lub medium reakcji na diastereoselekcję addycji fosforynów do imin pochodnych amidów heterooksokwasów.

D. Reakcje hydrofosfonylowania N-fosfinoilo-3-tiofenoaldiminy zachodziły w każdym przypadku ze 100% konwersją substratów. Reakcja addycji fosforynu dimetylowego do chiralnej iminy w warunkach zasadowych bez dodatku mediatorów dostarczyła produktu jako mieszaniny dwóch diastereoizomerów z niską diastereoselektywnością ($d_e=12\%$). Poprawę stereoselektywności obserwowano w warunkach, gdy zastosowano dodatek w postaci czwartorzędowej soli amoniowej zarówno achiralnej, jak i w formie optycznie czynnej. Stereoselektywność reakcji przebiegającej z dodatkiem soli amoniowej lub cieczy jonowej wzrosła do 60%.

E. Wykorzystanie uzyskanych wyników: Publikacja w przygotowaniu

2.1.2

A. Opracowanie nowych metod syntezy przy zastosowaniu mikroreaktorów.

B. Sprawdzenie możliwości syntezy estrów karboksylowych i sulfinowych bezpośrednio z odpowiednich chlorków kwasowych w warunkach przepływowych

C. Przy współpracy z zespołem prof. C.V. Stevensa z Uniwersytetu w Gent opracowano mikroreaktorową procedurę syntezy estrów opartą na prowadzonej bez użycia zasady reakcji chlorków kwasowych z alkoholami.

D. Pilotażowe eksperymenty realizowane przy współpracy z tym zespołem wykazały, że możliwa jest również synteza estrów sulfinowych w reakcjach chlorków sulfinylowych i alkoholi prowadzonych w warunkach przepływowych (w mikroreaktorze).

E. Wstępne wyniki zostały opublikowane w *Green Chemistry* w r. 2012.

2.1.3.

A. Badanie nad niekatalizowaną kwasami reakcją sulfinamidów z alkoholami pod wysokimi ciśnieniami.

B. Stwierdzenie wpływu ciśnienia na przebieg i stereoselektywność reakcji

C. Kontynuując badania nad stereoselektywnymi metodami syntezy optycznie czynnych pochodnych sulfinylowych potwierdzono istotny wpływ ciśnienia na reakcje alkoholizy optycznie czynnego *p*-toluenosulfinamidu.

D. Przeprowadzona reakcja metanolizy enancjomerycznie czystego prawoskrętnego niepodstawionego *p*-toluenosulfinamidu bez udziału katalizatora kwasowego z zastosowaniem wysokiego ciśnienia (10kBar) i długiego czasu reakcji (21 lub 100 dni) w temperaturze pokojowej dostarczyła optycznie czynny *p*-toluenosulfinian metylowy z wydajnością chemiczną odpowiednio 18 i 29 %. Nadmiary enancjomeryczne wyizolowanych estrów wynosiły odpowiednio 6 i 5 %. w reakcjach etanolizy i propanolizy wyjściowego sulfinamidu prowadzonych w analogicznych warunkach nie zaobserwowano powstawania odpowiednich estrów sulfinowych.

2.1.4.

A. Nowe *peri*-podstawione pochodne naftalenu.

B. Kontynuacja badań nad syntezą i właściwościami *peri*-podstawionych naftalenów

C. Kontynuowano badania nad syntezą i właściwościami sterycznie zatłoczonych *peri*-podstawionych pochodnych naftalenu. Badano warunki, jakie mają wpływ na kierunek alkilowania 1,8-bis(difenylfosfino)naftalenu przeprowadzając reakcje w różnych rozpuszczalnikach, temperaturach i stosując różne dihalogenki alkilowe.

D. Prowadzono ponadto próby syntezy stabilizowanych mono- i bisylidów będących pochodną otrzymanej wcześniej soli bisfosfoniowej 1,8-bis(difenylofosfino)naftalenu.

E. Wykorzystanie uzyskanych wyników: publikacja przyjęta do druku w Tetrahedron 2013

2.2 Achiralne i chiralne reagenty i katalizatory heteroorganiczne w syntezie produktów biologicznie czynnych.

2.2.1.

A. Synteza enancjomerycznie czynnych kwasów α -aminoferrocenylofospinowych

B. Asymetryczna synteza tytułowych kwasów aminofosfonowych

C. Ponowiono próby syntezy enancjomerycznych kwasów α -aminoferrocenylofospinowych.

W reakcjach ferrocenylokarbaldehydu i (+)-(S)- oraz (-)-(R)-p-toluenosulfonamidu otrzymano odpowiednio, enancjomeryczne (+)-(S)- i (-)-(R)-sulfoniminy. Ich reakcje z fosforynem dietylowym w obecności LiHMDS dawały addukty z nadmiarami diastereomerycznymi odpowiednio 95 i 100%. Enacjo- i chemicznie czyste addukty poddano reakcji z kwasem trifluoroctowym w metanolu uzyskując trifluoroctany α -aminoferoceńlofospinianów dietylowych, które po zalkalizowaniu przeprowadzono w wolne α -aminoferoceńlofospiniany dietylowe.

D. Podjęto próby odblokowywania funkcji etoksylowych α -amino-feroceńlofospinianów dietylowych w reakcjach z trimetylo-bromosilanem w obecności trietyloaminy. Wstępne wyniki NMR-owe wskazują na tworzenie się nietrwałego kwasu α -aminoferoceńlofospinowego.

2.2.2.

A. Synteza racemicznych i chiralnych bi- i tricyklicznych nienasyconych laktonów – potencjalnych związków wykazujących aktywność biologiczną.

B. Opracowanie prostych syntez tytułowych związków, które mogą być testowane, jako związki stymulujące kiełkowanie nasion roślin użytkowych

C. W ramach kontynuacji prac związanych z syntezą policyklicznych nienasyconych laktonów rozszerzono badania na stereoselektywną syntezę racemicznych, monocyklicznych α -hydroksyketonów, połączeń podstawionego w pierścieniu grupami alkilowymi lub fenyłową, cykloheksanonu, w syntezie tej kluczowymi substratami były pochodne cykloheksanonów – fosforany 1-alkenylowe.

D. Otrzymano głównie izomery *trans* tych hydroksyketonów, które zostaną wykorzystane do syntezy bicyklicznych laktonów, w oparciu o opracowaną i stosowaną poprzednio procedurę.

2.2.3.

A. Asymetryczne cyklopropanowanie winylowych fosforylosulfotlenków.

B. Synteza nowych, konformacyjnie usztywnionych analogów kwasów aminofosfonowych o potencjalnych właściwościach neuroprotekcyjnych

C. Asymetryczne cyklopropanowanie winylowego fosforylosulfotlenku było kluczowym etapem w przeprowadzonej ostatnio syntezie fosfonocyklopropyloglicyn (PCG-1, PCG-2, PPCG-1 i PPCG-2), agonistów metabotropowych receptorów glutamowych o udokumentowanej aktywności. Ponieważ stwierdzono, że wprowadzenie podstawnika na aminokwasowy atom węgla powoduje zmianę aktywności z agonistycznej na antagonistyczną, podjęte zostały próby wykorzystania naszej strategii w syntezie tak podstawionych fosfonocyklopropyloglicyn. Wykonane zostały próby otrzymania ketonu 2-fosforylocyklopropylo-arylowego, wyjściowego związku do otrzymania kolejnych analogów konformacyjnie usztywnionych analogów L-AP4, z wykorzystaniem do reakcji asymetrycznego cyklopropanowania odpowiedniego ylidu sulfoniowego z funkcją ketonową.

D. Niestety nie udało się z otrzymanego cyklopropanu usunąć grupy sulfinylowej, stosowanej jako chiralny pomocnik, bez naruszenia grupy karbonylowej. Dlatego też zastosowano alternatywną drogę. Polegała ona na wykorzystaniu wcześniej otrzymanego cyklopropanu z funkcją estrową – sulfotlenku (1S,2S)-(1-dietoksyfosforylo-2-etoksykarbonylo)-cyklopropylo-*p*-tolilowego, a następnie, po jego desulfuracji, przekształceniu podstawnika estrowego w funkcję ketonową. Dokonano tego przekształcając ester w odpowiedni β -ketofosfonian, który następnie poddany został reakcji Hornera z aldehydem arylowym.

E. Redukcja podwójnego wiązania w utworzonej olefinie pozwoliła na otrzymanie pożądanego cyklopropylowego ketonu benzyloвого.

2.2.4.

A. Poszukiwanie leków przeciwwirusowych i przeciwnowotworowych.

B. Synteza potencjalnych leków przeciw wirusowi HCV będących kowalencyjnymi hybridami aktywnych biologicznie analogów nukleozydowych z innymi aktywnymi cząsteczkami

C.D. Zsyntezowano hybridowy analog układu cyklopentanoidowego z rybawiryną, która jest powszechnie stosowanym lekiem skojarzonym z interferonem alfa-2a lub 2b przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C.

E. Badanie aktywności biologicznej

2.2.5.

A. Synteza dendrymerów o zadanych właściwościach.

B. Totalna synteza dendrymerów polianionowych, preparatów o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym, naśladujących istotne elementy strukturalne błon komórkowych.

C. Otrzymano różne dendrymery pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej generacji. Niektóre z nich należały do grupy tzw. dendrymerów warstwowych tzn. takich, które posiadały, w obrębie tej samej makrocząsteczki, w kluczowych punktach rozgałęzień różne funkcje chemiczne takie jak grupy fosforanowe, tiofosforanowe czy aromatyczne atomy węgla pochodzące od grup arylowych. Co więcej, przy zastosowaniu odpowiednich reagentów możliwe było wprowadzenie do struktury tych makrocząsteczek różnej długości łańcuchów węglowych.

D. Ogólna synteza tych dendrymerów była możliwa dzięki uprzedniemu otrzymaniu, dotychczas nieopisanych, kluczowych monomerów posiadających w swej strukturze funkcje chemiczne zablokowane odpowiednimi grupami ochronnymi, tj. kwasu 3,5-bis[(benzyloksy)karbonylo]benzoesowego oraz kwasu 3,5-bis[(4-metoksybenzyloksy)karbonylo]benzesowego. Charakter polianionowy w/w związków wynikał z obecności na ich powierzchni wolnych grup karboksylowych. Zakończono prace w tej dziedzinie.

E. Publikacja w *Tetrahedron* w r. 2012

2.2.6

A. Badania nad ekofitotoksycznością związków organicznych.

B. Badania nad ekofitotoksycznością nowych cieczy jonowych

C. We współpracy z AJD w Częstochowie zsyntezowano, a następnie podjęto dalsze badania nad eko(fito)toksycznością chlorku 1-(metylotiometylo)-3-metyloimidazoliowego wykorzystując fitotron.

D. Wykazano niewielką potencjalną toksyczność tego związku dla lądowych roślin wyższych, przy czym toksyczne oddziaływanie badanej substancji uzależnione było głównie od zastosowanego stężenia. Podobne wyniki osiągnięto dla poprzednio badanej pochodnej n-butylowej. Nie obserwowano zatem wzrostu fitotoksyczności wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowego od C1 do C4. Jedynie najwyższe z zastosowanych stężeń tj. 800 mg i 1000 mg/kg gleby spowodowały odpowiednio 35% i 32% spadek plonu świeżej masy siewek jęczmienia, dla rzodkiewki zwyczajnej analogiczne zmiany wyniosły 18% i 17% w porównaniu z kontrolą. Te same stężenia cieczy jonowej (800 i 1000 mg/kg gleby) prowadziły do redukcji plonu jęczmienia odpowiednio o 38% i 37% w porównaniu do obiektów kontrolnych, podczas gdy rzodkiewka zwyczajna okazała się być rośliną całkowicie odporną na te ciecz jonową.

E. Publikacja w *ChemOpen* 2012

2.3 Nowe połączenia heterometaloorganiczne: badania struktury, reaktywności i zastosowanie.

2.3.1.

A. Nowe ligandy i katalizatory metaloorganiczne.

B. Synteza i badanie właściwości nowych ligandów i katalizatorów metaloorganicznych rozpuszczalnych w wodzie

C. Otrzymano rutenowe kompleksy pochodne tiazoilofosfiny, rozpuszczalne w wodzie, które zostały zastosowane jako katalizatory w reakcji przekształcenia cyjanków benzylowych w odpowiednie amidy benzylowe.

D. Ze wstępnych badań wynika, że rutenowy kompleks jest także aktywny w reakcji przegrupowania Beckmanna benzaldoksymu do amidu kwasu benzoesowego.

2.4 Biokatalityczne metody syntezy chiralnych połączeń heteroorganicznych.

2.4.1.

A. Badania rentgenograficzne kompleksów enzymów hydrolitycznych z substratami heteroorganicznymi.

B. Określenie sposobu wiązania w centrach aktywnych lipaz tlenków i P-boranów fosfin

C. Kontynuowane były próby krystalizacji kompleksów enzymów hydrolitycznych z ligandami heteroorganicznymi dla potrzeb rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Przeprowadzono próby krystalizacyjne dla następujących lipaz: nowo zakupionej CRL (*Candida rugosa* lipase), nowo zakupionej CAL-B (*Candida antarctica* lipase type B), lipaz AH-Amano i AK-AMANO, oraz lipazy z *Candida cylindracea*. Próby krystalizacyjne dla wyżej wymienionych lipaz prowadzone były z zastosowaniem jako substratów optycznie czynnych enancjomerów tlenku i P-boranu izopropoksy(fenilo)-hydroksymetylofosfiny. Krystalizacje prowadzone były tradycyjnie stosowanymi metodami dyfuzji par w wiszących kroplach. Stosowano stężenia enzymu 10-20 mg/mL oraz dwu-trzykrotny nadmiar molowy ligandu. Jako składniki roztworów krystalizacyjnych przetestowano kilka typowych soli nieorganicznych, buforów i czynników strącających, stosując różne zakresy stężeń i różne proporcje poszczególnych składników.

D. Uzyskane kryształy zostały poddane wstępnym próbom testowym na aparaturze dyfraktometrycznej dostępnej w Pracowni Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej Instytutu Biochemii Technicznej Politechniki

Łódzkiej, jak również w ośrodku synchrotronowym Bessy-II w Berlinie. Próby testowe dyfrakcji kryształów pokazały, że dotychczas testowane warunki krystalizacji nie doprowadziły do uzyskania kryształów kompleksu białka. Próby dyfrakcyjne jednoznacznie pokazały, że wszystkie otrzymane dotychczas kryształy były kryształami nie białek a jedynie czystych związków niskocząsteczkowych. Wykryły same wysalacze wchodzące w skład mieszanin krystalizacyjnych. Zaobserwowany stan precypitacji materiału białkowego w poszczególnych kroplach krystalizacyjnych wskazał możliwe kierunki optymalizacji procesu krystalizacji.

2.4.2.

A. Katalityczny promiskuityzm enzymów.

B. Zastosowanie zjawiska katalitycznego promiskuityzmu enzymów w syntezie związków heteroorganicznych

C. Sprawdzono możliwość zastosowania enzymów hydrolitycznych do katalizowania sprzężonej addycji typu Michaela tioli do α,β -nienasyconych układów karbonylowych oraz α,β -nienasyconych nityli.

D. Stwierdzono, że katalizowana lipazą CAL-B addycja benzenotolu do etylenowych pochodnych estrów malonowych przebiega wyłącznie w etanolu, jako medium reakcyjnym dając odpowiednie produkty addycji z dobrymi wydajnościami. w żadnym innym rozpuszczalniku organicznym nie obserwowano oczekiwanej reakcji. Niestety, otrzymane produkty addycji były racemiczne. Kontynuowane są próby zastosowania innych enzymów hydrolitycznych i innych warunków reakcji.

2.5. Nowe materiały do zastosowań w organicznej elektronice.

2.5.1.

A. Synteza nowych materiałów, pochodnych poliarenów.

B. Zbadanie możliwości przebiegu odkrytej w Zakładzie reakcji elektrofilowej cyklizacji diarylometanoli z udziałem niekonwencjonalnych źródeł energii.

C. D. Odkryto, że opracowana w naszym Zakładzie, wewnątrzcząsteczkowa modyfikacja reakcji Friedela-Craftsa O-blokowanych diarylometanoli, posiadających kwasowo labilne grupy funkcyjne OR, może być wykonana z zastosowaniem ultradźwięków o dużej mocy w roztworach wodnych. Wykonano pierwsze badania stosując nowe warunki reakcyjne.

E. Wyniki opatentowano (zgłoszenie europejskie).

2.5.2.

A. Nowe procedury cyklizacji elektrofilowej.

B. Opracowanie łagodnych warunków prowadzenia reakcji elektrofilowej cyklizacji

C. D. Badając odkrytą w Zakładzie nową reakcję wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji diarylometanoli prowadzącą do skondensowanych acenów i heteroacenów, opracowano najbardziej łagodne warunki prowadzenia tego typu reakcji podstawienia elektrofilowego w układach wodnych.

E. Wyróżniona publikacja przez redaktorów czasopisma SYNFACTS.

Sprawozdanie z działalności naukowej Zakładu Chemii Polimerów

3. Chemia polimerów syntetycznych i biopolimerów

3.1. Polimeryzacja z otwarciem pierścienia monomerów oxocyklicznych. Badania porównawcze mechanizmu polimeryzacji wobec katalizatorów i/lub inicjatorów zawierających i niezawierających atomy metali.

3.2. Polimery o zróżnicowanej topologii. Polimery gwiaździste i supramolekularne agregaty polimerów.

3.3. Liniowe i szczepione kopolimery otrzymywane z pochodnych kwasów fosforu.

3.4. Procesy polimeryzacji w cieczach jonowych.

3.5. Procesy kopolimeryzacji ϵ -kaprolaktonu i laktydu.

3.1 Polimeryzacja z otwarciem pierścienia monomerów oxocyklicznych. Badania porównawcze mechanizmu polimeryzacji wobec katalizatorów i/lub inicjatorów zawierających i niezawierających atomy metali.

B. W ramach trwającej od kilku lat współpracy naukowej pomiędzy Zakładem Chemii Polimerów CBMiM oraz Polymer Chemistry Research Group kierowanym przez prof. Filipa Du Prez prowadzono prace dotyczące wykorzystania polimeryzacji jonowej cyklicznych eterów i estrów oraz metod polimeryzacji stopniowej a także tzw. chemii kombinatoryjnej („click chemistry”) do syntezy sfunkcjonalizowanych poliuretanów. Polimeryzacją jonową cyklicznych monomerów od lat zajmujemy się w CBMiM zaś grupa badawcza z Gandawy posiada doświadczenie w zakresie syntezy poliuretanów oraz reakcji typu „click”.

C. W etapie pracy dotyczącej okresu sprawozdawczego opracowano metodę syntezy poliuretanów zawierających boczne grupy funkcyjne z wykorzystaniem handlowo dostępnych oligodioli. Reaktywne grupy alkinowe były wprowadzane do oligodioli w wyniku kationowej polimeryzacji eteru glicydowo-propargylowego przebiegającej z otwarciem pierścienia według mechanizmu Aktywowanego Monomeru (AM) z użyciem oligodioli politetrahydrofuranu, polikaprolaktonu i iolidimetylosiloksanu jako makroinicjatorów. Funkcjonalizowane na końcach łańcuchów oligodioli w połączeniu z 1,4-butandiolem i diizocyjanianem heksametylenowym zastosowano do otrzymania poliuretanów zawierających kilka reaktywnych akinowych grup bocznych pomiędzy twardym i miękkim segmentem PU. Poliuretany były w kolejnym etapie modyfikowane w wyniku reakcji typu „click” pomiędzy grupami alkinowymi i odpowiednimi tiolami w nieobecności katalizatorów zawierających metale (metal free).

D. Opracowano zoptymalizowane warunki ilościowego przebiegu reakcji rodnikowego przyłączenia merkaptanu benzyłowego oraz tioglicerolu do grup alkinowych.

E. W końcowej fazie jest przygotowanie publikacji do European Polymer Journal.

3.2 Polimery o zróżnicowanej topologii. Polimery gwiaździste i supramolekularne agregaty polimerów.

W ramach tego zadania prowadzono następujące badania:

B1. Synteza polimeru gwiaździstego o ramionach z poli(tlenku etylenu) zakończonych grupami fosforanowymi

B2. Zbadanie wpływu grup końcowych na właściwości gwiaździstych polilaktydów.

Ad. B1:

C1. Przeprowadzono syntezę polimeru o strukturze gwiaździstej i 32 ramionach zbudowanych z poli(tlenku etylenu), którego rdzeń stanowił rozgałęziony poliglicydol. Polimer masie molowej 66 000 otrzymano w wieloetapowej syntezie. W ostatnim etapie na końcach ramion wprowadzono grupy fosforanowe. Stopień podstawienia grupami funkcyjnymi wynosił 100%. Przebieg syntezy polimerów kontrolowano na każdym etapie. Produkty reakcji analizowano za pomocą widm NMR, oraz chromatografii z wykluczeniem objętości (SEC; ang. size exclusion chromatography) z potrójną detekcją.

D1. Synteza polimeru gwiaździstego o rdzeniu z rozgałęzionego poliglicydolu i 32 ramionach zbudowanych z poli(tlenku etylenu) zawierającego grupy fosforanowe na końcach łańcuchów.

E1. Otrzymany polimer gwiaździsty będzie zastosowany w badaniach nad polimerowymi składnikami stałych elektrolitów (współpraca z Zakładem Joniki Ciała Stałego Politechniki Warszawskiej).

Ad. B2:

C2. Przeprowadzono syntezę szeregu stereozomerycznych polilaktydów gwiaździstych o sześciu ramionach zawierających końcowe grupy hydroksylowe i karboksylowe. W następnym etapie otrzymano stereokompleksy polilaktydów gwiaździstych z grupami hydroksylowymi i karboksylowymi. Powstałe stereokompleksy tworzą strukturę żelu wobec wybranych rozpuszczalników (np. N-metylopirolidon oraz 1,4-dioksan). Otrzymane związki zostały w pełni scharakteryzowane metodami: $^1\text{H-NMR}$, GPC, DSC, IR oraz SEM. Właściwości fizyczne stereokompleksowych żeli określono przy użyciu spektrofotometrii oraz wiskozymetrii.

D2. Otrzymanie odwracalnych żeli polimerowych na bazie gwiaździstych stereokompleksów polilaktydów.

E2. Otrzymane wyniki posłużyły do przygotowania projektu badawczego.

3.3 Liniowe i szczipione kopolimery otrzymywane z pochodnych kwasów fosforu.

B. Otrzymanie poliestrów kwasu fosforowego z udziałem polioli.

C. W pracach dotyczących syntezy polimerów zawierających jonowe grupy fosforanowe badano polikondensację kwasu fosforowego z różnymi polioli. W obecnym okresie sprawozdawczym zbadano reakcję kwasu fosforowego z dimerem trimetylopropanu (DTMP).

Doświadczenia kinetyczne prowadzone były w 150°C, w atmosferze argonu. Postęp reakcji monitorowano metodą ^{31}P NMR. Na podstawie analizy widm $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (z dec. protonów) oraz ^{31}P NMR rejestrowanych przy różnym pH ustalono, że produktem reakcji jest mieszanina związków zawierająca monoestry, diestry oraz niejonowe (pełne estry) struktury cykliczne. Ustalono, na podstawie obserwacji kinetycznych, że w czasie przebiegu reakcji zawartość struktur cyklicznych jest cały czas większa od zawartości diestrów i obydwie te wartości rosną monotonicznie z postępowaniem reakcji, natomiast zawartość monoestrów dość szybko dochodzi do pewnego stanu ustalonego. Najprawdopodobniej nowo powstające monoestry, z taką samą szybkością przekształcają się struktury cykliczne lub/i diestry. Dotychczasowe badania nie pozwoliły na oznaczenie struktur poszczególnych związków w mieszaninie reakcyjnej ani tym bardziej ich udziału. Na podstawie analizy widm ^{31}P NMR można było wyznaczyć jedynie stopień przereagowania kwasu fosforowego i względne molowe udziały atomów P w różnych strukturach chemicznych. Indywidualne cząsteczki zawierają często więcej niż jeden atom P, które mogą należeć nawet do wszystkich zidentyfikowanych struktur (monoestry, diestry, struktury cykliczne) i to w różnych proporcjach.

D. Przeprowadzono pomiary kinetyczne reakcji kwasu fosforowego z dimerem trimetylopropanu (DTMP) oraz zaproponowano wstępnie struktury chemiczne otrzymanych produktów reakcji.

E. Poznanie tego procesu jest ważne z punktu widzenia planowanych dalszych prac mających na celu otrzymanie rozgałęzionych wielkocząsteczkowych polimerów z DTMP, glikolu etylenowego i kwasu fosforowego.

3.4. Procesy polimeryzacji w cieczach jonowych.

B. W poprzednich latach opracowano metodę otrzymywania polimerów (oligomerów) tlenku etylenu zawierających na jednym a końców łańcucha grupę cieczy jonowej. Nawiązano współpracę z Katedrą Chemii i Technologii Politechniki Warszawskiej (dr Ewa Zygadło-Monikowska) w celu zbadania możliwości ich wykorzystania jako składników stałych elektrolitów. Zachęcające wyniki skłoniły zespół Politechniki Warszawskiej (z udziałem zespołu Centrum) do złożenia wniosku o finansowanie projektu badawczego: „Ciecze jonowe zawierające grupy oligooksyetylenowe jako składniki elektrolitów w bateriach litowo-jonowych” który w 2011 r został zakwalifikowany do finansowania (NCN: UMO-2011/01/8/STS/06292). Dalsze prace w tym kierunku są realizowane w ramach projektu.

C. Niezależnie, rozpoznawano możliwość prowadzenia procesów polimeryzacji w eutektykach (deep eutectic solvents - DEP) stanowiących alternatywę dla klasycznych cieczy jonowych. Jako DEP stosowano mieszaninę 1:1 chlorku cholicy i glicerolu, która w temperaturze pokojowej jest cieczą.

D. Prowadzone prace są w etapie rozwijania tematyki.

Sprawozdanie z działalności naukowej Zakładu Fizyki Polimerów

4. Fizyka polimerów i właściwości układów wieloskładnikowych

4.1 *Właściwości fizyczne krystalizujących układów polimerowych-nanokompozyty i polimery krystalizujące.*

4.2 *Zestawianie polimerów w kontakcie z innymi materiałami.*

4.3 *Wytwarzanie i badanie właściwości nanoskopowych warstw wybranych materiałów organicznych i kompozytów z udziałem nanorurek węglowych.*

4.1 Właściwości fizyczne krystalizujących układów polimerowych - nanokompozyty i polimery krystalizujące.

Przeprowadzono badania nad wydzielaniem się ciepła podczas deformacji polimerów krystalizujących – polietylenu i polipropylenu. Przy użyciu kamery termowizyjnej pokazano, że lokalnie możliwy jest znaczny wzrost temperatury, zmieniający przebieg procesu deformacji, oraz to, że zależy on od możliwości zachodzenia zjawiska kawitacji.

Kontynuowano badania morfologii, struktury i właściwości mechanicznych oraz procesów deformacji hybryd organiczno-nieorganicznych, w tym polipropylenu izotaktycznego lub polietylenu wysokiej gęstości, szczepionych niewielką ilością POSS (do 10% wag). Wyniki badań wskazują na lekkie usztywnienie i zmniejszenie ciągliwości fazy amorficznej wskutek obecności cząstek POSS. Pomimo tego makroskopowe właściwości mechaniczne badanych kompozytów są zbliżone do właściwości niemodyfikowanego iPP lub HDPE.

Zbadano i określono charakterystykę termodynamiczną odkształcenia plastycznego polietylenów o wysokiej i ultra-wysokiej masie cząsteczkowej. Szczególną uwagę zwrócono zmagazynowaną pracę mechaniczną oraz ciepło odkształcenia. W badaniach użyto kalorymetru typu Calvet w przedziałach odkształcenia do 50% z szybkością $4 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$. Okazało się, że ciepło deformacji fazy amorficznej polietylenów jest o całe rzędy wielkości mniejsze niż ciepło deformacji fazy krystalicznej. Stwierdzono, że krytycznym elementem wystąpienia deformacji jest nukleacja nośników deformacji w obu fazach (np. dyslokacji w fazie krystalicznej). Inicjacja tych nośników odbywa się na bardzo wczesnym etapie odkształcenia i praca mechaniczna w 92-98% jest konwertowana na ciepło deformacji, co powoduje wzrost temperatury. Całość zagadnienia opisano w publikacji wspólnej z partnerem rosyjskim oraz w 1 publikacji zaakceptowanej do druku.

4.2 Zestawianie polimerów w kontakcie z innymi materiałami.

Wykonano badania przebiegu krystalizacji oraz powstającej orientacji i tekstury krystalicznej w próbkach poddanych impulsowi ścinania stopu bezpośrednio przed krystalizacją. Badania prowadzono dla próbek czystego polietylenu oraz PE modyfikowanego cząstkami węglanu wapnia. Stwierdzono silny wpływ ścinania i jego parametrów (odkształcenie, szybkość odkształcania) na kinetykę krystalizacji PE i orientację fazy krystalicznej. Wpływ ten zmniejsza się w napełnianym PE ze wzrostem udziału napełniacza.

Zbadano dynamikę molekularną metodami reologicznymi i jądrowym rezonansem magnetycznym układów wielowarstwowych PS/PC w temperaturze powyżej Tg polistyrenu ale poniżej Tg poliwęglanu. Układ taki modeluje zachowanie agregatów lamelarnych polimerów częściowo krystalicznych. Stwierdzono, że występuje wzmocnienie warstwy polistyrenu przyległej do sztywnych warstw PC, co wynika z ograniczenia ruchliwości makrocząstek. Moduły zachowawcze PS w warstwach o grubości 10-35 nm są wyższe około 2.5 raza od analogicznych modułów dla PS w dużej objętości. Efekt ten przypisano ograniczeniom przestrzennym. Modelowanie tych układów za pomocą uogólnionego modelu Maxwella pozwoliło na prawidłowy opis zachowania reologicznego wszystkich badanych układów wielowarstwowych PS/PC. Została przygotowana i obroniona praca doktorska mgr inż. Małgorzaty Walczak pt. "Properties of the confined amorphous phase of polymers", opublikowano 1 pracę i 1 pracę przygotowano do druku.

Została przygotowana i wysłana do recenzentów praca doktorska mgr Sylwii Masirek (promotor prof. A. Tracz) pt. "Krystalizacja polimerów w kontakcie z powierzchnią ciała stałego" opisująca wyniki badań krystalizacji polietylenu o ultra wysokich masach cząsteczkowych (UHMWPE) w kontakcie z modelowymi gładkimi powierzchniami HOPG, mika, Si/SiO₂.

4.3 Wytwarzanie i badanie właściwości nanoskopowych warstw wybranych materiałów organicznych i kompozytów z udziałem nanorurek węglowych.

B. Celem badań było wytworzenie cienkich warstw z półprzewodników organicznych.

C. Badania przeprowadzono dla polisiloksanu z przyłączoną pochodną trifenylnu jako dyskotyczną mezogeniczną grupą boczną oraz polisiloksanu z pentacenenem w łańcuchu głównym. Materiały zostały zsyntezowane przez dr. hab. T. Ganicza. Metodami TOA (analiza termo optyczna) i DSC zbadano krystalizację podczas nanoszenia cienkich warstw z roztworu i przejścia fazowe pod wpływem zmian

temperatury. Wykonano pomiary UV-VIS w celu określenia czystości otrzymanego materiału oraz badania rentgenograficzne (SAXS). Wykonane zostały pomiary elektryczne w celu sprawdzenia użyteczności materiału jako aktywnej warstwy do budowy tranzystorów polowych.

D. Wykazano, że warstwy polisiloksanu zmodyfikowanego przez wbudowanie w łańcuch główny pentacenu nie wykazują ruchliwości ładunku wystarczającej do zastosowania w tranzystorach. W przypadku modyfikacji polisiloksanu pochodną trifenylenu wykazano, że nieoczekiwanie, materiał pochodzący z syntezy składa się dwu frakcji i konieczne jest ich rozdzielanie.

E. Uzyskane wyniki potwierdziły przydatność TOA jako metody badania właściwości cienkich warstw organicznych materiałów krystalicznych i ciekłokrystalicznych, komplementarnej do DSC i XRD. Metoda TOA została opisana w przygotowywanej rozprawie doktorskiej mgr. T. Makowskiego. Wyniki były również przedmiotem komunikatu na międzynarodowej konferencji w Japonii.

Sprawozdanie z działalności naukowej Zakładu Inżynierii Materiałów Polimerowych

5. Inżynieria makromolekularna

5.1 *Badania polimerów w obszarach międzyfazowych (synteza, właściwości i oddziaływania ze strukturami zewnętrznymi).*

5.2 *Nanocząstki do zastosowań medycznych.*

5.3 *Materiały polimerowe i hybrydowe materiały organiczno-nieorganiczne do zastosowań w inżynierii tkankowej – biodegradowalne materiały poliestrowe i materiały zawierające mezoporowate układy krzemionkowe na rusztowania do regeneracji/wytworzenia tkanki kostnej.*

5.4 *Chemia i technologia materiałów krzemoorganicznych, krzemionkowych i pochodnych*

5.1 Badania polimerów w obszarach międzyfazowych (synteza, właściwości i oddziaływania z strukturami zewnętrznymi).

5.1.1.

A. Badania reakcji polimetylohydrosiloksanów z izopropanolem w obecności katalizatora Karstedta.

B. Reakcja dehydrokondensacji izopropanolu z bocznymi grupami hydrosililowymi w polimetylohydrosilanie prowadzi do podstawienia części tych funkcji grupami izopropoksyłowymi, co blokuje wytwarzanie grup silanolowych na tym polimerze w procesie jego katalitycznej hydrolizy. Hydroliza ta umożliwia otrzymanie hydrofilowego polimeru, którego hydrofilowość jest ograniczana obecnością grup izopropoksyłowych. Poznanie kinetyki reakcji dehydrokondensacji polihydrometylosiloksanu z izopropanolem umożliwi kontrolę własności hydrofilowo-hydrofobowych materiału otrzymanego z polihydrometylosiloksanu.

C. Wykonano serie badań kinetycznych reakcji izopropanolu z polihydrometylosilanem katalizowanej kompleksem mierząc ubytek izopropanolu za pomocą analizy metodą chromatografii gazowej pobieranych próbek, stosując zmienne stężenia początkowe reagentów. Ustalono czasy reakcji potrzebne do uzyskania odpowiedniego stopnia podstawienia.

D. Uzyskano wiedzę potrzebną do otrzymania polihydrometylosiloksanu o ustalonym z góry stosunkiem podstawienia grup hydrosililowych grupami silanolowymi.

E. Otrzymany polimer będzie poddawany procesowi katalitycznej hydrolizy celem uzyskania materiału o różnej hydrofilowości.

5.1.2.

A. Synteza i badania właściwości mikrosfer o budowie rdzeń-powłoka zawierających w warstwie powierzchniowej grupy funkcyjne.

B. Otrzymanie mikrosfer zdolnych do tworzenia agregatów mikrosfer związane kowalencyjnie. Zbadanie zależności struktury agregatów od budowy chemicznej i właściwości warstwy powierzchniowej mikrosfer. Z literatury wiadomo, że związki zawierające segmenty L-3,4-dihydroksyfenyloalaninę zdolne są do reakcji z podłożami zawierającymi grupy hydroksylowe („kleje”, wykorzystywane przez małże i ślimaki morskie do mocowania tych zwierząt na powierzchniach skał, elementów drewnianych i metalowych).

C. Otrzymano mikrosfery rdzeń-powłoka o rdzeniu polistyrenowym i powłoce zawierającej segmenty poliglicydolowe oraz pochodne wspomnianych wyżej mikrosfer, w których powłokę poliglicydolową zmodyfikowano przyłączając do grup hydroksylowych poliglicydolu aktywowanych chlorkiem cyjanuru L-3,4-dihydroksyfenyloalaninę (L-DOPA). Scharakteryzowano budowę warstwy powierzchniowej stosując metodę spektroskopii fotoelektronowej oraz specyficzne reakcje analityczne od oznaczania grup 3,4-dihydroksyfenyloowych L-DOPY. Zbadano struktury powstających agregatów.

D. Po raz pierwszy wykazano, że mikrosfery o odpowiednio zmodyfikowanej warstwie powierzchniowej zdolne są do tworzenia trwałych kryształów koloidalnych zawierających kowalencyjnie związane cząstki. Na podstawie badań formowania wspomnianych wyżej kryształów zaproponowano mechanizm ich formowania.

E. Uzyskane wyniki stanowią podstawę przygotowywanej publikacji. Ponieważ opisane wyżej zjawisko zaobserwowano po raz pierwszy otrzymane wyniki zostaną wykorzystane jako punkt wyjścia do systematycznych badań zależności struktury agregatów koloidalnych tworzonych w zawieszynie od stężenia L-DOPY w warstwie powierzchniowej mikrosfer.

5.1.3.

A. Wytwarzanie powłok cienkowarstwowych z prekursorów krzemoorganicznych metodą chemicznego osadzania z fazy gazowej (CVD) indukowaną atomowym wodorem bądź plazmą bezpośrednią oraz ich modyfikacja do zastosowań biomedycznych.

B. Celem prac było wytworzenie cienkich warstw amorficznego, uwodornionego tlenowęgla krzemu (a-SiOC:H) z tetrametylodylosiloksanu (TMDSO) w selektywnym procesie polimeryzacji plazmowej CVD

inicjowanym w plazmie wodorowej w temperaturze pokojowej. W tych warunkach powstają z dużą wydajnością warstwy, które mają charakter polimerowy (dopiero w temperaturach powyżej 200 °C powstają warstwy o charakterze szkliva). Dało to możliwość po raz pierwszy w badaniach tych warstw wykorzystać metodykę badań polimerów z zastosowaniem takich narzędzi jak analiza elementarna, DSC, TGA oraz ^1H , ^{13}C , ^{29}Si NMR w roztworze i ^{13}C , ^{29}Si NMR w ciele stałym.

C. Zbadano wpływ szybkości podawania monomeru przy ustalonym przepływie wodoru na strukturę chemiczną i budowę warstwy. Właściwości warstwy były badane, oprócz wymienionych metod, za pomocą spektroskopii FTIR i UV, mikroskopii AFM i pomiarami kąta zwilżania.

D. Uzyskano kluczowe dane na temat powstałych polimerowych produktów reakcji w reaktorze CVD zbliżonych strukturą do polisiloksanów.

E. Badania mają charakter badań podstawowych, w których weryfikowano wcześniej zaproponowane mechanizmy tworzenia się warstw CVD. Wytwarzanie warstw w niskich temperaturach umożliwia zastosowanie ich do pokryć powierzchni materiałów nie odpornych na wysokie temperatury, np. polimerowych.

5.2 Nanocząstki do zastosowań medycznych.

5.2.1.

A. Synteza nanocząstek metali szlachetnych do zastosowań w diagnostyce i sensorach.

B. Celem badań było znalezienie odpowiednich związków metaloorganicznych, które stanowiłyby prekursory do syntez nanocząstek metali szlachetnych o kontrolowanym składzie i strukturze oraz określenie optymalnych warunków reakcji.

C. Kontynuowano syntezy dwukomponentowych stopów nanocząstek metali szlachetnych (Au, Ag, Pd) opartą na dekompozycji karboksylanów srebra, soli oksoniowych złota i octanu palladu w warunkach termolizy i w obecności gazowego wodoru pod podwyższonym ciśnieniem jako czynnika redukującego. Skład nanocząstek był programowalny.

D. Otrzymywane nanocząstki charakteryzują się rozkładem rozmiarów w zakresie 2-5 nm i stabilizowane są chemicznie zaadsorbowanymi grupami karboksylowymi tworzącymi mostkowe wiązania dwuatomowe COO/Me oraz ligandami aminowymi. Poszukiwania bimetalicznych nanoukładów o programowanym składzie i określonym rozkładzie rozmiarów mają na celu otrzymanie materiałów do konstrukcji sensorów oraz do zastosowań biomedycznych jako kontrasty w tomografii komputerowej.

E. Przeprowadzone prace badawcze miały charakter badań rozpoznawczych, w których sprawdzano warunki prowadzenia syntez nanocząstek metali szlachetnych w atmosferze wodoru przy podwyższonym ciśnieniu. Ich wyniki pozwoliły sprecyzować i sformułować tematykę badawczą, która w formie indywidualnego, 3-letniego projektu badawczego została zaakceptowana do finansowania przez NCN w okresie 2013-2015.

5.2.2.

A. Polimerowe biodegradowalne nano - i mikronośniki związków biologicznie czynnych – transport leków.

B. Celem badań było opracowanie sposobu enkapsulacji związków przeciwzapalnych w mikrosferach biodegradowalnych zdolnych do adhezji na powierzchni naczyń krwionośnych.

C. Przeprowadzono badania enkapsulacji niesterydowych i sterydowych związków przeciwzapalnych w mikrosferach polilaktydowych wytwarzanych z organicznych roztworów polimeru i leku emulsyfikowanych w wodzie z następującym odparowaniem rozpuszczalnika organicznego oraz wytwarzanych metoda rozpyłową z roztworów polilaktydów i leków rozpuszczalnych w niskowrzących rozpuszczalnikach.

D. Wielkości otrzymywanych mikrocząstek zawarte były w zakresie od 2 do 7,5 μm . Zawierały one od 2,5 do 7 % (wagowo) leków. Badania przeprowadzone przez dr. P. Wacińskiego z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie wykazały, że po odpowiednim podaniu wiążą się one ze ściankami naczyń krwionośnych szczurów.

E. Dzięki przeprowadzonym badaniom otrzymaliśmy układy mieszane zawierające mikrosfery ze związkami przeciwzapalnymi i innymi lekami stwarzając możliwości do badania synergii w lokalnym działaniu związków biologicznie czynnych.

5.2.3.

A. Polimerowe nośniki oligonukleotydów – efektywne wektory syntetyczne o ograniczonej cytotoksyczności.

B. Celem badań jest otrzymanie biblioteki homopolimerów i kopolimerów blokowych zawierających poliglicydol z grupami aminowymi wbudowanymi w grupy boczne, poli(tlenek etylenu) oraz poli(L-laktyd) różniących się pod względem długości bloków i zbadanie czy możliwe jest ich użycie jako nośników oligonukleotydów o ograniczonej cytotoksyczności.

C. Przeprowadzono syntezy wspomnianych wyżej kopolimerów o ciężarach cząsteczkowych bloków w zakresie od 2.000 do 6.000. Grupy aminowe wprowadzano na drodze modyfikacji bloków

poliglicydolowych. Przeprowadzono również pierwsze badania polimeryzacji glicydotu z egzocykliczną grupą aminową.

D. Otrzymanie kopolimerów blokowych, a następnie modyfikację bloków poliglicydolowych, przeprowadzono stosując reakcje opisane w literaturze. Natomiast synteza pochodnych poliglicydotu z grupami aminowymi na drodze polimeryzacji pochodnych glicydotu z egzocyklicznymi grupami aminowymi jest procesem dotychczas niezbadanym, a otrzymany polimer jest polimerem nowym o nieznanym właściwościach.

E. Otrzymane kopolimery zostaną wykorzystane w badaniach umożliwiających określenie ich cytotoksyczności. Te z nich, które będzie charakteryzowała niska cytotoksyczność zostaną użyte do badań enkapsulacji oligonukleotydów i dłuższych segmentów kwasów nukleinowych.

5.3 Materiały polimerowe i hybrydowe materiały organiczno-nieorganiczne do zastosowań w inżynierii tkankowej – biodegradowalne materiały poliestrowe i materiały zawierające mezoporowate układy krzemionkowe na rusztowania do regeneracji/wytworzenia tkanki kostnej.

A. Drabinkowe silseskwioxany o regularnej strukturze

B. Celem badań jest opracowanie metod syntezy silseskwioxanów o kontrolowanej budowie oraz poznanie reakcji składających się na ten proces.

C. Przeprowadzono badania kondensacji 2,4,6,8-tetrahydroksy-cyklotetrasiloksanów, podstawionych grupami organicznymi przy każdym z atomów krzemu.

D. Opracowano sposób syntezy nowej grupy polimerów siloksanowych o regularnej strukturze i zbadano ich podstawowe właściwości.

E. Otrzymane materiały charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością i wykazują właściwości filmotwórcze. Wyniki badań powinny być przydatne do wytwarzania nowego rodzaju powłok o kontrolowanych właściwościach powierzchniowych.

5.4 Chemia i technologia materiałów krzemoorganicznych – organosilany zawierające grupy funkcyjne w rodniku organicznym, wzmocnienie odporności mechanicznej kauczuków silikonowych, polimery siloksanowe rozpuszczalne w wodzie, depolimeryzacja odpadów silikonowych, krzemoorganiczne układy zol-żel, siloksany o strukturze klatkowej.

5.4.1.

A. Mikrokapsuły o powłoce krzemionkowej.

B. Celem badań jest opracowanie metod syntezy mikrokapsuł polisiloksanowych (cząstek pustych w środku) zdolnych do wprowadzania do ich wnętrza a następnie kontrolowanego uwalniania związków małowcząsteczkowych a także przydatnych do wytwarzania kryształów fotonicznych.

C. Przeprowadzono syntezy mikrokapsuł na drodze dwuetapowej. Pierwszy etap polegał na wytwarzeniu na powierzchni mikrosfer polistyrenowych powłok dwuwarstwowych zawierających w pierwszej warstwie (wewnętrznej) amorficzną krzemionkę a w warstwie zewnętrznej powłokę z kowalencyjnie związanych silseskwioxanów klatkowych. Drugi etap polegał na usunięciu polistyrenu z wnętrza otrzymanych cząstek na drodze kalcynacji (wygrzewanie prowadzące do pirolitycznego usuwania polistyrenu) lub na drodze ekstrakcji polistyrenu rozpuszczalnikami organicznymi.

D. Wykazano, że strategia opisana powyżej pozwala na otrzymanie mikrokapsuł o powłoce krzemionkowej. Niezbędne jest jednak lepsze poznanie procesów prowadzących do ich formowania i ich optymalizacja.

E. Przeprowadzone prace mają charakter badań wstępnych. Ich wyniki stanowią podstawę do zaplanowania badań jakie zostaną wykonane w 2013 roku.

5.4.2.

A. Opracowania metody syntezy polisiloksanu zawierającego funkcje C-imidazolowe.

B. Polisiloksany z bocznymi grupami N-imidazolowymi w organicznej grupie bocznej znalazły zastosowanie w syntezie katalizatorów i środków biobójczych. Polisiloksany z grupami C-imidazolowymi mogą być bardziej aktywne. Celem badań jest synteza tych polimerów i w drugim etapie zbadanie ich aktywności jako nośników katalizatorów i prekursorów środków biobójczych.

C. Obrano nową drogę syntezy tych polimerów poprzez monomer otrzymywany w wyniku reakcji chlorku kwasu 4-imidazoloakrylowego z (3-aminopropyl)metylodimetoksyilanem. Jako reakcje modelową zbadano przyłączenie chlorku kwasu cynamonowego do tego silanu.

D. Przeprowadzono tylko badania wstępne. Dalsze prace zostały przerwane z powodu urlopu macierzyńskiego dr Urszuli Mizerskiej. Będą one kontynuowane po jej powrocie z urlopu w 2013 roku.

E. Otrzymany polimer będzie zastosowany do syntezy katalizatorów metali przejściowych oraz będzie badana aktywność bakteriobójcza jego soli imidazoliowej.

Sprawozdanie z działalności naukowej Samodzielnej Pracowni Badań Strukturalnych

6. Aplikacje metod spektroskopowych w analizie połączeń syntetycznych i produktów pochodzenia naturalnego

6.1 *Rozwój metodologii badań układów bioorganicznych z wykorzystaniem spektroskopii NMR i spektrometrii mas.*

6.2 *Zastosowania spektroskopii MRJ i spektrometrii mas w badaniach materiałów polimerowych.*

6.3 *Spektroskopia MRJ w ciele stałym jako narzędzie w badaniach organizacji fazy substancji polidispersyjnych. Korelacje między widmami MRJ a dyfraktogramami rentgenowskimi substancji sproszkowanych.*

6.1 Rozwój metodologii badań układów bioorganicznych z wykorzystaniem spektroskopii MRJ i spektrometrii mas.

6.1.1.

A. Badania cyklicznych produktów powstałych w wyniku termicznych przemian tripeptydów YAF w ciele stałym.

B. Celem badań była analiza procesów termicznych tripeptydów (YAF) Tyr-(D)Ala-Phe i Tyr-Ala-Phe w ciele stałym oraz wyjaśnienie mechanizmu powstawania ich cyklicznych produktów.

C. Zbadano możliwość cyklizacji peptydów w ciele stałym w wyniku procesów termicznych. Jako układy modelowe wybrano tripeptyd Tyr-(D)-Ala-Phe oraz dwie formy peptydu Tyr-Ala-Phe. Wykonano serie badań termicznych w zakresie temperatur 120-220°C. Następnie dla każdej próbki (grzanej w innej temperaturze) zarejestrowano widma ^1H - ^{15}N HSQC. Na ich podstawie ustalono, że w próbce obecne są diketopiperazyny Tyr-Ala i Phe-Phe, oraz produkty ich racemizacji. W zależności od temperatury i rodzaju tripeptydu obserwowano różną szybkość powstawania pożądaných nieracemicznych produktów. Dla formy I Tyr-Ala-Phe proces tworzenia DKP jest najbardziej selektywny. Obecność heterocyklicznych DKP (Tyr-Ala) potwierdziły także widma spektrometrii mas wykonane przy użyciu różnych technik jonizacji. Ponadto wykorzystując odpowiednio znakowany tripeptyd Tyr($^{13}\text{C}_9, ^{15}\text{N}$)-Ala($^{13}\text{C}_3, ^{15}\text{N}$)-Phe podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmu cyklizacji prowadzący do tworzenia DKP (Tyr-Ala).

D. Z przeprowadzonych analiz wynika, że najprawdopodobniej do zamknięcia pierścienia dochodzi w wyniku wewnątrzcząsteczkowego mechanizmu.

E. Zastosowana metodologia z wykorzystaniem technik spektroskopii NMR i spektrometrii mas do badania termicznych przemian peptydów w ciele stałym może stanowić doskonałe narzędzie w analizie mechanizmów zachodzących w kryształach.

6.1.2.

A. *Rozróżnianie diastereoizomerycznych pochodnych kwasów 1,2-diaminoalkilofosfonowych przy pomocy spektrometrii mas oraz teoretycznych obliczeń metodami DFT.*

B. Celem badań było określenie wpływu efektów stereochemicznych na procesy fragmentacji diastereoizomerów 5-fenyl-(2-tioksimidazolidyn-4-yl)fosfonianów dietylu w warunkach jonizacji elektronami (EI MS) oraz korelacja danych eksperymentalnych z danymi uzyskanymi na podstawie obliczeń teoretycznych metodami opartymi na teorii funkcjonału gęstości (DFT).

C. W toku prowadzonych badań szczegółowo opracowano procesy fragmentacji badanej pary diastereoizomerów w oparciu o analizę widm MS ich selektywnie deuterowanych analogów. W ramach współpracy z Samodzielną Pracownią Modelowania Komputerowego CBMiM wyznaczono profile energetyczne wybranych procesów fragmentacji, które pozwalają na przypisanie konfiguracji względnej określonym stereoizomerom.

D. Wysoka zgodność uzyskanych danych eksperymentalnych i teoretycznych wskazuje na komplementarność wykorzystywanych metod w badaniach stereochemii układów bioorganicznych. Wyniki prac zostały zebrane w artykule „*Differentiation of Diastereoisomers of Protected 1,2-Diaminoalkylphosphonic Acids by EI Mass Spectrometry and Density Functional Theory*”, który ukaże się w Journal of The American Society for Mass Spectrometry. (DOI: 10.1007/s133610120556y).

E. Uzyskane wyniki pozwalają postrzegać proponowane podejście jako interesujące w przewidywaniu procesów fragmentacji nowych układów diastereoizomerycznych oraz definiowaniu względnej konfiguracji, w przypadku gdy tylko jeden z diastereoizomerów stanowi przedmiot badań.

6.2 Zastosowania spektroskopii MRJ i spektrometrii mas w badaniach materiałów polimerowych.

A. Analiza polimerów biodegradowalnych na konwencjonalnych płytkach MALDI modyfikowanych warstwą parylenu.

B. Celem badań było opracowanie nowej metody analitycznej w spektrometrii mas wykorzystującej technikę LDI (laser desorption ionization) z zastosowaniem modyfikacji powierzchni płytki MALDI warstwą parylenu.

C. Metoda ta została wykorzystana do oznaczania mas cząsteczkowych polimerów biokompatybilnych i biodegradowalnych: politlenku etylenu (PEG), polimetakrylanu metylu (PMMA) i polilaktydu (PLLA). Uzyskano dwukrotne wzmocnienie sygnału w stosunku do metody klasycznej (MALDI) i doskonałą rozdzielczość widma MS umożliwiającą identyfikację grup końcowych polimerów.

D. Uzyskane wyniki stały się podstawą zgłoszenia patentowego: "Zastosowanie warstw parylenu w analizie MALDI". Nr patentu P.396074. Szczegóły badań zostały opisane w pracy: B. Miksa, M. Sochacki, A. Sroka-Bartnicka, P. Uznański, A. Nosal, M. J. Potrzebowski, *Application of parylene for surface (polymer) enhanced laser desorption/ionization of synthetic polymer*, przesłanej do druku w Rapid Communications in Mass Spectrometry.

E. Opracowana metoda powinna być też użyteczna w badaniach innych układów niż polimery, np. peptydy, białka, enzymy i inne związki biologiczne.

6.3 Spektroskopia MRJ w ciele stałym jako narzędzie w badaniach organizacji fazy substancji poldispersyjnych. Korelacje między widmami MRJ a dyfraktogramami rentgenowskimi substancji sproszkowanych.

A. Badania organizacji fazy polimerów w ciele stałym z wykorzystaniem SS NMR.

B. Krystaliczność i morfologia polimerów ma ogromny wpływ na ich właściwości takie jak: termiczna odporność, wytrzymałość mechaniczna czy degradowalność. Celem prowadzonych badań było wstępne opisanie struktury i dynamiki wewnątrz- i międzycząsteczkowej α -L-polilaktydu, folii i pianek poliwęglanowo-polistyrenowych oraz ich układów kompozytowych z montmorylonitem.

C. Opisanie struktury badanych związków opierało się w szczególności na metodologii zwanej „Krystalografią NMR” po raz pierwszy zastosowanej dla układów polimerowych. Do badań wykorzystano dane rentgenograficzne dla α -L-polilaktydu opublikowane przez Wasanasuka i współpracowników, które autorzy otrzymali z pomiarów WAXD (Wide-Angle X-ray Diffraction) i WAND (Wide-Angle Neutron Diffraction). Na ich podstawie wykonano odpowiednie obliczenia kwantowo-chemiczne z zastosowaniem metody GIPAW (Gauge Including Projector Augmented Waves) pozwalającej na uwzględnienie efektów periodyczności sieci krystalicznej (zjawiska te mają niebagatelny wpływ zarówno na fizyczne jak i chemiczne właściwości układów występujących w ciele stałym). Otrzymane wyniki zostały porównane i zestawione z wynikami uzyskanymi ze standardowych pomiarów ^{13}C CP MAS NMR oraz z zaawansowanych eksperymentów typu: 2D PASS, ^{13}C - ^1H FSLG HETCOR. Dane te pozwoliły na precyzyjny opis trójwymiarowej struktury polimeru, a tym samym udokładnienie struktur rozwiązanych metodami dyfrakcyjnymi. W ramach badań wykonano również badania dynamiki molekularnej analizowanych polimerów z zastosowaniem sekwencji impulsowej 2D PISEMA MAS NMR oraz z wykorzystaniem pomiarów czasów relaksacji $T_{1\rho}$.

D. Na podstawie badań własnych i doniesień literaturowych opracowano nową metodologię krystalografii NMR w badaniach strukturalnych polimerów. Z wykorzystaniem tego podejścia udało się precyzyjnie opisać jedną z form polimorficznych L-polilaktydu. Szczegóły tych badań zostały opisane w publikacji pt. „NMR crystallography of alpha-Poly(L-lactide)” zaakceptowanej do druku w Physical Chemistry Chemical Physics (DOI: 10.1039/C2CP43174B).

E. Opisana metoda pozwala na kompleksowe opisanie struktury polimerów nawet wtedy, gdy dostępne są jedynie pobieżne informacje na temat ich struktury krystalicznej.

Sprawozdanie z działalności naukowej Samodzielnej Pracowni Modelowania Komputerowego

7. Modelowanie komputerowe procesów chemicznych

7.1 Teoretyczne badania mechanizmu katalitycznego podstawienia nukleofilowego przy krzemie.

7.2 Teoretyczne badania mechanizmów katalizy.

7.3 Modelowanie metodą Monte Carlo złożonych układów kopolimeryzacyjnych.

7.4 Modelowanie tworzenia kopolimerów o różnej architekturze.

7.1 Teoretyczne badania mechanizmu katalitycznego podstawienia nukleofilowego przy krzemie.

B. Głębsze zrozumienie mechanizmu podstawienia nukleofilowego przy krzemie.

C. Przeprowadzono obliczenia kwantowo-mechaniczne DFT dla modelowej reakcji hydrolizy dimetylodimetoksyilanu katalizowanej jonem fluorkowym w fazie gazowej i w wodzie. Za pomocą skanowania powierzchni energii potencjalnej (PES) określono możliwe drogi reakcji wymiany podstawników, wpływ jonu fluorkowego na bariery reakcji oraz wyznaczono bariery izomeryzacji anionów pentakoordynacyjnego krzemu na drodze pseudorotacji.

D. Określono najbardziej prawdopodobną drogę reakcji wymiany podstawników i wpływ rozpuszczalnika (wody) na bariery reakcji.

E. Wyniki stanowią punkt wyjścia do analizy teoretycznej bardziej złożonych układów. Wyniki były prezentowane na dwóch konferencjach.

7.2 Teoretyczne badania mechanizmów katalizy.

B. Zrozumienie procesów chemicznych na poziomie molekularnym przy zastosowaniu metod chemii teoretycznej i modelowania molekularnego; poszukiwanie optymalnych metod teoretycznych pozwalających otrzymać najdokładniejsze wyniki.

C. Kontynuowano modelowanie molekularne katalizatorów palladowych osadzonych na funkcyjnych polisiloksanach zawierających ligandy winylowe, siarczkowe i fosfinowe. Zbadano energię wiązania metalu i wpływ metalu na konformację łańcucha. Kontynuowano badania hydrolizy enzymatycznej chiralnych, heteroorganicznych związków organicznych. Prowadzone są także prace nad nietrwałymi połączeniami siarki: kwasami organotiosulfonowymi i chiralnymi symetrycznymi tiosulfotlenkami. Metodami teoretycznymi określono względną trwałość różnych izomerów strukturalnych kwasów tiosulfonowych i ich anionów oraz wpływ podstawników o różnych własnościach elektrodonorowych na trwałość kwasów tiosulfonowych i ich moc oraz na nukleofilowość sprzężonych anionów. Określono także wpływ podstawnika na równowagę tiono-tiolową. Obliczenia na poziomie DFT, że struktura tiosulfotlenku jest tym stabilniejsza w porównaniu z disulfidem, im bardziej elektroujemne podstawniki wchodzi w skład tiosulfotlenku. Dla całej serii podstawników energia aktywacji procesu racemizacji tiosulfotlenków jest bardzo duża, rzędu kilkudziesięciu kcal/mol. Proces izomeryzacji tiosulfotlenek-disulfid polegający na transferze jednego z podstawników pomiędzy atomami siarki wymaga znacznie większych nakładów energii. We współpracy ze Środowiskowym Laboratorium Badań Fizykochemicznych wykonano obliczenia dotyczące mechanizmów fragmentacji techniką EI-MS wybranych związków heterocyklicznych - pochodnych tioimidazolidyny. Obliczenia te pozwalają głębiej zrozumieć mechanizm fragmentacji tych związków w warunkach spektrometrii mas i wykazują możliwość rozróżnienia diastereoizomerów tą metodą.

D. Określono wpływ podstawnika na moc kwasów tiosulfonowych, ich trwałość i reaktywność w wybranych reakcjach. Wyznaczono drogi fragmentacji dla diastereomerycznych dietylo-5-fenyl(2-tio-2-oksimidazolidyn-4-yl)fosfonianów i wykazano strukturalne przyczyny zróżnicowania fragmentacji.

E. Wyniki obliczeń mogą ułatwić planowanie syntez chemicznych i układów katalitycznych. Wyniki zostały opublikowane w dwóch publikacjach.

7.3 Modelowanie metodą Monte Carlo złożonych układów kopolimeryzacyjnych.

B. 1. Określenie wpływu ograniczenia objętości na przebieg procesów polimeryzacji łańcuchowej i stopniowej.

2. Poznanie efektów reakcji wymiany segmentalnej i depropagacji w procesach kopolimeryzacji łańcuchowej

C. 1. Opracowano algorytmy dla procesów polikondensacji oraz polimeryzacji wolnorodnikowej przebiegających w nanokropkach. Przeprowadzono symulacje przebiegu procesów w objętości od 1 do 10^{12} nm³ oraz wybranego zestawu stałych szybkości reakcji.

2. Opracowano algorytm do modelowania procesu kopolimeryzacji z uwzględnieniem reakcji depropagacji i wymiany segmentalnej. Prawidłowe działanie tego algorytmu zostało potwierdzone przez porównanie wyników z wynikami otrzymanymi metodą numerycznego całkowania układów równań różniczkowych. Przeprowadzono symulacje procesu dla wybranych zestawów wartości stałych szybkości reakcji.

D. 1. W polimeryzacji wolnorodnikowej zmniejszenie objętości prowadzi do spowolnienia procesu i zmniejszenie ciężarów cząsteczkowych polimeru. Jest to tendencja odwrotna niż polimeryzacji emulsyjnej. Spowodowane jest to z przyspieszeniem reakcji zakańczania w porównaniu do procesów prowadzonych w dużej objętości.

2. Z przeprowadzonych wstępnych symulacji wynika, że dla niektórych zestawów stałych szybkości reakcji składowych spowolnienie reakcji propagacji przyspiesza osiągnięcie stanu równowagi termodynamicznej, podobnie jak zwiększenie stałej szybkości reakcji depropagacji. W szczególności dotyczy to procesów w których początkowo powstają makrocząsteczki z silnie zaznaczonym gradientem.

E. W oparciu m. in. o te wyniki przygotowano projekt badawczy złożony w NCN.

7.4 Modelowanie tworzenia kopolimerów o różnej architekturze.

B. Celem tego zadania było opracowanie opisu kinetycznego procesu stworzenia struktur gwiazdzistych na drodze addycji monometylowego eteru glikolu polietylenowego (MPEG) z di epoksydami.

C. Badania przeprowadzono formułując różne możliwe modele poliaddycji oraz dopasowując wyniki doświadczalne do wyników symulacji poprzez całkowanie odpowiednich układów równań różniczkowych. Zbadano zależność struktury produktów addycji monometylowego eteru glikolu polietylenowego (MPEG) z diepoksydami od parametrów kinetycznych oraz stężeń początkowych. Modelowanie za pomocą numerycznego całkowania układu równań różniczkowych pozwoliło dopasować wyniki symulacji do danych doświadczalnych, co dało możliwość oszacowania wartości stałych szybkości odpowiednich reakcji. W pracy oszacowano też wartości współczynników odpowiedzi sygnałów w spektroskopii MALDI-TOF, co dało informacje o względnych udziałach produktów reakcji.

D. Najważniejszym rezultatem było sformułowanie spójnego modelu badanego procesu oraz oszacowanie wielkości stałych szybkości odpowiednich reakcji, a także oszacowanie udziału różnych struktur gwiazdzistych.

E. W przygotowaniu jest publikacja (wspólnie z prof. S. Penczkem i dr. hab. G. Łapienisem z Zakładu Chemii Polimerów).

Sprawozdanie z działalności naukowej Samodzielnej Pracowni Struktury Polimerów

8. Struktura materiałów opartych o polimery

8.1 Kompozyty i nanokompozyty polimerowe.

8.2 Zarodkowanie krystalizacji polimerów na mikro- i nanocząstkach.

8.1 Kompozyty i nanokompozyty polimerowe.

B. Celem badań było opracowanie modelu matematycznego opisującego kinetykę krystalizacji w nanokompozytach polimerowych z nanocząstkami włóknistymi zdolnymi do zarodkowania krystalizacji.

C. W oparciu o rachunek prawdopodobieństwa opracowano taki model matematyczny opisujący kinetykę krystalizacji zarówno w warunkach izotermicznych jak i nieizotermicznych. Model ten umożliwia ocenę wpływu zarodkowania krystalizacji na nanowłóknach na strukturę nadcząsteczkową polimeru na poziomie agregatów polikrystalicznych.

D. Otrzymane wyniki wskazują, że istotnymi czynnikami wpływającymi na kinetykę krystalizacji są: gęstość zarodkowania w objętości polimeru, gęstość zarodkowania na włóknach, długość i zawartość włókien, szybkość wzrostu agregatów polikrystalicznych. Nie ma natomiast znaczenia orientacja włókien. Opracowany model przewiduje, że wykres Avramiego w przypadku krystalizacji izotermicznej będzie dążył do linii prostej jedynie dla bardzo silnego zarodkowania na włóknach; wartość współczynnika Avramiego będzie zbliżona do 2 a nie pomiędzy 3 i 4, jak w przypadku zarodkowania zachodzącego w objętości polimeru.

E. Rozpoczęto prace dotyczące weryfikacji modelu poprzez symulację komputerową oraz badania doświadczalne krystalizacji i struktury wybranych układów, z wykorzystaniem skaningowej kalorymetrii różnicowej.

8.2 Zarodkowanie krystalizacji polimerów na mikro- i nanocząstkach.

B. Celem prac było zbadanie możliwości zarodkowania krystalizacji izotaktycznego polipropylenu (iPP) w formie gamma, tworzącej się pod wysokim ciśnieniem, przy użyciu środków zarodkujących.

C. Jako środki zarodkujące wykorzystano submikronowe cząstki poli(tetrafluoroetyleny) (PTFE), komercyjny środek zarodkujący - nazwa komercyjna Hyperform HPN-20E, firmy Milliken Chemicals, zawierający sól wapniową kwasu cis-1,2-cykloheksanodikarboksylowego, oraz, jako trzeci, pimelinian wapnia. Podczas krystalizacji pod atmosferycznym ciśnieniem dwa pierwsze silnie zarodkują formę jednoskośną alfa, a trzeci heksagonalną formę beta. Zbadano krystalizację iPP z dodatkami 0,2 % wag. tych środków zarodkujących oraz czystego iPP, dla porównania. Do badań wykorzystano układ do krystalizacji pod wysokim ciśnieniem. Próbkę topiono w 250°C pod ciśnieniem atmosferycznym, a następnie chłodzono do 200°C i zwiększano ciśnienie do wartości zakresu od 100 do 300 MPa. Po 15 min próbki, nadal pod ciśnieniem, chłodzono do temp. pokojowej. Dodatkowo, w przypadku ciśnienia 200 MPa różnicowano czas utrzymywania temp. 200°C od 2 min do 4 godzin. Przeprowadzono również doświadczenia z krystalizacją nieizotermiczną pod ciśnieniem 200 MPa. Strukturę skryształizowanego iPP analizowano metodą rozpraszania promieni X (WAXS) oraz badając metodą polaryzacyjnej mikroskopii świetlnej cienkie ścinki.

D. Przeprowadzone badania wykazały, że dodatek PTFE i HPN-20E powodował zarodkowanie krystalizacji iPP w formie gamma, jakkolwiek nie wiadomo czy bezpośrednio, czy też poprzez tworzenie kryształów alfa, które zarodkowały formę gamma. Dodatek tych środków powodował skrócenie czasu potrzebnego do krystalizacji w formie gamma oraz zmniejszenie rozmiarów sferolitów tej formy krystalograficznej. Natomiast, dodatek pimelinianu wapnia nie wpływał znacząco na powstawanie formy gamma, a jedynie wywoływał krystalizację w formie beta, najprawdopodobniej podczas chłodzenia. Z przeprowadzonych badań wynika, że można zarodkować krystalizację w formie gamma pod wysokim ciśnieniem stosując środki zarodkujące krystalizację formy alfa.

E. Wyniki badań przedstawiono w formie posteru oraz komunikatu na międzynarodowych konferencjach.

REALIZACJA GRANTÓW

Najważniejsze osiągnięcia ubiegłego roku w realizacji projektów badawczych MNiSW oraz NCN

- Wykazano techniką immunofluorescencji, zarówno nadekspresja jak i obniżenie ekspresji striatyny w komórkach HEK293T nie wywołuje zmian w organizacji mikrotubul komórkowych, zaś sama striatyna tworzy kompleks z białkiem MAP2 i uczestniczy w regulacji fosforylacji tego białka
- Stwierdzono, że wynikiem skutecznej eradykacji *H. pylori* u pacjentów bez rodzinnego obciążenia występowaniem raka żołądka jest statystycznie wyższy ($p < 0,05$) poziom ekspresji genu białka FHIT, jednak mechanizm tego procesu prawdopodobnie nie przebiega poprzez obniżenie stopnia metylacji sekwencji promotora genu FHIT
- Wykazano, iż możliwe są bezpośrednie oddziaływania pomiędzy analogami (d)NMPS a białkami Fhit i Hint1, zarówno w przypadku użycia do badań czystych rekombinowanych białek, jak również po zastosowaniu mieszaniny białek obecnych w cytozolu komórkowym różnych linii komórkowych
- Identification of the tumor-infiltrating immune suppressor cells in tumor tissue samples derived from breast cancer, melanoma and ovarian cancer samples and determination of HIF-1 activity by mRNA and protein expression analysis of its target genes revealed a remarkable heterogeneity of the immunosuppressive microenvironment
- Określono i zoptymalizowano warunki ekspresji i oczyszczania białek hHINT2 i hHINT3 w wariantach apo i z wybranymi metkami (6xHis, GST), określono warunki krystalizacji białka hHINT2 w wariantach z metką histydynową oraz przeprowadzono pomiar dyfrakcyjny dla jednego z uzyskanych kryształów, dzięki czemu otrzymano pełny zestaw danych o rozdzielczości 2.88Å i kompletności 99.5%, dla którego prowadzone są próby rozwiązania struktury białka w oparciu o metodę podstawienia cząsteczkowego
- Zaobserwowano, że w porówniu do sekwencji promotora białka apoptotycznego pig3 oraz regulującego cykl komórkowy p21, to promotor białka gadd45 – białka, które reguluje zatrzymanie cyklu komórkowego w najwrażliwszej na naświetlania fazie, wykazuje najsilniejsze oddziaływanie z domeną DB białka p53 i jako prawdopodobną przyczynę tej skuteczności zaproponowano strukturę drugorzędową dupleksu GADD45
- Uzyskano nadekspresję genów kodujących ludzkie białka pełniące kluczową rolę w procesie RNAi: Ago2 (2580 pz), TRBP (1101-pz) oraz Clp1 (1278 pz) w eukariotycznym (komórki ludzkie) i prokariotycznym (bakterie *E. coli*) systemie ekspresyjnym oraz przeprowadzono systematyczną analizę wpływu obecności wiązania ditiofosforanowego i monotiofosforanowego w nici antysensowej dupleksu siRNA na aktywność biologiczną badanych cząsteczek
- Wyselekcjonowano cząsteczki siRNA wydajnie wyciszające ekspresję białka GFPmax, wbudowano je do długich RNA (100nt) i stwierdzono, że w warunkach *in vitro* takie RNA jest substratem dla endonukleazy Dicer, w wyniku czego wydziela się fragment o potencjalnym działaniu regulującym
- Elektroforetycznie potwierdzono tworzenie kompleksu tRNA (pula komórkowego tRNA) z cytochromem C, trwają prace nad uzyskaniem kompleksu Cyt C ze znakowanym tRNAPhe i tRNA^{Gly}
- Przygotowano substraty – odpowiednio blokowane nukleozydy LNA-deoksyryboadenozyny i LNA-deoksyryboguanozyny. Kilkuetapowe syntezę wykonano według procedur zamieszczonych w literaturze (A. Koshkin, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8504-8512; oraz C. Rosenbohm, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 2385-2396). Następnie nukleozyd LNA-dA przekształcono w monomer oksatiafosforanowy, który wyizolowano w stanie analitycznie czystym i wykonano jego pełną charakterystykę spektroskopową
- Używając jako substrat (\pm)-glicydol uzyskano jego DMT-O- pochodną, do której przyłączono tyminę i, ostatecznie, wykonano syntezę oksatiafosforanowego monomeru T-GNA, po czym dobrano warunki do rozdziału tego monomeru na P-diastereoizomery z zastosowaniem techniki HP-TLC i techniki półpreparatywnego HPLC, a czyste P-diastereoizomery wykorzystano do reakcji z 3'-O-DMT-tymidyną uzyskując stereozdefiniowany (pod względem konfiguracji na atomie fosforu) dinukleozydotiofosforan GNA/DNA
- Otrzymano serię 14-merowych oligonukleotydów RNA o strukturze spinki do włosów o sekwencji pętli antykodonu tRNA^{Lys3}, z modyfikacją 2-thiourydyny (S2U) lub nukleozydu 4-pirymidynonu (H2U) w pozycji odpowiadającej pozycji 34 (wobble), a następnie, metodą hybrydyzacji z nicią komplementarną otrzymano 6 różnych dupleksów, dla których wyznaczono parametry termodynamiczne metodą pomiaru absorpcji UV w funkcji temperatury i metodą mikrokalorymetryczną, potwierdzając wysoką stabilność dupleksu A-S2U i zdecydowanie niższą dupleksu A-H2U
- Zbadano aktywność kaspaz 3 i 7 w komórkach HeLa z wyciszoną ekspresją genów CDK4 i CDK6, w warunkach normalnych i w warunkach stresu oksydacyjnego (komórki HeLa potraktowane nadtlaniem wodoru) i wykazano, że aktywność ta jest znacznie niższa (brak aktywacji apoptozy) w komórkach z obniżoną ekspresją genu CDK4 podczas stresu oksydacyjnego
- Zsyntezowano N-(2-tiono-1,3,2-oksatiafosforanowe) pochodne adenozyliny i cytydyny i wykazano różną, zależną od rodzaju zasady, reaktywność tych związków w odniesieniu do O-nukleofili – wobec DBU powstawały odpowiednie amidotiofosforanowe pochodne, zaś pod nieobecność DBU następowało przeniesienie ugrupowania 2-tiono-1,3,2-oksatiafosforanowego na O-nukleofile
- Pozyskano plazmid kodujący gen γ -toksyny i przeprowadzono jego nadekspresję w bakteriach *E. coli*, a otrzymane białko oraz handlowo zakupioną angiogelinę wykorzystano do zbadania hydrolizy fragmentu RNA odpowiadającego pętli i trzonowi (ASL) tRNA^{Glu}, w wyniku której obok oczekiwanych 8-merów powstały produkty niespecyficzne
- Przeprowadzono przygotowania do przeprowadzenia zaplanowanych badań mających na celu znalezienie najbardziej efektywnych i neurospecyficznych sposobów dostarczania cząsteczek RNAi do neuronów, a następnie zbadanie wpływu wyciszania genów kinaz cyklicznych cdk2, cdk4 i cdk6 na aktywację/inhibicję szlaków apoptotycznych w komórkach neuronalnych, w tym podjęto próbę różnicowania komórek Neuro2a i GT7 do komórek neuronalnych za pomocą kwasu retinowego (RA)

- Opracowano warunki syntezy 6,6'-di-N-morfolino-2,2'-dimetoksy metylo-1,1'-binaftyłu
- Opracowano warunki oligo(poli)meryzacji optycznie czynnych sulfotlenków n-alkilo(arylo)-2-(3'-tienylo)etylowych pozwalających na otrzymanie produktu zachowującego aktywność optyczną
- Potwierdzono strukturę kwasu (t-btylofenylofosfinylo)sulfenowego jako jednego z produktów reakcji orto-litowania kwasu t-butylofenylofosfinowego
- Spektroskopowe potwierdzono istnienie fullerenów C₆₀ funkcjonalizowanych grupą alkilową i ugrupowaniem sulfinylowym w reakcji generowanego in situ anionu alkilofullerenowego z estrami sulfinyłowymi
- Opracowano procedurę asymetrycznej syntezy obu enancjomerów acyklicznych α -hydroksyketonów, w oparciu o reakcję asymetrycznej epoksydacji różnorodnie podstawionych enolofosforanów przy użyciu jednego chiralnego katalizatora
- Stwierdzono migrację 1,2 grupy fosforylowej pomiędzy atomami węgla w odpowiednio podstawionych karboanionach cyklopropylowych, zjawiska nienotowanego dotąd w literaturze
- Zbadano warunki i zaproponowano mechanizm racemizacji tlenków 2-hydroksymetylo-fenylofosfin
- Opracowano nową metodę syntezy nieznanych pochodnych 3-arylo-2-fosforylo podstawionych indanonów oraz rozpoznanie ich właściwości przeciwnowotworowych i interkalacyjnych.
- Otrzymano i określono absolutne konfiguracje oraz wstępnie udokumentowano właściwości przeciwnowotworowe dwóch nieopisanych dotąd fluorowych pochodnych sulforafanu
- Opracowano nową metodę syntezy nieznanych skondensowanych o-bromo podstawionych aldehydów (hetero)aromatycznych oraz bis(diarylometanoli) będących bezpośrednimi substratami do funkcjonalizacji i cyklizacji w rozbudowane poli(hetero)aceny
- Opracowano totalną syntezę dwóch enancjomerycznie czystych stereoisomerów rosaprostolu – leku przeciwwrzodowego.
- Otrzymano polilaktyd z dwoma i czterema grupami karboksylowymi na jednym z końców łańcucha w wyniku post-funkcjonalizacji polilaktydu zawierającego grupy alkinowe z odpowiednimi tiolami.
- Przeprowadzono przesiewowe badania nowej grupy katalizatorów z przeznaczeniem do polimeryzacji L-laktydu: silnych zasad azotowych typu CATALINI (spełniających jednocześnie funkcje katalizatora i inicjatora) oraz pochodnych immobilizowanych na polistyrenowych nośnikach
- W mieszaninach polihydroksymaślanu (PHB) z kopoliestrem alifatyczno-aromatycznym obecność kopoliestru w PHB powoduje obniżenie temperatury krystalizacji, co skutkuje otrzymaniem materiału o większej zdolności do odkształcenia w porównaniu do użytej matrycy
- Wyjaśniono przyczyny obniżenia naprężenia na granicy plastyczności polimerów częściowo krystalicznych, których faza amorficzna została nasączona niskocząsteczkowym modyfikatorem
- Uzyskano nanokompozyty polipropylenu z nanowótkami PTFE i polipropylenu z nanoglinką zdolne do spieniania metodą fizyczną i chemiczną
- Opracowano przetwarzanie polilaktydu modyfikowanego kopolimerami glikolu etylenowego i glikolu propylenowego metodami wytłaczania i termoformowania.
- Przeprowadzono badania, które doprowadziły do wyjaśnienia mechanizmu kopolimeryzacji emulsyjnej styrenu i makromonomeru poliglicydolu; procesu syntezy mikrosfer stosowanych do wytwarzania kryształów koloidalnych.
- Opracowano metodę otrzymywania powierzchni polimerowych z gradientem hydrofilowości
- Opracowano ekonomiczny proces depolimeryzacji odpadowych polisiloksanów wobec katalizatorów nukleofilowych (N,N-dimetyloaminopirydyny i imidazolu)
- Opracowano i zoptymalizowano proces hydrofobizacji gruntu emulsją silikonową
- Otrzymano trifenylen modyfikowany terminalnym ugrupowaniem alkenowym
- Opracowano metodę syntezy mikrosfer polisiloksanowych zawierających dużą ilość grup silanolowych
- Uzyskano nowe, modyfikowane cienkie warstwy krzemoorganiczne wytwarzane w procesie plazmowym CVD do zastosowań biomedycznych
- Opracowano metody syntezy mikrokapsuł przemiany fazowej z powłoką polisiloksanową i mikrokapsuł o właściwościach biobójczych do modyfikacji właściwości wyrobów włókienniczych
- Opracowano sposoby wytwarzania nanoonośników związków bioaktywnych do zastosowań w medycznych oraz kopolimerów polilaktydowo-polisiloksanowych z grupami aminowymi o właściwościach biobójczych
- Otrzymano fosforowe dendrymery viologenowe. Wykazano również możliwość powiązania tri-fosforanów nukleozydowych z tymi dendrymerami

- Otrzymano trwałe polimerowe nanopęcherzyki wyposażone w kumarynową otoczkę fluorescencyjną spełniającą funkcję kontrastu. Po wprowadzeniu do ich wnętrza hydrofilowych cząsteczek barwnika mogą stanowić doskonałą sondę do podwójnej detekcji w zakresie widzialnym UV i fluorescencyjnym
- Przeprowadzone badania z zastosowaniem zaawansowanych technik NMR w cieple stałym jasno dowodzą, że rodzaj C-terminalnej grupy funkcyjnej sekwencji sygnałowej badanych peptydów opioidowych (Tyr(D)AlaPheGly-OH lub Tyr(D)AlaPheGly-NH₂) mają znaczący wpływ na ułożenie i przypuszczalnie konformację farmakoforów w błonie fosfolipidowej
- Dowiedziono, że metodologia GIPAW zastosowana do opisu struktury krystalicznej dobrze zdefiniowanych związków modelowych Tyr-Ala-Phe, posiada znaczącą przewagę nad standardową techniką obliczeniową DFT, szczególnie w przypadku odwzorowania eksperymentalnych wartości głównych elementów tensora przesunięcia chemicznego NMR
- Skalibrowano eksperymenty ¹H-¹³C, ¹H-¹⁵N inv-CP-HETCOR, które wykorzystano do badań kompleksów inkluzyjnych korolu Grosa. W celu zrozumienia procesów tautomerizacji w cieple stałym opracowano nową metodologię pomiarów stałych sprzężenia dipolowego
- Zbadano wpływ warunków początkowych procesu wymiany segmentalnej w mieszaninach homopolimerów (stałe szybkości, ciężary cząsteczkowe i ich rozkłady) na kinetykę zmian mikrostruktury łańcuchów i położenie stanu równowagi
- Wyjaśniono kontrowersje dotyczące stereochemii produktów katalizowanej enzymem CAL-B reakcji hydrolizy chiralnych tlenków i P-boranów fosfin prowadzonej w warunkach kinetycznego rozdzielania i jednoznacznie wskazując na enancjomery o konfiguracji S, jako reagenty preferencyjnie ulegające wspomnianym przemianom
- Zmodyfikowano udarność syndiotaktycznego polipropylenu poprzez mieszanie z kredą
- Zmodyfikowano właściwości polihydroksymaślanu poprzez mieszanie z biodegradowalnym alifatyczno-aromatycznym kopoliestrem
- Zaobserwowano krystalizację pod wpływem odkształcania w polilaktydzie o dużej zawartości D-laktydu, niezdolnym do krystalizacji termicznej
- Wytworzono i zbadano nanokompozyty hybrydowe oparte o polilaktyd, zawierające włókna celulozowe i nano-napełniacze mineralne

BADANIA REALIZOWANE W RAMACH GRANTÓW

GRANTY MNiSW oraz NCN

1. Grant MNiSW nr N402 307336 pt.: „Ocena wybranych parametrów onkogenezy w błonie śluzowej żołądka u osób zakażonych *Helicobacter pylori* i ich wartość kliniczna”.

(Kierownik grantu: prof. dr Barbara Nawrot)

Grant realizowany od 29 kwietnia 2009 do 28 kwietnia 2012 r.

Przeprowadzono badania określenia poziomu ekspresji genu FHIT oraz referencyjnych genów metabolizmu podstawowego (ang. *house-keeping gene*) – RPL29, B2M i GAPDH. Zanalizowano próbki pobrane od 31 pacjentów przed i po eradykacji *H. pylori*.

Metodą *real time RT-PCR* określono poziom ekspresji genu FHIT przed i po skutecznej eradykacji bakterii. Stwierdzono, że poziom ekspresji genu FHIT jest statystycznie wyższy ($p < 0,05$), zarówno w błonie śluzowej żołądka w części przedodźwiernikowej, jak i w trzonie u pacjentów po skutecznej eradykacji *H. pylori* w porównaniu z analogicznymi próbkami z *H. pylori*, ale tylko u pacjentów bez rodzinnego obciążenia rodzinnym występowaniem raka żołądka. W grupie II nie stwierdzono reekspresji genu FHIT.

Metodą *multiplex PCR* określono cytotoxycyzość bakterii *H. pylori* (obecność genu *cagA* i wariantów genu *vacA*). Produkty reakcji PCR o długości 350 pz (*cagA*), 259 pz (*vacA s1*), 286 pz (*vacA s2*), 567 pz (*vacA m1*) i 642 pz (*vacA m2*) analizowano elektroforetycznie w 2% żelu agarozowym. U pięciu pacjentów po antybiotykoterapii zaobserwowano obecność materiału genetycznego bakterii (u dwóch w części przedodźwiernikowej, u dwóch w części trzonowej, natomiast u jednego pacjenta wykazano obecność materiału genetycznego bakterii zarówno w cz. przedodźwiernikowej jak i w trzonie). Należy podkreślić, że intensywności prążków po reakcji PCR świadczących o obecności DNA bakteryjnego (po eradykacji) są znacząco niższe niż przed eradykacją. Eradykacja bakterii została poświadczona zmniejszeniem wartości testu oddechowego.

Stosując metodę MSP (ang. *methylation specific PCR*), opierającą się o chemiczną modyfikację DNA za pomocą siarczynu sodowego, określono poziom metylacji sekwencji promotorowej genu FHIT. Analiza ta wykazała u większości pacjentów (62%) spadek metylacji, u 31% wzrost metylacji, a u 6% analizowanych próbek poziom metylacji pozostał bez zmian. Mimo to analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej spadku poziomu metylacji DNA genu FHIT po skutecznej eradykacji czynnika bakteryjnego ($p = 0.3894$).

2. Grant MNiSW nr N204 130137 pt.: „Metabolizm tiofosforanowych leków i proleków - identyfikacja białek wiążących 5'-monotiofosforany nukleozydów z zastosowaniem metody fotozszywania”.

(Kierownik grantu: dr Agnieszka Krakowiak)

Grant realizowany od 17 września 2009 do 16 września 2012 r.

Zbadano właściwości modelowych analogów dinukleotydy 5BrdU 3'-psOCH₂-CH₂-CH₂-O-5'-AMPS (SPA), (b) 4SdU-3'-psO-CH₂-CH₂-CH₂-O-5'-CMPS (związek C), (c) 4SdU-3'-psO-CH₂-CH₂-CH₂-O-5'-dCMPS (związki dC1 i dC2), (d) 5IdU-3'-psOCH₂-CH₂-CH₂-O-5'-dGMPS (związki dG1 i dG2). Stwierdzono iż dinukleotydy SPA, dC1, dC2, dG1 oraz dG2, zawierające w swojej strukturze reszty AMPS, dCMPS lub dGMPSA oraz modyfikowanego nukleozydu (5BrdU, 5IdU lub 4SdU) tworzą stabilne kompleksy po fotozszywaniu (UV), zarówno z rekombinowanym białkiem Hint1, jak i Fhit, ale z różną wydajnością. Ponadto, wykazano iż te dinukleotydy tworzą kompleksy (fotozszywanie UV) z białkiem Hint1 (lub innym białkiem o podobnej mobilności elektroforetycznej) obecnym w cytozolu komórek A549 (HINT/+ oraz FHIT/-) oraz z białkiem Fhit (lub innym białkiem o podobnej mobilności elektroforetycznej) obecnym w cytozolu komórek HEK293T (HINT/+ oraz FHIT/+). Stwierdzono, iż badane dinukleotydy są wystarczająco stabilne w warunkach reakcji fotozszywania, a więc w czasie inkubacji z lizatem komórkowym, po 2h pozostaje jeszcze ich znacząca ilość.

3. Grant MNiSW nr N401 076437 pt.: „Wpływ striatyny na organizację mikrotubul komórek eukariotycznych”.

(Kierownik grantu: dr Marcin Cieślak)

Grant realizowany od 17 września 2009 do 16 września 2012

Wpływ nadekspresji striatyny na poziom fosforylacji białek MAP2 i Tau w komórkach linii HEK293T. Stwierdzono, że przejściowa nadekspresja lub obniżenie ekspresji striatyny (siRNA) nie wywołuje zmian w fosforylacji białka tau. Striatyna w kompleksie z PP2A prawdopodobnie nie uczestniczy w regulacji

fosforylacji tego białka. Obniżenie ekspresji STRN w komórkach HEK293T za pomocą siRNA powoduje wzrost fosforylacji MAP2.

Analiza oddziaływania striatyny z MAP2 (koimmunoprecypitacja). Uzyskane wyniki sugerują, że striatyna tworzy kompleks z MAP2 w komórkach HEK293T.

Wpływ striatyny na organizację mikrotubul, ko-lokalizacja striatyny i mikrotubul.

Eksperymenty przeprowadzone techniką immunofluorescencji wskazują, że zarówno nadekspresja jak i obniżenie ekspresji striatyny w komórkach HEK293T nie wywołuje zmian w organizacji mikrotubul komórkowych.

Mapowanie miejsc oddziaływania striatyny z podjednostką katalityczną fosfatazy PP2A (PP2Ac) – oddziaływanie białek rekombinantowych. W przeciwieństwie do striatyny endogennie ekspresyjowanej w komórkach, rekombinantowa striatyna (z metką myc lub His) nie tworzy kompleksów z endogenną PP2Ac. Zaobserwowano, że zarówno fragment N-końcowy 1-357aa jak i C-końcowy 358-780aa striatyny oddziałują z PP2Ac. Jest to niezgodne z doniesieniami literaturowymi (Pallas et al., BMC Biochemistry 2011, 12:54), gdzie wskazywano, że dla wiązania PP2Ac kluczowym jest N-końcowy fragment striatyny 1-269aa, szczególnie domeny caveolin-binding i coiled-coil, oraz że fragment 270-780aa nie wiąże PP2Ac.

Ekspresja striatyny (STRN) w systemie bakteryjnym E.coli – współpraca z firmą BLIRT. Ze względu na niską ekspresję rekombinantowej striatyny i bardzo szybką degradację tego białka, próby uzyskania i oczyszczania białka rekombinantowego zakończyły się niepowodzeniem.

Najważniejsze osiągnięcie projektu. Uzyskane wyniki wskazują, że striatyna tworzy kompleks z białkiem MAP2 i uczestniczy w regulacji fosforylacji tego białka.

4. Grant MNiSW nr N402 458738 pt.: „Wpływ modulacji czynnika HIF-1 na ograniczenie immunosupresyjnego działania nowotworu wobec układu immunologicznego gospodarza”.

(Kierownik grantu: dr hab. Markus Duechler)

Grant realizowany od 16 marca 2010 do 16 marca 2013

The goal of the project is to explore strategies of targeted interference with the immuno-suppressive regulatory network of the tumor microenvironment. The investigation is focused on the influence of hypoxia and hypoxia-inducible factors (HIFs). For the characterization of the immunosuppressive microenvironment the composition of tumor infiltrating immune cells and the activity of hypoxia inducible factor (Hif-1 α) should be determined in tissues derived from surgery of cancer patients. In 2012, tumor tissue samples derived from 8 breast cancer patients, 2 melanoma patients and 10 ovarian cancer patients were obtained and investigated. Also breast tissue derived from surgery 2 healthy individuals was processed.

Analysis of tumor infiltrating immune suppressor cells. For all samples, the relative amount and composition of immune suppressor cells was determined by flow cytometry. Various kinds of regulatory T (Treg) cells, myeloid derived suppressor cells (MDSC), and M2-type macrophages were identified and quantified. The only suppressor cell type found in all patients was the Treg subset characterized by CD3+CD8+CD28- expression. Even within one tumor type, great differences in the composition of tumor infiltrating leukocytes were found showing an unexpected high heterogeneity of the immunosuppressive microenvironment.

Analysis of Hif-1 activity. Hif-1 activity was analyzed by mRNA expression analysis of its target genes. RNA was subjected to real-time RT-PCR to measure the expression of Hif-1 target genes (VEGF, TGF- β , HO-1, IL-10, Stat3, FoxP3, IDO-1). In addition, the mRNA levels of Hif-1 α and Hif-2 α were determined. For 33 breast cancer samples, the gene expression data were correlated with the results from other assays, with disease stage and receptor status.

To assess protein expression of HIF target genes cytokine production was measured in tumor tissue culture by fluorescent bead immunoassays. Six cytokines (IL-1, IFN- γ , IL-10, VEGF, IL-6 and TGF- β) were measured. IL-6 was the only cytokine which was found in all samples, and also reached the highest concentration. Other cytokines with immunosuppressive activity like IL-10, TGF- β and VEGF were found in more than 85% of tested samples clearly indicating the tolerogenic character of the microenvironment.

Cancer immunosuppressive potential. To measure the immunosuppressive potential of cancer cells, *in vitro* proliferation of T cells from peripheral blood lymphocytes was induced through surface receptor stimulation. Cell culture supernatants from *ex vivo* tumor tissue cultures were tested for their potential to inhibit T cell proliferation. A weak inhibition up to 13% was observed.

5. Grant MNiSW nr N204 516139 pt.: „Badania strukturalne białek triady histydynowej wiążących nukleotydy Hint2 i Hint3”.

(Kierownik grantu: dr Rafał Dolot)

Grant realizowany od 15 września 2010 do 14 września 2013

Ze względu na stwierdzone w roku poprzednim problemy z rozpuszczalnością białka HINT2 i niską ekspresją białka HINT3, w 2012 podjęto próby wytworzenia białek skoniugowanych z odpowiednimi metkami, również w wariantach z możliwością post-ekspresyjnego odcięcia metek. Przeprowadzono nadekspresję białek hHINT2 i hHINT3 z białkiem fuzyjnym 6xHis-GST (plazmid pGAT2) i zoptymalizowano warunki odcięcia białka GST od białka fuzyjnego. Wyizolowano białko hHINT2 za pomocą chromatografii powinowactwa na złożu AMP-agarozu. Przeklonowano wstawki kodujące białka hHINT2 i hHINT3 do wektorów pBAT4 (białko natywne), pHAT2 (krótka metka 6xHis na N-końcu) i pETM-13 (tag 6xHis-GST na N-końcu) i wykonano próby nadekspresji. W przypadku konstruktów z plazmidem pBAT4 nie zaobserwowano nadekspresji białka. Pomimo wielu prób nie udało się pozbyć zanieczyszczeń (głównie białka GroEL) z eluatów 6xHis-HINT3. Przeklonowano geny HINT2 i HINT3 do wektorów: pETM-11 (długa metka 6xHis), pETM-20 (metka TrxA-6xHis), pETM-30 (metka 6xHis-GST) i pETM-60 (metka NusA-6xHis). Pozytywne klonosy posłużyły do namnożenia plazmidów, którymi transformowano następnie bakterie kompetentne BL21 (DE3).

Kontynuowano próby krystalizacji dla białka hHINT2 (w wariantach apo, oraz z metkami 6xHis i GST) z użyciem odczynników Crystal Screen 1 i 2 (Hampton Research) oraz JBScreen Basic 1-4 i JBScreen Classic 1-10. W kilku eksperymentach uzyskano wzrost kryształów. Najlepsze warunki wzrostu uzyskano w warunkach testu JBScreen Classic 2, z zastosowaniem PEG4000 jako głównego czynnika strącającego. Kryształy tak otrzymane pozwalały na rozdzielczość danych na granicy 6-7 Å, całkowicie nieużyteczną do próby rozwiązania struktury. Pomiar przeprowadzone przez prof. Bujacza (kolejna krystalizacja, stężenie białka 5 mg/ml; 30% w/v PEG4000; 0,1M HEPES pH 7,5 lub 8,5; 0,2M CaCl₂) pozwoliły na zarejestrowanie pełnego zbioru danych o rozdzielczości około 3,0 Å, co może być wystarczające do rozwiązania struktury tego białka. Do chwili obecnej nie otrzymano kryształów koniugatu GST-hHINT2.

Próba optymalizacji warunków krystalizacji białka hHINT1 zakończyła się sukcesem. Krystalizację przeprowadzono w wariacie wiszącej kropli, stosując stężenie białka ok. 6 mg/ml, w warunkach: 0,1M kakodylan sodu pH 5,5-6,5 i 0,1M HEPES pH 7,0; 15-25% w/v PEG 4000. Najlepsze kryształy uzyskano dla niższych stężeń PEG i wyższego pH. Czas wzrostu kryształów wynosił około 48-72 h. Dla otrzymanych kryształach przeprowadzono pomiary dyfrakcyjne na synchrotronie DESY, Hamburg. Kryształy te zostały wykorzystane do eksperymentów z nasączeniem kryształów hHINT1 w roztworach ligandu JB-419. Wykonano także próby ko-krystalizacji w obecności tego ligandu. Dwa przetestowane kryształy uzyskane na drodze ko-krystalizacji, jak i dwa kryształy białka hHINT1 po nasączeniu w roztworze związku JB-419, nie wykazały obecności cząsteczki tego związku w kieszeni wiążącej.

6. Grant MNiSW nr N204 539239 pt.: „Dlaczego niektóre komórki są radiooporne? Oddziaływanie domeny rdzeniowej białka p53 z promotorami genów regulujących cykl komórkowy i apoptozę”.

(Kierownik grantu: dr Magdalena Janicka)

Grant realizowany od 15 września 2010 do 14 września 2013

Wykonano pomiary termodynamiczne techniką UV (10mM bufor fosforanowy o pH 7,4, stężenie dupleksów 2 μM) dla oligonukleotydów P21, GADD45 i PIG3. Dla oligomerów PIG313=5'd(TGTCC)₁₅ i PIG312=5'd(TGTCC)₁₀ temperatury mięknienia przekraczały, odpowiednio, 90°C i 80°C. Wykonano badania hydratacji dupleksów promotorowych w glikolu etylenowym i w glicerynie (osmometria z badaniami termodynamicznymi). Dla obu komponentów organicznych stwierdzono silniejsze uwodnienie dupleksu PIG3, co może wpływać na wzrost stabilności jego struktury.

Wykonano analizę struktury drugorzędowej dupleksów promotorowych techniką CD i stwierdzono, że GADD45 ma strukturę typową dla dupleksu DNA. W przypadku P21 i PIG3 pasmo 210nm świadczy o podobieństwie struktur P21 i PIG3. Ich struktura helisy typu B jest odkształcona, tj. pasma 250nm i 275nm ulegają przesunięciu w kierunku fal krótszych, co może świadczyć o mocniejszym skręceniu helisy. Wykonano analizę struktury drugorzędowej białka DBp53 techniką CD, a następnie za pomocą programu DICHROMATCH oszacowano, że domena DBp53 składa się głównie z beta kartki (ok.30%) z udziałem pętli (ok.34%) i alfa helisy (ok.10%). Szacunkowe dane odpowiadają danym krystalograficznym domeny.

Badano oddziaływania dupleksów promotorowych z białkiem DBp53 za pomocą dichroizmu kołowego. Wykonano widma CD dupleksu, do którego dodawano komponent białkowy. Ponieważ sygnał CD dla kwasów nukleinowych jest silniejszy niż dla białek, miareczkowanie wykonano dodając zwiększającą się ilość białka (stechiometria DNA:p53: p1=1:0,5, p2=1:1, p3=1:1,5) stosując stężenie DNA=8μM w roztworze 225mM NaCl, 5mM DTT, PBS pH7,2, l=0.01cm. Wyniki wskazują, że struktura helisy dupleksu promotora GADD45 umożliwia skuteczne oddziaływanie z domeną DBp53na przy niższym stężeniu DNA, niż w przypadku promotora P21 i PIG3. Weryfikacją przedstawionych wyników będą planowane badania anizotropii fluorescencji podczas asocjacji z białkiem nici DNA wyznakowanej fluoresceiną.

Przygotowane zostały odpowiednio modyfikowane oligonukleotydy P21, GADD45, PIG311, oraz CON i MUT, z fluoresceiną na ich 5' końcu. Ich czystość potwierdzona została techniką MALDI-TOF MS i elektroforetycznie (elektroforeza PAGE).

Pierwsze wyniki dla domeny DB białka p53 z zastosowaniem elektroforezy kapilarnej dały wartość $pI \approx 8.3$, co jest zgodne z wartością oszacowaną teoretycznie za pomocą programu ExPASy.

7. Grant MNiSW nr N204 540039 pt.: „Identyfikacja specyficzności substratowej białek szlaku interferencji RNA poprzez badanie ich oddziaływania ze zmodyfikowanymi chemicznie siRNA”.

(Kierownik grantu: dr Małgorzata Sierant)

Grant realizowany od 17 września 2010 do 16 września 2013

Celem projektu jest uzyskanie informacji, w jaki sposób modyfikacje strukturalne i modyfikacje chemiczne dupleksu wpływają na mechanizm i charakter oddziaływania siRNA z białkami kluczowymi dla zjawiska RNAi.

Uzyskano ekspresję następujących genów kodujących białka pełniące kluczową rolę w procesie RNAi: Ago2 (2580 pz, białko Ago2, izoforma 1, 859 aa), TRBP2, (1101-pz, białko TRBP izoforma a (366 aa), kinaza Clp1, (1278 pz, izoforma 1 (425 aa). Geny wprowadzono do eukariotycznych plazmidów pVax1 i pcDNA3.1/HisC (ekspresja w komórkach HeLa) oraz do prokariotycznego plazmidu pGat2 i pGat1 (ekspresja w bakteriiach *E. coli* BL21(DE3) po indukcji IPTG.

W eksperymencie „PS2/PS walking” określono aktywność biologiczną serii 21 dupleksów siRNA (oligomery A-U) z pojedynczym wiązaniem ditiofosforanowym (PS2) w nici antysensowej dupleksu. Pozycja wiązania PS2 ulega zmianie wzdłuż nici antysensowej od końca 5' (w nici A) w kierunku końca 3' (w nici U). Aktywność analogów A-U porównano z aktywnością odpowiedniego siRNA z pojedynczym wiązaniem tiofosforanowym (znajdującym się w analogicznej pozycji nici antysensowej) oraz z aktywnością dupleksu niemodyfikowanego. Stwierdzono, że siRNA (A), (H) i (L) posiadające modyfikację ditiofosforanową w wiązaniu internukleotydowym, znajdującym się w pozycji 1, 8 lub 12 (licząc od końca 5' nici antysensowej) są całkowicie nieaktywne. Zamiana grupy ditiofosforanowej na monotiofosforanową prowadzi do ok. 50% odzyskania aktywności. Dupleksy z pojedynczym wiązaniem tiofosforanowym są mieszaniną dwóch diastereoizomerów Rp i Sp, które, najprawdopodobniej w zależności od położenia atomu siarki, w różny sposób oddziałują z docelową cząsteczką mRNA i z aminokwasami łańcucha polipeptydowego białka Ago2. Podobnie interesujące są dupleksy B, D, G i R, które nie tracą całkowicie aktywności biologicznej w sytuacji wprowadzenia modyfikacji PS2 w pozycje 2, 4, 7 i 18. Jednakże również w tym przypadku zamiana wiązania PS2 na PS prowadzi do wzrostu aktywności. PS2/PS walking jest metodą pozwalającą na zbadanie, które wiązania internukleotydowe siRNA aktywnie oddziałują z białkiem efektorowym RNAi, jakim jest Ago2.

8. Grant MNiSW nr N302 643740 (habilitacyjny) pt.: „Badanie odporności agregatów RNA na degradację nukleolityczną”.

(Kierownik grantu: dr Arkadiusz Chworós)

Grant realizowany od 06 maja 2011 do 05 maja 2013

Projekt zakłada wykorzystanie hierarchicznej struktury RNA i zdolności do tworzenia nanostruktur o zdefiniowanej geometrii. Założono, że uda się stworzyć cząsteczkę, która będzie w stanie regulować ekspresję białka GFPmax, a jednocześnie będzie wykazywała tendencję do przyjmowania określonego motywu strukturalnego 3WJ (motyw złącza 3 helis). W minionym roku udało się wyselekcjonować fragmenty RNA, które wydajnie wyciszają ekspresję białka GFPmax. Cząsteczki oznaczone symbolem siRNA₁₅₋₁₆ po transfekcji do komórek Hela wykazały 80% zahamowanie procesu translacji białka w porównaniu z komórkami nietransfekowanymi. W typowym eksperymencie, wybrana sekwencja RNA o działaniu hamującym ekspresję badanego białka została umieszczona w około 100 nt łańcuchu RNA, który fałdował się przyjmując motyw trzech helis. Otrzymane na drodze transkrypcji cząsteczki 3WJ-RNA, wyznakowano izotopowo. Następnie badano *in vitro*, czy cząsteczka przyjmująca określoną strukturę jest substratem dla endonukleazy *Dicer*. Przebadano sześć konstruktów RNA pod kątem ich dostępności dla enzymu *Dicer* i wyselekcjonowano 2 spośród nich, które są hydrolizowane w przewidywany sposób uwalniając fragment o potencjalnym działaniu regulującym. Następnym etapem jest przebadanie *in vivo*, czy wyselekcjonowana struktura jest dobrym substratem dla endogennego enzymu, czego wymiernym efektem będzie obniżenie ekspresji białka GFPmax w komórkach.

9. Grant NCN nr UMO-2011/01/B/NZ3/02090 pt.: „Badanie tworzenia kompleksu tRNA/cytochrom C i jego wpływ na apoptozę komórki”.

(Kierownik grantu: dr Arkadiusz Chworós)

Grant realizowany od 07 grudnia 2011 do 06 grudnia 2014

Załoženiami tego projektu są: wyselekcjonowanie i zaprojektowanie cząsteczek tRNA wytworzonych w warunkach *in-vitro*, zhybrydowanie tak otrzymanych cząsteczek z Cytochromem C w układzie

modelowym i zbadanie tego kompleksu oraz jego wpływu na zahamowanie procesu apoptozy komórki technikami elektroforetycznymi. Wstępne badania pokazały, iż w tych warunkach kompleks tRNA/białko nie może być analizowany technikami Western-blot. Jednakże warunki dla analizy produktów powstających w warunkach apoptozy komórkowej (izolowanie frakcji cytozolowej, rozdział na żelu denaturującym, wybarwienie przeciwciałami) zostały zoptymalizowane. Również zbadano, jak samo egzogenne tRNA wprowadzone za pomocą transfekcji, wpływa na przeżywalność komórek. Wstępne wyniki pokazały, iż podanie do komórki tRNAGly ma niewielki wpływ na ich przeżywalność, natomiast podanie tRNAPhe powoduje zwiększenie proliferacji zarówno komórek kontrolnych jak i tych poddanych działaniu staurosporyny – związku, który wywołuje apoptozę komórki.

10. Grant NCN UMO-2011/03/B/ST5/02671 Stereozdefiniowane tiofosforanowe analogi DNA zawierające wtrącone jednostki nukleozydowe typu LNA - synteza i właściwości kompleksów utworzonych z matrycami DNA i RNA

(Kierownik grantu: dr hab. Piotr Guga)

Grant realizowany od 29 sierpnia 2012 do 28 sierpnia 2015

Realizację zadania 1 projektu (od 29 sierpnia 2012 r.) rozpoczęto od przygotowania substratów – odpowiednio blokowanych nukleozydów LNA-deoksyryboadenozyny i LNA-deoksyryboguanozyny. Kilkuetapową syntezę adenylowego nukleozydu LNA wykonano według procedury zamieszczonej w publikacji: A. Koshkin, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8504-8512; natomiast pochodnej guanylowej na podstawie publikacji: C. Rosenbohm, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 2385-2396. Substratem była handlowo dostępna odpowiednio blokowana rybofuranoza, z której uzyskano acetylową pochodną z wydajnością ok. 95%. Kolejnym etapem była kondensacja Vorbrüggena odpowiedniej nukleozasady (N-benzoilowana adenina, wyd. 86%; lub 2-amino-6-chloropuryna, wyd. 76%) z pochodną acetylową. Uzyskane nukleozydy potraktowano roztworem zasady (w przypadku pochodnej adenozykowej: NH_4OH , wyd. 78%; guanozykowej: NaH w THF, wyd. 68%), dzięki temu uwolniona grupa hydroksylowa 2'OH podstawiała grupę metylową w pozycji 5', co doprowadziło do zamknięcia mostka metylenowego, charakterystycznego dla nukleozydów klasy LNA.

Otrzymany zabezpieczony adenylowy nukleozyd LNA poddano deprotekcji w celu uwolnienia grupy 3'OH i 5'OH (wyd. 81%). Kolejnym etapem było zablokowanie grupy 5'-hydroksylowej w reakcji z chlorkiem 4,4'-dimetoksytrytylowym (wyd. 52%), a ostatecznie fosfitylacja prowadząca do powstania 5'-O-DMT-3'-O-(2-tio-4,4-pentametyleno-1,3,2-oksatiafosfolano)-LNA-adenozyny. Synteza oksatiafosfolanowego monomeru LNA-dG jest na końcowym etapie realizacji. Struktury wszystkich otrzymanych związków udokumentowano technikami ^1H NMR, ^{31}P NMR i FAB MS. Realizacja projektu przebiega zgodnie z harmonogramem.

11. Grant NCN UMO-2011/03/B/ST5/02670 Stereozdefiniowane tiofosforanowe Glikolowe Kwasy Nukleinowe (GNA) - synteza i właściwości fizykochemiczne

(Kierownik grantu: dr Agnieszka Tomaszewska)

Grant realizowany od 29 sierpnia 2012 do 28 sierpnia 2015

Realizację zadania 1 projektu (od 29 sierpnia 2012 r.) rozpoczęto od przygotowania substratów. Kilukrotne syntezы DMT-(±)-glicydolu zostały przeprowadzone według przepisu literaturowego, z wydajnością od 86-94%. Strukturę produktu potwierdzono techniką FAB MS. Reakcja otwarcia pierścienia epitenku w DMT-(±)-glicydolu za pomocą tyminy została kilukrotnie przeprowadzona według przepisu literaturowego z wydajnością od 47-49%. Strukturę związku potwierdzono techniką FAB MS.

Syntezę oksatiafosfolanowego monomeru T-GNA przeprowadzono w typowych warunkach. Analiza widma ^{31}P NMR wykazała obecność charakterystycznych sygnałów w okolicy 105 ppm (dwa sygnały rezonansowe)). Nie zaobserwowano sygnałów pochodzących od wszystkich czterech diastereoizomerów $\text{S}_{\text{C}}\text{R}_{\text{P}}$ i $\text{R}_{\text{C}}\text{R}_{\text{P}}$ $\text{S}_{\text{C}}\text{S}_{\text{P}}$ i $\text{R}_{\text{C}}\text{S}_{\text{P}}$. Mieszaninę diastereomerycznych produktów wyizolowano chromatograficznie z wydajnością 60%. Strukturę związku potwierdzono wykonując analizę FAB MS (obecność jonu molekularnego m/z 708,3; masa obliczona 708) i ^{31}P NMR (obecność sygnałów rezonansowych o przesunięciu chemicznym 105,79 ppm i 105,54 ppm).

Dobrano warunki do rozdziału oksatiafosfolanowego monomeru T-GNA na P-diastereoizomery z zastosowaniem techniki HP-TLC i techniki półpreparatywnego HPLC. Oksatiafosfolanowe monomery T-GNA (OTP-T-GNA) rozdzielono na P-diastereoizomery wykorzystując kolumnę Thermo Quest 250×10mm, 8μ i mieszaninę elującą o składzie 30% heksan – 70% octan etylu. W wyniku reakcji OTP-T-GNA (frakcja *fast*) z 3'-O-DMT-tymidyną uzyskano stereozdefiniowany (pod względem konfiguracji na atomie fosforu) dinukleozydotiofosforan GNA/DNA. Część produktu została wyizolowana z mieszaniny reakcyjnej za pomocą techniki RP-HPLC, a jego strukturę potwierdzono analizą MALDI-TOF MS (obecność jonu molekularnego m/z 1123; masa obliczona 1124).

W celu potwierdzenia, że otrzymany dinukleozydotiofosforan GNA/DNA był homochiralny pod względem konfiguracji na atomie fosforu przeprowadzono reakcję utlenienia PS→PO za pomocą jodoksybenzenu. Ponieważ widmo ³¹P NMR fosforanowego produktu zawiera dwa sygnały o przesunięciu chemicznym ok. – 1,7 ppm, a zróżnicowanie to nie może być efektem chiralności atomu fosforu, który w grupie fosforanowej jest chiralny, wyjściowy związek tiofosforanowy można opisać jako S_CX_P i R_CX_P, gdzie X oznacza taką samą konfigurację na atomie fosforu (R lub S, w chwili obecnej jeszcze nieznaną).

Reakcja otwarcia pierścienia DMT-glicydołu za pomocą adeniny została przeprowadzona według przepisu literaturowego z wydajnością 48%. Strukturę związku potwierdzono za pomocą analizy FAB MS. Reakcja *N*-benzoilowania monomeru A-GNA została przeprowadzona według przepisu literaturowego z wydajnością 63%. Strukturę związku potwierdzono za pomocą analizy FAB MS (Obecność jonu molekularnego m/z 616, masa obliczona 614). Realizacja projektu przebiega zgodnie z harmonogramem.

12. Grant NCN UMO-2011/03/B/ST5/02669 Badania desulfuracji 2-tiourydyn w kontekście uszkodzeń tRNA w warunkach stresu oksydacyjnego

(Kierownik grantu: prof. dr hab. Barbara Nawrot)

Grant realizowany od 5 września 2012 do 4 września 2015

W pierwszym etapie realizacji projektu, według wcześniej opracowanych procedur, przygotowano monomery amidofosforynowe modyfikowanych nukleozydów (5'-DMT, 2'-tBDMS), tj. 2-tiourydyny (S2U) i nukleozydu 4-pirymidynonu (H2U). Monomery te wykorzystano do syntezy serii 14-merowych oligonukleotydów RNA o strukturze spinki do włosów. Sekwencja pętli w tej strukturze była homologiczna do sekwencji pętli antykodonu tRNA^{Lys3}, z modyfikacją w pozycji odpowiadającej pozycji 34 (*wobble*). W ten sposób przygotowano trzy 14-mery RNA zawierające w pozycji 34 resztę U, S2U lub H2U oraz kolejne dwa oligomery RNA o sekwencji komplementarnej, z resztą A lub G parującą z nukleozydem z pozycji 34. Strukturę oligomerów potwierdzono metodą MALDI-TOF MS, a czystość metodą PAGE. Następnie, metodą hybrydyzacji nici otrzymano 6 różnych dupleksów, których parametry termodynamiczne w buforze fosforanowym wyznaczono albo metodą pomiaru absorbancji UV w funkcji temperatury, albo metodą mikrokalorymetryczną DSC (we współpracy z dr. Romanem Szczepanowskim z Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie). Uzyskane wyniki potwierdziły wysoką stabilność dupleksu A-S2U, natomiast zdecydowanie niższą dupleksu A-H2U. Wyniki tych badań są przedmiotem przygotowywanej publikacji. Realizacja projektu przebiega zgodnie z harmonogramem.

13. Grant MNiSzW nr N204 144437 pt.: „Nowe funkcjonalizacje optycznie czynnego 1,1'-bi-2-naftolu: synteza wybranych pochodnych i ich wykorzystanie w syntezie asymetrycznej”

(Kierownik grantu: prof. dr Józef Drabowicz)

Grant realizowany od 22 września 2009 do 21 września 2012 r.

W ciągu ostatnich 9 miesięcy trwania grantu kontynuowano rozpoczętych wcześniej badania nad funkcjonalizacją pozycji 6,6' pochodnych BINOLU podstawnikami heteroatomowymi (aminowymi i fosfinowymi). Wykonano reakcje sprzęgania modelowego racemicznego, jak i optycznie czynnego (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftylu **1** oraz racemicznego 6,6'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftylu **2** z cyklicznymi aminami pierwszo- i drugorzędowymi w reakcjach katalizowanych solami miedzi. Stwierdzono iż w reakcjach racemicznego 6,6'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftylu **2** z di-*n*-butyloaminą i *t*-butyloaminą, katalizowanych jodkiem miedzi odzyskuje się jedynie nieprzereagowany substrat, bez względu na rodzaj zastosowanego ligandu. Zaobserwowano utworzenie produktów mono sprzęgania optycznie czynnego (R)-6,6'-dibromobinolu **1** z piroldyną w reakcji katalizowanej tlenkiem miedzi I. Stwierdzono również, że w reakcji związku **1** z cykloheksyloaminą, w obecności tego samego katalizatora tworzyły się wyłącznie produkty arenowe obok nieprzereagowanego substratu. Obiecujące wyniki uzyskano w reakcji racemicznego 6,6'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftylu **2** z morfoliną, katalizowanej tlenkiem miedzi. Ustalono, że w tym przypadku oprócz tworzących się zwykle produktów mono sprzęgania aminy z bromkiem arylowym powstaje również oczekiwany produkt sprzęgania związku **2** z morfoliną w obu pozycjach 6,6'. Próba separacji tych związków techniką chromatografii kolumnowej nie powiodła się. W oparciu o wykorzystanie elektrofilowego odczynnika aminującego, *N,N*-dimetylo-O-(metylosulfonylo)hydroksyloaminy, otrzymanego w reakcji chlorowodoru *N,N*-dimetylohydroksyloaminy z chlorkiem metanosulfonylowym wykonano modelową reakcję aminacji elektrofilowej, zarówno z racemicznym 6,6'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftylem **2** jak i z optycznie czynnym 6,6'-dibromo-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftylem **1**. Zbyt mała reaktywność reagenta aminującego, w zastosowanych warunkach reakcji skutkowało tworzeniem debromowanych pochodnych binolu, jako jedynych produktów powyższych reakcji (po obróbce wodnej). Zbadano również użyteczność katalizatorów palladowych w reakcjach sprzęgania bromopochodnych binaftylu z drugorzędowymi aminami cyklicznymi i acyklicznymi. Wykorzystując literaturową procedurę (Ch. W. Lim, S. Li, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5131) podjęto próbę otrzymania 6,6'-dimorfolino-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftylu z użyciem

tris(dibenzyliidenoaceton)odipalladu jako katalizatora i 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocenu jako ligandu w reakcji racemicznego związku **2** z morfoliną. Nie zaobserwowano jednak tworzenia oczekiwanych produktów sprzęgania. Inny układ katalityczny: Pd(OAc)₂/BINAP wykorzystano w reakcji sprzęgania bromku arylowego **2** z morfoliną. Reakcje przeprowadzono w aparaturze typu „glove box” otrzymując dwa główne produkty sprzęgania: 6,6'- dimorfolino-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftyl **3** oraz 6-morfolino-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftyl **4**. Dokonano separacji produktów reakcji techniką cienkowarstwowej chromatografii preparatywnej uzyskując związki **3** i **4** z wydajnościami, odpowiednio 64% i 12%. Przeprowadzone w analogicznych warunkach próby sprzęgania racemicznego bromku arylowego **2** z piperidyną oraz optycznie czynnego bromobinolu (R)- **1** z diizopropylaminą nie doprowadziły do utworzenia oczekiwanych produktów dwukrotnego sprzęgania. Stwierdzono, że oczekiwany produkt sprzęgania **3** tworzy się zaledwie z 5 % wydajnością w reakcji optycznie czynnego związku **1** z morfoliną w opisanych powyżej warunkach. w ramach funkcjonalizacji pozycji 6,6' bromopochodnych binolu podstawnikami fosforowymi, przeprowadzono reakcję modelowego bromku arylowego **2** w z tlenkiem difenylofosfiny, z zastosowaniem układu katalitycznego CuI/DMEDA, odzyskując jedynie nieprzereagowane substraty. „Metaloorganiczne” zawiązywanie wiązania C-P zbadano dla optycznie czynnego związku (R)-**1** w reakcji z chlorodifenylofosfiną. Na podstawie widm spektroskopii ³¹P NMR stwierdzono, że oczekiwane produkty, zawierające w pozycji 6,6' podstawniki difenylofosfinowe bądź difenylofosfinitlenkowe utworzyły się zaledwie z kilkuprocentową wydajnością, obok szeregu innych produktów ubocznych. Próba ich izolacji nie powiodła się.

Realizując zadanie badawcze związane z funkcjonalizowaniem BINOL-u w pozycjach 2,2', przeprowadzono eksperymenty związane z syntezą O-[(S-fenilo)metylo]-BINOL-u. Próby oparte na reakcji alkilowania soli monosodowej BINOL-u za pomocą siarczku α-chlorometylo- fenylowego wykazały, że oczekiwany eterosiarczek BINOL-u stanowił jedynie 42% surowego produktu reakcji. Próby izolacji czystego tioeteru zakończyły się jednak niepowodzeniem. Analogiczna reakcja z siarczkiem chlorometylo- metylowym nie prowadziła do powstania oczekiwanego monoeteru metylotiometylowego BINOL-u. Realizując zadanie badawcze związane z funkcjonalizowaniem BINOL-u w pozycjach 3,3' przeprowadzono między innymi reakcję orto-litowania dieteru metoksymetylowego bi-2-naftolu w aparacie typu „glove box” (THF/-78 °C/ n-butyloolit) zapewniającym warunki bezwodne i beztlenowe. w wyniku tej modyfikacji procedury otrzymano 3,3'-dilito-2,2'-dimetoksymetoksy-1,1'-binaftyl . Wykorzystano go w próbach syntezy pochodnej bi-2-naftolu funkcjonalizowanej w pozycjach 3,3' grupami [(bis-trifluorometylo)hydroksy]metylowymi w reakcji z heksafluoroacetanem. Po optymalizacji warunków reakcji stwierdzono, że reakcja prowadzona w aparacie typu „glove box” w temperaturze -30 °C w THF w czasie 12 godzin. dała produkt finalny (w mieszaninie z inną zawierającą fluor substancją) z wydajnością 37%. Próby syntezy 3,3-bis(difenyliolo)metylo-2,2'-dimetoksymetoksy-1,1'-binaftylu oparte były analogicznie na reakcji zgenerowanej in situ bis orto-litopochodnej eteru metoksymetylowego BINOL-u z tiobenzofenonem. Jedynie reakcja prowadzona w „glove boxie”; w temperaturze -30 °C w THF w czasie 10 godzin dostarczyła oczekiwanego produktu z bardzo niską wydajnością (<3%) Reakcje wspomnianej powyżej orto-litopochodnej z chlorkami sulfinyłowymi (R = tert-butyl, p-tolil, metyl; RS(O)Cl) prowadziły do powstania kilkuskładnikowych mieszanin, w których zawartości odpowiednich bis-sulfotlenków były bardzo niskie (poniżej 5%). Próby ich izolacji zakończyły się niepowodzeniem. Reakcja orto-litopochodnej eteru metoksymetylowego BINOL-u z chlorodifenylofosfiną w THF w temperaturze -30 °C prowadzona w aparacie typu „glove box” dała 3,3-bis(difenylofosfino)-2,2'-dimetoksymetoksy-1,1'-binaftyl z wydajnością powyżej 90%. Związek ten znany był wcześniej i został otrzymany z wydajnością 70%.

14. Grant MNiSzW nr N204 129737 pt.: „Nowe stereoselektywne syntezy wybranych analogów prostaglandyn o określonej aktywności biologicznej”

(Kierownik grantu: prof. dr hab. Marian Mikołajczyk)

Grant realizowany od 17 września 2009 do 16 września 2012 r.

Zgodnie z harmonogramem projektu w 2012 roku realizowano trzy główne zadania (a) syntezę czterech optycznie czynnych stereoizomerów rosaprostolu (b) syntezę enancjomerów prostanoidów NEPP-11 i izo-NEPP-11 – analogów prostaglandyny A i (c) syntezę enancjomerycznych estrów metylowych Δ⁷-PGA₁.

W ramach zadania (a) w okresie sprawozdawczym otrzymano dwa enancjomerycznie czyste stereoizomery rosaprostolu, wychodząc z enancjomerów 3-heksylo-2(dimetoksyfosforylo)cyclopentanonu, otrzymanych w roku ubiegłym. Konwersja substratów do pożądaných produktów tj. (1S,2R,3S)- i (1R,2S,3R) rosaprostoli została zrealizowana w trzech etapach obejmujących reakcję Hornera z odpowiednim aldehydoestrem, uwodornienie podwójnego wiązania C=C i redukcję ugrupowania karbonylowego. w celu otrzymania dwóch pozostałych stereoizomerów zebrano literaturę dotyczącą inwersji konfiguracji alkoholi drugorzędowych i przeprowadzono wstępne próby nad zastosowaniem reakcji Mitsunobu do inwersji konfiguracji w otrzymanych rosaprostolach.

W ramach zadania (b) w 2012 roku otrzymano, zgodnie z wcześniej opracowaną procedurą, pochodne prostaglandyn A₁ (NEPP-11) i J₁ (ISO-NEPP-11). Związki te poddane zostały badaniom na

cytotoksyczność w stosunku do wybranych prawidłowych i nowotworowych ludzkich linii komórkowych. Cytotoksyczność tych związków została określona na podstawie standardowych testów MTT. Wykazały one, że pochodna prostaglandyny A₁ jest toksyczna dla wszystkich przebadanych typów komórek nowotworowych (HeLa, K562 i HL-60) i jednocześnie znacznie mniej toksyczna dla komórek prawidłowych (HUVEC, IC₅₀ 100 μM). Pochodna prostaglandyny J₁ wykazuje ograniczoną cytotoksyczność względem komórek prawidłowych, natomiast jest toksyczna wobec komórek nowotworowych (HeLa i HL-60). Synteza i aktywność przeciwnowotworowa jest przedmiotem zgłoszenia patentowego.

W trakcie realizacji zadania (c) w 2012 r. przeprowadzono syntezy obu enancjomerów 2-hydrokseyheptanal w postaci pochodnych tert-butyloдимetylosililowych. Związki te poddano redukcji borowodorkiem sodu, otrzymując odpowiednie optycznie czynne pochodne diolu z zabezpieczoną drugorzędową grupą hydroksylową. Następnie, otrzymane alkohole przeprowadzono w pochodne tosylowe, które umożliwiły otrzymanie odpowiednich soli fosfoniowych (przez alkilowanie trifenylfosfiny jodkiem otrzymanym ze wspomnianych tosylianów). Przygotowano również obie diastereomeryczne pochodne 4,5-dihydroksycyklopentenonu do selektywnej ozonolizy w celu otrzymania odpowiednich aldehydów jako substratów w reakcji Wittiga z udziałem wcześniej wspomnianej soli hydroksyfosfoniowej. w ten sposób otrzymano trzy kluczowe komponenty planowanej syntezy enancjomerycznych form estru metylowego prostaglandyny Δ⁷-PGA₁.

15. Grant MNiSzW nr N204 257938 pt.: „Tworzenie chiralnych cyklopropanów jako kluczowy etap w syntezie produktów o znaczeniu biologicznym i potencjalnych ligandów w asymetrycznej katalizie”

(Kierownik grantu: dr hab. Wanda Midura)

Grant realizowany od 3 marca 2010 do 2 marca 2013 r.

Prowadzono badania dotyczące dalszej funkcjonalizacji związków otrzymanych w wyniku asymetrycznego cyklopropanowania 1-fosfonoakrylanu z użyciem ylidu (S)-*p*-toluenosufinylometyloдимetylosulfoniowego. Stwierdzono, że metylowanie rozdzielonych wcześniej głównych diastereomerów cyklopropylowych sulfotlenków przebiega w sposób w pełni stereoselektywny, a stereochemia tego procesu zależy od względnej konfiguracji wyjściowych sulfotlenków. Tworzenie karboanionów cyklopropanów, w których grupa fosforylowa i sulfinylowa znajdowały się w relacji *trans* przebiegało z retencją konfiguracji, natomiast dla izomeru *cis* z inwersją. w obu przypadkach reakcja karboanionu z jodkiem metylowym przebiegała z inwersją konfiguracji. Zastosowanie czynnika metylującego zawierającego tlen (Me₂SO₄) obniża nieco stereoselektywność reakcji, ale nie odwraca jej stereochemii. Dla odmiany metylowanie cyklopropanu otrzymanego z fosfonoakrylonitrylu zachodzi ze znikomą selekcją z jodkiem metylu, dopiero zastosowanie siarczynu metylu zwiększa wartość indukcji asymetrycznej, a główny produkt jest wynikiem retencji.

Dalsze badania wykazały, że reakcja otrzymanych cyklopropylowych sulfotlenków z chlorkiem izopropylomagnezowym przebiega w różny sposób, w zależności od ich struktury i warunków prowadzenia reakcji. w niższej temperaturze produktem reakcji był zdesulfurowany cyklopropan o zachowanej strukturze, natomiast w temperaturze wyższej obserwowano produkty powstałe w wyniku 1,2 migracji grupy fosforylowej pomiędzy atomami węgla. w oparciu o wyniki stereochemiczne zaproponowano uzgodniony mechanizm tego, zaobserwowanego po raz pierwszy, przegrupowania.

Zsyntetyzowane wcześniej dwa siarczki: ferrocenyloво *t*-butylowy i ferrocenyloво fenyłowy poddano próbom alkilowania w celu otrzymania odpowiednich soli sulfoniowych. Niestety żadna z zastosowanych metod nie dała spodziewanego rezultatu. Nie powiodły się również próby generowania ylidu ferrocenylowego *in situ*. Ani w reakcji epoksydowania, ani w reakcji cyklopropanowania nie obserwowano pożądaných produktów. Postanowiono zmienić strategię i przekształcić otrzymany siarczek ferrocenyloво w odpowiedni akceptor Michaela, aby go następnie poddać reakcji cyklopropanowania za pomocą innego ylidu. w tym celu w wyniku utleniania otrzymano sulfotlenek ferrocenyloво i zalkilowano go za pomocą jodku metylowego.

16. Grant MNiSzW nr N204 517139 pt.: „Opracowanie nowej metody syntezy policyklicznych skondensowanych węglowodorów (hetero)aromatycznych w oparciu o wykorzystanie pochodnych bis(diarylometanoli) i ich zastosowanie jako organiczne materiały półprzewodnikowe w elektronice molekularnej”

(Kierownik grantu: prof. dr Piotr Bałczewski)

Grant realizowany od 29 września 2010 do 28 września 2013 r.

W roku 2012 kontynuowano badania dotyczące syntezy policyklicznych skondensowanych węglowodorów (hetero)aromatycznych i określenia ich właściwości optoelektronicznych jako nowych, potencjalnych materiałów dla elektroniki molekularnej w oparciu o opracowaną wcześniej metodę cyklizacji pochodnych diarylometanoli.

Nowa metoda syntezy polega na cyklizacji w środowisku kwasowym bis(diarylometanoli), otrzymanych z dwóch aldehydów aromatycznych, z których przynajmniej jeden jest bis-*orto*-halogeno-podstawionym dialdehydem aromatycznym lub (hetero)aromatycznym. w ten sposób można w jednym etapie zsyntezować, od razu dwa nowe, sześciocłonowe, centralne pierścienie aromatyczne. Pozwoli to na intensywną rozbudowę nowej cząsteczki od razu w dwóch kierunkach, zamiast w jednym, jak w podstawowej metodzie.

W 2012 roku kontynuowano dalsze prace nad transformacjami heterocyklicznych arenów, takich jak dibenzotiofen, trifenylamina i bitienyl. w reakcji bromowania, a następnie litowania i formylowania otrzymano odpowiednie dialdehydy, które po zablokowaniu obu funkcji aldehydowych w postaci acetalu nie ulegały reakcji *orto*-dilitowania, a w konsekwencji reakcji z innymi aldehydami aromatycznymi.

W celu syntezy pochodnych bis(diarylometanoli) z *m*- oraz *p*-ksylenu zsyntetyzowano odpowiednie bisaldehydy które, następnie poddano reakcji blokowania oraz *o*-litowania. Transformacja do pochodnej benzylovej diarylometanolu z grupą arylową czy (hetero)arylową oraz cyklizacja doprowadziły do otrzymania odpowiednich nieznanych dotąd izomerycznych sfunkcjonalizowanych skondensowanych pochodnych zawierających atom bromu i wolną grupę aldehydową, wykazujących fluorescencję. Układy te stanowią substraty w syntezie docelowych związków w podejściu sekwencyjnym. We współpracy z fizykami z CBMiM PAN i Politechniki Łódzkiej oraz krystalografami z AJD w Częstochowie prowadzone są badania, dotyczące właściwości optycznych i elektrycznych otrzymanych połączeń.

17. Grant MNiSzW nr N204 517839 pt.: „Synteza związków biologicznie czynnych w oparciu o asymetryczne transformacje fosforanów 1-alkenylowych”

(Kierownik grantu: dr hab. Ewa Krawczyk Sójka)

Grant realizowany od 15 września 2010 do 14 września 2013 r.

Kontynuowano realizację wymienionego projektu badawczego. Uzupełniono i zakończono realizację zadania – zbadanie asymetrycznego utleniania enolofosforanów przy użyciu katalizatorów organicznych i metaloorganicznych.

Opracowane nowe metody stereoselektywnego utleniania acyklicznych i cyklicznych fosforanów 1-alkenylowych pozwoliły otrzymać odpowiednie α -hydroksyketony, enancjomerycznie czyste lub z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (powyżej 90% ee), przy zastosowaniu odczynników Sharplessa (AD-mix α i β) oraz organicznego katalizatora – chiralnego oksiranu blokowanej fruktozy w układzie z *Oxonem*. Zaproponowano mechanizm hydrolizy epoksydów, tworzących się w reakcjach utleniania przy udziale oksiranu fruktozy, w których to reakcjach zmiana grup alkoksylowych na aryloksylowe prowadzi do powstania produktów utleniania o przeciwnej konfiguracji na chiralnym atomie węgla. Otrzymane wyniki są przedmiotem publikacji, która ukazała się w roku sprawozdawczym, w *Tetrahedron: Asymmetry*.

Kontynuowano realizację zadania - synteza i zbadanie struktury bis(oksazolinowych) ligandów – opracowanie asymetrycznej syntezy epoksydu enolofosforanu dihydrofenantrenu, przy użyciu chiralnego ketonu fruktozy, – otrzymanie optycznie czynnego prekursora odpowiedniego aminoalkoholu i następnie bis(oksazolin). – K.Owsianik.

Kontynuowano realizację zadania – synteza enancjomerycznego heritolu – opracowana została synteza 6-metoksy-4,7-dimetylo tetralonu, jednego z substratów do syntezy tytułowego związku, w cyklu reakcji: sprzęgania nienasyconego aldehydu z 4-bromo-2-metyloanizolem, utleniania grupy hydroksylowej do karbonylowej i wewnątrzcząsteczkowej reakcji Friedla-Craftsa.

18. Grant MNiSzW nr N204 518539 (promotorski) pt.: „Monomeryczne i oligomeryczne układy tiofenowe funkcjonalizowane podstawnikami ze stereogenicznym heteroatomem, jako potencjalne materiały do optoelektroniki”

(Kierownik grantu: prof. dr Józef Drabowicz)

Grant realizowany od 17 września 2010 do 16 września 2012 r.

W drugim roku trwania grantu realizowane były badania nad otrzymaniem monomerycznych układów tiofenowych podstawionych w pozycji 3 pierścienia aromatycznego ugrupowaniem, w którym centrum stereogeniczne znajduje się na atomie siarki lub fosforu. Odpowiednie monomeryczne pochodne poddano efektywnej polimeryzacji. Zbadano również ich właściwości fizykochemiczne.

Do reakcji polimeryzacji pochodnych tiofenu z powodzeniem zastosowano procedurę oksydacyjnego sprzęgania z użyciem bezwodnego chlorku żelaza (III). Procedura polimeryzacji indukowanej bezwodnym chlorkiem żelaza może być wykorzystana do otrzymania pochodnych politiofenów, z ich racemicznych monomerów. Ma również zastosowanie do polimeryzacji enancjomerycznie czystych pochodnych sulfoksymin, fosfinitlenków, ze względu na fakt, że są to związki konfiguracyjnie trwałe. Jednakże, zastosowanie tej metody do polimeryzacji enancjomerycznie czystych sulfotlenków tienylowych prowadzi do tworzenia się struktur pozbawionych całkowicie aktywności optycznej. Proces ten jest wynikiem bardzo

szybkiej racemizacji optycznie czynnych sulfotlenków, spowodowanej obecnością wydzielającego się w trakcie polimeryzacji gazowego chlorowodoru. Ponadto, wiadomo również, że chloroform stosowany, jako medium reakcji polimeryzacji, może być przyczyną racemizacji, chociaż w środowisku chloroformowym racemizacja tych połączeń jest dużo wolniejsza niż w środowisku kwasu solnego. Modyfikacje procedury polimeryzacji, mające na celu zatrzymanie procesu racemizacji, polegające na dodatku do mieszaniny reakcyjnej trzeciorzędowych amin aromatycznych i alifatycznych jako reagentów zdolnych do wychwytywania wydzielającego się w trakcie reakcji chlorowodoru, badane wcześniej okazały się nieefektywne. Dlatego też dużym wyzwaniem do realizacji dalszych badań było opracowanie nowych metod sprzęgania tego typu połączeń lub modyfikacje warunków reakcji polimeryzacji, które umożliwią otrzymanie żądanych politiofenowych pochodnych bez utraty ich czynności optycznej.

Do otrzymywania optycznie czynnych pochodnych politiofenów zastosowano z powodzeniem metodę oksydacyjnego sprzęgania z użyciem nadchloranu żelaza (III). Optycznie czynny (*R*)-(-)-sulfotlenek *n*-heksadecylowo-2-(3'-tienylo)etylowy poddano reakcji oksydacyjnego sprzęgania z użyciem dziewięciohydratu $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ w układzie dwufazowym benzen – 70% HClO_4 w stosunku 1:1. Polimeryzacja ta przebiegała na granicy dwóch faz wodnej i organicznej. w tych warunkach przeprowadzono również reakcje oksydacyjnego sprzęgania (*R*)-(+)-sulfotlenku 2-(3'-tienylo)etylowo-*p*-tolilowego oraz (*R*)-(+)-sulfotlenku *p*-chlorofenylo-2-(3'-tienylo)etylowego z udziałem $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$. Optyczna czynność sulfotlenkowych pochodnych politiofenów została potwierdzona metodą dichroizmu kołowego, a także za pomocą pomiarów polarymetrycznych. Związki wysokocząsteczkowe wykazywały fluorescencję o barwie żółtej. Widma fluorescencyjne wskazywały na obecność pasma emisji z maksimum od 549- 553nm. Pomiarów spektrofluorymetrycznych wykonano dzięki współpracy z prof. Stanisławem Wysockim z Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej. w ramach współpracy wykonano również obliczenia wydajności kwantowych fluorescencji metodą Williamsa dla serii nowych pochodnych politiofenowych w różnych rozpuszczalnikach. Dla pomiarów przeprowadzonych w chloroformie wydajności kwantowe fluorescencji Φ_F wynosiły od 15 do 24%.

Opracowana została synteza sulfoksyminy *n*-heksadecylowo-2-(3'-tienylo)etylowej, polegająca na utleniającym iminowaniu odpowiedniego sulfotlenku za pomocą *O*-mezytylosulfonylohydroksyloaminy (odczynnika Tamury). Następnie otrzymana sulfoksymina posłużyła jako materiał wyjściowy w syntezie *N*-arylopodstawionej sulfoksyminy, zawierającej podstawnik oligotiofenowy. Zbadano, że najefektywniejsza jest procedura polegająca na reakcji sprzęgania sulfoksyminy *n*-heksadecylowo-2-(3'-tienylo)etylowej z 5-bromo-5'-heksylo-2,2'-bitiofenem z udziałem katalitycznych ilości jodku miedzi (I) i *N,N*-dimetyloetano-1,2-diaminy jako ligandu w obecności węglańku potasu. Reakcja ta dostarczała odpowiedniej sulfoksyminy z wydajnością 18% po oczyszczeniu chromatograficznym.

Z myślą o poszerzeniu gamy modelowych układów tiofenowych podjęto próby syntezy nowych pochodnych tiofenu zawierających w pozycji 3 pierścienia tienyloвого podstawnik o dwóch centrach stereogeniczności na atomie węgla i fosforu. w tym celu opracowane zostały metody otrzymywania nowych diastereomerycznych *N*-[α -alkilo(arylo)- α -(3-tiofeno)]metylo-*tert*-butylofenylofosfinamidów. Substratem w syntezie nowych fosfinamidów była imina, otrzymana w wyniku reakcji addycji *tert*-butylofenylofosfinamidu do 3- tiofenoaldehydu. Stereoselektywne reakcje addycji nukleofilowej związków organometalicznych do *N*-fosfinoilo-3-tiofenoaldiminy w formie mieszaniny racemicznej prowadziły do utworzenia dwóch enancjomerycznych par diastereoizomerów fosfinamidów. Reakcja przebiegała z wyższą stereoselektywnością, gdy zastosowano odczynniki nukleofilowe posiadające grupy o dużych wymaganiach sterycznych. Jednakże, w przypadku reakcji addycji wysoce sterycznie zatłoczonego chlorku *tert*-butylomagnezowego do iminy w eterze dietylowym w temperaturze 0 °C, nie obserwowano obecności produktów. Zastosowanie bardziej nukleofilowego *tert*-butylolitu przyniosło lepszy rezultat. w wyniku reakcji obserwowano tworzenie się produktu w postaci mieszaniny diastereoizomerów (enancjomerycznych par diastereoizomerów) w stosunku 38:68 z dobrą wydajnością. Addycja bromku 2,4,6-triizopropylomagnezowego do badanej zasady Schiffa prowadziła do tworzenia się produktu ze 100% diastereoselektywnością. Konsekwencją zastosowania odczynnika magnezoorganicznego o dużej zawadzie sterycznej była niska wydajność reakcji (30%). w pozostałych przypadkach stereoselektywność reakcji była niższa od 10% (de) dla reakcji addycji z użyciem bromku cyklopropylomagnezowego do 58% (de), gdy zastosowano bromek izopropylomagnezowy. Jednakże wato podkreślić, że pojedyncza frakcjonowana krystalizacja z mieszaniny dichlorometanu i heksanu, pozwala na wyizolowanie diastereomerycznej izopropylowej pochodnej fosfinamidu o nadmiarze diastereomerycznym powyżej 98% z 53% wydajnością chemiczną.

19. Grant MNiSzW nr N209 454039 pt.: „Transformacje biokatalityczne jako podstawy technologii wytwarzania wybranych, chiralnych, heteroorganicznych leków i związków biologicznie czynnych”

(Kierownik grantu: prof. dr Piotr Kiełbasiński)

Grant realizowany od 17 września 2010 do 16 września 2013 r.

W roku 2012 badania koncentrowały się na dwóch spośród czterech planowanych zadań, a mianowicie na:

- 1.chemoenzymatycznej syntezie enancjomerów fosfoemeriaminy,
- 2.syntezie enancjomerycznych fluorowych pochodnych sulforafanu.

Ad 1. Zsyntetyzowane wcześniej na drodze enzymatycznego rozdziału kinetycznego substraty, a mianowicie oba enancjomery 2-hydroksy-3-N,N-dimetyloaminopropano-fosfonianu dietylu, poddano serii reakcji mających na celu przekształcenia funkcji hydroksylowej w funkcję aminową oraz wprowadzenie do cząsteczki pozostałych grup funkcyjnych. I tak, grupę hydroksylową po wstępnym mesylowaniu zastąpiono grupą azydkową, którą w następnym etapie zredukowano do grupy aminowej w reakcji Staudingera. Niestety, ten cykl przemian doprowadził do racemicznego produktu. Prawdopodobną przyczyną takiego wyniku była racemizacja na etapie tworzenia mesyloksyfosfonianu, mogącego dysocjować z utworzeniem achiralnego karbokationu. Zrealizowano inne podejście do syntezy polegające na wykorzystaniu otrzymanej racemicznej aminy jako substratu w reakcji enzymatycznego acetylowania w warunkach kinetycznego rozdziału. Reakcja przebiegała dość szybko przy zastosowaniu octanu etylu jako źródła grupy acetylowej i w obecności lipazy z *Candida antarctica-B* (CAL-B) dając równomolową mieszaninę N-acylo pochodnej i nieprzereagowanego substratu. Trwają prace nad rozdziałem obu substancji i określeniem ich nadmiaru enancjomerycznego (dr P.Łyżwa).

Ad 2. Celem tego etapu pracy była synteza każdego enancjomeru dwóch analogów sulforafanu (sulfotlenku 4-izotiocyaniano-1-butyloowo metylowego, naturalnego związku o działaniu przeciwnowotworowym), w których grupa metylowa związana z sulfinyłowym atomem siarki zastąpiona została podstawnikiem trifluorometylowym lub 2,2,2-trifluoroetylowym. Synteza pochodnej trifluorometylowej polegała na tym, że 4-N-ftalimidobutano-1-iol poddano reakcji z trifluorojodometanem otrzymując sulfid 4-N-ftalimido-1-butyloowo trifluorometylowy. Blok ftalimidowy usunięto za pomocą hydrazyny, a otrzymany sulfid 4-amino-1-butyloowo trifluorometylowy potraktowano tiofosgenem lub tiowęglanem O,O-di-2-pirydyłu uzyskując sulfid 4-izotiocyaniano-1-butyloowo trifluorometylowy, który w wyniku utlenienia za pomocą kwasu *m*-chloronadbenzoesowego (*m*-CPBA), utworzył oczekiwany produkt, sulfotlenek 4-izotiocyaniano-1-butyloowo trifluorometylowy. Alternatywnie, sulfid 4-N-ftalimido-1-butyloowo trifluorometylowy najpierw utleniono do sulfotlenku 4-N-ftalimido-1-butyloowo trifluorometylowego, który w reakcji z hydrazyną, a następnie z tiofosgenem lub tiowęglanem O,O-di-2-pirydyłu, dał oczekiwany produkt. Otrzymany w wyniku tych procedur produkt był mieszaniną racemiczną. Wszelkie próby asymetrycznej syntezy polegające na utlenieniu odpowiednich sulfidów do sulfotlenków z użyciem enancjomerycznych oksazirydyn Davisa lub enzymu – chloroperoksydazy z *Caldariomyces fumago* w żadnej z powyższych procedur nie prowadziły do produktów enancjomerycznie wzbogaconych. Dlatego racemiczny sulfotlenek 4-N-ftalimido-1-butyloowo trifluorometylowy i sulfotlenek 4-izotiocyaniano-1-butyloowo trifluorometylowy poddano rozdziałowi metodą HPLC z wykorzystaniem kolumny z wypełnieniem chiralnym, uzyskując każdy z enancjomerów obu produktów. Wykonana analiza rentgenograficzna (dr hab. Jarosław Błaszczuk) pozwoliła określić absolutną konfigurację ostatecznego produktu jako (-)-(S) i (+)-(R).

Z kolei synteza pochodnej 2,2,2-trifluoroetylowej została przeprowadzona w inny sposób i polegała na tym, że 4-N-ftalimido-1-bromobutan poddano reakcji z dostępnym handlowo 2,2,2-trifluoroetanotiolem, a otrzymany sulfid 4-N-ftalimido-1-butyloowo 2',2',2'-trifluoroetylowy przekształcono następnie w oczekiwane produkty końcowe w sposób podobny do opisanego powyżej dla analogu trifluorometylowego. Również w tym przypadku na każdym z etapów próbowano enancjoselektywnie utlenić sulfidy do odpowiednich sulfotlenków. Zastosowanie oksazirydyn Davisa prowadziło do produktów racemicznych, natomiast chloroperoksydaza z *Caldariomyces fumago* okazała się niereaktywna w stosunku do dwóch substratów, sulfidu 4-N-ftalimido-1-butyloowo 2',2',2'-trifluoroetylowego i sulfidu 4-izotiocyaniano-1-butyloowo 2',2',2'-trifluoroetylowego. Jedynie sulfid 4-amino-1-butyloowo 2',2',2'-trifluoroetylowy ulegał pod jej wpływem powolnemu utlenieniu do odpowiedniego sulfotlenku. w trakcie jest jego izolowanie i określanie nadmiaru enancjomerycznego. Również w tym przypadku mieszaninę racemiczną ostatecznego produktu, sulfotlenku 4-izotiocyaniano-1-butyloowo 2',2',2'-trifluoroetylowego poddano rozdziałowi metodą HPLC z wykorzystaniem kolumny z wypełnieniem chiralnym. Prowadzone są próby uzyskania odpowiednich kryształów dla określenia, za pomocą rentgenografii strukturalnej, absolutnych konfiguracji poszczególnych enancjomerów.

Oba enancjomery każdego sulfotlenku oraz oba sulfidy opisane powyżej przebadane zostały w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie (prof. Z. Chilkmończyk, dr K. Wiktorska) pod kątem aktywności przeciwnowotworowej. Okazało się, że enancjomery (+)-(R) sulfotlenku 4-izotiocyaniano-1-butyloowo trifluorometylowego i (-) sulfotlenku 4-izotiocyaniano-1-butyloowo 2',2',2'-trifluoroetylowego wykazują znacznie silniejsze działanie cytotoksyczne w stosunku do komórek czerniaka (melanoma) niż do komórek zdrowych, a jednocześnie są znacznie bardziej aktywne niż naturalny sulforafan oraz pozostałe enancjomery i odpowiednie sulfidy zsyntetyzowane obecnie. Te obiecujące wyniki otwierają drogę do dalszych badań z użyciem innych fluorowych pochodnych sulforafanu.

Opisane powyżej związki i ich synteza stały się przedmiotem zgłoszenia patentowego (J. Łuczak, T. Cierpiat, P. Kielbasiński Nr P-401114, 09.10.2012)

20. Grant MNiSzW nr N204 131640 (promotorski) pt.: „Nowe połączenia indanonowe i indenonowe oraz ich działanie biologiczne”

(Kierownik grantu: prof. dr Piotr Bałczewski)

Grant realizowany od 12 kwietnia 2011 do 11 kwietnia 2013 r.

Z użytych wcześniej chalkonów, zawierających lub niezawierających ugrupowanie fosfonianowe, otrzymano siedem nowych indanonów, na drodze reakcji cyklizacji w obecności chlorku żelaza (III) (FeCl_3) lub z udziałem chlorku glinu (AlCl_3). Cykliczne produkty, zawierające lub niezawierające ugrupowania fosfonianowe, zostały poddane różnym modyfikacjom, które miały na celu wzmocnienie właściwości biologicznych oraz zwiększenie rozpuszczalności w wodzie.

Pierwszą z nich było wprowadzenie atomu fluoru w pozycji α do grupy karbonylowej do cząsteczki indanonu zawierającego ugrupowanie fosfonianowe, co powinno zintensyfikować działanie cytotoksyczne. Otrzymano szereg nowych pochodnych indanonowych, które jak donoszą najnowsze publikacje, powinny wykazywać wzmożoną aktywność biologiczną w stosunku do niefluorowanych analogów.

Kolejną transformacją było przekształcenie fluorowanych pochodnych w odpowiednie kwasy a następnie w sole sodowe tych kwasów, co w konsekwencji zwiększyło rozpuszczalność w wodzie.

Wykonano również reakcje krzyżowego sprzęgania Suzuki – Miyaura, wprowadzając w ten sposób dodatkowe ugrupowanie aryłowe do cząsteczki. Układ biarylowy, który uzyskano na drodze reakcji krzyżowego sprzęgania, zawierający pierścień fenyłowy i pirymidynowy, wykazuje potwierdzoną aktywność przeciwwirusowemu zapaleniu wątroby typu C.

Otrzymane pochodne zostały przebadane na różnych liniach komórkowych pod kątem cytotoksyczności, właściwości przeciwlękowych i przeciwdepresyjnych oraz właściwości interkalujących. Badanie cytotoksyczności przeprowadzono dotychczas na wybranych dziewięciu związkach na liniach komórkowych HeLa, HL60, K562, A549, L929, Vero, Huvec. Uzyskano zadowalające wyniki dla komórek K562. IC_{50} po 48h wynosiła od 5,5 do 7 μM . Dalsze badania w tym kierunku są prowadzone.

Została również zbadana aktywność przeciwdepresyjna i przeciwlękowa w zespołach prof. A. Pilca i prof. A. Bojarskiego w IF PAN, w Krakowie w ramach finansowania przez Polsko-Norweski Fundusz Badawczy. Niestety, pomimo strukturalnego podobieństwa do znanych i aktywnych połączeń tego typu, przebadane związki nie wykazują aktywności biologicznej względem testowanego układu.

Przeprowadzono również badanie właściwości interkalujących jednego z chalkonów zawierającego ugrupowanie fosfonianowe i stwierdzono, że badany związek ulega interkalacji do DNA.

21. Grant MNiSzW nr N204 131140 pt.: „Chemoenzymatyczne syntezy oraz badanie aktywności nowych trójzębnych chiralnych katalizatorów heteroorganicznych”

(Kierownik grantu: prof. dr Piotr Kiełbasiński)

Grant realizowany od 13 kwietnia 2011 do 12 kwietnia 2014 r.

Zgodnie z harmonogramem prowadzono prace nad zastosowaniem zsyntetyzowanych uprzednio trójzębnych ligandów sulfinylowych z centrum stereogenicznym na atomie siarki, zawierających grupę hydroksylową oraz chiralny podstawnik aminowy, jako katalizatorów chiralnych w nowych reakcjach syntezy asymetrycznej. w ramach planowej współpracy z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Łódzkiego (dr M. Rachwałski, prof. S. Leśniak) wykonano badania, które wykazały, że ligandy tego typu są skutecznymi katalizatorami w trójkomponentowej reakcji Mannicha ketonów, amin i aldehydów, prowadzonej w warunkach wspomaganie ultradźwiękami. w obu tych przypadkach najbardziej efektywnymi okazały się ligandy zawierające jako dodatkowy podstawnik chiralny enancjomeryczną α -naftyloetyloaminę, a odpowiednie produkty katalizowanych reakcji otrzymano z wydajnościami sięgającymi 93%, stosunkiem diastereomerów do 20:1 oraz nadmiarem enancjomerycznym do 99%. Wyniki te stały się przedmiotem publikacji wysłanej do *Org. Biomol. Chem.* Zsyntetyzowano nowe trójzębne katalizatory sulfinylove, zawierające w cząsteczce dwa chiralne podstawniki aminowe o tej samej absolutnej konfiguracji. Celem ich syntezy było sprawdzenie, jaką rzeczywistą rolę w indukcji asymetrycznej odgrywa ugrupowanie sulfinylove, które w tym przypadku nie jest centrum stereogenicznym. w przypadku reakcji Mannicha uzyskano wyniki podobne do wyżej opisanych. Natomiast analogi ligandów, w których zredukowano ugrupowanie sulfinylove do sulfidowego wykazały gorsze właściwości katalityczne (wydajność w reakcji Mannicha 62%, stosunek diastereomerów 9:1, nadmiar enancjomeryczny 50%). Świadczyć to może o tym, że stereogeniczne ugrupowanie sulfinylove odgrywa istotną rolę w stereoselektywnym wiązaniu substratów, chociaż wynikająca z jego obecności indukcja asymetryczna jest znacznie słabsza od tej powodowanej przez chiralne ugrupowanie aminowe. Wyizolowany uprzednio w trakcie syntezy powyższych związków produkt cyklizacji o strukturze hiperwalentnego aminospirosulfuranu, okazał się nieaktywny jako katalizator opisanych poprzednio reakcji.

Wykorzystując zsyntetyzowane uprzednio enancjomerycznie czyste (*R*) i (*S*)-tlenki fenylo(2-hydroksymetylofenylo)metylofosfiny oraz (*R*)-tlenek 2-acetoksymetylofenylo-(2'-hydroksymetylofenylo)-metylofosfiny (publikacja w *Adv. Synth. Catal.*) podjęto próby odpowiedniej ich funkcjonalizacji w celu otrzymania dwu- i trójzębnych ligandów fosforylowych, analogicznych do ligandów sulfinylowych opisanych powyżej. Niestety, okazało się, że w trakcie metanosulfonowania grup hydroksylowych związku te ulegały znacznej racemizacji, co po reakcji otrzymanych pochodnych mesylowych z odpowiednimi enancjomerycznymi aminami prowadziło do powstawania niedających się rozdzielić mieszanin diastereomerów. Podjęto badania mające na celu poznanie mechanizmu racemizacji tych fosfinotlenków. Okazało się, że (*R*) i (*S*)-tlenki fenylo(2-hydroksymetylofenylo)metylofosfiny ulegają częściowej racemizacji w trakcie reakcji z różnymi odczynnikami sulfonylującymi, takimi jak bezwodniki: mesylowy, tosylowy, trifluorometylooctowy i trifluorometylosulfonowy, chlorek mesylu, a nie ulegają racemizacji w trakcie reakcji z trimetylochlorosilanem. Pozwoliło to na zaproponowanie mechanizmu zakładającego istnienie równowagi między wyjściowym fosfinotlenkiem i odpowiednim cyklicznym pięciowiązalnym fosforanem. Niestety, nie udało się dotąd potwierdzić istnienia takiej równowagi za pomocą niskotemperaturowych badań z użyciem ³¹P NMR. Wyniki są przedmiotem publikacji przyjętej do druku w *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*

22. Grant NCN nr UMO-2011/01/B/ST5/06664 pt.: „Nowe optycznie czynne tio i selenokwasy fosfinowe jako chiralne odczynniki solwatujące w spektroskopii NMR, ligandy w kompleksowych połączeniach z wybranymi związkami metaloorganicznymi oraz organokatalizatory”
(Kierownik grantu: prof. dr Józef Drabowicz)

Grant realizowany od 1 grudnia 2011 do 30 listopada 2014 r.

Prowadząc badania nad *orto*-litowaniem kwasu *t*-butylofenylofosfinowego potwierdzono tworzenie się kwasu (*t*-butylofenylofosfinylo)sulfenowego jako jednego z produktów reakcji. Realizując kolejne zadania z programu badawczego otrzymano próbki kilku racemicznych niesymetrycznych kwasów diarylotiofosfinowych. Ich synteza została oparta na standardowej reakcji przyłączania siarki do drugorzędowych niesymetrycznych fosfinotlenków diarylowych. w trakcie prób syntezy chlorofosfiny *t*-butylo-1-naftylowej w reakcji *t*-butylochlorofosfiny z bromkiem 1-naftylomagnezowym (niezbędnego wyjściowego produktu w syntezie kwasu *t*-butylo-1-naftylotiofosfinowego) zaobserwowano, że reakcja ta charakteryzuje się ograniczoną powtarzalnością i dostarcza wieloskładnikowych mieszanin produktów zawierających atom fosforu (w oparciu o analizy widm ³¹P-NMR surowych mieszanin reakcyjnych).

23. Grant NCN nr UMO-2011/01/M/ST5/05240 pt.: „Syntezy i badania strukturalne nowych "chiralnych materiałów" oparte na funkcjonalizowaniu fullerenu C₆₀ podstawnikiem posiadającym stereogeniczny heteroatom”

(Kierownik grantu: prof. dr Józef Drabowicz)

Grant realizowany od 19 grudnia 2011 do 18 grudnia 2014 r.

W pierwszym okresie realizacji grantu pojęto próby funkcjonalizacji fullerenu C₆₀ resztą kwasu *tert*-butylofenylofosfinowego. Próby te były oparte na reakcji fullerenu C₆₀ z:

- generowaną *in situ* solą litową (za pomocą NaH w THF w temperaturze pokojowej)
- generowaną *in situ* solą sodową (za pomocą LDA w toluenie w temperaturze pokojowej);
- solą sodową otrzymaną w reakcji tiokwasu z metanolanem sodu gdy reakcje prowadzono w toluenie w temperaturze pokojowej, przy ciśnieniu atmosferycznym oraz podwyższonym (5000 barów);
- solą sodową otrzymaną w reakcji tiokwasu z metanolanem sodu, gdy reakcje prowadzono w wrzącym toluenie przez 24h;
- solą sodową otrzymaną w reakcji tiokwasu z metanolanem sodu gdy reakcje prowadzono w fazie stałej przez ucieranie;
- solą tetrabutylamoniową otrzymaną w reakcji soli sodowej tiokwasu z wodorotlenkiem tetrabutylamoniowym gdy reakcję prowadzono w toluenie w temperaturze pokojowej;

Próby funkcjonalizacji fullerenu C₆₀ podstawnikiem ze stereogenicznym atomem siarki sulfinylowej obejmowały eksperymenty nad jego reakcją z:

- karboanionem sulfotlenku *p*-tolilowo-metylowego (generowanym *in situ* działaniem wodoru sodu na ten sulfotlenek) (reakcja prowadzona w toluenie w temperaturze pokojowej).
- karboanionem DMSO (generowanym *in situ* działaniem wodoru sodu na ten sulfotlenek) (reakcja prowadzona w toluenie w temperaturze pokojowej). Wyniki powyższych eksperymentów znajdują się w trakcie analizy.

Podjęto próby funkcjonalizacji fullerenu C₆₀ podstawnikiem węglowym i siarkowym w dwuetapowej reakcji z których pierwsza jest reakcją fullerenu z *t*-BuLi prowadzącą do generowania *in situ* anionu

$t\text{-BuC}_{60}^-$ Reakcje tego anionu z *p*-toluenosulfinianem mentylowym oraz metanosulfinianem diacetonoo-*D*-glukozylowym, w toluenie w temperaturze pokojowej powinny prowadzić do odpowiednich pochodnych sulfinylowych. (reakcja prawdopodobnie zakończona powodzeniem, wyniki w trakcie analizy).

24. Grant MNiSW nr N204 131940 pt.: „Agregacja biodegradowalnych poliestrów zawierających na jednym z końców łańcucha różną liczbę grup karboksylowych w obecności jonów wapnia”.

(Kierownik grantu: dr hab. Melania Bednarek)

grant realizowany od 12 kwietnia 2011 do 11 października 2013 r.

Prace wykonane w poprzednim (pierwszym) roku realizacji Grantu dotyczyły syntezy poli(ϵ -kaprolaktonu) (PCL) zawierającego na jednym z końców łańcucha grupy karboksylowe oraz badań procesów agregacji PCL-COOH_x wobec jonów wapnia i jonów innych metali. W roku sprawozdawczym jednym z celów było przeprowadzenie podobnego cyklu badań z polimerami laktydu zawierającymi grupy karboksylowe. Pierwszym etapem prowadzącym do tego celu była synteza odpowiednich polimerów PLA zawierających różną ilość grup karboksylowych. Wyniki szeregu wstępnych polimeryzacji laktydu w bloku w obecności hydroksykwasów glikolowego, jabłkowego i cytrynowego jako inicjatorów wprowadzających grupy karboksylowe i wobec kwasu triflatowego jako inicjatora wykazały trudność w otrzymaniu PLA w pełni sfunkcjonalizowanego co związane jest z nietrwałością hydroksykwasów w wysokich temperaturach (minimalna temperatura, w której można prowadzić polimeryzację laktydu w bloku wynosi ok. 105°C) oraz niemożliwością rozpuszczenia hydroksykwasów w rozpuszczalnikach dostępnych do polimeryzacji laktydu. Postanowiono zatem otrzymać polilaktyd zawierający grupy karboksylowe w wyniku postfunkcjonalizacji PLA. Wykorzystano w tym celu reakcje typu „click” przebiegające z udziałem grup alkinowych i tioli, tzw. reakcje „thiol-yne” oraz reakcje pomiędzy grupami alkenowymi i tiolami, tzw. „thiol-ene” reakcje. Najpierw otrzymano polilaktyd zawierający nienasycone grupy końcowe inicjując polimeryzację kationową laktydu alkoholami propargylowym i allilowym oraz akrylanem hydroksyetylowym (HEA). Polimeryzacje przeprowadzone w dichlorometanie i katalizowane kwasem triflatowym przebiegały z ilościowym inicjowaniem dając produkty bliskie pełnej funkcjonalizacji. Polimery laktydu zawierające grupy nienasycone poddawano reakcji sprzęgania z tiolami zawierającymi różną ilość grup karboksylowych: merkaptanem benzylowym nie zawierającym grupy –COOH jako modelowym tiolem, kwasem 3-merkaptanopropionowym (jedna grupa –COOH) oraz kwasem merkaptanobursztynowym (dwie grupy –COOH). Reakcje addycji tiolu przeprowadzano zarówno według mechanizmu nukleofilowego (addycja typu Michaela) jak też rodnikowego stosując naświetlanie promieniami UV w różnych warunkach (zmieniając rozpuszczalnik, stężenia reagentów, czas reakcji). Efektywność reakcji sprzęgania badano metodami ¹H NMR i MALDI TOF. W wyniki wytypowania najlepszych warunków przeprowadzono funkcjonalizację polilaktydu zawierającego grupę propargylową z zastosowaniem addycji rodnikowej tiolu z jedną oraz dwiema grupami –COOH. Addycja tiolu do grupy alkinowej następuje poprzez przyłączenie dwóch cząsteczek tiolu do jednego potrójnego wiązania zatem opisana metodologia doprowadziła do otrzymania PLA zawierającego dwie lub cztery grupy –COOH na końcu łańcucha (aczkolwiek nie wszystkie makrocząsteczki były sfunkcjonalizowane jak wykazały analizy MALDI).

Otrzymany polilaktyd zawierający jedną grupę –COOH na końcu łańcucha oraz średnio ok. dwie grupy –COOH, tzn PLA sfunkcjonalizowany w wyniku sprzęgania z kwasem merkaptobursztynowym poddano wstępnym badaniom procesu agregacji wobec jonów wapnia. W tym celu (podobnie jak w przypadku badań agregacji polimerów ϵ -kaprolaktonu) przeprowadzono badanie zmian lepkości roztworów PLA-COOH_x po dodaniu do nich CaO (pomiar lepkości z zastosowaniem aparatu Brookfielda). Przeprowadzone próby wykazały, że zmiany lepkości są dużo mniejsze niż w przypadku PCL (wartości lepkości nie przekraczają 10000 cP gdy w przypadku analogicznych badań PCL dochodziły do 1000000 cP), tym niemniej lepkość roztworów PLA-COOH_x również rosła w miarę upływu czasu i wzrost ten był szybszy dla PLA zawierającego większą ilość grup –COOH na końcu łańcucha. Końcowym produktem agregacji PLA z grupami –COOH były żele o znacznie mniejszej trwałości niż żele PCL-COOH_x. Materiały powstałe po wysuszeniu żeli PLA-COOH_x będą badane w kolejnym etapie realizacji projektu.

Prace związane z funkcjonalizacją PLA w wyniku reakcji z tiolami zostały opisane w publikacji pt. „Coupling reaction with thiols as the efficient method of functionalization of „clickable” polylactide”, autor M. Bednarek, wysłanej do *Reactive and Functional Polymers*.

25. Grant NCN nr UMO-2011/01/B/ST8/06492 pt.: „Optymalizacja morfologii i własności nanokompozytów na bazie polimerów częściowo krystalicznych w warunkach technologicznego formowania”

(Kierownik grantu: dr Łukasz Figiel)

Grant realizowany od 14 grudnia 2011 do 13 grudnia 2014 r.

- Rozwinięto program komputerowy do rekonstrukcji dwuwymiarowej morfologii początkowej nanokompozytów polimer-nanoglinka

- Wygenerowano dwuwymiarowe komórki reprezentatywne morfologii nanokompozytów dla różnych stopni aglomeracji nanoglinek, stopnia zorientowania nanoglinek oraz wielkości/geometrii interfejsu pomiędzy polimerem a nanoglinką
- Zbudowano dwuwymiarowe modele nanokompozytów polimer-nanoglinka do symulacji Metodą Elementów Skonczonych (MES)
- Przeprowadzono wstępne badania eksperymentalne dla nanokompozytów PLA-nanoglinka (DSC, WAXS, reologia na rozciąganie) do pozyskania informacji do modelowania

26. Grant NCN nr UMO-2011/03/D/ST8/04156 pt.: „Faza amorficzna polimerów częściowo krystalicznych - struktura, stan fizyczny i ich rola we właściwościach mechanicznych”

(kierownik grantu: dr Artur Różański)

Grant realizowany od 29.08.2012 do 28.08.2015

Rozpoczęto realizację projektu. Wykonano modyfikację fazy amorficznej polietylenu wysokiej gęstości, zawierającego typową (<1%) oraz podwyższoną ilość frakcji niskocząsteczkowych, poprzez usunięcie niezwiązanych chemicznie/fizycznie substancji wypełniających obszary nieuporządkowane. W obu przypadkach stwierdzono zmianę (wzrost) intensywności zjawiska kawitacji, przy czym intensywność zmian zależała od ilości wyekstrahowanych substancji.

27. Grant NCN MAESTRO nr UMO-2012/04/A/ST5/00606 pt.: „Nowa generacja nanokompozytów polimerowych i nanowłókien polimerowych wytwarzanych in situ poprzez odkształcenie plastyczne kryształów polimerowych”

(Kierownik grantu: prof. dr hab. Andrzej Gałęski)

Grant realizowany od 14 września 2012 do 13 września 2015 r.

Wykonano badania morfologii i odkształceń ścinających serii proszków polietylenów typu „nascent” otrzymanych poprzez polimeryzację w cieczy jonowej oraz w zawiesinie. Okazało się, że jeden z polietylenów odkształca się znacząco, gdy naprężenie ścinające przekazywane jest poprzez stopiony LDPE. Przygotowano stanowisko do polimeryzacji polietylenu za pomocą katalizatorów heterogenicznych w temperaturze pokojowej i poniżej, aby uzyskać materiały nie zawierające splątań makrocząsteczek. Wykonano nanokompozyty polipropylen+„nascent” PTFE, LDPE+„nascent”PTFE w jednorodnym polu sił ścinających. Zbadano ich właściwości reologiczne w zależności od koncentracji PTFE. Nanokompozyty takie nie wykazują splątań nanowłókien PTFE i mają zdecydowanie odmienne właściwości reologiczne od nanokompozytów otrzymywanych w urządzeniach mieszających.

28. Grant MNiSzW nr N209 147036 pt.: „Depolimeryzacja silikonów - wpływ składu substratów, katalizatorów i rozpuszczalnika na wydajność cyklicznych monomerów z odpadowych silikonów”

(Kierownik grantu: prof. dr Włodzimierz Stańczyk)

Grant realizowany od 20 kwietnia 2009 do 19 kwietnia 2012 r.

Celem zakończonych w czerwcu 2012 badań było opracowanie sposobu efektywnej depolimeryzacji odpadowych produktów silikonowych, metodą katalitycznego rozkładu. Według wynalazku polega na tym, że reakcję depolimeryzacji prowadzi się w zawiesinie w układzie rozpuszczalników woda – niskowrzący węglowodór, alkohol (ROH, R=Me,Et) – niskowrzący węglowodór, korzystnie wobec czynników nukleofilowych, wybranych z grupy imidazol, N,N-dimetylopirydyna oraz ich pochodne. Zasadowymi katalizatorami są wodorotlenki – MOH, gdzie M = Na, K, Cs.

Proces prowadzi się w autoklawie posiadającym efektywny magnetyczny układ mieszania.

Produktami depolimeryzacji, prowadzonej w temperaturze 100 – 200°C są cykliczne monomery siloksanowe.

Stosowane materiały silikonowe zostały wybrane z grupy obejmującej oleje, żywice oraz polimery napełniane (SiO₂, Al₂O₃), a także usieciowane elastomery. Depolimeryzacja polisiloksanów napełnionych i usieciowanych umożliwia regenerację napełniaczy obok cyklicznych monomerów. Regeneracja tych ostatnich ma podstawowe znaczenie, gdyż stanowią one w Polsce surowiec importowany.

Wyniki zostały przedstawione w zgłoszeniu patentowym oraz w referacie podczas tegorocznych obrad Zjazdu PTChem.

29. Grant MNiSzW nr N209 117137 pt.: „Otrzymywanie i modyfikacja powierzchni polimerowych cienkich warstw krzemowoorganicznych wytwarzanych w procesie plazmowym CVD do zastosowań biomedycznych”

(Kierownik grantu: dr inż. Agnieszka Pietrzykowska)

Grant realizowany od 15 września 2009 do 14 września 2012 r.

Celem projektu było przeprowadzenie badań nad wytworzeniem cienkich warstw amorficznego, uwodornionego węgla krzemu (α -SiC:H), węglazotku krzemu (α -SiCN:H) oraz tlenowęgla krzemu (α -SiOC:H) z różnych prekursorów krzemorganicznych w selektywnym procesie polimeryzacji plazmowej CVD inicjowanym z udziałem plazmy wodorowej. Otrzymane tą metodą warstwy były następnie funkcjonalizowane związkami krzemorganicznymi (alkoksylanami, chlorosilanami) w celu wprowadzenia grup aktywnych na ich powierzchni.

Zbadano wpływ warunków temperaturowych selektywnego procesu plazmowego CVD na strukturę chemiczną warstw wytwarzanych odpowiednio z różnych prekursorów krzemorganicznych. Struktura i skład warstw były badane za pomocą spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni FTIR, spektroskopii fotoelektronowej XPS oraz spektroskopii rozpraszania wstecznego Rutherforda (RBS), a ich morfologia metodą AFM i pomiarami kąta zwilżania. Wyselekcjonowano prekursory CVD, które zostały użyte do wytwarzania krzemorganicznych powłok. Warstwy te w kolejnych etapach prac były aktywowane, modyfikowane i funkcjonalizowane w celu immobilizacji na ich powierzchni związków biologicznie czynnych.

Kluczowym etapem badań było opracowanie metody aktywacji powierzchni krzemowych warstw CVD polegającej na wytworzeniu aktywnych chemicznie grup $=\text{Si-OH}$ i $=\text{Si-H}$. Zastosowano metodę aktywacji w plazmie bezpośredniej o częstotliwości radiowej RF (13,2 MHz) wzbudzonej w przepływie mieszaniny argonu i pary wodnej. Efektywność tej metody badano, przy różnych parametrach fizycznych plazmy, na modelowych podłożach krzemowych Si/SiO₂ i porównywano ją ze znaną aktywacją chemiczną „na mokro” z zastosowaniem kąpieli utleniających typu „pirhania”. Metoda plazmowa okazała się równie wydajna i skuteczna jak metody chemiczne, przy czym wykazała dodatkowe korzyści, jak skrócenie aktywacji do procesu jednoetapowego - czystego pod względem biochemicznym i ekologicznym. W przypadku poddanych aktywacji powierzchni wytwarzanych warstw CVD metoda plazmowa pozwala na w pełni kontrolowaną modyfikację warstwy wierzchniej min. przez usunięcie grup metylowych z ugrupowań silanowych $\equiv\text{Si-CH}_3$ i wytworzeniu na ich miejscu grup $-\text{OH}$.

Badania miały charakter badań podstawowych, w których sprawdzano potencjalną przydatność warstw CVD do pokryć różnych powierzchni w tym metalicznych, polimerowych, itp., o skomplikowanych kształtach z wytworzoną organiczną, aktywną biochemicznie wielowarstwową powłoką. Otrzymane wyniki wskazują, że układy te ze względu na swoją biogodność mogą być wykorzystane do modyfikacji implantów.

30. Grant MNiSzW nr N507 515539 pt.: „Synteza polimerów ciekłokrystalicznych z ugrupowaniami dyskotycznymi jako nanowarstw do sensorowych tranzystorów polowych”

(Kierownik grantu: dr hab. Tomasz Ganicz)

Grant realizowany od 23 września 2010 do 22 września 2013 r.

W ramach w.w. tematu wykonano następujące prace:

1. Synteza substratów, pochodnych trifenylu, tetracenu, pentacenu i antracenu, zawierających ugrupowania alkoksylowe i po jednym alkenylovym.
2. Przyłączenie ww. substratów (jednego trifenylowego i jednego teracenowego) w reakcji hydrosililowania z liniowym polisiloksanem zawierający ugrupowania Si-H.
3. Otrzymanie pochodnej pentacenu zawierającej dwa boczne ugrupowania acetylenowe (6,13-dietynylpentacen)
4. Otrzymanie mieszaniny liniowych i cyklicznych oligomerów zawierających ugrupowania pentacenowe, w reakcji 6,13-dietynylpentacen z tetrametylodisiloksanem.
5. Wykonanie analiz NMR, GCMS, MALDI i SEC i DSC otrzymanych materiałów.
6. Analiza własności morfologicznych i optycznych otrzymanych materiałów niskocząsteczkowych i polimerów za pomocą mikroskopu z przystawką grzejną, polaryzującą i pomiarem pochłaniania światła (POM) oraz za pomocą techniki WAXS.
7. Wstępne wykonanie pomiaru własności przewodzących cienkich warstw utworzonych z w.w. materiałów polimerowych.
8. Otrzymanie serii próbek nanorurek węglowych z przyłączonymi do nich ugrupowaniami trifenylowymi i zbadanie ich podstawowych własności przewodzących.
9. Otrzymanie 2 płytek HOPG (monowarstwowych płytek grafitowych) z przyłączonymi do nich ugrupowaniami trifenylowymi i zbadanie ich mikrostruktury za pomocą mikroskopu POM oraz AFM.

Zeszłoroczne wyniki prac zostały opublikowane w: „Side chain polysiloxanes with phthalocyanine moieties”, T. Ganicz, T. Makowski, W. A. Stanczyk, A. Tracz, eXPRESS Polymer Letters, 2012, 6(5), 373-382 DOI:10.3144/expresspolymlett.2012.40, IF:1.769. Tegoroczne wyniki badań zostały przedstawione jako 20-minutowe wystąpienie ustne: 2.T. Ganicz, J. Kurjata, W.A. Stańczyk, T. Makowski, A. Tracz, „Side chain polysiloxanes with conjugated aromatic moieties – a potential materials for field transistor sensor”, 4th Asian Silicon Symposium, Tsukuba, Październik 2012, Japan

31. Grant MNiSzW nr N507 240740 pt.: „Kryształy koloidalne z mikrosfer o rdzeniu polistyrenowym i powłoce zawierającej poliglicydol do zastosowań w medycznych testach diagnostycznych”

(Kierownik grantu: dr hab. Teresa Basińska)

Grant realizowany od 18 kwietnia 2011 do 17 kwietnia 2014 r.

Głównym celem badań jest opracowanie metody wytwarzania uporządkowanych układów trójwymiarowych mikrosfer polimerowych zakotwiczonych w hydrofilowych żelach polimerowych, reagujących na bodźce środowiska lub rozpoznających specyficzny antygen. W celu realizacji zadań przewidzianych na 2012 rok przeprowadzono serię syntez mikrosfer o budowie rdzeń-powłoka, zawierające polistyrenowy rdzeń i powłokę zbudowaną z hydrofilowego poliglicydolu. Syntezy były zakańczane po różnych czasach polimeryzacji. W celu poznania mechanizmu kopolimeryzacji emulsyjnej z udziałem hydrofilowego makromonomeru, przeprowadzono analizę polistyrenu i kopolimerów polistyren-poliglicydol, po ich wydzieleniu z mikrosfer. Przeprowadzono także analizę wielkości i składu chemicznego cząstek na różnych etapach polimeryzacji za pomocą spektroskopii korelacji fotonów, XPS, AFM, SEM. Scharakteryzowano kopolimery polistyren-poliglicydol rozpuszczalne w wodzie, pozostałe po syntezie mikrosfer. Zbadano oddziaływania segmentów hydrofilowych kopolimerów z środkami powierzchniowo czynnymi (anionowymi, kationowymi, elektrycznie obojętnymi), za pomocą sond fluorescencyjnych, po wcześniejszym związaniu kowalencyjnym pochodnej fluoresceiny z grupami hydroksylowymi segmentów poliglicydolu. Oznaczono czasy życia fluoroforów oraz wydajności kwantowe fluorescencji. Stwierdzono, że emisja fluorescencji, wydajność kwantowa i czas życia fluorofora związanego z kopolimerem są wyższe, im deprotonowanie sondy fluorescencyjnej jest większe (spowodowane przez surfaktant).

Wykonano wstępne próby otrzymania hydrofilowych żeli polimerowych.

Wyjaśniono mechanizm kopolimeryzacji emulsyjnej styrenu i makromonomeru poliglicydolu. Stwierdzono, że w przeważającym stopniu, od początku procesu, kopolimeryzacja odbywa się w micelach oraz, przebiega dwuetapowo. Początkowo, tworzą się cząstki o bimodalnym rozrzucie wielkości, które agregują. W efekcie agregacji powstają cząstki o bardzo małym współczynniku dyspersji.

Wyniki prac były prezentowane na dwóch konferencjach międzynarodowych oraz jednej krajowej. Obecnie trwają prace zmierzające do przygotowania materiału do publikacji. Praca: A. Iovescu, M. Gosecka, T. Basinska, A. Băran, G. Stîngă, S. Slomkowski, DF. Anghel, Spectroscopical properties of DTAF-labeled hydrophilic-hydrophobic copolymer in water and surfactant micelles jest po pozytywnych recenzjach w *Dyes and Pigments*.

32. Grant MNiSzW nr N209 090440 pt.: „Ekonomiczny sposób wytwarzania alkoksylanów i analiza ich wykorzystania jako materiałów do utwardzania gruntów”

(Kierownik grantu: dr Jan Kurjata)

Grant realizowany od 6 kwietnia 2011 do 5 kwietnia 2014 r.

W ramach w.w. tematu wykonano następujące prace:

1. Opracowanie warunków alkoholizy trietoksychlorosilanu, dimetylodichlorosilanu oraz trimetylochlorosilanu prowadzonej metodą „odwrotnego wkraplania”.
2. Opracowanie składu mieszaniny emulsyjnej na bazie trietoksychlorosilanu.
3. Zastosowanie otrzymanej mieszaniny emulsyjnej na bazie trietoksychlorosilanu do hydrofobizacji gruntu.
4. Oznaczanie podciągania kapilarnego próbek gruntu wymieszanego z o hydrofobową emulsją.
5. Opracowanie metody kondensacji niskocząsteczkowych alkoksylanów do oligomerów wobec regulatora wzrostu hesametylodisiloksanu.

33. Grant NCN nr UMO-2011/01/M/ST5/06085 pt.: „Kontrolowane wiązanie białek i komórek na powierzchniach zawierających polimery superhydrofilowe”

(Kierownik grantu: dr hab. Teresa Basińska)

Grant realizowany od 19 grudnia 2011 do 18 grudnia 2013 r.

Głównym celem badań objętych projektem jest otrzymanie powierzchni z naszczepionymi polimerami z ułożeniem łańcuchów hydrofilowych i hydrofobowych w sposób gradientowy.

W tym celu zsyntetyzowano makromonomery α -*tert*-butoksylo- ω -winylobenzylpoliglicydolu o różnym stopniu polimeryzacji, metodą polimeryzacji anionowej. Zcharakteryzowano otrzymane polimery. Opracowano metodę otrzymywania powierzchni z gradientem długości łańcuchów polimerowych (wzdłuż powierzchni) oraz jednocześnie, z gradientem stosunku łańcuchów hydrofilowych poliglicydolu do hydrofobowego polistyrenu. W celu uzyskania gradientu powierzchniowego stężenia kopolimerów

zastosowano silnik krokowy i pompę dozującą makromonomer do środowiska reakcji. Stwierdzono, że metoda kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej (AGET ATRP) jest najdogodniejsza do uzyskania polimerów naszczepionych na powierzchnię krzemu o kontrolowanej długości łańcuchów. Otrzymane powierzchnie scharakteryzowano za pomocą XPS, FTIR oraz zmierzono zwilżalność powierzchni wodą, zmierzono grubości warstw. Przeprowadzono wstępne doświadczenia adsorpcji mikrosfer polistyrenowych na powierzchniach z gradientem hydrofilowości.

Obecnie trwają prace nad opracowaniem wyników doświadczalnych i przygotowaniem materiału do publikacji.

34. Grant NCN nr UMO-2011/01/B/ST5/06662 pt.: „Hydrofilowe i sfunkcjonalizowane mikrosfery i nanosfery polisiloksanowe”

(Kierownik grantu: dr Witold Fortuniak)

Grant realizowany od 1 grudnia 2011 do 30 listopada 2014 r.

Celem badań, prowadzonych w pierwszym roku realizacji grantu, było wypracowanie optymalnego sposobu otrzymywania mikrosfer polisiloksanowych w warunkach wodnych. W dostępnych, w literaturze, informacji nie znaleziono przykładu opisującego proces otrzymywania takich struktur w wodzie. Użycie katalizatora Kersteda w opisanych reakcjach hydrosililowania związane było zawsze z zastosowaniem rozpuszczalników organicznych, a nierzadko, ze stosowaniem warunków bezwodnych i beztlenowych. W realizowanym, przez nas, projekcie zaproponowaliśmy połączenie dwóch etapów, prowadzących do mikrosfer, w jeden proces: reakcję wstępnego rozgałęziania wyjściowego polihydrometylosiloksanu przez diwinylotetrametylodisiloksan, w reakcji hydrosililowania z udziałem platyny (katalizator Kersteda) oraz drugi etap polegający na rozproszeniu reagującego roztworu w wodzie z środkiem powierzchniowo czynnym. Taki sposób działania pozwolił na rozdzielenie reagującego roztworu na drobne mikrosfery i kontynuowania reakcji sieciowania w obrębie pojedynczych sfer.

Sposób otrzymywania mikrosfer, naszą, metodą, polega na przygotowaniu dwóch roztworów: wodnego roztworu alkoholu poliwinylowego oraz reaktywnego dioksanowego roztworu polihydrometylosiloksanu z diwinylotetrametylodisiloksanu z dodatkiem katalizatora Kersteda. Czas i temperatura prowadzenia reakcji hydrosililowania diwinylotetrametylodisiloksanu przez polihydrometylosiloksan są tak dobrane, aby następowała tylko częściowa addycja grup winylowych do polisiloksanu. Taki rozgałęziony kopolimer jest stale rozpuszczalny w dioksanie i łatwo można go zdyspergować w wodzie. Przed miksowaniem do roztworu polimerowego dodawana jest odpowiednia ilość alkoholu izopropylowego. Czas prowadzenia reakcji hydrosililowania oznaczony został poprzez badanie zmian lepkości mieszaniny reakcyjnej.

W wyniku tegorocznych badań opracowaliśmy metodę syntezy mikrosfer zawierających dużą ilość grup silanolowych. Wyniki są przedmiotem zgłoszenia patentowego i publikacji wysłanej do czasopisma POLYMER.

Otrzymane mikrosfery będą modyfikowane celem uzyskania materiałów do zastosowań w medycynie, w katalizie i w modyfikacjach polimerów

35. Grant NCN 2011/03/B/ST5/02672 „Badania procesów wytwarzania i strukturyzowania nowych materiałów hybrydowych”

(kierownik grantu: dr hab. Anna Kowalewska)

Grant realizowany od 29.08.2012 do 28.08.2015

Celem realizowanego projektu jest opracowanie metod wytwarzania i zbadanie właściwości nowych materiałów hybrydowych: polisiloksanów drabinkowych (LPSQ) oraz policyklosiloksanów (PCSO) oraz zbadanie możliwości ich zastosowania do wytwarzania mikrowzorów i cienkich warstw strukturyzowanych chemicznie i topograficznie.

Rozpoczęto badania nad możliwościami otrzymywania podstawowych, małocząsteczkowych prekursorów do syntezy materiałów hybrydowych typu LPSQ i PCSO oraz nad polikondensacją tych monomerów.

36. Grant MNiSzW N209 762440 pt.: “Synteza i badania strukturalne liposomalnych nanopęcherzyków polimerowych z enkapsulowanymi substancjami czynnymi farmakologicznie”

(Kierownik grantu: dr Beata Miksa)

Grant realizowany od 6 kwietnia 2011 do 5 kwietnia 2014 r.

Zadanie: Synteza trwałych polimerowych nanopęcherzyków spełniających funkcję sondy (barwnej lub fluorescencyjnej) monitorującej oddziaływania typu antygen - przeciwciało.

W ramach zadania otrzymano trwałe polimerowe nanopęcherzyki wyposażone w kumarynową otoczkę fluorescencyjną spełniająca funkcję kontrastu. Związki kumaryny i jej pochodne są biokompatybilne, biodegradowalne i przez to bezpieczne do zastosowań w diagnostyce medycznej. Otrzymane polimerowe nanokapsułki zostały skutecznie wprowadzone do komórek HeLa, dzięki łatwej przenikalności przez błony biologiczne. Ponadto dzięki enkapsulacji hydrofilowych związków (barwników: Procion Red, Procion Blue, Lucifer Yellow) wytworzone, zaproponowaną metodą nanopęcherzyki, stanowią doskonałą sondę do podwójnej detekcji w zakresie widzialnym UV i fluorescencyjnym. Badania zostały opisane w publikacji "Photosensitive imaging poly(styrene-co-divinylbenzene) nanocapsules supported with Coumarin derivatives cross-linkers" wysłanej do Colloids and Surfaces B.

W ramach grantu powstała również praca dyplomowa na stopień magisterski pani Angeliki Adamus na temat: "Synteza i badania strukturalne nanolipopolimersomów" licząca 92 i bardzo dobrze oceniona przez recenzentów. Badania dotyczyły syntezy fosforylowanego cholesterolu, który po wyznakowaniu fluoroforem może spełniać zadanie sondy fluoroscencyjnej. Związek ten został wprowadzony do dwuwarstw fosfolipidowe w celu otrzymania fluorescencyjnych liposomów. Otrzymane nietrwałe struktury poddano nasyceniu hydrofobowymi monomerami (styrenem i diwinylobenzenem, które w wyniku procesu polimeryzacji wytworzyły zewnętrzną nano-skorupkę.

37. Grant MNiSzW N204 407740 pt.: "Synteza koniugatów trifosforanów nukleozydylowych z dendrymerami polipropylenoiminowymi (PPI) oraz z polimerami polietylenoiminowymi (PEI). Zbadanie ich aktywności przeciwnowotworowej w hodowlach komórkowych"

(Kierownik grantu: dr Wojciech Dąbkowski)

Grant realizowany od 13 kwietnia 2011 do 12 kwietnia 2014 r.

Zadanie: Zastosowanie dendrymerów polipropylenoiminowych (PPI) oraz polimerów polietylenoiminowych (PEI) jako nośników trifosforanów nukleozydylowych.

Zgodnie z harmonogramem projektu badawczego kontynuowano badania nad opracowaniem efektywnej metody syntezy F-ara-A-P(III) i ara-cytydiny-P(III). Podjęto też próby syntezy trifosforanu fludarabiny

(F-ara-ATP) i trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP), oraz ich analogów siarkowych - α -tiotrifosforanu fludarabiny (F-ara-ATP α S), α -trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP α S).

Otrzymano fosforowe dendrymery viologenowe. Wykazano również możliwość powiązania trifosforanów nukleozydylowych z tymi dendrymerami (główny wykonawca: dr Maria Zabłocka).

Efektom prac jest publikacja: *From metallodrugs to metallodendrimers for nanotherapy in oncology: a concise overview* - S. El Kazzouli, N. El Brahmi, S. Mignani, M. Bousmina, M. Zabłocka, J. P. Majoral, *Curr. Med. Chem.* 2012 19, 4565-5010 (IF 4.859)

Wyniki badań zostały też przedstawione na konferencji „Biodendrimer – 2012” w dniach 5-8 września 2012 w Toledo w Hiszpanii.

38. Grant NCN UMO-2011/01/N/ST4/03108 pt.: "Korelacje pomiędzy eksperymentalnymi i teoretycznymi parametrami NMR w uporządkowanych/nieuporządkowanych kryształach molekularnych wybranych peptydów opioidowych"

(Kierownik grantu: mgr Tomasz Pawlak)

Grant realizowany od 6 grudnia 2011 do 5 grudnia 2014 r.

Zadanie: Wdrożenie technik obliczeniowych w badania związków o uporządkowanych i nieuporządkowanych kryształach molekularnych.

Celem prowadzonych badań jest opis struktury krystalicznej z wykorzystaniem technik obliczeniowych dobrze zdefiniowanych związków. Wybranymi modelami są trzy tripeptydy o sekwencji aminokwasów Tyr-Ala-Phe, z których każdy wykazuje inne uporządkowanie dynamiczne.

Wdrożenie technik obliczeniowych jest pierwszym i podstawowym zadaniem podczas realizacji grantu. Opracowane techniki będą następnie wykorzystane w celu zaprojektowania komplementarnej strategii łączącej techniki NMR w ciele stałym z zaawansowanymi obliczeniami teoretycznymi do określania nieuporządkowania w kryształach molekularnych.

Przetestowane zostały aktualnie dostępne metody obliczeń kwantowych na poziomie DFT, jako standardowa metodologia, która daje dobre korelacje pomiędzy wynikami eksperymentalnymi i teoretycznymi dla fazy ciekłej oraz podejście GIPAW, które w ostatnich latach proponuje się do obliczeń w ciele stałym. Badania skupiły się na problemie, w jakim stopniu można uzyskać poprawę wyników otrzymanych na drodze teoretycznej w metodologii GIPAW w stosunku do standardowych metod DFT, w szczególności w odniesieniu do kryształów molekularnych posiadających nieuporządkowanie w swojej budowie.

Dyskusja tego problemu znajduje się w publikacji *Chemical Physics Letter*, gdzie zostało dowiedzione iż metodologia GIPAW posiada znaczącą przewagę nad standardową metodologią DFT w szczególności jeśli chodzi o odzwierciedlenie eksperymentalnych wartości głównych elementów tensora przesunięcia chemicznego NMR. Badania te udowodniły że metodologia GIPAW ma duży potencjał aplikacyjny zarówno dla układów krystalicznych o uporządkowanej jak i nieuporządkowanej budowie.

39. Grant NCN UMO-2011/01/B/ST4/02637 pt.: "Nowe strategie spektroskopii NMR w ciele stałym w badaniach strukturalnych wybranych połączeń bioorganicznych i materiałów funkcjonalnych"

(Kierownik grantu: prof. dr hab. Marek Potrzebowski)

Grant realizowany od 1 grudnia 2011 do 30 listopada 2014 r.

W trakcie pierwszego roku realizacji grantu równolegle prowadzono prace dotyczące kilku zadań badawczych. Szczególne osiągnięcia odnotowano w przypadku następujących punktów:

Zadanie: Analiza bioaktywnej konformacji peptydów – korelacja pomiędzy strukturą X-ray, a strukturą w układzie fosfolipidowym.

Zadanie: Implementacje sekwencji MAS w badaniach oddziaływań peptyd-fosfolipid.

Zagadnienia te są ściśle ze sobą związane i mocno zależne od powodzenia syntezy znaczących izotopowo układów modelowych. Wykorzystując wcześniejsze doświadczenie udało się uzyskać pożądane produkty niezbędne do realizacji zamierzonego celu.

Stosując różnorodne sekwencje MAS NMR (^1H - ^1H RFDR, 2D ^{13}C -DARR, ^{13}C - ^{13}C INADEQUATE, ^{13}C - ^{31}P REDOR) zbadano tetrapeptydy Tyr-D-Ala-Gly-Phe z różnymi grupami funkcyjnymi na C-końcu, grupą karboksylową i amidową. Do badań wykorzystano w pełni znaczący izotopem ^{13}C peptyd i modele z selektywnie wyznaczoną grupą karbonylową w funkcji karboksylowej i amidowej. Otrzymane wyniki sugerowały, że badane peptydy wbudowane w błonę fosfolipidową ustawione są równolegle do powierzchni membrany z zachowaniem konformacji typu „sandwich” spowodowaną oddziaływaniami CH- π grup bocznych Ala i Phe. Omówiono również wpływ chemicznej modyfikacji reszty C-końcowej na różnice w konformacji Tyr-(D)-Ala-Phe-Gly-C(O)OH i Tyr-(D)-Ala-Phe-Gly-C(O)NH₂ i oddziaływania peptydu z grupą fosforanową fosfolipidu.

Przeprowadzone badania jasno dowodzą, że grupy funkcyjne przyłączone do terminalnej reszty karbonylowej badanych peptydów mają znaczący wpływ na ułożenie i przypuszczalnie konformację farmakoforów. Naturalne peptydy opioidowe są zazwyczaj zakończone grupami amidowymi. Tak więc, informacje wskazujące, że geometria tej domeny jest zależna od rodzaju C-końca może być przydatna w projektowaniu chemicznie modyfikowanych opioidów. Szczegóły badań opisano w publikacji *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, 1818 (2012) 2579–2587.

40. Grant NCN UMO-2011/03/N/ST4/01721 – Zastosowanie nowoczesnej spektroskopii NMR w badaniach kompleksów supramolekularnych i koordynacyjnych.

Kierownik projektu – mgr inż. Piotr Paluch

Termin realizacji grantu: 20.08.2012- 29.08. 2015

W tym roku podjęto realizację 3. z 4. punktów programu grantu:

Zadanie 1: Implementacja metod detekcji odwrotnej w spektroskopii NMR ciała stałego.

Prace prowadzone były w celu wdrożenia nowoczesnych sekwencji NMR do pomiarów korelacji 2D w ciele stałym z wykorzystaniem detekcji jądra ^1H . Wymagało to kalibracji i szeregu testów. Prace zostały wykonane na spektrometrze 600MHz. Skalibrowano eksperymenty ^1H - ^{13}C , ^1H - ^{15}N , ^1H - ^{29}Si *inv*-CP-HETCOR. Skalibrowane eksperymenty wykorzystano do badań peptydów oraz koroli.

Zadanie 2: Badania koroli za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym.

Celem badań było poznanie struktury kompleksów gość - gospodarz w ciele stałym oraz zrozumienie procesów tautomerycznych zachodzących w korolach. Zsyntezowano wzbogacony izotopem ^{15}N korol Grosa. Wykonano pomiary widm ^1H , ^{13}C , ^{15}N oraz korelacji ^1H - ^{15}N i ^1H - ^{13}C (z wykorzystaniem metod opracowanych w punkcie 1) dla szeregu kompleksów inkluzyjnych korolu Grosa. Na tej podstawie wywnioskowano budowę powstałych układów. W celu zrozumienia procesów tautomeryzacji w ciele stałym opracowano nową metodologię pomiarów stałych sprzężenia dipolowego. Dodatkowo wykonano badania w roztworze, które pozwoliły na weryfikację i udokładnienie przypisań opisanych w literaturze oraz poznanie tautomerii protonów N-H pierścienia makrocyklicznego. Wyniki prowadzonych badań zostały przedstawione na 3. konferencjach. Trzy publikacje są w trakcie przygotowania.

Zadanie 3: Badania diazobenzokoronandów.

Celem badań proponowanych w tym punkcie było zrozumienie efektów związanych z obecnością śladów wody rejestrowanych w widmach NMR diazobenzokoronandów oraz poznanie oddziaływań tych cząsteczek z wodą. Wykonano analizę dryftów temperaturowych oraz czasów relaksacji. Na ich podstawie określono dynamikę badanych układów w różnych rozpuszczalnikach. Równolegle we współpracy z grupą

obliczeniową z Wrocławia wykonano symulacje dynamiki molekularnej. Wyniki prowadzonych badań zostały przedstawione na 1 konferencji. W przygotowaniu jest również publikacja z tego tematu.

41. Grant MNiSzW nr N204 342837 pt.: „Modelowanie złożonych procesów kopolimeryzacji i mikrostruktury kopolimerów metodą Monte Carlo”

(Kierownik grantu: dr hab. Stanisław Sosnowski)

Grant realizowany od 20 sierpnia 2009 do 19 sierpnia 2012 r.

B. Cel badania: Realizowano 2 zadania:

1) Zbadanie wpływu stałych szybkości różnych reakcji składowych na mikrostrukturę i rozkłady ciężarów cząsteczkowych kopolimerów

2) Opracowanie interfejsu programu do wizualizacji symulacji.

Ogólnym celem badań było poznanie wpływu warunków prowadzenia procesu na mikrostrukturę i skład produktów oraz wykorzystanie opracowanych algorytmów do modelowania procesów polimeryzacji metodą Monte Carlo w nauczaniu wybranych zagadnień chemii polimerów.

C. Opis realizowanych prac: Przeprowadzono modelowanie wymiany segmentalnej w mieszaninach homopolimerów metodą Monte Carlo i całkowania numerycznego układów równań różniczkowych. Zmieniano warunki początkowe procesu: stałe szybkości reakcji, ciężary cząsteczkowe homopolimerów, rozkłady ciężarów cząsteczkowych (bezdyspersyjny, Poissona, najbardziej prawdopodobny), udziały ilościowe homopolimerów w mieszaninie. Badano ich wpływ na położenie stanu równowagi i kinetykę zmian mikrostruktury łańcuchów, rozkłady ciężarów cząsteczkowych, rozkłady długości homobloków, udziały diad.

Opracowano nową metodę modelowania procesów, w których istotną rolę odgrywają produkty występujące w bardzo niskich stężeniach, jak np. polimeryzacja rodnikowa. Metoda ta pozwala skrócić czas modelowania i zwiększa jego dokładność o kilka rzędów wielkości, m. in. pozwala wyznaczyć gładkie krzywe rozkładów ciężarów cząsteczkowych rodników w czasie poniżej godziny za pomocą typowych komputerów osobistych.

Zakończono pracę nad programem edukacyjnym pozwalającym modelować wybrane procesy kopolimeryzacji łańcuchowej: polimeryzację żyjącą z reakcjami wymiany segmentalnej, kontrolowaną polimeryzację rodnikową oraz polimeryzację wolnorodnikową. Program modeluje kinetykę procesu, ewolucję rozkładów ciężarów cząsteczkowych oraz mikrostruktury produktów i przedstawia je w postaci graficznej. Opracowano edytor do wprowadzania parametrów procesów, oraz jednolity interfejs do przedstawiania wyników modelowania. Opracowano dokumentację i animowaną demonstrację możliwości programu.

D. Opis najważniejszych osiągnięć: 1) Wykazano, że wybór określonego mechanizmu wymiany segmentalnej może z góry określać (często nieprawidłowo) mikrostrukturę otrzymywanych produktów. Wskazano jednocześnie mechanizm procesu, który pozwala wymodelować mikrostrukturę produktów zgodną z przewidywaniami termodynamiki. Wykazano również, że sens pojęć: „stopień postępu reakcji wymiany” i „stopień bezładności” powinien być zmodyfikowany i zaproponowano odpowiednie definicje.

2) W opracowanym programie komputerowym zaimplementowano możliwość symulacji widm masowych MALDI-TOF kopolimerów oraz poszerzenia sygnałów w chromatografii SEC.

E. Wykorzystanie uzyskanych wyników: 1) Część wyników opublikowano w *Macromol. Theory Simul.* 2012, 21, 411-427; 2) Program z dokumentacją został udostępniony do pobrania na stronie internetowej CBMM; publikacja prezentująca jego możliwości została wysłana do *Journal of Chemical Education*.

42. Grant NCN UMO-2011/01/N/ST4/03205 pt.: „Zastosowanie metod teoretycznych w badaniach nad hydrolizą tlenków i P-boranów fosfin katalizowaną enzymem CAL-B”

(Kierownik grantu: mgr Grzegorz Krasiński)

Grant realizowany od 01 grudnia 2011 do 30 listopada 2012 r.

B. Cel badania: Celem badań było zbadanie mechanizmu i wynikającej z niego stereochemii reakcji hydrolizy związków: acetoksymetylo(i-propoksy)fenylofosfinotlenków i jego P-boranowego analogu: kompleksu acetoksymetylo(i-propoksy)fenylofosfino P-boranowego, katalizowanych enzymem CAL-B w warunkach kinetycznego rozdziału.

C. Opis realizowanych prac: Wykorzystując metodę funkcjonałów gęstości elektronowej (DFT) określony został rozkład konformerów, oraz skręcalność optyczna badanych związków fosforoorganicznych. Najtrwalszy konformer posłużył jako modelowa struktura do wyznaczenia parametrów pola siłowego amber94, oraz ładunków ESP. Struktura enzymu CAL-B o numerze 1LBT w bazie PDB została poddana szczegółowej obróbce. Sprotonowanie enzymu zostało sprawdzone programem PROpKa. Konstrukcja kompleksów enzymu CAL-B z substratami została wykonana w programie AutoDock. Utworzone kompleksy poddano optymalizacji. Następnie utworzono tetraedryczne związki pośrednie imitujące stany przejściowe

reakcji hydrolizy z udziałem enzymu. Otrzymane struktury poddane zostały wstępnej optymalizacji mechaniką molekularną, a następnie metodą hybrydową ONIOM.

D. Opis najważniejszych osiągnięć: Zoptymalizowano struktury kompleksów i związków przejściowych w reakcji hydrolizy. Rezultaty obliczeń energii potencjalnej takich układów potwierdzają, że preferencyjnie w obecności enzymu CAL-B ulegają hydrolizie enancjomery S związków acetoksymetylo(*i*-propoksy)fenylofosfinitlenku i acetoksymetylo(*i*-propoksy)fenylofosfino P-boranu.

E. Wykorzystanie uzyskanych wyników: Uzyskane wyniki wyjaśniają kontrowersje związane z stereochemią enzymatycznej hydrolizy związków fosforoorganicznych z chiralnym atomem fosforu, katalizowana przy współudziale enzymu CAL-B. Pozwalają także w ograniczony sposób przewidzieć stereochemię analogicznej reakcji dla podobnych związków. Wiedza ta może ułatwić planowanie syntez asymetrycznych z wykorzystaniem tego enzymu. Wyniki złożyły się na publikację w J. Mol. Graph. Model.

43. Grant MNiSzW nr N507 592738 pt.: „Modyfikacja właściwości polimerów nanoproszkami”

(Kierownik grantu: prof. dr Ewa Piórkowska-Gałęska)

Grant realizowany od 21 kwietnia 2010 do 20 kwietnia 2013 r.

Kontynuowano badania kompozytów i nanokompozytów polimerowych. Poprzez rozpuszczanie w chlorku metylenu polilaktydu PLA 2002D (NatureWorks, Stany Zjednoczone) i klatkowego okta(3-chloropropyl) octasilseskwioksanu, a następnie odparowanie rozpuszczalnika uzyskano nanokompozyty o bardzo dobrej dyspersji nanocząstek. Dodatek nanocząstek spowodował poprawę zdolności do plastycznej deformacji; uzyskano 2-3 krotne zwiększenie wydłużenia nanokompozutu z 5 % wag.nanonapełniacza w stosunku do czystego PLA. Wytworzono również kompozyty i nanokompozyty syndiotaktycznego polipropylenu (sPP), zakupionego w firmie Sigma Aldrich, $M_w=174 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_w/M_n=2,3$, z węglanem wapnia (kalcytem) modyfikowanym kwasem stearynowym. Kompozyty z różnymi zawartościami, od 5-17 % obj., kredy o ziarnach $0.85 \mu\text{m}$ otrzymano mieszając składniki w mieszalniku Brabender. Zbadano właściwości termiczne, reologiczne, mechaniczne i dynamiczne mechaniczne tych materiałów. Badania pokazały, że obecność kredy spowodowała podwyższenie temp. krystalizacji, maksymalnie o $9 \text{ }^\circ\text{C}$, natomiast nie wpłynęło to krystaliczność matrycy, ok. 17%. Odkształcenia ścinające spowodowały podwyższenie temp. krystalizacji jak również orientację fazy krystalicznej, zarówno czystego sPP jak i materiałów kompozytowych. Temp. zeszklenia matrycy, wyznaczona jako temperatura maksimum modułu stratności E' , nie uległa zmianie i wynosiła ok. $9 \text{ }^\circ\text{C}$. Obecność kredy poprawiła natomiast stabilność termiczną materiału w powietrzu; temp. maksymalnej szybkości ubytku masy wzrosła z 367 do $434 \text{ }^\circ\text{C}$. Próbkki do badań właściwości mechanicznych wykonywano metodą wtrysku. Badania metodą rozciągania jednoosiowego w temp. pokojowej z szybkością $50\% \text{ min}^{-1}$ próbek w kształcie wióselek, pokazały, że dodatek kredy nie spowodował istotnych zmian w wydłużeniu i naprężeniu przy zerwaniu. Natomiast, badania metodą Izoda wskazały, że dodatek kredy spowodował wzrost udarności, od $7,8 \text{ kJ m}^{-2}$ dla czystego sPP do $35,2 \text{ kJ m}^{-2}$ dla kompozytu z 17 % obj. kredy, przy czym próbki z 10 i 17 % obj. nie pękały całkowicie podczas pomiaru.

Wyniki badań zostały przedstawione w formie posteru na konferencji międzynarodowej i są przedmiotem publikacji przygotowywanych do druku.

INNE GRANTY

Grant 7. Programu Ramowego; Large scale integrating project, NanCore, NMP3-LA-2008-214148

Microcellular nanocomposite for substitution of Balsa Wood and PVC core material.

Nanokompozyty mikrokomórkowe jako zamienniki drewna Balsa i spienionego twardego polichlorku winylu

Kierownik grantu: prof. dr hab. Andrzej Gałęski

Grant realizowany od 1 grudnia 2008 do 30 listopada 2012 r.

W ostatnim roku trwania grantu wysiłek został skoncentrowany na spienianiu opracowanych nanokompozytów do pianek spełniających kryteria projektu, t.j. wytrzymałości na ścinanie, wytrzymałości na rozciąganie i wytrzymałości na zgniatanie oraz odpowiednio wysokich modułach sprężystości na te typy odkształcenia. Uruchomiono spienianie typu chemicznego z wykorzystaniem speniacza chemicznego: azodikarbonamidu w wytłaczarkach jedno- i dwu-ślimakowych. Uzyskano pianki z dobrze wykształconymi i zamkniętymi porami, które spełniały kryteria mechaniczne jednak ich gęstość była zbyt duża jak na potrzeby projektu. W drugiej połowie roku skoncentrowano się na współpracy z partnerami przemysłowymi posiadającymi dedykowane urządzenia do spieniania czystego polipropylenu. Przekonano producentów pianek z czystego polipropylenu do prób podjęcia spieniania nanokompozytów opartych o polipropylen. Postanowiono użyć nanokompozytów, których receptury zostały opracowane i zoptymalizowane w latach poprzednich. Na urządzeniach laboratoryjnych wyprodukowano dwie partie po 100kg nanokompozytów:

polipropylen o dużej wytrzymałości stopu z 3% zawartością politetrafluoroetyleny oraz polipropylen o dużej wytrzymałości stopu z 5% montmorylonitu. Próby spieniania wykonano w Zakładach Chemicznych ANTOS w Zamościu metodą spieniania fizycznego mikrogranulek (butan pod ciśnieniem w zawieszynie wodnej) uzyskując kilkaset litrów granulek o grubości 1-2 mm i o gęstości od 100 do 250 kg/m³ z obu nanokompozytów. Struktura porów była regularna, a pory zamknięte. Dla uzyskania wyrobów z spienionych granulek należy je spoić w wysokiej temperaturze i ciśnieniu (170-175C i 9-10 atm). Niestety firmy produkujące w Polsce wyroby ze spienionego PP wykorzystują kopolimery PP, dla których temperatura i ciśnienia spajania spienionych granulek wynosi 2-3,5 atm i temperatura od 140-150C i nie są w stanie, w chwili pisania tego raportu, spoić granulek wykonanych z nanokompozytów homopolimeru PP.

Wykonano badania dynamiki molekularnej polipropylenu w foliach, w piankach PP, w nanokompozytach z MMT oraz w piankach nanokompozytów PP z MMT. Wykorzystano spektrometrię NMR 1H w cieple stałym MAS-CP badając protony w ugrupowaniach CH, CH₂ i CH₃. Okazało się, że czasy relaksacji tych protonów różnią się znacząco w zależności od formy wyrobu: najdłuższe czasy relaksacji występują dla pianek z nanokompozytów, i odpowiednio krótsze kolejno dla pianek z homopolimeru, nanokompozytów PP i czystych folii. Wynika stąd, że wielkie znaczenie dla dynamiki molekularnej ma rozwinięcie powierzchni.

Wykonano badania serii pianek narażonych na działanie wody i temperatury za pomocą dynamicznej analizy mechanicznej. Stwierdzono znaczny wpływ nasiąkliwości pianek na ich właściwości mechaniczne w funkcji temperatury. W szeregu przypadkach pianki miały dość dużą zawartość porów otwartych i wówczas w temperaturach poniżej 0C zachowywały się jak lód wzmocniony pianką. Pianki te zostały wykluczone z dalszych badań. Najlepiej zachowywały się pianki z nanokompozytów PP oraz typ pianki poliuretanowej opracowany przez konsorcjanta RECTICEL (Belgia) i został zakwalifikowany do dalszych badań i optymalizacji.

Zbadano połączenia klejowe pianek z nanokompozytów PP i PU w układach typu sandwich z użyciem szeregu klejów oraz klejów i wzmocniających mat szklanych. Na podstawie tych badań wybrano najlepsze kleje do pianek PP i pianek PU oraz stwierdzono, że zniszczenie spoiny jest zawsze uwarunkowane wytrzymałością pianki a nie samego kleju, gdyż powierzchnia zniszczenia zawsze przebiegała przez piankę, a nigdy przez spoinę.

Grant Unii Europejskiej: I 20110505 EC Small angle X-ray scattering studies of plastic deformation in semicrystalline homopolymers

Kierownik dr A. Pawlak

Grant realizowany od stycznia 2012 do grudnia 2012

Miały miejsce 2 wyjazdy badawcze 3-osobowe, w ramach których zbadano rozpraszanie promieniowania rentgenowskiego na deformowanych polimerach i scharakteryzowano metodami rentgenowskimi procesy krystalizacji polimerów, w tym kopoliestru aromatyczno-alifatycznego badanego w ramach projektu BIOPOL.

Grant NCBiR EraNet NEURON/01/2009

Projekt pt: „Protecting against neurodegeneration by somatic gene therapy” przyznany do realizacji w ramach programu EraNet (w ramach 7 Programu Unii Europejskiej).

Zadanie “Silencing the CDK4 and CDK6 genes through RNA interference”

(Kierownik zadania: prof. dr hab. Barbara Nawrot)

Grant realizowany od kwietnia 2009 do kwietnia 2012

W roku sprawozdawczym przeprowadzono badanie aktywności kaspaz 3 i 7 w komórkach HeLa z wyciszoną ekspresją genów *CDK4* i *CDK6*, w warunkach normalnych i w warunkach stresu oksydacyjnego (komórki HeLa potraktowane nadtleniem wodoru w stężeniu 0, 10 i 100 μM). Do badań zastosowano komercyjny zestaw *Apo-One Homogenous Caspase 3/7 Assay* (Promega) i czytnik płytek (*Plate Reader Synergy HT, BIO-TEK*). W próbkach badanych i kontrolnych oznaczono poziom fluorescencji, będący w tym teście miarą aktywności kaspaz 3 i 7. Lizaty komórek, w których wyciszono gen *CDK4* wykazały stałą wartość fluorescencji w porównaniu z lizatami z komórek potraktowanych jedynie lipofektaminą lub niewyciszającymi siRNA. Wynik ten wskazuje na dużo niższą aktywność kaspaz 3 i 7 w komórkach z obniżoną ekspresją genów *CDK4* podczas stresu oksydacyjnego. Analiza ta była przeprowadzana w trzech niezależnych eksperymentach.

Zbadano wpływ siRNA oraz wpływ wyciszenia genów *CDK4* i *CDK6* na przeżywalność / żywotność komórek HeLa i SH-SY5Y. Do zbadania efektu cytotoksycznego siRNA oraz wpływu wyciszenia genów *CDK4* i *CDK6* na przeżywalność komórek wykorzystano znany test MTT. Dehydrogenaza bursztynianowa, enzym mitochondrialny obecny w żywych komórkach, redukuje rozpuszczalny w wodzie związek MTT (bromek 3[4,5-dimetylo-2-ilo]-2,5-difenylo-tetrazolu) do formazanu – wytrącającego się w podłożu w postaci

fioletowych kryształów. Intensywność zabarwienia podłoża po rozpuszczeniu związku mierzona spektrofotometrycznie jest miarą żywotności komórek. Test MTT przeprowadza się głównie na płytkach 96-dołkowych, dlatego jako nośnik siRNA do komórek, w obu typach komórek (HeLa, SH-SY5Y) zastosowano Lipofektaminę 2000. SiRNA. Komórki nietransfekowane posłużyły jako kontrola pozytywna (100% przeżywalności). Dodatkową kontrolą były komórki potraktowane jedynie Lipofektaminą 2000, w celu sprawdzenia wpływu tego nośnika na komórki. W komórkach HeLa zaobserwowano niewielki spadek ilości komórek w czasie hodowli. Jest to prawdopodobnie wynik wyciszenia genów *CDK4/CDK6* i obniżenia szybkości proliferacji komórek. Nie zaobserwowano działania cytotoksycznego zastosowanych siRNA. W komórkach SH-SY5Y wszystkie badane próby wykazywały podobną wartość ilości żywych komórek. Oznacza to, że zastosowane siRNA nie są toksyczne dla tych komórek, jak również, że nie obniżyła się proliferacja komórek. Może to być wynikiem słabej wydajności wnikania siRNA do komórek neuronalnych, a w związku z tym niższego efektu wyciszenia docelowych genów.

POIG.01.03.01-00-007/08-00 „Biodegradowalne wyroby włókniste” BIOGRATEX, zadanie „Charakterystyka strukturalna, molekularna i makromolekularna komercyjnie dostępnych polilaktydów”

(Kierownik zadania prof. dr Stanisław Penczek)

grant realizowany od 17 listopada 2008 do 28 lutego 2013 r. Grant stanowi fragment projektu operacyjnego koordynowanego przez Politechnikę Łódzką.

Celem projektu „Biodegradowalne wyroby włókniste” przygotowanego przez Polską Platformę Technologiczną Przemysłu Tekstylnego i koordynowanego przez Politechnikę Łódzką jest opracowanie innowacyjnych rozwiązań technologicznych niezbędnych dla rozwoju gospodarki i poprawy pozycji konkurencyjnej przedsiębiorców na rynku krajowym i zagranicznym poprzez opracowanie szerokiej gamy wyrobów włókienniczych z polimerów biodegradowalnych pochodzących ze źródeł odnawialnych. W CBMiM realizowany jest pakiet zadaniowy PZ 1.1: „Charakterystyka strukturalna, molekularna i makromolekularna komercyjnie dostępnych polimerów PLA”. W realizacji PZ 1.1 biorą udział Zakłady: Chemii Polimerów, Fizyki Polimerów oraz Samodzielne Pracownie: Badań Strukturalnych i Struktury Polimerów.

Zbadano wpływ grup końcowych (aminopirydynowej, urydynowej, izocytozyny i ureidopirymidynowej (UPy)) na właściwości i morfologię otrzymanych stereokompleksów. W odpowiednim medium stereokompleksującym (dioksan, N-metylo-pirolidon) udało się otrzymać mikrosfery. Najbardziej jednorodne mikrosfery udało się uzyskać w przypadku wytrącenia stereokompleksu z grupami UPy, z N-metylo-pirolidonu do metanolu. W celu zbadania morfologii próbek wykonano zdjęcia SEM.

W celu zbadania wielkości otrzymanych mikrosfer wykorzystano pomiary rozpraszania światła (DLS) z użyciem aparatu Zetasizer Nano ZS (Malvern Instrument). Mikrosfery stereokompleksu z grupami UPy miały średnicę około 1 μm . Na tym samym urządzeniu wykonano pomiary zeta potencjału, który wynosił -26.0 mV. Oznacza to, że powierzchnia mikrosfer naładowana jest ujemnie. Mikrosfery takie mogą posłużyć jako nukleanty krystalizacji komercyjnie dostępnych polilaktydów.

Otrzymano L- i D-PLA zakończone grupami zdolnymi do kompleksowania metali (jako inicjator wykorzystano 4,4'-(Bis(hydroksymetylo)-2,2'-bipirydynę). Rozpoczęto badania kompleksowania jonów i nanocząstek żelaza. Materiały takie mogą służyć np. jako kontrast w diagnostyce z zastosowaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Dalsze badania nakierunkowane będą na pokryciu powierzchni magnetycznie czynnych nanocząstek żelaza stereokompleksem polilaktydu i utworzeniu mikrosfer, w których wewnątrz zamknięte będą takie nanocząstki.

Otrzymano L- i D-PLA zakończone grupami fluorowymi (jako inicjator wykorzystano 2,2,2-trifluoroetanol). Następnie z otrzymanych polimerów przygotowano stereokompleks poprzez wytrącenie mieszaniny do chloroformu. Przygotowane próbki posłużą do dalszych badań CP-MAS NMR.

Otrzymano polilaktyd z ureidopirymidynową grupą końcową na obu końcach łańcucha polimeru. W tym celu przeprowadzono reakcję HO-PLA-UPy z diizocyjanianem heksametylenu (HDI) w warunkach wysokiej próżni i wysokiej temperaturze (140-150°C). HDI dodawałem porcjami, aby otrzymać pożądane produkty reakcji.

Strukturę otrzymanego supramolekularnego polilaktydu potwierdzono za pomocą widm FTIR i NMR. W chromatografii z wykluczeniem objętości (SEC) sygnał od polimeru z dwoma grupami końcowymi UPy, w porównaniu do polimeru tylko z jedną taką grupą, pojawiał się przy mniejszej objętości wypływu. Dalsze badania będą dotyczyć stereokompleksu UPy-PLA-UPy, jego właściwości termicznych i mechanicznych.

Wyniki uzyskane w ramach pracy w projekcie Biogratex zostały zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach:

- Supramolecular Chemistry Conference 2012 (20-23.02.2012 Lanzarote), „Modified poly lactides able to self-assembling. Synthesis and properties”, poster
- EMRS 2012 Fall Meeting, Warszawa, 17-21.09.2012, „The effect of the end group structure on poly lactide stereocomplexation”, poster

•MRS 2012 Fall Meeting, Boston, 17-21.09.2012, „Unexpected thermal properties and morphology of polylactide stereocomplexes based on the linear and star shaped polylactide enantiomers with various end groups“, poster.

Opublikowano wyniki uzyskane w ramach realizacji projektu Biogratex w czasopiśmie *Macromolecules*: M. Brzeziński, M. Bogusławska, M. Ilčíková, J. Mosnáček, T. Biela, Unusual Thermal Properties of Polylactides and Polylactide Stereocomplexes Containing Polylactide-Functionalized Multi-Walled Carbon Nanotubes, *Macromolecules*, **45**, 8714–8721 (2012).

W Samodzielnej Pracowni Struktury Polimerów i zakładzie Fizyki Polimerów badano krystalizację pod wpływem ścinania PLA 4042D, zawartości D-laktydu 1,5 %. PLA poddawano odkształceniom ścinającym z szybkościami w zakresie od 10 do 300 s⁻¹ przez 5 i 30 min, w temperaturach z przedziału 146-160 °C, a następnie chłodzono z szybkością 10 lub 30 °C min⁻¹. Ochłodzone próbki badano metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC), rozpraszania promieni X pod dużymi kątami (WAXS) oraz metodą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) po wytrawieniu Proteinazą K.

Stopień krystaliczności ochłodzonych próbek rósł w miarę zmniejszania temperatury oraz zwiększania czasu i szybkości ścinania. Zmniejszenie szybkości ochładzania również powodowało zwiększenie stopnia krystaliczności. W temp. 146 i 148 °C PLA krystalizował już w trakcie 5 min. ścinania, podczas gdy ścinanie w 160 °C, nawet przez 30 min., nie powodowało krystalizacji podczas ochładzania. Stopień krystaliczności rósł początkowo ze wzrostem szybkości ścinania, a po osiągnięciu maksimum malał, co najprawdopodobniej było spowodowane wydzielaniem ciepła podczas ścinania. Zbadano właściwości reologiczne PLA i oszacowano efekt termiczny. Oceniono, że wzrost temperatury o 1-2 °C przy dużych szybkościach ścinania może znacznie zmniejszać wpływ ścinania na krystalizację. Badania rentgenowskie skryształizowanych próbek nie wykazały orientacji fazy krystalicznej, co oznacza, iż ścinanie wpływało głównie na zarodkowanie krystalizacji. Badania SEM wykazały, że pod wpływem ścinania powstawały w PLA zarodki rzędowe.

Rozpoczęto badania krystalizacji pod wpływem ścinania kolejnego PLA, PLA 4032D, o małej zawartości D-laktydu, 1,15%.

Przeprowadzono badania właściwości mechanicznych PLA 4060D, o zawartości D-laktydu 18%, niezdolnego do termicznej krystalizacji, podczas jednoosiowego rozciągania w zakresie temp. od 25 do 65 °C, z szybkościami 4, 40 i 400 % min⁻¹. Zaobserwowano, że w 55 i 65 °C wydłużenia do zerwania są większe oraz, że samowzmacnianie zaczyna się przy większych wydłużeniach niż w przypadku poprzednio badanych PLA o mniejszej zawartości D-laktydu. Okazało się ponadto, że badany PLA krystalizuje podczas rozciągania jednoosiowego. W 65 °C podczas rozciągania z szybkością 4 % min⁻¹ tworzy się forma alfa' a podczas rozciągania z szybkościami 40 i 400 % min⁻¹ mezofaza.

Wyniki badań przedstawiono w referacie wygłoszonym na konferencji krajowej.

POIG.01.03.01-00-004/08 „Funkcjonalne nano- i mikromateriały włókiennicze” NANOMITEX

Projekt realizowany od 1 stycznia 2009 do 31 maja 2013 r., kierownik zadania prof. S. Słomkowski, projekt koordynowany przez Instytut Włókiennictwa

Opracowano sposób wytwarzania mikrosfer polilaktydowych z enkapsulowanym triclosanem w zakresie zawartości środka biobójczego od 3 do 8 % wagowych. Otrzymywano mikrosfery o średnicach kontrolowanych w zakresie od 2 do 7 μm. Stosowany sposób pozwala na wytwarzanie kilkusetgramowych porcji mikrosfer. Badania przeprowadzone w obrębie projektu przez partnerów wykazały, że otrzymane mikrosfery są przydatne do nadawania właściwości biobójczych włókninom z włókien naturalnych i syntetycznych (bawełna, poliestry). Przeprowadzono prace optymalizacyjne pozwalające na zminimalizowanie zużycia mikrosfer z triclosanem przy jednoczesnym zachowaniu przez włókno w niezbędnym stopniu właściwości biobójczych.

Opracowano sposób wytwarzania nowego rodzaju mikrokapsuł pozwalających na wykorzystanie ich dużej pojemności cieplnej na kontrolowanie temperatury w przedziale od 10 do 40 °C (mikrokapsuły przemiany fazowej, phase change material (PCM)) Powłoki mikrokapsuł wytwarzano na drodze sieciowania niskocząsteczkowych związków krzemooorganicznych w reakcjach kondensacji i hydrosililowania. Przeprowadzono badania funkcjonalizacji warstwy powierzchniowej mikrosfer umożliwiającej wiązanie kowalencyjne mikrosfer z wyrobami tekstylnymi.

POIG.01.03.01-00-018/08-00 „Materiały opakowaniowe nowej generacji z tworzywa polimerowego ulegającego recyklingowi organicznemu” MARGEN

(kierownik zadania- prof. A. Gałęski), koordynator Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN.

W Zakładzie Fizyki Polimerów i Samodzielnej Pracowni Struktury Polimerów kontynuowano przegląd literatury naukowej i patentowej, ze specjalnym uwzględnieniem literatury dotyczącej polilaktydu. Przeprowadzono uzupełniające badania właściwości serii kopolimerów blokowych glikolu etylenowego i glikolu propylenowego, trójblokowych, jak również kopolimeru dwublokowego. Przeprowadzono również uzupełniające badania polilaktydów. Przeprowadzono prace dotyczące optymalizacji procesu przetwarzania mieszanin polilaktydu modyfikowanego kopolimerami glikolu etylenowego i glikolu propylenowego.

Przeprowadzono uzupełniające badania właściwości termicznych i mechanicznych oraz struktury próbek polilaktydu modyfikowanego kopolimerami glikolu etylenowego i glikolu propylenowego.

Kontynuowano prace dotyczące przetwarzania polilaktydu modyfikowanego kopolimerami glikolu etylenowego i glikolu propylenowego metodami wyłaczania i termoformowania.

Wyniki badań były przedmiotem zgłoszenia patentowego do UP RP, 2 referatów plenarnych, 4 komunikatów i 1 posteru na konferencjach międzynarodowych.

POIG.01.01.02-10-025/09 „Technologia otrzymywania biodegradowalnych poliestrów z wykorzystaniem surowców odnawialnych” BIOPOL

projekt koordynowany przez CBMM PAN; kordynator projektu prof. dr Stanisław Słomkowski, grant realizowany od 01 stycznia 2010 do 31 grudnia 2013 r.

Projekt jest realizowany przez konsorcjum w składzie: Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, Instytut Biopolimerów i Włókien Chemicznych w Łodzi i Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej. Instytucją koordynującą (liderem projektu) jest CBMiM PAN. Prowadzone prace obejmują następujące pakiety zadaniowe: (PZ 1) Opracowanie technologii wytwarzania polilaktydu (PLA) w modelowej instalacji badawczej (instalacja PLA), (PZ 2): Opracowanie technologii wytwarzania alifatyczno-aromatycznego biodegradowalnego poliestru (IBPE) w modelowej instalacji badawczej (instalacja IBPE), (PZ 3) Badania procesów modyfikacji chemicznej PLA, IBPE oraz układów PLA-IBPE, (PZ 4) Badania procesów przetwarzania PLA, IBPE, PLA-IBPE, (PZ 5) Analiza informacji o pracach konkurencyjnych, oraz (PZ 6) Zarządzanie i promocja. CBMiM uczestniczy w realizacji wszystkich wymienionych wyżej pakietów zadaniowych. W Zakładzie Chemii Polimerów (**ZChP**) realizowane są pakiety: PZ1, PZ2, PZ3, PZ5 i PZ6; w Zakładzie Fizyki Polimerów (**ZFP**) i w Samodzielnej Pracowni Struktury Polimerów (**SPSP**): PZ4, PZ5; w Zakładzie Inżynierii Materiałów Polimerowych (**ZIMP**): PZ3, PZ5 i PZ6.

W Zakładzie Chemii Polimerów zakończono obszerne badania kationowej kopolimeryzacji L,L-laktydu (LA) z β -butyrolaktonem (BL) zarówno wobec alkoholu jak i w nieobecności alkoholu.

Końcowe wnioski są następujące:

- pomimo obecności od początku obu komonomerów w środowisku reakcji, w kopolimeryzacji powstają kopolimery blokowe
- monomer, który homopolimeryzuje z większą szybkością (BL) jest również preferencyjnie wbudowywany do kopolimeru
- porównując dostępne w literaturze dane dotyczące nukleofilowości i naprężenia pierścienia obu komonomerów wyciągnięto wniosek, że za większą reaktywność BL odpowiada większe naprężenie pierścienia. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do kopolimeryzacji biegnącej wg mechanizmu ACE w której przyłączający się monomer nie ulega otwarciu (otwiera się pierścień w aktywnym centrum), w kopolimeryzacji biegnącej wg mechanizmu AM otwiera się pierścień przyłączającego się komonomeru, dlatego w kopolimeryzacji przebiegającej wg tego mechanizmu naprężenie pierścienia ma istotne znaczenie. Uzyskane wyniki i wnioski przedstawiono w przygotowanej do druku publikacji.

Aby określić na ile obserwowane zależności mają ogólny charakter podjęto badania kationowej kopolimeryzacji ϵ -kapolaktonu z ϵ -butyrolaktonem. Niezależnie, w ramach tego projektu kontynuowano badania kationowej polimeryzacji laktydu, W ubiegłym roku w ramach badań procesu kationowej polimeryzacji cyklicznych estrów zbadano możliwość zastosowania amidu trifluorometanosulfonowego jako katalizatora polimeryzacji L,L-laktydu. Uzyskano polimery o zaledwie umiarkowanych ciężarach cząsteczkowych. Ze względu na oryginalność rozwiązania przygotowano zgłoszenie patentowe: „Sposób wytwarzania polimerów cyklicznych estrów” (P-396073).

Próbując ten proces optymalizować, w okresie sprawozdawczym rozpoznano możliwość zastosowania odczynników kompleksujących aniony. Oczekiwano, że skompleksowanie przeciwjonu ograniczy udział reakcji ubocznych odpowiedzialnych za umiarkowane ciężary cząsteczkowe i ciemnienie produktu. Znane odczynniki kompleksujące aniony zawierają na ogół grupy aminowe. Zastosowanie typowego odczynnika kompleksującego aniony: N,N'-di(pirydino-4)-2,6-dikarboksybutylopirydyny nie dało oczekiwanych efektów. Przy stosunku molowym 1;1 w stosunku do amidu trifluorometanosulfonowego polimeryzacja nie przebiegała. Przy zastosowaniu 3-krotnego nadmiaru amidu osiągnięto 80% przereagowania ale ciężar cząsteczkowy był niski. Zastosowanie tego odczynnika nie doprowadziło do oczekiwanych wyników.

W literaturze można znaleźć informację, że odczynnikiem kompleksującym aniony są również cyklodekstryny. β -Cyklodekstryna zawiera jednak 21 grup hydroksylowych (7 pierwszorzędowych i 14 drugorzędowych). W obecności cyklodekstryny stopień przereagowania laktydu wynosił tylko około 40% (po 6 dniach w 100°C). Analiza NMR i MALDI TOF wykazała, że produktem jest cyklodekstryna zawierająca 21 krótkich (kilka jednostek) ramion PLA. Ze względu na obecność grup hydroksylowych cyklodekstryny nie można więc traktować jako odczynnika kompleksującego aniony w kationowej polimeryzacji laktydu.

Ponieważ zarówno kwas trifluorometanosulfonowy jak i jego amid, choć katalizują kationową polimeryzację laktydu, powodują silne zabarwienie polimeru, poszukiwano możliwości zastosowania innych silnych kwasów jako katalizatorów polimeryzacji laktydu. Kwas difenylofosforowy okazał się natomiast efektywnym katalizatorem, dając we wstępnych doświadczeniach polimer o umiarkowanym ciężarze cząsteczkowym (do $M_n \approx 10000$) z dobrą wydajnością i co ważne bez zabarwienia obserwowanego w przypadku innych kwasów – surowy polimer uzyskano w postaci białej masy. Proces jest obecnie optymalizowany.

W kolejnym zadaniu prowadzono badania przesiewowe nowej grupy katalizatorów mogących mieć potencjalne zastosowanie w polimeryzacji L-laktydu: silnych zasad azotowych typu CATALINI (spełniających jednocześnie funkcje katalizatora i inicjatora) oraz pochodnych immobilizowanych na polistyrenowych nośnikach. Przetestowano również możliwość zastosowania techniki IR do ciągłego oznaczania stopnia przereagowania laktydu.

Kontynuowano również badania zmierzające do otrzymania materiału hybrydowego minerał – polilaktyd.

Prowadzono reakcję kredy modyfikowanej kopolimerem kwas bisfosfonowy – alkohol winylowy (kBF-VA) z poli(kwasem mlekowym) (pkm). Proces prowadzono w 180-190°C. Otrzymany produkt oddzielano od pkm niezwiązanego z minerałem metodą ekstrakcji chlorkiem metylenu do negatywnej odpowiedzi na obecność pkm w ekstrakcie (metodą MALDI-TOF). Na podstawie analizy termogravimetrycznej (TGA) ustalono, że materiał hybrydowy zawiera 3.2% polilaktydu. Polimeryzowano L-laktyd wobec kredy modyfikowanej kopolimerem kwas bisfosfonowy – alkohol winylowy (kBF-VA) stosując $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ jako katalizator. Reakcję prowadzono w masie w 130°C. Produkt wyodrębniono z mieszaniny reakcyjnej odmywając z układu polilaktyd niezwiązany z kredą chlorkiem metylenu. W trakcie realizacji są badania reakcji nanocząstek HA z poli(kwasem mlekowym) ($M_n \approx 3 \times 10^4$) w masie, w atmosferze Ar, w 180 ÷ 200°C.

W Zakładzie Fizyki Polimerów i Samodzielnej Pracowni Struktury Polimerów badano kinetykę krystalizacji statycznej i indukowanej ścinaniem kopoliestru alifatyczno-aromatycznego, poli(bursztynianu-koglutaranu-ko-adypinianu-ko-tereftalanu butylenu), o zawartości merów alifatycznych i aromatycznych, odpowiednio, 55 i 45 % mol, zsyntezowanego w IBiWCh. Próbkę ogrzewano do temperatury 250°C z prędkością 10°C min⁻¹, a następnie chłodzono z taką samą szybkością do temp. 115, 110 lub 105°C, w której poddawano je odkształceniu ścinającemu, z szybkością od 5 s⁻¹ do 40 s⁻¹, przez od 400 s do 10 s, tak aby uzyskać stałe odkształcenie. Następnie próbki ochładzano z szybkością 10°C min⁻¹ do temp. pokojowej. Zaobserwowano, że temp. krystalizacji rosła wraz z szybkością ścinania. Efekt zależał od temperatury ścinania i nasilał się wraz z obniżeniem tej temperatury. Stwierdzono ponadto, że samo wygrzewanie kopoliestru w 105°C w warunkach statycznych podwyższa temp. krystalizacji.

Ponadto, przygotowano metodą mieszania w stanie stopionym mieszaniny poli(hydroksymaślanu) (PHB), produkcji Goodfellow, z 5, 10 i 15 % wag. kopoliestru alifatyczno-aromatycznego. Zbadano ich krystalizację, właściwości termiczne i mechaniczne. Obecność kopoliestru powodowała obniżenie temp. krystalizacji matrycy o 20°C; krystalizacja nie przebiegała do końca w czasie chłodzenia i w matrycy pozostawały obszary amorficzne. Mieszaniny wykazywały lepszą zdolność do plastycznej deformacji niż czysty PHB. Uzyskano zwiększenie wydłużenia do zerwania podczas jednoosiowego rozciągania z szybkością 5% min⁻¹ od 5% dla czystego PHB do 12 % dla mieszaniny z 20 % wag. kopoliestru, któremu towarzyszyło jedynie nieznaczne zmniejszenie naprężenia przy zerwaniu, od 17,5MPa do 16,4 MPa.

Kontynuowano również badania oksodegradacji komercyjnych polimerów, folii polietylenu małej gęstości (LDPE) i dużej gęstości (HDPE) w 70°C, przy wilgotności 50 %. Analizowano próbki umieszczane w komorze po raz drugi, ważąc je i badając metodami skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) oraz spektroskopii w podczerwieni (IR), po różnym czasie degradacji. Stwierdzono pochłanianie wody, wzmocnienie żółtego zabarwienia folii LDPE jak i zwiększenie kruchości folii HDPE. Zmiany w widmie IR wskazały na utlenianie polietylenu, co powoduje zwiększenie hydrofilowości i przyczynia się do pochłaniania wody.

Uzyskane wyniki były przedmiotem 2 referatów (na zaproszenie), 4 komunikatów i 1 posteru.

W Zakładzie Inżynierii Materiałów Polimerowych opracowano sposoby syntezy kopolimerów o blokach poli(L-laktydowych) i polisiloksanowych różniących się pod względem topologii makrocząstek. Otrzymywano kopolimery triblokowe o wewnętrznym bloku polisiloksanowym i zewnętrznych blokach polilaktydowych oraz kopolimery szczepione zawierające szczepienia polilaktydowe na głównym łańcuchu polisiloksanowym. Otrzymywane kopolimery zawierały grupy –SiH umożliwiające przyłączanie grup

aminowych generujących właściwości biobójcze. Przygotowano próbki do badań aktywności biologicznej otrzymanych polimerów.

POIG.01.01.02-10-123/09-00 „Zastosowanie biomasy do wytwarzania polimerowych materiałów przyjaznych środowisku” BIOMASA; projekt koordynowany przez Politechnikę Łódzką

Pakiet zadaniowy „Opracowanie warunków otrzymywania polilaktydu do celów włóknotwórczych i termoformowania”, kierownik zadania: prof. P. Kubisa

We fragmencie dotyczącym analizy laktydu opracowano warunki oznaczania składu enancjomerycznego próbek laktydu wytworzonego w IBWCh z kwasu mlekowego otrzymanego z biomasy metodą chromatografii gazowej z użyciem chiralnej kolumny. Próbki otrzymane w I kwartale wykazywały dużą zawartość izomeru mezo- w surowym produkcie. Produkt po oczyszczeniu nie zawierał izomeru mezo ale był racematem. Wykonano jego polimeryzację w bloku wobec oktanianu cyny w temp. 150°C (czas 2 godz.). Otrzymano szklisty, lekko żółty, przezroczysty polimer. W wyniku analizy GPC produktu oczyszczonego przez wytrącanie oznaczono $M_n = 91460$ $M_w/M_n 2.4$ (detektor RI liczone na PS), $M_n = 69000$ (detektor MALLS). Analiza DSC wskazywała na brak topnienia, zatem polimer jest amorficzny, temp. zeszklenia wynosi 55°C w I przebiegu i 50°C w II przebiegu.

Po otrzymaniu kolejnych próbek w IV kwartale, scharakteryzowano laktyd otrzymany z IBWCh i wytworzony z kwasu mlekowego z biomasy (zmierzona wartość skręcalności właściwej była bliska wartości podawanej w literaturze dla L-laktydu i wynosiła -273) a następnie poddano go polimeryzacji wobec oktanianu cyny jako inicjatora (blok, temp. 250°C, 2 godz.). Uzyskano 97% konwersji monomeru, otrzymano PLA o M_n (RI) = 62390, M_n (Malls) = 50270.

Kontynuowano badania wykorzystania stereokompleksów PLA do stabilizacji nanorurek węglowych. Oceniano stabilność zawiesin nanorurek węglowych w mieszanym rozpuszczalniku: dioksan/metanol o różnych składach. Wykazano, że po dodaniu polilaktydu zawierającego grupę cieczy jonowej (rozpuszczonego w dioksanie) do zawiesiny nanorurek w czystym metanolu następuje wytrącanie nanorurek. Analiza obrazów SEM wskazuje, że nanorurki są otoczone warstwą polimeru (zaadsorbowanego na powierzchni nanorurek).

W celu badania procesów tworzenia stereokompleksów sporządzono roztwory próbek poli(L-laktydu) i poli(D-laktydu) zakończonych grupami cieczy jonowej w różnych rozpuszczalnikach: dioksan, chloroform, acetonitryl. Badano proces tworzenia stereokompleksu w dioksanie w czasie, pobierając próbki, które po odparowaniu rozpuszczalnika obserwowano pod mikroskopem elektronowym (SEM). Obserwacje sugerują stopniowe powstawanie struktur kulistych o rozmiarach do 2.5 μm . Oryginalną obserwacją jest to, że stereokompleksy polilaktydu ($M_n \sim 3000$) tworzą spontanicznie mikrosfery (regularny kulisty kształt, wąski rozrzut rozmiarów) tylko wówczas gdy na jednym z końców posiadają grupy cieczy jonowej. Stereokompleksy analogicznych polilaktidów zawierające inne grupy końcowe (hydrofilowe, hydrofobowe, polarne, niepolarne) wytrącają się w postaci nieregularnych cząstek. Wskazuje to, że przynajmniej w przypadku polimerów o umiarkowanych masach cząsteczkowych rodzaj grup końcowych może mieć istotny wpływ na stereokompleksowanie, co nie było dotychczas obserwowane. Wykazano, że jest duża różnica pomiędzy przebiegiem stereokompleksowania w dioksanie (jednorodne mikrosfery) a przebiegiem stereokompleksowania w innych rozpuszczalnikach (niejednorodne struktury).

Wyniki zostały opublikowane: T. Biedroń, M. Brzezinski, T. Biela, P. Kubisa Microspheres from stereocomplexes of polylactides containing ionic liquid end-groups, J. Polym. Sci, Polym. Chem Ed., 50, 4538-4547 (2012)

Kontynuując ten kierunek podjęto prace mające na celu otrzymanie polilaktydu zawierającego na jednym końcu kilka grup pochodzących z cieczy jonowej w następującym cyklu reakcji:

- otrzymanie krótkiego liniowego oligomeru epichlorohydryny (EPI) zakończonego grupą -OH
- reakcja z N-metyloimidazolem
- zastosowanie tak otrzymanego produktu jako makroinicjatora w kationowej polimeryzacji laktydu.

W pierwszym etapie otrzymano oligomer EPI stosując kationową polimeryzację wobec izopropanolu (IP) jako inicjatora i kompleksu eterowego BF_3 jako katalizatora przy stosunku molowym EPI/IP = 3. Wykonano destylację molekularną produktu wydzielając kilka frakcji. Budowę ustalono na podstawie analizy spektrometrii masowej FAB. Wykonano reakcje liniowego unimeru i oligomeru ($n=3-5$) epichlorohydryny z metyloimidazolem. Produkty analizowano metodą ^1H NMR oraz FAB MS w celu określenia stopnia przereagowania. Tak otrzymane sfunckjonalizowane oligomery EPI używano jako makroinicjator polimeryzacji kationowej laktydu. W reakcji oligomeru EPI (DP ~4.5) z metyloimidazolem (reakcja w wodzie w temp. wrzenia, w czasie 5 dni) uzyskano przereagowanie powyżej 80% co oznacza wprowadzenie średnio 4 grup jonowych do cząsteczki oligomeru. Wykonano polimeryzację laktydu wobec oligomerów EPI zawierających grupy jonowe w rozpuszczalniku (dichlorometan), w wyniku której po 6 dniach uzyskano 15 % konwersji. Przeprowadzono wymianę jonów chlorkowych na jony czterofluoroboranowe w oligomerach EPI a uzyskany produkt wykorzystano do zainicjowania polimeryzacji laktydu. Uzyskano ok. 90 % wydajności. W kolejnym etapie badane będą procesy stereokompleksowania takich produktów.

Niezależnie prowadzono badania procesu kopolimeryzacji laktydu z epichlorohydryną (EPI) w celu otrzymania polilaktydu zawierającego grupy $-\text{CH}_2\text{Cl}$ roznieśczone wzdłuż łańcucha umożliwiające dalszą funkcjonalizację. Kopolimeryzację prowadzono wobec alkoholu stosując dwa różne katalizatory: kwas triflutowy i kwas czterofluoroborowy. Pozytywny wynik uzyskano tylko w przypadku użycia $\text{HBF}_4 \times \text{Et}_2\text{O}$ jako katalizatora. Wykonano analizy produktu kopolimeryzacji wobec alkoholu i $\text{HBF}_4 \times \text{Et}_2\text{O}$ metodami $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ i GPC. Wyniki analiz wskazują na wbudowanie się ok. 10% mol. merów EPI. Na podstawie badań kinetycznych metodą $^1\text{H NMR}$ stwierdzono, że EPI wbudowuje się dużo szybciej, dopiero po całkowitym wyczerpaniu tego monomeru zaczyna polimeryzować laktyd. Wykonano kinetykę kopolimeryzacji laktydu z EPI przy równej ilości komonomerów. Stwierdzono szybkie przereagowanie EPI (100% po 4 godzinach) oraz bardzo wolną polimeryzację laktydu (ok. 50% po 6 dniach). Oznacza to, że mery ECH nie są rozmieszczone wzdłuż łańcuchów a na ich początku czyli produkt kopolimeryzacji ma budowę zbliżoną do produktu homopolimeryzacji LA inicjowanej makroinicjatorem ECH. Wyniki uzyskane w tym fragmencie realizacji projektu zaprezentowano na Kongresie Chemicznym w Pradze w dniach 26-30 sierpnia 2012 w postaci posteru „Metal-free synthesis of functionalized polylactide by cationic activated monomer polymerization”.

Przeprowadzono wstępne próby postmodyfikacji kopolimeru LA z EPI z użyciem dimetylododecyloaminy.

W innym fragmencie badań wykonano dodatkowe doświadczenia dotyczące syntezy i polimeryzacji makromonomerów, opracowano uzyskane wyniki, przygotowano końcową wersję publikacji do czasopisma *Reactive and Functional Polymers*:

M. Baško, M. Bednarek, Synthesis of functionalized polylactide by cationic activated monomer polymerization, *React. Funct. Polymers*, 72, 213-220 (2012)

Efektom prac związanych z syntezą funkcjonalizowanego polilaktydu prowadzonych w poprzednim roku sprawozdawczym była także publikacja wyników w czasopiśmie *Polimery*:

M. Bednarek „Zastosowanie kationowej polimeryzacji według mechanizmu aktywowanego monomeru oraz reakcji typu "click" do syntezy funkcjonalizowanego polilaktydu.” *Polimery*, 57, 501-509 (2012)

We fragmencie badań dotyczącym polimeryzacji laktydu wobec katalizatorów organicznych wykonano szereg polimeryzacji laktydu w THF (1 mol/l) wobec alkoholu 2-propylowego (54 mmol/l), katalizowanych DBU użytym w różnych stężeniach (8, 10, 11, 12 mmol/l). Jedynie w przypadku zastosowania stężeń katalizatora 11mmol/l i 12mmol/l zaobserwowano przebieg polimeryzacji (analiza produktu metodami polarymetryczną, $^1\text{H NMR}$, GPC, MALDI TOF). Budowa otrzymanych produktów była zgodna z oczekiwaną przy zastosowanym inicjatorze.

Pakiet zadaniowy 4.1.2: „Opracowanie nowych materiałów opartych na polilaktydzie i napełniaczach mineralnych do zastosowań na opakowania” (kierownik zadania 4.1.2. – prof. A.Gałęski)

W Zakładzie Fizyki Polimerów i Samodzielnej Pracowni Struktury Polimerów kontynuowano badania materiałów kompozytowych opartych o polilaktyd (PLA).

Wytworzono i zbadano kompozyty polilaktydu PLA 2002D (NatureWorks, USA) z kredą modyfikowaną kwasem stearynowym, o ziarnach $0.85 \mu\text{m}$, oraz kredą niemodyfikowaną o ziarnach $0.9 \mu\text{m}$ oraz zbadano ich właściwości termiczne i mechaniczne. Kompozyty, o matrycy amorficznej, wykazały niewielki wzrost wytrzymałości podczas jednoosiowego rozciągania w stosunku do czystego PLA, natomiast pękały przed osiągnięciem granicy plastyczności. Kontynuowano badania plastyfikacji polilaktydów poli(glikolami etylenu) o cząsteczkach liniowych i rozgałęzionych. Kontynuowano badania nanokompozytów hybrydowych PLA 2002D, nanokompozytu z 5 %wag. nano-kredy o wielkości ziaren 80 nm modyfikowanej stearynianem wapnia i z 15 % wag. włókien celulozy oraz nanokompozytu z 3 %wag. organicznie modyfikowanego montmorylonitu, o-MMT (Cloisite 30B) i z 15 % wag. włókien celulozy, jak również nanokompozytów PLA z 5% wag. kredy, 3 % wag. o-MMT i kompozytu z 15 % wag. włókien celulozy. Stwierdzono, że dodatek napełniaczy nie wpływał na temp. zeszklenia matrycy PLA. Jakkolwiek podczas ochładzania matryca PLA nie krystalizowała, to podczas ogrzewania dodatek napełniaczy powodował wzmożenie zarodkowania krystalizacji, i tym samym obniżenie temp. i wzrost entalpii zimnej krystalizacji PLA. Najsilniejszy efekt zaobserwowano dla nanokompozytu PLA z o-MMT. Dodatek kredy powodował pogorszenie, natomiast dodatek o-MMT poprawienie stabilności termicznej materiałów. Wszystkie materiały kompozytowe charakteryzowały się wyższym modułem zachowawczym niż czysty PLA. Podczas rozciągania jednoosiowego w temp. pokojowej tylko nanokompozyty PLA z nano-kredą wykazały wydłużenie do zerwania porównywalne z wydłużeniem dla czystego PLA, natomiast kompozyty zawierające włókna pękały przed osiągnięciem granicy plastyczności.

Wyniki badań były przedmiotem zgłoszenia patentowego do UP RP, komunikatu i posteru na konferencjach międzynarodowych oraz posteru na konferencji krajowej.

POIG.01.03.02-10-047/10-00 pt.: "Nowe układy zawierające zdelokalizowane wiązania wielokrotne do zastosowań w organicznej optoelektronice: mono-, oligo- i polimeryczne układy tiofenowe funkcjonalizowane w pozycji 3 pierścienia tiofenowego wybranymi podstawnikami zawierającymi

stereogeniczny heteroatom oraz policykliczne skondensowane węglowodory aromatyczne i heteroaromatyczne"

(Kierownik grantu: prof. dr hab. Stanisław Słomkowski, realizatorzy grantu: prof. dr hab. Piotr Bałczewski, Józef Drabowicz)

W ramach realizacji w/w grantu POIG, w ramach poddziałania 1.3.2: Wsparcie ochrony własności przemysłowej tworzonej w jednostkach naukowych w wyniku prac B+R, zrealizowano wszystkie zadania przewidziane do realizacji w 2012, polegające na wykonaniu wskaźnika produktu w postaci 3 zgłoszeń patentowych krajowych i 2 zgłoszenia patentowych europejskich.

Grant POIG nr 10-022/11 pt.: *„Ochrona patentowa nowych połączeń chemicznych o działaniu przeciwnowotworowym oraz metod ich syntezy”*

(Kierownik grantu: prof. dr hab. Stanisław Słomkowski, realizatorzy grantu: prof. dr hab. Piotr Bałczewski, prof. dr hab. Barbara Nawrot)

Rozpoczęto realizację tego grantu w IV kwartale 2012r.

Grant MNiSzW: N209 149736 „Nowe elektrolity polimerowe oparte na poli(tlenku etylenu) o strukturze rozgałęzionej” (wykonawca G. Łapienis)

(Kierownik grantu dr inż. Michał Marzantowicz, Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej)
grant realizowany od 16 kwietnia 2009 do 16 kwietnia 2012 r

Współpraca w wykonywaniu w/w grantu polegała na przeprowadzeniu analizy i charakterystyki otrzymanych rozgałęzionych polimerów zawierających łańcuchy poli(tlenku etylenu) i zakończonych różnymi grupami funkcyjnymi. Polimery te używane są w badaniach nad nowymi elektrolitami polimerowymi w celu zastosowania ich jako składników stałych elektrolitów. W roku sprawozdawczym został zgłoszony wspólny patent (P-399217).

Grant NCN umowa nr UMO-2011/03/B/ST8/06126 pt.: *Możliwości wielofunkcyjnej modyfikacji tkanin zawierających sieć przewodząca utworzoną z wielościennych nanorurek węglowych*

konsorcjum z Instytutem Włókiennictwa –kierownik projektu prof. S. Brzeziński
grant realizowany od 05.09.2012 do 04.09.2015

Ze strony CBMiM w realizacji projektu uczestniczy prof. Adam Tracz w zadaniu: „Otrzymywanie tkanin z siecią nanorurek węglowych i badania ich właściwości”.

Celem badań było wytworzenie próbek tkaniny bawełnianej z przewodzącą siecią nanorurek węglowych.

Do otrzymania przewodzących tkanin zastosowano metodę napawania przy użyciu dyspersji wielościennych nanorurek węglowych w wodnym roztworze środka powierzchniowo czynnego (SDS). Proces nanoszenia powtarzano w celu zwiększenia ilości nanorurek a w konsekwencji zwiększenia gęstości sieci przewodzącej.

Po trzech procesach nanoszenia otrzymano próbki o oporności mniejszej od 1 k Ω /cm². Otrzymane próbki posłużą do dalszych badań ich właściwości i stanowią wstępny materiał do przeprowadzenia optymalizacji procesu otrzymywania.

Projekt realizowany we współpracy z firmą **GERON INC.**, Menlo Park, CA: Badania nad nowymi inhibitorami telomerazy. Z uwagi na zawartą między współpracującymi stronami umowę o poufności, wyniki uzyskane w ramach prowadzonych eksperymentów nie zostaną przedstawione w niniejszym sprawozdaniu (kierownik projektu prof. B. Nawrot).

Projekt realizowany we współpracy z Firmą **ADAMED**: „Optymalizacja detekcji białek szlaku p53 w wybranych liniach komórkowych” Z uwagi na zawartą między współpracującymi stronami umowę o poufności, wyniki uzyskane w ramach prowadzonych eksperymentów nie zostaną przedstawione w niniejszym sprawozdaniu (kierownik projektu dr M. Cieślak).

Podpisano przedłużenie współpracy z firmą **Dow Corning Europe** (kierownik grantu dr hab. M. Cypriak), w ramach której planuje się opracowanie i optymalizację warunków nowych metod syntezy polisiloksanów.

SPRAWOZDANIE
ZE WSPÓŁPRACY Z ZAGRANICĄ

Wymiana osobowa

Wymiana osobowa

W 2012 roku w CBMiM PAN przebywało 14 pracowników naukowych z zagranicy, a 100 pracowników Centrum przebywało za granicą. Pobyty i wyjazdy te realizowane były w ramach:

- wymiany bezdewizowej (finansowanie przez PAN),
- zgłoszeń do programów dotyczących współpracy międzynarodowej na podstawie umów międzyrządowych (finansowanie statutowe),
- programów ramowych Komisji Europejskiej.

Oprócz dłuższych pobytów miały miejsce jednodniowe wizyty naukowców przebywających w Polsce na zaproszenie innych instytutów lub władz centralnych PAN.

Ocena merytoryczna i wnioski

Współpraca naukowa z zagranicą, a szczególnie realizacja wspólnych projektów badawczych odgrywa istotną rolę w realizowaniu programu badawczego CBMiM.

W 2012 r. wspólnie z partnerami z zagranicy opublikowano 28 prac.

SPIS
PUBLIKACJI, REFERATÓW I KOMUNIKATÓW

Spis publikacji wydrukowanych w 2012 r.

(z prawej strony tytułu czasopisma podano wartość IF'2011, w nawiasie punktacja MNiSW z XII 2012)

a. Monografie, syntezy, podręczniki:

1. J. Drabowicz, P. Kielbasiński, A. Zając
Hypervalent derivatives of selenium and tellurium
The chemistry of organic selenium and tellurium compounds, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley 2012, vol. 3, chapter 15, pp.891-948
2. W. H. Midura, P. Kielbasiński, J. Drabowicz
Functional groups containing selenium and tellurium in oxidation states from 3 to 6
The chemistry of organic selenium and tellurium compounds, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley 2012, vol. 3, chapter 16, pp. 949-1025
3. J. Drabowicz, W. H. Midura, D. Krasowska
Selenium and tellurium (1,2,3)-oxygen-containing acids and derivatives
The chemistry of organic selenium and tellurium compounds, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley 2012, vol. 3, chapter 17, pp. 1027-1182
4. P. Bałczewski, J. Skalik
Quinquevalent Phosphorus Acids
Organophosphorus Chemistry, D. W. Allen, J. C. Tebby, D. Loaks (Eds.), RSC Publishing 2012, vol. 41, pp. 251-321
5. S. Penczek, R. Grubbs, Editors of Volume 4, "Ring-opening polymerization and special polymerization processes", in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012
6. S. Penczek, J.B. Pretula
Fundamental Aspects of Chain Polymerization
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 3, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 3-37
7. S. Penczek, R. H. Grubbs
Introduction to Volume 4
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 1-3
8. S. Penczek, K. Kaluzynski
Thermodynamic and Kinetic Polymerizability
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 5-20
9. P. Kubisa
Cationic Ring-Opening Polymerization of Cyclic Ethers
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 141-164
10. P. Kubisa, J.-P. Vairon
Ring-Opening Polymerization of Cyclic Acetals
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 183-211
11. A. Duda
ROP of Cyclic Esters. Mechanisms of Ionic and Coordination Processes
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 213-246
12. G. Lapienis
Ring-Opening Polymerization of Cyclic Phosphorus Monomers
in Polymer Science: A Comprehensive Reference, K. Matyjaszewski and M. Möller (Eds.), vol. 4, Amsterdam: Elsevier BV, 2012, pp. 477-505
13. S. Słomkowski
Ring-opening dispersion polymerization
in: K. Matyjaszewski and M. Möller (eds.) Polymer Science: A Comprehensive Reference, Vol 4, S Penczek,

R.H. Grubbs (volume eds.)pp. 645–660. Amsterdam: Elsevier BV. (2012)

14. R. Szymański
Ring–Chain Equilibria in Ring-Opening Polymerization,
Polymer Science: A Comprehensive Reference, Vol. 4, str. 31–49 (2012)
15. R. Szymański
Equilibrium Copolymerization in Ring-Opening Polymerization
Polymer Science: A Comprehensive Reference, Vol. 4, str. 51–66 (2012)
16. M. Cypryk
Polymerization of Cyclic Siloxanes, Silanes, and Related Monomers
Polymer Science: A Comprehensive Reference, Vol. 4, str. 451–476 (2012)

b. Artykuły przeglądowe:

1. A. Krakowiak, I. Fryc
Rodzina białek triady histydynowej (HIT) – aktywność enzymatyczna a funkcja biologiczna
Postępy Biochemii, **58**(3), 302-313 (2012) (5)
2. P. Bałczewski, A. Bodzioch, J. Skalik
A new tool for synthesis of organic optoelectronic materials
Chemik, **66**, 11-20 (2012) (8)
3. D. Krasowska
2,2'- Dihydroksy-1,1'-binaftyl (BINOL) i jego pochodne. Wybrane syntezy i zastosowanie. Część 1
Wiad. Chem., **66**, 485-528 (2012) (5)
4. A. Zając
Hiperwalentne związki siarki, selenu i telluru. Część 1 – Charakterystyka ogólna
Wiad. Chem., **66**, 529-541 (2012) (5)
5. A. Zając
Hiperwalentne związki siarki, selenu i telluru. Część 2 – Sulfurany 10-S-3 i 10- S-4
Wiad. Chem., **66**, 593-622 (2012) (5)
6. A. Zając
Hiperwalentne związki siarki, selenu i telluru. Część 3 – Sulfuran Martina, sulfurany 10-S-5 i 12-S-6
Wiad. Chem., **66**, 893-907 (2012) (5)
7. A. Zając
Hiperwalentne związki siarki, selenu i telluru. Część 4 – Selenurany i tellurany
Wiad. Chem., **66**, 1119-1144 (2012) (5)
8. M. Vert, Y. Doi, K. H. Hellwich, M. Hess, P. Hodge, P. Kubisa, M. Rinaudo, F. Schue
Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012)
Pure & Appl. Chem., **84**, 377-408 (2012) 2,789
(30)
9. S. Penczek, J.B. Pretula, K. Kaluzynski, G. Lapienis
Polymers with Esters of Phosphoric Acid Units: From Synthesis, Models of Biopolymers to Polymer – Inorganic Hybrids
Israel. J. Chem., **52**, 306-319 (2012) 1,535
(20)
10. A. Rozanski, A. Galeski
Modification of amorphous phase of semicrystalline polymers
Polimery, **57** (6), pp. 11-18, 2012 (10)
11. T. Basińska, S. Słomkowski
Design of polyglycidol-containing microspheres for biomedical applications
Chemical Papers, **66**, 352-368, (2012) 1,096
(20)
12. M. Nowacka
Biomateriały stosowane w inżynierii komórkowej i medycynie regeneracyjnej
Wiadomości Chemiczne, **66** 909-934 (2012) (5)

c. Artykuły naukowe:

1. P. Ma, A. Cierniewska, R. Signarvic, M. Cieślak, H. Kong, A. J. Sinnamon, R. R. Neubig, D. K. Newman, T. J. Stalker, L. F. Brass
A newly identified complex of spinophilin and the tyrosine phosphatase, SHP-1, modulates platelet activation by regulating G protein-dependent signaling
Blood, 119 (8), 1935-1945 (2012) 9,898 (45)
2. K. Żuk, Ł. Pęczek, K. Stec-Michalska, M. Mędrak, B. Nawrot
Family history of gastric cancer correlates with decreased expression of HINT1 tumor suppressor gene in gastric mucosa of dyspeptic patients
Oncology Lett., 1, 219-223 (2012) 0,108 (brak)
3. M. Sobczak, T. Johansson, M. Bulkowski, M. Sochacki, G. Lavén, B. Mikołajczyk, J. Stawiński, B. Nawrot
DNA oligonucleotides with stereodefined phenylphosphonate and phosphonothioate internucleotide bonds: synthesis and physico-chemical properties
Arkivoc, (iv), 63-79 (2012) 1,252 (20)
4. B. Bachowska, J. Kaźmierczak-Barańska, M. Cieślak, B. Nawrot, D. Szczęsna, J. Skalik, P. Bałczewski
*High cytotoxic activity of phosphonium salts and their complementary selectivity towards HeLa and K562 cancer cells: identification of tri-*n*-butyl-*n*-hexadecylphosphonium bromide as a highly potent anti-HeLa phosphonium salt*
ChemOpen, 1, 33-38 (2012)
5. Xianbin Yang, M. Sierant, M. Janicka, L. Pęczek, C. Martinez, T. Hassell, Na Li, Xi Li, T. Wang, B. Nawrot
Gene silencing activity of siRNA molecules containing phosphorodithioate substitutions
ACS Chem. Biol., 7, 1214-1220 (2012) 6,446 (35)
6. Maria del Carmen Michelini, N. Russo, S. Alcaro, L.A. Woźniak
Theoretical and structural studies on mechanism of the Stec Reaction
Tetrahedron, 68, 5554-5563 (2012) 3,025 (30)
7. G. Leszczyńska, J. Pięta, P. Leonczak, A. Tomaszewska, A. Małkiewicz
Site-specific incorporation of 5-methylaminomethyl-2-thiouridine and 2-thiouridine(s) into RNA sequences
Tetrahedron Lett., 53, 1214-1217 (2012) 2,683 (30)
8. M. Sztiller-Sikorska, K. Koprowska, J. Jakubowska, I. Zalesna, M. Stasiak, M. Döchler, M. E. Czyż
Sphere formation and self-renewal capacity of melanoma cells is affected by the microenvironment
Melanoma Res., 22(3), 215-24 (2012) 2,187 (25)
9. M. Döchler
G-quadruplexes: targets and tools in anticancer drug design
J. Drug Target., 20(5), 389-400 (2012) 2,696 (30)
10. A. Tomaszewska, S. Mourgues, P. Guga, B. Nawrot, G. Pratviel
A single nuclease-resistant linkage in DNA as a versatile method for the characterization of DNA lesions: application to the guanine oxidative lesion "G+34" generated by metalloporphyrin/KHSO₅ reagent
Chem. Res. Toxicol., 25, 2505-2512 (2012) 3,779 (40)
11. B. Kuran, M. Krawiecka, J. Kossakowski, Ł. Pindel, G. Młynarczyk, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska
*Synthesis and biological activity of a novel series of 6,7-dimethoxyquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione derivatives*
Acta Pol. Pharm., 69(1), 145-148 (2012) 0,663 (15)
12. R. Dolot, M. Ozga, A. Włodarczyk, A. Krakowiak, B. Nawrot
A new crystal form of human histidine triad nucleotide-binding protein 1 (hHINT1) in complex with adenosine-5'-monophosphate at 1.38Å resolution
Acta Cryst. F, **F68**, 883-888 (2012) 0,506 (15)
13. M. Mikołajczyk, J. Łuczak, L. Sieroń, M. W. Wieczorek
Stereoselective synthesis of enantiomeric tetramethylammonium 2-oxo-thio-1,3,2-oxazaphosphorinanes as key precursors to structurally diverse chiral derivatives
Tetrahedron, **68**, 126-132 (2012) 3,025 (30)

14. A. Bodzioch, B. Marciniak, E. Różycka-Sokolowska, J. K. Jeszka, P. Uznański, S. Kania, J. Kuliński, P. Bałczewski
Synthesis and Optoelectronic Properties of Hexahydroxylated 10-O-R Substituted Anthracenes via a New Modification of the Friedel-Crafts Reaction Using O-Protected ortho-Acetal Diarylmethanols
Chem. - Eur. J., **18**, 4866-4876 (2012) 5,925 (40)
15. M. K. Jamroz, M. H. Davey, Sł. Kaźmierski, W. Danikiewicz, G. Spolnik, J. A. Gliński
New A-type trimeric and tetrameric procyanidins from peanuts skins
Planta Medica, **78**, P1277 (2012) 2,153 (25)
16. L. Madalińska, M. Kwiatkowska, T. Cierpiat, P. Kielbasiński
Investigations of enzyme catalytic promiscuity: the first attempts at a hydrolytic enzyme-promoted conjugate additions of nucleophiles to α,β -unsaturated sulfinyl acceptors
J. Mol. Catal. B: Enzym., **81**, 25-30 (2012) 2,735 (25)
17. E. A. F. Van Waes, J. Drabowicz, A. Cukalovic, C. V. Stevens
Efficient and catalyst-free condensation of acid chlorides and alcohols using continuous flow
Green Chem., **14**, 2776-2779 (2012) 6,320 (40)
18. G. M. Salamończyk
New water-soluble polyanionic dendrimers – phosphoric and 1,3,5-benzenetricarboxylic acid derivatives
Tetrahedron, **68**, 10209-10217 (2012) 3,025 (30)
19. E. Krawczyk, G. Mielniczak, K. Owsianik, J. Łuczak
Asymmetric oxidation of enol phosphates to α -hydroxy ketones using Sharpless reagents and a fructose derived dioxirane
Tetrahedron: Asymmetry, **23**, 1480-1489 (2012) 2,652 (30)
20. A.-M. Caminade, R. Laurent, M. Zabłocka, J.-P Majoral
Organophosphorus chemistry for the synthesis of dendrimers
Molecules, **17**, 13605-13621 (2012) 2,386 (25)
21. S. E. Kazzouli, N. E. Brahmi, S. Mignani, M. Bousmina, M. Zabłocka, J.-P. Majoral
From metallodrugs to metallodendrimers for nanotherapy in oncology: a concise overview
Curr. Med. Chem., **19**, 4565-5010 (2012) 4,859 (40)
22. A. Bodzioch, B. Marciniak, E. Różycka-Sokolowska, J. K. Jeszka, P. Uznański, S. Kania, J. Kuliński, P. Bałczewski
Milder Bradsher Conditions for Blue Light Emitting Anthracenes
SynFacts –Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry, **8**, 619 (2012)
23. M. Mikołajczyk, J. Łuczak, P. Kielbasiński
Kinetic resolution of an insecticidal dithiophosphate by chloroperoxidase catalyzed oxidation of thiophosphoryl group
Practical Methods for Biocatalysis and Biotransformations, Eds. J. Whittall, P. W. Sutton, J. Wiley 2012, chapter 11.4, pp. 310-312
24. M. Basko, M. Bednarek
Synthesis of functionalized polylactide by cationic activated monomer polymerization
Reactive Funct. Polym., **72**: 213-220 (2012) 2,479 (35)
25. S. Penczek, K. Kaluzynski, J. Pretula
Bisphosphonate units in the main polymer chain: The first synthesis
J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem., **50**, 3030-3038 (2012) 3,919 (40)
26. M. Basko
Activated monomer mechanism in the cationic polymerization of L,L-lactide
Pure Appl. Chem., **84**, 2081-2088 (2012) 2,789 (30)
27. D. Neugebauer, K. Bury, T. Biela
Novel Hydroxyl-Functionalized Caprolactone Poly(meth)acrylates Decorated with tert-Butyl Groups
Macromolecules, **45**, 4989-4996 (2012) 5,167 (45)
28. T. Biedroń, M. Brzeziński, T. Biela, P. Kubisa,
Microspheres from Stereocomplexes of Polylactides Containing Ionic Liquid End-groups
J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem., **50**, 4538-4547 (2012) 3,919 (40)

29. M. Brzeziński, M. Bogusławska, M. Ilčíková, J. Mosnáček, T. Biela
Unusual Thermal Properties of Polylactides and Polylactide Stereocomplexes Containing Polylactide-Functionalized Multi-Walled Carbon Nanotubes
Macromolecules, **45**, 8714-8721 (2012) 5,167 (45)
30. M. Bednarek
Zastosowanie kationowej polimeryzacji według mechanizmu aktywowanego monomeru oraz reakcji typu „click” do syntezy funkcjonalizowanego polilaktydu
Polimery, **57**, 501-509 (2012) (10)
31. B. Miksa, M. Sochacki, J. Libiszowski, A. Duda, W. Ciesielski, M. J. Potrzebowski
Application of ionic liquid matrices in spectral analysis of poly (lactide) solid state NMR spectroscopy versus matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry.
Analytical Methods, **4**, 377-383 (2012) 1,547 (20)
32. A. Pawlak
Cavitation during deformation of polymers on the example of polypropylene
J. Appl. Polym. Sci.. **125**, 4177-4187 (2012) 1,289 (25)
33. A. Pawlak, A. Galeski
Cavitation during deformation of plastics
Proceedings of the Eight International Conference on Cavitation (CAV 2012), eds. Claus-Dieter Ohl, Evert Klaseboer, Siew Wan Ohl, Shi Wei Gong and Boo Cheong Khoo, Research Publishing Services, Singapore 2012, ISBN: 978-981-07-2826-7, doi:10.3850/978-981-07-2826-7 _145, s. 816-821
34. Z. Bartczak, P.F.M. Beris, K. Wasilewski, A. Galeski, P.J. Lemstra
Deformation of the Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Melt in the Plane-Strain Compression
Journal of Applied Polymer Science, **125**, 4155-4168 (2012) 1,289 (25)
35. E. Oleinik, O. Salamatina, S. Rudnev, Z. Bartczak, A. Galeski
Plasticity of Semi-crystalline Polyethylenes Viewed through the Prism of Thermodynamics
Journal of Applied Polymer Science, **125**, 4168-4176 (2012) 1,289 (25)
36. J. Cybo, J. Maszybrocka, P. Duda, Z. Bartczak, A. Barylski, S. Kaptacz
Properties of ultra-high molecular weight polyethylene with structure modified by plastic deformation and electron-beam irradiation
Journal of Applied Polymer Science, **125**, 4188-4196 (2012) 1,289 (25)
37. Z. Bartczak
Effect of the Molecular Network on High-Strain Compression of Cross-linked Polyethylene
European Polymer Journal, **48**, 2019-2030 (2012) 2,739 (35)
38. J. Wu, P. Eduard, S. Thiyagarajan, L. Jasinska-Walc, A. Rozanski, C.F. Guerra, B. J. A. Noordover, J. Van Haveren, D.S. Van Es, C.E. Koning
Semi-crystalline Polyesters Based On A Novel Renewable Building Block
Macromolecules, **45**, pp. 5069-5080, 2012 5,167 (45)
39. L. Jasinska-Walc, D. Dudenko, A. Rozanski, S. Thiyagarajan, P. Sowinski, D. van Es, J. Shu, M.R. Hansen, C.E. Koning
Structure and Molecular Dynamics in Renewable Polyamides from Dideoxy-Diamino Isohexide
Macromolecules, **45**, pp. 5653-5666, 2012 5,167 (45)
40. J. Wu, L. Jasinska-Walc, D. Dudenko, A. Rozanski, M.R. Hansen, D. van Es, C.E. Koning
An Investigation of Polyamides Based on Isoidide-2,5-Dimethyleneamine as a Green Rigid Building Block with Enhanced Reactivity
Macromolecules, **45**, pp. 9333–9346, 2012 5,167 (45)
41. U.A. Handge, A. Galeski, S.C. Kim, D.J. Dijkstra, C. Goetz, F. Fischer, G.T. Lim, V. Altstaedt, C. Gabriel, M. Weber, H. Steininger
Melt Processing, Mechanical, and Fatigue Crack Propagation Properties of Reactively Compatibilized Blends of Polyamide 6 and Acrylonitrile–Butadiene–Styrene Copolymer
Journal of Applied Polymer Science, **124**, 740–754 (2012) 1,289 (25)
42. S. Brzezinski, D. Kowalczyk, B. Borak, M. Jasiorski, A. Tracz
Applying the sol-gel method to the deposition of nanocoats on textiles to improve their abrasion resistance
Journal of Applied Polymer Science, **125**, 3058-3067(2012) 1,289 (25)

43. S. Brzezinski, G. Malinowska, D. Kowalczyk, A. Kaleta, B. Borak, M. Jasiorski, K. Dabek, A. Baszczuk, A. Tracz
Antibacterial and Fungicidal Coating of Textile-polymeric Materials Filled with Bioactive Nano- and Submicro-particles
Fibres & Textiles in Eastern Europe, **20**, 70-77 (2012) 0,532
(25)
44. S. Masirek, A. Tracz, S. Talebi, S. Rastogi
A study on the appearance of extended chain fibrils of ultrahigh molecular weight polyethylene at melt/solid interface
Journal of Applied Polymer Science, **125**, 4209-4218 (2012) 1,289
(25)
45. H. Yamochi, T. Haneda, A. Tracz, G. Saito
Humidity dependent properties of a transparent conducting film doped with BEDO-TTF complex
Physica Status Solidi B-Basic Solid State Physics, **249**, 1012-1016 (2012) 1,316
(20)
46. P. Wacinski, M. Gadzinowski, A. Marciniak, W. Dabrowski, J. Szumillo, S. Slomkowski
Poly(L,L-Lactide) PLA microparticles for a direct drug delivery to vascular endothelium.the original microparticles system for a different drugs transportation
Canadian Journal of Cardiology, 27(5) Supplement: 1, Pages: S91-S91 (2011) 3,358
(25)
(Publikacja niewykazana w sprawozdaniu za 2011 rok)
47. A. Kowalewska, W. Fortuniak, J. Chojnowski, A. Pawlak, K. Gadzinowska, M. Zaród
Polymer nano-materials through self-assembly of polymeric POSS systems
Silicon (Springer), **4** 95-107 (2012)
48. T. Ganicz, T. Makowski, W.A. Stańczyk, A. Tracz
Side chain polysiloxanes with phthalocyanine moieties
eXPRESS Polymer Letters, **6**(5), 2012, 373-382 1,769
(25)
49. J. Chojnowski, J. Kurjata, W. Fortuniak, S. Rubinsztajn, B. Trzebicka
Hydride Transfer Ring-Opening Polymerization of a Cyclic Oligomethylhydrosiloxane. Route to a Polymer of Closed Multicyclic Structure
Macromolecules, **45** (6): 2654-2661 (2012) 5,167
(45)
50. K. Różga-Wijas, J. Chojnowski
Synthesis of New Polyfunctional Cage Oligosilsesquioxanes and Cyclic Siloxanes by Thiolen Addition
J. Inorg. Organomet. Polym., **22**: 588–594 (2012) 1,452
(25)
51. A. M. Wrobel, A. Walkiewicz-Pietrzykowska, P. Uznański, B. Głębocki
Hard a-SiC:H films formed by remote hydrogen microwave plasma chemical vapor deposition using a novel single-source precursor
Thin Solid Films, **520**, 7100-7108, (2012) 1,890
(30)
52. T. Pawlak, K. Trzeciak-Karlikowska, J. Czernek, W. Ciesielski, M.J. Potrzebowski
Computed and Experimental Chemical Shift Parameters for Rigid and Flexible YAF Peptides in the Solid State
J. Phys. Chem., B **116**, 1974-1983, (2012) 3,696
(35)
53. A. Jeziorna, T. Pawlak, K. Trzeciak-Karlikowska, P. Paluch, M.J. Potrzebowski
Magic angle spinning NMR study of interaction of N-terminal sequence of dermorphin (Tyr-D-Ala-Phe-Gly) with phospholipids
BBA-BIOMEMBRANES, **1818**, 2579-2587, (2012) 3,990
(35)
54. M. Jaworska, A. Jeziorna, E. Drabik, M.J. Potrzebowski
Solid State NMR Study of Thermal Processes in Nanoassemblies Formed by Dipeptides
J. Phys. Chem., C, **116**, 12330-12338, (2012) 4,805
(35)
55. J. Czernek, T. Pawlak, M.J. Potrzebowski
Benchmarks for the ¹³C NMR chemical shielding tensors in peptides in the solid state
Chem. Phys. Lett., **527**, 31–35,(2012) 2,337
(30)
56. M. Walczak, W. Ciesielski, A. Galeski, M.J. Potrzebowski, G. Regnier, A. Hiltner, E. Baer
Structure and Molecular Dynamics of Multilayered Polycarbonate/Polystyrene Films
J. Appl. Polym. Sci., **125**, 4267–4274, (2012) 1,289
(25)
57. M. Jaworska, T. Pawlak, R. Kruszyński, M. Ćwiklińska, M. Krzemiński
NMR Crystallography Comparative Studies of Chiral (1R ,2S ,3R ,5R) - 3-Amino-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]heptan-2-ol and Its p-Toluenesulfonamide Derivative
Cryst. Growth Des., **12**, 5956 – 5965, (2012) 4,720
(40)

58. K. Trzeciak-Karlikowska
Studies on the structure and dynamics of N-terminal sequences of dermorphin and their analogs by means of Solid State NMR spectroscopy and XRD
Wiad. Chem., **66**, 867- 891,(2012) (5)
59. A. Nyczyk, A. Klimek, M. Wójcik, M. Hasik, P. Pospiech, M. Cypryk
Ceramic precursors prepared from linear polysiloxanes
Pol. J. Appl. Chem., **LV (2)**, 57-63 (2011) (w 2011 nie zgłoszone)
60. A. Nyczyk, C. Paluszkiwicz, M. Hasik, M. Cypryk, P. Pospiech
Cross-linking of linear vinylpolysiloxanes by hydrosilylation - FTIR spectroscopic studies
Vibrational Spectr., **59**, 1–8 (2012) 1,650 (25)
61. K. Strzelec, K. Wąsikowska, M. Cypryk, P. Pospiech
Rhodium(I) complex catalyst immobilized on terpolymers of N-vinylpyrrolidinone and 1-vinylimidazole
J. Appl. Polym. Sci., **124**, 3538–3546 (2012) 1,289 (25)
62. M. Cypryk, G. Krasieński, M. Mikołajczyk
Quantum Chemical Study of Thiosulfonic Acids and Their Anions
Heteroatom Chem., **23**, 329-339 (2012) 1,243 (25)
63. R. Szymański
On the Statistical Nonliving Nature of the Cationic Ring-Opening Copolymerization of Oxetane with Tetrahydropyran
Macromol. Theory Simul., **21**, 78–82 (2012) 1,709 (30)
64. D. Konkolewicz, D. R. D'hooge, S. Sosnowski, R. Szymański, M.-F. Reyniers, G. B. Marin, K. Matyjaszewski
Tuning Polymer Properties through Competitive Processes
ACS Symp. Ser., **1100**, 145-169 (2012)
65. R. Szymański, S. Sosnowski
Kinetic Monte Carlo Studies on the Importance of the Reaction Scheme in Segmental Exchange of Copolymer Chains
Macromol. Theory Simul., **21**, 411-427 (2012) 1,709 (30)
66. R. Szymanski, S. Sosnowski
Modeling of Low Concentrations of Reactive Species in Kinetic Monte Carlo Simulations of Polymerization
Macromol. Theory Simul., **21**, 510-515 (2012) 1,709 (30)
67. G. Krasieński, M. Cypryk, M. Kwiatkowska, M. Mikołajczyk, P. Kielbasiński
Molecular Modeling of the Lipase-Catalyzed Hydrolysis of Acetoxymethyl(i-propoxy)phenylphosphine Oxide and Its P-borane Analogue
J. Mol. Graph. Model., **38**, 290-297 (2012) 2,338 (25)
68. M.Kowalczyk, E.Piorkowska
Mechanisms of Plastic Deformation in Biodegradable Polylactide/Poly(1,4-cis-isoprene) Blends
J.Appl.Polym.Sci., **124** (6), 4579-4589 (2012) 1,289 (25)
69. M.Kowalczyk, M.Pluta, E.Piorkowska, N.Krasnikova
Plasticization od Polylactide with Block Copolymers of Ethylene Glycol and Propylene Glycol
J.Appl.Polym.Sci., **125**, 4292-4301 (2012) 1,289 (25)
70. M. Slouf, A.Sikora, E.Pavlova, H.Vlkova, J.Baldrian, T.Base, E.Piorkowska
Nucleated crystallization of isotactic polypropylene in multilayered sandwich nanocomposites with gold particles
J.Appl.Polym.Sci., **125**, 4338-4346 (2012) 1,289 (25)
71. K. Zapala, E. Piorkowska, A. Hiltner, E. Baer
High-pressure crystallization of isotactic polypropylene droplets
Coll. Polym. Sci., **290**, 1599-1607 (2012) 2,331 (30)
72. M. Pluta, M. Murariu, A.L. Dechief, L. Bonnaud, A. Galeski, P. Dubois
Impact-modified polylactide-calcium sulfate composites: Structure and properties
J.Appl.Polym.Sci., **125**, 4302-4315 (2012) 1,289 (25)

73. E. Piórkowska, M. Pluta, A. Gałęski, J. Morawiec
Modyfikacja polilaktynu poprzez mieszanie z biodegradowalnymi kopolimerami glikolu etylenowego i glikolu propylenowego
 w: Materiały opakowaniowe z kompostowalnych tworzyw polimerowych. Red. M.Kowalczyk, H.Żakowska, Wyd. Centralny Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Opakowań, Warszawa 2012, str.78-90, ISBN 978-83-60281-11-6

c. 1. Artykuły naukowe w czasopismach, które ukazały się dotychczas tylko w wersji elektronicznej:

1. K. Żuk, Ł. Pęczek, K. Stec-Michalska, M. Mędrak, B. Nawrot
SATB1 expression in gastric mucosa in relation to Helicobacter pylori infection and family history of gastric cancer
 Adv. Med Sci., 2012 Nov 27:1-7. doi: 10.2478/v10039-012-0049-z 0,952
(15)
2. K. Owsianik, L. Vendier, J. Błaszczuk, L. Sieroń
Synthesis and structures of non-cyclic and cyclic mono- and bis-phosphonium salts derived from 1,8-bis(diphenylphosphino)naphthalene
 Tetrahedron, DOI 10.1016/j.tet.2012.11.081 3,025
(30)
3. S. Kaczmarczyk, L. Madalińska, P. Kielbasiński
Unexpected racemization of 2-hydroxymethylphenylphosphine oxides
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI: 10.1080/10426507.2012.744018 0,716
(15)
4. R. Biczak, P. Bałczewski, B. Bachowska, B. Pawłowska, J. Kaźmierczak-Barańska, M. Cieślak, B. Nawrot
Phytotoxicity and cytotoxicity of imidazolium ionic liquids containing sulfur atom
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI: 10.1080/10426407.2012.737880 0,716
(15)
5. J. A. Krysiak, A. Rzewnicka, W. H. Midura
Asymmetric synthesis of cyclopropane phosphonates as a route to 2-substituted cyclopropylglycine, antagonist of metabotropic receptors
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI: 10.1080/10426507.2012.738740 0,716
(15)
6. J. Drabowicz, A. Zając
Attempts at functionalization of fullerene C₆₀ moiety with substituents containing sulfur atom
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI: 10.1080/10426507.2012.740537 0,716
(15)
7. A. Fenyk, D. Krasowska, P. Urbaniak, J. Drabowicz
The chemo- and electropolymerization of thiophene derivatives containing at the 3 position a substituent with a stereogenic phosphorus atom
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI: 10.1080/10426507.2012.740107 0,716
(15)
8. M. Mikina
The first observation of γ-sila-Pummerer rearrangement
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI:10.1080/10426507.2012.744310 0,716
(15)
9. E. Różycka-Sokolowska, B. Marciniak, G. Kowalczyk, M. Deska, W. Ciesielski, D. Kulawik, J. Drabowicz, J. Gawroński
Triphenylmethanethiol as a precursor for the simultaneous formation of bis(triphenylmethyl) sulfide, bis(triphenylmethyl) trisulfide and bis(triphenylmethyl) peroxide: crystal structures and Hirshfeld surface analyses
 Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., DOI:10.1080/10426507.2012.737880 0,716
(15)
10. P. Łyżwa, J. Błaszczuk, L. Sieroń, M. Mikołajczyk
Asymmetric synthesis of structurally diverse aminophosphonic acids using enantiopure N-p-toluenesulfinyl cinnamaldimines as reagents
 Eur. J. Org. Chem., DOI: 10.1002/ejoc.201201589 3,329
(30)
11. J. Wu, P. Eduard, L. Jasinska-Walc, A. Rozanski, B. A. J. Noordover, D.S. van Es, C. E. Koning
Fully Isohexide-Based Polyesters: Synthesis, Characterization, and Structure-Properties Relations
 Macromolecules, doi.org/10.1021/ma302209f 5,167
(45)
12. A. Pawlak
Cavitation during tensile deformation of isothermally crystallized polypropylene and high-density polyethylene
 Coll. Polym. Sci., DOI 10.1007/s00396-012-2789-5, on-line 5.9.2012 2,331
(30)

13. A. Koleżyński, W. Jastrzębski, W. Szczypka, A. Kowalewska, M. Nowacka, M. Sitarz
The structure and bonding properties of chosen phenyl ladder-like silsesquioxane clusters 1,634
J. Molec. Struct., <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.12.013> (20)
14. W. Fortuniak, S. Slomkowski, J. Chojnowski, J. Kurjata, A. Tracz, U. Mizerska
Synthesis of a Paraffin Phase Change Material Microencapsulated In a Siloxane Polymer 2,331
Colloid and Polymer Science, 2012 (DOI) 10.1007/s00396-012-2782-z (30)
15. D. Niedzielska, T. Pawlak, T. Czubachowski, L. Pazderski
¹H, ¹³C, and ¹⁵N NMR Studies of Au(II) and Pd(II) Chloride Complexes and Organometallics with 2-Acetylpyridine and 2-Benzoylpyridine. 0,805
Journal of Spectroscopy Vol.2013, Article ID 982832 (open access journal) (-)
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/982832> dostępne online listopad 2012

d. Referaty:

d.1. referaty - konferencje międzynarodowe:

1. S. Gryaznov, R. Pruzan, B. Nawrot, B. Kocoń-Rębowska
How does telomerase recognize its substrates?
Nucleoside & Nucleotides, Round-Table, Montreal, 5-9.08.2012
2. A. Krakowiak, B. Rębowska, E. Radzikowska, W.J. Stec
Promiscuous Activity of Hint Enzyme
9th International Symposium on Biomolecular Chemistry and 8th International Symposium of Chinese Medicinal Chemists (ISCMC-8), Beijing, Chiny, 25-29.08.2012
3. B. Nawrot
Chemically modified oligonucleotide probes in biological applications
15 International Biotechnology Symposium (15 IBS), Deagu, Korea, 15-21.09.2012
4. B. Nawrot, P. Bartos, K. Kraszewska, M. Sochacki, M. Janicka, M. Sobczak, E. Sochacka
Studies on the desulfuration of 2-thiouridines in relation to tRNA damage in oxidative stress conditions.
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), Częstochowa, 25-29-06-2012
5. M. Mikołajczyk
Organic phosphorus and sulfur compounds: A way from simple reactions to total synthesis of bioactive and natural products
International Conference on Heteroatom Chemistry, May 20-25, 2012, Kyoto, Japonia
6. M. Mikołajczyk, P. Łyżwa
Asymmetric synthesis of aminophosphonic acids recent advances
International Symposium „Renewable Raw Materials in Organic Synthesis, October 19, 2012, Warsaw, Poland
7. T. Biela, M. Brzeziński, T. Biedroń, P. Kubisa
Microspheres from Stereocomplexes of Poly(lactides) Containing Ionic Liquid End-groups
IUPAC 8th International Symposium on Novel Materials and Synthesis & 22th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers, 14-19.10.2012, Xi'An, Chiny
8. A. Duda, M. Baško, S. Kazimierski, P. Kubisa
One-pot Synthesis of the Poly(β-butyrolactone)-b-Poly(L,L-Lactide) Copolymer
IUPAC 8th International Symposium on Novel Materials and Synthesis & 22th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers, 14-19.10.2012, Xi'An, Chiny
9. G. Łapienis
Star-shaped polymers with PEO and PLA arms
E-MRS Fall Meeting, 17-21.09.2012, Warszawa, Polska
10. A. Duda, T. Biela, J. Libiszowski, A. Kowalski
ROP of Cyclic Esters: Factors Ensuring Molar Mass Control
E-MRS Fall Meeting, 17-21.09.2012, Warszawa, Polska

11. M. Wojtczak, A. Gałęski, M. Pracella
Properties of Polyhydroxybutyrate and its blends with copolyesters
European Materials Research Society Fall Meeting E-MRS, Warszawa, Polska, 17-21 wrzesień 2012
12. A. Pawlak
Properties of polylactide and its blends with copolyesters
European Materials Research Society Fall Meeting E-MRS, Warszawa, Polska, 17-21 wrzesień 2012
13. Z. Bartczak, A. Gałęski, M. Kowalczyk
Morphology and properties of blends of polylactide with amorphous poly(hydroxy butyrate)
2nd International Scientific and Technical Conference on Diagnostics of Polymer Materials 'Diagnostics 2012', December 8-15, 2012, Male, Italy
14. A. Galeski
Foamable polymer nanocomposites
8th Materials' Days, Rostock, Niemcy, 7- 8 May, 2012
15. A. Galeski, A. Rozanski
Micromechanisms of crystalline polymers
8th Materials' Days, Rostock, Niemcy, 7- 8 May, 2012
16. A. Galeski, M. Pluta, E. Piorkowska, J. Morawiec
Modification of polylactide by blending with biodegradable ethylene glycol/propylene glycol copolymers
5th International Conference on Polymer Behavior, Aveiro, Portugalia, 15-18 October 2012
17. T. Basinska, M. Gosecka, A. Tracz, M.M. Chehimi
Hydrophilic Core-shell Microspheres for Biomedical Applications: Formation of particles synthesized from styrene and α -tert-butoxy- ω -vinylbenzyl-polyglycidol macromonomer via emulsion polymerization
Polymers in Dispersed Media, PDM 2012, 16-19 April 2012, Lyon, Francja, Book of Abstracts, lecture 024, p.58
18. J. Kuriata, J. Chojnowski, S. Rubinsztajn, W. Fortuniak
Synthesis of highly branched organopolisiloxanes substituted with alkoxy groups at silicon atoms in the presence of tris(trifluorophenyl)borane, $B(C_6F_5)_3$
4th Asian Silicon Symposium, Tsukuba, October 2012, Japan
19. S. Slomkowski, E. Przerwa
Weak Binding and Reversible Adsorption of Latex Particles. Consequences for morphology of latex assemblies
Polymers in Dispersed Media, April 16-19, Lyon France.
20. S. Slomkowski, M. Gosecki, M. Gadzinowski, S. Sosnowski, P. Wacinski
Progress in Development of Polyester, Polyether and Polyester-Polyether Nano- and Microparticulate Carriers of Bioactive Compounds
Advanced Functional Polymers for Medicine 2013, 4-6 July, 2012, Vico Equense, Italy
21. S. Slomkowski, P. Wozniak
Polyester scaffolds with nano- and microparticulate fillers with interfacial properties adaptable to environment
European Society for Artificial Organs Congress, 26-29 September, 2012, Rostock, Germany
22. R. Szymanski, S. Sosnowski
Kinetic Monte Carlo studies of segmental exchange in copolymerization systems
5th International Symposium on Polymer Chemistry PC 2012, Changchun, Chiny, PC 2012 Materials: Abstract S5-OL-01 (2-6.VI.2012)
23. M. Cypryk, P. Pospiech
Polysiloxanes as Supports for Transition Metal Catalysts
8th International Conference on Novel Materials and Synthesis (NMS-VIII), Xi'An, Chiny, Book of Abstracts, IL 086 (14-20.X.2012)

24. J. Wójtowicz, J. Leszczyńska, T. Ciach, S. Sosnowski, S. Słomkowski, M. Lewandowska-Szumiel
Degradation of polyester scaffolds as stimulating factor for bone tissue regeneration
9th World Biomaterials Congress, Chengdu, Chiny, (1-5.VI.2012)
25. M. Pluta, E. Piorkowska
Struktura i właściwości polilaktydu modyfikowanego poliglikolami o różnej strukturze blokowej
XII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Techniczna, Polimery i Kompozyty Konstrukcyjne,
Gliwice-Praga, Czechy, 7-11 maja, 2012.

d.2. referaty - konferencje krajowe:

1. A. Chworoś
Is the RNA nanotechnology part of structural biology?
Konferencja *New Frontiers in Structural Biology*, Poznań, 19-20.01.2012
2. B. Nawrot
Siedem najważniejszych związków chemicznych
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 6.12.2012
3. P. Balczewski, A. Bodzioch, J. Skalik, M. Koprowski, B. Marciniak, E. Różycka-Sokołowska, J. K. Jeszka, P. Uznański, S. Kania, J. Kuliński,
Nowa metodologia syntezy organicznych materiałów optoelektronicznych
55. Zjazd PTChem i SITPChem - Białystok 16-20.09.2012, Książka abstraktów: S06W07
4. P. Kiełbasiński
Stereoselektywne biotransformacje w syntezie chiralnych związków organicznych
VI Seminarium „Postępy w syntezie związków nieracemicznych”, Polanica Zdrój, 16-19 października 2012, referat plenarny, Książka abstraktów, W-3
5. S. Penczek, P. Kubisa
Nowe katalizatory w polimeryzacji cyklicznych estrów: Polimery biodegradowalne
55 Zjazd PTChem, 16-20.09.2012, Białystok
6. A. Duda, M. Florczak, M. Socka
Kontrolowana polimeryzacja cyklicznych estrów alifatycznych
55. Zjazd PTChem i SiTPChem, Białystok 16-20.09.2012
7. S. Penczek
Polimery z odnawialnych surowców. Polimery biodegradowalne.
Konferencja Naukowa: „Zmiany struktury i właściwości polimerów biodegradowalnych w procesie przetwórstwa”, Politechnika Łódzka, 19.11.2012
8. A. Duda
Technologia otrzymywania biodegradowalnych poliestrów z wykorzystaniem surowców odnawialnych
V Międzynarodowe Targi i Konferencja Przemysłu Chemicznego EXPOCHEM 2012, Katowice 29.02- 01.03.2012
9. A. Gałęski
Nanokompozyty polimerowe zdolne do spieniania
Konferencja: Nanokompozyty Polimerowe, Pułtusk, 19-20 kwietnia 2012
10. A. Gałęski
Struktura fizyczna polimerów, mieszanin polimerów, kompozytów i nanokompozytów polimerowych
Otwarcie Laboratorium Mikroskopowego w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, Gliwice, 18 stycznia 2012
11. A. Tracz, S. Brzeziński, D. Kowalczyk, G. Malinowska
Zastosowanie metody AFM do badania funkcjonalnych materiałów włókienniczych
Warsztaty Naukowe Nowe trendy w toksykologii – nanocząstki i nanomateriały, Łódź, 28-30.05.2012

- 12 T. Basinska, M. Gosecka, A. Tracz, M.M. Chehimi, P. Decorse, S. Slomkowski
Synteza i właściwości mikrosfer o budowie rdzeń-powłoka zawierających polyglicydol
55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, 16-20 września 2012, Materiały Zjazdowe, S10W05, p.386
- 13 T. Ganicz, J. Kurjata, A. Szelaąg, W.A. Stańczyk
Depolimeryzacja kauczuków silikonowych
Zjazd PTChem, Białystok, 2012
- 14 E. Piorkowska
Krystalizacja nanokompozytów polipropylenu z montmorylonitem pod wpływem odkształceń ścinających
Konferencja Nanokompozyty Polimerowe, Pułtusk, Polska, 19-20 kwietnia, 2012
- 15 E. Piorkowska, J. Bojda, M. Cichorek
Krystalizacja polilaktydów pod wpływem odkształcenia ścinającego i jednoosiowego rozciągania
Konferencja: Zmiany struktury i właściwości polimerów biodegradowalnych w procesie przetwórstwa i biorozkładu, Łódź, 19 listopada 2012

d.3. Wykłady i referaty wygłoszone za granicą – na zaproszenie instytucji naukowych – nie będące referatami czy wykładami w trakcie konferencji ani działalnością dydaktyczną

1. B. Nawrot
Desulfuration of 2-thiouridines in relations to tRNA damage in oxidative stress conditions
Konan University, FIBER Institute, Kobe, Japan, 26.09.2012
2. A. Chworoś
DNA/RNA Nanostructures and their applications
University of New York at Albany, NY, 20.02.2012
3. J. Drabowicz
Selected Synthetic and Structural Aspects in the Chemistry of Compounds Containing a Stereogenic Sulfur Atom
University of Perugia, Włochy
4. J. Drabowicz
Selected Compounds Containing a Stereogenic Sulfur Atom: Synthetic and Structural Aspects
Wakayama University, Japonia
5. J. Drabowicz
Selected Synthetic and Structural Aspects in the Chemistry of Compounds Containing a Stereogenic Sulfur or Phosphorus Atom
Tsukuba University, Japonia
6. J. Drabowicz
Selected Synthetic and Structural Aspects in the Chemistry of Compounds Containing a Stereogenic Sulfur or Phosphorus Atom
Hiroshima University, Japonia
7. G. Łapienis
Synthesis and characterization of star-shaped polymers containing hyperbranched core built from diepoxides
Instytut Fizyki Chemicznej Rosyjskiej Akademii Nauk, Moskwa, Rosja
8. L. Figiel
Computational modelling of processing and properties of polymer nanocomposites
Department of Materials Testing, Materials Science and Strength of Materials, University of Stuttgart, Niemcy 17 Grudzien, 2012

9. J. Kurjata
Dehydrocarbon polycondensation of tetraalkoxysilanes with hydrosilanes catalysed by tris(pentafluorophenyl)borane [B(C₆F₅)₃]. Synthesis of highly branched organopolysiloxanes substituted with alkoxy groups at silicon atom
Tokio, Japonia
10. S. Slomkowski
Chemical composition of nano- and microparticle interfacial layer and its influence on morphology of particle assemblies
Centre for Biomaterial Development, Institute of Polymer Research, Helmholtz-Zentrum Geesthacht GmbH, Teltow, Germany

d4. Wykłady na zaproszenie instytucji krajowych

1. W.J. Stec
Synteza i stereochemia P-chiralnych analogów biofosforanów
Spotkanie Panelowe *Chemia Bioorganiczna*, Miłówka, 17.05.2012
2. P. Kielbasiński
DDT – zbawienie czy katastrofa Uniwersytet Łódzki, 19 kwietnia 2012
3. P. Kielbasiński
Biokataliza w chemii organicznej Uniwersytet Łódzki, 4 października 2012
4. M. Mikołajczyk
Asymmetric Synthesis of Aminophosphonic Acids Mediated by Chiral Sulfinimines
Łódź, Politechnika Łódzka, Instytut Chemii Organicznej, 21 czerwca 2012
5. S. Penczek
Makrocząsteczki - materiały
Referat na otwarcie 60-lecia Instytutu Biopolimerów i Włókien Chemicznych, październik 2012
6. A. Duda
Tworzywa (bio)degradowalne i założenia projektu „BIOPOL”
ZCh Organika Sarzyna, Nowa Sarzyna, 20.04.2012
7. T. Basińska, M. Gosecka
Nano- i mikrosfery polimerowe: synteza, właściwości i zastosowania do celów biomedycznych
Letnia Szkoła Nanotechnologii, 25-29 września 2012, Jurata
8. M.J. Potrzebowski
Spektroskopia NMR w ciele stałym
Politechnika Łódzka, Łódź, marzec, 2012
9. M.J. Potrzebowski
Różne oblicza spektroskopii NMR
Uniwersytet Łódzki, Łódź, luty, 2012

Inne – XI Festiwal Nauki, Techniki i Sztuki w Łodzi

1. B. Nawrot
Siedem najważniejszych związków chemicznych
XII Festiwal Nauki, Uniwersytet Łódzki, 19.04.2012
2. M. Zaród
Wagary w laboratorium – po co i jak zostać naukowcem?
XII Festiwal Nauki, Łódź
3. D. Mickiewicz
Czy człowiek może świecić? Luminescencja i luminofory wokół nas
XII Festiwal Nauki, Łódź

e. Komunikaty:

e.1. komunikaty - konferencje międzynarodowe:

1. Xianbin Yang, B. Nawrot, M. Sierant
siRNA analogs containing phosphorodithioate substitutions
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), Częstochowa, 25-29-06-2012
2. A. Krakowiak, B. Kocoń-Rębowska, R. Pęcherzewska, W. J. Stec
Desulfuration activity of HINT-1 protein-possibility of action in vivo
1st HIT Protein Symposium, Bern/Freiburg, Switzerland, 14-16.06.2012
3. B. Nawrot, Ł. Pęczek, K. Żuk
Expression of FHIT in human tissue in relation to the selected parameters of oncogenesis
1st HIT Protein Symposium, Bern/Freiburg, Switzerland, 14-16.06.2012
4. R. Dolot
Structural studies on HINT proteins complexes with nucleoside/nucleotide ligands
1st HIT Protein Symposium, Bern/Freiburg, Switzerland, 14-16.06.2012
5. A. Włodarczyk
Overexpression and purification of Human Hint2 and Hint3
1st HIT Protein Symposium, Bern/Freiburg, Switzerland, 14-16.06.2012
6. R. Dolot
HINT2 – a novel member of human histidine trial nucleotide binding proteins – preliminary studies on overexpression and crystallization
Konferencja *New Frontiers in Structural Biology*, Poznań, 19-20.01.2012
7. W. H. Midura
Synthesis of conformationally constrained aminophosphonic acids based on asymmetric cyclopropanation
19th Conference on Phosphorus Chemistry, Rotterdam, The Netherlands, July 8–12, 2012, Abstract Book O-59
8. E. Krawczyk, G. Mielniczak, K. Owsianik
Enol phosphates in stereoselective synthesis of optically active α -hydroxy ketones and unsaturated lactones
19th Conference on Phosphorus Chemistry, Rotterdam, The Netherlands, July 8–12, 2012
9. J. Drabowicz, A. Łopusinski, D. Krasowska, M. Mikołajczyk, M. Szyrej, W. Wieczorek, A.G. Petrovic, Prasad L. Polavarapu
t-Butylphenylphosphoramidate: Optical Resolution of Racemate, Some Reactions and Crystallographic and Chiroptical Spectroscopic Determination of the Absolute Configuration and Conformations
The 10th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-10) Kyoto, Japan, May 20-25 2012; Abstracts Book PA-12
10. M. Mikina
The first Observation of γ -sila-Pummerer rearrangement
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Częstochowa, Poland, June 24-29, 2012; Abstract Book OC-C-02
11. M. Mikołajczyk
Greening the organic phosphorus chemistry: Biocatalytic syntheses of biologically active P-Compounds
Int. Conference, Catalysis in Organic Synthesis, Moscow, Russia 15-20 Sept. 2012
12. M. Bednarek, M. Baško, P. Kubisa
Functionalized polylactides by cationic polymerization
International Conference on Polymer Synthesis, 2-8.07.2012 Warwick, Wielka Brytania.

13. M. Marzantowicz, J.R. Dygas, F. Krok, E. Zygadło-Monikowska, Z. Florjańczyk, G. Łapienis
From polymer to polyelectrolyte: studies of star-branched poly(ethylene oxide) with lithium functional groups
13th International Symposium on Polymer Electrolytes, 26-31.08.2012, Selfoss, Islandia
14. K. Jurczuk, E. Piórkowska, A. Gałęski
Extrusion foaming of polypropylene/polytetrafluoroethylene blends and role of PTFE nanofibers in strain hardening
11th European Symposium on Polymer Blends (San Sebastian, Hiszpania, 25-28 marzec 2012)
15. M. Wojtczak, A. Gałęski, S. Dutkiewicz, E. Piórkowska
Crystallization of random aromatic-aliphatic copolyesters
5th International Conference on Polymer Behavior (Aveiro, Portugalia, 15-18 październik 2012)
16. M. Wojtczak, Ł. Pietrzak, S. Dutkiewicz, E. Piórkowska, A. Galeski
Crystallization of random Aromatic-Aliphatic Copolyesters
11th European Symposium on Polymer Blends, San Sebastian, Spain, March 25-28, 2012
17. M. Wojtczak, A. Galeski, S. Dutkiewicz, E. Piorkowska
Crystallization characteristics of random aromatic-aliphatic copolyesters.
European Workshop on Polymer Crystallization under conditions relevant to processing, Genova, Włochy, June. 21-22, 2012
18. A. Pawlak, A. Galeski
Cavitation During Deformation of Plastics
8th International Symposium on Cavitation CAV 2012,(Singapur, 13-16.8.2012)
19. Z.Bartczak, M.Kowalczuk
Blends of polylactide and amorphous poly(hydroxy butyrate) – morphology and properties
POLYCHAR 20, World forum on Advanced Materials, Dubrovnik, Croatia, March 2012
20. Z. Bartczak, M. Pluta, E. Piórkowska, A. Gałęski, M. Kowalczuk
Modification of polylactide by blending with other polymers
5th International Conference 'The Future of Bioplastic Packaging', October 16-17, 2012, Warsaw, Poland
21. D. Weidt, L. Figiel, M. Buggy
Prediction of Energy Absorption Characteristics of Carbon Nanotube-Epoxy Nanocomposites
1st Int. Conference on Nanostructural Nanocomposites, University of Cranfield, UK. Lipiec, 2012
22. T. Basinska, M. Gosecka, A. Tracz, M. M. Chehimi
Hydrophilic Core-shell Microspheres for Biomedical Applications: Formation of particles synthesized from styrene and α -tert-butoxy- ω -vinylbenzyl-polyglycidol macromonomer via emulsion polymerization
Polymers in Dispersed Media, PDM 2012, 16-19 April 2012, Lyon, France, Book of Abstracts, lecture 024, p.58
23. T. Basinska, M. Gosecka, M.M. Chehimi, S. Slomkowski
Polymer Microspheres with Hydrophilic Shell: Synthesis, Properties and Applications
Book of Abstracts, p.18
4th US-Poland Workshop on Interfacial Phenomena at the Nanoscale: Fluids and Soft Matter, June 20-24, 2012, Poznań, Polska
24. T. Ganicz, J. Kurjata, W.A. Stańczyk, T. Makowski, A. Tracz
Side chain polysiloxanes with conjugated aromatic moieties - potential materials for field transistor sensors
4th Asian Silicon Symposium, Tsukuba, Japonia, 2012
25. S. Slomkowski, P. Wozniak
Polymerization in solution versus grafting from and grafting onto. Examples of systems with poly(L lactide), poly(ethylene oxide) and polyglycidol blocks
European Materials Research Society Fall Meeting, 17-21 September, 2012, Warsaw

26. A. Zubrowska, E. Piorkowska
The effect of molecular architecture of poly(ethylene glycol) on plasticization of polylactide
11th European Symposium on Polymer Blends, San-Sebastian-Donostia, Spain, 25-28 March, 2012
27. M. Wojtczak, M. Kowalczyk, S. Dutkiewicz, E. Piorkowska, A. Galeski
Crystallization of random aromatic-aliphatic copolyesters and their blends with polylactide
11th European Symposium on Polymer Blends, San-Sebastian-Donostia, Spain, 25-28 March, 2012
28. K. Jurczuk, E. Piorkowska, A. Galeski
Extrusion of polypropylene /polytetrafluoroethylene blends and role of PTFE nanofibers in strain hardening
11th European Symposium on Polymer Blends, San-Sebastian-Donostia, Spain, 25-28 March, 2012
29. M. Wojtczak, A. Galeski, S. Dutkiewicz, E. Piorkowska
Crystallization characteristics of biodegradable random aromatic-aliphatic copolyester
Workshop on Polymer Crystallization under Conditions Relevant to Processing. 2nd Edition, Genova, Italy, 21-22 June, 2012
30. M. Kowalczyk, E. Piorkowska, S. Dutkiewicz
Toughening of polylactide with biodegradable aliphatic-aromatic copolyester
5th International Conference on Polymer Behavior, Aveiro, Portugal, October 15-18, 2012
31. M. Wojtczak, A. Galeski, S. Dutkiewicz, E. Piorkowska
Crystallization of random aromatic-aliphatic copolyester.
5th International Conference on Polymer Behavior, Aveiro, Portugal, October 15-18, 2012
32. M. Pluta, E. Piorkowska, M. Kowalczyk, A. Galeski
Plasticization of polylactide
5th International conference The Future of Plastic Packaging. Warsaw, Poland, October 16-17, 2012
33. E. Piorkowska, S.A.E. Boyer, P. Sowinski, K. Zapala, J.-M. Haudin
A model experiment for nucleation of the high-pressure gamma form in isotactic polypropylene
28th International Conference of Polymer Processing Society PPS-28, Pattaya, Thailand, December 11-15, 2012

e.2. komunikaty - konferencje krajowe:

1. P. Gwoździńska
Skoniugowane oligoelektrolity służące do wizualizacji membranowych struktur ludzkich komórek
55 Zjazd PTChem, Białystok, 16-20.09.2012
2. W.H. Midura
Stereoselektywne tworzenie cyklopropylofosfonianów z wykorzystaniem (S)- ylidu (p-toliliosulfinylo)metylideno dimetylosulfoniowego. Niezwykła migracja grupy fosforylowej
VI Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych" Polanica 2012, 16-19 października 2012
3. E. Krawczyk, G. Mielniczak, K. Owsianik, M. Koprowski, J. Łuczak
Synteza enancjomerycznych α -hydroksyketonów przy wykorzystaniu fosforanów 1-alkenylowych
VI Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych" Polanica 2012, 16-19 października 2012
4. P. Bałczewski, J. Skalik
Synteza i funkcjonalizacja nowych liniowo skondensowanych policyklicznych węglowodorów (hetero)aromatycznych
Zjazd PTChem i SITPChem - Białystok 16-20.09.2012, Książka abstraktów: S06K08
5. D. Szczęśna, P. Bałczewski, B. Nawrot, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska
Synteza nowych połączeń indanonowych o działaniu biologicznym
55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok 16-20.09.2012, Białystok, Książka abstraktów S06K10

6. G. Mielniczak, B. Bujnicki, D. Krasowska, J. Drabowicz
Badania nad syntezą nowych pochodnych 1,1'-bi-2-naftolu funkcjonalizowanych w pozycjach 6,6' podstawnikami heteroatomowymi
VI Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych" Polanica 2012, 16-19 października 2012, Książka Abstraktów K-36
7. B. Bujnicki, J. Drabowicz, D. Krasowska, G. Mielniczak,
Funkcjonalizowanie 2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftylu (Binol-u) w pozycjach 2,2' oraz 3,3', VI Seminarium „Postępy w syntezie związków nieracemicznych
VI Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych" Polanica 2012, 16-19 października 2012, Książka Abstraktów K-14
8. G. Krasinski, M. Cypryk, M. Kwiatkowska, P. Kielbasiński
Stereoselektywność enzymu CAL-B względem związków fosforoorganicznych
55. Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok 16-20 września 2012, Abstrakt S07K06
9. M. Cypryk, P. Pospiech
Polisiloksany jako nośniki katalizatorów
55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok 2012, Materiały Zjazdowe Abstr. S10K02, str. 388

f. Postery:

f.1. konferencje międzynarodowe

1. M. Sierant, D. Piotrkowska, B. Nawrot
RNAi mediated cdk4 and cdk6 genes silencing as a potential approach for neuroprotection
RNAi 2012 "Gene regulation by small RNAs", Oxford, UK, 27-28.03.2012
2. J. Pawlak, M. Sierant, E. Sochacka, L. Chruściński, E. Łodyga-Chruścińska
Complexes of copper (II) and platinum (II) with deoxyuridine modified by amino acid side chains and their nucleolitic properties
Konferencja Bioconnect 2012, Poznań, 15-16.05.2012
3. M. Richert, T. Muzioł, P. Kaczmarek, M. Kubiak, M. Cieślak, J. Kaźmierczak, K. Królewska, E. Budzisz
Synthesis structure and physicochemical properties of Ru(III/II) and Au(III/I) phosphine complexes with pyrazole-based ligands
Konferencja ISMEC, Lizbona, Portugalia, 18-22.06.2012
4. A. Tomaszewska, M. Sobczak, M. Sierant, M. Janicka, A. Maciaszek, B. Rębowska, B. Mikołajczyk, P. Guga
[Near-Rp-PS]-DNA fractions selected from stereo random mixtures of PS-DNA with immobilized RNA templates are able to inhibit protein biosynthesis in cell cultures
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Częstochowa, 24-29.06.2012
5. A. Kwiatkowska, M. Sobczak, B. Mikołajczyk, A. Piskała, A. Olejniczak, Z. J. Leśnikowski, B. Nawrot
Synthesis of Anti-BACE1 siRNAs modified with boron cluster and their physicochemical and biological characterization
Nucleoside & Nucleotides, Round-Table, Montreal, 5-9.08.2012
6. A. Krakowiak, B. Kocoń-Rębowska
FINT and HINT1 enzymes can form complexes with nucleoside 5'-O-phosphorotioates in vitro
Congress FEBS "From single molecules to systems biology", Sevilla, Hiszpania, 4-9.09.2012
7. D. Szcześnie, P. Bałczewski, B. Nawrot, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska
New derivatives of indanones: Synthesis, transformations and biological activity
XV International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds Łódź, 16.11.2012

8. A. Tomaszewska, S. Mourgues, P. Guga, B. Nawrot, G. Pratiel
A Single Nuclease-Resistant Linkage in DNA as A Versatile Tool for the Characterization of DNA Lesions
XV Międzynarodowe Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych”, Łódź, 16.11.2012
9. A. Krakowiak, M. Sobczak, W.J. Stec
FHIT and HINT1 proteins - catalytically promiscuous enzymes
Congress FEBS “From single molecules to systems biology”, Sevilla, Hiszpania, 4-9.09.2012
10. J. A. Krysiak, A. Rzewnicka, W. H. Midura
Asymmetric synthesis of a novel phosphonyl analog of 2-substituted cyclopropylglycine, potent and selective antagonist of metabotropic receptors
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, ISOCS-25, Częstochowa, June 24-29, 2012, Abstract PC-26
11. S. Kaczmarczyk, M. Rachwalski, S. Leśniak, P. Kielbasiński
Tridentate sulfinyl ligands/organocatalysts and their application in asymmetric synthesis
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, ISOCS-25, Częstochowa, June 24-29, 2012, Abstract PC-20
12. L. Madalińska, M. Kwiatkowska, T. Cierpień, P. Kielbasiński
Enzyme catalytic promiscuity: the first attempts at a hydrolytic enzyme-promoted conjugate addition of nucleophiles to α,β -unsaturated sulfinyl acceptors
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, ISOCS-25, Częstochowa, June 24-29, 2012, Abstract PC-21
13. P. Kielbasiński, S. Kaczmarczyk, L. Madalińska
Unexpected racemization of 2-hydroxymethylphenylphosphine oxides
19th International Conference on Phosphorus, ICPC 2012, Rotterdam, The Netherlands, July 8-12, 2012, Abstract P-59
14. P. Łyżwa, M. Mikołajczyk, P. Kielbasiński
Chemoenzymatic synthesis of phosphoeriamine
19th International Conference on Phosphorus, ICPC 2012, Rotterdam, The Netherlands, July 8-12, 2012, Abstract P-71
15. M. Rachwalski, S. Kaczmarczyk, T. Leenders, P. Kielbasiński, S. Leśniak, F.P.J.T. Rutjes
New Tridentate Sulfinyl Catalysts for Asymmetric Mannich Reactions
XV International Symposium: “Advances in the Synthesis of Heteroorganic Compounds, Łódź, November 16, 2012, Abstract P-81
16. W. H. Midura, A. Sobczak, A. Rzewnicka, J. Krysiak
Unusual behaviour of carbanions derived from cyclopropyl phosphonates
XV International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 16, November, 2012, Łódź, Poland, Książka abstraktów P-84
17. J. A. Krysiak, A. Rzewnicka, W. H. Midura
Asymmetric synthesis of cyclopropane phosphonates as a route to 2-substituted cyclopropylglycines, analogues of antagonist of metabotropic receptors
XV International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 16, November, 2012, Łódź, Poland, Książka abstraktów: P-85
18. J. Skalik, P. Bałczewski
Synteza i funkcjonalizacja nowych liniowo skondensowanych policyklicznych węglodorów (heter)aromatycznych
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), 24-29 June 2012, Poland, Książka abstraktów: PC-55
19. D. Szczęsna, P. Bałczewski
Synteza nowych połączeń indanonowych o potencjalnym działaniu biologicznym
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), 24-29 June 2012, Poland, Książka abstraktów: PC-58

20. D. Szczęсна, P. Bałczewski, B. Nawrot, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska
New derivatives of indanones: Synthesis, transformations and biological activity
XV International Symposium Advances In The Chemistry Of Heteroorganic Compound, 16 listopada, Łódź; Książka abstraktów: P-80
21. R. Biczak, P. Bałczewski, B. Bachowska, B. Pawłowska
Phytotoxicity and cytotoxicity of imidazolium ionic liquids containing sulfur atom
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), 24-29 June 2012, Poland. Książka abstraktów: PC-04
22. J. Skalik, P. Bałczewski, P. Uznański, D. Guziejewski, W. Ciesielski, S. Kania, J. Kuliński
New substituted fused (hetero)aromatic hydrocarbons. Synthesis and properties
XIIth International Krutyń Summer School 2012, Krutyń Masurian Lake District, Poland, 2012 Solving the World's Energy Demands with Molecules and Nanostructures in Sunlight
23. J. Skalik, P. Bałczewski, P. Uznański, D. Guziejewski, W. Ciesielski, S. Kania, J. Kuliński
Synthesis and properties of New substituted Fused (hetero)aromatic hydrocarbons,
XV International Symposium Advances In The Chemistry Of Heteroorganic Compound, 16 listopada, Łódź. Książka abstraktów: P-79
24. K. Owsianik, G. Mielniczak, E. Krawczyk, J. Łuczak
Enolofosforany jako substraty w stereoselektywnej syntezie α -hydroksyketonów i zawadzonych bisoksazolin
XV International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, 16 November, 2012r. Książka abstraktów: P-78
25. B. Bujnicki, D. Krasowska, G. Mielniczak, J. Drabowicz
2,2'-Dihydroxy-1,1'-Binaphthyl (BINOL) and its Derivatives Functionalized with an Achiral and/or Stereogenic Heteroatom as Chiral Auxiliaries
The 10th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-10) Kyoto, Japan, May 20th - 25th 2012; Abstracts Book PA-12
26. J. Drabowicz, D. Krasowska, A. Zając
Attempts to functionalize fullerene C₆₀ with chiral substituents containing an achiral or stereogenic sulfur atom
6th International Symposium on Molecular Electronics, December 3 –7, 2012, Symposium Materials, p.172, PC-66
27. J. Drabowicz, A. Zając
Attempts to functionalize fullerene C₆₀ with chiral substituents containing an achiral or stereogenic sulfur atom
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Częstochowa, Poland, June 24 – 29, 2012, Symposium Materials, p.172, PC-66
28. J. Drabowicz, A. Zając, D. Krasowska, M. Klos
Attempts to synthesize optically active hypervalent siliconates derived from the bidentate hexafluorocumyl ligand as potential chiral ionic liquids and/or organocatalysts
The 4th Asian Silicon Symposium, October 21-24, 2012, Tsukuba, Ibaraki, Japan Program and Abstracts, PO-009, p.104
29. J. Drabowicz, D. Krasowska, A. Zając
Fullerene C₆₀ and mono- and oligo(poly)thiophenes containing a stereogenic heteroatom: Attempted syntheses and structural determinations
6th International Symposium on Molecular Electronics, December 3-7, 2012, Grenoble(France), Symposium Materials, Chapter 3, Posters, T5-PC23, pp 163-164
30. J. Grebowski, A. Krokosz, M. Wolszczak, B. Pasternak, A. Zając, M. Puchała
Simple synthesis of highly hydroxylated water-soluble fullerenol and estimation of its radioprotective properties towards human erythrocytes exposed to high-energy electrons
47th Congress of the Polish Biochemical Society: Polish-German Biochemical Societies Joint Meeting, Poznań, Poland, September 11th-14th 2012, Abstracts: p. 198, P8.8

31. A. Sykuła-Zajęc, M. Symonowicz, E. Łodyga-Chruścińska, A. Zajęc, E. Garribba, M. Rowińska-Zyrek
Flavonoid Schiff bases as copper (II) ion chelators
8th International Copper Meeting – Copper in Biology, Alghero, Sardinia, Italy, September 30 – October 5, 2012, Materials: p. 75, P47
32. P. Urbaniak, A. Fenyk, D. Krasowska, J. Drabowicz
The Investigation on preparation and properties of self-assembled monolayers of some thiophene derivatives on polycrystalline gold.
XV International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, November 16, 2012, Łódź, Poland, Abstract Book, P-68
33. P. Pokora, D. Krasowska, Z. H. Kudzin, J. Drabowicz
Tetrabutylammonium Bromide as a Diastereoselectivity Mediator in the Addition of Dimethyl Phosphite to N-Alkylidene Tert-Butanesulfinamides
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), Częstochowa, Poland, June 24-29, 2012, Abstract book, PC-47 p. 153
34. A. Fenyk, P. Urbaniak, D. Krasowska, J. Drabowicz
The Chemo- and Electropolymerization of Thiophene Derivatives Containing at the 3 Position a Substituent with a Stereogenic Phosphorus Atom
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-25), Częstochowa, Poland, 24-29 June, 2012, Abstract book, PC-24 p. 130
35. M.H. Kudzin, Z.H. Kudzin, P. Urbaniak, J. Drabowicz
Kwasy 1-(fenylotiokarbamoilo)aminoalkilofosfonowe. Badania nas syntezę i charakteryzacją
XV International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 16, November, 2012, Łódź, Poland, P-62
36. M. Mikina
A New Route to the Synthesis of Cyclopentenones via γ -sila-Pummerer rearrangement
XV International Symposium of „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź November 16, 2012
37. M.H. Kudzin, Z.H. Kudzin, P. Urbaniak, J. Drabowicz, W. Perlikowska
 ω -Aminoalkylphosphonic acids. Investigations of selected physical and chemical properties
XV International Symposium of „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź November 16, 2012
38. M. Brzeziński, T. Biela
Modified poly lactides able to self-assembling. Synthesis and properties
Supramolecular Chemistry Conference 2012, 20-23.02.2012, Lanzarote, Hiszpania.
39. A. Michalski, A. Duda
Molar Mass Control of L,L-Lactide Polymerization, Catalyzed by DBU and TBD.
P2M Summer School, 24-28.09.2012, San Feliu de Guixols, Hiszpania
40. A. Michalski, M. Florczak, A. Duda
DBU and TBD catalyzed L,L- Lactide Polymerization: Possibilities of the Resulting Polyester Molar Mass Control
EMRS 2012 Fall Meeting, 17-21.09.2012, Warszawa, Polska
41. M. Brzeziński, T. Biedroń, B. Wiktorska, T. Biela, P. Kubisa
The effect of the end group structure on poly lactide stereocomplexation
EMRS Fall Meeting, 17-21.09.2012, Warszawa, Polska
42. M. Brzeziński, T. Biedroń, M. Socka, T. Biela, P. Kubisa
Unexpected thermal properties and morphology of poly lactide stereocomplexes based on the linear and star shaped poly lactide enantiomers with various end groups
2012 MRS Fall Meeting, 25-30.11.2012, Boston, USA
43. P. Lewiński, A. Kowalski, J. Libiszowski, A. Duda, S. Penczek
Application of metal-free compounds, that bear catalyst and initiator functions, for PLA synthesis,
EMRS 2012 Fall Meeting, 17-21.09.2012, Warszawa, Polska

44. M. Baško, M. Bednarek, P. Kubisa
Metal-free synthesis of functionalized polylactide by cationic activated monomer polymerization
4th EuCheMS Chemistry Congress, 26-30.08.2012, Praga, Czechy
45. M. Wojtczak, Ł. Pietrzak, S. Dutkiewicz, E. Piórkowska, A. Gałęski
Crystallization of Random Aromatic-Aliphatic Copolyesters
11th European Symposium on Polymer Blends (San Sebastian, Hiszpania, 25-28 marzec 2012)
46. J. Morawiec, M. Pluta, E. Piorkowska, A. Galeski
Thermoformable foils for packaging from PLA modified with block copolymers of ethylene and propylene glycols
II International Scientific and Technical Conference on Diagnostics of Polymer Materials, Diagnostics 2012, December 8-15, 2012, Male, Italy
47. M. Grala, Z. Bartczak
Polyolefins-Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes (POSS) Nanocomposites: Mechanical Properties, Morphology and Thermal Behaviour
ECCM15, 15th European Conference on Composite Materials, June 24-28, 2012, Venice, Italy
48. J. Bartusik, Z. Bartczak
Shear-induced crystallization Of HDPE/CaCO₃ blends
2nd International Scientific and Technical Conference on Diagnostics of Polymer Materials "Diagnostics 2012", December 8-15, 2012, Male, Italy
49. D. Weidt, L. Figiel, M. Buggy
Computational Modelling of the Rate Dependent Behaviour of Carbon Nanotube-Epoxy Nanocomposites
15th Int. Conf. On Deformation, Yield and Fracture of Polymers (DYFP), Rolduc Abbey, Kerkrade, The Netherlands, Kwiecień 2012
50. M. Nowacka, A. Kowalewska, A. Tracz, T. Makowski
Poly(phenylsilsesquioxanes) of precursor-dependent structure
Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds, 16 November 2012, Lodz, Poland
51. A. Iovescu, M. Gosecka, T. Basinska, A. Băran, G. Stîngă, S. Slomkowski, D. F. Anghel
Assessing the properties of a DTAF-labeled hydrophilic-hydrophobic copolymer in water and surfactant micelles
26th Conference of the European Colloid and Interface Society, Malmo & Lund, 2-7 September, 2012, Poster Presentations Book, p.177, P2:53
52. M. Nowacka, A. Kowalewska, M. Florczak, A. Pawlak
Linear ladder oligosilsesquioxanes for self-assembling systems
The US-Poland Workshop on "Interfacial Phenomena at the Nanoscale: Fluids and Soft Matter" (USPOL), Poznań 2012
53. M. Nowacka, A. Kowalewska
Ladder silsesquioxanes by polycondensation of cyclosiloxane tetrols
6th European Silicon Days Conference, Lyon 2012
54. P. Pomykała, A. Kowalewska, M. Handke, M. Gosecka
Hybrid silsesquioxane-polystyrene microspheres
The US-Poland Workshop on "Interfacial Phenomena at the Nanoscale: Fluids and Soft Matter" (USPOL), Poznań 2012
55. P. Pomykała, A. Kowalewska, M. Handke, M. Gosecka
Double-shelled silica microcapsules
Polish Ceramics 2012, VII International Scientific & Technological Conference, Kraków 2012
56. A. Koleżyński, W. Jastrzębski, W. Szczyпка, A. Kowalewska, M. Nowacka, M. Sitarz
First principle studies of electronic structure and bonding properties of chosen phenyl ladder-like silsesquioxane clusters
31st European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS 2012), Cluj-Napoca, Romania

57. M. Sitarz, J. Pszczoła, M. Odziomek, K. Wodnicka, A. Kowalewska
Preparation of mesoporous silica layers by polycondensation of octahydridoctasilsesquioxane (T_8H)
31st European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS 2012), Cluj-Napoca, Romania
58. M. Sitarz, J. Pszczoła, M. Odziomek, K. Wodnicka, A. Kowalewska
Mesoporous silica layers basing on octahydridoctasilsesquioxane T_8H
6th European Silicon Days Conference, Lyon 2012
59. M. Sitarz, J. Pszczoła, M. Odziomek, K. Wodnicka, A. Kowalewska
Preparation of mesoporous silica layers by polycondensation of octahydridoctasilsesquioxane T_8H
Polish Ceramics 2012, VII International Scientific & Technological Conference, Kraków 2012
60. E. Drabik, M. Sochacki, G. Krasiński, M. Cypryk, R. Błaszczuk, T. Gajda
Stereochemical effects in fragmentation of diastereoisomers of protected diethyl 1,2-diaminoalkylphosphonates. Electron ionization mass spectrometry and theoretical calculations
Joint Conference of the Polish Mass Spectrometry Society and German Mass Spectrometry Society, Poznań 4-7.III.2012
61. G. Krasiński, M. Cypryk, M. Kwiatkowska, P. Kielbasiński
Molecular Recognition of Lipase CAL-B Towards Phosphine Derivatives
VIII Congress on Electronic Structure: Principles and Applications. ESPA 2012 – Barcelona, June 26-29, 2012
62. G. Krasiński, M. Cypryk, M. Kwiatkowska, P. Kielbasiński
Molecular modeling of the kinetic enzymatic resolution of phosphoroorganic compounds
Modeling & Design of Molecular Materials, Wrocław, 10-14.IX.2012
63. G. Krasiński, E. Drabik, M. Cypryk, M. Sochacki
Stereochemical Effects In Fragmentation Of Diastereoisomers Of Protected 1,2-Diaminoalkylphosphonic Acids
15th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, 16.XI.2012
64. B. Gostyński, M. Cypryk
Nucleophilic substitution at the silicon atom. Theoretical calculations
15th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, 16.XI.2012
65. K. Piekarska, E. Piorkowska, Md.M.Ul-Haque, M. Pracella, P. Sowinski
Preparation and properties of PLA nanocomposites with inorganic nanofillers and cellulose fibers.
15th European Conference on Composite Materials, Venice, Italy, June 24-28, 2012
66. S.A.E. Boyer, P. Sowinski, K. Zapala, J.M. Haudin, E. Piorkowska
Nucleation of the high pressure gamma form in isotactic polypropylene.
15th International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry, Osaka, Japan, August 20-24, 2012
67. A. Zubrowska, R. Masirek, E. Piorkowska
Thermal and mechanical properties of polypropylene composites with nano- and micro-diamonds.
5th International Conference on Polymer Behavior, Aveiro, Portugal, October 15-18, 2012

f.2. konferencje krajowe

1. B. Michalski, M. Krzemińska-Pakuła, Ł. Pęczek, E. Szymczyk, P. Lipiec, J. D. Kasprzak
Association of the adiponectin, ghrelin and leptin blood concentration and the left ventricle function among patients with metabolic syndrome and ST-segment elevation myocardial infarction
XIV Ogólnopolska Konferencja Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Lublin 18-19.05.2012
2. M. Düchler, P. Pluta, I. Zalesna, A. Jeziorski, Ł. Pęczek, K. Żuk, M. Czyż
Analysis of the immune-suppressive status in tumor samples from breast cancer patients
XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Warszawa, 24-26.05.2012

3. P. Gwoździńska, R. Pęcherzewska, A. Chworoś
Wizualizacja membranowych struktur ludzkich komórek przy użyciu skoniugowanych oligoelektrolitów
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 12.06.2012
4. D. Piotrkowska, B. Nawrot, M. Sierant
Wyciszenie genów CDK4 i CDK6 za pomocą RNAi w celu neuroprotekcji
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 12.06.2012
5. R. Dolot, A. Włodarczyk, A. Krakowiak, B. Nawrot
Structural analysis of the high resolution structure of the human histidine triad nucleotide-binding protein 1 (hHINT1) - AMP complex
54 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław, 5-7.07.2012
6. M. Janicka, M. Sobczak, B. Mikołajczyk, Z. Shakked, P. Guga
Oddziaływanie domeny rdzeniowej białka p53 z promotorami genów regulujących cykl komórkowy
55 Zjazd PTChem w Białymstoku, 16-20.09. 2012
7. K. Stec-Michalska, Ł. Pęczek, K. Żuk, B. Nawrot
Wpływ skutecznej eradykacji H. pylori na wskaźniki gastropanelu w zależności od cytotoksyczności szczepów cagA(+) u pacjentów z niezanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka
XV Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Kraków, 4-6.10.2012
8. A. Kwiatkowska
Właściwości fizykochemiczne i biologiczne dupleksów siRNA modyfikowanych klastrami boranowymi, skierowanych na gen BACE1
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 6.12.2012
9. P. Grzelak, A. Tomaszewska, A. Chworoś, B. Nawrot
Synteza i biologiczne zastosowanie modyfikowanych trifosforanów nukleozydów
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 6.12.2012
10. Włodarczyk, R. Dolot, B. Nawrot
HINT2 i HINT3 - nowe białka z rodziny triady histydynowej wiążące nukleotydy. Badania wstępne nad nadekspresją i krystalizacją
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 6.12.2012
11. P. Gwoździńska, R. Pęcherzewska, A. Chworoś
Skoniugowane oligoelektrolity służące do wizualizacji membranowych struktur ludzkich komórek
55 Zjazd PTChem w Białymstoku, 16-20.09. 2012
12. A. Rzewnicka, A. Sobczak, J. Krysiak, W. H. Midura
Asymetryczna synteza cyklopropylowych sulfotlenków i ich dalsza funkcjonalizacja
55 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Białystok 2012 Książka abstraktów: S06P130
13. K. Owsianik, G. Mielniczak, E. Krawczyk, J. Łuczak
Synteza optycznie czynnych α -hydroksyketonów i ich wykorzystanie w syntezie zawadzonych bisoksazoli
55 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Białystok 2012, Książka abstraktów: S06P88
14. J. Skalik, P. Bałczewski
Synteza nowych liniowo skondensowanych policyklicznych węglowodorów (hetero)aromatycznych
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, 12.06.2012 Łódź
15. D. Szczęsna, P. Bałczewski
Nowe połączenia indanonowe o potencjalnym działaniu biologicznym
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemicznego, 12.06.2012, Łódź
16. K. Owsianik, L. Vendier, J. Błaszczuk, L. Sieroń
Synteza nowych soli mono- i bisfosfoniowych 1,8-bis(difenylofosfino)naftalenu
55 Zjazd PTChem, Białystok, 16-20 września 2012r. Książka abstraktów: S06P89

17. P. Pokora, A. Zając, J. Drabowicz
Kwas t-butylofenylofosfinylosulfenowy: pierwszy izolowalny heteroanalog kwasów sulfonowych
55. Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, 16–20 września 2012, Materiały zjazdowe: str. 301, S06P129
18. D. Krasowska, A. Zając, J. Drabowicz
Nowe pochodne fullerenowe oraz mono(oligo- lub poli)tiofeny funkcjonalizowane podstawnikiem ze stereogenicznym heteroatomem
55. Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, 16–20 września 2012, Materiały zjazdowe: str. 302, S06P131
19. T. Cierpień, J. Błaszczak, P. Kielbasiński
Próby wyjaśnienia mechanizmu działania enzymów hydrolitycznych w stosunku do substratów fosforo- i siarkoorganicznych za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej
55. Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok 16-20 września 2012, Abstrakt S06P122
20. P. Łyżwa, M. Mikołajczyk, P. Kielbasiński
Chemoenzymatyczna synteza fosfoemiaminy
55. Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok 16-20 września 2012, Abstrakt S06P136
21. P. Furmaniak, M. Brzeziński, T. Biela, Z. H. Kudzin
Supramolekularne agregaty polilaktydów gwiaździstych poprzez oddziaływania grup końcowych
III Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 12.06.2012
22. M. Nowacka, A. Kowalewska
Nowe oligosilseskwioxany o strukturze drabinkowej – synteza i właściwości
55 Zjazd PTCh i SITPChem, Białystok 2012
23. P. Pomykała, A. Kowalewska, M. Handke, M. Gosecka,
Mikrokapsuły silseskwioxanowe
55 Zjazd PTCh i SITPChem, Białystok 2012
24. M. Łubkowska, W.A. Stańczyk
Hydrophillic polasiloxanes
Zjazd PTChem, Białystok, 2012
25. A. Walkiewicz-Pietrzykowska, A. M. Wróbel
Osadzanie i właściwości materiałów cienkowanostkowych otrzymywanych w procesie RP-CVD z różnych prekursorów krzemooorganicznych
Nowe Materiały – Nowe Technologie w Przemysle Okrętowym i Maszynowym, Międzyzdroje, 28–31 maja 2012
26. M. Cypryk, B. Gostyński
Podstawienie nukleofilowe przy krzemie. Obliczenia teoretyczne
55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok 2012, Materiały Zjazdowe Abstr. S07P16, str. 320
27. P. Sowinski, K. Piekarska, E. Piorkowska, Md. M.-Ul Haque, M. Pracella
Kompozyty polilaktynu z nieorganicznymi nano-napełniaczami oraz włóknami celulozowymi.
55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, wrzesień 16-20, 2012

Spis publikacji przyjętych do druku w 2012 r.:

a. Monografie, syntezy, podręczniki:

1. R. Pawłowska, P. Gwoździńska, A. Chworoś
RNA nanoparticles for gene expression regulation
w "Nucleic Acids Nanotechnologies in Medicine: Diagnosis and Treatment of Diseases", Springer
2. D. Piotrkowska
RNAi w neuronach
w „Na pograniczu Chemii i Biologii”, Ed. H. Koroniak, J. Barciszewski, UAM
3. P. Bałczewski, J. Skalik
Quinquevalent Phosphorus Acids
Organophosphorus Chemistry, D. W. Allen, J. C. Tebby, D. Loaks (Eds.), RSC
4. J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, A. Zając, P. Pokora-Sobczak
Hypervalent Selenium Derivatives
Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry, C. Santi (Ed.), Bentham
5. E. Piorkowska, A. Galeski
Overall crystallization kinetics
w Handbook of Polymer Crystallization, Chapter 8, Wiley, New York, May 2013
6. A. Kowalewska, M. Nowacka
Silicones for microfluidic systems
rozdział w "Concise Encyclopedia of High Performance Silicones", Eds: A. Tiwari and M. D. Soucek
(przyjęte do druku XII 2012)
7. E. Piorkowska
Crystallization in polymer composites and nanocomposites
in Handbook of Polymer Crystallization, E. Piorkowska, G. Rutledge Eds., Wiley-Blackwell, USA,
publication expected May 2013.

b. Artykuły przeglądowe:

1. D. Krasowska
2,2'-Dihydroksy-1,1'-binaftyl (BINOL) i jego pochodne. Wybrane syntezy i zastosowanie. Część II,
Wiad. Chem.

c. Artykuły naukowe:

1. Arkadiusz Chworoś
Rational design of RNA nanoparticles and nanoarrays
RNA Nanotechnology, Pan Stanford Publishing
2. R. Biczak, P. Bałczewski, B. Bachowska, B. Pawłowska, J. Kaźmierczak-Barańska, M. Cieślak, B. Nawrot
Phytotoxicity and cytotoxicity of imidazolium ionic liquids containing sulfur atom
Phosphorus Sulfur and Silicon
3. M. Sierant, P. Paluch, M. Florczak, B. Miksa
Novel imaging probes with double detection for in vivo medical diagnostic
Journal of Materials Chemistry
4. M. Sierant, X. Yang, B. Nawrot
siRNA analogs containing phosphorothioate substitutions

Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Element (wydanie specjalne dedykowane Sympozjum ISOCS-25)

5. M. Adamczyk, Ł. Pęczek, C. Rudnicki, B. Nawrot, K. Stec-Michalska
Kliniczne znaczenie GastroPanelu w diagnostyce skuteczności terapii eradykacyjnej H. pylori u pacjentów obciążonych rodzinnym występowaniem raka żołądka
Merkuriusz Lekarski 2013
6. M. Rachwalski, T. Leenders, P. Kiełbasiński, S. Leśniak, F. P. J. T. Rutjes
New catalysts for asymmetric Mannich reactions
Organic & Biomolecular Chemistry
7. M. Vachaudéz, D.R. D'hooge, M. Socka, J. Libiszowski, O. Coulembier, M.-F. Reyniers, A. Duda, G.B. Marin, Ph. Dubois
Inverse Dependencies on the Polymerization Rate in Atom Transfer Radical Polymerization of N-isopropylacrylamide in Aqueous Medium
Reactive Funct. Polym., **73**, 484-491 (2013).
8. S. Boncel, M. Brzeziński, J. Mrowiec-Białoń, D. Janas, K. K. K. Koziol, K. Z. Walczak
Oxidized multi-wall carbon nanotubes-(R)-polylactide composite with a covalent β-D-uridine filler-matrix linker
Materials Letters, **91**, 50–54 (2013).
9. D. Neugebauer, K. Bury, P. Maksym-Bębenek, T. Biela
AB, BAB and (AB)₃ poly(ε-caprolactone)-based block copolymers with functionalized poly(meth)acrylate segments
Polym. Int., DOI: 10.1002/pi.4360.
10. A. Pawlak, A. Rozanski, A. Galeski
Thermovision studies of plastic deformation and cavitation in polypropylene
Mechanics of Materials
11. C. Pisano, L. Figiel
Modelling of morphology evolution and macroscopic behaviour of intercalated PET-clay nanocomposites during semi-solid state processing
Composites Science and Technology
12. J. Diani, P. Gilormini, D. Jalocho, G. Regnier, A. Galeski
Experimental characterization and modeling of the linear viscoelasticity of multilayered Polystyrene/Polycarbonate thin films
Polymer
13. K. Jurczuk, A. Galeski, E. Piorkowska
All-Polymer Nanocomposites with Nanofibrillar Inclusions Generated in situ during Compounding
Macromolecules
14. E.V. Prut, T.I. Medintseva, O.P. Kuznetsova, A. Galeski
Effect of iPP Molecular Weight on Dynamic Viscoelastic Properties of iPP/EPDM Blends: 1. Uncured blends
Polymer Science
15. A. Koleżyński, W. Jastrzębski, W. Szczypka, A. Kowalewska, M. Nowacka, M.S itarz
The structure and bonding properties of chosen phenyl ladder-like silsesquioxane clusters
J. Molec. Struct. (przyjęte do druku XII 2012)
16. T. Ganicz, R. Perry, W.A. Stanczyk
Organosilicon fragrance carriers
Flavour and Fragrance Journal
17. A. Iovescu, M. Gosecka, T. Basinska, A. Băran, G. Stîngă, S. Slomkowski, D.-F. Anghel
Spectroscopical properties of DTAF-labeled hydrophilic-hydrophobic copolymer in water and surfactant micelles
Dyes and Pigments, accepted

18. T. Pawlak, M. Jaworska, M. J. Potrzebowski
NMR crystallography of α -Poly(L-lactide)
Physical Chemistry Chemical Physics; DOI: 10.1039/C2CP43174B
19. E. Drabik, G. Krasinski, M. Cypryk, R. Blaszczyk, T. Gajda, M. Sochacki
Differentiation of Diastereoisomers of Protected 1,2-Diaminoalkylphosphonic Acids by EI Mass Spectrometry and Density Functional Theory
Journal of The American Society for Mass Spectrometry; DOI: 10.1007/s13361-012-0556-y
20. B. Miksa, M. Sochacki, A. Sroka-Bartnicka, P. Uznański, A. Nosal, M. J. Potrzebowski
Application of parylene for surface (polymer) enhanced laser desorption/ionization of synthetic polymers
Rapid Communications in Mass Spectrometry

WYKAZ PLANOWANYCH NA 2013 R. ZADAŃ W RAMACH DZIAŁALNOŚCI STATUTOWEJ

1. Synteza i właściwości P-modyfikowanych analogów nukleotydów i oligonukleotydów;
2. Oddziaływania analogów nukleotydów i oligonukleotydów z DNA, RNA, wybranymi białkami i syntetycznymi polimerami;
3. Analogi nukleotydów, nukleotydów i oligonukleotydów w biologii syntetycznej i komórkowej;
4. Analiza krystalograficzna katalitycznych kwasów nukleinowych oraz niskocząsteczkowych ligandów – analogów nukleotydów;
5. Komórkowe modele do określania aktywności p/nowotworowej związków niskocząsteczkowych;
6. Chemia i stereochemia połączeń heteroorganicznych o różnych stopniach koordynacji;
7. Achiralne i chiralne reagenty i katalizatory heteroorganiczne w syntezie produktów biologicznie czynnych;
8. Nowe połączenia heterometaloorganiczne: badania struktury, reaktywności i zastosowanie;
9. Biokatalityczne metody syntezy chiralnych połączeń heteroorganicznych;
10. Nowe materiały do zastosowań w organicznej elektronice;
11. Liniowe i szczepione kopolimery otrzymywane z pochodnych kwasów fosforu;
12. Mechanizmy (ko)polimeryzacji cyklicznych estrów alifatycznych katalizowanych/inicjowanych pochodnymi niezawierającymi atomów metali;
13. Reaktywne polimery cyklicznych estrów i cyklicznych eterów;
14. Wytwarzanie i badanie właściwości cienkich warstw wybranych materiałów organicznych o potencjalnych zastosowaniach w optoelektronice;
15. Właściwości fizyczne krystalizujących układów polimerowych-nanokompozyty i polimery krystalizujące;
16. Zestawienie polimerów w kontakcie z innymi materiałami;
17. Otrzymywanie sztywnych, lekkich i wytrzymałych pianek poprzez spienianie nanokompozytów polimerowych;
18. Badania produktów i mechanizmów reakcji krzemooorganicznych silanów z fazy gazowej w zdalnej plazmie wodorowej metodami NMR, FTIR oraz MALDI;
19. Otrzymywanie koloidalnych nanocząstek metali szlachetnych do zastosowań w diagnostyce medycznej;
20. Reakcje zol-żel w cienkich warstwach;
21. Zbadanie przebiegu biodegradacji ustrukturyzowanych materiałów krzemionkowych w warunkach naśladujących środowisko fizjologiczne;
22. Kinetyka adsorpcji białek oraz ich wymiany na powierzchni mikrosfer o hydrofilowej warstwie powierzchniowej;
23. Synteza liniowych aminosiloksanów i ich pochodnych;
24. Reaktywność glukozaminy w reakcji z pochodnymi silseskwioksanów z ugrupowaniami karboksylowymi;
25. Opracowanie sposobu syntezy biobójczych mikrosfer polisiloksanowych;
26. Rozwój metodologii badań układów bioorganicznych z wykorzystaniem spektroskopii MRJ i spektrometrii mas;
27. Zastosowania spektroskopii MRJ i spektrometrii mas w badaniach materiałów polimerowych;
28. Spektroskopia MRJ w ciele stałym jako narzędzie w badaniach organizacji fazy substancji polidispersyjnych;
29. Teoretyczne badania mechanizmu katalitycznego podstawienia nukleofilowego przy krzemie;
30. Teoretyczne badania mechanizmów katalizy;
31. Modelowanie metodą Monte Carlo złożonych układów homo- i kopolimeryzacyjnych;
32. Modelowanie tworzenia homo- i kopolimerów o różnej architekturze;
33. Kompozyty i nanokompozyty polimerowe;
34. Zarodkowanie krystalizacji polimerów na mikro- i nanocząstkach;

Program Sesji Sprawozdawczej

Czwartek, 7 lutego 2013 roku

9:00 - 9:40 Otwarcie Sesji, Podsumowanie roku 2012, prof. dr hab. Stanisław Słomkowski

PLANY BADAWCZE

1. 9.40- 10.00 Zakład Chemii Heterogenicznej-Zespół prof. Piotra Bałczewskiego.

2. 10.00-10.20 Zakład Chemii Bioorganicznej-Zespół prof. Piotra Gugi.

3. 10.20- 10.40 Zakład Chemii Bioorganicznej-Zespół dr hab. Janiny Baraniak.

4. 10.40- 11.00 Zakład Chemii Polimerów-Zespół prof. Andrzeja Dudy.

11:00 - 11:20 przerwa

5. 11.20-11.40 Zakład Chemii Polimerów-Zespół prof. Stanisława Penczka.

6. 11.40-12.00 Zakład Chemii Polimerów-Zespół prof. Przemysława Kubisy.

7. 12.00-12.20 Zakład Inżynierii Materiałów Polimerowych-Zespół dr. hab. Pawła Uznańskiego.

8. 12.20- 12.40 Zakład Inżynierii Materiałów Polimerowych-Zespół prof. Włodzimierza Stańczyka.

9. 12.40- 13.00 Zakład Inżynierii Materiałów Polimerowych-Zespół dr hab. Anny Kowalewskiej.

10. 13.00- 13.20 Zakład Fizyki Polimerów-Zespół prof. Adama Tracza.

13:20 - 14:20 przerwa

11. 14.20-14.40

Zakład Fizyki Polimerów-Zespół prof. Zbigniewa Bartczaka.

PREZENTACJA GRANTÓW

12. 14.40-15.00

Prezentacja grantu - Prof. Józef Drabowicz.

Nowe funkcjonalizacje optycznie czynnego 1,1'-bi-2-naftolu: synteza wybranych pochodnych i ich wykorzystanie w syntezie asymetrycznej.

13. 15.00- 15.20

Prezentacja grantu - Dr A. Walkiewicz-Pietrzykowska.

Otrzymywanie i modyfikacja powierzchni polimerowych cienkich warstw krzemowoorganicznych wytwarzanych w procesie plazmowym CVD do zastosowań biomedycznych.

14. 15.20- 15.40

Prezentacja grantu - Dr A. Krakowiak.

Metabolizm tiofosforanowych leków i proleków - identyfikacja białek wiążących 5'-monotiofosforany nukleozydów z zastosowaniem metody fotozszywania.

15. 15.40 – 16.00

Prezentacja grantu - Prof. Marian Mikołajczyk.

Nowe stereoselektywne syntezy wybranych analogów prostaglandyn o określonej aktywności biologicznej.

16. 16.00 -16.20

Prezentacja grantu - Dr Marcin Cieślak.

Wpływ striatyny na organizację mikrotubul komórek eukariotycznych.

piątek 08 lutego 2013 roku

17. 9.00- 9.20

Prezentacja grantu - Prof. W. H. Midura.

Tworzenie chiralnych cyklopropanów jako kluczowy etap w syntezie produktów o znaczeniu biologicznym i potencjalnych ligandów w asymetrycznej katalizie.

18. 9.20 – 9.40

Prezentacja grantu - Prof. E. Piórkowska-Gałęska.

Modyfikacja właściwości polimerów nanoproszkami.

19. 9.40- 10.00

Prezentacja grantu - Dr hab. M. Duechler.

Wpływ modulacji czynnika HIF-1 na ograniczenie immunosupresyjnego działania nowotworu wobec układu immunologicznego gospodarza.

20. 10.00- 10.20

Prezentacja grantu - Dr R. Dolot.

Badania strukturalne białek triady histydynowej wiążących nukleotydy Hint2 i Hint3.

21. 10.20-10.40

Prezentacja grantu - Prof. P. Bałczewski.

Opracowanie nowej metody syntezy policyklicznych skondensowanych węglowodorów (hetero)aromatycznych w oparciu o wykorzystanie pochodnych bis(diarylometanoli) i ich zastosowanie jako organiczne materiały półprzewodnikowe w elektronice molekularnej.

22. 10.40-11.00

Prezentacja grantu - Dr hab. E. Krawczyk-Sójka.

Synteza związków biologicznie czynnych w oparciu o asymetryczne transformacje fosforanów 1-alkenylowych.

11:00 - 11:20przerwa

23. 11.20-12.00

Prezentacja grantu promotorskiego - mgr Dorota Krasowska.

Monomeryczne i oligomeryczne układy tiofenowe funkcjonalizowane podstawnikami ze stereogenicznym heteroatomem jako potencjalne materiały do optoelektroniki.

24. 12.00-12.20

Prezentacja grantu - Dr M. Janicka.

Dlaczego niektóre komórki są radiooporne? Oddziaływanie domeny rdzeniowej białka p53 z promotorami genów regulujących cykl komórkowy i apoptozę.

25. 12.20-12.40

Prezentacja grantu - Dr M. Sierant.

Identyfikacja specyficzności substratowej białek szlaku interferencji RNA poprzez badanie ich oddziaływania ze zmodyfikowanymi chemicznie siRNA.

26. 12.40-13.00

Prezentacja grantu - Prof. P. Kiełbasiński.

Transformacje biokatalityczne jako podstawy technologii wytwarzania wybranych, chiralnych, heteroorganicznych leków i związków biologicznie czynnych.

27. 13.00-13.20

Prezentacja grantu - Dr hab. T. Ganicz.

Synteza polimerów ciekłokrystalicznych z ugrupowaniami dyskotycznymi jako nanowarstw do sensorowych tranzystorów polowych.

28. 13.20-13.40

Prezentacja grantu promotorskiego - mgr Dorota Szczęśna.

Nowe połączenia indanonowe i indenonowe oraz ich działanie biologiczne.

Przerwa - SESJA POSTEROWA

29. 14.40-15.00

Prezentacja grantu habilitacyjnego – dr A. Chworoś.

Badanie odporności agregatów RNA na degradację nukleolityczną.

30. 15.00-15.20

Prezentacja grantu – Dr hab. M. Bednarek.

Agregacja biodegradowalnych poliestrów zawierających na jednym z końców łańcucha różną liczbę grup karboksylowych w obecności jonów wapnia.

31. 15.20-15.40

Prezentacja grantu – Dr hab. T. Basińska.

Kontrolowane wiązanie białek i komórek na powierzchniach zawierających polimery superhydrofilowe.

32. 15.40-16.00

Prezentacja grantu promotorskiego – mgr Grzegorz Krasieński.

Zastosowanie metod teoretycznych w badaniach nad hydrolizą tlenków i P-boranów fosfin katalizowaną enzymem CAL-B.

16:00 -16:30Zamknięcie sesji