

**Synteza i badanie właściwości wybranych  
pięcio- i sześcioczłonowych układów  
heterocyklicznych zawierających egzocykliczne  
atomy siarki i selenu,  
o potencjalnej aktywności biologicznej**

**Waldemar Tejchman**

Autoreferat w związku z wnioskiem o przeprowadzenie  
przewodu habilitacyjnego



**Uniwersytet Pedagogiczny im. Komisji Edukacji Narodowej  
w Krakowie  
Kraków 2016**

## Spis treści

1. Prezentacja osiągnięć stanowiących podstawę habilitacji .....	4
1.1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego. Określenie osobistego wkładu w powstanie publikacji .....	4
2. Charakterystyka przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników.....	8
2.1. Wprowadzenie .....	8
2.2. Przegląd metod syntezy związków heterocyklicznych zawierających egzocykliczne atomy tlenu, siarki i selenu na drodze budowy szkieletu z elementów zawierających odpowiednie heteroatomy .....	10
2.2.1. Synteza tiazolidyno-2,4-dionów .....	10
2.2.2. Synteza 2-tiotiazolidyno-4-onów .....	11
2.2.3. Synteza niesymetrycznych 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirymidonów oraz pirymidynotionów .....	12
2.2.4. Synteza 3-hydroksy 2-metylo-[4H]-piran-4-onu (maltolu).....	13
2.2.5. Synteza 3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyno-4[1H]-onu (deferipronu) .....	14
2.3. Metody syntezy związków heterocyklicznych z egzocyklicznym atomem siarki lub selenu na drodze zastąpienia atomu tlenu w grupie karbonylowej atomem siarki lub selenu .....	14
2.3.1. Zastosowanie dziesięciosiarczku czterofosforu do tworzenia wiązania C=S.....	14
2.3.2. Zastosowanie odczynnika Lawessona do tworzenia wiązania C=S .....	15
2.4. Metody wprowadzania atomu selenu w miejsce innego heteroatomu .....	16
2.4.1. Reakcje z selenem .....	16
2.4.2. Reakcje z wodoroselenkiem sodu .....	17
2.4.3. Zastosowanie odczynnika Woollinsa do tworzenia wiązania C=Se.....	17
3. Omówienie badań własnych .....	19
3.1. Cel pracy .....	19
3.2. Synteza selenowych analogów rodaniny [Praca H-1] .....	19
3.3. Synteza selenowych analogów 2[1H]-pirymidonów [Praca H-2] .....	22
3.4. Synteza 3-hydroksy-2-metylo-4-selenopironu (selenomaltolu) [Praca H-3].....	24
3.5. Badanie właściwości selenowych analogów maltolu metodami teoretycznymi [Praca H-4] ....	29
3.6. Synteza 3-hydroksy-1,2-dimetylo-4[1H]-pirydynoselenonu (selenodeferipronu) [Praca H-5] ..	33
3.7. Synteza i badanie struktur krystalicznych homologów epalrestatu [Praca H-6].....	40
4. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć w badaniach nad syntezą oraz właściwościami wybranych układów heterocyklicznych zawierających egzocykliczne atomy siarki lub selenu .....	44
5. Przewidywane możliwości wykorzystania uzyskanych rezultatów .....	44

### **1. Prezentacja osiągnięć stanowiących podstawę habilitacji,**

wynikająca z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

Do oceny przedstawiam cykl sześciu oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopismach z listy JCR w latach 1999 do 2015. Prace te opisują badania z zakresu chemii organicznej zatytułowane: „**Synteza i badanie właściwości wybranych pięcio- i sześcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających egzocykliczne atomy siarki i selenu, o potencjalnej aktywności biologicznej**”.

Zgodnie z analizą bibliometryczną sumaryczny IF prezentowanego cyklu wynosi 5,705, a odpowiadająca mu punktacja MNiSW wynosi 90 punktów.

#### **1.1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego. Określenie osobistego wkładu w powstanie publikacji**

**H-1. Tejchman W., Korohoda M. J.,** “Introduction of selenium to heterocyclic compounds. Part VII. Synthesis of 3-alkyl-5-benzylidene- and 3-alkyl-5-cinnamylidene-2-seleno-rhodanines”, *Polish J. Chem.*, 1999, 73, 1315-1322, (ISSN: 0137-5083), **IF - 0.595**

Mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji pracy
- opracowaniu metody otrzymywania czwartorzędowych soli tiazoliniowych z 3-alkilo-5-benzylideno- oraz 3-alkilo-5-cynamylidenorodanin
- opracowaniu metody przekształcania wyżej wymienionych soli do odpowiednich 3-alkilo-5-benzylideno-2-selenorodanin i 3-alkilo-5-cynamylideno-2-selenorodanin pod wpływem gazowego selenowodoru
- skonstruowaniu aparatury umożliwiającej bezpieczną pracę z gazowym selenowodorem
- brałem udział w interpretacji wyników pomiarów spektralnych oraz w redagowaniu tekstu publikacji
- brałem udział w korespondencji z recenzentami

Byłem pierwszym autorem.

Załącznik 2.

*Swoj udział w przygotowaniu publikacji oceniam na 70%.*

**H-2.** Żylewska A., **Tejchman W.**, Korohoda M. J., Żylewski M., “Synthesis of 1,4,6-trisubstituted 2[1H]-pyrimidineselenones”, *Heterocycles*, 2003, 60, 2749 – 2760, (ISSN: 0385-5414 print / 1881-0942 online), DOI: 10.3987/COM-03-9865, **IF-1,082**, 15 pkt. MNiSW

Mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- opracowaniu metody otrzymywania czwartorzędowych soli pirymidyniowych z 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirymidynotionów
- opracowaniu metody przekształcania wyżej wymienionych soli do odpowiednich 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirymidynosenonów przy użyciu gazowego selenowodoru
- brałem udział w interpretacji wyników pomiarów spektralnych oraz w redagowaniu tekstu publikacji

*Swoj udział w przygotowaniu publikacji oceniam na 35%.*

**H-3.** **Tejchman W.**, Zborowski K., Łasocha W., Proniewicz L. M., “Selenomaltol – synthesis, spectroscopy and theoretical calculations”, *Heterocycles*, 2008, 75, 1931 – 1942, (ISSN: 0385-5414 print / 1881-0942 online), DOI: 10.3987/COM-08-11337, **IF - 0.98**, 20 pkt. MNiSW

Mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji pracy
- opracowaniu metody otrzymywania selenomaltolu przy użyciu dziesięcioselenku czterofosforu generowanego w środowisku reakcji z selenu i fosforu
- zoptymalizowaniu warunków reakcji w celu osiągnięcia jak najwyższej wydajności procesu
- interpretacji widm IR oraz EI MS
- redakcji tekstu publikacji
- prowadzeniu korespondencji z edytorem i udzielaniu odpowiedzi recenzentom
- brałem również udział w interpretacji wyników pomiarów NMR oraz wyników obliczeń

Byłem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

*Swoj udział w przygotowaniu publikacji oceniam na 60%.*

**H-4. Tejchman W.,** Proniewicz L. M., Zborowski K., “Molecular properties of selenomaltols: new interesting ligands for bioactive metal complexes”, *J. Phys. Org. Chem.* 2015, 28, 533 – 541, (ISSN: 2015–3230 print / 1099-1395 online) DOI: 10.1002/poc.3443  
**IF – 1,38**, 20 pkt. MNiSW

Mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji pracy
- prowadzeniu korespondencji z edytorem i udzielaniu odpowiedzi recenzentom
- brałem udział w interpretacji wyników obliczeń
- brałem udział w redakcji tekstu publikacji

Byłem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

*Swój udział w przygotowaniu publikacji oceniam na 45%.*

**H-5. Tejchman W.,** Żesławska E., Zborowski K., Nitek W., Żylewski M., „The synthesis, molecular structure and spectra properties of sulfur and selenium deferiprone analogues”, *ARKIVOC*, 2015, VII, 216 – 230, (ISSN: 1551-7004 print / 1551-7012 online) DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.262, **IF – 1,165**, 20 pkt. MNiSW

Mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji pracy
- zmodyfikowaniu metody otrzymywania tiodeferipronu przy użyciu Odczynnika Lawessona i HMDSO
- opracowaniu metody otrzymywania selenodeferipronu przy użyciu Odczynnika Woollinsa i HMDSO
- zoptymalizowaniu warunków reakcji w celu osiągnięcia jak najwyższej wydajności procesu
- interpretacji widm IR oraz ES MS
- redakcji tekstu publikacji
- prowadzeniu korespondencji z edytorem i udzielaniu odpowiedzi recenzentom
- brałem również udział w interpretacji wyników pomiarów NMR oraz wyników obliczeń

Byłem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

*Swój udział w przygotowaniu publikacji oceniam na 60%.*

**H-6. Żesławska E.,** Nitek W., **Tejchman W.,** “The synthesis and crystal structures of the homologues of epalrestat”, *Journal of Chemical Crystallography*, 2015, 45, 151 – 157, (ISSN:

Załącznik 2.

1074-1542 print / 1572-8854 online) DOI 10.1007/s10870-015-0577-z, **IF- 0,503**, 15 pkt.  
MNiSW

Mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- współudziale w przygotowaniu koncepcji pracy
- opracowaniu zmodyfikowanej metody otrzymywania kwasów rodanino-3-karboksyalkilowych
- opracowaniu zmodyfikowanej metody kondensacji kwasów rodanino-3-karboksyłowych z aldehydem cynamonowym i  $\alpha$ -metylocynamonowym
- interpretacji widm IR, EI MS,  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR
- brałem udział w redakcji tekstu publikacji

*Swój udział w przygotowaniu publikacji oceniam na 45%.*

Syntezę wszystkich związków opisanych w pracach **H-1** do **H-6** wykonano w Pracowni Chemii Uniwersytetu Pedagogicznego. (pierwotnie Samodzielny Zakład Chemii, następnie Katedra Chemii potem Zakład Chemii i Dydaktyki Chemii obecnie Pracownia Chemii). W Pracowni Chemii wykonano również widma IR oraz UV.

Widma EI MS oraz ES MS dla opisanych związków zostały wykonane w Środowiskowym Laboratorium Analiz Fizykochemicznych i Badań Strukturalnych na Wydziale Chemii UJ oraz w Katedrze Biochemii i Neurobiologii AGH.

Spaleniową analizę elementarną wykonano w Pracowni Analizy Elementarnej na Wydziale Chemii UJ.

Widma  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR oraz  $^{77}\text{Se}$  NMR wykonywano w Pracowni Spektroskopii Magnetycznego Rezonansu Jądrowego w Katedrze Chemii Organicznej CM UJ oraz w Jagiellońskim Centrum Innowacji Sp. z o. o. w Krakowie.

Badania struktury krystalograficznej przeprowadzono w Zakładzie Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii UJ.

Obliczenia energii struktur rezonansowych oraz położenia pasm w widmach  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR zostały wykonane przez dr. Krzysztofa Zborowskiego w Zakładzie Fizyki Chemicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego dzięki współpracy z Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego (projekt G17-8) oraz z Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET AGH.

## 2. Charakterystyka przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników

### 2.1. Wprowadzenie

Synteza nowych związków chemicznych, nie występujących w przyrodzie jest ważna dla wielu dziedzin gospodarki. Jednym z dynamicznie rozwijających się obszarów jest synteza substancji posiadających określone działanie biologiczne, przeznaczonych do zastosowania w medycynie. Środki lecznicze pochodzenia naturalnego były stosowane od bardzo dawna jednak nie zawsze mają wystarczającą skuteczność działania. Ponadto bardzo często ich cena jest wysoka ze względu na ograniczony dostęp do surowca lub niską zawartość składnika czynnego w surowcu roślinnym lub zwierzęcym. Z tego powodu cały czas trwają poszukiwania nowych substancji wykazujących aktywność biologiczną.

Bardzo ważnym elementem procesu leczenia pacjentów z zakażeniami bakteryjnymi jest antybiotykoterapia. Jednak już od momentu wprowadzenia do lecznictwa antybiotyków rozpoczął się proces nabywania przez mikroorganizmy oporności na stosowane substancje.<sup>1</sup> Znaczący wzrost oporności wielu chorobotwórczych szczepów bakterii na powszechnie stosowane leki stanowi w tej chwili istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Z tego powodu konieczne stało się dokładne zdefiniowanie pojęcia lekooporności oraz poszukiwanie nowych substancji mogących pomóc w zwalczaniu patogenów.<sup>2</sup>

Prowadzone dotychczas badania dotyczące aktywności biologicznej pochodnych 2-tiotiazolidyno-4-onów (rodanin) wskazują, że rodaniny wykazują na ogół wyższą aktywność niż ich odpowiedniki tlenowe.<sup>3</sup> Z pewnością interesująca może się okazać możliwość porównania właściwości określonego typu związku chemicznego od rodzaju występującego w nim heteroatomu pochodzącego z tej samej grupy układu okresowego.

Ponieważ promień atomowy selenu jest zbliżony do promienia atomowego siarki, ponadto elektroujemność selenu w skali Paulinga jest podobna do elektroujemności siarki oraz wiązanie podwójne C=Se ma podobną naturę jak wiązanie C=S<sup>4</sup> to można oczekiwać, że zastąpienie siarki selenem spowoduje co najmniej podobne lub efektywniejsze działanie biologiczne odpowiednich izologicznych pochodnych. Podobnie jak ma to miejsce w przypadku zastąpienia tlenu siarką. Z drugiej strony wiadomo, że związki zawierające selen wykazują często zdecydowanie wyższą toksyczność niż ich odpowiedniki siarkowe<sup>5</sup> co stanowi poważną przeszkodę w ich zastosowaniu do celów leczniczych. Nadziej na zastosowanie medyczne związków zawierających selen napawa fakt, że pochodne, w których atom selenu jest fragmentem stabilnego układu wykazują na ogół toksyczność porównywalną z toksycznością ich odpowiedników siarkowych.<sup>6</sup>

Toksyczność związków selenoorganicznych jest znana od bardzo dawna. Nadmiar selenu w codziennej diecie powoduje zanik mięśnia sercowego, zanik paznokci, próchnicę zębów, apatię.<sup>7</sup> Jednak w roku 1957 wykazano, że brak selenu w diecie powoduje poważne schorzenia. Organizm jest narażony na degenerację wątroby, dystrofię mięśni oraz utratę włosów.<sup>8</sup>

W jednym z rozdziałów monografii poświęconej związkom selenoorganicznym Klayman i Günther analizują ich zastosowanie jako potencjalnych środków terapeutycznych. Opisane zostało ich działanie przeciw pasożytnicze, przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze. Badane były również właściwości selenowych izologów substancji stosowanych jako leki nasenne i uspokajające takich jak tiobarbiturany i fenotiazyny. Podobne badania podjęto w stosunku do związków wykazujących działanie przeciwzapalne oraz wpływających na autonomiczny system nerwowy. Stwierdzono również, że zasady selenopurynowe i selenopirymidynowe mają podobną aktywność przeciwnowotworową jak ich siarkowe odpowiedniki.<sup>9</sup>

Związek zawartości selenu w organizmie z zachorowalnością na raka jest znany od lat 50 ubiegłego wieku. Natomiast mechanizmy jego ochronnego działania nie są jeszcze w pełni poznane. Wydaje się, że jednym z elementów ochronnego działania tego pierwiastka jest jego obecność w centrum aktywnym enzymów antyoksydacyjnych. Jednym z najlepiej poznanych enzymów tego typu jest peroksydaza glutationowa GSH-P<sub>x</sub>, likwidująca wolne rodniki powstające w czasie przemian zachodzących w organizmie.<sup>10</sup>

Jednym z badanych czynników antyoksydacyjnych jest 2-fenyl-1,2-benzizoselenazol-3[2*H*]-on znany pod potoczną nazwą ebselen. Wykazuje on działanie antyoksydacyjne i aktywność podobną do aktywności peroksydazy glutationowej. Związek ten ma niewielką toksyczność w porównaniu do innych związków zawierających selen, co prawdopodobnie wynika z odmiennej drogi jego metabolizmu w organizmie.<sup>11</sup>

Działanie przeciwbakteryjne wykazują między innymi pochodne selenazoli, które hamują rozwój bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych.<sup>12</sup> Podobne działanie mają pochodne 1,2,3-selenadiazolu.<sup>13</sup>

W świetle przedstawionych badań można się spodziewać, że siarkowe i selenowe analogi związków zawierających w swej strukturze atom tlenu i wykazujących aktywność biologiczną będą również aktywne. Możliwe, że ich aktywność będzie nawet większa niż aktywność ich odpowiedników zawierających tlen.

W swoich badaniach do syntezy związków heterocyklicznych z egzocyklicznym atomem selenu jako związki wyjściowe wykorzystywałem pochodne **2-tio-tiazolidyno-4-onów, 1,4,6-trójpodstawionych 2[1*H*]-pirymidynonów oraz pirymidynonów, 3-hydroksy-2-metylo-4-pironu oraz 3-hydroksy-1,2-dimetylo-4[1*H*]-pirydynononu.**



## **2.2. Przegląd metod syntezy związków heterocyklicznych zawierających egzocykliczne atomy tlenu, siarki i selenu na drodze budowy szkieletu z elementów zawierających odpowiednie heteroatomy**

Istnieją dwie podstawowe drogi syntezy pięcio- i sześcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających egzocykliczne atomy tlenu, siarki lub selenu.

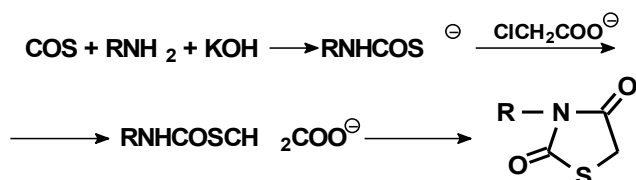
W pierwszej z nich buduje się odpowiedni szkielet z elementów składowych natomiast druga metoda polega na zastąpieniu określonego heteroatomu w już zbudowanym układzie innym heteroatomem.

Metoda budowy szkieletu układu heterocyklicznego z odpowiednich elementów składowych zawierających heteroatomy jest powszechnie stosowana do otrzymywania związków heterocyklicznych zawierających tlen lub siarkę. Na ogół nie jest stosowana do syntezy związków zawierających grupę C=Se. Otrzymanie selenowych analogów odpowiednich tiopochodnych, na przykład izoselenocyjanianów jest co prawda możliwe ale ich zastosowanie w praktyce laboratoryjnej jest bardzo trudne. Ponadto związki te są bardzo toksyczne, najczęściej mają odrażający zapach i są nietrwałe.<sup>14</sup>

Związki zawierające egzocykliczny atom selenu są najczęściej otrzymywane na drodze zastąpienia atomu tlenu lub atomu siarki selenem w już otrzymanym układzie heterocyklicznym. Metoda ta jest stosowana również do otrzymywania pochodnych zawierających egzocykliczny atom siarki z odpowiednich analogów tlenowych. W niektórych przypadkach stosuje się zastąpienie atomu siarki atomem tlenu w celu otrzymania analogów tlenowych. Taka procedura jest stosowana wówczas gdy otrzymanie analogu tlenowego innymi metodami jest niemożliwe lub zachodzi z bardzo niską wydajnością.

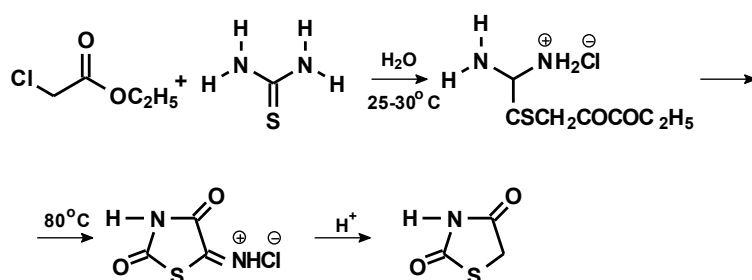
### **2.2.1. Synteza tiazolidyno-2,4-dionów**

Tiazolidyno-2,4-diony są bardzo często stosowane jako związki wyjściowe do syntezy ich analogów siarkowych. Znanych jest kilka metod syntezy układu tiazolidyno-2,4-dionu. Większość z nich została opracowana pod koniec XIX lub na początku XX wieku. Jedną z najstarszych metod syntezy tiazolidyno-2,4-dionów jest reakcja zaproponowana przez Holmberga w 1909 roku. Polega ona na reakcji tlenosiarczku węgla z amoniakiem i wodorotlenkiem potasu.<sup>15</sup> Modyfikacja tej metody, polegająca na zastąpieniu amoniaku aminami pierwszorzędowymi pozwala na otrzymanie pochodnych tiazolidyno-2,4-dionów podstawionych w pozycji N-3. (Schemat 1).



Schemat 1. Synteza tiazolidyno-2,4-dionów z tlenosiarczku węgla

Dogodną metodą syntezy tego układu jest też reakcja kwasu  $\alpha$ -chlorooctowego lub jego estrów z tiomocznikiem lub z N-podstawionymi tiomocznikami. Podczas prowadzenia reakcji w temperaturze 25 – 30°C powstają sole tiouroniowe, które ulegają cyklizacji do 2-iminotiazolidyno-4-onów po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temp. ok. 80°C. W środowisku kwaśnym, w temperaturze ok. 110°C 2-iminotiazolidyno-4-ony ulegają hydrolizie do tiazolidyno-2,4-dionów. (Schemat 2).



Schemat 2. Synteza tiazolidyno-2,4-dionów z tiomoczników

W niektórych przypadkach bezpośrednia synteza pochodnych tiazolidyno-2,4-dionów nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Można wówczas zastosować wymianę atomu siarki w 2-tiotiazolidyno-4-onie na atom tlenu pod wpływem kwasu chlorooctowego. (Schemat 3).



Schemat 3. Otrzymywanie tiazolidyno 2,4-dionu na drodze desulfuryzacji 2-tiotiazolidyno-4-onów

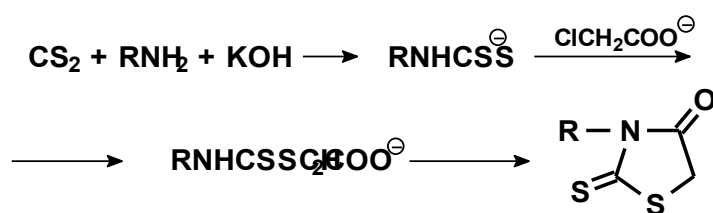
### 2.2.2. Synteza 2-tiotiazolidyno-4-onów

Metody syntezy układu 2-tiotiazolidyno-4-onu (rodaniny) są wyczerpująco opisane w pracach przeglądowych.<sup>16,17</sup> Spośród wszystkich znanych metod skupię się na kilku

## Załącznik 2.

stosowanych podczas prowadzonych przez siebie badań. Metody te były przez mnie modyfikowane w celu uproszczenia procedury lub podniesienia wydajności.

Jedną z najstarszych metod stosowanych do syntezy pochodnych rodaniny zawierających lub nie podstawniki w pozycjach N-3 i C-5 jest reakcja ditiokarbaminianów amonu z kwasami  $\alpha$ -halogenokarboksyłowymi lub z solami tych kwasów.<sup>18</sup> Ditiokarbaminiany są otrzymywane w reakcji disiarczku węgla z amoniakiem lub aminami pierwszorzędowymi i wodorotlenkiem sodu. Ich reakcja z chlorooctanem sodu prowadzi do otrzymania połączeń bardzo łatwo ulegających pod wpływem kwasu chlorowodorowego cyklokondensacji do odpowiednich pochodnych rodaniny. Schemat 4).



Schemat 4. Synteza 2-tiotiazolidyno-4-onów z ditiokarbaminianów

Metoda ta została również zaadoptowana do syntezy pochodnych rodaniny zawierających w pozycji N-3 grupę karboksyalkilową. Polega ona na reakcji aminokwasów zawierających grupę aminową przy terminalnym atomie węgla z disiarczkiem węgla i kwasem chlorooctowym w obecności zasad.

Pochodne rodaniny zawierające podstawnik w pozycji N-3 można również otrzymywać w reakcji alkilo- lub aryloizotiocyanianów z kwasem  $\alpha$ -merkaptooctowym lub jego estrami. Powstający produkt pośredni, po zakwaszeniu środowiska reakcji, ulega cyklizacji do 3-podstawionej rodaniny.<sup>19</sup> (Schemat 5).



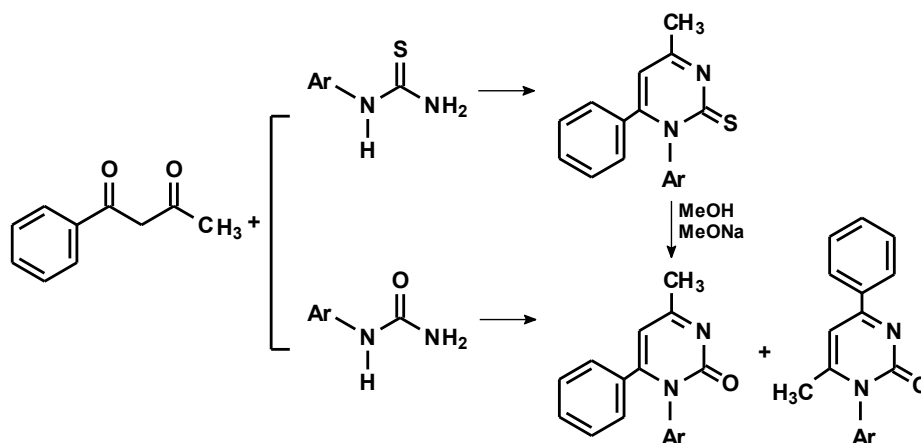
Schemat 5. Synteza 2-tiotiazolidyno-4-onów z izotiocyanianów

### 2.2.3. Synteza niesymetrycznych 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirymidonów oraz pirymidynotionów

Reakcje syntezy 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirymidonów oraz pirymidynotionów badań Katoh i współpracownicy. Przeprowadzając reakcję benzoiloacetonu z N-fenilo-

## Załącznik 2.

mocznikiem otrzymali 1,4-diarylo-6-metylo-2[1H]-pirymidynon oraz 1,6-diarylo-4-metylo-2[1H]-pirymidynon. Podobne reakcje prowadzone z udziałem N-arylotiomocznika prowadziły do otrzymania wyłącznie 1,6-diarylo-4-metylo-2[1H]-pirymidynonów.<sup>20</sup> Związki te bardzo łatwo ulegały przekształceniu do odpowiednich 2[1H]-pirymidonów pod wpływem jodku metylu w obecności metanolanu sodu, w środowisku metanolu. (Schemat 6).

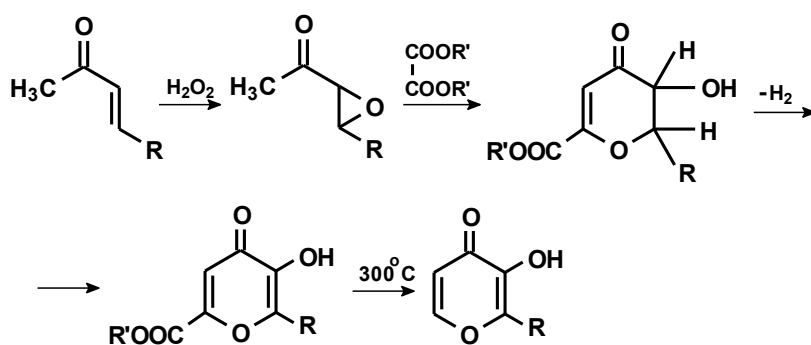


Schemat 6. Synteza 1,4-diarylo-6-metylo- oraz 1,6-diarylo-4-metylo-2[1H]-pirymidonów

### 2.2.4. Synteza 3-hydroksy 2-metylo-[4H]-piran-4-onu (maltolu)

Maltol występuje w przyrodzie w modrzewiu europejskim (*Larix deciduas*), grójeczniku japońskim (*Cercidiphyllum japonicum*) oraz w roślinach z rodziny sosnowate. Powstaje w procesie biosyntezy z sacharydów należących do grupy heksoz.<sup>21</sup>

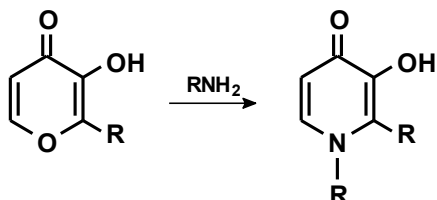
Na skalę przemysłową może być otrzymywany między innymi z nienasyconych ketonów. Pierwszym etapem reakcji jest epoksydacja ketonu. Otrzymany epoksyd jest poddawany cyklizacji z estrami kwasów dikarboksylowych a następnie odwodornieniu. Ostatnim etapem reakcji jest dekarboksylacja prowadzona w wysokiej temperaturze.<sup>22</sup> (Schemat 7).



Schemat 7. Synteza 3-hydroksy 2-metylo-[4H]-piran-4-onu (maltolu)

### 2.2.5. Synteza 3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyno-4[1H]-onu (deferipronu)

Synteza układu 3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyno-4[1H]-onu (deferipronu) została przeprowadzona po raz pierwszy w laboratorium profesora Hidera w roku 1980. W zastosowanej metodzie jako związków wyjściowych użyto maltolu, który w reakcji z metyloaminą uległ przekształceniu do deferipronu.<sup>23</sup> Do dzisiejszego dnia jest to jedyna opisywana w literaturze naukowej metoda syntezy tego układu.



Schemat 8. Synteza 3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyno-4[1H]-onu (deferipronu)

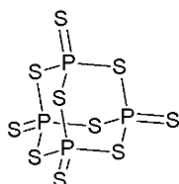
### 2.3. Metody syntezy związków heterocyklicznych z egzocyklicznym atomem siarki lub selenu na drodze zastąpienia atomu tlenu w grupie karbonylowej atomem siarki lub selenu

Badania mające na celu otrzymanie siarkowych i selenowych analogów związków zawierających grupę karbonylową były prowadzone od bardzo dawna. Jest to związane z ich wyższą toksycznością i oczekiwanym działaniem terapeutycznym. Jak również z możliwością zastosowania otrzymanych związków jako półproduktów do dalszych syntez.

#### 2.3.1. Zastosowanie dziesięciosiarczku czterofosforu do tworzenia wiązania C=S

Na drodze zastąpienia atomu tlenu atomem siarki w grupie karbonylowej tworzony jest cały szereg pochodnych tioestrów, tioketonów, tioamidów i innych.

Jednym z odczynników, który jest używany do zastąpienia atomu tlenu atomem siarki w grupie karbonylowej jest dziesięciosiarczek czterofosforu, P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>. Stosowany jest od bardzo dawna, już od drugiej połowy XIX wieku.<sup>24,25</sup>



Rysunek 1. Struktura dziesięciosiarczku czterofosforu

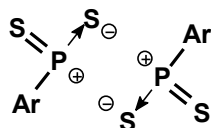
## Załącznik 2.

Między innymi jest używany do syntezy estrów kwasów ditiokarboksylowych, które są wszechstronnymi prekursorami związków o aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej oraz przeciwnowotworowej.<sup>26</sup>

Obecnie odczynnik ten jest stosowany powszechnie w kombinacji z heksametylodisiloksanem (HMDSO) między innymi do syntezy siarkowych analogów estrów, laktonów, laktamów, amidów oraz ketonów.<sup>27</sup>

### 2.3.2. Zastosowanie odczynnika Lawessona do tworzenia wiązania C=S

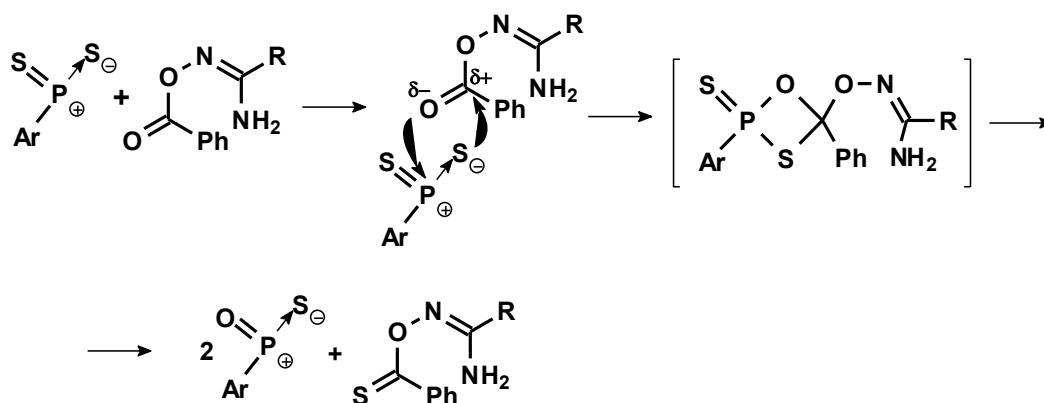
W ostatnich latach dużą popularność jako odczynnik siarkujący zdobył 2,4-bis-(p-metoksyfenylo)-1,2,3,4-ditiadifosfetan-2,4-disiarczek znany pod zwyczajową nazwą Odczynnik Lawessona (OL). Związek ten zsyntezował po raz pierwszy Leher i współpracownicy w roku 1956 podczas badań nad reakcjami związków aromatycznych z dziesięciosiarczkiem czterofosforu.<sup>28</sup> W trakcie badań zaobserwowali, że reakcje muszą być prowadzone w ściśle określonym przedziale temperatury. W temperaturze zbyt niskiej nie otrzymywali oczekiwanych produktów natomiast w temperaturze zbyt wysokiej powstawały substancje smoliste. Autorzy zasugerowali również, że otrzymane związki występują w postaci dimerów, które są stabilne dzięki przyciąganiu elektrostatycznemu pomiędzy spolaryzowanymi wiązaniami fosfor – siarka.



Rysunek 2. Proponowana struktura produktów reakcji P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> ze związkami aromatycznymi.

Użycie tego odczynnika rozpropagował Lawesson wraz ze współpracownikami, wykonując przy jego pomocy syntezę tioketonów.<sup>29</sup> Zazwyczaj wymianę atomu tlenu na atom siarki przy użyciu OL wykonuje się rozpuszczając reagenty w toluenie, ksylenie, dioksanie lub w pirydynie i prowadząc reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Niezwykle istotne jest dobranie odpowiedniego stosunku stechiometrycznego reagentów oraz czasu trwania reakcji ponieważ znane są przypadki wprowadzenia atomów siarki w dwa różne miejsca układu heterocyklicznego po wydłużeniu czasu prowadzenia procesu.<sup>30</sup>

Prawdopodobny mechanizm wymiany atomu tlenu na atom siarki przy użyciu OL może zostać przedstawiony na przykładzie reakcji otrzymywania O-tiobenzoylo-β-amino-propioamidooksymów.<sup>31</sup>



Schemat 9. Proponowany mechanizm działania OL

Odczynnik Lawessona może być również stosowany w warunkach bezrozpuszczalnikowych. Reakcja pomiędzy odczynnikiem Lawessona a pochodnymi ksantyny, wspomagana mikrofalowo pozwoliła otrzymać siarkowe analogi między innymi kofeiny i teobrominy zawierające egzocykliczne atomy siarki w pozycji C-6 oraz w pozycjach C-6 i C-2.<sup>32</sup>

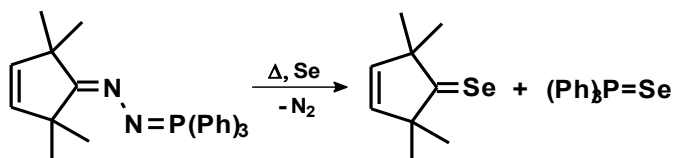
## 2.4. Metody wprowadzania atomu selenu w miejsce innego heteroatomu

Do zastąpienia atomem selenu innego heteroatomu z równoczesnym wytworzeniem wiązania C=Se wykorzystuje się cały szereg różnych czynników selenujących. Zostały opracowane metody wykorzystujące do tego celu selen elementarny, wodoroselenek sodu, selenowodór, dziesięcioselenek czterofosforu, selenocyjanian potasu, selenek bis(trimetylosililu), tetraselenowolframian tetraetyloaminy oraz 2,4-difenylo-2,4-diseleno-1,3,2,4- diselenadifosfetan znany powszechnie pod nazwą odczynnik Woollinsa, (OW).<sup>33</sup> W dalszej części pracy skupię się na omówieniu tylko tych metod wprowadzania atomu selenu do układu heterocyklicznego, które wykorzystywałem w prowadzonych badaniach.

### 2.4.1. Reakcje z selenem

Przykładem zastosowania selenu szarego do otrzymania selenoketonów jest reakcja zastąpienia grupy trifenylofosforowej w trifenylofosforanoylidenohydrazonach. Zachodząca następnie eliminacja cząsteczki azotu z otrzymanego związku pośredniego prowadziła do utworzenia odpowiedniego selenoketonu. Tą metodą otrzymywano głównie selenoketony cykliczne z dobrymi wydajnościami.<sup>34,35</sup> (Schemat 10)

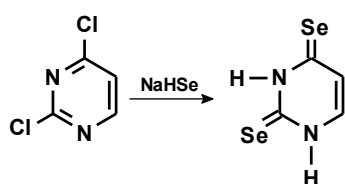
Załącznik 2.



Schemat 10. Synteza cyklicznych selenoketonów

#### 2.4.2. Reakcje z wodoroselenkiem sodu

Jedną z pierwszych propozycji zastosowania anionu wodoroselenkowego do tworzenia wiązania C=Se przedstawił Mautner, który otrzymał selenowe pochodne pirymidyny i puryny na drodze zastąpienia chlorowca atomem selenu.<sup>36</sup> (Schemat 11)



Schemat 11. Synteza [1H]-pirymidyn-2,4-diselenonu

Podobna reakcja powiodła się również w przypadku otrzymywania selenowych pochodnych pirydyn. Sziestopałow i współpracownicy otrzymali 4,5,6-tripodstawione-3-cyjano-2-seleno-[1H]-pirydyny z 4,5,6-tripodstawionych-3-cyjano-2-chloropirydyn.<sup>37</sup>

Wodoroselenek sodu będący źródłem anionów wodoroselenkowych niezbędnych do przeprowadzenia tych reakcji był otrzymywany przez nasycanie alkoholowego roztworu wodorotlenku sodu selenowodorem w atmosferze azotu. Ze względu na toksyczne działanie selenowodoru oraz jego odrażający zapach metoda ta była bardzo uciążliwa.

Bardzo łatwą procedurę generowania wodoroselenku sodu opracowali Klayman i Griffin. W proponowanej przez nich metodzie szary selen reagował z borowodorkiem sodu w środowisku etanolu w atmosferze azotu. Otrzymany w ten sposób alkoholowy roztwór wodoroselenku sodu posiadał stosunkowo wysokie pH (ok. 8) i mógł być bezpiecznie użyty do dalszych syntez.<sup>38</sup>

#### 2.4.3. Zastosowanie odczynnika Woollinsa do tworzenia wiązania C=Se

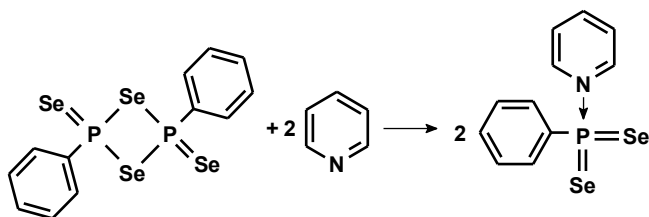
W ostatnich latach duże uznanie jako odczynnik selenujący zdobył Odczynnik Woollinsa (OW). Po raz pierwszy jego synteza została przeprowadzona w trakcie prac nad fosforoorganicznymi układami pierścieniowymi o ogólnym wzorze (RP)<sub>x</sub>Se<sub>y</sub>. Otrzymywane one były w wyniku reakcji cyklofosfin (PR)<sub>5</sub> (R = Me, Et, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph) z szarym selenem.<sup>39</sup> Związki heterocykliczne zawierające fosfor i selen zostały szczegółowo opisane



## Załącznik 2.

w pracach przeglądowych.<sup>40,41</sup> Została również opracowana metoda umożliwiająca otrzymanie OW w dużej skali, w przybliżeniu 150g.<sup>42</sup>

Odczynnik Woollinsa jest dimerem  $(\text{PhPSe}_2)_2$ , który w warunkach reakcji ulega rozpadowi do monomeru  $\text{PhPSe}_2$ , i to on właśnie jest rzeczywistym czynnikiem selenującym. Występuje w nim bardzo nietypowa sytuacja dotycząca wiązań. Formalnie atom fosforu występuje na +V stopniu utlenienia ale jest tylko trójskoordynowany. Dzięki temu, że sfera koordynacyjna  $\sigma^3\lambda^5$  fosforanów jest niewysyciona wykazują one silną kwasowość Lewisa. Ostatnio wykazano, że ustabilizowanie tego układu wiązań, bez konieczności stosowania podstawników o dużej objętości jest możliwe po zastosowaniu pirydyny.<sup>43</sup>



Schemat 12. Stabilizacja OW przy pomocy pirydyny

Wysoka kwasowość Lewisa atomu fosforu w odczynniku Woollinsa sprawia, że bardzo chętnie reaguje on z nukleofilami, między innymi z takimi jak metanol, alkiiny lub dieny. Ponadto łatwo może ulegać nukleofilowemu atakowi atomu tlenu z grupy karbonylowej. W konsekwencji prowadzi to do wymiany atomu tlenu na atom selenu i utworzenia związku selenokarbonylowego.

### **3. Omówienie badań własnych**

#### **3.1. Cel pracy**

W przyrodzie występuje wiele związków zawierających heteroatomy. Najczęściej są to atomy tlenu i azotu. Dość licznie reprezentowana jest grupa związków zawierających atomy siarki. Bardzo ważne dla organizmów żywych są aminokwasy siarkowe, metionina i cysteina. Ważna jest również tiamina zawierająca fragment tiazolu. Ponadto w przyrodzie występują tiole, tioetery.

Związków występujących w przyrodzie i zawierających atomy selenu jest znacznie mniej. Wydaje się, że najważniejszymi z nich są selenometionina oraz selenocysteina. Występują w białkach pełniących ważne funkcje fizjologiczne. Przykładem są peroksydazy glutationowe (GP<sub>x</sub>),<sup>44</sup> reduktazy tioredoksyny (TrxR),<sup>45</sup> oraz dejodynazy jodotyroninowe (D1).

Głównym celem podjętych przeze mnie badań było opracowanie metod syntezy nieznanych wcześniej siarkowych i selenowych analogów pięcio- i sześcioczłonowych związków heterocyklicznych zawierających tlen i posiadających udokumentowaną aktywność biologiczną. Przeprowadzenie syntezy takich połączeń pozwoli przede wszystkim na porównanie właściwości fizykochemicznych analogów siarkowych i selenowych w odniesieniu do ich pierwowzorów zawierających tlen. W przypadku otrzymania związków o wystarczającej trwałości możliwe też będzie porównanie ich aktywności biologicznej.

Wszystkie te czynniki sprawiły, że po obronieniu doktoratu postanowiłem kontynuować badania nad syntezą pochodnych rodaniny oraz selenowych analogów rodaniny podstawionych w pozycji N-3 oraz C-5 oraz rozszerzyć je o syntezę siarkowych i selenowych analogów 2[1H]-pirymidynonów, maltolu i deferipronu.

W tym miejscu chciałbym bardzo gorąco podziękować wszystkim współpracownikom, którzy przyczynili się do przeprowadzenia badań.

#### **3.2. Synteza selenowych analogów rodaniny [Praca H-1]**

Rozpoczęcie prac nad syntezą 3-alkilo-5-benzylideno- oraz 3-alkilo-5-cynamylideno-2-selenorodanin było kontynuacją badań prowadzonych wcześniej nad syntezą odpowiednich pochodnych 2-selenorodanin zawierających w pozycji N-3 podstawnik aryłowy. Celem podjętych badań było porównanie wpływu rodzaju podstawnika w pozycji N-3 na reaktywność układu rodaniny i podatność na działanie stosowanego czynnika selenującego.

Związkami wyjściowymi użytymi do syntezy były 3-alkilo-5-benzylidenorodaniny oraz 3-alkilo-5-cynamylidenorodaniny. Pochodne te zostały otrzymane w wyniku reakcji typu Knoevenagla pomiędzy 3-alkilorodaninami oraz odpowiednio aldehydem benzoesowym

## Załącznik 2.

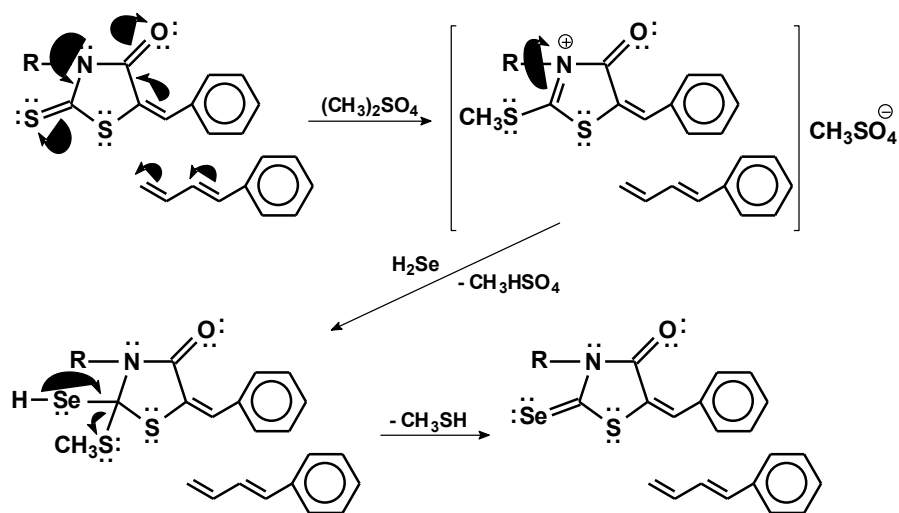
i aldehydem cynamonowym. Reakcja kondensacji została przeprowadzona według zmodyfikowanej przeze mnie procedury, bazującej na wcześniejszych pracach.<sup>46</sup> Modyfikacja polegała na zastosowaniu jedynie bezwodnika octowego jako rozpuszczalnika pełniącego równocześnie rolę czynnika odwadniającego.

We wcześniejszych pracach dotyczących wprowadzania atomu selenu w miejsce atomu siarki w układzie 2-tioimidazolidyno-4-onu (2-tiohydantoiny) oraz w układzie 2-tio-tiazolidyno-4-onu (rodaniny) wykazano, że do przeprowadzenia reakcji konieczne jest spełnienie dwóch warunków:<sup>47,48</sup>

- musi powstać forma tautomeryczna zawierająca grupę HS- oraz wiązanie podwójne w obrębie pierścienia,
- atom siarki z grupy HS- musi ulec metylowaniu dzięki czemu powstaje łatwo odchodząca grupa CH<sub>3</sub>S-

W pracy dotyczącej syntezy 3-arylo-5-benzylideno-, oraz 3-arylo-5-cynamylideno-2-selenotiazolidyno-4-onów wykazano, że możliwe jest zastąpienie selenem grupy aryloiminowej w 3-arylo-5-benzylideno- oraz w 3-arylo-5-cynamylideno-2-aryloiminotiazolidyno-4-onach.<sup>49</sup> Warunkiem przeprowadzenia reakcji było otrzymanie relatywnie stabilnych czwartorzędowych soli amoniowych na drodze metylowania atomu azotu wchodzącego w skład grupy 2-aryloiminowej.

Bazując na powyższych informacjach postanowiłem sprawdzić czy jest możliwe otrzymanie czwartorzędowych soli tiazoliniowych z 3-alkilo-5-benzylideno oraz z 3-alkilo-5-cynamylidenorodanin oraz czy będą one podatne na działanie gazowego selenowodoru. (Schemat 13)



Schemat 13. Proponowany mechanizm wymiany atomu siarki na atom selenu

## Załącznik 2.

Oczekiwane czwartorzędowe sole tiazoliniowe z grupą SCH<sub>3</sub> otrzymałem w wyniku działania na wyjściowe 3-alkilo-5-benzylideno- oraz 3-alkilo-5-cynamylidenorodaniny dziesięciokrotnym nadmiarem siarczanu(VI) dimetylu. Soli tych nie izolowałem ze środowiska reakcji. Bezpośrednio po otrzymaniu poddawałem je działaniu gazowego selenowodoru. W wyniku reakcji otrzymywałem odpowiednio 3-alkilo-5-benzylideno- oraz 3-alkilo-5-cynamylideno-2-selenorodaniny. Przeprowadzenie reakcji w atmosferze gazu ochronnego (azotu) oraz bez niej pozwoliło wykazać, że sole tiazoliniowe zawierające w pozycji C-5 podstawnik cynamylidenowy są odporne na działanie tlenu z powietrza natomiast sole zawierające w pozycji C-5 podstawnik benzylidenowy nie. W obecności tlenu z powietrza sole te ulegały utlenieniu w wyniku czego otrzymywano zamiast 2-selenorodanin 3-alkilo-5-benzylideno-tiazolidyno-2,4-diony. Zarówno podstawnik benzylidenowy jak i cynamylidenowy, znajdujące się w pozycji C-5 powodują podwyższenie gęstości elektronowej w obrębie pierścienia heterocyklicznego. Wydaje się, że wyższą odporność na utlenianie soli tiazoliniowych zawierających w pozycji C-5 podstawnik cynamylidenowy w porównaniu do soli zawierających podstawnik benzylidenowy można wyjaśnić mocniejszym zmniejszeniem deficytu elektronowego na atomie węgla znajdującym się w pozycji C-2 przez podstawnik cynamylidenowy.

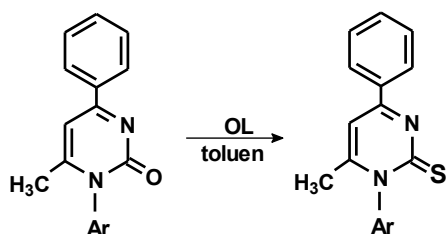
Struktura otrzymanych związków została potwierdzona analizą elementarną oraz metodami spektroskopowymi. EI MS, IR, UV oraz <sup>1</sup>H NMR.

### 3.3. Synteza selenowych analogów 2[1*H*]-pirymidonów [Praca H-2]

Grupą związków wykazujących interesujące właściwości biologiczne są pochodne 2[1*H*]-pirymidonów oraz ich analogów siarkowych. Posiadają one między innymi właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwzapalne.<sup>50</sup>

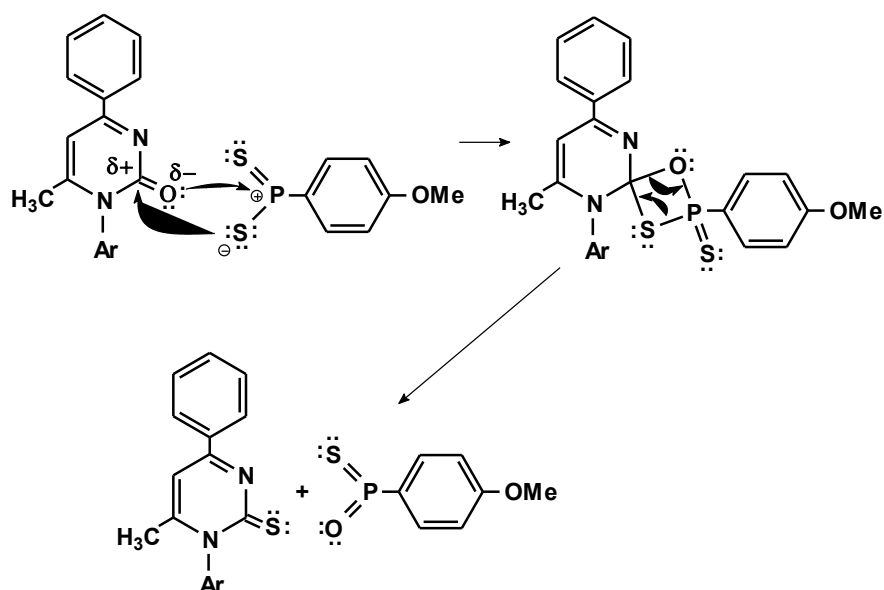
Z tego powodu zainteresowałem się możliwością otrzymania 1,4,6-trójpodstawionych 2[1*H*]-pirymidynoselenonów. Ich synteza pozwoliłaby na porównanie właściwości analogów selenowych z opisanymi wcześniej analogami siarkowymi i tlenowymi.

Jako związki wyjściowe zastosowano 1-arylo-4-metylo-6-fenyl-2[1*H*]-pirymidynotiony oraz 1-arylo-6-metylo-4-fenyl-2[1*H*]-pirymidynotiony. 1-arylo-4-metylo-6-fenyl-2[1*H*]-pirymidynotiony zostały otrzymane w reakcji kondensacji benzoiloacetony z odpowiednimi aryliomocznikami. Ta metoda zawiodła w przypadku próby otrzymania 1-arylo-6-metylo-4-fenyl-2[1*H*]-pirymidynotionów. Synteza oczekiwanych pochodnych została przeprowadzona w dwóch etapach. Najpierw w reakcji benzoiloacetony z *N*-arylomocznikami otrzymano 1-arylo-6-metylo-4-fenyl-2[1*H*]-pirymidynony.<sup>20</sup> W drugim etapie 1-arylo-6-metylo-4-fenyl-2[1*H*]-pirymidynony przekształcałem do odpowiednich pirymidynotionów w reakcji z odczynnikiem Lawessona. (Schemat 14).



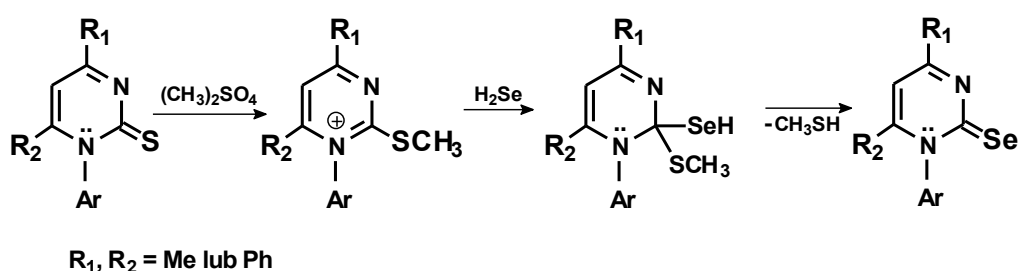
Schemat 14. Synteza pirymidynotionów na drodze reakcji z OL

Prawdopodobny mechanizm przebiegu tej reakcji, analogiczny do omawianego wcześniej mechanizmu siarkowania *O*-benzoilo- $\beta$ -aminopropioamidooksymów<sup>31</sup> został przedstawiony na schemacie 15.



Schemat 15. Proponowany mechanizm reakcji zastąpienia egzocyklicznego atomu tlenu atomem siarki w 1-arylo-6-metylo-4-fenyl-2[1H]-pirymidynonach

We wcześniejszej pracy [**H-1**] stwierdziłem, że jednym z warunków przekształcania tionów w odpowiednie selenony jest otrzymanie relatywnie stabilnych czwartorzędowych soli pirymidynowych z ładunkiem dodatnim na atomie azotu i grupą SCH<sub>3</sub> w pozycji C-2. W celu ich otrzymania pirymidynotiony poddawano działaniu nadmiaru siarczanu(VI) dimetylu w atmosferze azotu. Sole te pod wpływem anionów HSe<sup>-</sup>, pochodzących z gazowego selenowodoru ulegały przekształceniu do odpowiednich 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirymidynoselenonów. (Schemat 16).

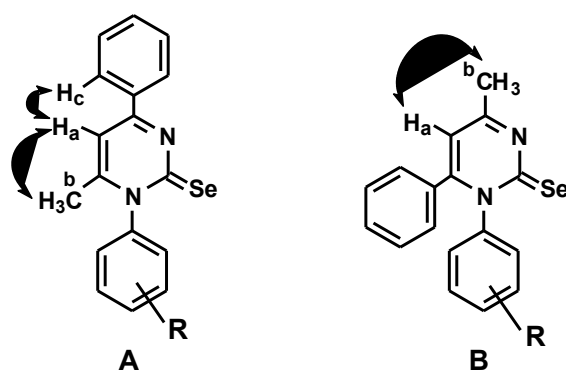


Schemat 16. Proponowany mechanizm syntezy 1,4,6-trójpodstawionych 2[1H]-pirydyminoselenonów

Struktura otrzymanych związków została potwierdzona analizą elementarną i badaniami spektralnymi: <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, UV oraz IR. Stwierdzono, że w widmach <sup>13</sup>C NMR zastąpienie atomu siarki atomem selenu nie spowodowało istotnych zmian. W widmach <sup>1</sup>H NMR pirymidynoselenonów, w porównaniu do widm pirymidynotionów zaobserwowano

przesunięcie w dół pola sygnałów pochodzących od protonu w pozycji C-5 (winylowego). Ta zmiana w przesunięciu chemicznym może być wyjaśniona różną elektroujemnością siarki i selenu w połączeniu z właściwościami elektronowymi  $\alpha,\beta$ -nienasyconego systemu karbonylowego.

Dla wszystkich otrzymanych 1,4,6-trójpodstawionych 2[1*H*]-pirydyminoselenonów wykonano również widma 2D NOESY. Znaczące sygnały NOE dla obu izomerów zostały przedstawione na rysunku 14.



Rysunek 3. Istotne oddziaływania NOE w 1-arylo-6-metylo-4-fenyl-2[1*H*]-pirymidinoselenonach (A) oraz w 1-arylo-4-metylo-6-fenyl-2[1*H*]-pirymidinoselenonach (B)

Oddziaływanie pomiędzy protonem z grupy fenylowej H<sub>c</sub> i protonem winylowym H<sub>a</sub> w pochodnych 1,4-diarylo- jest możliwe tylko wtedy gdy pierścień fenylowy oraz pierścień pirymidyny leżą w jednej płaszczyźnie. Z drugiej strony, brak takich oddziaływań pomiędzy grupą metylową i protonami pierścienia arylowego podstawionego w pozycji N-1 wskazuje, że płaszczyzna tego pierścienia jest mocno skręcona w stosunku do płaszczyzny pirymidyny. Możliwe, że obie płaszczyzny są nawet prostopadłe.

Podobna sytuacja w pochodnych 1,6-diarylo-, gdzie nie ma oddziaływań pomiędzy protonami aromatycznymi obu podstawników arylowych i pomiędzy protonami aromatycznymi pierścienia fenylowego oraz protonem winylowym H<sub>a</sub> pozwala przypuszczać, że płaszczyzny obu pierścieni aromatycznych w tych pochodnych są skręcone względem płaszczyzny pierścienia pirymidyny.

### 3.4. Synteza 3-hydroksy-2-metylo-4-selenopironu (selenomaltolu) [Praca H-3]

Kontynuując badania nad sześcioczłonowymi związkami heterocyklicznymi z egzocyklicznym atomem siarki lub selenu rozpocząłem prace nad syntezą związków będących selenowymi analogami pochodnych zawierających układ  $\alpha$ -hydroksyketonowy. Do

## Załącznik 2.

tej grupy związków należą między innymi: maltol (3-hydroksy-2-metylo-4-piron), etylomaltol (3-hydroksy-2-etylo-4-piron), deferipron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyno-4[1*H*]-on), kwas kojowy (5-hydroksy – 2-(hydroksymetylo)-[4*H*]-piran-4-on) oraz mimozyna (kwas (2*S*)-2-amino-3-(3-hydroksy-4-oksopirydino-1-yl)propanowy).

Maltol, podobnie jak inne związki zawierające ugrupowanie  $\alpha$ -hydroksyketonowe jest znany jako bardzo dobry ligand w chemii koordynacyjnej.<sup>51</sup> Jest znakomitym ligandem kleszczowym między innymi dla jonów  $\text{Fe}^{3+52}$  oraz  $\text{Mn}^{2+}$ .<sup>53</sup> Ze swojej zdolności do koordynowania jonów metali znane są również siarkowe analogi maltolu. Tiomaltol (3-hydroksy-2-metylo-4-tiopiron) jest bardzo dobrym ligandem kleszczowym dla jonów  $\text{Fe}^{3+}$  oraz dla jonów  $\text{Ni}^{2+}$ .<sup>54</sup>

Mając na uwadze możliwość zmiany właściwości ligandów wynikającą z większego promienia atomowego selenu w stosunku do promienia atomów siarki i tlenu zaplanowałem syntezę nie opisanego wcześniej w literaturze naukowej selenomaltolu (3-hydroksy-2-metylo-4-selenopironu) tak aby można było porównać jego właściwości fizykochemiczne z właściwościami analogów tlenowego i siarkowego.

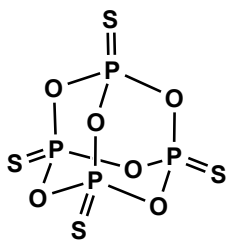
Te metody wprowadzenia egzocyklicznego atomu selenu, które opracowałem wcześniej, polegające na zastosowaniu wodoroselenku sodu lub gazowego selenowodoru okazały się nieskuteczne. Z tego powodu do przeprowadzenia maltolu w selenomaltol postanowiłem użyć dziesięcioselenku czterofosforu generowanego *in situ* z szarego selenu i czerwonego fosforu.<sup>55</sup> Reakcja była prowadzona w toluenie w atmosferze argonu i w obecności HMDSO (heksametylodisiloksanu) jako katalizatora.

Kombinacja dziesięciosiarczku czterofosforu oraz HMDSO była wcześniej używana z powodzeniem do przeprowadzania reakcji siarkowania przez T. J. Curphey.<sup>27</sup>

W większości przypadków opisanych w wymienionej wyżej publikacji dodatek HMDSO korzystnie wpływał na przebieg reakcji i powodował podniesienie wydajności. Curphey badał dokładnie wpływ HMDSO na przebieg reakcji i stwierdził, że podczas reakcji siarkowania przy użyciu samego  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  środowisko reakcji staje się coraz bardziej elektrofilowe ponieważ powstają politiofosforany, wśród których  $\text{P}_4\text{O}_6\text{S}_4$  może być traktowany jako skrajny przykład, (Rysunek 4) co prowadzi do powstawania niepożądanych produktów ubocznych i obniża wydajność reakcji. HMDSO reagując z powstającymi produktami ubocznymi pozostawia jedynie właściwy czynnik siarkujący.

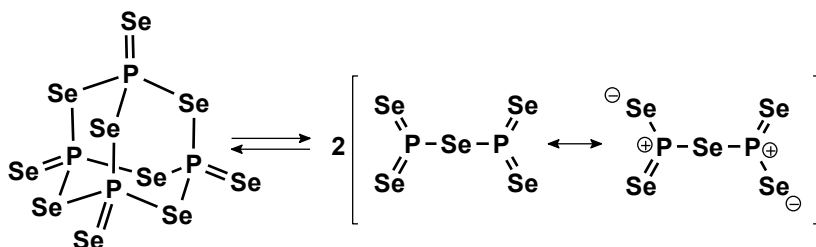


Załącznik 2.



Rysunek 4. Struktura  $P_4O_6S_4$ , jednego z produktów ubocznych powstających podczas wymiany atomu tlenu z grupy karbonylowej na atom siarki

Ponieważ  $P_4Se_{10}$  ma analogiczną budowę jak  $P_4S_{10}$  założyłem, że w warunkach reakcji będzie ulegał dysocjacji według schematu znanego dla dziesięciosiarczku czterofosforu. (Schemat 17).

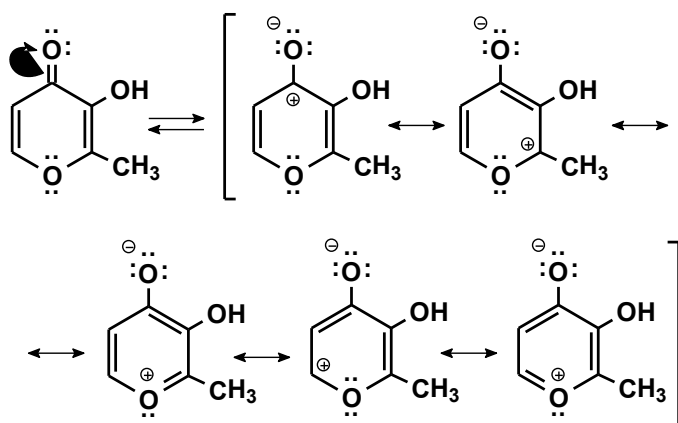


Schemat 17. Dysocjacja  $P_4Se_{10}$

Przyjąłem, że w roztworze dziesięcioselenek czterofosforu będzie ulegał dysocjacji do monomeru i obie formy będą występowały w równowadze. Przyjąłem również, że z monomeru będzie powstawała jego forma mezomeryczna, ylid diselenofosfinowy, który jest zasadniczym czynnikiem biorącym udział w reakcji wymiany atomu tlenu na atom selenu.

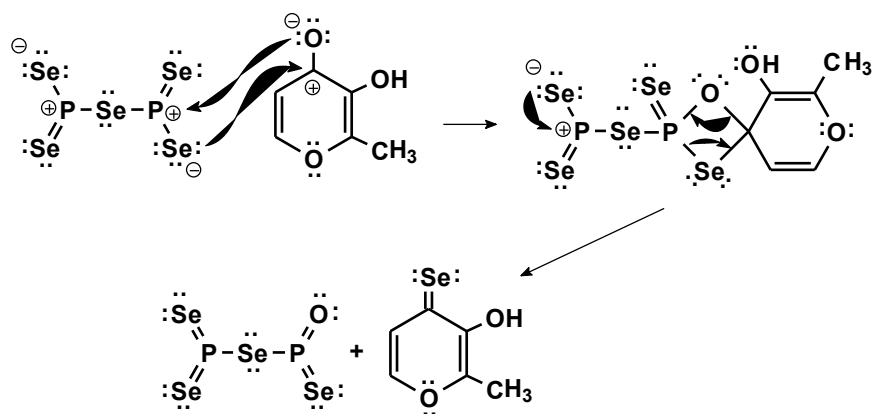
Przyjąłem również, że ze względu na podobieństwo właściwości chemicznych selenu i siarki zastosowanie HMDSO w reakcji wprowadzania atomu selenu w miejsce atomu tlenu będzie miało tak samo korzystny wpływ na przebieg procesu jak w przypadku reakcji siarkowania.

Warunkiem koniecznym do skutecznego przeprowadzenia reakcji wymiany atomu tlenu na atom selenu jest obecność ładunku dodatniego na atomie węgla i ujemnego na atomie tlenu grupy karbonylowej w cząsteczce maltolu. Warunek ten jest spełniony przynajmniej przez jedną z możliwych struktur rezonansowych jakie możemy zaproponować dla cząsteczki maltolu. (Schemat 18)



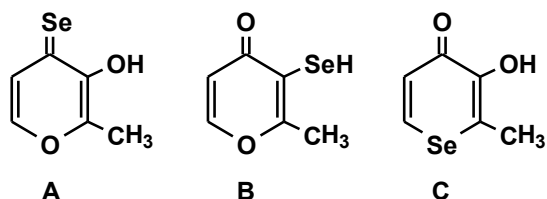
Schemat 18. Możliwe struktury rezonansowe występujące w maltolu.

Zastąpienie atomu tlenu atomem selenu w cząsteczce maltolu, przy użyciu  $P_4Se_{10}$  prawdopodobnie przebiega według następującego mechanizmu. (Schemat 19)



Schemat 19. Proponowany mechanizm reakcji zastąpienia atomu tlenu atomem selenu w maltolu

Zastąpienie atomu tlenu atomem selenu zostało potwierdzone analizą elementarną i spektrometrią masową (EI MS). Teoretycznie w cząsteczce maltolu każdy z trzech atomów tlenu mógłby zostać zastąpiony atomem selenu. Zatem mogłyby istnieć trzy izomery selenomaltolu, izomer A, izomer B oraz izomer C. (Rysunek 5)



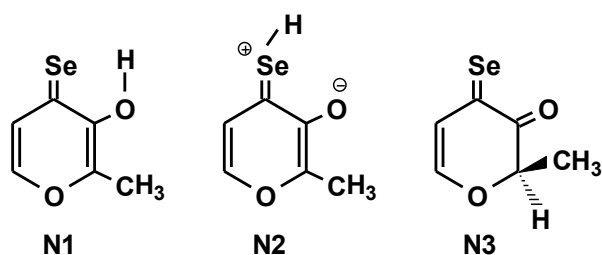
Rysunek 5. Możliwe izomery selenomaltolu

## Załącznik 2.

To, że w wyniku przeprowadzonej reakcji powstał izomer A zostało potwierdzone analizą widm IR,  $^1\text{H}$  NMR oraz  $^{13}\text{C}$  NMR. Ostatecznym argumentem potwierdzającym powstanie izomeru A było wyznaczenie struktury krystalograficznej cząsteczki selenomaltolu. Układ atomów w cząsteczce selenomaltolu sugeruje, że pomiędzy protonem w grupie hydroksylowej i atomem selenu występuje słabe wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Zbadano również strukturę komórki elementarnej monokryształu. Selenomaltol krystalizuje w układzie jednoskośnym, grupa przestrzenna  $P2_1/c$ . Parametry sieci przestrzennej selenomaltolu są bardzo podobne do parametrów sieci przestrzennej tiomaltolu, który był opisany wcześniej.<sup>54</sup> Tiomaltol również krystalizuje w układzie jednoskośnym i podobnie jak selenomaltol należy do grupy przestrzennej  $P2_1/c$ .

Uzyskane na drodze eksperymentalnej widma IR oraz NMR zostały porównane z rezultatami otrzymanymi metodami obliczeniowymi i uzyskano bardzo dobrą zgodność wyników. Jedynym wyjątkiem była znacząca rozbieżność pomiędzy przesunięciem chemicznym, w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR dla atomu węgla związanego bezpośrednio z atomem selenu, wyznaczonym doświadczalnie i obliczonym teoretycznie. Rozbieżność ta wynosiła ok. 22 ppm i była spowodowana opisanym w literaturze efektem wpływu ciężkiego atomu na ekranowanie lekkiego.<sup>56,57</sup>

Dla izomeru A mogą istnieć trzy struktury tautomeryczne. N1, N2 oraz N3 (Rysunek 6). Dla struktur tych zostały obliczone stałe równowag tautomerycznych i na tej podstawie wykazano, że spośród trzech możliwych struktur tautomerycznych największą trwałość wykazuje struktura N1 zawierająca ugrupowanie ketoenolowe.



Rysunek 6. Możliwe tautomery dla izomeru A

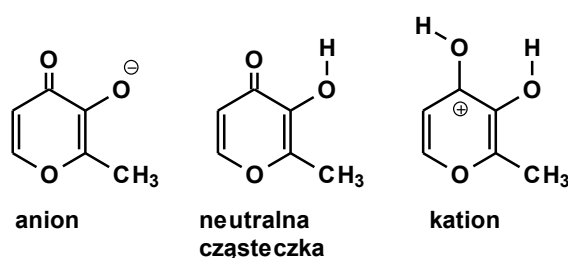
Rezultaty przeprowadzonych badań oraz wyniki obliczeń dowodzą, że podczas działania na maltol dziesięcioselenkiem czterofosforu w obecności HMDSO następuje zastąpienie egzocyklicznego atomu tlenu znajdującego się w pozycji C-4 atomem selenu.

Ponieważ w literaturze naukowej opisane są również właściwości etylomaltolu (2-etylo-3-hydroksy-4-pironu) oraz jego siarkowego analogu to oczywiście podjąłem próbę otrzymania

analogu selenowego. Pomimo wykonania wielu reakcji z zastosowaniem różnych czynników selenujących nie udało mi się uzyskać selenoetylomaltolu. Ten problem pozostaje cały czas otwarty i będzie on badany w przyszłości.

### 3.5. Badanie właściwości selenowych analogów maltolu metodami teoretycznymi [Praca H-4]

Badania selenowych analogów maltolu metodami obliczeniowymi zostały rozpoczęte w pracy opisanej powyżej [Praca H-3]. Wykonane obliczenia różnicy energii pomiędzy formami tautomerycznymi oraz obliczenie wartości stałych reakcji tautomerizacji pozwoliły wykazać, że tautomer N1 jest formą dominującą nad tautomerami N2 i N3 w ich mieszaninie. (Rysunek 6). Obliczenia dotyczące zjawiska tautomerii występującej w selenomaltolu były kontynuowane w pracy H-4. W tej pracy został również podjęty temat aromatyczności selenomaltolu. Zarówno tautomeria jak i aromatyczność mają bardzo silny wpływ na właściwości i reaktywność związków w których występują. Obecność w związkach kompleksowych różnych form tautomerycznych ligandów oraz form jonowych, sprotonowanych lub zdeprotonowanych (Rysunek 7) może powodować bardzo nieoczekiwany przebieg reakcji chemicznych zachodzących z ich udziałem.



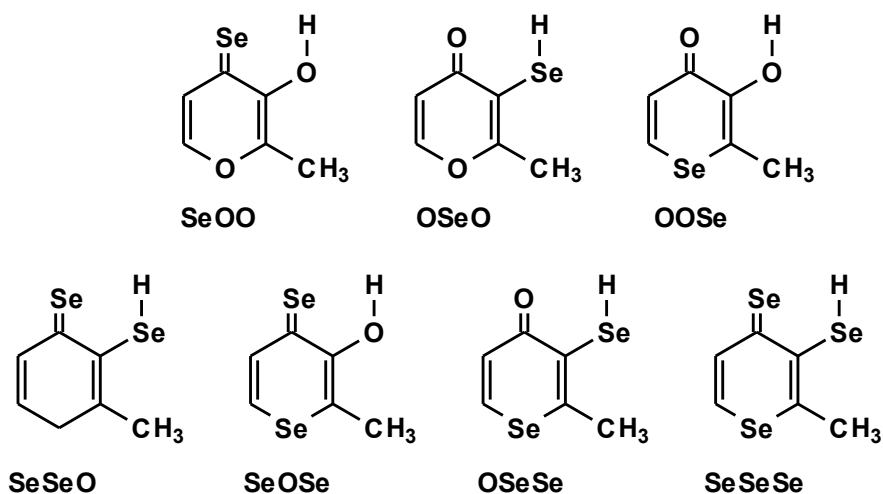
Rysunek 7. Struktury różnych form maltolu

Maltol oraz jego analogi siarkowy i selenowy mogą tworzyć z jonami metali cały szereg związków kompleksowych o istotnym znaczeniu farmakologicznym, biologicznym lub przemysłowym. Właściwości chelatujące maltolu oraz jego analogów siarkowego i selenowego zależą w dużym stopniu od tego w jakiej formie tautomerycznej będą one występować. Ze względu na to, że układ maltolu oraz jego analogów posiada pewną aromatyczność to w związkach kompleksowych tworzonych z ich udziałem mogą wystąpić obok efektów energetycznych wynikających z chelatowania jonów metali efekty spowodowane aromatycznością ligandów. Co prawda zmiana entropii występująca podczas chelatowania jonów metali przez ligandy posiadające co najmniej dwa miejsca koordynujące jest często tak duża, że maskuje efekty wywołane przez ich aromatyczność.

W zależności od przewidywanego zastosowania ligandów może być konieczna różna stała trwałości tworzonych przez nie związków kompleksowych z jonami metali. Przykładem mogą być związki kompleksowe z jonami żelaza. Mogą one służyć do zwalczania anemii lub do usuwania nadmiaru jonów żelaza z organizmu w przypadku talasemii. W pierwszym przypadku związek kompleksowy z jonami żelaza musi ulec rozkładowi wewnątrz organizmu i uwolnić jony  $Fe^{2+}$ . W drugim przypadku jony żelaza muszą zostać związane przez ligandy na tyle mocno aby mogły zostać wydalone z organizmu.

Możliwość przewidywania stopnia trwałości związków kompleksowych na drodze teoretycznej wydaje się być bardzo ważnym zagadnieniem w przypadkach gdy od ich stabilności zależy efekt terapeutyczny. W przypadku związków, które na podstawie obliczeń teoretycznych zostaną wytypowane jako potencjalnie użyteczne ligandy, i które nie zostały jeszcze otrzymane można będzie podjąć próby ich syntezy.

Tego rodzaju badania zostały podjęte dla całej serii selenowych analogów maltolu. Obliczenia kwantowochemiczne wykonano metodą B1LYP/6-311++G\*\* przy użyciu pakietu Gaussian'03, dla siedmiu związków. (Rysunek 8).



Rysunek 8. Struktury selenowych analogów maltolu dla których wykonano obliczenia

Trzy z nich są izomerami, w których jeden atom tlenu został zastąpiony atomem selenu. W trzech kolejnych dwa atomy tlenu zostały zastąpione atomami selenu natomiast w ostatnim badanym związku wszystkie trzy atomy tlenu zostały zastąpione atomami selenu. Dotychczas tylko jeden z tych związków został otrzymany na drodze syntezy. 3-hydroksy-2-metylo-4-selenopiron (selenomaltol), w którym atomem selenu został zastąpiony egzocykliczny atom tlenu znajdujący się w pozycji C-4. [**Praca H-3**]

## Załącznik 2.

Dla badanych struktur przeprowadzono optymalizację geometrii oraz obliczono indeksy aromatyczności:

HOMA - harmonic oscillator model of aromaticity

NICS - nucleus independent chemical shift

PDI - para delocalisation index

MCI - multi centre index

ASE - aromatic stabilisation energy

H- H index

Indeks HOMA jest geometrycznym wskaźnikiem aromatyczności, indeksy NICS(0) oraz NICS(1) są magnetycznymi wskaźnikami aromatyczności, indeksy PDI, MCI i H są elektronowymi wskaźnikami aromatyczności natomiast indeks ASE reprezentuje energetyczny aspekt aromatyczności.

Indeksy aromatyczności zostały obliczone nie tylko dla obojętnej elektrycznie cząsteczki ale również dla formy zdeprotonowanej (dla anionu) oraz dla formy protonowanej (dla kationu).

Przeprowadzone obliczenia wykazały, że formy anionowe wykazują bardzo niską aromatyczność lub mogą być nawet nieco antyaromatyczne. Obojętne elektrycznie cząsteczki badanych związków wykazują średni poziom aromatyczności natomiast obliczenia wykonane dla form kationowych wykazały, że są one na ogół aromatyczne w znacznym stopniu.

Spośród wszystkich mono-podstawionych anionów najwyższą aromatyczność obserwuje się dla pochodnej SeOO. Natomiast w przypadku pochodnej OSeO, w której atomem selenu został zastąpiony atom tlenu wchodzący w skład grupy hydroksylowej obserwujemy wyraźne zmniejszenie aromatyczności.

W przypadku pochodnej OSeO większość wskaźników aromatyczności lokuje jej aromatyczność pomiędzy aromatycznością SeOO a OSe. Generalnie przewidywana aromatyczność, anionowych form selenowych analogów maltolu jest nieco wyższa niż ich odpowiedników tlenowych.

W grupie neutralnych elektrycznie cząsteczek mono-podstawionych selenowych analogów maltolu bardzo charakterystyczna jest niska aromatyczność struktury OSeO, w której atomem selenu zastąpiono atom tlenu wchodzący w skład grupy hydroksylowej. Wszystkie obliczone indeksy aromatyczności wskazują, że jej aromatyczność jest niższa niż aromatyczność neutralnej cząsteczki maltolu. W przypadku form protonowanych (kationów) większość wskaźników aromatyczności przewiduje niższą aromatyczność analogów selenowych niż tlenowych.

Śród związków zawierających więcej niż jeden atom selenu interesującymi wynikami są szczególnie wysokie wartości indeksu HOMA dla pochodnych zawierających atom selenu w pierścieniu heterocyklicznym. Pozostałe wskaźniki aromatyczności mają wartości podobne do obliczonych dla mono-podstawionych analogów.

Dosyć zaskakującym rezultatem jest stosunkowo wysoki poziom aromatyczności pochodnej w której wszystkie atomy tlenu zostały zastąpione atomami selenu ponieważ zastąpienie selenem tlenu w grupie hydroksylowej obniża aromatyczność. Prawdopodobnie efekt ten jest niwelowany przez podwyższenie aromatyczności spowodowane przez dwa pozostałe atomy selenu.

Prezentowana praca jest wstępem do poszukiwania nowych ligandów, które mogą tworzyć kompleksy z jonami metali i w których efekt chelatoaromatyczności będzie ważny. Na podstawie przedstawionych w skrócie wyników obliczeń można przewidywać, że w związkach kompleksowych jonów metali z pochodną typu OOSE efekty chelatoaromatyczne powinny być nieznacznie mocniejsze niż w kompleksach z maltolem. Anion OOSE ma niższą aromatyczność niż odpowiednia zdeprotonowana struktura maltolu. Ponadto kation OOSE ma nieco wyższą aromatyczność niż sprotonowana forma maltolu. Wynik ten wskazuje, że różnica delokalizacji elektronów pomiędzy anionową i kationową formą OOSE, którą można uznać za oszacowanie siły zmian aromatyczności w kompleksach z metalami jest większa niż przewidywana różnica dla odpowiednich form maltolu. Efekty chelatoaromatyczne w związkach kompleksowych utworzonych z OOSE powinny być nieznacznie mocniejsze niż w przypadku kompleksów z maltolem. Dla pochodnej typu SeOO obserwujemy efekt przeciwny. W tym przypadku anion ma aromatyczność nieznacznie większą niż odpowiedni anion utworzony z maltolu. Aromatyczność kationu jest nieznacznie mniejsza niż aromatyczność odpowiedniego kationu utworzonego z maltolu. Co za tym idzie efekty chelatoaromatyczne w tym przypadku powinny być nieco słabsze niż w przypadku kompleksów utworzonych z maltolu.

Kompleksy metali utworzone z ligandami typu OSeO powinny wykazywać podobną chelatoaromatyczność jak kompleksy z ligandami pochodzącymi od maltolu.

Porównanie rezultatów obliczeń wykonanych dla selenomaltolu z rezultatami opublikowanymi wcześniej dla maltolu,<sup>58</sup> oraz dla tiomaltolu<sup>59</sup> pozwalają stwierdzić, że we wszystkich trzech grupach związków względna aromatyczność kształtuje się następująco: anion < neutralna cząsteczka < kation. Jest to zrozumiałe jeżeli się weźmie pod uwagę zmiany zachodzące w budowie cząsteczki po wymienieniu atomu tlenu na atom siarki lub selenu. Struktura układu elektronów tworzących wiązania typu  $\sigma$  ulega znacznym zmianom natomiast struktura układu  $\pi$  – elektronowego zmienia się w nieznacznym stopniu.<sup>60</sup>

Prezentowane związki stanowią bardzo interesującą grupę ligandów chelatujących, w których występują dodatkowo zjawiska związane z ich aromatywnością. Mogą one być użyteczne w syntezie nowych połączeń mających potencjalne działanie farmakologiczne.

Mam nadzieję, że dzięki rezultatom uzyskanym na drodze teoretycznej możliwe będzie zoptymalizowanie prac laboratoryjnych. Wyniki obliczeń powinny przede wszystkim umożliwić wybranie struktur mogących mieć najlepsze właściwości. Pozwoli to na odpowiednie ukierunkowanie syntez.

### **3.6. Synteza 3-hydroksy-1,2-dimetylo-4[1H]-pirydynoselenonu (selenodeferipronu) [Praca H-5]**

Kolejnym ważnym układem heterocyklicznym, zawierającym fragment  $\alpha$ -keto-hydroksylowy jest 3-hydroksy-1,2-dimetylo-4[1H]-pirydynon o potocznej nazwie deferipron. Po raz pierwszy synteza deferipronu została przeprowadzona w laboratorium R. Hidera w roku 1980. Został otrzymany z maltolu na drodze wymiany atomu tlenu znajdującego się w pozycji 1 układu 3-hydroksy-2-metylo-4-pironu na atom azotu.<sup>23</sup> Podobnie jak maltol posiada układ  $\alpha$ -keto-hydroksylowy, który sprawia, że deferipron jest bardzo dobrym ligandem wiążącym między innymi jony  $\text{Fe}^{3+}$ . Ze względu na stosunkowo niską toksyczność oraz niewielką podatność na utlenianie jest stosowany w leczeniu talasemii u osób dorosłych<sup>61</sup> i może być również stosowany w leczeniu talasemii u dzieci.<sup>62</sup>

Deferipron jest dobrym ligandem chelatującym nie tylko w stosunku do jonów żelaza ale może tworzyć związki kompleksowe również z jonami innych metali. Stwierdzono, że z jonami  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{In}^{3+}$  tworzy związki kompleksowe o podobnej, wysokiej trwałości. Natomiast w przypadku jonów miedzi, cynku, wapnia i magnezu ustalono, że trwałość ich związków kompleksowych z deferipronem zmienia się w sposób następujący:  $\text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$ .

63

Związek będący ligandem o tak doskonałych właściwościach znalazł się w obszarze moich zainteresowań naukowych mających na celu przekształcenie go do analogów siarkowego i selenowego.

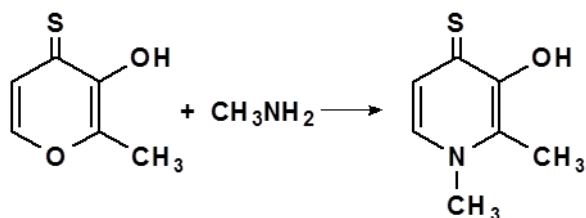
Zastąpienie w deferipronie atomu tlenu innym heteroatomem stwarza możliwość otrzymania ligandu o odmiennym sposobie działania. Z tego powodu wiele zespołów badawczych podjęło próby otrzymania siarkowych analogów deferipronu.

We wcześniejszych pracach deferipron był przekształcany do swego analogu siarkowego w reakcji jedynie z odczynnikiem Lawessona, bez użycia katalizatora<sup>64, 65</sup> lub w warunkach bezrozpuszczalnikowych na drodze ogrzewania z dziesięciosiarczkiem czterofosforu.<sup>66</sup> Jeszcze



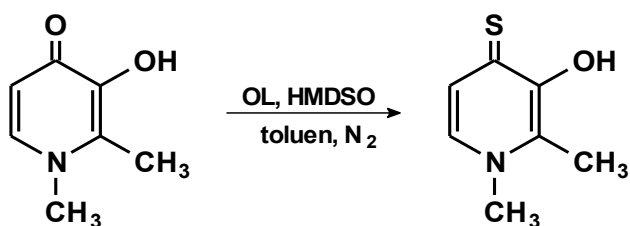
Załącznik 2.

inny sposób zaproponował Monga i współpracownicy otrzymując tiodeferipron z tiomaltolu na drodze zastąpienia atomu tlenu wchodzącego w skład pierścienia grupą N-CH<sub>3</sub>.<sup>67</sup> (Schemat 20).



Schemat 20. Synteza tiodeferipronu z tiomaltolu

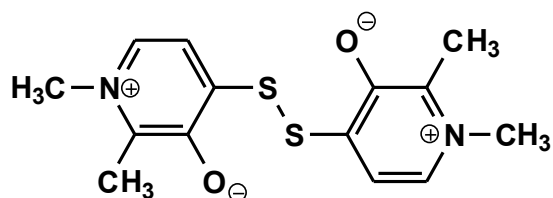
W swojej pracy do zastąpienia w deferipronie egzocyklicznego atomu tlenu w pozycji C-4 atomem siarki zastosowałem Odczynnik Lawessona w obecności heksametylodisiloksanu (HMDSO) jako katalizatora. Użycie HMDSO spowodowało niewielkie, ok. 10% zwiększenie wydajności reakcji w odniesieniu do metod proponowanych we wcześniej wspomnianych publikacjach. Reakcja była prowadzona w atmosferze gazu obojętnego, w temperaturze wrzenia toluenu. (Schemat 21).



Schemat 21. Synteza tiodeferipronu

Otrzymanie tiodeferipronu zostało potwierdzone metodami spektroskopowymi. IR, ES MS, <sup>1</sup>H NMR oraz <sup>13</sup>C NMR. W widmie IR występuje charakterystyczne pasmo przy 1196 cm<sup>-1</sup> pochodzące od drgań rozciągających grupy C=S. Identyczne pasmo zostało zidentyfikowane we wspomnianej już pracy Mongi.<sup>67</sup> W pracy tej autorzy podają również położenie pasm pochodzących od drgań rozciągających grupy C=S w tiomaltolu (1176 cm<sup>-1</sup>) oraz w tioetylomaltolu (1178 cm<sup>-1</sup>).

Analiza widm MS wykazała, że w badanych próbkach obok tiomaltolu występuje jego dimer. (Rysunek 9).

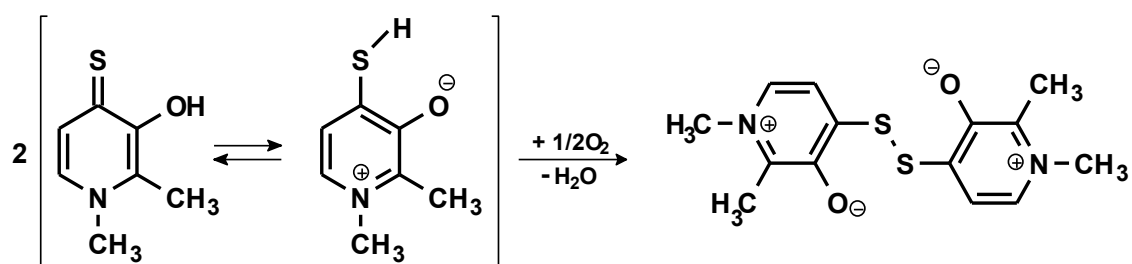


Rysunek 9. Dimer utworzony z tiodeferypronu

W trakcie badań zaobserwowałem, że piki pochodzące od dimeru pojawiały się zawsze w widmie badanej próbki niezależnie od sposobu jej oczyszczania. Wskazuje to, że w warunkach przeprowadzania pomiaru widma MS (temperatura 280°C, w fazie gazowej) następuje częściowa dimeryzacja tiodeferypronu.

To że dimer tiodeferypronu powstaje w niewielkich ilościach zawsze podczas syntezy obok formy monomerycznej zostało również zaobserwowane przez zespół Mongi. Z ich badań wynika również, dimer musi występować w postaci jonu podwójnego ponieważ tylko w takim przypadku może zostać zachowana płaska struktura obu pierścieni.

Badacze ci zaobserwowali również, że dodanie do roztworu tiodeferypronu 1,4-dimerkпто-2,3-bunanodiolu (DTT), będącego silnym reduktorem dla wiązań disiarczkowych powoduje ilościowe przekształcenie dimeru do monomeru. Na tej podstawie można przypuszczać, że prawdopodobną przyczyną powstawania dimeru jest utlenianie formy monomerycznej tlenem z powietrza. (Schemat 22).



Schemat 22. Przypuszczalny przebieg powstawania formy dimerycznej tiodeferypronu

Z drugiej strony w przypadku badań prowadzonych przeze mnie analiza widm  $^1\text{H}$  NMR próbek tiodeferypronu wykonanych zaraz po jego otrzymaniu wskazuje, że w roztworze występuje jedynie forma monomeryczna. W widmie  $^1\text{H}$  NMR tiodeferypronu występuje charakterystyczny szeroki sygnał, dla którego przesunięcie chemiczne wynosi 6.8 p.p.m., pochodzący od protonu z grupy OH. Prawdopodobnie szybkość tworzenia dimeru jest wystarczająco mała aby do momentu wykonania pomiaru nie zdążył on powstać.

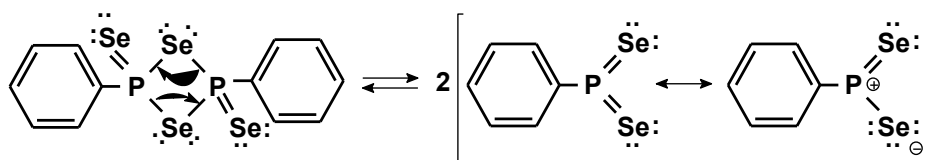
## Załącznik 2.

Ponieważ synteza tiodeferepronu jest dość dobrze opisana w literaturze naukowej to z tego powodu postanowiłem się skoncentrować na opracowaniu metody syntezy selenodeferipronu tak aby w przyszłości można było porównać właściwości deferipronu, tiodeferepronu oraz selenodeferipronu.

Próba zastosowania metody użytej do syntezy selenomaltolu [**Praca H-3**] zakończyła się niepowodzeniem. Deferipron okazał się niepodatny na działanie dziesięcioselenku czterfosforu generowanego w środowisku reakcji.

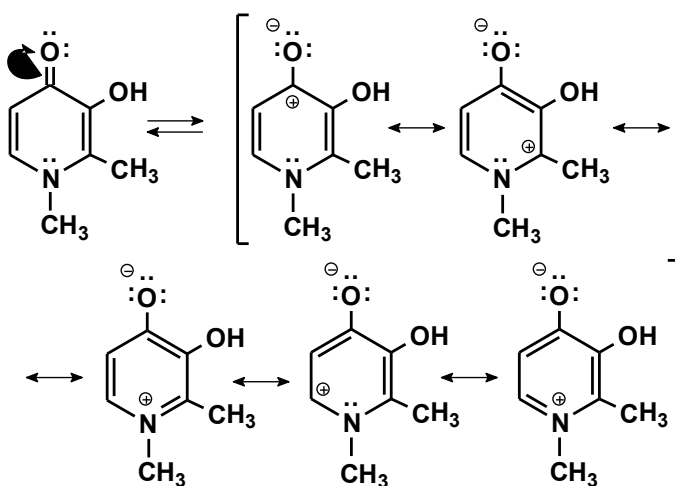
Syntezę selenodeferipronu przeprowadziłem przy użyciu Odczynnika Woollinsa, którym działałem na deferipron w obecności HMDSO w atmosferze gazu obojętnego, w temperaturze wrzenia toluenu.

Odczynnik Woollinsa, podobnie jak odczynnik Lawesson'a ulega dysocjacji i dzięki temu w roztworze istnieje ylid diselenofosfinowy będący właściwym odczynnikiem nukleofilowym.<sup>43</sup> (Schemat 23).



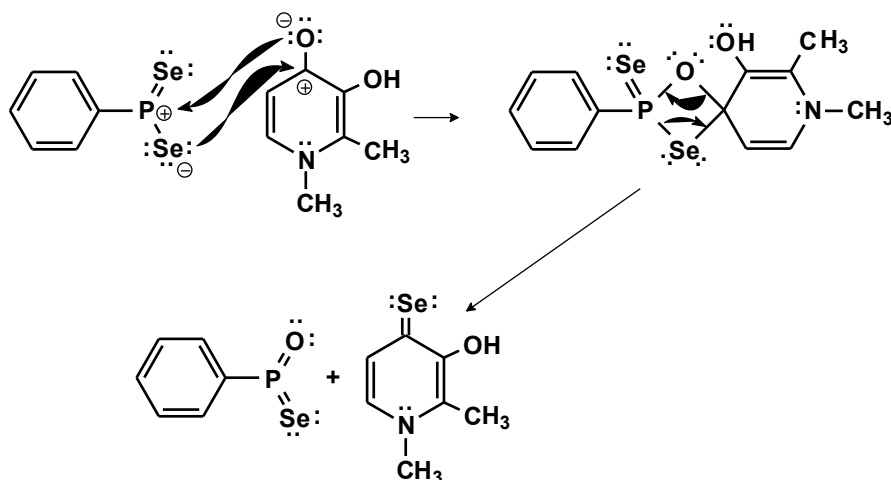
Schemat 23. Dysocjacja odczynnika Woollinsa

W cząsteczce deferipronu występuje struktura rezonansowa posiadająca ładunek dodatni na atomie węgla wchodzącym w skład grupy karbonylowej. (Schemat 24).



Schemat 24. Możliwe struktury rezonansowe występujące w deferipronie

Atak monomerycznej formy OW na cząsteczkę deferipronu może następować według następującego, przypuszczalnego mechanizmu reakcji, przedstawionego na schemacie 25.

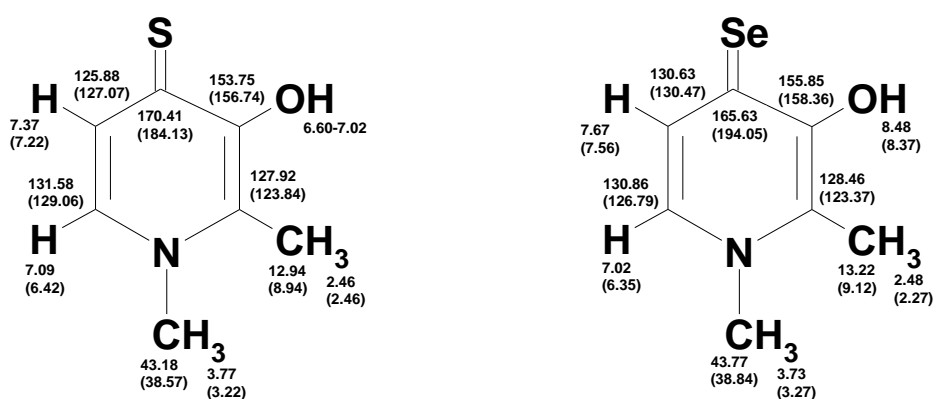


Schemat 25. Prawdopodobny mechanizm reakcji zastąpienia atomu tlenu atomem selenu w deferypronie

Jest to mechanizm analogiczny do mechanizmu działania odczynnika Lawessona. Na podstawie rezultatów opublikowanych w cytowanej już pracy Woollinsa<sup>43</sup> oraz prac w niej cytowanych założenie, że OW działa analogicznie jak OL jest jak najbardziej uprawnione.

Analiza elementarna wykonana bezpośrednio po otrzymaniu preparatu wskazuje na to, że otrzymałem produkt występujący w postaci monomeru. Rezultat ten został potwierdzony po wykonaniu widma <sup>1</sup>H NMR w którym występuje szeroki sygnał o przesunięciu chemicznym 8.5 ppm pochodzący od protonu z grupy OH. Zmierzone wartości przesunięć chemicznych dla widm <sup>1</sup>H NMR oraz <sup>13</sup>C NMR zostały porównane z wartościami obliczonymi teoretycznie.

Porównanie wyznaczonych doświadczalnie oraz obliczonych teoretycznie wartości przesunięć chemicznych dla tio- i selenodeferipronu zostało przedstawione na rysunku 10.



Rysunek 10. Wartości przesunięć chemicznych w widmach <sup>1</sup>H NMR oraz <sup>13</sup>C NMR dla tio- i selenodeferipronu (w nawiasach są podane wartości obliczone teoretycznie)

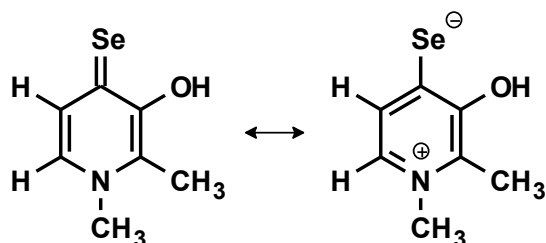
## Załącznik 2.

Na ogół wartości przesunięć chemicznych obliczone teoretycznie są dość dobrze zgodne z wartościami wyznaczonymi doświadczalnie. Obserwowane różnice wynikają z zastosowanego do obliczeń poziomu teorii. Jedyne znaczne rozbieżności występują w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR dla atomów węgla połączonych bezpośrednio z atomami siarki i selenu. Różnice pomiędzy wartościami obliczonymi teoretycznie i wyznaczonymi doświadczalnie wynoszą ok. 14 ppm dla atomu węgla związanego z atomem siarki i ok. 29 ppm dla atomu węgla związanego z atomem selenu. Rozbieżności te można wyjaśnić tak zwanym „wpływem ciężkiego atomu na ekranowanie lekkiego atomu”.<sup>56,57</sup> Efekt ten nie był uwzględniony w modelu teoretycznym zastosowanym do naszych obliczeń. Podobna różnica pomiędzy teorią a doświadczeniem była obserwowana wcześniej w przypadku selenomaltolu. [H-3]

Spójność pomiędzy obliczonymi teoretycznie i wyznaczonymi doświadczalnie wartościami przesunięć chemicznych potwierdza założenie, że w roztworze tio- oraz selenodeferipron występują w postaci monomerycznej.

Dla selenodeferipronu wykonano również widmo  $^{77}\text{Se}$  NMR. Uzyskano tylko jeden sygnał ( $\delta$  246.67 ppm) co wskazuje, że w próbce występuje tylko jedna populacja atomów selenu. Według literatury<sup>68</sup> wartości przesunięć chemicznych dla aromatycznych diselenków są większe niż 400 ppm, podczas gdy dla grupy selenokarbonylowej są rozsiane po całym zakresie przesunięć chemicznych dla selenu, zależnie od polaryzacji wiązania C=Se oraz od rozkładu ładunku elektrycznego.

Ujemny ładunek na atomie selenu znacznie zwiększa ekranowanie co przynosi niższe wartości przesunięcia chemicznego. Dla selenodeferipronu może być to osiągnięte w obecności formy mezomerycznej posiadającej ujemny ładunek na atomie selenu i dodatni na atomie azotu. (Rysunek 11).

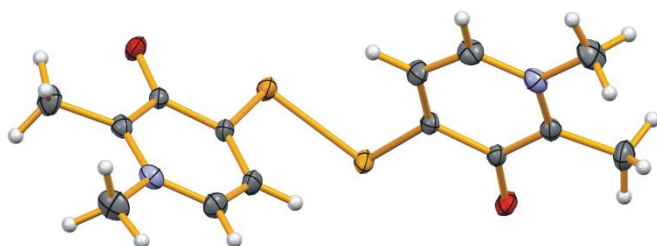


Rysunek 11. Jedna z form mezomerycznych selenodeferipronu

Uzyskany rezultat również wskazuje na to, że w roztworze przygotowanym niezwłocznie po otrzymaniu preparatu selenodeferipron występuje tylko w formie monomerycznej.

## Załącznik 2.

W celu przeprowadzenia badań rentgenograficznych z otrzymanego preparatu został wyhodowany monokryształ. Strukturę badanego związku rozwiązano metodą bezpośrednią stosując program SHELXS i uściślono ją przy użyciu programu SHELXL. Analiza rentgenowska kryształu selenodeferipronu wykazała, że w fazie stałej związek ten istnieje w formie diselenku jako jon podwójny. (Rysunek 12).



Rysunek 12. Struktura cząsteczki dimeru selenodeferipronu

Utworzenie dimeru było prawdopodobnie spowodowane długim czasem krystalizacji oraz rodzajem użytego rozpuszczalnika. Monokryształ użyty do wyznaczenia struktury krystalograficznej był otrzymany z 96% etanolu. Powolne odparowanie rozpuszczalnika trwało dwa tygodnie przy dostępie powietrza. Przypuszczam, że utleniające warunki prowadzenia procesu spowodowały całkowitą konwersję monomeru w diselenek.

Otrzymany monokryształ występował w układzie jednoskośnym, grupa przestrzenna C2/c. Komórka elementarna zawiera cztery cząsteczki dimeru oraz osiem cząsteczek wody pochodzących z użytego rozpuszczalnika.

Analiza geometrii cząsteczki diselenku wykazała, że długości wiązań, kąty pomiędzy wiązaniami oraz kąty torsyjne są typowe dla znanych struktur diselenków.

Wyniki uzyskane na drodze eksperymentalnej zostały porównane z wynikami obliczeń długości wiązań oraz kątów pomiędzy wiązaniami i wykazywały dobrą zgodność.

W sieci krystalicznej dimeru selenodeferipronu występują oddziaływania międzymolekularne za pośrednictwem wiązań wodorowych. Wiązania O-H...O tworzą się pomiędzy fenolowymi atomami tlenu w cząsteczkach dimeru i atomami wodoru w cząsteczkach wody. Każda cząsteczka dimeru jest połączona z sąsiednią poprzez wiązania wodorowe utworzone z trzema cząsteczkami wody tworząc pierścień.

W pracy tej przedstawiłem zmodyfikowaną metodę syntezy tiodeferipronu oraz metodę syntezy nie opisanego wcześniej w literaturze naukowej selenodeferipronu przy zastosowaniu

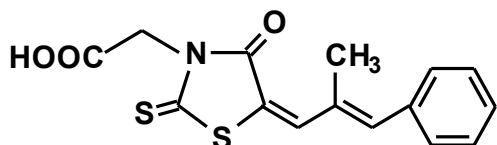
Załącznik 2.

odczynników fosforoorganicznych. Odczynnik Lawessonna został zastosowany do zastąpienia atomu tlenu atomem siarki natomiast odczynnik Woollinsa został użyty do zastąpienia atomu tlenu atomem selenu. Struktura obu otrzymanych związków została potwierdzona analizą widm MS, IR,  $^1\text{H}$  NMR oraz  $^{13}\text{C}$  NMR.

### 3.7. Synteza i badanie struktur krystalicznych homologów epalrestatu [Praca H-6]

Kontynuując badania nad pięcioczłonowymi układami heterocyklicznymi zawierającymi egzocykliczny atom siarki prowadziłem syntezy pochodnych 2-tio-tiazolidyno-4-onu (rodaniny) zawierających w pozycji N-3 grupę karboksyalkilową.

Jednym z najważniejszych przedstawicieli tego typu grupy związków jest kwas (5Z)-5-[(2E)-2-metylo-3-fenyl-2-propen-1-yl]-4-okso-2-tio-3-tiazolidyno-2-onu znany pod zwyczajową nazwą epalrestat. (Rysunek 13).



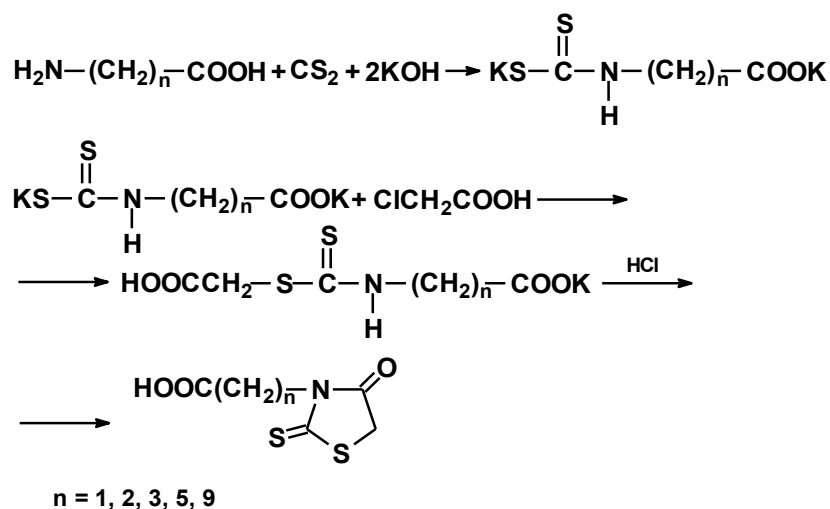
Rysunek 13. Struktura epalrestatu

Epalrestat jest znanym inhibitorem reduktazy aldozy i jest stosowany w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Obecnie jest jedynym skutecznym preparatem stosowanym do tego celu.<sup>69</sup> Do użytku klinicznego po raz pierwszy został dopuszczony w Japonii w roku 1992. Pomimo jego niewątpliwych zalet ciągle są poszukiwane nowe związki, które mogłyby posiadać lepszą skuteczność niż epalrestat i niższą toksyczność.<sup>70</sup> Wiele z nowo syntezowanych związków posiada w pozycji N-3 grupę karboksymetylenową.<sup>71</sup> Obecność grupy karboksylowej jest bardzo ważna ponieważ za jej pomocą związki wykazujące aktywność hamującą łączą się z hydrofilowym fragmentem reduktazy aldozy. Drugim ważnym elementem jest obecność grupy aromatycznej, która odpowiada za kontakt z hydrofobową kieszenią.

W swojej pracy podjąłem próbę wykonania syntezy serii homologów epalrestatu zawierających w pozycji N-3 grupy: karboksymetylową, karboksyetylową, karboksypropylową oraz karboksybutylową a w pozycji C-5 grupę cynamylidenową lub 2'-metylocynamylidenową. Celem podjętych działań było porównanie wpływu liczby atomów węgla w łączniku pomiędzy grupą karboksylową a fragmentem rodaniny na właściwości związku. W pierwszej kolejności przeprowadziłem syntezę kwasów

Załącznik 2.

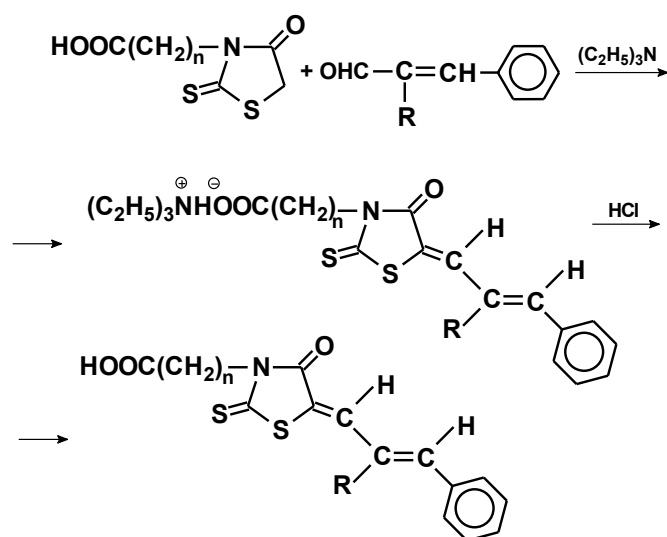
3-karboksyalkilorodaninowych korzystając ze zmodyfikowanej przeze mnie metody zaproponowanej przez Körnera.<sup>72</sup> (Schemat 26).



Schemat 26. Synteza kwasów rodanino 3-karboksylowych

Jako związków wyjściowych używałem aminokwasów posiadających grupę karboksylową i aminową na przeciwległych końcach cząsteczki. W reakcji z disiarczkiem węgla, w obecności wodorotlenku potasu powstawał ditiokarbaminian potasu. Związek ten w reakcji z kwasem chlorooctowym dawał produkt przejściowy, który ulegał cyklizacji do odpowiedniego kwasu 3-karboksyalkilorodaninowego po zakwaszeniu środowiska reakcji kwasem chlorowodorowym.

Otrzymane związki były poddawane kondensacji typu Knoevenagla z aldehydem cynamonowym oraz z aldehydem  $\alpha$ -metylocynamonowym według zmodyfikowanej przeze mnie procedury zaproponowanej przez Fischera i Hibberta.<sup>73</sup> (Schemat 27).

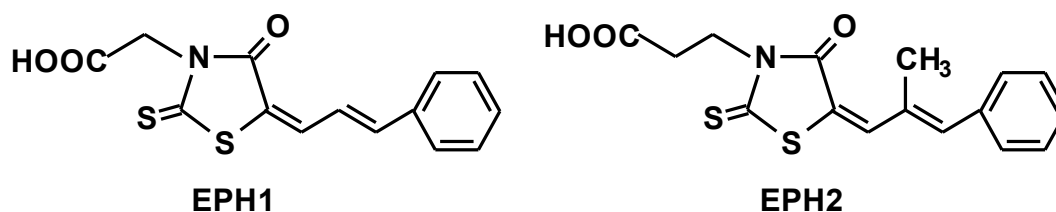




Schemat 27. Kondensacja kwasów 3-karboksyalkilorodaninowych z aldehydem cynamonowym (R = H) i  $\alpha$ -metylocynamonowym (R = CH<sub>3</sub>)

Reakcję kwasów rodanino 3-karboksyalkilowych z aldehydami prowadziłem w obecności nadmiaru trietyloaminy. W wyniku reakcji otrzymywałem czwartorzędowe sole amoniowe, które nie były izolowane ze środowiska reakcji. Sole te pod działaniem kwasu chlorowodorowego dawały oczekiwane pochodne.

Otrzymane preparaty poddano krystalizacji w celu uzyskania monokryształów o jakości umożliwiającej wykonanie pomiarów rentgenograficznych. Spośród wszystkich otrzymanych kryształów wybrano kryształy dwóch związków. Były to: kwas (5Z)-5-[(2'E)-3'-fenylo-2'-propen-1'-ylidene]-4-okso-2-tio-3-tiazolidyno-octowy (EPH1), oraz kwas (5Z)-5-[(2'E)-2'-metylo-3'-fenylo-2'-propen-1'-ylidene]-4-okso-2-tio-3-tiazolidyno propionowy (EPH2). (Rysunek 14). Kryształy pozostałych związków nie miały jakości odpowiedniej do badań rentgenograficznych. Prawdopodobnie zwiększenie długości łącznika pomiędzy grupą karboksylową a pierścieniem rodaniny było przyczyną tworzenia przez pozostałe związki kryształów w postaci długich nitek. W takiej postaci nie mogły być użyte do wykonania pomiaru.



Rysunek 14. Struktura pochodnych kwasów rodaninokarboksylowych użytych do badań

Uzyskane rezultaty zostały porównane z opisanymi w literaturze wynikami badań krystalograficznych, które zostały przeprowadzone dla epalrestatu.<sup>74</sup>

Kryształ EPH1 użyty do badań został wyhodowany z mieszaniny DMF i izopropanolu. W otrzymanym kryształach na każdą cząsteczkę EPH1 przypadała jedna cząsteczką DMF. Podobna sytuacja miała miejsce w kryształach epalrestatu otrzymanym po krystalizacji z etanolu. Tam na jedną cząsteczkę epalrestatu przypadała jedna cząsteczką etanolu.<sup>74</sup> Identyczny efekt został zaobserwowany przez Igarashi i współpracowników, którzy przeprowadzili krystalizację epalrestatu z metanolu.<sup>75</sup> W kryształach EPH2, który był otrzymany na drodze krystalizacji z octanu propylu nie występowały cząsteczki rozpuszczalnika. Oba związki, EPH1 i EPH2 krystalizowały w układzie trójskośnym. Możliwe, że zwiększenie liczby atomów węgla w

Załącznik 2.

podstawniku znajdującym się w pozycji N-3 blokuje w pewnym stopniu możliwość solwatowania homologów epalrestatu przez cząsteczki rozpuszczalnika.

Ponieważ w łączniku pomiędzy fragmentem pierścienia rodaniny a pierścieniem fenylowym występują dwa wiązania podwójne to EPH1 oraz EPH2 mogą posiadać cztery izomery geometryczne, 5E,2'E; 5Z,2'Z; 5E,2'Z; 5Z,2'E. W kryształach EPH1 występuje tylko jedna z tych struktur 5Z,2'E, tak samo jest w EPH2. Identyczną budowę tego fragmentu cząsteczki posiada również epalrestat.<sup>74</sup>

W badanych strukturach krystalicznych związków EPH1 i EPH2 występują oddziaływania międzycząsteczkowe. W strukturze kryształu EPH1 występują mocne wiązania wodorowe pomiędzy grupą karboksylową i cząsteczkami rozpuszczalnika oraz słabe wiązania wodorowe pomiędzy atomami wodoru w łańcuchu propenylidowym a atomami tlenu i atomami siarki w pierścieniu rodaniny. W strukturze kryształu EPH2 mocne wiązania wodorowe tworzą się pomiędzy grupami karboksylowymi dwóch cząsteczek. Utworzone w ten sposób dimery oddziałują ze sobą poprzez słabe wiązania wodorowe analogiczne do występujących w kryształach EPH1.

Uwzględniając podobieństwo oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach EPH1, EPH2 oraz epalrestatu wydaje się uprawnione przyjęcie założenia, że otrzymane kwasy rodanino-3-karboksylowe również będą wykazywały aktywność biologiczną. Będzie to przedmiotem dalszych badań.

#### **4. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć w badaniach nad syntezą oraz właściwościami wybranych układów heterocyklicznych zawierających egzocykliczne atomy siarki lub selenu**

W prezentowanym cyklu prac zostały przedstawione metody syntezy nie opisanych wcześniej w literaturze naukowej selenowych analogów 3,5-dipodstawionych 2-tio-tiazolidyno-4-onów (rodanin), 1,4,6-trójpodstawionych 2[1*H*]-pirymidynonów, 3-hydroksy-2-metylo-4-pironu (maltolu) oraz 3-hydroksy-1,2-dimetylo-4[1*H*]-pirydynonu (deferipronu). Zaprezentowano również zmodyfikowane metody syntezy układu rodaniny zawierającego w pozycji N-3 podstawniki alkilowe oraz karboksyalkilowe. Przedstawiono również zmodyfikowane metody kondensacji pochodnych rodaniny z aldehydami aromatycznymi.

Struktura wszystkich otrzymanych analogów selenowych oraz tych analogów siarkowych, które nie były znane wcześniej została potwierdzona analizą elementarną oraz metodami spektroskopowymi. IR, EI MS, ES MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR. Dla selenodeferipronu konieczne było również wykonanie widma <sup>77</sup>Se NMR.

Dla selenomaltolu, selenodeferipronu oraz dla dwóch homologów epalrestatu metodami rentgenograficznymi wyznaczono strukturę cząsteczek oraz zbadano strukturę komórek elementarnych tworzonych przez nie kryształów.

Zastosowano metody obliczeniowe do przewidywania trwałości struktur tautomerycznych mogących występować w selenomaltolu oraz obliczono indeksy aromatyczności dla różnych selenowych analogów maltolu.

#### **5. Przewidywane możliwości wykorzystania uzyskanych rezultatów**

Uzyskane rezultaty powinny pozwolić na zaproponowanie syntezy nowych związków o potencjalnym działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym. Szczególne nadzieje w tym zakresie wiążę z pochodnymi kwasów 3-karboksyalkilorodaninowych zawierających w pozycji C-5 rozbudowane podstawniki benzylidenowe oraz cynamylidenowe. Określenie ich budowy przestrzennej metodami rentgenograficznymi może być pomocne w zbadaniu zależności pomiędzy strukturą związku a jego aktywnością biologiczną.

Wstępne badania pozwalają również przypuszczać, że 1,4,6-trójpodstawione 2[1*H*]-pirymidynoselenony będą wykazywały aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą.

Mam też nadzieję, że pochodne selenowych analogów maltolu i deferipronu pozwolą na zaproponowanie nowych ligandów, które będą mogły być zastosowane w terapii cukrzycy, choroby Alzheimera, anemii czy talasemii. Ważnym zagadnieniem jest też zbadanie możliwości zastosowania siarkowych i selenowych pochodnych maltolu oraz deferipronu do

wydajnego kompleksowania jonów ołowiu, które charakteryzują się wysoką toksycznością. Zastosowane metody obliczeniowe powinny pomóc w zaplanowaniu syntezy takich struktur, które będą miały możliwie największą skuteczność.

### Bibliografia:

- <sup>1</sup> Chethana G. S., Hari Venkatesh K. R., Mirzaei F., Gopinath S. M., "Review on multi drug resistant bacteria and its implication in medical sciences", *Journal of Biological & Scientific Opinion*, 2013, 1, 32 – 37.
- <sup>2</sup> Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L., "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance", *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18, 268–281.
- <sup>3</sup> Zvarec O., Polyak S. W., Tieu W., Kuan K., Dai H., Pedersen D. S., Morona R., Zhang L., Booker G. W., Abell A. D., "5-Benzylidenerhodanine and 5-benzylidene-2-4-thiazolidinedione based antibacterials", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2720–2722.
- <sup>4</sup> Cullen E. R., Guziec F. S. Jr., Murphy C. J., Wong T. C., Andersen K. K., "77Se NMR Studies of Some Organoselenium Compounds Containing Carbon-Selenium Double Bonds," *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7055 -7057.
- <sup>5</sup> Therond P., Malvy D., Favier A., "Toxicité du sélénium à doses pharmacologiques par voie orale", *Nutr. Clin. Metab.*, 1997, 11, 91- 101.
- <sup>6</sup> Klayman D. L., Günther W. M., "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology". Ed. J. Willey, New York-London-Sydney-Toronto, 1973, 727 – 755.
- <sup>7</sup> Seńczuk W., "Toksykologia", Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
- <sup>8</sup> Salama A., Sakr Y., Reinhart K., "The role of selenium in critical illness: Basic science and clinical implications," *Indian J. Crit. Care Med.* 2007, 11, 127 – 138.
- <sup>9</sup> Klayman D. L., Günther W. M., "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology". Ed. by J. Willey, New York-London-Sydney-Toronto, 1973, 727 – 755.
- <sup>10</sup> Torun, M., Aldemir, H., Yardim, S.: *Serum selenium levels in various cancer types*. Trace Elem. Electrol. 1995;12,186-190.
- <sup>11</sup> Żbikowska H. M., „Antykarcynogenne działanie selenu”, *Postępy Biologii Komórki*, 1997, 24, 315 – 324.
- <sup>12</sup> El-Shamy I. E., Abdel-Mohsen A. M., Fouda M. M. G., Almonasy N., Al-Deyab S. S., El-Hashash M. A., "Selenium containing heterocyclic: Synthesis, antimicrobial of some new selenazole Substituted phthalazin-ones", *Life Sci J* 2013; 10(4):799-809.
- <sup>13</sup> Al-Smadi M., Al-Momani F., "Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of New 1,2,3-Selenadiazoles" *Molecules* 2008, 13, 2740-2749.
- <sup>14</sup> Garud D. R., Koketsu M., Ishihara H., "Isoselenocyanates: A powerful tool for the synthesis of selenium-containing heterocycles", *Molecules* 2007, 12, 504-535.
- <sup>15</sup> Holmberg B., *J. Prakt. Chem.* 1909, 79, 253.
- <sup>16</sup> Brown F. C., "4-Thiazolidinones", *Chem. Rev.* 1961, 61, 463 – 521.
- <sup>17</sup> Singh P. S., Parmar S. S., Raman K., Stenberg V. I., "Chemistry and biological activity of thiazolidinones", *Chem. Rev.*, 1981, 81, 175 – 203.
- <sup>18</sup> Miolati A., „Zur constitution der Rhodaninesaure", *Annalen*, 1891, 262, 82 – 88.
- <sup>19</sup> Zubenko W. G., Turkiewicz N. M., *Zh. Obshch. Khim.*, 1957, 27, 3275.
- <sup>20</sup> Kashima C., Katoh A., "The selective preparation of 1,4-diaryl-6-methyl- and 1,6-diaryl-4-methyl-2-(1H)pyrimidinones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1980, 17, 913–915.
- <sup>21</sup> Wilfried Schwab W., Davidovich-Rikanati R., Lewinsohn E., "Biosynthesis of plant-derived flavor compounds", *The Plant Journal*, 2008, 54, 712–732.
- <sup>22</sup> Scheppnik A. A., Louis S., Oftedahl M. L., "Gamma pyrone synthesis", 1969, U.S. Patent 3,476,778.
- <sup>23</sup> Hider RC, Kontoghiorghes GJ, Silver J. UK Patent: GB-2118176, 1982.
- <sup>24</sup> Henry, L. "Ueber eine neue Bildungs- und Darstellungsweise der Nitrile". *Ann. Chem. Pharm.* 1869, 152, 148–152.
- <sup>25</sup> Wislicenus, J. "Vorläufige Mittheilungen". *Z. Chem.* 1869, 12, 324-326.
- <sup>26</sup> Sudalai A., Kanagasabapathy S., Benicewicz B. C., „Phosphorus pentasulfide: A mild and versatile catalyst/reagent for the preparation of dithiocarboxylic esters", *Organic Letters*, 2000, 2, 3213 – 3216.

- <sup>27</sup> Curphey T. J., "Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane", *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6461-6473.
- <sup>28</sup> Lecher H. Z.; Greenwood R. A.; Whitehouse K. C.; Chao T. H. "The Phosphonation of Aromatic Compounds with Phosphorus Pentasulfide". *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 5018-5022.
- <sup>29</sup> Pedersen B. S., Scheibye S., Nilson N. H., Lawesson S. O., "Studies on Organophosphorus Compounds .10. Synthesis of Thioketones", *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 1978, 87, 223–228.
- <sup>30</sup> Marković R., Rasović A., Baranac M., Stojanović M., Stell P. J., Jovetić S., "Thionation of *N*-methyl- and *N*-unsubstituted thiazolidine enaminones", *J. Serb. Chem. Soc.* 2004, 69, 909–918.
- <sup>31</sup> Kayukova L., Praliyev K., Kemelbekov U., Abdildanova A., Gutyar V., "Interaction of the *O*-Benzoyl- $\beta$ -aminopropioamidoximes with Lawesson's Reagent and Spectral Characterization of the Products", *International Scholarly Research Network, ISRN Organic Chemistry, Volume 2012, Article ID 945893*, 6 pages doi:10.5402/2012/945893.
- <sup>32</sup> Rico-Gomez R., Najera F., Lopez-Romero J. M., Canada-Rudner P., „Solvent – free synthesis of thioalkylxanthines from alkylxanthines using microwave irradiation", *Heterocycles*, 2000, 53, 2275 – 2278.
- <sup>33</sup> Hua G., Fuller A. L., Slawin A. M. Z., Woollins J. D., "Organo phosphorus – selenium heterocycles derived from haloalkanols and alkenes", *Synlett.*, 2012, 17, 2453 – 2458.
- <sup>34</sup> Back T. G., Barton D. H. R., Britten-Kelly M. R., Guzic F. S. Jr., "Synthesis and properties of monomeric selenoketones", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 539-539.
- <sup>35</sup> Cullen E. R., Guzic F. S. Jr., Murphy C. J., "Preparation of "Tied-Back" functionalizable derivatives of tetra-*tert*-butylethylene", *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 3563 – 3566.
- <sup>36</sup> Mautner H. G., "The Synthesis and Properties of Some Selenopurines and Selenopyrimidines", *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5292–5294.
- <sup>37</sup> Sziestopałow A. M., Mortnikow W. J., Szaranin J. A., Litinow W. P., Rodinowskaja L. A., Promonienkow W. K., „Синтез 3-циано-2[1H]- хлоропиридинов", *Zh. Obshch. Khim.*, 1985, 55, 1656 – 1657.
- <sup>38</sup> Klayman D. L., Griffin T. S., "Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A Facile Method for the introduction of selenium into organic molecules", *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 197–199.
- <sup>39</sup> Hua G., Woollins J. D., "Formation and Reactivity of Phosphorus–Selenium Rings", *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48, 1368 – 1377.
- <sup>40</sup> Gray I. P., Woollins J. D., "Review. Phosphorus – selenium heterocycles", *Main Group Chemistry*, 2005, 4, 69 – 88.
- <sup>41</sup> Hua G., Woollins J. D., "Formation and reactivity of phosphorus – selenium rings", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 1368 – 1377.
- <sup>42</sup> Gray I. P., Bhattacharyya P., Slawin A. M. Z., Woollins J. D., *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 6221 – 6227.
- <sup>43</sup> Asherl L., Nordheider A., Arachchige K. S. A., Cordes D. B., Karaghiosoff K., Buhl M., Slawin A. M., Woollins D. J., "The activation of Woollins' reagent. Isolation of pyridine stabilized PhPSe<sub>2</sub>". *Chem. Commun.*, 2014, 50, 6214 – 6216.
- <sup>44</sup> Łukaszewicz-Hussain A., „Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu", *Medycyna Pracy* 2003; 54, 473 — 479.
- <sup>45</sup> Sroka J., Madeja Z., „Udział reaktywnych form tlenu i reduktazy tioredoksyny w regulacji migracji komórek", *Postępy Biochemii*, 2009, 55, 145 – 152.
- <sup>46</sup> Campaigne E., Cline R. E., "Preparation and absorption spectra of some  $\beta$ -aryl- $\alpha$ -mercaptoacrylic acids and related disulfides", *J. Org. Chem.* 1955, 21, 32 – 38.
- <sup>47</sup> Korohoda M. J., "Introduction of selenium into heterocyclic compounds. Part I. Synthesis of 3-aryl-2-selenohydantoins with double bond at C-5", *Pol. J. Chem.*, 1980, 54, 683 – 692.
- <sup>48</sup> Korohoda M. J., "Introduction of selenium into heterocyclic compounds. Part II. Synthesis of 3-alkyl-2-selenohydantoins, 2-selenohydantoin-3-acetic acids and 2-selenorhodanines with double bond at C-5", *Pol. J. Chem.*, 1981, 55, 359 – 369.
- <sup>49</sup> Tejchman W., Korohoda M. J., „Introduction of selenium to heterocyclic compounds. Part VI. Synthesis of 3-aryl-5-benzylidene- and 3-aryl-5-cinammylidene-2-selenorhodanine", *Pol. J. Chem.*, 1996, 70, 1124 – 1134.
- <sup>50</sup> Kashima C., Katoh A., Omote Y. "Antiinflammatory activity of 2[1H]-pyrimidinones and their salts", *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102, 104 – 106.
- <sup>51</sup> Thompson K.H., Orvig C., "Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds", *Coordination Chemistry Reviews*, 2001, 219–221, 1033–1053
- <sup>52</sup> Antipova I. A., Mukha S. A., Medvedeva S. A., "Determination of composition and instability constants of maltol complexes with iron(III) ions", *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2004, 53, 780—784.
- <sup>53</sup> Hsieh W. Y., Zaleski C. M., Pecoraro V. L., Fanwick P. E., Liu S., „Mn(II) complexes of monoanionic bidentate chelators: X-ray crystal structure of Mn(dha)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>2</sub> (Hdha = dehydroacetic acid) and Mn(ema)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> (Hema = 2-ethyl-3-hydroxy-4-pyrone)", *Inorganica Chimica Acta*, 2006, 359, 228 – 236.

- <sup>54</sup> Lewis J. A., Puerta D. T., Cohen S. M., "Metal complexes of the *trans*-influencing ligand thiomaltol", *Inorg. Chem.*, 2003, 42, 7455 – 7459.
- <sup>55</sup> Hallam H. E., Jones C. M., "Structures of cyclic amides. Part III. Thio and selenolactams", *J. Chem. Soc. A*, 1969, 1033 – 1039.
- <sup>56</sup> Kaupp M. *Relativistic Effects on NMR Chemical Shifts in Relativistic Electronic Structure Theory II: Applications (Hrsg. P. Schwerdtfeger)*, series: *Theoretical and Computational Chemistry*, Elsevier, Amsterdam 2004, 552.
- <sup>57</sup> Kaupp M.; Buhl M.; Malkin V. G. *Interpretation of NMR Chemical Shifts in Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim 2004, 3.
- <sup>58</sup> Zborowski K., Proniewicz L. M., „Theoretical studies on aromaticity of selected hydroxypyrones and their cations and anions. Part 2. Electron delocalisation in the OCCO group”, *J. Phys. Org. Chem.* 2008, 21, 207 – 214.
- <sup>59</sup> Bolechała K., Zborowski K., Żuchowski G., Proniewicz L. M., „Influence of substitution of oxygen by sulfur on maltol properties”, *J. Phys. Org. Chem.* 2009, 22, 994 – 1002.
- <sup>60</sup> Mazurek A., Dobrowolski J. C., "Heteroatom incorporation effect in  $\sigma$  - and  $\pi$  - electron systems: the sEDA(II) and pEDA(II) descriptors", *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 2608-2618.
- <sup>61</sup> Hoffbrand A. V., „Deferiprone therapy for transfusional iron overload”, *Best Practice & Research Clinical Hematology*, 2005, 18, 299 – 317.
- <sup>62</sup> Choudhry V. P., Pati H. P., Saxena A., Malaviya A. N., "Deferiprone, efficacy and safety", *Indian Journal of Pediatrics*, 2004, 71, 213 – 216.
- <sup>63</sup> Kushner J. P., Porter J. P., Olivieri N. F., "Secondary iron overload", *Hematology*, 2001, 47 – 61.
- <sup>64</sup> Hider R. C., Moridani M. Y., Tilbrook G. S., „Therapeutic antioxidants for alzheimer's disease”, Patent WO 98/25905, 1998.
- <sup>65</sup> Chaves S., Gil M., Canario S., Jelic R., Romao M. J., Trincao J., Herdweck E., Sousa J., Diniz C., Fresco P., Santos M. A., "Biologically relevant O, S-donor compound. Synthesis, molybdenum complexation and xanthine oxidase inhibition", *Dalton Trans.*, 2008, 1773 – 1782.
- <sup>66</sup> Lewis J. A., Cohen S. M., "Addressing lead toxicity: Complexation of lead(II) with thiopyrone and hydroxypyridinethione O, S mixed chelators", *Inorg. Chem.*, 2004, 43, 6534 – 6536.
- <sup>67</sup> Monga V., Patrick B. O., Orvig C., "Group 13 and lanthanide complexes with mixed anionic ligands derived from maltol", *Inorg. Chem.*, 2005, 44, 2666 – 2677.
- <sup>68</sup> Duddeck, H. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 1995, 27, 1-323.
- <sup>69</sup> Parminder K., Kushwah A. S., Ravinderpal K., „Current therapeutic strategy in diabetic neuropathy”, *IRJP* 2012, 3, 22 – 27.
- <sup>70</sup> Reddy T. N., Ravinder M., Bagul P., Ravikanti K., Bagul C., Nanubolu B. J., Srinivas K., Banerjee S. K., Rao V. J., "Synthesis and biological evaluation of new epalrestat analogues as aldose reductase inhibitors ARIs", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 71 53 – 66.
- <sup>71</sup> Maccari R., Del Corso A., Giglio M., Moschini R., Mura U., Ottana R., "In vitro evaluation of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones active as aldose reductase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2011, 21, 200 – 203.
- <sup>72</sup> Körner H., "Über einige Derivate der Dithiocarbamino-essigsäure", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1908, 41, 1901 – 1905.
- <sup>73</sup> Fisher H. E., Hibbert H., "Studies on Lignin and Related Compounds. LXXXIII. Synthesis of 3-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propanone", *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 1208 – 1210.
- <sup>74</sup> Ishida T., In Y., Inoue M., Tanaka C., Hamanaka N., "Conformation of (Z)-3-carboxymethyl-[(2E)-2-methyl-3-phenylpropenylidene]rhodanine (epalrestat), a potent aldose reductase inhibitor: X-ray crystallographic, energy calculational, and nuclear magnetic resonance studies", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1990, 1085-1091.
- <sup>75</sup> Igarashi R., Nagase H., Furuishi T., Tomono K., Endo T., Ueda H., "Crystal Structure of an Epalrestat Methanol Solvate", *X-ray Structure Analysis Online* 2015, 31, 1 – 2.