

Załącznik nr 1 do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego - dr inż. Nikodem Kuźnik
Autoreferat - wersja polskojęzyczna

Załącznik nr 1
do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego
Autoreferat
wersja polskojęzyczna

1. Imię i Nazwisko.

Nikodem Kuźnik

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

1996-2001 - Studia magisterskie

Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny

Kierunek studiów: Technologia chemiczna

Specjalność: Technologia chemiczna organiczna

Uzyskany tytuł zawodowy: magister inżynier (praca obroniona z wyróżnieniem)

Tytuł pracy magisterskiej: Badania nad reakcjami układów S-allilowych z $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$

Promotor: prof. dr hab. inż. Stanisław Krompiec

2001-2005 - Studia doktoranckie

Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny

Dziedzina: Nauki chemiczne

Uzyskany stopień: doktor (praca obroniona z wyróżnieniem)

Tytuł pracy doktorskiej: Badania nad reakcjami wybranych kompleksów rutenu ze związkami O-, S- i Se-allilowymi

Promotor: prof. dr hab. inż. Stanisław Krompiec

Recenzenci pracy doktorskiej: (1) prof. dr hab. inż. Wiesław Szeja (Politechnika Śląska), (2) prof. dr hab. Bogdan Marciniec (Uniwersytet A. Mickiewicza w Poznaniu)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

2000

Yale University, Chemistry Department, Stany Zjednoczone

Stanowisko: asystent (Casual Research Assistant)

2005-2006

Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny

Stanowisko: asystent

2006-do chwili obecnej

Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny

Stanowisko: adiunkt

2007-2008

Ecole Normale Supérieure de Lyon, Francja

Stanowisko: post-doktorant

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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.):

I. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o których mowa w art. 16 ust. 2 Ustawy

A) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Badania nad nowymi środkami kontrastowymi do obrazowania magnetyczno-rezonansowego, opartymi na kompleksach żelaza(III)

B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Lis, S.[✉]; Kaczmarek, M.; Staninski, K.; Krompiec, S.; Kuźnik, N. „Kinetic and spectral studies of EHPG systems using chemi- and electrochemiluminescence methods”, *J. Rare Earths*, **2010**, 28, 868-873. **IF₂₀₁₅ = 2,188; IF_{5-letni} = 1,764**

Mój udział w pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy - dobór charakteru i struktury ligandów, opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy ligandów, opisanu w/w elementów w manuskrypcie. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

2. Kuźnik, N.[✉]; Chrobaczyński, A.; Mika M.; Miler P.; Komor R.; Kubicki, M. “A new class of bioactivable self-immolative N,O-ligands”, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 52, 184-192. **IF₂₀₁₅ = 3,902; IF_{5-letni} = 3,982**

Mój udział w pracy polegał na sformułowaniu problemu naukowego, koncepcji pracy badawczej, opracowaniu wszystkich syntez związków organicznych (syntezy zostały przeprowadzone przez współautorów - A. Chrobaczyńskiego i P. Miler w ramach ich prac magisterskich), analizie NMR i interpretacji wyników, opracowaniu oraz doborze warunków procesu hydrolizy enzymatycznej, (reakcję przeprowadziła następnie M. Mika w ramach swojej pracy magisterskiej), analizie i

interpretacji otrzymanych wyników; przygotowaniu manuskryptu, dyskusji z redaktorem i recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

3. Kuźnik, N. ; Jewuła, P.; Oczeł, L.; Kozłowicz, S.; Grucela, A.; Domagała, W. "EHPG iron(III) complexes as potential contrast agents for MRI", *Acta Chim. Solv.*, **2014**, 61, 87-93. **IF₂₀₁₅ = 1,167**; **IF_{5-letni} = 0,938**

Mój udział w pracy polegał na sformułowaniu problemu naukowego, koncepcji pracy badawczej, opracowaniu wszystkich syntez związków organicznych (syntezy zostały następnie przeprowadzone przez współautorów - P. Jewułę, L. Oczeł i S. Kozłowicz w ramach ich prac magisterskich), analizie NMR i interpretacji wyników, opracowaniu i przeprowadzeniu pomiarów oraz interpretacji wyników relaksacji otrzymanych kompleksów, współudziale w interpretacji wyników CV, interpretacji wyników pomiarów EPR, przygotowaniu manuskryptu, dyskusji z redaktorem i recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. Kuźnik, N. ; Szafraniec-Gorol, G.; Oczeł, L.; Grucela, A.; Jewuła, P.; Kuźnik, A.; Zassowski, P.; Domagała, W. "A study on the synthesis and properties of substituted EHBG-Fe(III) complexes as potential MRI contrast agents", *J. Organomet. Chem.*, **2014**, 769, 100-105. doi: 10.1016/j.jorganchem.2014.07.011, **IF₂₀₁₅ = 2,336**; **IF_{5-letni} = 2,090**

Mój udział w pracy polegał na sformułowaniu problemu naukowego, koncepcji pracy badawczej, opracowaniu wszystkich syntez związków organicznych (syntezy zostały następnie przeprowadzone przez współautorów - L. Oczeł i G. Szafraniec-Gorol w ramach ich prac magisterskich), analizie NMR i interpretacji wyników, opracowaniu, przeprowadzeniu i interpretacji wyników relaksacji otrzymanych kompleksów, współudziale w interpretacji wyników CV, przygotowaniu manuskryptu, dyskusji z redaktorem i recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

5. Kuźnik, N. ; Tomczyk, M. M.; Boncel, S.; Herman, A. P.; Koziol, K. K. K.; Kempka, M. "Fe³⁺ ions anchored to Fe@O-MWCNTs as double impact T2 MRI contrast agents", *Mat. Let.*, **2014**, 136, 34-36. doi: 10.1016/j.matlet.2014.07.174, **IF₂₀₁₅ = 2,437**; **IF_{5-letni} = 2,412**

Mój udział w pracy polegał na stworzeniu problemu naukowego i koncepcji badań, zaplanowaniu prac eksperymentalnych dotyczących chemicznej funkcjonalizacji, wprowadzeniu jonów Fe³⁺ i stabilności hybryd oraz pomiarów relaksacji w wysokim polu magnetycznym; przeprowadzeniu większości prac eksperymentalnych, włącznie z przetwarzaniem i opracowaniem wyników; napisaniu manuskryptu (ok. 85%) z drem Bonclem (ok. 15%), dyskusji z recenzentami i redaktorem. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

6. Kuźnik, N.✉; Wyskocka, M.; Jarosz, M.; Oczek, L.; Goraus, S.; Komor, R.; Krawczyk, T.; Kempka, M. "Amino-phenol complexes of Fe(III) as promising T₁ accelerators", *Arab. J. Chem.*, doi:10.1016/j.arabjc.2014.11.009 (w druku), **IF₂₀₁₅ = 3,613; IF_{5-letni} = 4,136**

Mój udział w pracy polegał na sformułowaniu problemu naukowego, koncepcji pracy badawczej, opracowaniu wszystkich syntez związków organicznych (syntezy zostały następnie przeprowadzone przez współautorów - L. Oczek i S. Gorausa w ramach ich prac magisterskich), analizie NMR i interpretacji wyników, opracowaniu i przeprowadzeniu pomiarów oraz interpretacji wyników relaksacji w wysokim polu magnetycznym otrzymanych kompleksów, współudziale w interpretacji wyników CV, analizach rentgenostrukturalnych ciał krystalicznych, przygotowaniu manuskryptu, dyskusji z redaktorem i recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

7. Kuźnik, N.✉; Tomczyk, M. M.; Wyskocka, M.; Przypis, Ł.; Herman, A. P.; Jędrysiak, R.; Koziol, K. K.; Boncel, S.✉ "Amalgamation of complex iron(III) ions and iron nanoclusters with MWCNTs as a route to potential T₂ MRI contrast agents", *Int. J. Nanomed.*, **2015**, 3581-3591. doi: 10.2147/IJN.S81381, **IF₂₀₁₅ = 4,320; IF_{5-letni} = 5,034**

Mój udział w pracy polegał na stworzeniu problemu naukowego i koncepcji badań, zaplanowaniu prac eksperymentalnych dotyczących chemicznej funkcjonalizacji, wprowadzenia jonów Fe³⁺ i stabilności hybryd oraz pomiarów relaksacji w wysokim polu magnetycznym; przeprowadzeniu większości prac eksperymentalnych, włącznie z przetwarzaniem i opracowaniem wyników; napisaniu manuskryptu (ok. 85%) z drem Boncelm (ok. 15%), dyskusji z recenzentami i redaktorem. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

8. Kuźnik, N.✉; Chmielniak, U. "Studies on the redox activity of iron N,O-complexes: Potential T₁-contrast agents", *Redox Rep.*, **2016**, 21, 37-44. doi: 10.1179/1351000215Y.0000000017, **IF₂₀₁₅ = 2.606; IF_{5-letni} = 2,545**

Mój udział w pracy polegał na realizacji wszystkich zadań od sformułowania problemu naukowego, poprzez prace eksperymentalne, opracowaniu wyników, stworzeniu manuskryptu i dyskusji z Redakcją, z wyjątkiem samych pomiarów EPR kompleksów z grupy EHPG i EHBG, które przeprowadziła współautorka w ramach swojej pracy magisterskiej. Mój udział procentowy szacuję na 95%.

9. Kuźnik, N.✉; Wyskocka, M. "Iron(III) Contrast Agent Candidates for MRI: a Survey of Structure-Effect Relationship in the Last 15 Years of Studies", *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 445-458. doi: 10.1002/ejic.201501166, **IF₂₀₁₅ = 2,686; IF_{5-letni} = 2,517**

Załącznik nr 1 do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego - dr inż. Nikodem Kuźnik
Autoreferat - wersja polskojęzyczna

Mój udział w pracy polegał na realizacji wszystkich zadań od sformułowania problemu naukowego, przez analizę i dobór źródeł, ich porównanie oraz krytyczny komentarz aż do stworzenia manuskryptu i dyskusji z Redakcją.

10. Kuźnik, N. ; Tomczyk, M. M. "Multiwall carbon nanotubes as MRI contrast agents" *Beilstein J. Nanotechnol.*, **2016**, 7, 1086-1103, doi:10.3762/bjnano.7.10, **IF₂₀₁₅ = 2,778; IF_{5-letni} = 2,485**

Mój udział w pracy polegał na realizacji wszystkich zadań od sformułowania problemu naukowego, przez analizę i dobór źródeł, ich porównanie oraz krytyczny komentarz aż do stworzenia manuskryptu i dyskusji z Redakcją. Mój udział procentowy szacuję na 95%.

Sumaryczny Impact Factor wyżej wymienionych prac: **IF 28,033; IF_{5-letni} = 27,903**

Szacunkowy, procentowy udział współautorów w poszczególnych publikacjach, przypisany na podstawie względnego wkładu merytorycznego w pracy.

Poz.	Publikacja	Współautor	Procentowy udział współautora
1.	Lis, S.; Kaczmarek, M.; Staninski, K.; Krompiec, S.; Kuźnik, N. „Kinetic and spectral studies of EHPG systems using chemi- and electrochemiluminescence methods”, <i>J. Rare Earths</i> , 2010 , 28, 868-873.	Stefan Lis	10
		Małgorzata Kaczmarek	10
		Krzysztof Staninski	60
		Stanisław Krompiec	5
		Nikodem Kuźnik	15
2.	Kuźnik, N.; Chrobaczyński, A.; Mika M.; Miler P.; Komor R.; Kubicki, M. “A new class of bioactivable self-immolative N,O-ligands”, <i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 2012 , 52, 184-192.	Nikodem Kuźnik	70
		Arkadiusz Chrobaczyński	6
		Małgorzata Mika	8
		Patrycja Miler	8
		Roman Komor	4
		Maciej Kubicki	4
3.	Kuźnik, N.; Jewuła, P.; Oczeł, L.; Kozłowicz, S.; Grucela, A.; Domagała, W. “EHPG iron(III) complexes as potential contrast agents for MRI”, <i>Acta Chim. Slov.</i> , 2014 , 61, 87-93.	Nikodem Kuźnik	70
		Paweł Jewuła	5
		Lidia Oczeł	5
		Sylwia Kozłowicz	5
		Artur Grucela	5
		Wojciech Domagała	10
4.	Kuźnik, N.; Szafraniec-Gorol, G.; Oczeł, L.; Grucela, A.; Jewuła, P.; Kuźnik, A.; Zassowski, P.; Domagała, W. “A study on the synthesis and properties of substituted EHBG-Fe(III) complexes as potential MRI contrast agents”, <i>J. Organomet. Chem.</i> , 2014 , 769, 100-105. doi: 10.1016/j.jorganchem.2014.07.011	Nikodem Kuźnik	70
		Grażyna Szafraniec-Gorol	5
		Lidia Oczeł	5
		Artur Grucela	5
		Paweł Jewuła	4
		Anna Kuźnik	4
		Paweł Zassowski	2
		Wojciech Domagała	5
5.	Kuźnik, N.; Tomczyk, M. M.; Boncel, S.;	Nikodem Kuźnik	60

	Herman, A. P.; Koziol, K. K.; Kempka, M. "Fe ³⁺ ions anchored to Fe@O-MWCNTs as double impact T2 MRI contrast agents", <i>Mat. Let.</i> , 2014 , <i>136</i> , 34–36, doi: 10.1016/j.matlet.2014.07.174	Mateusz M. Tomczyk	5
		Sławomir Boncel	20
		Artur P. Herman	5
		Krzysztof K. K. Koziół	5
		Marek Kempka	5
6.	Kuźnik, N.; Wyskocka, M.; Jarosz, M.; Oczeł, L.; Goraus, S.; Komor, R.; Krawczyk, T.; Kempka, M. "Amino-phenol complexes of Fe(III) as promising T ₁ accelerators", <i>Arab. J. Chem.</i> , doi:10.1016/j.arabjc.2014.11.009 (w druku)	Nikodem Kuźnik	70
		Marzena Wyskocka	10
		Małgorzata Jarosz	4
		Lidia Oczeł	4
		Sylwester Goraus	4
		Roman Komor	2
		Tomasz Krawczyk	2
		Marek Kempka	4
7.	Kuźnik, N.; Tomczyk, M. M.; Wyskocka, M.; Przypis, Ł.; Herman, A. P.; Jędrzyak, R.; Koziol, K. K.; Boncel, S. "Amalgamation of complex iron(III) ions and iron nanoclusters with MWCNTs as a route to potential T ₂ MRI contrast agents", <i>Int. J. Nanomed.</i> , 2015 , 3581-3591, doi: 10.2147/IJN.S81381	Nikodem Kuźnik	60
		Mateusz M. Tomczyk	5
		Marzena Wyskocka	2
		Łukasz Przypis	3
		Artur P. Herman	5
		Rafał Jędrzyak	5
		Krzysztof K. K. Koziół	5
		Sławomir Boncel	15
8.	Kuźnik, N.; Chmielniak, U. "Studies on the redox activity of iron N,O-complexes: Potential T ₁ -contrast agents", <i>Redox Rep.</i> , 2016 , <i>21</i> , 37-44, doi: 10.1179/1351000215Y.0000000017	Nikodem Kuźnik	95
		Urszula Chmielniak	5
9.	Kuźnik, N.; Wyskocka, M. "Iron(III) Contrast Agent Candidates for MRI: a Survey of Structure–Effect Relationship in the Last 15 Years of Studies", <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i> , 2016 , 445-458, doi: 10.1002/ejic.201501166	Nikodem Kuźnik	95
		Marzena Wyskocka	5
10.	Kuźnik, N.; Tomczyk, M. M. "Multiwall carbon nanotubes as MRI contrast agents" <i>Beilstein J. Nanotechnol.</i> , 2016 , <i>7</i> , 1086-1103, doi:10.3762/bjnano.7.10	Nikodem Kuźnik	95
		Mateusz M. Tomczyk	5

C) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie

Obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (ang. *magnetic resonance imaging* - MRI) stało się już rutynową techniką diagnostyczną stosowaną powszechnie, szczególnie w badaniach wybranych organów i tkanek miękkich. Bezinwazyjność, trójwymiarowy charakter, wysoka rozdzielczość przestrzenna i czasowa, to cechy, które zdecydowały o sukcesie tej techniki. Uzyskiwany obraz jest oparty na zjawisku jądrowego rezonansu magnetycznego jąder wybranych nuklidów, które są

jednocześnie szeroko rozpowszechnione w świecie ożywionym. Zarys organów, różnych typów tkanek oraz materii ich wypełniających na obrazach w tej tomografii wynika z różnej mobilności cząsteczek wody w tychże obszarach. W rezultacie przekłada się to na specyficzną szybkość powrotu (relaksacji) po absorpcji kwantu energii o długości fali radiowej. Prowadząc pomiar w funkcji czasu relaksacji podłużnej lub poprzecznej (odpowiednio obrazy T_1 - lub T_2 -zależne) można więc dokonać wizualnej diagnozy, a w szczególności ocenić poziom ewentualnych zmian patologicznych w organizmie. Dodatkową zmianę w obrazach tomograficznych, pogłębiającą różnicę w zarysie organów, a przede wszystkim uwypuklającą podejrzewane zmiany patologiczne można uzyskać poprzez wprowadzenie środków kontrastowych. Są to związki chemiczne o właściwościach para- lub superparamagnetycznych, które znacząco skracają czasy relaksacji. Oddziałując bezpośrednio z cząsteczkami wody, powszechnie stosowane związki koordynacyjne gadolinu(III) skracają szczególnie czas relaksacji T_1 , powodując rozjaśnienie obrazu w obszarze jego akumulacji. Jest to przykład tzw. pozytywnego środka kontrastowego. Natomiast używane superparamagnetyczne nanocząstki tlenków żelaza (ang. SPION) skracają przede wszystkim poprzeczny czas relaksacji T_2 , powodując w ten sposób efekt zaciemnienia obrazu i z tego względu należą do grupy negatywnych środków kontrastowych.

Pomimo powszechnego stosowania tych dwóch grup środków kontrastowych w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym (w ponad 40% wszystkich badań za pomocą tej techniki), z jednej strony stwierdzono szereg skutków ubocznych, z drugiej strony pojawiły się problemy ekologiczne związane z niekontrolowaną emisją pierwiastków rzadkich do wód powierzchniowych. Dodatkowo coraz większą uwagę zwracają zagadnienia strategiczne i ekonomiczne, czyli dostępność i cena tak ubogo rozpowszechnionych pierwiastków jak gadolin. Dodatkową motywacją do poszukiwań nowych środków i modeli oraz bazowych metali i nośników wchodzących w skład potencjalnych, nowych układów – środków kontrastowych, są wizje tworzenia nanomaszyn, w tym wypadku sond molekularnych, które byłyby w stanie przeprowadzić diagnozę, a w dalszej przyszłości i terapię na najwcześniejszym z możliwych etapów rozwoju choroby.

Założenia i cel prac

Geneza mojego zainteresowania tematem środków kontrastowych jest oparta o interesujące doświadczenie nabyte podczas stażu podoktorskiego w Ecole Normale Supérieure w Lyonie (Francja), gdzie realizowałem projekt badawczy dotyczący zmiany stanu spinowego kompleksów żelaza(II) w wyniku transformacji liganda. Na skutek oderwania fragmentu liganda, pierwotnie diamagnetyczny kompleks, przekształcał się w paramagnetyczny, prowadząc do wyraźnych efektów przyspieszenia czasu relaksacji T_1 protonów wody (rozpuszczalnika). Syntezowane modele miały w perspektywie zastosowanie jako środki kontrastowe w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym. Jednak stosunkowo niewielki moment magnetyczny kompleksów żelaza(II) w paramagnetycznym stanie

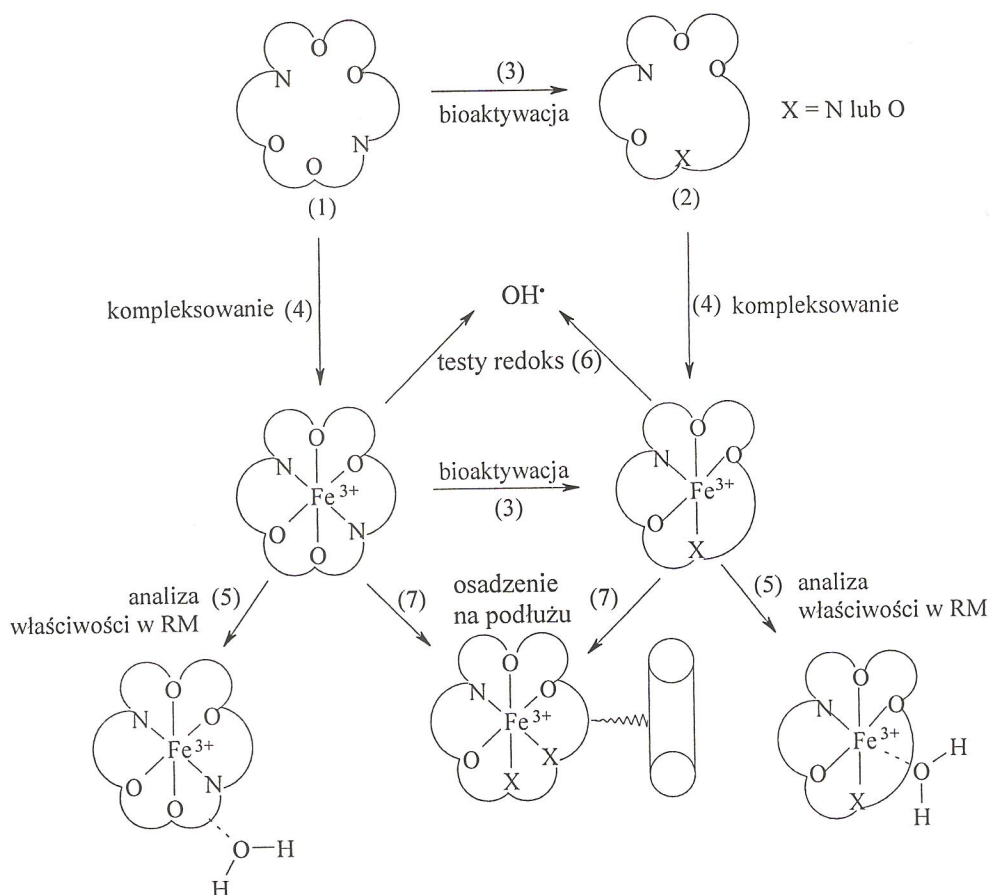
wysokospinowym oraz znana nietrwałość tych związków w środowisku aerobowym nie przekonywała mnie do użyteczności tych modeli. Zainteresowanie możliwością zmiany momentu magnetycznego związku koordynacyjnego poprzez zmianę otoczenia (liganda) metalu, a co za tym idzie możliwością śledzenia czynników, które takie zmiany wywołują za pomocą techniki NMR skłoniło mnie do podjęcia głębszej analizy stanu wiedzy w różnych obszarach (chemicznym, fizycznym i medycznym). W tamtym czasie pojawiły się pierwsze doniesienia o tzw. inteligentnych środkach kontrastowych [1]. Są to substancje, które zmieniają kontrast na obrazie MRI dopiero po zadziałaniu odpowiedniego bodźca. Wśród nich można wymienić temperaturę, odczyn pH, obecność różnych jonów (Ca^{2+} , Fe^{3+} , fosforanów(V), itp.). Szczególnie spektakularne wydawały się doniesienia Meada, które demonstrowały możliwość stwierdzenia aktywności enzymu (tam β -galaktozydazy) poprzez hydrolizę enzymatyczną fragmentu liganda, tj. grupy cukrowej [2]. Zaskakujące było dla mnie stwierdzenie, że wszystkie te ciekawe przykłady wywodziły się praktycznie z jednego modelu – kompleksu gadolinu(III) z cyklicznym ligandem chelatującym typu DOTA lub liniowym DTPA. Wprawdzie stanowią one grupę ważnych, stosowanych powszechnie środków kontrastowych (o nazwach handlowych odpowiednio np. Dotarem®, Magnevist®), a ich użyteczność wynika z dużego momentu magnetycznego oraz względnie dużej trwałości, ym niemniej zaskoczony byłem, że naukowcy sięgają po „egzotyczny”, całkowicie egzogenny gadolin, podczas gdy w zasięgu ręki są kompleksy żelaza(III). Badania nad wykorzystaniem tych ostatnich kompleksów podjął wcześniej Richardson [3], jednak w mojej ocenie, zwłaszcza w świetle nowych możliwości sprzętowych i idei nanomaszyn, pozostawała ogromna luka, która wydawała mi się wartościowa pod względem naukowym i perspektywiczna z uwagi na horyzont aplikacyjny. Sformułowałem więc następujący cel: synteza ligandów chelatujących o dużym powinowactwie i specyficzności do jonów żelaza(III) zapewniających zarazem możliwie wysoką hydratację w roztworze wodnym, a następnie otrzymanie odpowiednich kompleksów żelaza(III), które mogłyby stanowić grupę obiecujących kandydatów na statyczne oraz inteligentne środki kontrastowe. Ponadto przyjąłem założenia, że otrzymywane związki powinny mieć cechy wysokiej biokompatybilności, trwałości termodynamicznej oraz spełniać kryterium efektywnego przyspieszania relaksacji podłużnej wyrażanej przez relaksacyjność (jest to miara przyspieszenia odpowiedniego czasu relaksacji przez jednostkowe stężenie paramagnetyku). Analiza możliwych rozwiązań oraz doświadczenia, które nabyłem podczas stażu podoktorskiego pozwoliła mi wysunąć hipotezę, że cel ten, przy zakładanych warunkach brzegowych, spełniać będą kompleksy żelaza(III) z 5- lub 6-dentatnymi N,O-ligandami chelatującymi. Ligandy organiczne tego rodzaju z jednej strony można otrzymać w dogodny sposób, a z drugiej dają szerokie możliwości funkcjonalizacji koniecznej, aby spełnić warunki podwyższonej solwatacji i możliwości wprowadzania grup ulegających przemianom na skutek działania wybranych bodźców. Wspomniana hipoteza wymaga także dodatkowych działań mających na celu ocenę, czy np. znana, duża aktywność żelaza z procesów redoks nie stanowi zagrożenia dla organizmu. Ponadto osiągnięciu zamierzonego celu przyświecały cały czas pobudki natury poznawczej, dlatego w miarę możliwości podjęto

dodatkowe, mniejsze projekty, które wzbogaciły dostępną wiedzę o zagadnienia strukturalne i mechanistyczne. Podjąłem także krytyczną dyskusję z teoriami opisanymi przez innych naukowców w obszarze związanym bezpośrednio z tematem tego projektu badawczego.

Opis osiągnięcia naukowego

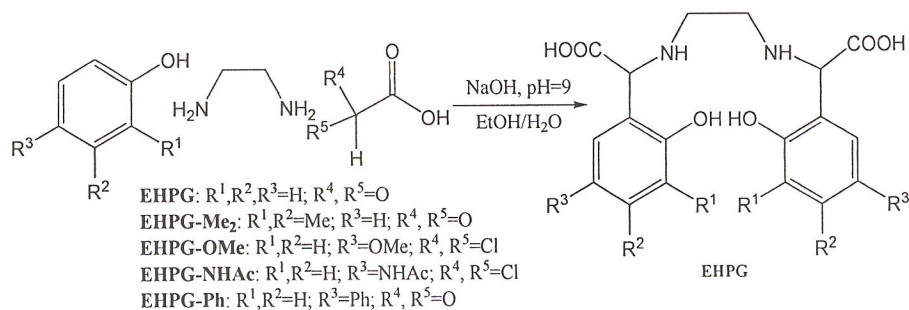
Aby osiągnąć cele badań z przyjętymi założeniami, realizację tego projektu podzielono na następujące części - Schemat 1:

1. Opracowanie metody syntezy wybranych, nowych statycznych ligandów heksadentatnych.
2. Opracowanie metody syntezy grupy ligandów pentadentatnych - szkieletów do wprowadzenia fragmentów bioaktywowalnych.
3. Opracowanie metody wprowadzania grup bioaktywowalnych. Weryfikacja hipotezy bioaktywacji fragmentu liganda.
4. Opracowanie wydajnej metody syntezy kompleksów żelaza(III) z otrzymanych wcześniej ligandów.
5. Charakteryzacja otrzymanych kompleksów oraz ich testy w zjawiskach zmiany czasu relaksacji cząsteczek wody w rezonansie magnetycznym. Odniesienie uzyskanych wyników do znanych czynników kontrastujących w MRI.
6. Przeprowadzenie testów otrzymanych kompleksów pod względem ich trwałości i możliwości udziału w znanych procesach ubocznych.
7. Badania nad nowymi modelami kompleksów żelaza(III), osadzonymi na superparamagnetycznych podłożach.

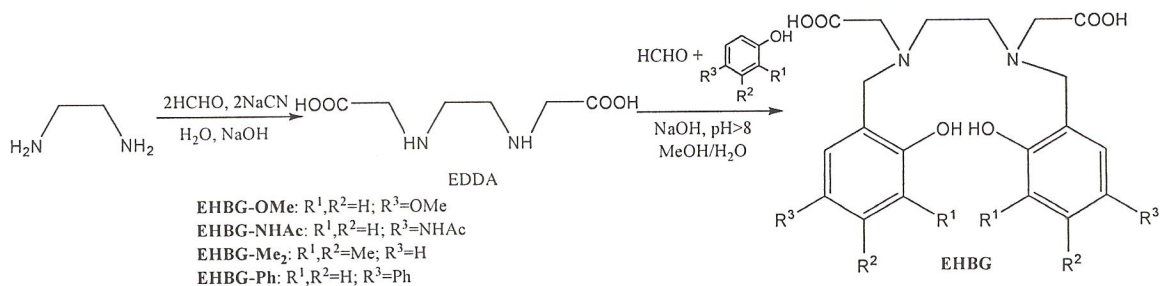


Ad. 1 Opracowanie syntezy heksadentatnych ligandów amino-fenolowo-karboksylowych

Otrzymano nowe ligandy heksadentatne, pochodne EHPG (*N,N'*-etylenobis[2-(*o*-hydroksyfenylo)glicyna]) - Schemat 2 [4,5] i EHBG (*N,N'*-etylenobis[*N*-(*o*-hydroksybenzylo)glicyna], znany także jako HBED (kwas *N,N'*-di(2-hydroksybenzylo)etylenodiamino-*N,N'*-dioctowy) - Schemat 3 [6]. Ligandy te zawierały dodatkowo podstawniki o różnym charakterze. Z jednej strony obecne były podstawniki polarne (-OMe) i zdolne do tworzenia wiązań wodorowych (-NHAc), a drugą grupę stanowiły bardziej lipofilowe grupy: (2,3-dimetylo) czy podstawnik fenylowy. Spodziewano się, że te grupy mogą oddziaływać z cząsteczkami wody, zwiększając efekt hydratacji w konsekwencji przyspieszając relaksację. Podstawniki lipofilowe miały natomiast na celu zwiększyć oddziaływanie z biocząsteczkami i w rezultacie, poprzez efekt RIME (ang. *receptor-induced magnetization enhancement* - wzrost magnetyzacji indukowany przez oddziaływanie z receptorem) oraz przez wydłużenie korelacyjnego czasu rotacji zwiększyć relaksacyjność otrzymanych kompleksów. Z uwagi na specyfikę tych aminokwasów, opisana przez Wilsona metoda ich syntezy została poważnie zmodyfikowana [7,8].



Schemat 2. Synteza ligandów z grupy EHPG.

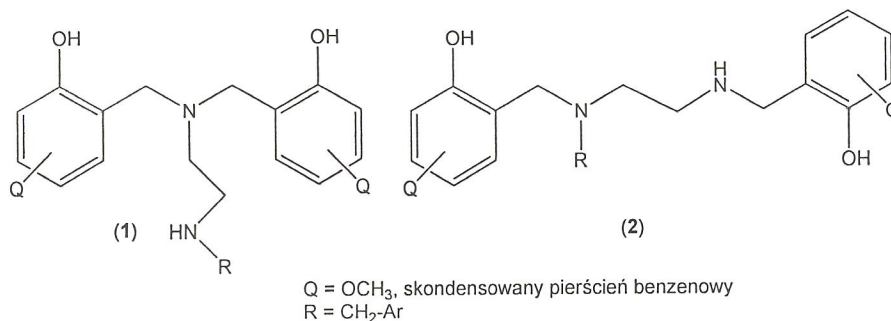


Schemat 3. Synteza ligandów z grupy EHBG.

Szczególnie istotne było opracowanie skutecznej metodyki wydzielenia i oczyszczania otrzymanych związków. Najbardziej skuteczne okazały się kombinacje krystalizacji i ekstrakcji przy udziale różnych rozpuszczalników. Ponadto, określenie punktów izoelektrycznych otrzymanych ligandów zwiększyło wydajność tych procedur dzięki możliwości dobrania odpowiedniego pH podczas wytrącania oczekiwanych produktów. Wspomniane ligandy scharakteryzowano metodami spektroskopowymi, potwierdzając oczekiwane struktury.

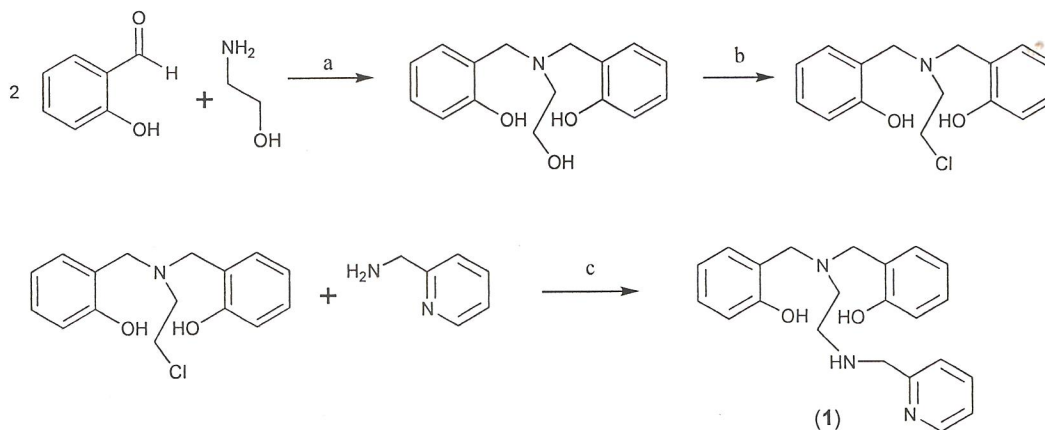
Ad. 2 Opracowanie metody syntezy grupy ligandów pentadentatnych - szkieletów do wprowadzenia fragmentów bioaktywowalnych

Postawione wymagania dotyczące dużego powinowactwa do jonów żelaza(III), trwałości, możliwie dogodnej syntezy, a zarazem możliwości dalszej funkcjonalizacji spełniały pentadentatne ligandy amino-fenolowe. Wybrano dwa modele takich ligandów: (1) *N,N*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy oraz (2) *N,N'*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy - Schemat 4.



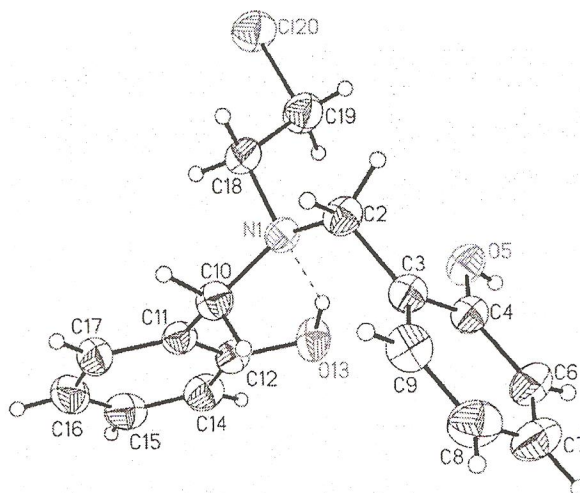
Schemat 4. Podstawowe szkielety otrzymanych ligandów amino-fenolowych wykorzystanych w kompleksach żelaza(III).

Opracowano syntezę szkieletu pochodnych *N,N*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy -
Schemat 5. [9]



Schemat 5. Opracowana metoda syntezy szkieletu pochodnych *N,N*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy. Reagenty i warunki reakcji: (a) MeOH, 1.5 h, HCl/MeOH, NaBH₃(CN), 72 h, następnie kolejna porcja aldehydu salicylowego, NaBH₃(CN), 72 h, wydajność: 34%; (b) CH₂Cl₂, SOCl₂, 24 h, rt, 10% Na₂CO₃ wydajność: 90%; (c) EtOH, refluks 2 h, wydajność produktu (1): 77%.

Metoda ta obejmowała następujące etapy: redukcyjne aminowanie dwóch ekwiwalentów aldehydu salicylowego z 2-aminoetanolem. Powstały produkt przekształcono w pochodną chlorową w reakcji z chlorkiem tionylu. Zaskakujące było stwierdzenie względnie dużej trwałości otrzymanego produktu, gdyż bis(*N*-benzylo)-2-chloroetanoamina, a więc podobny związek lecz pozbawiony grup hydroksylowych w pierścieniu aromatycznym, łatwo ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji nukleofilowej poprzez kation azirydyniowy prowadzącej do eliminacji jednego z podstawników benzylowych przy atomie azotu. Za stabilizację tego układu odpowiedzialne są najprawdopodobniej właśnie wspomniane grupy hydroksylowe, które na skutek wiązania wodorowego oddziałują z atomem azotu, obniżając jego nukleofilowy charakter. Takie oddziaływanie stwierdzono w strukturze krystalicznej otrzymanej pochodnej na podstawie analizy rentgenostrukturalnej - Rysunek 1.

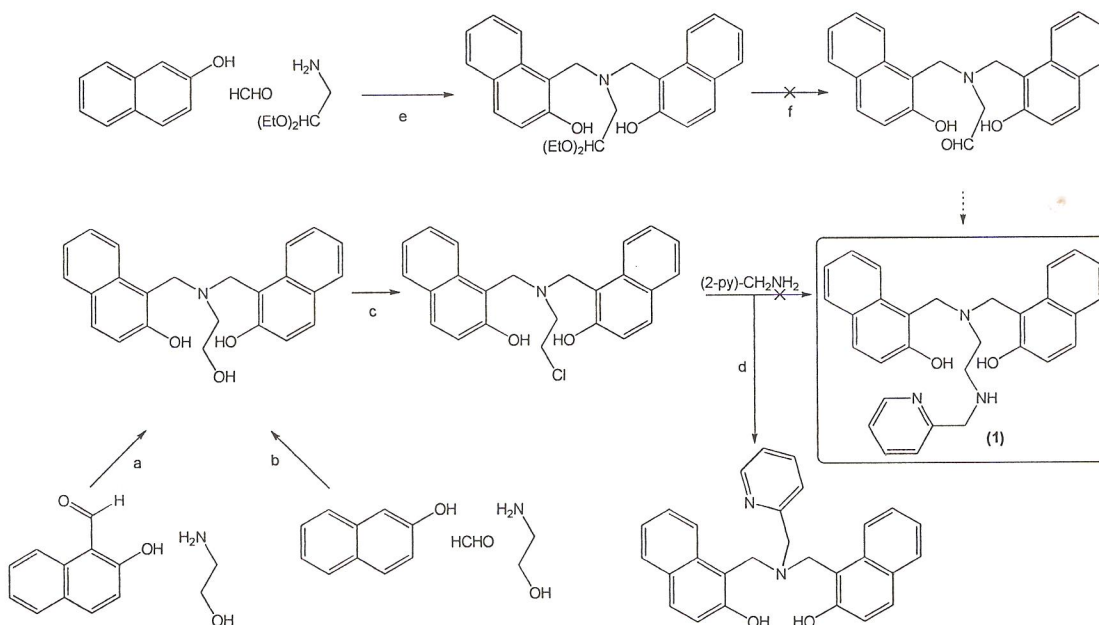


Rysunek 1. Struktura bis[*N*-(2'-hydroksybenzyl)]-2-chloroetanoaminy.

Otrzymaną pochodną chlorową poddano dalszej reakcji z 2-(aminometylo)pirydyną, uzyskując oczekiwaną *N,N*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminę (szkielet typu **1**). Stwierdzono, że w wyniku tej reakcji tworzy się także produkt podwójnego alkilowania 2-(aminometylo)pirydyny, który byłby bezużyteczny do dalszych planów wprowadzania fragmentu bioaktywowalnego na atom azotu aminy drugorzędowej. Przeprowadzono więc optymalizację warunków tej reakcji, minimalizując udział niepożądaną aminy trzeciorzędowej poniżej 8% molowych - Tabela 1.

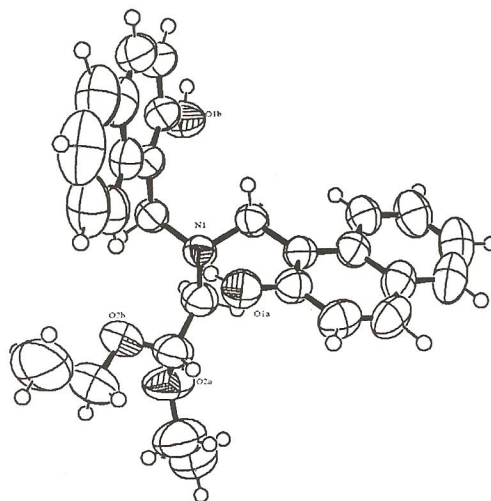
Tabela 1. Produkty <i>N</i> -alkilowania 2-(aminometylo)pirydyny		
Stosunek molowy <i>N,N</i> -bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy do 2-(aminometylo)pirydyny	Selektywność [%]	Selektywność [%]
	(1)	
1:2	70	30
1:8	92	8

Opisana powyżej metoda jednak nie sprawdziła się dla rozbudowanych układów aromatycznych (Schemat 6). Odpowiednie pochodne szkieletu **1** z grupami naftyłowymi wydawały się atrakcyjne z powodu możliwości oddziaływania takich układów z białkami osocza - w oczekiwaniu na efekt RIME. Kolejnymi przesłankami motywującymi dążenia do otrzymania pochodnych z grupami naftyłowymi było ograniczenie niepożądaną aktywności redoks centralnego atomu żelaza w docelowych kompleksach oraz zwiększenie ich masy cząsteczkowej, co w efekcie mogłoby prowadzić do większego przyspieszenia relaksacji (poprzez wydłużenie rotacyjnego czasu korelacji kompleksów). Pierwotne próby syntezy na drogach **a** lub **b** (reakcja typu Mannicha, Schemat 6) owszem doprowadziły do otrzymania *N,N*-dipodstawionych pochodnych etano-1,2-diaminy - naftyłowego analogu bis[*N,N*-(2-hydroksyfenilo)metylo]-2-aminoetanolu, którą dalej w reakcji **c** przekształcono w pochodną chlorową, jednak następcza reakcja z 2-(aminometylo)pirydyną nie doprowadziła do utworzenia oczekiwanego produktu typu **1**. Powstawał za to produkt pozbawiony dwuwęglowego łańcucha alkilowego według konkurencyjnej reakcji **d**. Reakcja typu Mannicha **e** z zabezpieczonym (poprzez acetal) 2-aminoetanalem nie powiodła się z uwagi na niezwykle stabilność utworzonego acetalu.



Schemat 6. Badania nad możliwością syntezy *N,N*-bis[1-(2-hydroksynaftylo)metylo]-*N'*-(2-pirydimetylo)etano-1,2-diaminy (1) a) MeOH, rt, 48 h; b) MeOH, rt, NaBH₄; c) CH₂Cl₂, SOCl₂, Na₂CO_{3(aq)}, 24h; d) EtOH, rt, 48 h; e) MeOH, rt, 48 h; f) HCl (aq, 6M) lub TFA/H₂O.

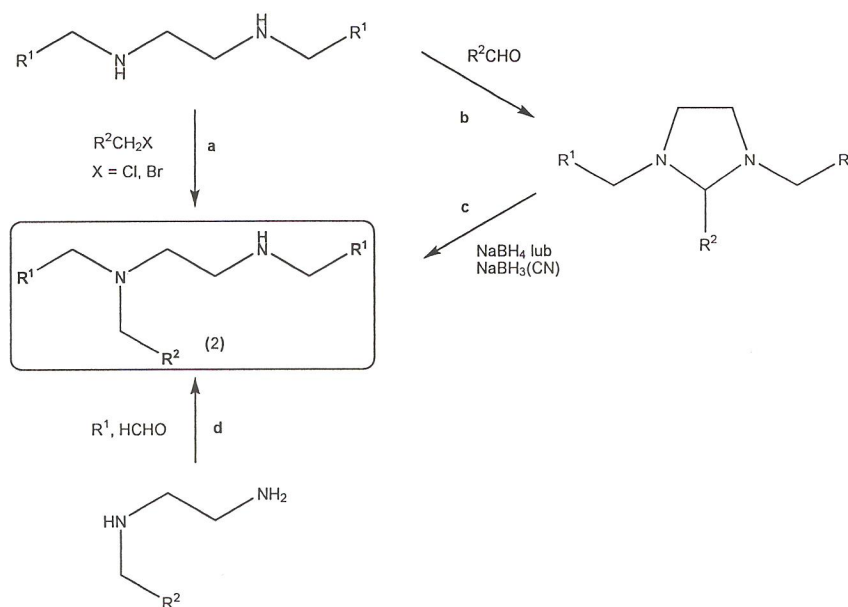
Otrzymana struktura krystalograficzna potwierdza powstanie produktu kondensacji reakcji e (Rysunek 2), jednak hydroliza wszelkimi dostępnymi metodami (etap f) nie powiodła się.



Rysunek 2. Struktura krystalograficzna *N,N*-bis[1-(2-hydroksynaftylo)metylo]-2,2-dietoksyetanoaminy.

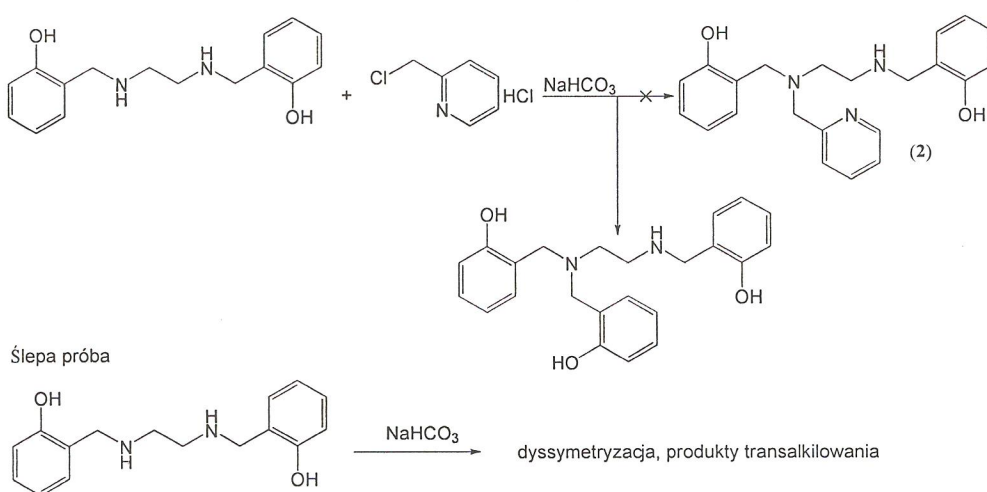
Pochodną naftyłową udało się jednak otrzymać z powodzeniem dla szkieletu typu 2, co opisano poniżej [10].

Następnie badano różne drogi syntetyczne prowadzące do uzyskania pochodnych *N,N'*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy - Schemat 7 [10].



Schemat 7. Opracowana metoda syntezy szkieletu pochodnych *N,N'*-bis(2-hydroksyfenylometylo)etano-1,2-diaminy. a) MeOH, $NaHCO_3$, refluks; b) MeOH, rt; c) MeOH, Cl_3CCOOH w 0 °C, następnie $NaBH_4$ lub $NaBH_3CN$; d) MeOH, rt.

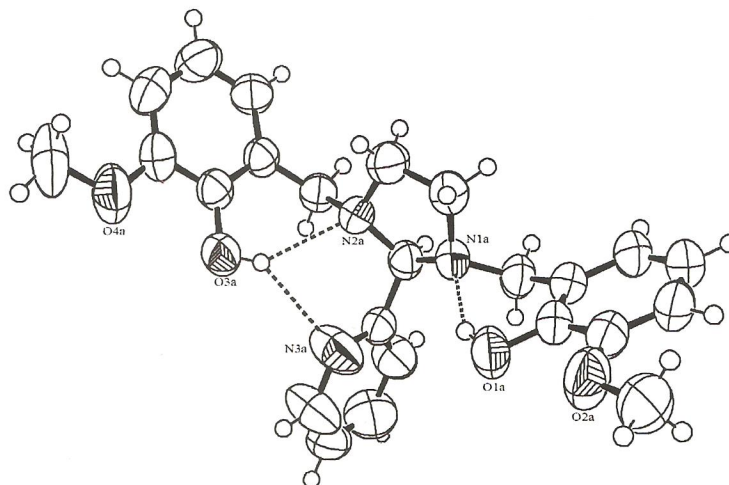
Przeprowadzono badania nad możliwością bezpośredniego alkilowania liniowych amin alifatycznych, pochodnych etano-1,2-diaminy (droga a). Stwierdzono jednak, że zamiast oczekiwanego produktu monoalkilowania, powstaje przede wszystkim produkt transalkilowania zawierający grupy alkilowe jednego rodzaju (Schemat 8). Na podstawie ślepej próby potwierdzono, że za ten przebieg reakcji odpowiedzialne jest zachowanie *N,N'*-dipodstawionych pochodnych etano-1,2-diaminy wobec czynników deprotonujących. W tych warunkach związki takie ulegają już przemianom wewnątrzcząsteczkowym z utworzeniem produktów transalkilowania.



Schemat 8. Badania nad możliwością bezpośredniego alkilowania *N,N'*-dipodstawionych pochodnych etano-1,2-diaminy.

Skorzystano więc z metody na drogach **b-c** opisanej w literaturze dla *N,N,N'*-tris[2-(hydroksyfenylo)metylo]etano-1,2-diaminy [11], którą zaadoptowano dla szerszej gamy pochodnych. Wkład własny polegał na zaprojektowaniu odpowiednich pochodnych oraz na doborze środowiska

reakcji, czynnika protonującego i redukującego, gdyż opisana w literaturze metoda nie sprawdzała się dla pożądaných pochodnych. Otrzymane struktury krystalograficzne cyklicznego związku przejściowego - pochodnych imidazolidyny pozwoliły potwierdzić strukturę oraz określić charakter oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych w tych związkach.

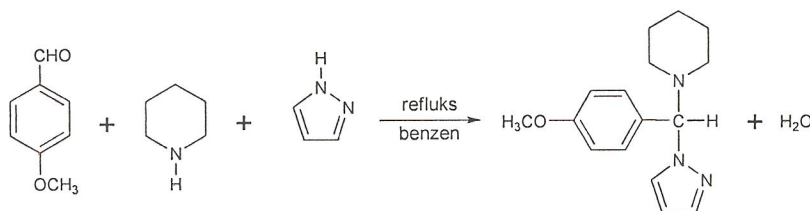


Rysunek 3. Struktura krystalograficzna 2-(2-pirydylo)-1,3-bis(2-hydroksy-3-metoksybenzyl)imidazolidyny. Wiązania wodorowe zaznaczono linią przerywaną.

Ad. 3 Opracowanie metody wprowadzenia grup bioaktywowalnych; weryfikacja hipotezy bioaktywacji fragmentu liganda

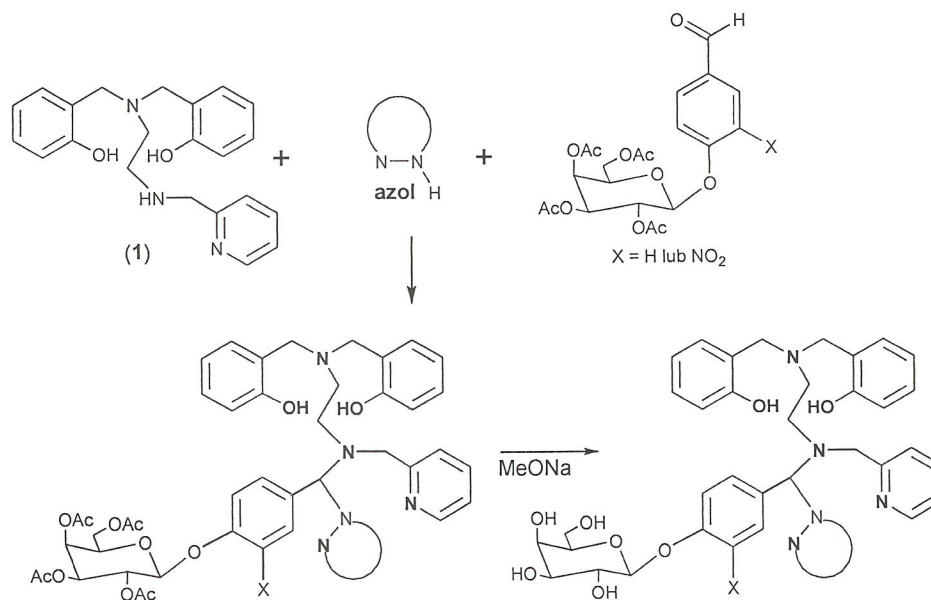
Otrzymane ligandy pentadentatne z drugorzędową grupą aminową były modelami wyjściowymi do wprowadzenia nowego fragmentu, który na skutek bioaktywacji (tutaj hydrolizy enzymatycznej) miał ulec oderwaniu. W ten sposób zamierzano otrzymać heksadentatny ligand wysycający koordynacyjnie docelowy kompleks, zapobiegając przed bezpośrednim oddziaływaniem cząsteczek wody (środek kontrastowy w formie nieaktywnej - "off"). Aktywacja za pomocą enzymu uwalniałaby jedno miejsce koordynacyjne, zwiększając relaksacyjność kompleksu (forma aktywna - "on"). W ten sposób taki układ mógłby służyć jako sonda molekularna wrażliwa na działanie enzymu, gdyż jego aktywacja enzymatyczna spowodowałaby widoczny wzrost kontrastu w obrazie MRI.

Ideę funkcjonalizacji ligandów na atomie azotu drugorzędowej aminy alifatycznej oparto na pomysłе Hasserotha, w którym hydroliza enzymatyczna inicjuje dalsze rozpad liganda poprzez aktywny układ aromatyczny [12]. W tym celu wykorzystano model stabilizowanego aminalu, opisany wcześniej przez Katritzky'ego dla benzotriazolu [13]. W reakcji testowej wykazano, że podobne aminale można otrzymać także dla innych azoli - Schemat 9 [9].



Schemat 9. Modelowa reakcja syntezy aminali.

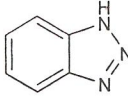
Przeprowadzono więc serię reakcji, w których w roli aminy drugorzędowej zastosowano związki o szkielecie typu **1**, a jako aldehyd wykorzystano benzaldehyd z podstawnikiem *O*- β -galaktopiranozylowym oraz różne rodzaje azoli 1,2-diazotowych - Schemat 10 [9].



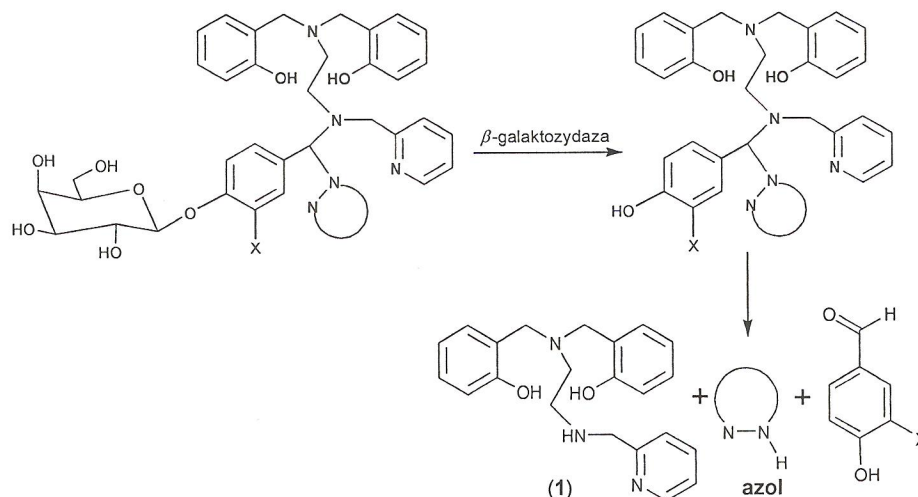
Schemat 10. Wprowadzenie fragmentów bioaktywowych do liganda o szkielecie typu **1**.

Otrzymane produkty były wystarczająco trwałe, aby poddać je analizie i dalszym przemianom (kompleksowaniu i testom), jednak zbyt nietrwałe, aby wydzielać je z mieszanin poreakcyjnych. Dlatego też do dalszych badań posłużono się mieszaninami poreakcyjnymi, a wydzielano otrzymane z nich, znacznie trwalsze kompleksy. We wszystkich przypadkach syntez aminioli uzyskano produkty z konwersją bliską lub wyższą 40% (Tabela 2). W większości przypadków obserwowano pozytywny wpływ elektronoakceptorowej grupy nitrowej przyłączonej do pierścienia benzaldehydu na konwersję w kierunku oczekiwanych aminioli.

Tabela 2. Reakcja syntezy aminioli - Schemat 10.

Azol	Podstawnik X w benzaldehydzie	Czas [h]	Konwersja [%]
	-H	8	57
		15,5	76
	-NO ₂	4	28
		10	31
		20	37
		26	40
	-H	17,5	19
		33	35
	-NO ₂	11	41
		26,5	57
	-H	6	0
		32	38
	-NO ₂	19	47
		28	52

W otrzymanych produktach zabezpieczono grupy hydroksylowe w reszcie cukrowej, a następnie poddano je testom enzymatycznym, tj. hydrolizie wobec β -galaktozydazy z następczą hydrolizą i uwolnieniem pierwotnej aminy drugorzędowej - Schemat 11.



Schemat 11. Bioaktywacja liganda heksadentatnego i odtworzenie liganda o szkieletcie typu 1.

Zaobserwowano w przybliżeniu odwrotną kinetykę hydrolizy (Tabela 3) w porównaniu z wydajnościami syntezy (Tabela 2).

Tabela 3. Porównanie hydrolizy - uwolnienia bioaktywowalnego fragmentu liganda i odtworzenia liganda pentadentatnego o szkieletcie typu 1 - Schemat 11.

Podstawniki		Średnia szybkość reakcji [mmol·dm ⁻³ ·min ⁻¹]
X	Azol	
-H	pirazol	$2,8 \cdot 10^{-3}$
-NO ₂	pirazol	$0,8 \cdot 10^{-3}$
-H	benzotriazol	$0,4 \cdot 10^{-1}$
-NO ₂	benzotriazol	$1,1 \cdot 10^{-1}$
-H	1,2,4-triazol	$1,4 \cdot 10^{-2}$
-NO ₂	1,2,4-triazol	$2,1 \cdot 10^{-2}$

Badania te potwierdziły poprawność hipotezy zaprojektowanego modelu liganda pentadentatnego z fragmentem bioaktywowalnym opartym na układzie stabilizowanego aminalu. Są one wartościową przesłanką do dalszych badań na kompleksach metali w poszukiwaniu nowych inteligentnych środków kontrastowych stanowiących zarazem obiecujący model sond molekularnych.

Ad. 4 Opracowanie wydajnej metody syntezy kompleksów żelaza(III) z otrzymanych wcześniej ligandów

Z syntezowanych ligandów heksadentatnych (Ad. 1) oraz pentadentatnych (Ad. 2) otrzymano odpowiednie kompleksy żelaza(III) [5,6,10]. W wyniku reakcji tych ligandów oraz jonów żelaza(III) wobec czynników deprotonujących takich jak wodorotlenek sodu lub trietyloamina powstawały oczekiwane związki koordynacyjne. Jako źródło jonów żelaza(III) stosowano początkowo chlorek

żelaza(III). Jednakże po analizie uzyskanych związków stwierdzono tendencję koordynacji anionów chlorkowych do otrzymywanych kompleksów, co mogłoby ograniczać cząsteczkom wody dostęp do paramagnetycznego atomu centralnego. Dlatego też większość kompleksów otrzymano przy użyciu soli z niekoordynującym anionem - chloran(VII) żelaza(III). Adaptacja opisanych w literaturze metod syntezy kompleksów żelaza(III) [14] nie była wystarczająca do uzyskania produktów o satysfakcjonującej czystości. Krystalizacja, mimo doniesień literaturowych na ten temat, prowadziła do utworzenia mieszaniny związków, a także do współstrącania wolnych ligandów i innych produktów organicznych. Dlatego opracowano metodę oczyszczania otrzymanych kompleksów przy użyciu klasycznej chromatografii kolumnowej. Metoda ta sprawdziła się szczególnie dla kompleksów o charakterze obojętnym. W przypadku kompleksów kationowych najbardziej efektywna była chromatografia kolumnowa z odwróconym układem faz.

Otrzymane przeze mnie ligandy EHPG były także przedmiotem współpracy z grupą prof. Lisa z UAM w Poznaniu [4]. W ramach tego projektu badano elektro/chemiluminescencję procesów redoks z udziałem jonów terbu(III). W tych badaniach wykazano, że jony Tb(III) mają działanie sensybilizujące, a procesy chemoluminescencji przy udziale kompleksów EHPG wobec anionorodnika ponadtlenkowego były wielokrotnie bardziej efektywne od odpowiednich procesów elektrochemiluminescencji.

Ligandy typu EHPG i EHBG były także badane przez dr T. Krawczyka z Politechniki Śląskiej w pracach nad syntezą środków kontrastowych do ^{19}F MRI (grant NCN nr UMO-2012/07/B/ST5/03157) oraz przez firmę POCH S.A. w kontekście zastosowania jako chelaty żelaza i innych metali do mikroelementowych nawozów sztucznych.

Ad. 5 Charakteryzacja otrzymanych kompleksów oraz ich testy w zjawiskach zmiany czasu relaksacji cząsteczek wody w rezonansie magnetycznym. Odniesienie uzyskanych wyników do znanych czynników kontrastujących w MR

Uzyskane kompleksy poddano analizom, które potwierdziły ich skład i strukturę oraz stan spinowy i moment magnetyczny metodami EPR i NMR (metoda Evansa). Badania te wykazały paramagnetyczny charakter tych kompleksów. Przeprowadzone badania właściwości oksydoredukcyjnych nie uwiarydliły żadnego wyraźnego sygnału, co było potwierdzeniem ich dużej stabilności z punktu widzenia potencjalnego zastosowania w medycynie. Wreszcie pomiary relaksacji pozwoliły zweryfikować hipotezę co do możliwości polepszenia relaksacyjności kompleksów żelaza poprzez wprowadzenie podstawników polarnych lub lipofilowych do liganda (Tabela 4.). Za odniesienie przyjęto kompleks Fe-EHPG przebadany wcześniej przez Lauffera [15].

Tabela 4. Wartości relaksacyjności kompleksów EHPG i EHBG w $[\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$.		
Kompleksy	r_1 w H_2O	r_1 w surowicy
Fe-EHPG	0,81	1,36
Fe-EHPG-Me ₂	0,58	0,56

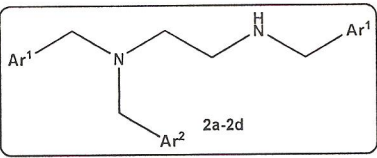
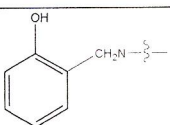
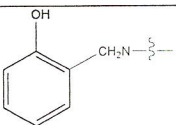
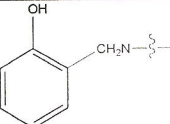
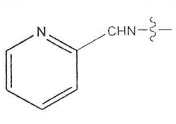
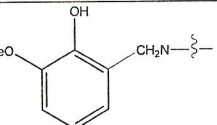
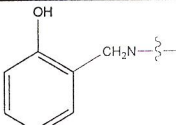
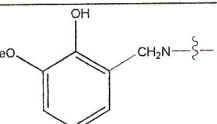
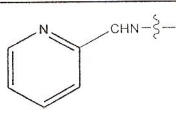
Fe-EHPG-OMe	0,91	2,06
Fe-EHPG-NHAc	0,53	0,68
Fe-EHPG-Ph	0,72	1,73
Fe-EHBG-OMe	0,72	1,31
Fe-EHBG-NHAc	0,95	1,09
Fe-EHBG-Me ₂	0,76	1,34
Fe-EHBG-Ph	0,14	0,81

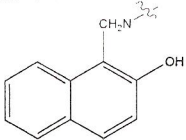
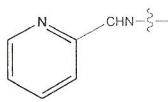
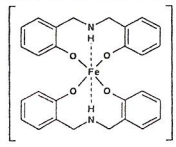
Pomiar w 300 MHz, 7.1 T, 22°C

Wyniki tych badań potwierdzają, że szczególnie grupy polarne umożliwiają osiągnięcie lepszych wyników od referencyjnego. Jest to dodatkowo uwypuklone przez pomiary w surowicy bawolej, która ma imitować ośrodek przyszłego, potencjalnego zastosowania. Co więcej, pomiary w surowicy potwierdziły efekt RIME dla kompleksów z grupami lipofilowymi, np. Fe-EHPG-Ph, których relaksacyjność w tym ośrodku została zwielokrotniona w stosunku do pomiarów w środowisku wodnym. Warto zauważyć, że przyjęte założenia doprowadziły do zaproponowania nowych modeli środków kontrastowych opartych na endogennym pierwiastku - żelazie, które osiągają relaksacyjność wyższą od stosowanego do niedawna preparatu zawierającego cytrynian amonu i żelaza(III) (ang. *FAC*, preparaty Geritol® and Ferriseltz®).

Następnie podjęto badania efektów relaksacji, jakie wywołują otrzymane kompleksy pentadentatne z ligandami amino-fenolowymi - Tabela 5 [10].

Tabela 5. Relaksacyjność kompleksów amino-fenolowych.

Struktura liganda		Kompleks	$r_1^a)$ H ₂ O 300 MHz	$r_1^a)$ surowica 300 MHz	$r_1^b)$ H ₂ O 16.5 MHz
					
Ar ¹	Ar ²				
		[Fe(2a)]	1,75	2,75	0,85
		[Fe(2b)] ⁺	1,97	2,95	1,09
		[Fe(2c)]	2,10	3,08	1,22
		[Fe(2d)] ⁺	2,39	5,37	1,39

 	$[\text{Fe}(\mathbf{2e})]^+$	1,03	2,54	-
2f: 	$[\text{Fe}(\mathbf{2f})_2]^-$	0,16	0,10	-

a) [$\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$], 300 MHz, 7,1 T, 22 °C; b) [$\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$], 16,5 MHz, 0,4 T, 37 °C

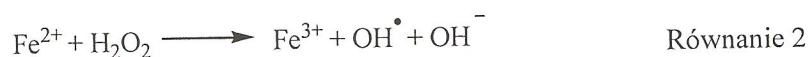
Należy zauważyć, że pomiary relaksacyjności zostały wykonane dla kompleksów o charakterze obojętnym np. $[\text{Fe}(\mathbf{2a})]$, $[\text{Fe}(\mathbf{2c})]$ i dla kompleksów kationowych, tj. $[\text{Fe}(\mathbf{2b})]^+$, $[\text{Fe}(\mathbf{2d})]^+$ i $[\text{Fe}(\mathbf{2e})]^+$. Ponadto kompleksy te różnią się od siebie obecnością polarnej grupy metoksylowej przy pierścieniu benzenowym. Interesująca jest tendencja wzrostu relaksacyjności na rzecz kompleksu kationowego wśród niepodstawionych ligandów **2a** i **2b**, ale wprowadzenie grupy metoksylowej silniej podnosi relaksacyjność niż dodatni ładunek jednostki koordynacyjnej. A więc przyjęta hipoteza obdarzenia chelatu grupami polarnymi prowadzącymi do wzrostu hydratacji oraz wymiany cząsteczek wody przekłada się na wymierny efekt. Przeprowadzone pomiary w surowicy bawolej są zgodne w trendzie z pomiarami w roztworach wodnych, przy czym efekty te są dodatkowo uwypuklone (r_1 dla **2d** > 5 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). Eksperymentalna weryfikacja założeń uwiarygodniła też mniejszą skuteczność układów lipofilowych takich jak **2e**, zawierających grupy naftylowe. Co więcej, kompleks z bis[(2-hydroksyfenylo)metylo]aminą o charakterze anionowym, otrzymany jako model porównawczy docelowych heksadentatnych kompleksów z grupą bioaktywowalną, wykazuje znikomą relaksacyjność. Można więc na tej podstawie twierdzić, że docelowe wysycone koordynacyjnie, heksadentatne kompleksy (w stanie "off") będą miały relaksacyjność o rząd niższą od ich produktów bioaktywacji (w stanie "on"). Otrzymane wyniki oraz zaobserwowana zależność pomiędzy strukturą i ładunkiem liganda, a uzyskiwanymi wartościami relaksacyjności umożliwiły rewizję modeli i danych opisanych w literaturze dla innych, niewysyconych koordynacyjnie kompleksów żelaza. Taka krytyczna praca przeglądowa została dobrze przyjęta przez redakcję czasopisma *European Journal of Inorganic Chemistry* [16].

Osiągnięte wartości relaksacyjności w przedziale 4-5 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ plasują otrzymane związki w zakresie wartości stosowanych rutynowo w praktyce klinicznej gadolinowych środków kontrastowych. Przekłada się to na widoczny i satysfakcjonujący efekt wizualny w postaci rozjaśnienia wybranych fragmentów tkanki, szczególnie jeśli ma miejsce zmiana patologiczna. W literaturze nie opisano dotąd monojądrowych kompleksów żelaza o tak wysokiej relaksacyjności.

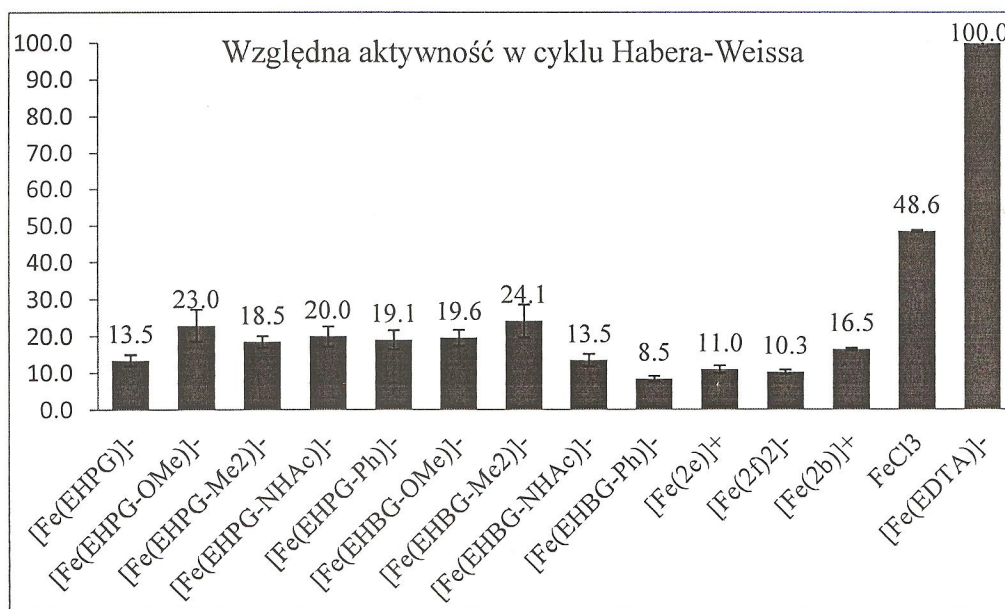
Warto także zauważyć, że istnieje zależność wyników relaksacyjności od wielkości pola magnetycznego, w którym pomiar był rejestrowany. Pomiary w niskim polu magnetycznym 16,5 MHz wykonane zostały w ramach współpracy z dr M. Kempką z Uniwersytetu A. Mickiewicza w Poznaniu. Osiągnięte tam wartości relaksacyjności nie są wyższe od $1,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$. Natomiast pomiary w 300 MHz (co odpowiada 7,1 T) są prawie dwukrotnie wyższe. Szersze badania tego typu określane jako NMRD (ang. *Nuclear Magnetic Resonance Dispersion*) wiążą relaksacyjność z wielkością pola magnetycznego i są one jak dotąd mało precyzyjnie opisane równaniami Solomona-Bloembergena-Morgana [17–19]. Dlatego zależności te są głównie wyznaczone eksperymentalnie. Istotne jest, aby środek kontrastowy osiągał wysokie relaksacyjności w obszarze stosowanych tomografów w diagnostyce medycznej. Do niedawna były to urządzenia pracujące w polach 60-120 MHz (co odpowiada 1,5-3,0 T). Są jednak perspektywy stosowania tomografów o jeszcze wyższych polach magnetycznych, dla których użytkowane obecnie gadolinowe środki kontrastowe tracą już swoje silne właściwości kontrastujące. Wydaje się więc, że wraz z dalszym rozwojem tomografii MRI żelazowe środki kontrastowe, a być może związki oparte na proponowanych tutaj modelach zyskają na dodatkowej atrakcyjności.

Ad. 6 Przeprowadzenie testów otrzymanych kompleksów pod względem ich trwałości i możliwości udziału w znanych procesach ubocznych

Związki żelaza znane są z licznych przemian redoks. Można mnożyć takie przykłady, choćby z grupy cytochromów, które mają kluczowe znaczenie w fizjologii świata ożywionego. Z drugiej strony oczekuje się, że środki kontrastowe wykażą działanie magnetyczne przyspieszając relaksację protonów ośrodka. Wtedy zmiana stopnia utlenienia atomu centralnego mogłaby być źródłem niekontrolowanych, a co za tym idzie, niepożądanych przemian. Jedną z możliwości byłoby generowanie tzw. reaktywnych form tlenu (RFT), które z uwagi na wysoką reaktywność mogłyby wchodzić w różne, nieprzewidziane reakcje łańcuchowe. Stosując środki kontrastowe oparte na względnie reaktywnym redoksowo jonie żelaza(III), należy więc zbadać jego zachowanie w potencjalnych reakcjach redoks. Taką modelową przemianą, w której jony żelaza odgrywają pozornie katalityczną rolę jest cykl Haber-Weissa (Równania 1 i 2) [20].

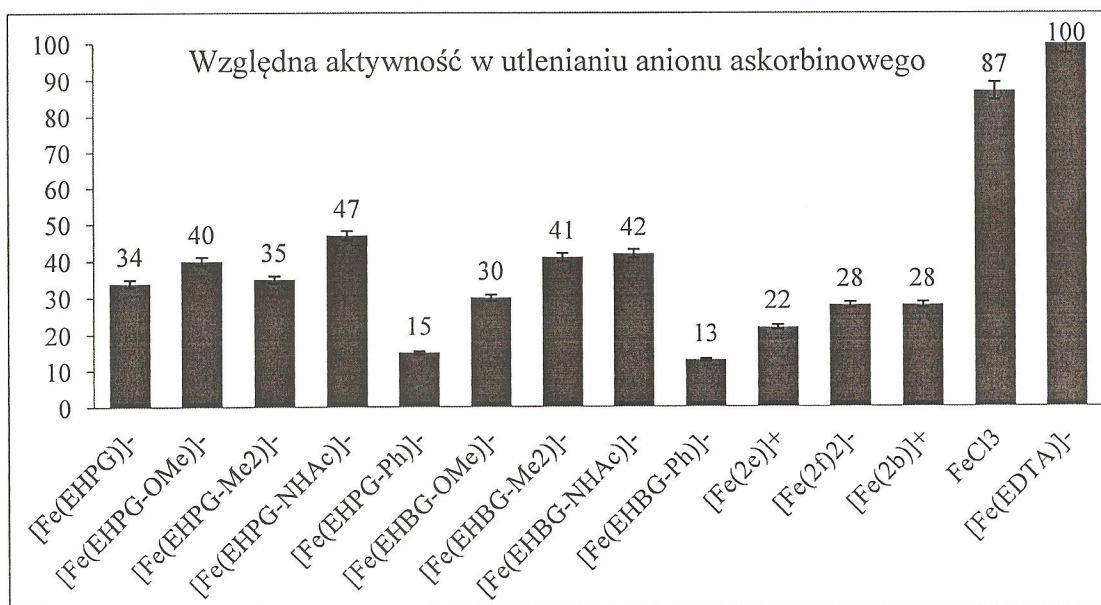


Celem określenia udziału otrzymanych kompleksów w procesach redoks podjęto studia doświadczalne nad efektywnością tworzenia rodnika hydroksylowego powstającego w cyklu Habera-Weissa [21]. Z uwagi na niezwykle reaktywność potencjalnie wytworzonego rodnika hydroksylowego, zastosowano metodę pułapkowania za pomocą *N*-tlenku-5,5-dimetylopirolidonu (DMPO), którego ilość oznaczono techniką EPR - Wykres 1.



Wykres 1. Względna aktywność otrzymanych kompleksów żelaza(III) w cyklu Habera-Weissa.

Stwierdzono, że ilość generowanego rodnika hydroksylowego w cyklu Habera-Weissa jest poniżej 25% aktywności kompleksu [Fe(EDTA)]⁻ i w przypadku najbardziej aktywnego związku, tj. [Fe(EHBG-Me₂)]⁻ nie przekracza połowy aktywności wodnego roztworu chlorku żelaza(III). Jeśli natomiast w środowisku pojawiłby się reduktor, który stechiometrycznie przekształciłby wprowadzone kompleksy żelaza (będące przedmiotem niniejszych badań) do drugiego stopnia utlenienia, wtedy generowanie rodnika hydroksylowego zachodziłoby wyłącznie zgodnie z Równaniem 2, określanym jako reakcja Fentona. Badania takie również podjęto i stwierdzono, że FeCl₃ jak i [Fe(EDTA)]⁻ wykazują co najmniej 3-krotnie większą (niepożądaną w tym wypadku) aktywność niż badane kompleksy żelaza. Co więcej, podobnie jak w przypadku testów w cyklu Habera-Weissa, kompleksy z pentadentatnymi ligandami amino-fenolowymi są 5-10 razy mniej aktywne od FeCl₃ i [Fe(EDTA)]⁻. Badania te zostały dodatkowo uzupełnione określeniem poziomu utleniania anionu askorbinowego - Wykres 2. Przyjmuje się, że kwas askorbinowy jest jednym z naturalnych przeciwutleniaczy w organizmie, dlatego też analiza poziomu jego utlenienia w określonych warunkach jest miarą potencjału utleniacza.



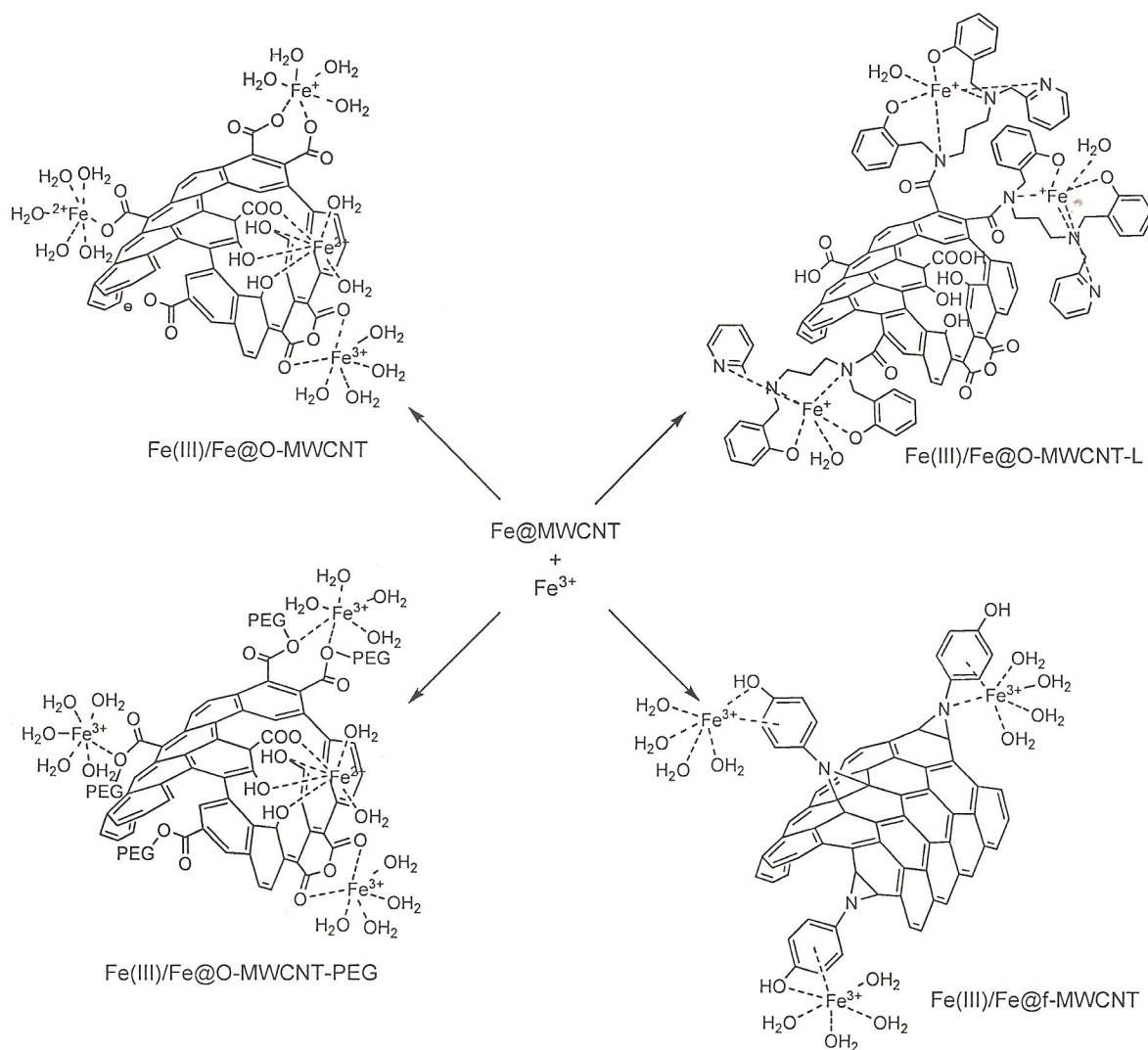
Wykres 2. Względna aktywność otrzymanych kompleksów żelaza(III) w utlenianiu anionu askorbinowego.

Uzyskane wyniki są zgodne w trendzie z badaniami w cyklu Habera-Weissa. Heksadentatne kompleksy (z grupy EHPG i EHBG) z dodatkowymi podstawnikami fenyłowymi wykazały najniższy potencjał utleniania anionu askorbinowego, a kompleksy z pentadentatnymi ligandami amino-fenolowymi 4- do 5-krotnie niższy potencjał od FeCl₃ i [Fe(EDTA)]⁻.

Ten cykl badań w dużym stopniu rozwiewa obawy co do możliwości udziału otrzymanych kompleksów w niepożądanych reakcjach redoks. Wykazują one aktywność na poziomie 10-30% (w niektórych przypadkach do 50%) w stosunku do modelowych związków FeCl₃ i [Fe(EDTA)]⁻. Warto jednak wspomnieć, że w badaniach *in vivo* kompleksu [Fe(EDTA)]⁻ nie stwierdzono wysokiej aktywności redoks [22,23], a zatem otrzymane kompleksy nie powinny także być znaczącym powodem niepożądanych przemian.

Ad. 7 Badania nad nowymi modelami kompleksów żelaza(III) osadzonymi na superparamagnetycznych podłożach

Obserwacja rozwoju nanomedycyny, również w kontekście środków kontrastowych, jak i liczne dyskusje ze współpracownikami zajmującymi się funkcjonalizacją wielościennych nanorurek węglowych zainspirowały nas do wspólnych badań. Z jednej strony tlenowe grupy funkcyjne utlenionych, wielościennych nanorurek węglowych (oMWCNT) wydawały się być atrakcyjnym modelem do osadzenia jonów żelaza(III), z drugiej strony podjęto działania w celu osadzenia na utlenionych i nieutlenionych nanorurkach fragmentów lub wręcz otrzymanych wcześniej modeli ligandów tak, aby lepiej spełnić wymagane kryteria postawione na początku tego projektu - Schemat 12. Ponadto wprowadzono czynniki powierzchniowo-czynne, aby zwiększyć trwałość otrzymywanych dyspersji.



Schemat 12. Badania nad wykorzystaniem wielościennych nanorurek węglowych (MWCNT) wraz z kompleksami żelaza jako środki kontrastowe do MRI.

W pierwszej kolejności opracowano metodę osadzenia jonów żelaza(III) na utlenione, wielościenne nanorurki węglowe (Fe@O-MWCNT) [24]. Procedura ta polegała na adsorpcji tych jonów w dyspersji, z następczym parokrotnym odmywaniem niezaadsorbowanych jonów i weryfikacji skuteczności tych działań. Wykazano, że zarówno na etapie tworzenia takich hybryd, jak i we walidacji tej metody bardzo pomocna jest analiza UV-Vis. Drugi, szerszy etap badań polegał na dalszej, kowalencyjnej funkcjonalizacji utlenionych i nieutlenionych nanorurek oraz wykorzystaniu otrzymanych pochodnych jako "gąbek" jonów żelaza [25]. Uzyskane hybrydy wykazywały synergiczny efekt relaksacyjności. Ponieważ utlenione, wielościenne nanorurki węglowe (Fe@O-MWCNT) zawierają nanocząsteczki żelaza, posiadają one już właściwości super/paramagnetyczne. Wykazano jednak wyraźny wzrost relaksacyjności r_2 hybryd, do których wprowadzone zostały jony żelaza(III) wg autorskiej metody - Tabela 6. Efekt ten jest widoczny zarówno dla samych utlenionych nanorurek (hybrydy Fe@O-MWCNT i Fe(III)/Fe@O-MWCNT) jak i dla hybryd, które zostały kowalencyjnie sfunkcjonalizowane PEGiem (Fe@O-MWCNT-PEG i

Fe(III)/Fe@O-MWCNT-PEG). Jednak najbardziej spektakularne wartości relaksacyjności r_2 udało się uzyskać dla nowych hybryd otrzymanych przez kowalencyjne połączenie zsyntezowanych wcześniej pentadentatnych ligandów amino-fenolowych typu 2 (Fe(III)/Fe@O-MWCNT-L). Obiecującym modelem okazała się także hybryda, w której jony żelaza zostały skoordynowane przez wprowadzone wcześniej grupy fenolowe (Fe(III)/Fe@f-MWCNT).

Tabela 6. Relaksacyjność r_2 kompleksów żelaza osadzonych na wielościennych nanorurkach węglowych (MWCNT).
 Hybryda MWCNT r_2 [(mg/mL)⁻¹·s⁻¹],
 7,1 T, 22 °C

Fe@O-MWCNT	25,1
Fe(III)/Fe@O-MWCNT	34,4
Fe@O-MWCNT-PEG	13,6
Fe(III)/Fe@O-MWCNT-PEG	38,8
Fe@O-MWCNT-L	44,8
Fe(III)/Fe@O-MWCNT-L	63,9
Fe@f-MWCNT	26,1
Fe(III)/Fe@f-MWCNT	57,9
FeCl ₃	0,4

Warto dodać, że utlenione, wielościenne nanorurki węglowe wykazywały wprawdzie wyższą relaksacyjność w niskim polu magnetycznym, jednak po zaadsorbowaniu jonów żelaza(III) różnica relaksacyjności w niskim (0,4 T) i wysokim polu (7,1 T) już się praktycznie zacierała (r_2 : 35-40 (mg/ml)⁻¹·s⁻¹). Jest to perspektywiczne w kontekście możliwości stosowania proponowanych modeli w nowych, wysokopolowych tomografach MRI. Takiej funkcjonalności nie mają stosowane obecnie środki kontrastowe. Drugą, ważną cechą otrzymanych związków jest właściwa różnica pomiędzy r_2 i r_1 , co przekłada się na wyraźne obrazy analizowanych obiektów.

Dalsze plany badawcze

Opracowane modele i uzyskane wyniki stały się podstawą udoskonalenia istniejących teorii oraz zestawienia różnych metodologii, które koncepcyjnie przedstawiłem w dwóch pracach przeglądowych: dotyczących kompleksów żelaza(III) jako potencjalnych środków kontrastowych [16] oraz wielościennych nanorurek węglowych w tej roli [26]. Dalsze plany badawcze w pierwszej kolejności będą efektem synergicznym tych dwóch modeli potencjalnych środków kontrastowych. W parze z pracą koncepcyjną idą także działania organizacyjne, które zamierzam poważnie rozwinąć. Dlatego poza rozwojem myśli naukowej, planuję stworzyć interdyscyplinarną grupę badawczą i wspierać ją środkami finansowymi z organizacji zewnętrznych.

I tak badania nad nowymi kompleksami żelaza(III) będą podążały w kierunku zmiany ich właściwości pod wpływem działania różnych bodźców, istotnych dla organizmu. Efekty moich pomysłów i realizacji są przedmiotem zainteresowań prof. M. Sokół z Instytutu Onkologii w Gliwicach. Badacze tamtej jednostki naukowej poszukują nowych modeli środków kontrastowych, dlatego też obecnie

występujemy wspólnie o finansowanie projektu w NCN. W projekt ten będzie zaangażowana doktorantka z Politechniki Śląskiej, której jestem kopromotorem. Przedmiotem badań są nowe kompleksy żelaza(III) o podwyższonej trwałości i zmodyfikowanym fragmencie bioaktywowalnym, wrażliwym na działanie enzymów. Ponadto planuje się nową funkcjonalność tych związków. Będzie to wprowadzenie fragmentów fosforowych o dużym powinowactwie i specyficzności do osteoblastów i innych komórek układu kostnego. Fragmenty takie są obecnie przygotowywane przez dr A. Kuźnik z Politechniki Śl.

Bardzo intrygującą wizją jest połączenie opracowanych przeze mnie modeli kandydatów środków kontrastowych opartych na jonach żelaza(III) z drugą modalnością, tj. ^{19}F NMR. Ta nowa technika umożliwia śledzenie przemieszczania się wprowadzonych środków i z uwagi na ich specyficzność do wybranych tkanek, lokalizację oraz właściwą diagnozę zmian patologicznych. Dlatego też już teraz opracowuję nowe, bimodalne modele środków kontrastowych do ^1H i ^{19}F NMR z perspektywą ich bioaktywacji. Plany te zamierzam realizować we współpracy z dr T. Krawczykiem, z którym zakończyliśmy niedawno wspólny projekt badawczy. Otrzymane tutaj nowe ligandy, a później kompleksy zamierzamy przebadать na Uniwersytecie w Osace w ramach współpracy z prof. K. Kikuchi, który jest specjalistą w tej dziedzinie. Przygotowujemy projekt Harmonia do NCNu, który mógłby zapewnić finansowanie tych zamierzeń. Równolegle planuję wyjazd na Uniwersytet w Osace celem przeprowadzenia badań biologicznych modeli, które dotąd otrzymałem. Finansowanie tego wyjazdu ma zapewnić stypendium Japońskiej Fundacji Nauki.

Interdyscyplinarny charakter dalszej działalności poza połączeniem elementów chemii, fizyki (badania magnetyczne, spektroskopowe i elektronowe) oraz biologii będzie zawierał jeszcze jeden biegun - nauka o materiałach na poziomie nanomolekularnym. Udana dotąd współpraca z dr hab. S. Boncl'em z Politechniki Śl. i jego współpracownikami (uwieczona dwoma wspólnymi publikacjami) będzie intensywnie rozwijana zarówno pod względem merytorycznym, jak i osobowym oraz organizacyjnym. Sukcesy w zdobywaniu finansowania ze strony dr hab. S. Boncla są dla nas drogowskazem do dalszych, wspólnych działań w obszarze nanorurek, wzbogaconych w jony i kompleksy żelaza(III), których idei i realizacji jestem współautorem. Dlatego przygotowujemy wspólny projekt, w którym zaprojektowane ściśle dla celów (określone rozmiary i zawartości resztkowych nanocząstek żelaza) wielościennie nanorurki węglowe (MWCNT) będą matrycą do funkcjonalizacji w nowe kompleksy żelaza(III). Przełomem, nieopisanym dotąd w literaturze, będzie obdarzenie tych modeli podwójną funkcjonalnością, tj. ^1H i ^{19}F MRI, ale także bioaktywowalnością, jak i cechami specyficznymi dla MWCNT. Działania te podejmują już nowi doktoranci w naszej jednostce, których jestem kopromotorem, a dalszy rozwój obu grup jest planowany poprzez finansowanie ze źródeł zewnętrznych.

Zagadnienie środków kontrastowych do MRI jest bardzo interesujące pod względem naukowym, przyciąga dużą uwagę badaczy i towarzyszy mu silna motywacja wkładu w podniesienie poziomu zdrowia publicznego. Jest wdzięcznym tematem do prezentacji w akcjach

popularyzatorskich, pozwala kreować wizję nanomaszyn stojących na straży zdrowia i w razie potrzeby naprawiających stwierdzone defekty. Tym niemniej realna możliwość komercjalizacji wyników tych badań z uwagi na celowanie w wielkonakładowy przemysł farmaceutyczny jest bardzo ograniczona. Pomimo zainteresowania wyrażonego przez pracowników włoskiej firmy farmaceutycznej Bracco Imaging, co jest już ogromną satysfakcją honorującą włożoną pracę w dziedzinę środków kontrastowych, podjąłem także poszukiwania innych, bardziej "przyziemnych", ale zarazem innowacyjnych zastosowań stworzonych modeli oraz dalszych ich modyfikacji. Jawią się tu wizje wykorzystania opracowanych modeli jako nowych sond, związków wrażliwych i specyficznie reagujących na jony żelaza lub aktywność enzymów. Ponadto podjąłem intensywne poszukiwania możliwości zastosowania kompleksów żelaza osadzonych na nanorurkach węglowych jako katalizatorów reakcji. Z drugiej strony niskocząsteczkowe kompleksy żelaza mogą być z powodzeniem stosowane w rolnictwie jako składniki nawozów mikroelementowych. Te zagadnienia są przedmiotem moich bieżących zainteresowań i będą z pewnością rozwijane w najbliższej przyszłości.

Praca na uczelni technicznej, poza działalnością dydaktyczną, którą stale rozwijam (promotorstwo prac, nowe przedmioty, opieka nad studentami z kół naukowych, akcje popularyzatorskie) stawia na moich barkach oczekiwania (będące zgodne z moim imperatywem wewnętrznym) dotyczące współpracy z przemysłem i komercjalizacją wyników naukowych. Przygotowania w tym obszarze już podjąłem. Wspomniane pochodne, niezwykle atrakcyjne, ale i wymagające syntetycznie, fluorowane związki organiczne, w tym czynniki alkilujące, będą otrzymywane we współpracy z firmą Fluorochemika Poland sp. z o.o. z Kędzierzyna-Koźla. Pochodne cukrowe, będące fragmentami bioaktywowalnymi są otrzymywane przy zaangażowaniu firmy Syntal sp. z o.o. z Gliwic. Ponadto niedawno nawiązałem współpracę z polskim przedsiębiorstwem Marco sp. z o.o. działającym w Katowickiej Specjalnej Strefie Ekonomicznej, które jest zainteresowane stworzeniem nowych urządzeń dla przemysłu drukarskiego. Firma ta złożyła już wniosek (z moim udziałem) w ramach projektu PO IR 1.1.1. W dalszych planach widzę silną potrzebę intensyfikacji tego typu działań.

II. Wykaz innych (niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego w pkt I) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports®

Publikacje sprzed doktoratu

1. Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Bieg, T.; Adamus, B.; Majnusz, J.; Grymel, M. "Isomerization of Allyl-Aryl Ethers Catalysed by Ruthenium Complexes", *Polish J. Chem.*, **2000**, 74, 1197-1200. IF₂₀₀₀ = 0,575.
2. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Szczepankiewicz, W.; Bieg, T.; Kuźnik, N.; Leszczyńska-Sejda, K.; Kubicki, M.; Borowiak, T. „Highly selective synthesis of (*E*)-*N*-aryl-*N*-(1-propenyl) ethanamides via isomerization of *N*-allyl ethanamides catalyzed by ruthenium complexes”, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7095-7098. IF₂₀₀₁ = 2,280.
3. Maślińska-Solich, J.; Kuźnik, N.; Sowa, M. „Synteza polieterów zawierających ugrupowania acetalowe”, *Zeszyty Naukowe Pol. Śl.*, **2001**, *Chemia* 146, 75-78.
4. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Bieg, T.; Szczepankiewicz, W.; Kuźnik, N.; Krompiec, M.; Kubicki, M. „Isomerisation of *N*-Allyl-*N*-arylethanamides Catalysed by Ruthenium Complexes”, *J. Mol. Catal. A (Chem.)* **2002**, 189, 169-185. IF₂₀₀₂ = 1,729.
5. Maślińska-Solich, J.; Kuźnik, N.; Kubicki, M.; Kukowka, S. “The formation of a cyclic diacetal of methyl α -D-mannopyranoside with a 16-membered macrocyclic loop”, *Chem. Commun.*, **2002**, 984-985. IF₂₀₀₂ = 4,038.
6. Kuźnik, N.; Went, O. „*trans* Effect and *trans* influence of triphenyl arsine in platinum(II) complexes. A comparative mechanistic and structural study”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 3074-3078. IF₂₀₀₂ = 3,023.
7. Kuźnik, N.; Zawadiak, J.; Gilner, D.; Więckol, A.; Wagner, P.; Kubicki, M. „1,4-Bis[(1-methyl-1-phenylethyl)-peroxymethyl]benzene”, *Acta Cryst. C*, **2002**, C58, o549-o550. IF₂₀₀₂ = 0,659.
8. Kuźnik, N.; Krompiec, S.; Bieg, T.; Baj, S.; Skutil, K.; Chrobok, A. „Double Bond Migration in *S*-allyl Systems Catalysed by [RuClH(CO)(PPh₃)₃]”, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 665, 167-175. IF₂₀₀₃ = 2,042.
9. Urbala, M.; Kuźnik, N.; Krompiec, S.; Antoszczyszyn, M.; Martysz, D. „Synteza monomerów *O*-(1-propenylowych) przez katalizowaną kompleksami rutenu izomeryzację odpowiednich układów alilowych”, *Przem. Chem.*, **2003**, 82, 642-644. IF₂₀₀₃ = 0,269.

10. Szeja, W.; Pastuch, G.; Wandzik, I.; Kuźnik, N.; Gryniewicz, G. „Synthesis of Selectively Protected Genistein Derivatives”, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 4107-4117. IF₂₀₀₃ = 0,853.

11. Mazurkiewicz, R.; Kuźnik, A.; Grymel, M.; Kuźnik, N. „N-Acyl- α -triphenylphosphonioglycinates in the Synthesis of α,β -Dehydro- α -amino Acid Derivatives”, *Monts. Chem.*, **2004**, 135, 807-815. IF₂₀₀₄ = 0,904.

12. Urbala, M.; Kuźnik, N.; Krompiec, S.; Rzepa, J. „Highly Selective Isomerization of Allyloxyalcohols to Cyclic Acetals or 1-Propenyloxyalcohols”, *Synlett*, **2004**, 1203-1206. IF₂₀₀₄ = 2,738.

13. Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Penczek, R.; Rzepa, J.; Morawiec-Białoń, J. “Isomerization of allyl aryl ethers”, *J.Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 219, 29-40. IF₂₀₀₄ = 2,316.

14. Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Pigulla, M.; Krompiec, M. „Reactions of allylic compounds with ruthenium and rhodium complexes”, *Ann. Polish Chem. Soc.*, **2004**, 851-854.

15. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Kuźnik, N.; Krompiec, M.; Marciniec, B.; Chadyniak, D.; Kasperczyk, J. “Highly selective isomerization of N-allylamides catalyzed by ruthenium and rhodium complexes” *J.Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 225, 91-101. IF₂₀₀₅ = 2,348.

16. Mazurkiewicz, R.; Kuźnik, A.; Grymel, M.; Kuźnik, N. „¹H-NMR Spectroscopic Criteria of the Configuration of N-Acyl- α,β -dehydro- α -amino Acid Esters”, *Mag. Res. Chem.*, **2005**, 43, 36-40. IF₂₀₀₅ = 1,553.

17. Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Urbala, M.; Pigulla, M.; Rzepa J. “Isomerization of Alkyl Allyl and Allyl Silyl ethers catalysed by ruthenium complexes”, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 248, 198-209. IF₂₀₀₆ = 2,511

Publikacje po doktoracie (z wyłączeniem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe - pkt. 4.I)

1. Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Mrzigod, J.; Tórz, A. „The role of the functional group in double bond migration in allylic systems catalysed by ruthenium hydride complexes” *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 253, 132-146. IF₂₀₀₆ = 2,511

Mój wkład w powstanie tej pracy: dobranie warunków oraz przeprowadzenie prób izomeryzacji wszystkich układów O-, S- i Se-allylowych opisanych w tej pracy; wydzielenie, oczyszczanie

kompleksów, analizy strukturalne (NMR, x-ray) i opracowanie wyników tych analiz, analizy mechanizmów opisanych procesów, dyskusja związku struktury i reaktywności oraz przygotowanie manuskryptu. Mój wkład oceniam na 50%.

2. Kuźnik, N.; Krompiec, S. „Transition metal complexes as catalysts of double-bond migration in O-allyl systems„ *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 222-233. IF₂₀₀₇ = 8,568.

Mój wkład w powstanie tej pracy: dobór, zgromadzenie oraz krytyczna dyskusja literatury w odniesieniu do wcześniejszych prac własnych, przygotowanie manuskryptu, korespondencja z redakcją i dyskusja z recenzentami. Mój wkład oceniam na 80%.

3. Krompiec, S.; Penczek, R.; Kuźnik, N.; Małecki, J. G.; Matlengiewicz, M. „A selective and convenient ruthenium mediated method for the synthesis of mixed acetals and orthoesters“, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 137-140. IF₂₀₀₇ = 2,615.

Mój wkład w powstanie tej pracy: opracowanie metody syntezy niesymetrycznych acetalu, badania mechanizmu reakcji z udziałem związków znaczonych izotopami deuteru. Mój wkład oceniam na 40%.

4. Kuźnik, N.; Stavila, V.; Allali, M.; Stortz, Y. Maurin, M.; Hasserodt, J. „Spin-state variable, iron-based, enzyme-responsive MRI contrast agents: Evaluation of two molecule candidates employing distinct auto-immolable architectures“, *Abstr. Pap. Am. Chem. S.*, **2008**, 343-INOR.

Mój wkład w powstanie tej pracy: synteza bioaktywowalnych ligandów i odpowiednich kompleksów, badania struktury i właściwości tych związków. Mój wkład oceniam na 40%.

5. Krompiec, S.; Penczek R.; Bujak, P.; Kubik, E., Malarz J.; Penkala, M.; Krompiec, M.; Kuźnik, N.; Maciejewski, H. “A new method for the synthesis of mixed orthoesters from O-allyl acetals“, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1193–1195. IF₂₀₀₉ = 2,660.

Mój wkład w powstanie tej pracy: opracowanie metody syntezy mieszanych acetalu, synteza katalizatorów rutenowych oraz badania spektroskopowe powstałych związków. Mój wkład oceniam na 20%.

6. Gorewoda, T.; Mazurkiewicz, R.; Simka, W.; Młostoń, G.; Schroeder, G.; Kubicki, M.; Kuźnik, N. „3-Triphenylphosphonio-2,5-piperazinediones as new chiral glycine cation equivalents” *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 823–833. IF₂₀₁₁ = 2,652.

Mój wkład w powstanie tej pracy: strukturalna analiza rentgenowska wraz z określeniem konfiguracji absolutnej związku - chloranu(VII) trans-(3R,6S)-3-trifenylofosfonio-1,6-trimetyleno-2,5-piperazynodionu wraz z dyskusją dotyczącą tej struktury oraz jej przedstawieniem graficznym. Mój udział oceniam na 15%.

7. Kuźnik, A.; Mazurkiewicz, R.; Kuźnik, N. "Synthesis , Structure and Application of α,β Dehydro- α -aminophosphonic and α,β -Dehydro- α -aminophosphinic Acid Derivatives " *Curr. Org. Synth.*, **2013**, *10*, 411-424. IF₂₀₁₃ = 2,439.

Mój wkład w powstanie tej pracy: współudział w przygotowaniu koncepcji pracy, analiza zachodzących przemian w reakcjach syntezy pochodnych kwasów α,β -dehydro- α -aminofosfonowych i fosfinowych, współudział w przygotowaniu manuskryptu. Mój wkład oceniam na 5%.

8. Kurpet, M. K.; Dąbrowska, A.; Jarosz, M. M.; Kajewska-Kania, K.; Kuźnik, N.; Suwiński, J. W. "Coupling of C-nitro-NH-azoles with arylboronic acids. A route to N-aryl-C-nitroazoles", *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 1517-1525. IF₂₀₁₃ = 2,627.

Mój wkład w powstanie tej pracy: strukturalna analiza rentgenowska związku 3k wraz z dyskusją dotyczącą tej struktury oraz jej przedstawieniem graficznym, współudział w przygotowaniu manuskryptu. Mój udział oceniam na 20%.

9. Komor, K.; Szeja, W.; Bieg, T.; Kuźnik, N.; Pastuch-Gawolek, G.; Komor, R. "An approach for disaccharide chiron synthesis using a Ferrier-type rearrangement", *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 27, 3709–3712. IF₂₀₁₄ = 2,379.

Mój wkład w powstanie tej pracy: strukturalna analiza rentgenowska związku D1a wraz z dyskusją dotyczącą tej struktury oraz jej przedstawieniem graficznym. Mój udział oceniam na 20%.

10. Szczepankiewicz, W.; Kuźnik, N.; Boncel, S.; Siewniak, A. "Unexpected formation of 3-aryl-2-acetyl-2-methyl-2,3-dihydroquinazolin-4(3H)-ones in the reaction of 2-amino-N'-arylbenzamidines with butanedione", *Chem. Heterocycl. Compds.*, **2014**, *9*, 1400-1407. IF₂₀₁₄ = 0,621.

Mój wkład w powstanie tej pracy: strukturalna analiza rentgenowska związku 3a wraz z dyskusją dotyczącą tej struktury oraz jej przedstawieniem graficznym. Wykonanie analiz ^1H i ^{13}C NMR. Mój udział oceniam na 5%.

11. Szczepankiewicz, W.; Kuźnik, N. "Synthesis of 3-arylquinazolin-4(3H)-imines from 2-amino-N'-arylbenzamidines and triethyl orthoformate", *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 1198-1199. IF₂₀₁₅ = 2,379.

Mój wkład w powstanie tej pracy: wykonanie analiz ^1H i ^{13}C NMR, współudział w dyskusji dot. struktury i mechanizmu przekształceń opisanych tam związków. Mój udział oceniam na 5%.

12. Jasiak, K.; Kudelko, A.; Zieliński, W.; Kuźnik, N. "Study on DDQ-promoted synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles from acid hydrazides and aldehydes", *ARKIVOC*, **2017**, part ii, 87-106. IF₂₀₁₅ = 1,177

Mój wkład w powstanie tej pracy: strukturalna analiza rentgenowska związku 4l wraz z dyskusją dotyczącą tej struktury oraz jej przedstawieniem graficznym. Mój udział oceniam na 20%.

B) Wynalazki oraz wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę i zostały wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach

Zgłoszenie patentowe J. Janowicz, S. Krompiec, N. Kuźnik (5%), J. Malarz, B. Marcol, , P. Obrat, „Sposób otrzymywania związków 1-propenylowych" nr patentu PL406412-A1, "Method for preparing 1-propenyl derivative, involves isomerizing and catalyzing allyl compound and bis(allyl) compounds by using strong base, followed by carrying out isomerization reaction in benzene and methylene chloride", nr patentu PL406412-A1, data publikacji 8. czerwiec 2015.

Mój udział w patencie 5%.

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

Kuźnik, N.; Wyskocka, M. “Środki kontrastowe do obrazowania magnetyczno-rezonansowego na przykładzie związków kompleksowych żelaza”, *Wiad. Chem.*, **2013**, 67, 665-694.

Mój wkład w powstanie tej pracy 90%.

D) Opracowanie zbiorowe, katalogi zbiorów, dokumentacja prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych

Brak

E) Sumaryczny Impact Factor według listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania

Impact Factor wszystkich publikacji łącznie z doktoratem 86.449

Impact Factor wszystkich publikacji po doktoracie 58,661

F) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (dostęp 04.08.2016.)

Całkowita liczba wszystkich cytowań 433

Całkowita liczba wszystkich cytowań bez autocytowań : 386

G) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (dostęp 04.08.2016.)

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

Nr 4 T09A 132 25: „Izomeryzacja układów *O*-allilowych do *O*-(1-propenyłowych). Struktura a reaktywność i selektywność, zastosowania.”, Krompiec, S.; Kuźnik, N. Grant promotorski 2003-2005, Politechnika Śląska, Udział jako główny wykonawca.

Nr 3 T09A 147 29: „Izomeryzacja układów allilowych: nowe reakcje, nowe układy katalityczne, nowe zastosowania”, Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Domagała, W.; Lis, S.; Łapkowski M. ; Kaczmarszek, M.; Szczepankiewicz, W.; Ignasiak, H.; Kopyto, D.; Tórz, A.; Rzepa, J.; Hanke, J. Grant zwykły 2005-2008, Uniwersytet Śląski. Udział jako główny wykonawca.

Nr N N204 030935 „Nowa generacja inteligentnych środków kontrastowych MRI opartych o paramagnetyczne kompleksy żelaza (III)” Suwiński, J.; Łapkowski, M.; Kuźnik, N.; Szczepankiewicz, W. Grant zwykły 2008-2012, Politechnika Śląska. Udział jako główny wykonawca.

Nr N N209 106537, „Nowe monomery 1-propenoksyłowe: nowe układy katalityczne, aspekty technologiczne, nowe polimery kompozytowe”, Urbala, M.; Czech, Z.; Kuźnik, N.; Pilawka, R. Grant zwykły 2009-2012, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny. Udział jako wykonawca.

Nr UMO-2012/07/B/ST5/03157, „Polimeryczne sondy molekularne na bazie kwasu alginowego przeznaczone do obrazowania aktywności enzymatycznej metodą 19F MRI”, Krawczyk, T.; Kuźnik, N.; Gillner, D. M. Grant NCN, Opus, panel ST5, 2013-2016, Politechnika Śląska. Udział jako główny wykonawca.

Nr 04/020/RGH15/0018 „Badania nad substancjami zmieniającymi czas relaksacji protonów w rezonansie magnetycznym” Kuźnik, N. Grant habilitacyjny n, 2015-2016, Politechnika Śląska. Udział jako kierownik i główny wykonawca.

I) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1996 Stypendium Sejmiku Śląskiego dla wybitnie uzdolnionej młodzieży

1999-2000 Stypendium Ministra Edukacji Narodowej

1997-2001 Stypendium za wyniki w nauce oraz Nagrody Dziekana

2001 Stypendium Instytutu Szwedzkiego

2001 Medal Rektora Politechniki Śl. Omnium Studiosorum Optimo

2001 Nagroda im. J. Binkiewicza przyznana przez Stowarzyszenie Przyjaciół Wydziału Chemicznego Pol. Śl.

2005 Wyróżnienie pracy doktorskiej przez Radę Wydziału Chemicznego Pol. Śl.

2006 Nagroda Prezesa Rady Ministrów RP za pracę doktorską

2006 Nagroda im. J. Binkiewicza przyznana przez Stowarzyszenie Przyjaciół Wydziału Chemicznego Pol. Śl.

2006-2007 Stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych naukowców (obecnie program START)

2012-2015 Stypendium dla młodych wybitnych naukowców nadane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

2013 Nagroda Rektora III stopnia za działalność dydaktyczną

2013 Nagroda Rektora III stopnia za działalność organizacyjną

2014 Nagroda Rektora III stopnia za działalność dydaktyczną

2015 Nagroda Rektora III stopnia za działalność naukową

J) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

Penczek, R.; Krompiec, S.; Gruszka, M.; Kuźnik, N., "A selective and convenient ruthenium mediated method for the synthesis of mixed acetals and orthoesters", XVth Winter School on Coordination Chemistry, Karpacz 4-8 grudzień 2006 (poster).

Kuźnik, N.; Stavila, V.; Allali, M.; Stortz, Y.; Maurin, P.; Hasserodt, J.; "Spin-state variable, iron-based, enzyme-responsive MRI contrast agents: Evaluation of two molecule candidates employing distinct auto-immolable architectures" Abstracts of Papers, 236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, United States, 17-21, sierpień 2008 (poster).

Hefczyc, B.; Kuźnik, N.; Zawadiak, J. "Carboxylic acids with azo group-properties" 6th International Congress of Young Students. YoungChem 2008. 15-19 październik 2008, Kraków Chemical Scientific Society "Flogiston", (poster) .

Kuźnik, N. "Iron(III) EHPG Complexes as potential T₁ contrast agents for MRI", Joint EUROMAR 2010 and 17th ISMAR Conference - World Wide Magnetic Resonance, 4-9 lipiec 2010, Florencja Włochy (poster).

Gorewoda, T.; Mazurkiewicz, R.; Kuźnik, N.; Simka, W., "3-Triphenylphosphonio-2,5-piperazinediones – New Chiral Glycine α -Cation Equivalents", 18th International Conference on Phosphorous Chemistry, 11-15 lipiec 2010, Wrocław (komunikat ustny).

Lis, S.; Kaczmarek, M.; Staninski, K.; Krompiec, S., Kuźnik, N., "Kinetic and Spectral Studies of EHPG Systems Using Chemi- and Electrochemiluminescence Methods", The 6th International

Conference on Rare Earth Development and Application (ICRE), 2-6 sierpień 2010, Beijing, Chiny (poster).

Kuźnik, N.; Chrobaczyński, A.; Glenszczyk, A.M., „Potencjalne środki kontrastowe Fe(III) do MRI; Synteza ligandów aminowo-fenolowych” 53. Zjazd PTChem i SITPChem, 13-17 wrzesień 2010, Gliwice (komunikat ustny).

Jarosz, M.; Kuźnik, N.; Suwiński, J. „Badania nad syntezą ligandów aminowo-fenolowych do otrzymywania kompleksów z jonami Fe(III) - potencjalnych środków kontrastowych dla MRI”, 54. Zjazd PTChem i SITPChem, 18-22 wrzesień 2011, Lublin (poster).

Kuźnik, N.; Wyskocka, M.; Boncel, S. „Bioaktywowalne środki kontrastowe do MRI: od kompleksów żelaza do nanorurek”, I Ogólnopolskie Sympozjum Interdyscyplinarne Inter-Mix 2013 „Nowe idee w naukach przyrodniczych”, 21-24 marzec 2013., Pułtusk (poster).

Wyskocka, M.; Kuźnik, N.; Goraus, S. „Nowe, potencjalne środki kontrastowe do MRI: Synteza pentadentatnych ligandów aminofenolowych, kompleksowanie jonami żelaza(III), analiza i pomiary”, 56. Zjazd PTChem i SITPChem, 16-20 wrzesień 2013, Siedlce (poster).

Wyskocka, M.; Kuźnik, N. „Studies on potential smart kontrast agents based on Fe(III) complexes” Chemistry towards Biology: 7th Central Europe Conference, 9-12 wrzesień 2014, Katowice (poster).

Przypis, Ł.; Kuźnik, N.; Wyskocka, M. „Żelazowe środki kontrastowe do MRI” Pomiędzy Naukami Zjazd Fizyków i Chemików, III Ogólnopolska Konferencja Studentów i Doktorantów, 26 wrzesień 2014, Katowice (komunikat ustny).

Wrona, D.; Kuźnik, N. „Poszukiwanie nowych, aktywowalnych fragmentów do potencjalnych, inteligentnych środków kontrastowych do MRI” Pomiędzy Naukami Zjazd Fizyków i Chemików, III Ogólnopolska Konferencja Studentów i Doktorantów, 26 wrzesień 2014, Katowice (poster).

Przypis, Ł.; Kuźnik, N.; Wyskocka, M. "New potential contrast agents for MRI" XVIIIth Gliwice Scientific Meetings, 21-22 listopad 2014. (poster)

Krzemińska E.; Kuźnik, N. "Badania nad bimodalnymi środkami kontrastowymi do 1H i 19F obrazowania magnetyczno-rezonansowego" Pomiędzy Naukami, Zjazd Fizyków i Chemików IV Ogólnopolska Konferencja dla Studentów i Doktorantów, 18 wrzesień 2015. Chorzów (poster).

Załącznik nr 1 do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego - dr inż. Nikodem Kuźnik
Autoreferat - wersja polskojęzyczna

Wyskocka, M.; Kuźnik, N.; Drabik, K.; Skórnicka, D. XIII International Congress of Young Chemists, YounChem 7-11 październik 2015, Kraków (poster).

Bakalorz, K.; Kuźnik, N.; Wróblowska, M.; Krawczyk, T. " Badania nad bimodalnymi środkami kontrastowymi do ^1H i ^{19}F MRI", Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce, 13 kwiecień 2016 Wrocław (poster).

III. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

A) Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych

Współpraca z Narodowym Biurem Kontaktowym eTwinning poprzez Fundację Rozwoju Systemu Edukacji (szkolenia dla nauczycieli, członek jury konkursów tematycznych i inne) 2006-2013.

Artykuły popularno-naukowe, m in. dla Fundacji Marka Kamińskiego w ramach projektu „Ekspedycja Wisła 2009”

B) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Aktywny udział w III Festiwalu Nauki - Śląsk, 2002.

Aktywny udział z Nocy Naukowców w Politechnice Śląskiej, 2013.

C) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

53. Zjazd PTChem, Członek Komitetu organizacyjnego

D) Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż wymieniane w pkt II-I

Tytuł "Przyjaciel eTwinning" przyznany przez Fundację Rozwoju Systemu Edukacji w Warszawie

E) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

Brak

F) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych oraz we współpracy z przedsiębiorcami, innymi niż wymienione w pkt II H

Projekt współpracy z przemysłem – Technopark 2014/15 „Pomost dla transferu wiedzy w województwie opolskim”

G) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

Arkivoc - Editorial Board of Referees (2006-obecnie)

H) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Członek Stowarzyszenia Przyjaciół Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej

I) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki i sztuki

Artykuły popularno-naukowe

Artykuły popularno-naukowe, m in. dla Fundacji Marka Kamińskiego w ramach projektu „Ekspedycja Wisła 2009”

Artykuły dydaktyczne w portalu Eduseek.pl

Prowadzenie strony internetowej Linux4Chemistry

Komunikacja z mediami

Funkcja "Eksperta z chemii" w portalu edukacyjnym Eduseek.pl (2002-2005)

Spotkania popularyzatorskie

1. Współorganizacja Konkursu Chemicznego organizowanego przez Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej dla młodzieży szkół średnich (od 2000-2016).
2. Współredaktor działu „Chemia” w portalu edukacyjnym Eduseek.pl.
3. Wykład wygłoszony dla Koła Naukowego Studentów Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej, styczeń 2004.
4. Kursy dydaktyczne oraz dodatkowe zajęcia dla młodzieży szkół średnich; udział w Dniach Otwartych Wydziału.
5. „Kurs z chemii dla maturzystów” – zajęcia koordynowane przez Biuro Nauczania przy Rektorze ds. Studentów, w latach: 2008-2016.

6. Dodatkowe zajęcia dla młodzieży szkolnej, m in. dla I LO w Gliwicach, SP10 i SP41 w Gliwicach, Technikum w Rudzie Śl.

J) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Promotorstwo 26 projektów inżynierskich (2010-2015)

Promotorstwo 21 prac magisterskich (2008-2015)

K) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora

Mgr inż. Marzena Wyskocka, 2013-obecnie, Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska, kopromotor

Mgr inż. Mateusz M. Tomczyk, 2015-obecnie, Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska, kopromotor

L) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Szkolenie w Uniwersytecie A. Mickiewicza w Poznaniu, grupa prof. B. Marcińca., luty, 2000.

Staż w Yale University, New Haven, CT, USA, grupa prof. J. Hartwiga, czerwiec-sierpień 2000.

Szkolenie dotyczące strukturalnej analizy rentgenowskiej monokryształów w Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu, grupa prof. T. Borowiak, marzec – czerwiec 2001.

Staż w Lunds Universitet, Szwecja, grupa Inorganic Chemistry I, Dr. O. Wendt, lipiec – wrzesień 2001.

Szkolenie oraz egzamin dot. uzyskania uprawnień Inspektora Ochrony Radiologicznej IOR-1.

Staż podoktorski (postdoc) w Ecole Normale Supérieure, Lyon, Francja, Laboratorium Bioorganiczne (prof. J. Hasserodt), marzec 2007-luty 2008 oraz czerwiec-lipiec 2008 (14 miesięcy).

M) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie

1. Wdrożenie produkcji wody mineralnej wzbogaconej w związki chromu(III) w firmie Ustroniana S.A.
2. Opracowanie inteligentnego modelu liganda bioaktywowującego się pod wpływem działania β -galaktozydazy (publikacja w *Eur. J. Med. Chem.*).
3. Opracowanie nowych modeli potencjalnych środków kontrastowych opartych na kompleksach żelaza.
4. Opracowanie nowych kompleksów zmieniających stan spinowych na skutek aktywacji enzymatycznej (praca w ramach grantu Fondation Recherche Médicale, Francja).

5. Opracowanie syntezy i metod analitycznych w procesie otrzymywania chlorku dimetylosulfamou dla Fluorochemika sp. z o.o.

N) Udział w zespołach eksperckich i konkursach

Zespół ekspercki – jury i recenzje projektów (także w konkursach) programu eTwinning koordynowane przez Fundację Rozwoju Systemu Edukacji w Warszawie.

O) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

NCBiR (różne programy krajowe): ponad 30 wniosków i raportów (2009-2016)

Granty międzynarodowe (w tym Polski): Austria, Norwegia, Singapur: 6 (2008-2015)

Rumuńskie Ministerstwo Nauki (granty w ramach współpracy z Norwegią i Islandią): 3 (2014)

Górnośląskiej Agencji Rozwoju Regionalnego: 3 projekty (2008)

P) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

ACS Applied Materials & Interfaces (ACS): 1 publikacja (2016)

Journal of Organometallic Chemistry (Elsevier): 1 publikacja (2006)

Polish Journal of Chemical Technology: 2 publikacje (2010)

International Journal of Nanomedicine (Dove Press): 7 publikacji (2015-16)

Crystal Growth & Design (ACS) 1 publikacja (2015)

Organometallics (ASC) 1 publikacja (2010)

Electrochimica Acta (Elsevier) 2 publikacje (2015-16)

ChemistrySelect (Wiley-VCH) 1 publikacja (2016)

RCS Advances (RCS) 1 publikacja (2016)

Q) Inne osiągnięcia, niewymienione w pkt III A - III P

Zajęcia dydaktycznie prowadzone w latach 2005-2016: przedmiot, rodzaj zajęć, kierunek studiów

Instytut Chemii, Technologii Nieorganicznej i Elektrochemii (2001-2002)

1. Chemia Ogólna - ćwiczenia laboratoryjne: a) *Otrzymywanie osadów*, b) *Krystalizacja destylacja, sublimacja i ekstrakcja*; I sem., kierunek: Technologia.
2. Chemia Nieorganiczna - ćwiczenia tablicowe; I sem., kierunki: Technologia, Inżynieria Chemiczna i ZiIP.
3. General and Inorganic Chemistry – ćwiczenia tablicowe – I, II i III sem. Markokierunek.

4. General and Inorganic Chemistry – ćwiczenia laboratoryjne: a) *Galssware and Measurements*, b) *Crystallization, Distillation, Sublimation and Extraction*; I sem., Makrokierunek

Katedra Chemii Analitycznej i Ogólnej (2002-2006)

1. Industrial Catalysis – wykład + seminarium, V sem, Makrokierunek
2. Chemia ogólna - ćwiczenia tablicowe; I sem., kierunek: Chemia
3. Chemia koordynacyjna – ćwiczenia tablicowe; IV sem., kierunek: Chemia
4. Chemia nieorganiczna II – laboratorium, VI i VIII sem., przedmiot fakultatywny

Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii (2006-obecnie)

1. Industrial Catalysis – wykład + seminarium, V sem, Makrokierunek
2. Chemia koordynacyjna – wykład + ćwiczenia tablicowe; I st., IV sem., kierunek: Chemia
3. Ćwiczenia laboratoryjne z chemii organicznej, V i VI sem, kierunek: Chemia
4. Characterization of Chemicals & Materials, Structure & Properties, - wykład + laboratorium, VI sem. Makrokierunek
5. Angielska terminologia techniczna - seminarium, IX sem, kierunek Chemia
6. Badania struktur związków organicznych – wykład + laboratorium, II st. I sem., kierunek Chemia
7. Podstawy informatyki - laboratorium, I st. I sem., kierunki: Chemia i Makrokierunek
8. Chemia organiczna - seminarium, I st., IV sem., kierunek Technologia Chemiczna
9. Chemia organiczna – laboratorium, I st. V-VI sem., kierunek Chemia
10. Współczesna Aparatura w Pomiarach Fizykochemicznych – wykład + laboratorium, II st., II sem., kierunek Technologia Chemiczna, specjalność Analityka w Kontroli Jakości i Ochronie Środowiska
11. Metody spektroskopowe badania związków organicznych – wykład + laboratorium, II st., I sem., kierunek Chemia
12. Biostereochemia – wykład + seminarium, I st. V sem., kierunek Biotechnologia

Literatura, w tym prace będące podstawą osiągnięcia naukowego

- [1] V. Jacques, J. Desreux, *Top. Curr. Chem.* (2002) 123.
- [2] R.A. Moats, S.E. Fraser, T.J. Meade, *Angew. Chem. Int. Edit.* 36 (1997) 726.
- [3] N. Richardson, J.A. Davies, B. Raduchel, *Polyhedron* 18 (1999) 2457.
- [4] S. Lis, M. Kaczmarek, K. Staninski, S. Krompiec, N. Kuźnik, J. *Rare Earths* 28 (2010) 868.
- [5] N. Kuźnik, P. Jewuła, L. Oczeł, S. Kozłowicz, A. Grucela, W. Domagała, *Acta Chim. Slov.* 61 (2014) 87.
- [6] N. Kuźnik, G. Szafraniec-Gorol, L. Oczeł, A. Grucela, P. Jewuła, A. Kuźnik, P. Zassowski, W. Domagała, *J. Organomet. Chem.* 769 (2014) 100.
- [7] J.G. Wilson, *Aust. J. Chem.* 40 (1987) 1695.
- [8] J.G. Wilson, *Aust. J. Chem.* 41 (1988) 173.

Załącznik nr 1 do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego - dr inż. Nikodem Kuźnik
Autoreferat - wersja polskojęzyczna

- [9] N. Kuźnik, A. Chrobaczyński, M. Mika, P. Miler, R. Komor, M. Kubicki, *Eur. J. Med. Chem.* 52 (2012) 184.
- [10] N. Kuźnik, M. Wyskocka, M. Jarosz, L. Oczeł, S. Goraus, R. Komor, T. Krawczyk, M. Kempka, *Arab. J. Chem.* (2014), doi: 10.1016/j.arabjc.2014.11.009.
- [11] H. Schmitt, R. Lomoth, A. Magnuson, J. Park, J. Fryxellius, M. Kritikos, J. Mårtensson, L. Hammarström, L. Sun, B. Åkermark, *Chem. Eur. J.* 8 (2002) 3757.
- [12] N. Kuźnik, V. Stavila, M. Allali, Y. Stortz, P. Maurin, J. Hasserodt, *Abstr. Pap. Am. Chem. S.* (2008) 343.
- [13] A.R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1989) 225.
- [14] N.A. Bailey, D. Cummins, E.D. McKenzie, J.M. Worthington, *Inorg. Chim. Acta* 18 (1976) L13.
- [15] R.B. Lauffer, W.L. Greif, D.D. Stark, A.C. Vincent, S. Saini, V.J. Wedeen, T.J. Brady, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 9 (1985) 431.
- [16] N. Kuźnik, M. Wyskocka, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2016) 445.
- [17] I. Solomon, *Phys. Rev.* 99 (1955) 559.
- [18] N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 572.
- [19] E. Strandberg, P.O. Westlund, *J. Magn. Reson. Ser. A* 122 (1996) 179.
- [20] W.H. Koppenol, *Redox Rep.* 6 (2001) 229.
- [21] N. Kuźnik, U. Chmielniak, *Redox Rep.* 21 (2016) 37.
- [22] K.D. Welch, T.Z. Davis, M.E. Van Eden, S.D. Aust, *Free Radical Biol. Med.* 32 (2002) 577.
- [23] I.A. Salem, M. El-Maazawi, A.B. Zaki, *Int. J. Chem. Kinet.* 32 (2000) 643.
- [24] N. Kuźnik, M.M. Tomczyk, S. Boncel, A.P. Herman, K.K.K. Koziol, M. Kempka, *Mater. Lett.* 136 (2014) 34.
- [25] N. Kuźnik, M.M. Tomczyk, M. Wyskocka, Ł. Przypis, A.P. Herman, R. Jędrysiak, K.K. Koziol, S. Boncel, *Int. J. Nanomed.* 10 (2015) 3581.
- [26] N. Kuźnik, M.M. Tomczyk, *Beilstein J. Nanotechnol.* 7 (2016) 1086.

Nikodem Kuźnik