

***A novel convergent synthesis of travoprost and bimatoprost*****Nowa konwergentna strategia syntezy trawoprostu i bimatoprostu**Please cite as: *Przem. Chem.* 2013, **92**, 4, 522.***A newly developed method for synthesis of chem. pure travoprost and bimatoprost antiglaucoma drugs was presented on basis of literature data.*****Opracowano nową, konwergentną strategię syntezy trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a), aktywnych składników nowej generacji leków przeciwjaskrowych, polegającą na reakcji olefinowania metodą Julia i Lythgoe strukturalnie zaawansowanego fenylosulfonu (5Z)-(+)-15 za pomocą nowego, enancjomerycznie czystego aldehydu (S)-(-)-16 lub (S)-(-)-17. Główną zaletą nowej strategii jest otrzymanie trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a) o wysokiej czystości chemicznej i korzystnym profilu zanieczyszczeń, przy zastosowaniu stosunkowo tanich reagentów.**

Jaskra to choroba oczu, której istotą jest wolno postępująca neuropatia wzrokowa o charakterystycznych zmianach w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i ubytkach pola widzenia, prowadząca w naturalnym rozwoju do pogorszenia i nieodwracalnej utraty wzroku. Jest to druga, co do wielkości po katarakcie, przyczyna ślepoty na świecie. Szacuje się, że do 2020 r. liczba ludzi dotkniętych ślepotą z powodu jaskry osiągnie 79,6 mln<sup>1)</sup>. Chociaż etiologia jaskry jest złożona i wieloczynnikowa, jedynym modyfikowalnym czynnikiem zmieniającym naturalny przebieg choroby jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). Liczne badania wykazały, że farmakologiczna redukcja IOP zapobiega jaskrze i opóźnia postęp uszkodzeń jaskrowych<sup>2-4)</sup>. Spośród wielu obecnie stosowanych leków obniżających ciśnienie

wewnątrzgałkowe, analogi prostaglandyn/prostamidów (rys. 1) są najnowszą i najefektywniejszą klasą hipotensyjnych leków pierwszego rzutu o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie<sup>5-7)</sup>.

Endogenna prostaglandyna F<sub>2α</sub> (1) i jej syntetyczne proleki, takie jak ester izopropylowy PGF<sub>2α</sub> (2), redukują ciśnienie wewnątrzgałkowe u zwierząt i ludzi, wywołują jednak również przekrwienie spojówek i wrażliwość ciała obcego w oku<sup>8-11)</sup>. Trwające latami intensywne badania nad ulepszeniem indeksu terapeutycznego naturalnej PGF<sub>2α</sub> dostarczyły pięciu syntetycznych analogów PGF<sub>2α</sub> o wyjątkowej skuteczności i dopuszczalnych efektach ubocznych. Ester izopropylowy unoprostonu 4 (Rescula®, Ciba Vision, Duluth, GA), latanoprost 6 (Xalatan®, Pfizer, New York, NY), trawoprost 8a (Travatan®, Alcon, Fort Worth, TX), bimatoprost 10a (Lumigan®, Allergan, Irvine, CA) i tafluprost 12 (Taflotan®, Santen Oy, Finlandia) są aktywnymi składnikami hipotensyjnych leków pierwszego rzutu, dopuszczonych przez US FDA i EMEA do redukcji IOP u pacjentów z jaskrą i nadciśnieniem ocznym. Zdolność analogów PGF<sub>2α</sub> do efektywnego redukcji IOP przy dawkowaniu raz dziennie, tolerancja oczna porównywalna z tymololem i powszechny brak systemowych efektów ubocznych uczyniły z prostaglandyn na całym świecie podstawę farmakologicznej terapii jaskry i nadciśnienia ocznego.

Indywidualna reakcja organizmu człowieka na farmakoterapię hipotensyjną lekami prostaglandynowymi jest zróżnicowana, co stwarza nieustające zapotrzebowanie na całą serię przeciwjaskrowych analogów PGF<sub>2α</sub>. Synteza analogów prostaglandyn przyciągnęła uwagę chemików organicznych na całym świecie, o czym świadczy liczba prac naukowych opublikowanych w ostatnich dziesięcioleciach. Do dnia dzisiejszego nie opracowano jednak konwergentnej strategii, która umożliwiłaby efektywne otrzymywanie na skalę przemysłową całej serii analogów PGF<sub>2α</sub> z jednego, strukturalnie zaawansowanego prostaglandynowego produktu pośredniego. Rosnące zapotrzebowanie na hipotensyjne analogi PGF<sub>2α</sub> stymuluje potrzebę rozwoju nowej kon-



Dr Iwona DAMS w roku 1996 ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Jana Kochanowskiego w Kielcach. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 2004 r. na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest adiunktem w Zakładzie Chemii Instytutu Farmaceutycznego. Specjalność – synteza organiczna, chemia medyczna.

\* Autor do korespondencji:

Instytut Farmaceutyczny, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, tel. (22) 456-39-29, fax: (22) 456-38-38, e-mail: i.dams@ifarm.eu



Dr Michał CHODYŃSKI w roku 1981 ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Jest głównym specjalistą w Zakładzie Chemii Instytutu Farmaceutycznego. Specjalność – chemia organiczna.

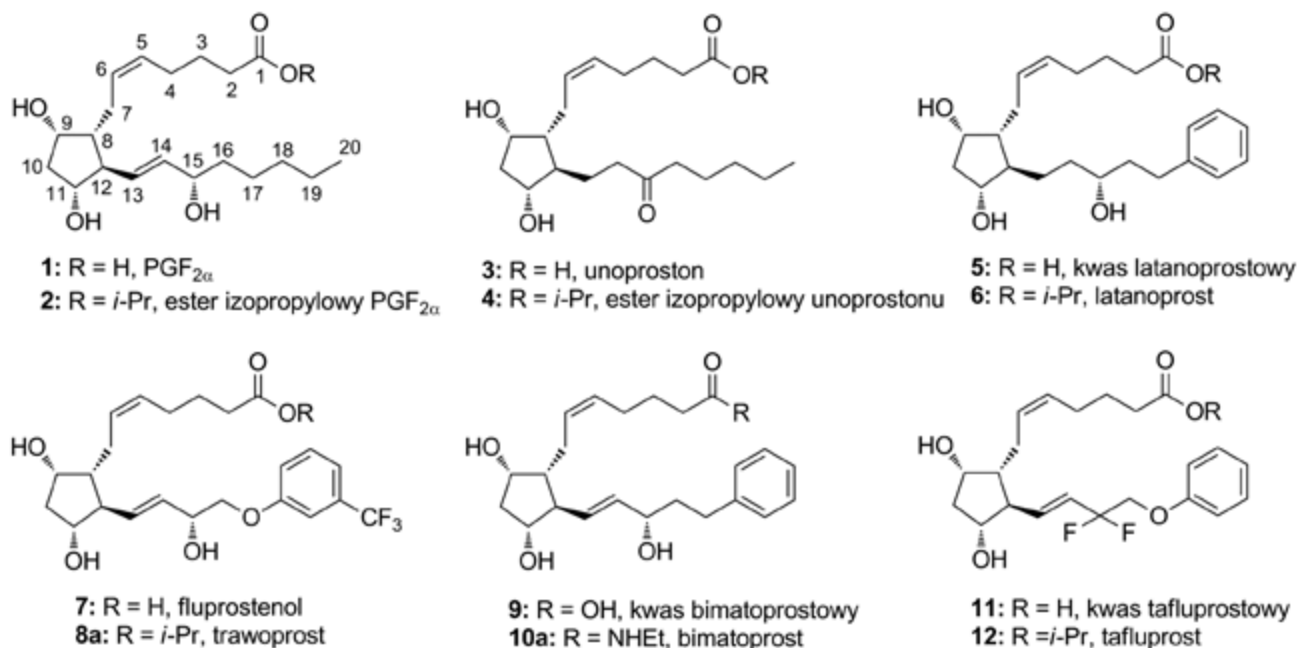


Fig. 1. PGF<sub>2α</sub> (1) and its synthetic analogues (2–12) used in the therapy of glaucoma

Rys. 1. PGF<sub>2α</sub> (1) i syntetyczne analogi PGF<sub>2α</sub> (2–12) stosowane w leczeniu jaskry

wergentnej strategii syntezy prostaglandyn, pozbawionej dodatkowo wad towarzyszących klasycznej metodzie Corey'ego.

### Strategie syntezy prostaglandyn

Spośród znanych sposobów otrzymywania analogów PGF<sub>2α</sub> zdecydowanie największe znaczenie praktyczne ma metoda Coreya, polegająca na sekwencyjnym przyłączeniu łańcuchów bocznych α i ω do handlowo dostępnej pochodnej aldehydu/laktonu Coreya<sup>12–26</sup>. Pierwszym etapem strategii Coreya jest przyłączenie łańcucha ω w reakcji kondensacji Hornera, Wadswortha i Emmons (HWE) aldehydu Coreya z odpowiednim ketofosfonianem. Reakcja HWE obarczona jest kilkoma wadami, do których należą epimeryzacja labilnych centrów stereogenicznych<sup>27</sup> oraz, w zależności od zasady użytej do deprotonowania, tworzenie dodatkowych produktów ubocznych<sup>28</sup>. Redukcja ugrupowania 15-keto w łańcuchu ω, przyłączenie łańcucha α poprzez reakcję Wittiga umożliwiającą utworzenie wiązania podwójnego C5-C6 o konfiguracji *cis* oraz kilka dodatkowych, prostych transformacji stanowią sekwencję reakcji umożliwiającą otrzymanie latanoprostu (6), trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a) metodą Coreya. Najważniejszym ograni-

eniem strategii Coreya jest brak stereoselektywności redukcji funkcji ketonowej C-15 (numeracja prostaglandyn), dostarczającej mieszanin epimerów 15*R*/15*S* w stosunku zależnym od zastosowanego reagenta i warunków reakcji. W praktyce nie ma możliwości otrzymania pochodnych 15-OH o ściśle określonej konfiguracji C-15 z selektywnością wyraźnie przekraczającą 99%. Z uwagi na bardzo podobne właściwości fizykochemiczne epimerów 15*R*/15*S*, usunięcie znacznych ilości niepożądanego 15-*epi* izomeru jest możliwe jedynie przy zastosowaniu znużających i wieloetapowych procedur oczyszczania.

W Instytucie Farmaceutycznym po raz pierwszy otrzymano strukturalnie zaawansowany prostaglandynowy fenylosulfon (5*Z*)-(+)-15 (rys. 2) i z sukcesem zastosowano go do wytwarzania latanoprostu (6) na skalę przemysłową<sup>29, 30</sup>. Łańcuch α handlowo dostępnej pochodnej laktonu Coreya 13 przedłużono jodkiem [4-(4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]-1-oktylo)butylo]trifenylofosfoniowym

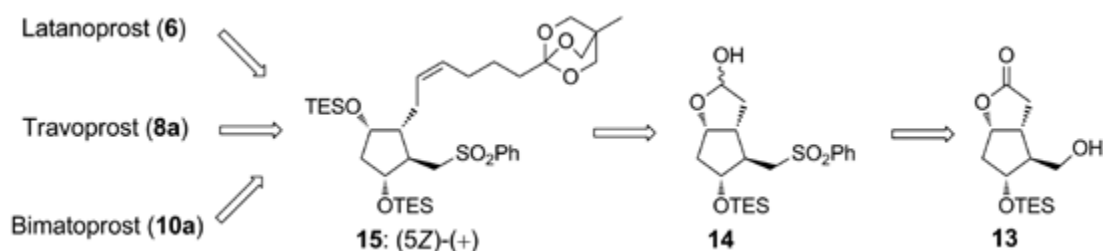


Fig. 2. Strategia for the convergent syntheses of latanoprost (6), travoprost (8a) and bimatoprost (10a) from the derivative of Corey lactone (13) via prostaglandin phenylsulfone 15

Rys. 2. Konwergentna strategia syntezy latanoprostu (6), trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a) z pochodnej laktonu Coreya (13) poprzez zaawansowany strukturalnie sulfon prostaglandynowy 15



Mgr inż. Małgorzata KRUPA w roku 1993 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej. Jest starszym specjalistą w Zakładzie Chemii Instytutu Farmaceutycznego. Specjalność – chemia organiczna.



Mgr Anita PIETRASZEK w roku 2003 ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego. Jest specjalistą w Zakładzie Chemii Instytutu Farmaceutycznego. Specjalność – chemia organiczna.

w warunkach reakcji Wittiga, a otrzymany fenylsulfon **15** poddano indukowanemu LHMDS alkilowaniu za pomocą enancjomerycznie czystego (*S*)-4-fenyl-1-jodo-2-(trietylosililoksy)butanu.

Nowa konwergentna strategia syntezylatanoprostu (**6**) pozbawiona jest wad towarzyszących klasycznej metodzie Corey'a, a przede wszystkim dostarcza śladowych ilości niepożądanego 15-*epi* izomerulatanoprostu. Z uwagi na rosnące zapotrzebowanie rynku farmaceutycznego na prostaglandynowe leki przeciwwąskowe, opracowano również nową, konwergentną strategię syntezy trawoprostu (**8a**) i bimatoprostu (**10a**) z sulfonu (*SZ*)-(+)-**15** oraz nowych enancjomerycznie czystych aldehydów (*S*)-(-)-**16** i (*S*)-(-)-**17** (rys. 3).

aktywności biologicznej, do których należą znane diastereoizomery trawoprostu (**8b-c**) lub bimatoprostu (**10b-c**) (rys. 4).

Pierwszy etap reakcji olefinowania Julia i Lythgoe jest addycja nukleofilową karboanionu  $\alpha$ -sulfonylowego do aldehydu. Syntony **16** i **17** powinny zatem posiadać konfigurację 2*S* centrum stereogenicznego, odpowiadającą odpowiednio konfiguracji 15*R* w trawoproście (**8a**) i 15*S* w bimatoproście (**10a**). Nadmiar enancjomeryczny aldehydów **16** i **17** powinien być bardzo duży, zapewniając tym samym bardzo wysoką czystość diastereoizomeryczną końcowych produktów. Przedstawiona strategia syntezy trawoprostu i bimatoprostu jest konwergentna. Strukturalnie zaawansowany sulfon **15** i odpowiednio

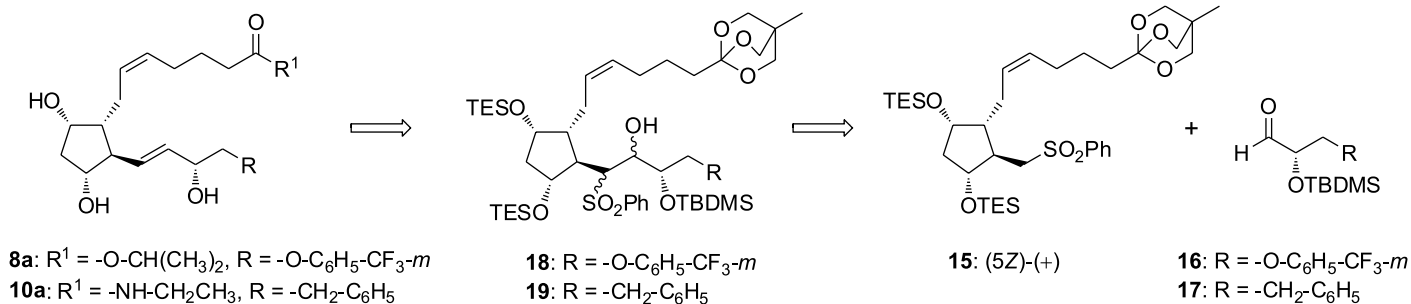


Fig. 3. Novel strategy for the synthesis of travoprost (**8a**) and bimatoprost (**10a**) from phenylsulfone **15** and aldehyde **16** or **17**

Rys. 3. Nowa strategia syntezy trawoprostu (**8a**) i bimatoprostu (**10a**) z fenylsulfonu **15** i aldehydu **16** lub **17**

### Nowa strategia syntezy trawoprostu (**8a**) i bimatoprostu (**10a**)

Dostępność stabilnego, strukturalnie zaawansowanego prostaglandynowego sulfonu (*SZ*)-(+)-**15** zwróciła uwagę na reakcję olefinowania Julia i Lythgoe<sup>31-35</sup>, która umożliwia konstrukcję allilowej części łańcucha  $\omega$  prostaglandyn poprzez reduktywną eliminację  $\beta$ -hydroksysulfonów. Unikalna stereochemia tej reakcji zapewnia względne usytuowanie *cis/trans* łańcuchów bocznych  $\alpha$  i  $\omega$  w fenylsulfonie **15** oraz konfigurację *trans* wiązania podwójnego C13-C14 w łańcuchu  $\omega$ . Atom węgla C-16 łańcucha bocznego  $\omega$  w cząsteczce trawoprostu (**8a**) jest podstawiony grupą *m*-trifluorometylofenoksylową, natomiast atom węgla C-17 łańcucha  $\omega$  w cząsteczce bimatoprostu (**10a**) pierścieniem fenylowym. Połączenie sulfonu **15** z  $\alpha$ -hydroksyaldehydem (*S*)-(-)-**16** lub (*S*)-(-)-**17** o odpowiednio zabezpieczonej grupie hydroksylowej powinno dostarczyć mieszaniny hydroksysulfonów **18** lub **19**, którą w kilku prostych reakcjach można przeprowadzić w trawoprost (**8a**) lub bimatoprost (**10a**) (rys. 3). W celu otrzymania substancji farmaceutycznych trawoprost (**8a**) i bimatoprost (**10a**), użytecznych do produkcji leków oftalmicznych, konieczne jest, aby końcowe produkty nie były zanieczyszczone substancjami o potencjalnie silnej

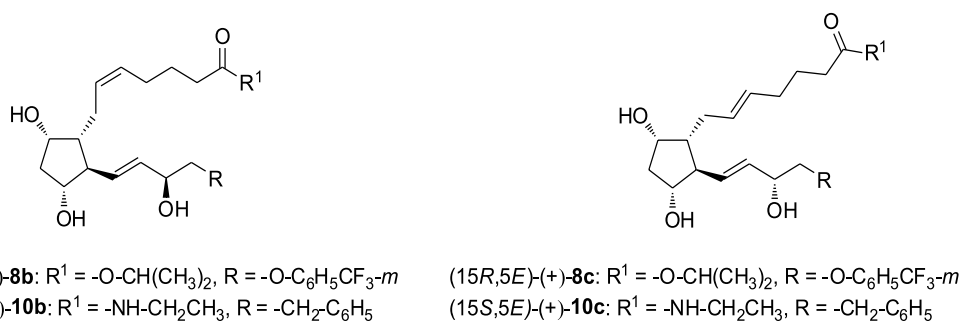


Fig. 4. Diastereoisomeric impurities of travoprost (**8b-c**) and bimatoprost (**10b-c**)

Rys. 4. Diastereoizomeryczne zanieczyszczenia trawoprostu (**8b-c**) i bimatoprostu (**10b-c**)

sfunkcjonalizowane aldehydy **16** i **17**, posiadające ściśle określoną stereochemię, zostały otrzymane oddzielnie a następnie efektywnie połączone metodą olefinowania Julia i Lythgoe.

### Synteza syntonów łańcucha $\omega$ trawoprostu i bimatoprostu. Aldehydy (*S*)-(-)-**16** i (*S*)-(-)-**17**

Enancjomerycznie czyste aldehydy (*S*)-(-)-**16** i (*S*)-(-)-**17** są nowymi związkami chemicznymi, które nie zostały wcześniej otrzymane w postaci czynnej optycznie. Wymagana czystość enancjomeryczną syntonów **16** i **17** uzyskano stosując jako substraty wyjściowe diole (*R*)-(-)-**20**<sup>36</sup> (99,94% *ee*) i (*S*)-(-)-**21**<sup>29, 30</sup> (99,60% *ee*), które można otrzymać w kilkietapowych syntezach z dostępnego handlowo 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu. Kluczowym etapem syntezy aldehydów **16** i **17** był wybór strategii selektywnego zabezpieczenia grup hydroksylowych dioli **20** i **21**, umożliwiającej zminimalizowanie reakcji ubocznych. Selektywna estryfikacja pierwszorzędowej grupy hydroksylowej diolu **20** lub **21** za pomocą chlorku piwałoilu (PivCl) dostarczyła  $\alpha$ -hydroksypivalan (*S*)-(+)-**22** lub (*S*)-(-)-**23**, który następnie poddano reakcji silylowania chlorkiem *tert*-butylodimetylosililowym (TBDMSCl), otrzymując eter silylowy (*S*)-(-)-**24** lub (*S*)-(+)-**25** (rys. 5). Wybór ugrupowania *tert*-butylodimetylosililowego jako zabezpieczenia drugorzędowych grup hydroksylowych piwałanów **22** lub **23** podyktowany był jego szczególną trwałością w warunkach zaprojektowanej sekwencji reakcji oraz łatwością usunięcia na jednym z końcowych etapów syntezy trawoprostu lub bimatoprostu.



Prof. dr hab. Andrzej KUTNER w roku 1976 ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 1981 r. na Wydziale Chemii UW, a stopień doktora habilitowanego w 1994 r. na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie. W 2011 r. otrzymał tytuł profesora nauk farmaceutycznych. Specjalność – chemia medyczna, synteza organiczna.

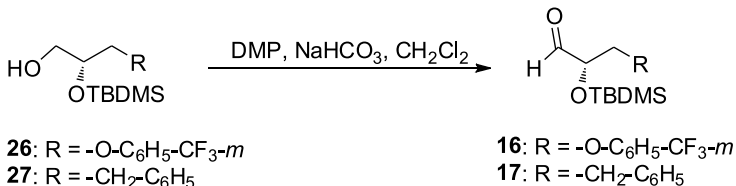


Fig. 5. Synthesis of the  $\omega$ -chain synthons (S)-(-)-16a and (S)-(-)-17 of travoprost (8a) and bimatoprost (10a)

Rys. 5. Synteza syntonów (S)-(-)-16 i (S)-(-)-17 łańcucha  $\omega$  trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a)

Pivalany **24** i **25** poddano następnie redukcji wodorkiem diizobutyloglinowym, otrzymując alkohole pierwszorzędowe (*R*)-(-)-**26** (99,90% *ee*) i (*S*)-(-)-**27** (99,68% *ee*) o wysokiej czystości enancjomerycznej. Alkohole **26** i **27** utleniono reagentem Dessa i Martina<sup>37</sup>) otrzymując optycznie czynne aldehydy **16** i **17**. Odczynnik Dessa i Martina pozwolił na uniknięcie szeregu trudności napotykaných przy stosowaniu innych utleniaczy, takich jak racemizacja centrów chiralnych, tworzenie produktów ubocznych, długie czasy reakcji, zmutna i uciążliwa obróbka mieszanin reakcyjnych oraz konieczność stosowania dużego nadmiaru odczynnika utleniającego.

### Przedłużenie łańcucha $\omega$ . Estry **30** i **31**

Karboanion sulfonylowy wygenerowano z sulfonu (5*Z*)-(+)-**15** za pomocą diizopropylamidu litu w THF, a następnie poddano addycji nukleofilowej do enancjomerycznie czystego aldehydu (*S*)-(-)-**16** lub (*S*)-(-)-**17** (rys. 6). Reduktywna eliminacja surowej mieszaniny  $\beta$ -hydroksysulfonów **18** lub **19**, przeprowadzona z użyciem amalgamatu sodu w warunkach buforowania Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub><sup>38</sup>) dostarczyła ortoester **28** lub **29**.

Zabezpieczenia silylowe w surowym ortoestrze **28** lub **29** usunięto fluorkiem tetrabutylamoniowym, po czym ugrupowanie ortoestrowe zhydrolizowano za pomocą wodnego roztworu kwasu cytrynowego otrzymując pentahydroksyester **30** (89% wydajności z **15**,

15*R*:15*S* = 99,81%:0,19%) lub **31** (87,9% wydajności z **15**, 15*S*:15*R* = 99,80%:0,20%). Brak konieczności oczyszczania ortoestrowych produktów pośrednich **18** i **19** oraz **28** i **29** minimalizuje koszty i ułatwia zastosowanie opracowanej metody na skalę przemysłową. Główną zaletą jest jednak bardzo duży nadmiar diastereoizomeryczny pożądanego estru (15*R*)-(+)-**30** (99,62% *de*) lub (15*S*)-(+)-**31** (99,60% *de*), co w rezultacie prowadzi do śladowej zawartości trudnego do oddzielenia diastereoizomerycznego zanieczyszczenia **8b** lub **10b** w końcowym trawoprostie (**8a**) lub bimatoprostie (**10a**).

### Synteza trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a)

Pentahydroksyester **30** zhydrolizowano w metanolewym roztworze wodorotlenku litu otrzymując fluprostenol (15*R*)-(+)-**37** z bardzo dobrą wydajnością 97,6% (rys. 6). W wyniku alkilowania kwasu **37** za pomocą 2-jodopropanu wobec DBU otrzymano trawoprost (**8a**) z dobrą wydajnością 94,5% i śladową zawartością epimeru **8b** (0,18%). Pentahydroksyester (15*S*)-(+)-**31** poddano reakcji amidowania wodnym roztworem etyloaminy otrzymując bimatoprost (**10a**) z dobrą wydajnością 87,2% i znikomą zawartością epimeru **10b** (0,12%) (rys. 6). Śladowe ilości epimeru (15*S*)-(+)-**8b** trawoprostu można łatwo usunąć metodą preparatywnej HPLC, natomiast izomeru (15*R*)-(+)-**10b** bimatoprostu poprzez krystalizację, otrzymując

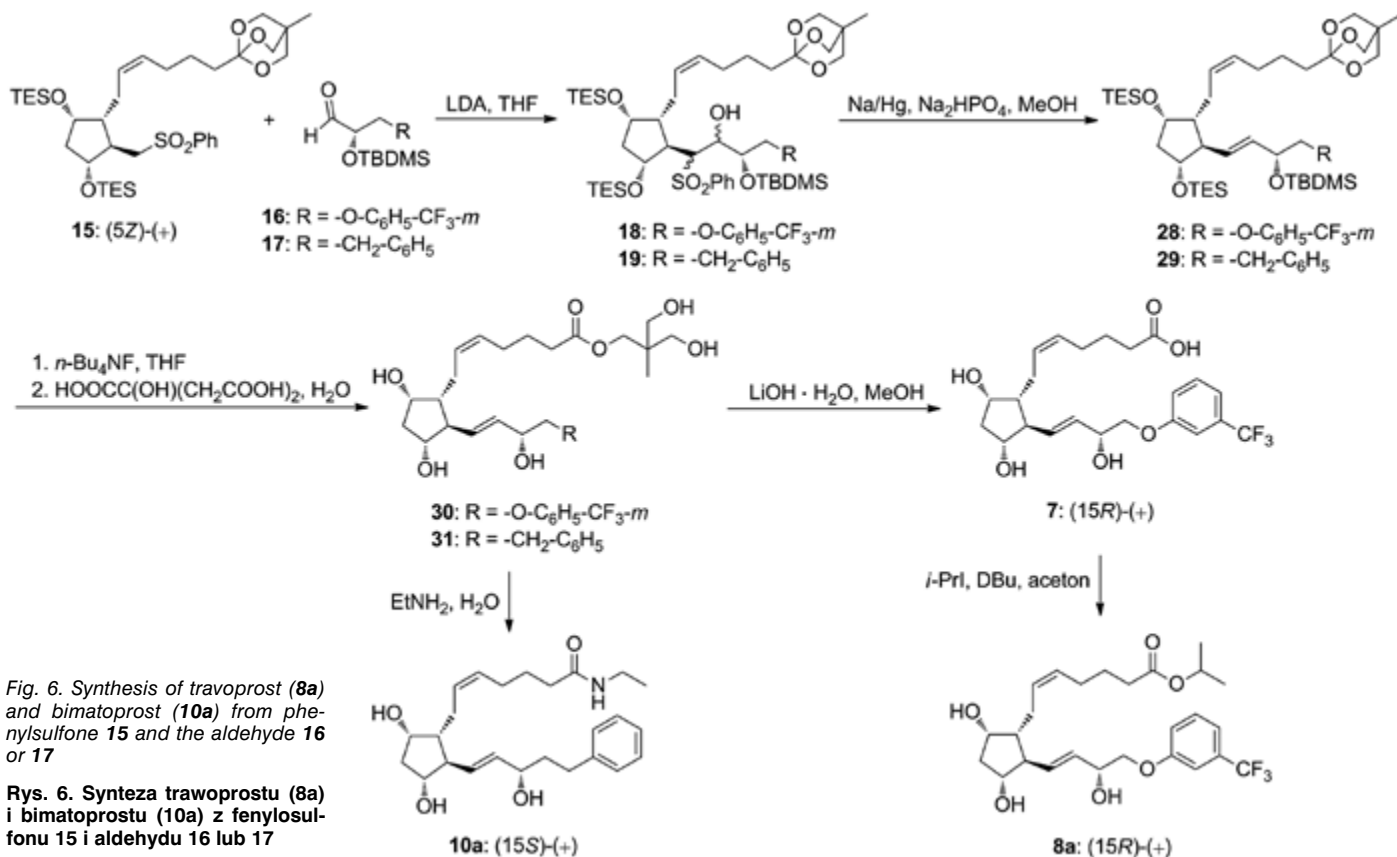


Fig. 6. Synthesis of travoprost (8a) and bimatoprost (10a) from phenylsulfone **15** and the aldehyde **16** or **17**

Rys. 6. Synteza trawoprostu (8a) i bimatoprostu (10a) z fenylosulfonu **15** i aldehydu **16** lub **17**

w ten sposób trawoprost (**8a**) i bimatoprost (**10a**) o farmaceutycznym stopniu czystości.

Prace badawcze wykonano w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007–2013 finansowanego ze środków Unii Europejskiej (UDA-POIG.01.03.01-14-068/08-00).

Otrzymano: 21-01-2013

#### LITERATURA

1. H.A. Quigley, A.T. Broman, *Br. J. Ophthalmol.* 2006, **90**, 262.
2. P.F.J. Hoyng, Y. Kitazawa, *Surv. Ophthalmol.* 2002, **47** (Suppl. 1), S116.
3. C. Costagliola, R. dell'Ormo, M.R. Romano, M. Rinaldi, L. Zeppa, F. Parmeggiani, *Expert. Opin. Pharmacother.* 2009, **10**, 2663.
4. D.A. Lee, E.J. Higginbotham, *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005, **62**, 691.
5. N. Ishida, N. Odani-Kawabata, A. Shimazaki, H. Hara, *Cardiovas. Drug Rev.* 2006, **24**, 1.
6. G.W. Bean, C.B. Camras, *Surv. Ophthalmol.* 2008, **53** (Suppl. 1), S69.
7. C.B. Toris, B.T. Gabelt, P.L. Kaufman, *Surv. Ophthalmol.* 2008, **53** (Suppl. 1), S107.
8. L.Z. Bitó, A. Draga, J. Blanco, C.B. Camras, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983, **24**, 312.
9. G. Giufreè, *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1985, **222**, 139.
10. C.B. Camras, L.Z. Bitó, K.E. Eakins, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977, **16**, 1125.
11. L.Z. Bitó, *Surv. Ophthalmol.* 1997, **41** (Suppl. 2), S1.
12. E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**, 5675.
13. E.J. Corey, T.K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N.M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**, 397.
14. E.J. Corey, R. Noyori, T.K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**, 2586.
15. E.J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terashima, A. Venkateswarlu, T.K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 1490.
16. E.J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, **30**, 455.
17. E.J. Corey, X-M. Cheng, *The logic of chemical synthesis*, Wiley, New York 1989 r., 255.
18. B. Resul, J. Stjenschantz, K. No, C. Liljebris, G. Selén, M. Astin, M. Karlsson, L. Z. Bitó, *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 243.
19. R. Selliah, A. Dantanarayana, K. Haggard, J. Egan, E.U. Do, J.A. May, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* 2001, **44**, 173.
20. P.W. Collins, S.W. Djuric, *Chem. Rev.* 1993, **93**, 1533.
21. C. Liljebris, G. Selén, B. Resul, J. Stjenschantz, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* 1995, **38**, 289.
22. P. Klimko, M. Hellberg, M. McLaughlin, N. Sharif, B. Severns, G. Williams, K. Haggard, J. Liao, *Bioorg. Med. Chem.* 2004, **12**, 3451.
23. Y. Matsumura, N. Mori, T. Nakano, H. Sasakura, T. Matsugi, H. Hara, Y. Morizawa, *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 1527.
24. J. Bowler, N.S. Crossley, *Pat. bryt.* 1,350,971 (1974).
25. A. Gutman, G. Nisnevich, M. Etinger, I. Zaltzman, L. Yudovich, B. Pertsikov, B. Tishin, *Pat. USA* 7,166,730 (2007).
26. K. E. Henegar, *Pat. USA* 2003187071 A1 (2003).
27. S-W. Hwang, M. Adiyaman, S.P. Khanapure, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**, 779.
28. S. Kim, S. Bellone, K.M. Maxey, W.S. Powell, G-J. Lee, J. Rokach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, **15**, 1873.
29. J.G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiwski, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 689.
30. J.G. Martynow, J. Szyg, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiwski, *Pat. USA* 7,897,793 B2 (2011).
31. M. Julia, J-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* 1973, **14**, 4833.
32. P.J. Kocieński, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1978, **19**, 829.
33. P.J. Kocieński, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, **21**, 1045.
34. P.J. Kocieński, *Phosphorus Sulphur* 1985, **24**, 97.
35. P.R. Blakemore, W.J. Cole, P.J. Kocieński, A. Morley, *Synlett.* 1998, 26.
36. W.L. Nelson, J.E. Wennerstrom, S.R. Sankar, *J. Org. Chem.* 1977, **42**, 1006.
37. D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 4155.
38. B.M. Trost, H.C. Arndt, P.E. Strege, T.R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* 1976, **17**, 3477.

**Wydział Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie,  
Polskie Towarzystwo Chemiczne oraz  
Instytut Nawozów Sztucznych w Puławach**

mają zaszczyt zaprosić na:

### **VI Ogólnopolskie Sympozjum**

## **NAUKA I PRZEMYSŁ – METODY SPEKTROSKOPOWE W PRAKTYCE NOWE WYZWANIA I MOŻLIWOŚCI**

które odbędzie się w dniach 4-6 czerwca 2013 roku

w Lublinie

Celem Sympozjum jest wymiana wzajemnych doświadczeń oraz poszerzenie wiedzy związanej z praktycznym wykorzystaniem metod spektroskopowych.

Obszarami zainteresowania konferencji będą tematy związane z zastosowaniem metod spektroskopowych w dziedzinach:

- Nauki chemiczne
- Chemia koordynacyjna
- Chemia supramolekularna
- Nanomateriały
- Światłowodowy
- Fizyka
- Ochrona środowiska
- Medycyna, farmacja i biochemia
- Środki bioaktywne i chemia kosmetyczna
- Adsorpcja i kataliza
- Przemysł chemiczny
- Ceramika
- Chemia rolna
- Gleboznawstwo
- Mineralogia
- Geologia
- Analityka sądowa i kryminalistyczna

#### **Komitet Organizacyjny**

Prof. dr hab. Zbigniew Hubicki – przewodniczący  
Dr hab. Dorota Kołodyńska – zastępca przewodniczącego  
Mgr Marzena Gęca – sekretarz  
Mgr Bożena Górecka  
Mgr inż. Alicja Stołecka  
Dr Monika Wawrzekiewicz  
Mgr Emil Zięba

#### **Koszt uczestnictwa w konferencji: 600 zł**

Kwota obejmuje materiały konferencyjne i wyżywienie.

#### **Adres do korespondencji:**

„Nauka i Przemysł”  
Zakład Chemii Nieorganicznej  
UMCS Lublin  
Pl. Marii Skłodowskiej Curie 2  
20-031 Lublin  
e-mail: npmslublin@gmail.com