



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

*Załącznik 3*  
*do wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania*  
*stopnia doktora habilitowanego*

## **Autoreferat**

**Dr inż. Marcin Górecki**

**Holistyczne ujęcie metod i technik chiraloptycznych  
jako efektywnego narzędzia  
w analizie stereochemicznej związków bioaktywnych**

**Dziedzina: Nauki Ścisłe i Przyrodnicze**  
**Dyscyplina: Nauki chemiczne**

**Warszawa, 28.03.2022 r.**

## 1. Dane osobowe habilitanta.

<b>Imię i nazwisko</b>	Marcin Janusz Górecki	
<b>Miejsce zatrudnienia</b>	Instytut Chemii Organicznej (ICHO) Polskiej Akademii Nauk (PAN) ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa tel. +48 22 343 2212 e-mail: marcin.gorecki@icho.edu.pl	
<b>Wykształcenie</b>	<b>1998–2002</b>	Liceum Ogólnokształcące im. mjr. Henryka Dobrzańskiego „Hubala” w Raciążu
	<b>2002–2007</b>	studia magisterskie na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, kierunek – Technologia Chemiczna; specjalizacja – Katedra Chemii Analitycznej: Materiały i Technologie Przyjazne Środowisku; Praca dyplomowa wykonywana w ICHO PAN

## 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

<b>Tytuł magistra</b>	<b>3 VII 2007</b> , magister inżynier technologii chemicznej Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej (PW)
<i>Praca dyplomowa</i>	<i>Karboksylany dimolibdenu jako chromofory pomocnicze w badaniach strukturalnych transparentnych związków organicznych</i>
<i>Promotor</i>	prof. dr hab. Jadwiga Frelek (ICHO PAN) dr hab. Zbigniew Ochal (PW)
<b>Stopień doktora</b>	<b>21 III 2013</b> , doktor nauk chemicznych w zakresie chemii, specjalność: fizyczna chemia organiczna; Wydział Nowych Technologii i Chemii Wojskowej Akademii Technicznej
<i>Rozprawa doktorska</i>	<i>Dichroizm kołowy w badaniach stereochemicznych wybranych związków o znaczeniu farmakologicznym</i>
<i>Promotor</i>	prof. dr hab. Jadwiga Frelek (ICHO PAN)
<i>Recenzenci</i>	prof. dr hab. Jacek Gawroński (Wydział Chemii, Uniwersytet Adama Mickiewicza) prof. dr hab. Ewa Górecka (Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski)

## 3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Jednostka naukowa	Data	Stanowisko
Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk	6 V 2004 – 7 X 2007	student stażysta
	8 X 2007 – 31 X 2008	asystent
	1 XI 2008 – 30 XI 2013	chemik
	1 XII 2013 – 30 VI 2020	asystent
	od 1 VII 2020	adiunkt

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

- Tytuł osiągnięcia naukowego

*Holistyczne ujęcie metod i technik chiralnoptycznych jako efektywnego narzędzia w analizie stereochemicznej związków bioaktywnych.*

- Streszczenie

W prezentowanym cyklu publikacji na przykładzie strukturalnie różnorodnych związków chiralnych, pokazałem zalety i korzyści płynące z holistycznego użycia metod i technik chiralnoptycznych do rozwiązywania problemów natury stereochemicznej, wykorzystując jako modele związki bioaktywne. Udowodniłem, że integralne podejście znacznie poszerza możliwości skutecznego i efektywnego stosowania spektroskopii chiralnoptycznej w chemii medycznej, jak również ma duży potencjał do wykorzystania w chemii materiałowej.

W swoich pracach szczególny nacisk położyłem na rozwój spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) w fazie stałej, jako trudną eksperymentalnie technikę pomiarową. Poprzez mapowanie powierzchni światłem synchrotronowym o wysokiej rozdzielczości wykazałem, że obserwowane widmo CD w fazie stałej jest bezpośrednio związane z anizotropią lokalnie ułożonych kryształów. W efekcie, poznanie genezy eksperymentalnego widma CD otwiera spektroskopii chiralnoptycznej nowe możliwości w zakresie analizowania i badania chiralnych substancji stałych i materiałów. Szczególny potencjał tej techniki jest istotny zarówno dla przemysłu farmaceutycznego, jak i chemii kryminalistycznej.

- Cykl powiązanych tematycznie artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

Lp.	Artykuł	IF wg roku pub.	IF wg 2020 r.	Pkt. MEiN wg 2021 r.
H1	<p>M. Górecki✉, G. Groszek, J. Frelek „Chirality sensing of bioactive compounds with amino alcohol unit <i>via</i> circular dichroism”, <i>Chirality</i>, 2017, 29(10), 589–598.</p> <p><b><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</i></b>  – sformułowaniu celów badawczych,  – wykonaniu obliczeń kwantowo–mechanicznych dla omawianych modeli,  – analizie otrzymanych wyników,  – interpretacji wyników,  – wykonaniu większości rysunków i tabel,  – współredakcji artykułu,  – korespondencji z editorem czasopisma i współpracy przy korekcie manuskryptu wg recenzji.  <b><i>Mój udział procentowy szacuję na 60%.</i></b></p>	1.833	2.437	70

<b>H2</b>	<p>M. Górecki✉, J. Frelek          “A critical appraisal of dimolybdenum tetraacetate application in stereochemical studies of vic-diols by circular dichroism”,  <i>Journal of Natural Products</i>, <b>2020</b>, 83(4), 955–964.</p> <p><b>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</b>          – sformułowaniu celów badawczych,          – pomiarach chiralnoptycznych większości związków modelowych,          – wykonaniu obliczeń kwantowo–mechanicznych dla omawianych modeli,          – analizie otrzymanych wyników,          – interpretacji wyników,          – przygotowaniu manuskryptu wraz z rysunkami i tabelami,          – redakcji artykułu,          – korespondencji z edytorem czasopisma i współpracy przy korekcie manuskryptu wg recenzji.  <b>Mój udział procentowy szacuję na 80%.</b></p>	4.050	4.050	100
<b>H3</b>	<p>M. Górecki✉, J. Frelek          „A holistic approach to determining stereochemistry of potential pharmaceuticals by circular dichroism with <math>\beta</math>-lactams as test cases”,  <i>International Journal of Molecular Sciences</i>, <b>2022</b>, 23(1), 273.</p> <p><b>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</b>          – sformułowaniu celów badawczych,          – pomiarach większości związków modelowych,          – wykonaniu obliczeń kwantowo–mechanicznych wszystkich modeli,          – analizie otrzymanych wyników,          – interpretacji wyników,          – przygotowaniu manuskryptu artykułu wraz z rysunkami i tabelami,          – redakcji artykułu,          – korespondencji z edytorem czasopisma i współpracy przy korekcie manuskryptu wg recenzji.  <b>Mój udział procentowy szacuję na 70%.</b></p>	5.924	5.924	140
<b>H4</b>	<p>M. Górecki✉          “A configurational and conformational study of (–)-Oseltamivir using a multi-chiroptical approach”,  <i>Organic &amp; Biomolecular Chemistry</i>, <b>2015</b>, 13, 2999–3010.</p> <p><b>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</b>          – sformułowaniu celów badawczych,          – zaplanowaniu eksperymentów,          – wykonaniu pomiarów widm ECD, ORD, VCD,          – wykonaniu obliczeń kwantowo–mechanicznych,          – analizie otrzymanych wyników,          – interpretacji wyników,          – napisaniu manuskryptu wraz z rysunkami i tabelami,          – zaprojektowaniu abstraktu graficznego,          – korespondencji z edytorem czasopisma i współpracy przy korekcie manuskryptu wg recenzji.  <b>Mój udział procentowy wynosi 100%.</b></p>	3.559	3.876	100
<b>H5</b>	<p>M. Górecki✉          “Transmission vs. Diffuse Transmission in Circular Dichroism: What to choose for probing solid-state samples?”,  <i>Chirality</i>, <b>2015</b>, 27(7), 441–448.</p> <p><b>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</b>          – sformułowaniu celów badawczych,</p>	2.025	2.437	70

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zaplanowaniu pomiarów,</li> <li>– doborze związków modelowych,</li> <li>– wykonaniu wszystkich pomiarów widm w fazie stałej,</li> <li>– wykonaniu obliczeń kwantowo–mechanicznych,</li> <li>– analizie otrzymanych wyników,</li> <li>– interpretacji wyników,</li> <li>– napisaniu manuskryptu wraz z rysunkami i tabelami,</li> <li>– korespondencji z edytorem czasopisma i korekcie manuskryptu wg otrzymanych recenzji.</li> </ul> <p><b>Mój udział procentowy wynosi 100%.</b></p>			
H6	<p>M. Górecki✉, F. Lipparini, G. Albano, T. Javorfi, R. Hussain, G. Siligardi, G. Pescitelli, L. Di Bari✉</p> <p>“Electronic Circular Dichroism <i>Imaging</i> (CDi) casts a new light on the origin of solid–state chiroptical properties”,  <i>Chemistry–European Journal</i>, <b>2022</b>,  doi.org/10.1002/chem.202103632.</p> <p><b>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– sformułowaniu celów badawczych,</li> <li>– zaplanowaniu pomiarów mapowania przy udziale infrastruktury Diamond Light Source (DLS),</li> <li>– doborze i przygotowaniu modelowych próbek do badań,</li> <li>– wykonaniu pomiarów widm w fazie stałej przy użyciu komercyjnego sprzętu oraz systemu do mapowania w DLS,</li> <li>– wykonaniu obliczeń kwantowo–mechanicznych,</li> <li>– analizie otrzymanych wyników,</li> <li>– graficznej wizualizacji wyników,</li> <li>– interpretacji wyników zarówno eksperymentalnych, jak i teoretycznych,</li> <li>– napisaniu pierwszej wersji manuskryptu wraz z rysunkami,</li> <li>– zaprojektowaniu abstraktu graficznego,</li> <li>– przygotowaniu suplementu artykułu,</li> <li>– współpracy z pozostałymi autorami tekstu na etapie redakcji manuskryptu i recenzji,</li> <li>– korekcie manuskryptu wg otrzymanych recenzji i współpracy w celu uzgodnienia wersji finalnej tekstu i rysunków z pozostałymi autorami.</li> </ul> <p><b>Mój udział procentowy szacuję na 50%.</b></p>	5.236	5.236	140
H7	<p>M. Górecki✉, J. Frelek</p> <p>„Towards seeking the right chiroptical tool to assign the stereochemistry of bioactive compounds: effectiveness, challenges, and perspectives”,  <i>Trends in Analytical Chemistry</i>, <b>2021</b>, <i>144</i>, 116428.</p> <p><b>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– sformułowaniu koncepcji oraz napisaniu ‘short proposal’,</li> <li>– po akceptacji przez edytora czasopisma na podstawie ‘short proposal’, wyborze technik CD do omówienia wraz z ich prezentacją na modelowych układach z literatury,</li> <li>– napisaniu manuskryptu wraz z rysunkami i tabelami,</li> <li>– współpracy nad redakcją artykułu,</li> <li>– korespondencji z edytorem czasopisma i korekcie manuskryptu wg otrzymanych recenzji.</li> </ul> <p><b>Mój udział procentowy szacuję na 80%.</b></p>	12.296	12.296	140

✉ symbolem ‘koperty’ zaznaczyłem prace, w których jestem autorem korespondencyjnym/’z gwiazdką’; w przypadku gdy w danej pracy jest więcej niż jeden autor korespondencyjny/’z gwiazdką’, symbol ten znajduje się przy danych nazwiskach autorów.

	<b>Informacje naukometryczne dla prac z cyklu habilitacyjnego [H1–H7]</b>
Liczba publikacji, w tym	7
– prace oryginalne	6
– prace przeglądowe	1
– jako pierwszy autor	7
– jako autor korespondencyjny	7
Sumaryczny IF zgodnie z rokiem publikacji	34.922
Sumaryczny IF zgodnie z rokiem 2020	36.256
Liczba punktów MEiN*	760
Średni IF na publikację zgodnie z rokiem publikacji	4.989
Średni IF na publikację zgodnie z rokiem 2020	5.179
Średnia liczba punktów MEiN na publikację*	108.6

\* wg Komunikatu MEiN z dnia 21 XII 2021 r. o zmianie i sprostowaniu komunikatu w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

- **Omówienie osiągnięcia naukowego**

### ***Wprowadzenie***

Odkrycie zjawiska chiralności przez Louisa Pasteura w 1848 r. w kryształach winianu sodowo–potasowego zapoczątkowało powstanie stereochemii, a więc *de facto* zmiany sposobu wyobrażenia i myślenia o budowie przestrzennej cząsteczek związków chemicznych. Ostateczną konkluzją tego odkrycia było stwierdzenie, iż związki chemiczne mogą być chiralne bądź achiralne.

Związki chiralne wykazują aktywność optyczną, która jest bezpośrednią makroskopową manifestacją chiralności pochodzącej z mikroświata. W zależności od rodzaju polaryzacji użytego światła (liniowa/kołowa), sposobu rejestracji oraz rodzaju zastosowanego promieniowania elektromagnetycznego, aktywność optyczna może się objawiać m.in. w postaci:

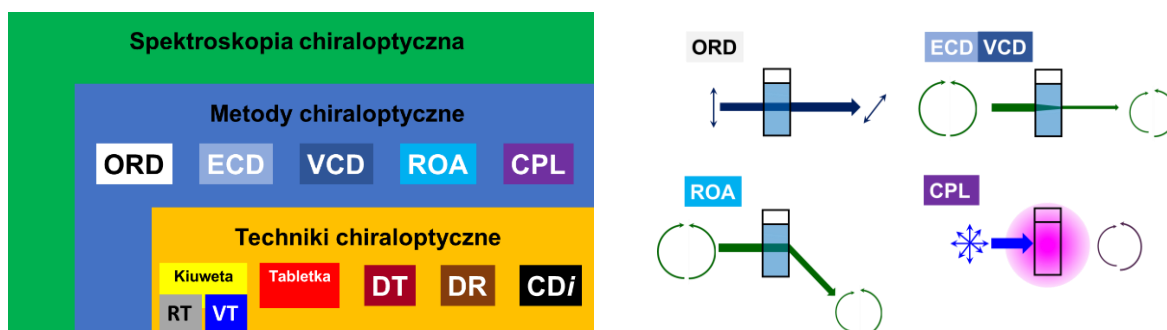
- a) skręcalności optycznej (OR);
- b) elektronowego dichroizmu kołowego (ECD);
- c) oscylacyjnego dichroizmu kołowego (VCD);
- d) ramanowskiej aktywności optycznej (ROA);
- e) luminescencji spolaryzowanej kołowo (CPL).

Każda z powyższych form aktywności optycznej w przypadku chiralnych nieracemicznych cząsteczek powoduje zmianę płaszczyzny polaryzacji światła. Ta z pozoru ‘zwykła’ własność, będąca konsekwencją oddziaływania światła z materią, daje unikalną możliwość wniknięcia do struktury przestrzennej związków chiralnych i obserwowania ich enancjomerów, tak jak widzimy przedmiot i jego odbicie zwierciadlane w otaczającym nas makroświecie.

Metody oparte na wspomnianych uprzednio zjawiskach, czyli metody chiralnooptyczne, są jednymi z najważniejszych i najczulszych narzędzi w badaniach struktury stereochemicznej (3D) związków chiralnych.<sup>[1-3]</sup> Pełna charakterystyka strukturalna izolowanych czy syntetyzowanych produktów odgrywa kluczową rolę w chemii. W przypadku chiralnych

związków bioaktywnych wiarygodne przypisanie stereochemii jest priorytetowe, gdyż właśnie ta bioaktywność ściśle od tej stereochemii zależy.<sup>[4]</sup>

Od dziesiątek lat spektroskopia szła w parze z chemią organiczną i każda z tych dziedzin rozwijała się zarówno indywidualnie, jak i dzięki sobie wzajemnie. Ostatnio dokonany postęp w technologiach komputerowych, chemii teoretycznej, jak również w aparaturze pomiarowej, manifestujący się dostępnością komercyjnych przyrządów np. do ROA, czy CPL, podnosi rangę spektroskopii chiralnoptycznej w określaniu struktury stereochemicznej.<sup>[5]</sup> Połączenie analizy eksperymentalnej z teoretyczną otwiera bowiem znacznie szersze możliwości aplikacyjne w badaniach związków chiralnych poprzez zwiększenie ich skuteczności w badaniach stereochemicznych.<sup>[6-9]</sup> W konsekwencji, w wielu przypadkach został znacznie skrócony czas analizy stereochemicznej, przy jednoczesnym poszerzeniu dostępnego arsenału pomiarowego. Na **Rysunku 1** wymieniałem najczęściej stosowane obecnie metody i techniki chiralnoptyczne wraz ze schematyczną ilustracją podstawowych form aktywności optycznej wykorzystywanych w analizie strukturalnej.



**Rysunek 1.** Metody i techniki chiralnoptyczne wraz ze schematyczną ilustracją podstawowych form aktywności optycznej. Stosowane skróty: **ORD** – Dyspersja Skręcalności Optycznej, **ECD** – Elektronowy Dichroizm Kołowy, **VCD** – Oscylacyjny Dichroizm Kołowy, **ROA** – Ramanowska Aktywność Optyczna, **CPL** – Luminescencja Spolaryzowana Kołowo, **DT** – transmitancja dyfuzyjna, **DR** – odbicie dyfuzyjne, **CDi** – obrazowanie CD, **RT** – widmo w temperaturze pokojowej, **VT** – widmo w zmiennych temperaturach.

W **Tabeli 1** zestawiałem porównanie pięciu najczęściej stosowanych obecnie w analizie strukturalnej metod chiralnoptycznych, które w większości wykorzystywałem w swoich pracach w ramach prezentowanego cyklu habilitacyjnego.

W ciągu ostatnich 20 lat w przemyśle farmaceutycznym nastąpił dynamiczny wzrost wykorzystania leków opartych na użyciu czystych enancjomerów jako aktywnych substancji farmaceutycznych (API). Rozwój ten był napędzany zarówno przez zmiany w przepisach dotyczących zatwierdzania chiralnych substancji leczniczych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), udowodnioną zwiększoną skutecznością chiralnych substancji leczniczych czystych enancjomerycznie, postępach w syntezie związków chiralnych, jak i postępem w technologiach ich rozdziału. W rezultacie tego wiodące pod względem wartości rynkowej substancje lecznicze, a także szereg nowych kandydatów na leki, składają się prawie wyłącznie z pojedynczych cząsteczek chiralnych enancjomerów.<sup>[10]</sup> W grudniu 2016 r. w amerykańskiej farmakopei spektroskopia VCD została określona mianem „nowej standardowej metody” dla określania konfiguracji absolutnej i czystości optycznej badanych próbek. Czy to oznacza, że VCD przewyższa pozostałe metody chiralnoptyczne? Odpowiedzi na to pytanie postanowiłem poszukać również w badaniach zaplanowanych w tym właśnie celu, a składających się częściowo na przedstawiony tu cykl publikacji.

**Tabela 1.** Porównanie pięciu najczęściej używanych metod chiraloptycznych w analizie strukturalnej.

	Dyspersja Skręcalności Optycznej (ORD)	Elektronowy Dichroizm Kołowy (ECD)	Oscylacyjny Dichroizm Kołowy (VCD)	Ramanowska Aktywność Optyczna (ROA)	Luminescencja Spolaryzowana Kołowo (CPL)
<b>Rok powstania pierwszego handlowego przyrządu</b>	1955	1960	1997	2003	2005
<b>Warunki konieczne do wystąpienia</b>	– chiralny nieracemiczny związek	– chiralny nieracemiczny związek posiadający chromofor absorbujący światło w zakresie UV–VIS	– chiralny nieracemiczny związek	– chiralny nieracemiczny związek	– chiralny nieracemiczny związek posiadający fluorofor emitujący światło w zakresie UV–VIS
<b>Otrzymywane informacje</b>	– konfiguracja – konformacja – oddziaływania między–cząsteczkowe	– konfiguracja – konformacja – oddziaływania między–cząsteczkowe	– konfiguracja – konformacja – oddziaływania między–cząsteczkowe	– konfiguracja – konformacja – oddziaływania między–cząsteczkowe	– konfiguracja – konformacja – oddziaływania między–cząsteczkowe
<b>Typowy zakres pomiarowy</b>	190–900 nm	180–900 nm	4000–950 cm <sup>-1</sup>	2000–100 cm <sup>-1</sup>	250–900 nm
<b>Otrzymane informacje</b>	cała cząsteczka	otoczenie wokół chromoforu	cała cząsteczka	cała cząsteczka	otoczenie wokół fluoroforu
<b>Rozdzielczość</b>	mała	mała, kilka pasm	wysoka, dużo pasm	wysoka, dużo pasm	bardzo mała, jedno pasmo; dla Ln wysoka, dużo pasm
<b>Typowa ilość próbki do pomiaru</b>	5 – 10 mg	0.5 – 1 mg	5 – 10 mg	10 – 20 mg	0.1 – 1 mg
<b>Typowe stężenie próbki do pomiaru</b>	10 <sup>-2</sup> M	10 <sup>-4</sup> – 10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-1</sup> – 10 <sup>-2</sup> M	10 <sup>-1</sup> – 10 <sup>-2</sup> M	10 <sup>-4</sup> – 10 <sup>-5</sup> M
<b>Czas pomiaru widma</b>	kilka minut	kilka minut	kilka godzin	kilka godzin	kilka minut/godzin
<b>Często stosowane rozpuszczalniki</b>	CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>3</sub> OH, H <sub>2</sub> O, Hex, CHCl <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub> CN, CDCl <sub>3</sub> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CD <sub>3</sub> OD, D <sub>2</sub> O, DMSO- <i>d</i> 6	D <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH
<b>Możliwość pomiaru widma w fazie stałej</b>	nie	tak	tak	nie	tak
<b>Dostępne techniki pomiarowe</b>	kiuweta	kiuweta, VT–ECD, tabletki, DT, DR, ECD <sub>i</sub>	kiuweta, tabletki, VT–VCD, matrycowe VCD, VCD <sub>i</sub>	kiuweta	kiuweta, film z lotnego rozp., tabletki

Zadanie to wydało mi się niezwykle istotne, jako że przy określaniu konfiguracji absolutnej (AC) zastosowanie metod chiraloptycznych ma kluczowe znaczenie, zwłaszcza gdy inne techniki, w tym krystalografia rentgenowska, zawodzą, nie mają zastosowania lub dają niejednoznaczne wyniki. Z kolei, kompleksowa analiza chiraloptyczna, wykorzystująca oba podejścia, a więc tradycyjne z ich regułami *sektorowymi* i *helikalnymi*, oraz najnowocześniejsze obliczenia oparte na chemii kwantowej (QC) wraz z różnymi modelami solwatacyjnymi umożliwiają wiarygodne określenie stereochemii badanych układów. Niemniej jednak, dogłębna analiza dotychczasowych wyników własnych i literaturowych pokazuje, że wybór odpowiedniej metody chiraloptycznej ściśle zależy od konkretnego przypadku i cech strukturalnych badanego układu oraz wcale nie jest zadaniem trywialnym.



## Cel pracy

W przedstawionym osiągnięciu, na który składa się cykl siedmiu publikacji [H1–H7] o wspólnym tytule „*Holistyczne ujęcie metod i technik chiraloptycznych jako efektywnego narzędzia w analizie stereochemicznej związków bioaktywnych*” wykorzystałem wyniki osiągnięte w badaniach interdyscyplinarnych z pogranicza spektroskopii molekularnej, chemii obliczeniowej, chemii produktów naturalnych i chemii medycznej.

Znalezienie odpowiedniego narzędzia lub narzędzi do skutecznych badań stereochemicznych związków bioaktywnych jest tematem wzbudzającym szerokie i stale rosnące zainteresowanie. Z uwagi na fakt, iż struktura trójwymiarowa (3D) tych cząsteczek ma bezpośredni związek z ich właściwościami biologicznymi, konfiguracja absolutna (AC) musi być określona z najwyższym możliwym stopniem zaufania. Niezwykle dynamiczny rozwój chiraloptycznych metodologii badawczych w ostatnich czterech dekadach powoduje, że najnowsze i najbardziej zaawansowane techniki mogą być stosowane do rozwiązywania zarówno typowych, jak i subtelnych problemów stereochemicznych. Z drugiej zaś strony dotychczas stosowane ‘klasyczne’ metodologie są zastępowane przez inne. W praktyce spektroskopista – *chiralista* – dysponuje coraz to większym arsenałem narzędzi badawczych zarówno eksperymentalnych, jak i teoretycznych.

Pomimo tego wciąż pojawiają się (pozornie) proste pytania: Jaką metodę/technikę wybrać do analizy chiraloptycznej danego związku? A może istnieje zestaw takich metod i technik, który zagwarantuje najwyższą wiarygodność uzyskanych wyników? Czy użycie jednej z dostępnych metod – ORD, ECD, VCD, ROA, CPL – da ten sam wynik, co użycie innej, bo przecież każda z nich jest efektem aktywności optycznej wynikającym z chiralności substancji? Wiele zależy od celu badań – czy są to przykładowo badania konformacyjne, czy może konformacyjne. W każdym jednak przypadku pojawiają się problemy związane z ograniczeniami każdej z metod w powiązaniu z analizowanymi związkami jak choćby ilość próbki, jej rozpuszczalność, multichromoforowość, oddziaływanie z rozpuszczalnikiem. Stąd też pomysł użycia holistycznego podejścia do analizy chiraloptycznej, mający służyć doborowi tej metody i techniki chiraloptycznej, a lepiej tych dwóch najlepiej pasujących w sensie efektywności.

Prace w moim cyklu habilitacyjnym dotyczą kilku zagadnień, w których poprzez użycie strukturalnie różnorodnych związków o właściwościach bioaktywnych, udowodniłem zalety i korzyści płynące z holistycznego zastosowania metod i technik chiraloptycznych do rozwiązywania problemów natury stereochemicznej.<sup>[H1-H4]</sup> Pokazałem, że takie zintegrowane podejście bazujące na zaletach i ograniczeniach poszczególnych metod/technik, znacznie poszerza możliwości efektywnego stosowania spektroskopii chiraloptycznej w chemii medycznej i posiada znaczący potencjał użycia w chemii materiałowej.

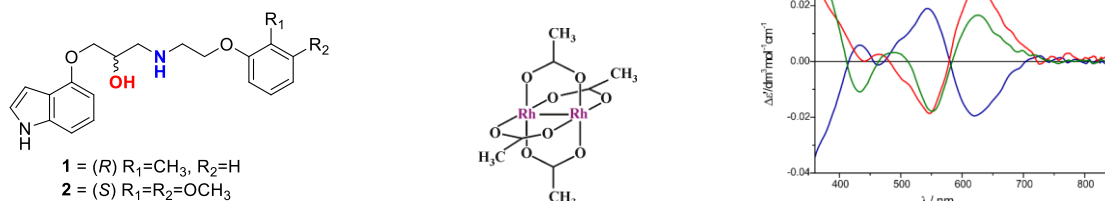
Szczególny nacisk położyłem również na intensyfikację wykorzystania spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) w fazie stałej,<sup>[H5,H6]</sup> dotychczas stosowanej w stosunkowo ograniczonym zakresie. Dlatego też rozszerzenie aplikacyjności ECD w fazie stałej na substancje aktywne biologicznie stanowiło jedno z najbardziej istotnych zadań, jakie podjąłem. Do jego realizacji także zastosowałem holistyczne podejście wykorzystujące techniki transmitancji, transmitancji dyfuzyjnej (DTCD),<sup>[H5]</sup> odbicia dyfuzyjnego (DRCD),<sup>[H3]</sup> jak i mapowanie światłem synchrotronowym o wysokiej rozdzielczości (ECDi).<sup>[H6]</sup>

### Holistyczne ujęcie metod chiroptycznych w analizie wybranych układów (bio)chromoforowych [H1-H3]

W pierwszych trzech pracach cyklu habilitacyjnego [H1-H3] wykazałem skuteczność koncepcji holistycznego podejścia do metod i technik chiroptycznych na przykładzie modelowych bioaktywnych *vic*-aminoalkoholi,<sup>[H1]</sup> *vic*-dioli<sup>[H2]</sup> oraz  $\beta$ -laktamów,<sup>[H3]</sup> których analiza stereochemiczna w innym ujęciu może stanowić wyzwanie. I tak, w przypadku oznaczania konfiguracji absolutnej związków labilnych konformacyjnie, zawierających ugrupowanie *vic*-aminoalkoholu<sup>[H1]</sup> lub *vic*-diolu,<sup>[H2]</sup> udowodniłem, że najbardziej wiarygodne wyniki można uzyskać poprzez zastosowanie połączenia techniki opartej na kompleksach metali bloku *d*, wspartej w pewnych przypadkach obliczeniami teoretycznych widm CD. Zastosowanie zaś samej spektroskopii VCD z obliczeniami teoretycznymi, naturalne przy obecnym rozwoju aparatury pomiarowej i obliczeń teoretycznych, w przypadku tej klasy związków nie zawsze daje na tyle jednoznaczne wyniki, by mogły być podstawą wiarygodnego przypisania konfiguracji absolutnej.

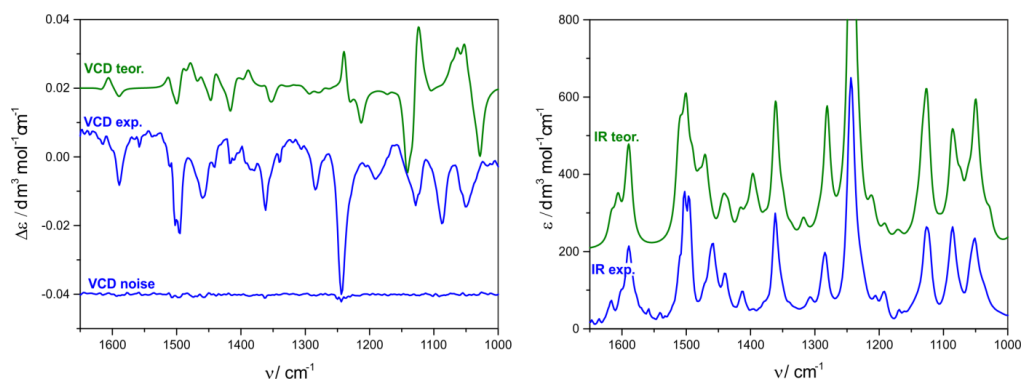
Idea metody z użyciem kompleksów typu  $M_2(O_2CR)_4$  sięga lat 80. XX wieku i polega na zmieszaniu achiralnego „chromoforu pomocniczego” z chiralnym związkiem transparentnym. Dla powstałego *in situ* roztworu chiralnego kompleksu rejestruje się następnie widmo ECD, z którego na podstawie reguł korelujących strukturę ze znakiem odpowiedniego pasma (reguła *sektorów/helikalności*) w widmie, przypisuje się konfigurację absolutną.<sup>[11]</sup> Spośród możliwych kompleksów do takiej analizy komercyjnie dostępny jest tetraoctan dirodru, który sprawdza się najlepiej w badaniach *vic*-aminoalkoholi,<sup>[H1]</sup> oraz tetraoctan dimolibdenu, który znajduje największe zastosowania w badaniach konfiguracyjnych *vic*-dioli.<sup>[H2]</sup> Sposób kompleksowania, mogący przebiegać poprzez koordynację do rdzenia metalu lub wymianę jednej lub więcej achiralnych grup *R* na chiralny ligand, zależy od natury dwurdzeniowego kompleksu metalu, jak i potencjalnego ligandu. W wyniku reakcji kompleksowania achiralny chromofor staje się chiralny, ponieważ został włączony w chiralne otoczenie cząsteczki, a więc właściwości chiroptyczne takiego układu będą czułą funkcją charakteru elektronowego zarówno stanu podstawowego, jak i wzbudzonego. We wszystkich przypadkach, niezależnie od sposobu kompleksowania, znaki pasm ECD powstających w obrębie pasm absorpcji *d-d* rdzenia metalu zależą wyłącznie od chiralności związku pełniącego rolę ligandu/ligandów.<sup>[11]</sup>

Krzywe ECD dla enancjomerów **1** i **2** zarejestrowane z tetraoctanem dirodru w  $CHCl_3$  wykazują cztery pasma w zakresie spektralnym 400-800 nm (**Rysunek 2**). Zgodne z regułą sektorów opracowaną uprzednio dla tej klasy połączeń, znak pasma przy ~620 nm jest powiązany z konfiguracją absolutną ugrupowania *vic*-aminoalkoholu. I tak, na tej podstawie, udało mi się w bardzo krótkim czasie przypisać konfigurację (*R*) dla aminolu **1** i (*S*)– dla *ent*-**1** i **2**.<sup>[12]</sup>



**Rysunek 2.** Struktury aminoli **1** i **2** oraz tetraoctanu dirodru wraz z widmami ECD zarejestrowanymi w  $CHCl_3$ .

W celu weryfikacji dokonanego przypisania postanowiłem użyć spektroskopii VCD. Jako model do obliczeń wybrałem aminol **1**. Analiza konformacyjna wsparta optymalizacją DFT na poziomie B3LYP-D3/aug-cc-pVDZ przy zastosowaniu modelu PCM dla CHCl<sub>3</sub> umożliwiła wytypowanie 5 najbardziej stabilnych konformacji w zakresie 1,7 kcal/mol. W obliczeniach użyłem funkcjonału B3LYP z poprawkami dyspersyjnymi (B3LYP-D3), aby lepiej odzwierciedlić względną energię konformerów w roztworze. Następnie, dla tak wytypowanej puli konformerów, obliczyłem widma VCD i IR przy użyciu tego samego poziomu teorii, które następnie porównałem z danymi eksperymentalnymi w CHCl<sub>3</sub> (**Rysunek 3**).<sup>[12]</sup>



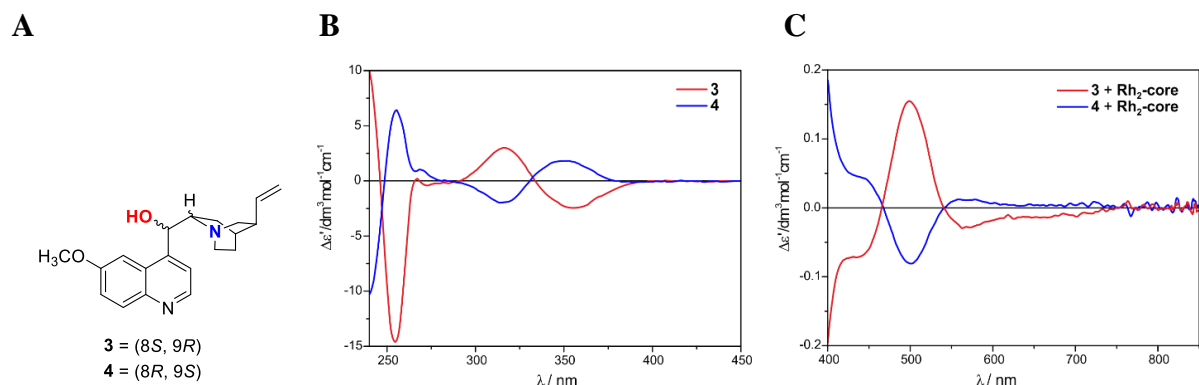
**Rysunek 3.** Porównanie eksperymentalnych i symulowanych widm VCD/IR na poziomie B3LYP-D3/aug-cc-pVDZ/PCM(CHCl<sub>3</sub>) dla aminolu **1**.

Pomimo doskonałej zgody pomiędzy eksperymentalnym widmem IR a obliczonym, nie udało się przypisać konfiguracji absolutnej, gdyż zbyt wielu fragmentów eksperymentalnego widma VCD nie dało się odtworzyć za pomocą obliczeń DFT. Prawdopodobną przyczyną tego jest bardzo duża swoboda konformacyjna **1**. To jednoznacznie pokazuje wyraźne ograniczenia metody VCD, w której przypisane konfiguracji absolutnej bazuje na obliczeniach DFT. Należy w tym miejscu dodać, że aminole **1**, *ent*-**1** i **2** nie wykazują żadnych pasm w widmach ECD bez dodatku „chromoforu pomocniczego”. Wynika to zarówno z labilności konformacyjnej tych cząsteczek, jak i znacznej odległości centrum stereogenicznego od systemów chromoforowych.<sup>[12]</sup>

Podsumowując, w tym przypadku ‘standardowe’ zastosowanie spektroskopii ECD (brak efektów), jak i VCD (brak możliwości skorelowania struktury z obliczeniami na poziomie B3LYP-D3/aug-cc-pVDZ) nie daje wiarygodnego przypisania konfiguracji absolutnej dla **1**, *ent*-**1** i **2**. Wykorzystanie zaś tetraoctanu dirodru w analizie chiralnoptycznej okazało się w tych przypadkach kluczowe i umożliwiło *de facto* wykonanie miarodajnego przypisania stereochemicznego.

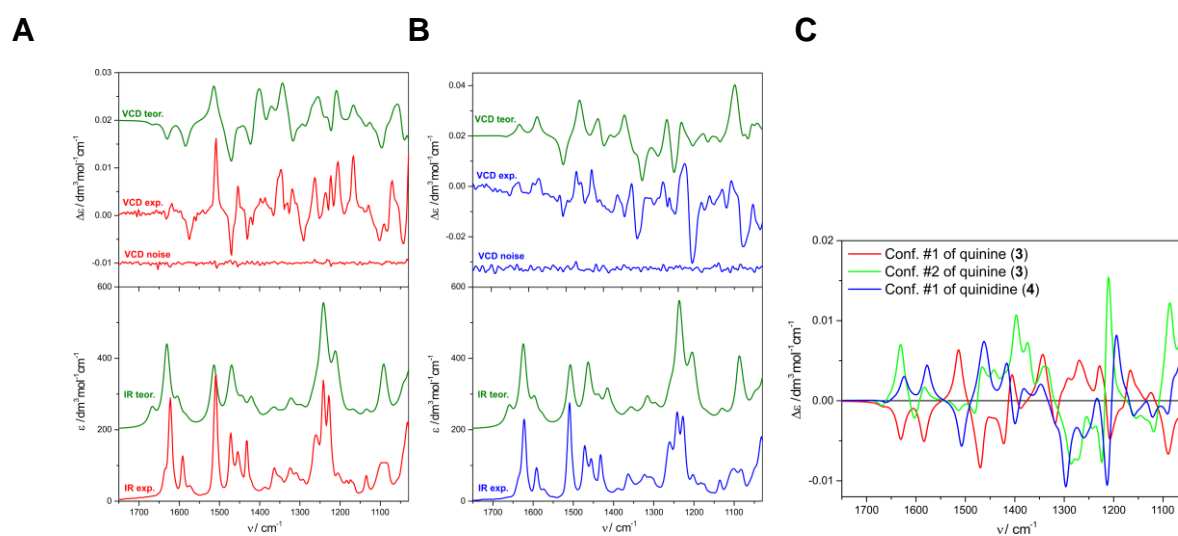
Tu pojawia się kwestia uniwersalności tej metody i jej ewentualnych ograniczeń w kontekście badań konformacyjnych. Aby to sprawdzić, postanowiłem poddać analizie chiralnoptycznej chininę (**3**) oraz chinidynę (**4**), które reprezentują alkaloidy kory drzewa chinowego (**Rysunek 4 A-B**). Z punktu widzenia zastosowania metody dirodowej sytuacja jest w tych przypadkach bardziej skomplikowana co najmniej z dwóch powodów. Po pierwsze, obecność trzeciorzędowego atomu azotu może utrudniać tworzenie chiralnego kompleksu *in situ* ze względu na zawadę przestrzenną. Po drugie, określenie właściwej konformacji w powstałym kompleksie jest utrudnione z uwagi na konfigurację *erythro*- atomów C8 i C9, a więc obecności w równowadze konformacyjnej dużej liczby rotametrów o podobnej energii. Jednakże w tym przypadku udało się skutecznie zastosować tę metodę (**Rysunek 4C**). Dla obu związków otrzymałem widma ECD o wyraźnie wykształconych pasmach, których krzywe są

lustrzanymi odbiciami, co pokazuje enancjomeryczny charakter konfiguracji absolutnej na węglach C8 i C9 w tych diastereomerycznych związkach.<sup>[12]</sup>



**Rysunek 4.** Wzór (A) i widma ECD chininy (3) i chinidyny (4) (B) oraz widma tych związków zarejestrowane z tetraoctanem dirodru po 24 godz. (C).

W celu potwierdzenia prawidłowej aplikacji reguły sektorów dla **3** i **4**, wykonałem analizę konformacyjną, która wykazała dominujący charakter tzw. ‘otwartej’ konformacji,<sup>[13]</sup> co też było podstawą przypisania konfiguracji absolutnej przy pomocy tej reguły. Aby jednak uwiarygodnić wnioski dotyczące poprawności przypisania dla znalezionych uprzednio konformerów, wykonałem również obliczenia DFT widm VCD, a wyniki porównałem z danymi eksperymentalnymi (**Rysunek 5 A-B**). Wysoka zgodność świadczy o poprawności przypisania konfiguracji absolutnej badanych związków i pokazuje bardzo wysoką skuteczność metody dirodowej wspartej obliczeniami DFT. Minusem takiego podejścia jest dłuższy czas analizy (pomiar i symulacja widm VCD oraz ich analiza), co zwiększa niewątpliwie koszty prowadzenia badań, ale, jak pokazuje ten przykład, jest to rekompensowane zwiększeniem wiarygodności uzyskanego przypisania. Z drugiej strony, po raz kolejny wyniki obliczeń DFT pokazały, jak ważną rolę odgrywa analiza konformacyjna i wyznaczenie względnych wartości energii.

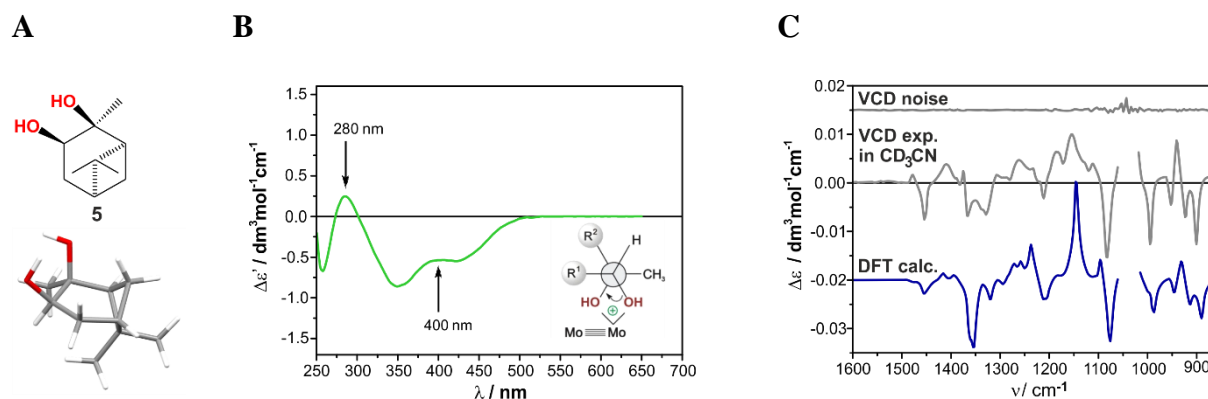


**Rysunek 5.** (A) Porównanie eksperymentalnych i teoretycznych widm chininy (3) i (B) chinidyny (4), (C) widma VCD Konf. #1 i Konf. #2 chininy (3), oraz Konf. #1 chinidyny (4).

Na **Rysunku 5C** pokazałem widma VCD dominujących Konf. #2 i #3 chininy (**3**). Analizując szczegółowo wyniki obliczeń można zauważyć, że w widmach VCD Konf. #1 i #2 wiele pasm ma przeciwne znaki. Tak więc widmo Konf. #2 związku **3** jest bardziej podobne do symulowanego widma Konf. #1 związku **4**, chociaż mają odwrotną konfigurację absolutną. Fakt ten podkreśla wagę precyzyjnego oszacowania względnej energii pomiędzy konformacjami, gdyż każde niedoszacowanie/przeszacowanie będzie miało bezpośrednią konsekwencję w złym przypisaniu konfiguracji absolutnej. Jest to szczególnie widoczne w cząsteczkach związków organicznych, w których występują grupy takie jak aminowa czy hydroksylowa, a więc kiedy wpływ efektów rozpuszczalnikowych na populację najbardziej stabilnych konformacji jest istotny. Pewnym obejściem tych problemów jest przeprowadzenie obliczeń przy użyciu kilku funkcjonatów i baz funkcyjnych. Minusem takiego podejścia z kolei jest wielokrotnie dłuższy czas i wyższy koszt prowadzenia obliczeń. Dlatego optymalnym rozwiązaniem do analizy tego typu układów jest użycie metody dirodowej wspartej obliczeniami DFT za pomocą wysokich baz funkcyjnych.<sup>[12]</sup>

Zastosowanie proponowanej, holistycznej koncepcji sprawdziło się również w przypadku *vic*-dioli, do analizy których jest powszechnie stosowana metoda dimolibdenowa.

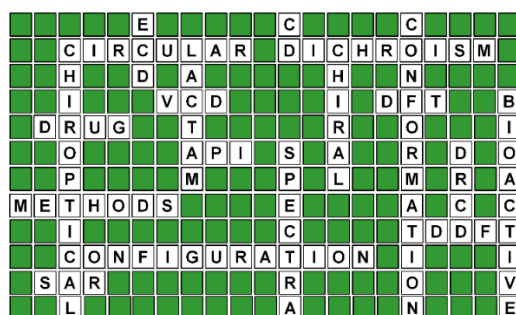
Jednak określenie konfiguracji absolutnej (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinan-2,3-diolu (**5**) (**Rysunek 6A**) nie było możliwe przy pomocy tej metody, gdyż, zgodnie z regułą *helikalności*, pasmo diagnostyczne korelujące znak ECD z kątem torsyjnym ugrupowania *vic*-diolu znajduje się przy ~310 nm (**Rysunek 6B**). W tym przypadku zaś pasmo to nie występuje w tym zakresie. Pojawia się więc pytanie, które pasmo wybrać do korelacji: to występujące przy 280 nm czy też przy 340 nm? Zastosowanie spektroskopii VCD zapewniło niezależne przypisanie konfiguracji absolutnej i wybór odpowiedniego pasma ECD do korelacji zgodnie z metodą dimolibdenową (**Rysunek 6C**). Ze względu na sztywność cząsteczki pinandioli, czasochłonna zazwyczaj analiza konformacyjna, w tym przypadku nie stanowiła problemu. Obecność czteroczłonowego pierścienia w szkielecie pinandioli determinującego sztywność całej cząsteczki, jest jednym z możliwych wyjaśnień obserwowanego przesunięcia pasma diagnostycznego do 280 nm.<sup>[14]</sup>



**Rysunek 6.** (A) Struktura (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinan-2,3-diolu (**5**), (B) widma ECD utworzonych *in situ* chiralnych kompleksów z tetraoctanem dimolibdenu; wstawka na widmie przedstawia przewidywany dodatni znak kąta torsyjnego O–C–O jednostki *vic*-diolu. (C) Porównanie eksperymentalnych i symulowanych widm VCD na poziomie B3LYP/aug-cc-pVDZ.

Zastosowanie takiego integralnego podejścia do analizy chiralnoptycznej umożliwiło poszerzenie zakresu skuteczności metody dimolibdenowej na przypadki wątpliwe oraz pokazało, że jej wsparcie obliczeniami kwantowo-mechanicznymi zwiększa wiarygodność przypisania, a czasem wręcz je umożliwia.

W przypadku zaś  $\beta$ -laktamów<sup>[H3]</sup> wybór użytej metody/techniki jest silnie zdeterminowany zarówno labilnością konformacyjną cząsteczki, jak i jej złożonością strukturalną. Na **Rysunku 7** przedstawiłem abstrakt graficzny pracy [H3].

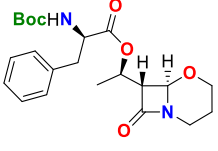
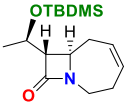
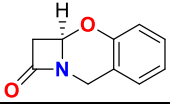
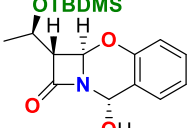
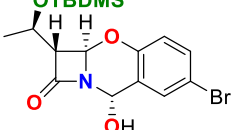
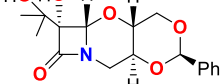


**Rysunek 7.** Abstrakt graficzny pracy [H3].

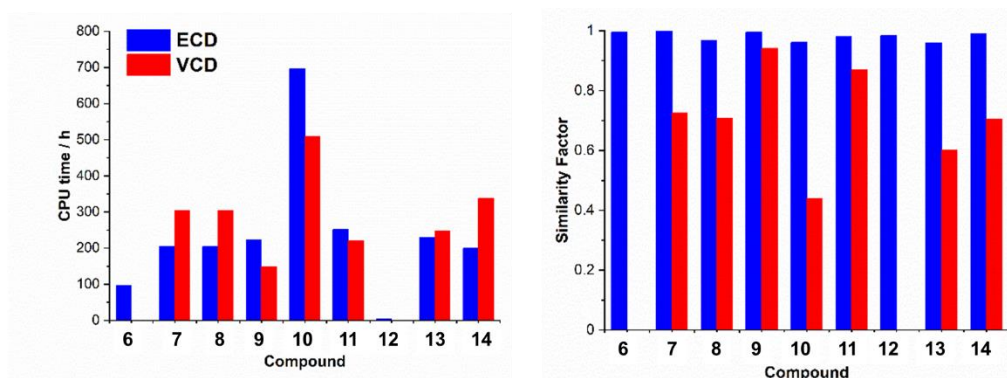
Ta grupa związków modelowych, oprócz aktywności biologicznej, stanowi cenny arsenał ugrupowań ilustrujący skuteczność działania podejścia holistycznego do metod chiraloptrycznych w badaniach stereochemicznych. Ze względu na dużą labilność konformacyjną tej klasy cząsteczek, jak i często ich wysokie sfunkcjonalizowanie, określenie konfiguracji absolutnej, czy też puli najbardziej prawdopodobnych konformacji, nie są zadaniami trywialnymi, sprawiając, że cała analiza chiraloptryczna stanowi wciąż duże wyzwanie. Z uwagi na mnogość omawianych przypadków i problemów stereochemicznych wiążących się z nimi,<sup>[H3]</sup> w niniejszym autoreferacie przedstawię jedynie skrótowo motywację stojącą za wyborem określonych metod chiraloptrycznych w analizie modelowych  $\beta$ -laktamów (**Tabela 2**).<sup>[15]</sup>

**Tabela 2.** Zestawienie danych z pracy [H3] istotnych z punktu widzenia wyboru danej metody chiraloptrycznej.

Nr zw.	Wzór	Użyte metody	Komentarz
6		ECD	analiza widm ECD dla dwóch distereoizomerów wsparta obliczeniami teoretycznymi umożliwiła jednoznaczne przypisanie struktury
7		ECD, VCD	– analiza widm ECD wsparta obliczeniami teoretycznymi nie dała żadnych wiążących rezultatów; widma tych diastereoizomerów są praktycznie identyczne;
8			– jednoznaczne przypisanie struktury było możliwe poprzez zastosowanie spektroskopii VCD
9		ECD, VCD	każda z wybranych metod daje jednoznaczny wynik

10		ECD, VCD	– analiza widm ECD wsparta obliczeniami teoretycznymi umożliwiła przypisanie konfiguracji absolutnej – analiza VCD nie dała wiążących rezultatów z uwagi na dużą labilność konformacyjną cząsteczki
11		ECD, VCD	– analiza widm ECD wsparta obliczeniami teoretycznymi umożliwiła przypisanie konfiguracji absolutnej – analiza VCD nie dała wiążących rezultatów z uwagi na dużą labilność konformacyjną cząsteczki
12		ECD	analiza widm ECD dla dwóch distereoizomerów wsparta obliczeniami teoretycznymi umożliwiła jednoznaczne przypisanie struktury
13		ECD, VCD	– analiza widm ECD wsparta obliczeniami teoretycznymi umożliwiła jednoznaczne przypisanie struktury – analiza VCD nie dała wiążących rezultatów
14		ECD, VCD	– analiza widm ECD wsparta obliczeniami teoretycznymi umożliwiła jednoznaczne przypisanie struktury – analiza VCD nie dała wiążących rezultatów
15		ECD	– konfigurację <i>vic</i> -diolu określono metodą dimolibdenową

Istotną rolę w wyborze danej metody chiraloptycznej powinien odgrywać również balans między czasem obliczeniowym potrzebnym do uzyskania przypisania, a dokładnością uzyskanego wyniku. Warto nadmienić, że w pracy do analizy widm VCD stosowałem jeden poziom teorii, który wielokrotnie udowodnił swoją skuteczność na innych układach. Celem bowiem nie było przetestowanie wielu poziomów teorii, tylko sprawdzenie, która metoda daje lepszy balans czas obliczeniowy/jakość oznaczenia. Na **Rysunku 8** przedstawiłem czas obliczeniowy potrzebny do symulacji widm ECD i VCD omawianych  $\beta$ -laktamów, jak i współczynniki podobieństwa widm teoretycznych do eksperymentalnych.



**Rysunek 8.** Porównanie czasów CPU dla symulowanych widm ECD i VCD (po lewej) badanych w pracy [H3]  $\beta$ -laktamów wraz z ich współczynnikami podobieństwa (po prawej). Uwaga: dla **6** i **12** nie były mierzone/liczone widma VCD.

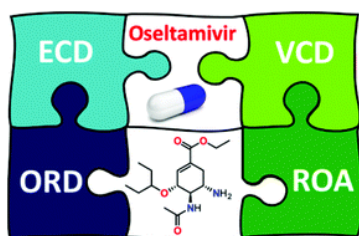
Z analizy wynika, że w przypadku użycia VCD generalnie obserwowane są dłuższe czasy obliczeniowe, co nie jest współmierne z wyższymi współczynnikami podobieństwa widm teoretycznych do eksperymentalnych. W przypadku analizowanych  $\beta$ -laktamów wyższe wartości tych współczynników uzyskano dla widm ECD, przy zastosowaniu tego samego co dla VCD poziomu teorii. Wykres ten pokazuje również, że zwiększenie skomplikowania strukturalnego, przykładowo w związku **10**, powoduje drastyczny spadek współczynnika podobieństwa widm, uniemożliwiając wykonanie analizy stereochemicznej. Wyniki te ilościowo pokazują, jak istotny jest właściwy dobór metod chiraloptycznych.<sup>[15]</sup>

W pracy [H3] wykazałem, że spektroskopia ECD jest metodą pierwszego wyboru do oznaczania konfiguracji absolutnej różnych  $\beta$ -laktamów, a spektroskopia VCD stanowi metodę komplementarną w większości przypadków. Pomimo stosunkowo dużej sztywności szkieletu, znaczna liczba rotamerów w grupie zabezpieczającej (TBDMS) komplikuje na tyle widmo VCD, że uzyskanie dobrego przypisania jest bardzo trudne, jeśli nie niemożliwe. W przeciwieństwie do tego efekt ten jest znikomy w widmie ECD ze względu na znaczną odległość tej grupy od części chromoforowej. Holistyczne spojrzenie na omawiany problem pozwoliło na znaczne skrócenie czasu analizy chiraloptycznej i wybór metody ECD jako dominującej do ich analizy.

#### Holistyczne ujęcie metod i technik chiraloptycznych w analizie nowoczesnych API [H4]

Nowoczesne aktywne substancje farmaceutyczne (API), jak i ich prekursorzy, posiadają w głównej mierze strukturę hybrydową, która oprócz motywów strukturalnych odpowiedzialnych za określone właściwości, jak choćby aktywność antibakteryjna lub antyoksydacyjna, posiadają motywy strukturalne odpowiedzialne za ich „techniczne” właściwości, czyli grupy zwiększające rozpuszczalność lub ugrupowania mogące „pomóc” cząsteczce pokonanie odpowiednich barier molekularnych w organizmie (krew-mózg). W przypadku syntetycznych półproduktów często zaś stosuje się grupy zabezpieczające, aby móc realizować dalsze etapy syntezy chemicznej. Z punktu widzenia badań stereochemicznych wszystkie te z pozoru proste czynniki sprawiają, że analiza stereochemiczna API jest na ogół bardzo trudna i pracochłonna. Na poziomie molekularnym głównym powodem stojącym za tym jest wysoka swoboda konformacyjna, a więc potencjalne problemy związane z określeniem najbardziej prawdopodobnych konformerów przy zastosowaniu metod obliczeniowych.

Przykładem takiego API jest niewątpliwie (3*R*,4*R*,5*S*)-(–)-Oseltamiwir (**16**) przedstawiony na **Rysunku 9**, lek przeciwwirusowy będący selektywnym inhibitorem



**Rysunek 9.** Abstrakt graficzny [H4] ze strukturą (3*R*,4*R*,5*S*)-(–)-Oseltamiwiru (**16**).

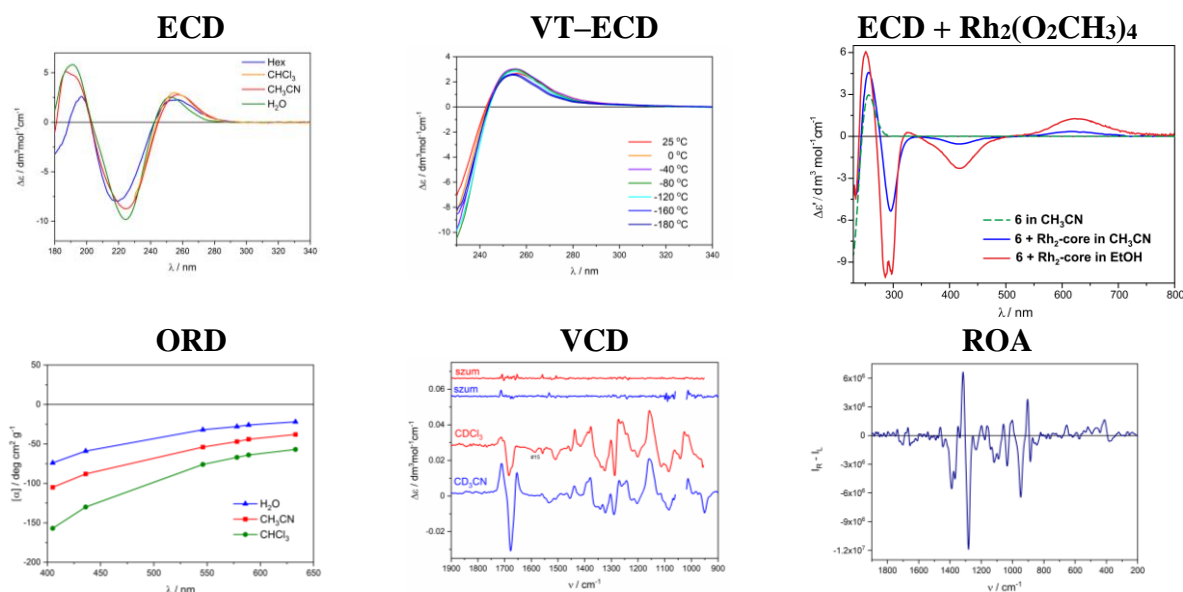
neuraminidazy, czyli enzymu wirusa grypy. Badania stereochemiczne z jego udziałem stanowią temat pracy [H4]. Z punktu widzenia analizy konformacyjnej cząsteczka (3*R*,4*R*,5*S*)-(–)-Oseltamiwiru (**16**) jest złożona, gdyż posiada trzy łańcuchy boczne wykazujące dużą labilność konformacyjną. Pojawia się więc pytanie, który zestaw metod chiraloptycznych należy wybrać w celu znalezienia puli najbardziej stabilnych konformacji? Odpowiedź na to pytanie nie jest trywialna. Badania ECD w rozpuszczalnikach o różnej polarności nie wykazały znaczących różnic w widmach, podobnie jak pomiary w zmiennych temperaturach, co ewidentnie wskazuje na stabilność konformacyjną pierścienia cykloheksenonu. Z drugiej jednak strony, ta obserwacja



może też wynikać z niskiej rozdzielczości widm ECD dla Oseltamiwiru **16**, gdyż w tych widmach występują stosunkowo szerokie efekty Cottona.

Warty podkreślenia jest również fakt, iż związek ten posiada ugrupowanie 1,3-aminoalkoholu, a więc jest zdolny do kompleksowania tetraoctanu dirodru.<sup>[11]</sup> Widma ECD dla tak powstałego kompleksu *in situ* w CH<sub>3</sub>CN i EtOH posiadają kilka dobrze wykształconych pasm. Dodatkowo pasmo przy ~620 nm koreluje się zgodnie z *regulą sektorów* z pozycją grupy –OR w przestrzeni, która będzie w prawym tylnym sektorze, jak to opisano uprzednio dla 1,2-aminoalkoholi (**Rysunek 10**). Stąd też konfiguracja absolutna na atomie węgla przy grupie aminowej może być bezpośrednio wydedukowana z widma ECD jako (*S*). Warto zauważyć w tym kontekście, że metoda dirodowa, pozwoliła w tym przypadku na szybkie przypisanie konfiguracji absolutnej w tak złożonym związku. Z kolei zastosowanie spektroskopii VCD w połączeniu z obliczeniami kwantowo–mechanicznymi, pomimo że generalnie bardzo skuteczne do określania konfiguracji absolutnej, to w tym przypadku jest niezwykle czasochłonne.<sup>[12]</sup> Z uwagi na labilność konformacyjną cząsteczki na poziomie mechaniki molekularnej znaleziono 1150 konformerów w zakresie 10 kcal/mol. Po optymalizacji DFT ich ilość wyniosła ~20 (w zależności od użytego modelu rozpuszczalnika) w zakresie 3 kcal/mol. Pomimo uzyskania wysokiej zgodności widma teoretycznego z eksperymentalnym, zastosowanie całej metodyki było bardzo czasochłonne, gdyż uzyskanie wyniku zajęło mi kilka tygodni. Użycie zaś metody dirodowej dało ten sam jednoznaczny wynik przypisania po około 1 godzinie.

Kolejnym krokiem w analizie strukturalnej Oseltamiwiru **16** było użycie spektroskopii ORD (**Rysunek 10**). Pomiary wykazały znaczne zmiany intensywności mierzonych krzywych, przy jednoczesnym zachowaniu ich kształtu. Ponadto, analiza pokazała znaczne różnice pomiędzy krzywymi zarejestrowanymi w chloroformie oraz acetonitrylu i wodzie. Różnic tych nie udało się zaobserwować w ECD z uwagi na *cut-off* chloroformu (~245 nm).



**Rysunek 10.** Eksperymentalne widma chiralnoptyczne wykonane podczas badań konformacyjnych (3*R*,4*R*,5*S*)-(–)-Oseltamiwiru (**16**).

Z kolei w spektroskopii VCD, która z uwagi na dużą rozdzielczość widm, umożliwia bardziej rygorystyczne zdefiniowanie struktury molekularnej cząsteczki, widma zarejestrowane w dwóch rozpuszczalnikach, CD<sub>3</sub>CN i CDCl<sub>3</sub>, pokazały różnice w intensywności pasm VCD w zakresie 1900-1600 cm<sup>-1</sup> oraz 1300-1200 cm<sup>-1</sup>, jednoznacznie

wskazując na różnorodność konformacyjną cząsteczki Oseltamiwiru **16** w tych rozpuszczalnikach (**Rysunek 10**). Obliczenia teoretyczne widm VCD odtworzyły z dużą zgodnością dane eksperymentalne, jednakże pokazały, że w tym przypadku nie ma jednej zdecydowanie dominującej konformacji w roztworze chloroformu i acetonitrylu.<sup>[16]</sup>

Spektroskopia VCD nie daje praktycznie możliwości wykonania badań konformacyjnych w wodzie, stąd też, użycie jej komplementarnej ‘wersji’, czyli spektroskopii ramanowskiej aktywności optycznej (ROA), umożliwiło obejście tego problemu. Warty podkreślenia jest fakt, iż spektroskopia ROA jest powszechnie uznawana jako doskonałe narzędzie do badań biomolekuł w ich naturalnym/wodnym środowisku, przy jednoczesnym zachowaniu dużej rozdzielczości mierzonych widm (**Rysunek 10**). Obliczenia DFT widma ROA były w dobrej zgodności z danymi z pomiaru, co wskazuje, że znaleziona pula konformerów poprawnie odzwierciedla sytuację konformacyjną w wodzie. Pewne rozbieżności występujące w teoretycznym widmie ROA w zakresie 1800–1600 cm<sup>-1</sup> wskazują na obecność wiązań wodorowych pomiędzy Oseltamiwirem **16** a cząsteczkami wody, co nie było w ogóle widoczne w widmach ECD i ORD.<sup>[16]</sup>

Na **Rysunku 11** pokazałem porównanie najniższej energetycznej konformacji (Konf. #5) w wodzie ze strukturą rentgenograficzną (X-ray), opublikowaną przez Naumov’a,<sup>[17]</sup> która zawiera w komórce elementarnej dwie niezależne różniące się geometrią cząsteczki (Mol. A i Mol. B). Warty podkreślenia jest również fakt, że spośród wszystkich 24 struktur znalezionych podczas analizy konformacyjnej tylko ten konformer (najniższej energetyczny w acetonitrylu i wodzie zgodnie z wykonanymi obliczeniami), posiada strukturę najbardziej zbliżoną do struktury uzyskanej z danych rentgenowskich.<sup>[16]</sup>



**Rysunek 11.** Porównanie struktury rentgenowskiej fosforanu Oseltamiwiru **16** (kolor zielony, dwie niezależne cząsteczki w sieci krystalicznej) ze strukturą Konf. #5 o najniższej energii (–)–Oseltamiwiru w wodzie obliczonego na poziomie B3LYP/aug-ccpVDZ(H<sub>2</sub>O) (kolor niebieski). Atomy wodoru oraz grupy fosforanowe zostały pominięte.

Jak pokazuje praca [H4], złożona budowa związku jest nie tylko wyzwaniem dla oszacowania najbardziej dominujących konformacji w roztworze, ale, z drugiej strony, wskazuje, że wykonanie holistycznej analizy chiralnoptycznej pozwala obejść większość problemów wynikających z użycia jednej metody i umożliwia znalezienie odpowiedniego zestawu w pełni skutecznego do rozwiązania postawionego problemu stereochemicznego. Dodatkowo, takie ujęcie może być również bardzo skuteczne w przypadku, gdy badany związek nie tworzy kryształów spełniających wymogów rentgenowskiej analizy strukturalnej.

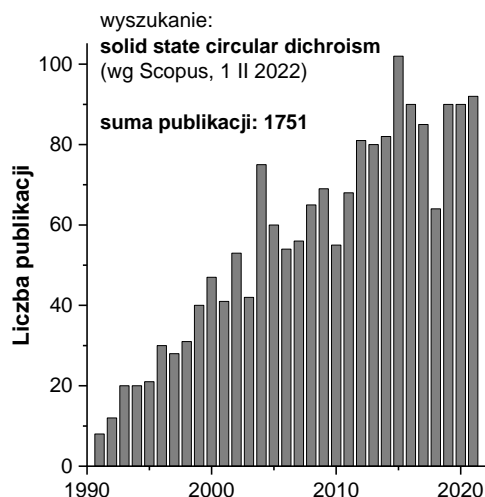
#### Holistyczne ujęcie technik pomiarowych w spektroskopii ECD w fazie stałej [H5, H6]

Wraz z postępem aparaturowym badania strukturalne przy użyciu spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) mogą być prowadzone nie tylko w roztworze, ale

także w fazie stałej. Stwarza to znacznie szersze możliwości porównywania struktur, a w szczególności zależności konformacyjnych w obu stanach skupienia.<sup>[18]</sup> Zainteresowanie spektroskopią ECD w fazie stałej w ostatnich trzech dekadach wzrastało bardzo dynamicznie, co pokazałem na **Rysunku 12**.

Zastosowanie pomiarów CD w stanie stałym w niektórych przypadkach daje przewagę nad pomiarami w roztworach, ponieważ stwarza możliwości analizy stereochemicznej:

- próbek nierozpuszczalnych lub słabo rozpuszczalnych w typowych rozpuszczalnikach;
- poprzez uproszczenie analizy cząsteczek dynamicznych konformacyjnie w roztworze;
- przez porównanie układów molekularnych występujących w dwóch różnych stanach skupienia (stan stały vs. roztwór);
- wskutek przezwyciężenia problemów obliczeniowych z etapu analizy konformacyjnej, gdy substancja oddziałuje silnie z rozpuszczalnikiem;
- jak też badania związków wykazujących chiralność tylko w stanie stałym, czyli achiralnych krystalizujących w chiralnej grupie przestrzennej.

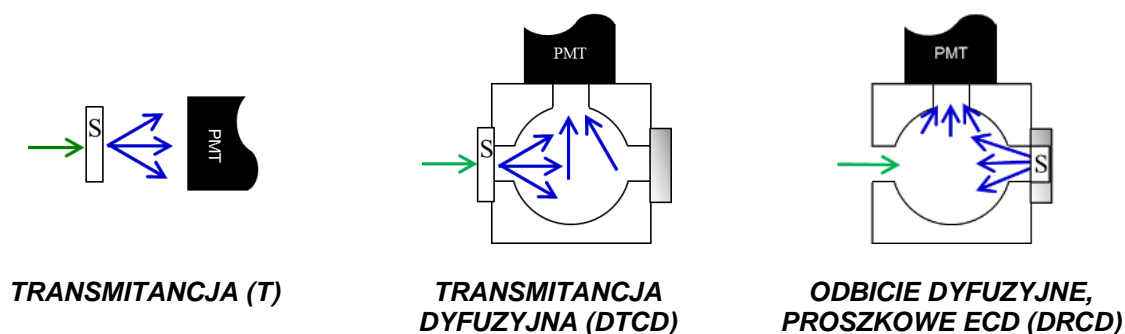


**Rysunek 12.** Użycie spektroskopii CD w fazie stałej w ostatnich 30 latach.

Technika pomiaru widm CD w fazie stałej jest jedną z najtrudniejszych i najambitniejszych technik pomiarowych. Wiąże się to z koniecznością eliminowania wpływów niekorzystnych efektów towarzyszącym pomiarom CD.<sup>[19]</sup> Z drugiej jednak strony, gęste

upakowanie cząsteczek w sieci krystalicznej, których wzajemne oddziaływania są o wiele silniejsze od tych występujących w roztworach, może powodować dodatkowy wpływ na przebieg krzywej CD.<sup>[18]</sup>

Techniki pomiaru widm ECD w fazie stałej najogólniej można podzielić na dwie grupy: techniki ‘klasyczne’ oparte na transmitancji światła spolaryzowanego kołowego i techniki wykorzystujące odbicie od powierzchni próbki (**Rysunek 13, Tabela 3**). Najczęściej stosowaną metodą pomiaru widm w fazie stałej jest pastylka z soli halogenku litowca (KCl lub KBr). Technika z użyciem takiej pastylki może być stosowana dla pomiaru widm zarówno ‘klasyczną’ metodą transmitancji, jak i metodą transmitancji dyfuzyjnej (DTCD).<sup>[18]</sup>



**Rysunek 13.** Porównanie techniki transmitancji, transmitancji dyfuzyjnej (DTCD) i odbicia dyfuzyjnego (DRCD) w pomiarach ECD; literą S zaznaczono położenie próbki w stosunku do detektora (PMT).

**Tabela 3.** Zestawienie możliwości pomiarowych widm ECD w fazie stałej przy użyciu komercyjnie dostępnych przystawek do spektropolarymetru ECD.

Metoda pomiaru widma ECD	Typowy zakres pomiarowy	Technika pomiaru	Rodzaj pomiaru
Transmitancja	180 <sup>*)</sup> – 900 nm		– pastylka z soli halogenku litowca – zawiesina w nujolu – film na płytce IR – mapowanie CD <sub>i</sub>
Kula całkująca	200 – 900 nm	transmitancja dyfuzyjna (DTCD)	– pastylka z soli halogenku litowca – zawiesina w nujolu – film na płytce IR – pasta
		odbicie dyfuzyjne (DRCD)	– proszek z solą halogenku litowca lub teflonem

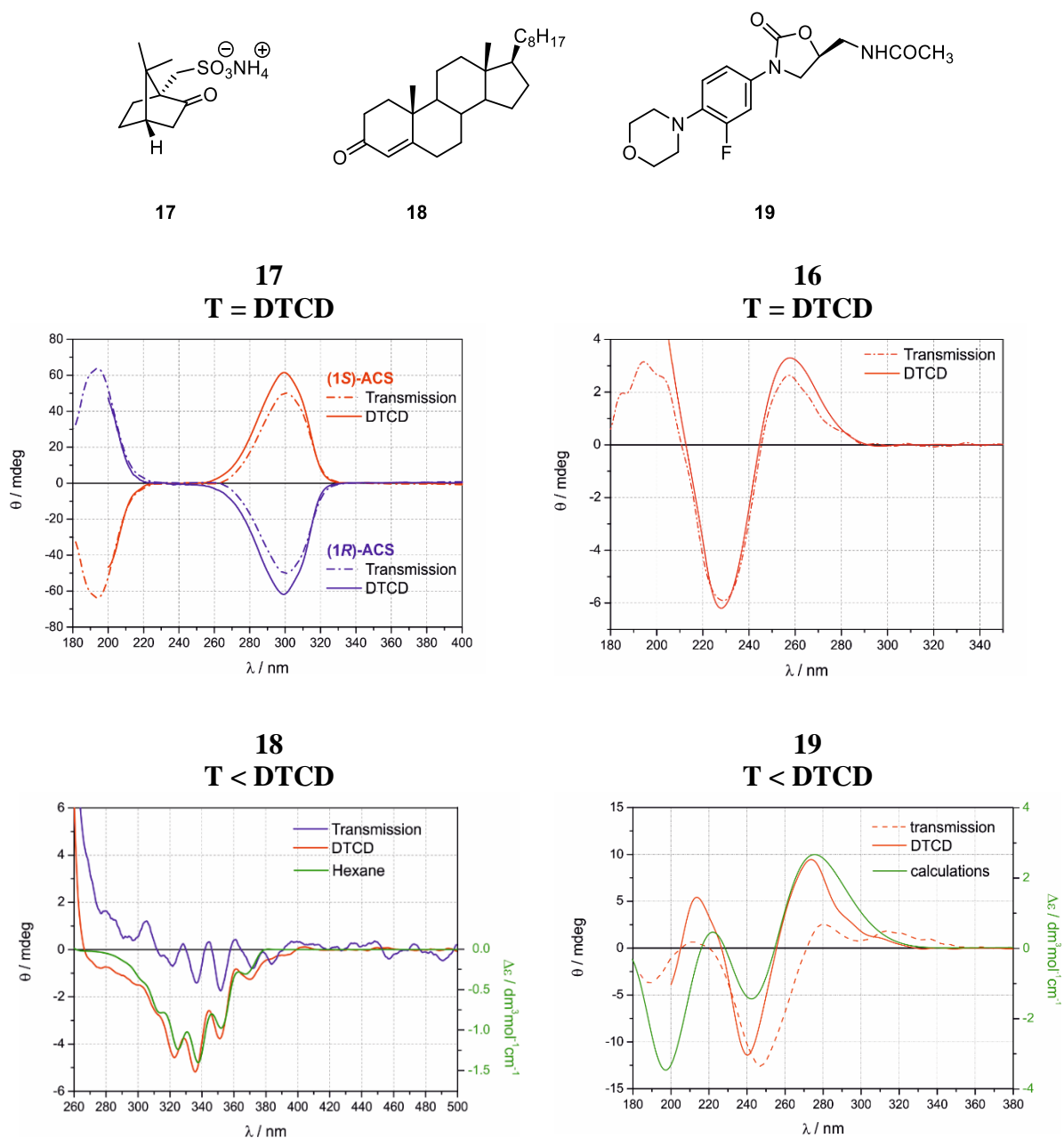
<sup>\*)</sup> cut-off dla tabletki o grubości 0,025 cm wykonanej z KCl, KBr i CsI wynosi odpowiednio 180, 205 i 240 nm.

W pracy [H5], bazując na związkach o różnych systemach chromoforowych, jak i ogromnym znaczeniu w farmacji, postanowiłem porównać dwie techniki rejestracji widma CD w fazie stałej, a więc ‘klasyczną’ transmitancję z transmitancją dyfuzyjną (DTCD), i zobaczyć, która z nich jest wydatniejsza w badaniach strukturalnych.

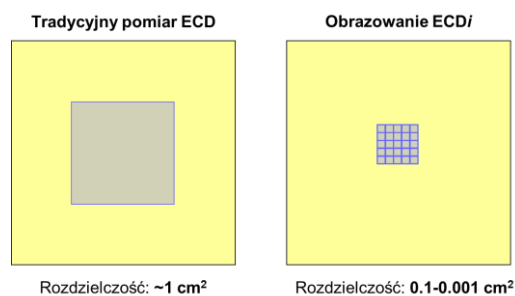
Ostateczny wniosek jest taki, że w przypadku metody DTCD można uzyskać lepszej jakości widma ECD związków posiadających kilka pasm w mierzonym zakresie pomiarowym, jak i związków posiadających strukturę subtelną pasm elektronowych. Widać to dobitnie w przypadku III formy polimorficznej (*S*)-linezolidu: widmo ECD zarejestrowane przy użyciu techniki DTCD pokazało ten sam kształt, co symulowana krzywa ECD metodą TDDFT. Wynik ten jednoznacznie wskazuje, że szerokie pasmo w zakresie 300–350 nm metodą transmitancji jest artefaktem pomiarowym wynikającym z użycia tej techniki. W przypadku zaś związków z dwoma dobrze wydzielonymi pasmami, widmo DTCD jest zbieżne z pomiarem transmitancji. Wyniki porównania zestawilem na **Rysunku 14**.<sup>[18]</sup>

Zdecydowany postęp w zakresie jakości pomiarów widm ECD w fazie stałej udało się osiągnąć poprzez skonstruowanie i zoptymalizowanie nowego urządzenia ‘NanoCD’ stanowiącego faktycznie przystawkę do standardowego spektropolarymetru CD. Dzięki temu może być ono szerzej stosowane w laboratoriach dysponujących komercyjnym sprzętem. Urządzenie ‘NanoCD’, dzięki około 10 razy wyższej rozdzielczości (~0.1 cm<sup>2</sup>) w porównaniu z tradycyjnym pomiarem ECD, umożliwia rozpoznanie różnych domen na powierzchniach stałych chiralnych próbek. Ta obserwacja, jak i pogłębione badania tego zjawiska na synchrotronie *Diamond Light Source* w Wielkiej Brytanii umożliwiły ocenę wpływu efektów anizotropowych na widmo izotropowe.

Generalnie, widma ECD mierzone za pomocą komercyjnych instrumentów są widmami izotropowymi o rozdzielczości przestrzennej wiązki ~1 cm<sup>2</sup>.<sup>[20-21]</sup> Nie mogą więc dobrze opisywać lokalnej heterogeniczności próbek stałych, w tym tabletek w matrycy z KCl. Zastosowanie wyższej rozdzielczości przestrzennej (0.1–0.001 cm<sup>2</sup>) drastycznie zmienia sytuację. Na **Rysunku 15** pokazałem schematyczne porównanie tradycyjnego pomiaru widma ECD z pomiarem widm ECD przy użyciu wysokiej rozdzielczości wiązki światła spolaryzowanego kołowo.

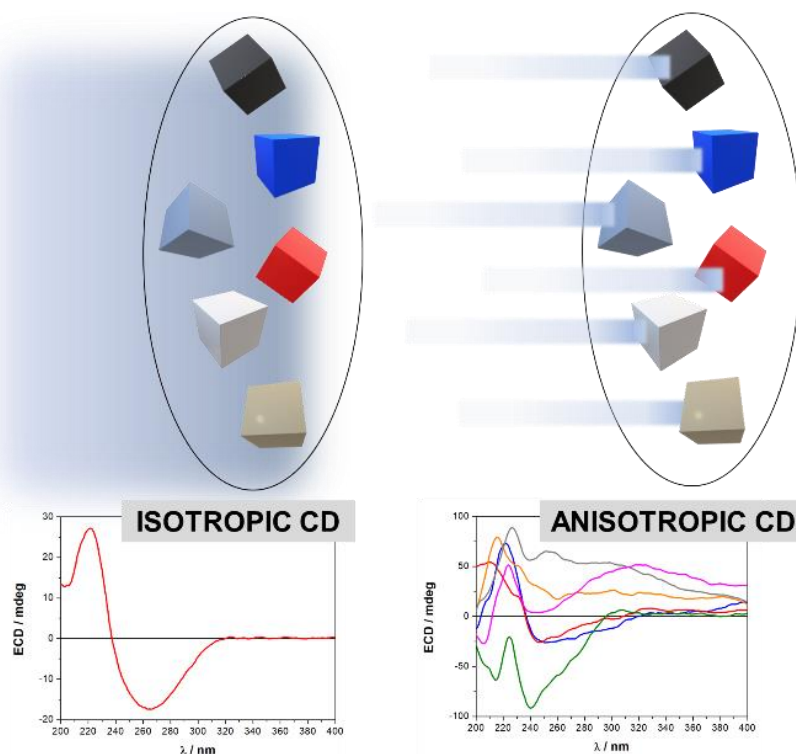


**Rysunek 14.** Wyniki porównania widm zarejestrowanych metodą transmitancji i transmitancji dyfuzyjnej (DTCD) dla czterech badanych modelowych związków.



**Rysunek 15.** Schematyczne porównanie pomiarów ECD wykonywanych przy różnych rozdzielczościach.

W ten sposób, zamiast systematycznego obracania pojedynczego kryształu wokół jego osi, obserwujemy praktycznie, jeden po drugim, zestaw losowo zorientowanych (małych) kryształów/kryształitów. **Rysunek 16** przedstawia tę ideę w sposób schematyczny. Rejestrujemy więc serię widm ECD, które są bardzo różne i mogą mieć nawet przeciwne znaki (tak jak enancjomery), chociaż pochodzą z dokładnie tej samej cząsteczki w tej samej formie krystalicznej/polimorficznej, lecz są różnie ułożone w tabletkę.<sup>[21]</sup>

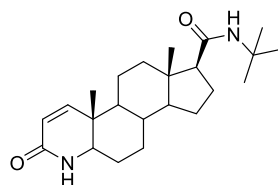


**Rysunek 16.** Schematyczne porównanie widm ECD mierzonych przy niskiej (po lewo) i wysokiej rozdzielczości (po prawo).

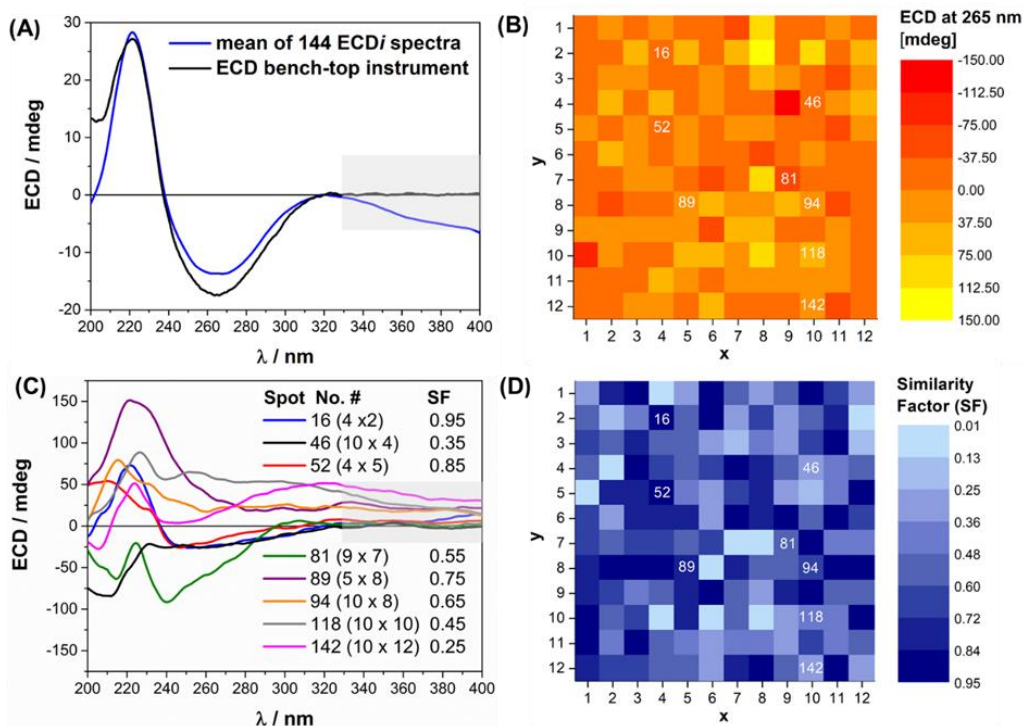
Jako model do badań wybrałem próbkę formy I finasterydu, znanej mi ze swojej wcześniejszej pracy<sup>[22]</sup> nad polimorfizmem upakowania. Podczas pomiarów modelowych tabletek zarejestrowano 144 widma ECD<sub>i</sub> (ECD *imaging*) bazując na losowo wybranym obszarze (12×12 punktów) z krokiem 0.5 mm i rozdzielczości wiązki ~0.1 mm<sup>2</sup> (**Rysunek 17**). [H6]

Suma (średnia) wszystkich tych poszczególnych widm jest identyczna z sygnałem izotropowym pochodzącym z całej próbki (zarejestrowanym przy rozdzielczości ~1 cm<sup>2</sup>), co pokazałem na **Rysunku 17A**.<sup>[21]</sup>

Mierzone widmo ECD o wysokiej rozdzielczości (ECD<sub>i</sub>) jest więc bezpośrednio związane z anizotropią lokalnie ułożonych kryształów. Rozkład według wartości osobliwych (SVD) pozwolił wyodrębnić główne składowe tensora ACD, a użyte metody zarówno eksperymentalne, jak i obliczeniowe, umożliwiły przewidzenie całego tensora ACD (**Rysunek 18**).



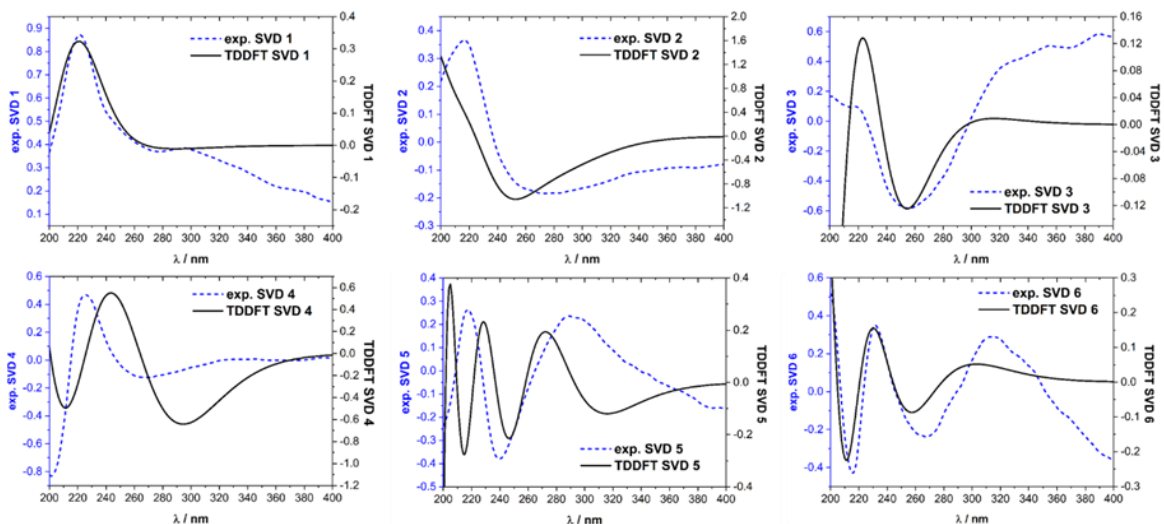
20



**Rysunek 17.** Wzór finasterydu **20** (góra). **(A)** Porównanie widma ECD **20** zarejestrowanego za pomocą przyrządu komercyjnego ze średnim widmem pochodzącym ze 144 widm ECDi z obszaru  $12 \times 12$  o wielkości kroku 0,5 mm i średnicy wiązki  $\sim 0,1 \text{ mm}^2$ . Należy zauważyć, że końcowa część widma ECD nie jest skorygowana na efekty rozpraszania występujące w zakresie 320–400 nm. **(B)** Mapa przedstawiająca lokalne wartości ECDi przy 265 nm zarejestrowane dla 144 punktów z siatki  $12 \times 12$ . **(C)** Wybrane widma ECDi wraz z ich współczynnikami podobieństwa (SF). **(D)** Mapa SF obliczona na podstawie porównania pojedynczych 144 widm ECDi z widmem ECD zarejestrowanym na instrumencie komercyjnym.

W toku dalszych prac okazało się, że widma ACD w fazie stałej mogą ‘przechwycić’ o wiele więcej informacji stereochemicznych niż samo (jedno) izotropowe CD, co zostało zauważone przez Kuballa podczas pomiarów widm w fazie ciekłokrystalicznej.<sup>[23–27]</sup>

Poprzez zastosowanie metodologii ECDi możliwe było wyselekcjonowanie głównych rodzin widm ACD wraz z ich udziałem procentowym. Równoległe, dla mierzonej próbki posiadającej strukturę X-ray, przy współpracy z dr. Filippo Lipparini (Uniwersytet w Pizie), wykonałem analizę SVD obliczonych widm ACD. Uzyskane wyniki są zbliżone z danymi eksperymentalnymi (**Rysunek 18**).



**Rysunek 18.** Porównanie eksperymentalnych i obliczonych sześciu głównych składowych widm SVD1-SVD6 dla finasterydu (20).

Dzięki podejściu bazującemu na pomiarach o wysokiej rozdzielczości sprzężonych z obliczeniami teoretycznymi, dowiodłem, że na widmo CD w fazie stałej wpływają przede wszystkim efekty anizotropowe (ACD), a nie efekty liniowe zazwyczaj towarzyszące pomiarom widm CD w postaci dichroizmu liniowego czy dwojłomności liniowej, jak dotychczas sądzono. *De facto* w ten sposób udało się poznać genzę mierzonego widma CD w stałym stanie skupienia.<sup>[21]</sup>

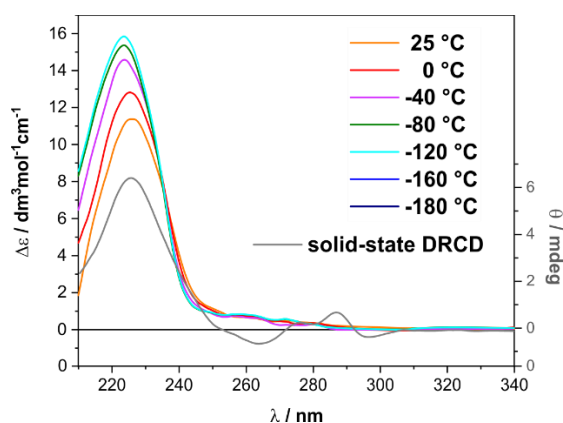
Technika pomiaru widma ECD w matrycy z KCl/KBr posiada jedną zasadniczą wadę: w trakcie przygotowania próbki do pomiaru należy badaną próbkę utrzeć i zmielić z nośnikiem, a następnie trzeba ją sprasować przy zastosowaniu ciśnienia ok. 10 ton przez co najmniej 3 min. Wszystko to może negatywnie wpływać na niektóre próbki zmieniając nawet ich strukturę czy formę polimorficzną. Możliwość wystąpienia zmian w sieci krystalicznej może znacząco utrudniać poprawną korelację widma ECD z informacjami pochodzącymi z innych metod, przykładowo z rentgenowskiej analizy strukturalnej. W konsekwencji, wszystkie te czynniki mogą zaburzać lub nawet uniemożliwiać rejestrację realnego widma ECD, ograniczając znacznie użyteczność tych pomiarów na szerszą skalę oraz ich wykorzystania do nowych zastosowań.

Ominięcie tego typu problemów okazało się możliwe poprzez zastosowanie całkiem innego pomiaru widma ECD w fazie stałej, a mianowicie z wykorzystaniem odbicia dyfuzyjnego (DR), znanego jako pomiar proszkowy. Celem opracowania generalnej metodyki pomiarowej, prowadzącej do uzyskania wiarygodnych i powtarzalnych widm ECD w fazie stałej, skupiłem się w dalszych badaniach na wykorzystaniu techniki pomiarowej DRCD (*Diffusion Reflection Circular Dichroism*) opartej na odbiciu dyfuzyjnym (DR). Metoda DRCD, poprzez zastosowanie dedykowanej takim pomiarom kuli całkującej, opisanej po raz pierwszy przez E. Castiglioni'ego w 2000 r.,<sup>[28]</sup> a skomercjalizowanej przez firmę Jasco 13 lat później, jest wygodną alternatywą umożliwiającą obejście wspomnianych uprzednio trudności. W metodzie tej światło spolaryzowane kołowo odbijając się najpierw od powierzchni próbki, a następnie  $n$ -krotnie od powierzchni 55 mm kuli całkującej wykonanej z BaSO<sub>4</sub> trafia do ustawionego pod kątem 90° detektora (**Rysunek 13**). Zarejestrowane widmo ECD jest praktycznie wolne od artefaktów towarzyszących tradycyjnemu pomiarowi w ciele stałym. Kolejną zaletą użycia tej techniki jest brak ingerencji w próbkę: metoda ta jest całkowicie



nieinwazyjna i nie wymaga praktycznie przygotowania próbki (transparentnej tabletki), gdyż pomiar następuje bezpośrednio po włożeniu substancji badanej do odpowiedniego uchwytu lub fakultatywnie jej rozcieńczenia inertnym, drobno zmielonym nośnikiem, w tym KCl, KBr, MgO, bądź teflonem.

W dotychczasowej literaturze nie znalazłem informacji o wykorzystywaniu metody DRCD do analizy związków bioaktywnych. W ramach pracy [H3] udało się z powodzeniem zastosować tę technikę w pomiarach modelowego  $\beta$ -laktamu. Doskonała zgodność między widmem w cieple stałym i obliczonym, a także bliskie podobieństwo z widmem ECD zarejestrowanym w niskiej temperaturze (**Rysunek 19**), wskazują na obecność tego samego układu molekularnego w obu stanach skupienia. Oznacza to również, że oddziaływania substancja rozpuszczona–rozpuszczalnik są w tym przypadku znikome.



**Rysunek 19.** Porównanie widm ECD w zmiennych temperaturach z widmem DRCD dla **14**.

Widma DRCD stanowią więc stosunkowo wygodną alternatywę dla metod tradycyjnych rejestracji widm ECD w fazie stałej. Wadą jest zapewne duża ilość próbki potrzebnej do pomiaru (10–20 mg, w zależności od intensywności pasm w widmie i stosunku sygnału do szumu). Jednak, jak się wydaje, w dalszej perspektywie metoda ta posiada potencjał szerokiej aplikacyjności w procesie analizy farmaceutycznej, kontroli analitycznej czy polimorficznej oraz badaniu chiralnych materiałów funkcjonalnych. Dlatego też planuję kontynuację prac nad rozwojem tej metody w kierunku modyfikacji uchwytu pomiarowego, co będzie skutkowało zmniejszeniem ilości próbki niezbędnej do pomiaru.

### Praca przeglądowa [H7]

Ostatnią pracą w cyklu habilitacyjnym jest praca przeglądowa [H7] opublikowana w *Trends in Analytical Chemistry*, w której po zwięzłym przedstawieniu podstaw CD, zaprezentowałem praktyczne możliwości, jakie daje chemikowi spektroskopia CD. Na wybranych przykładach zostały zaprezentowane korzyści z jej stosowania na polu analizy stereochemicznej aktywnych substancji farmaceutycznych (API). W pracy omówiłem również kwestie wyzwań stawianych przed spektroskopią chiralnoptyczną oraz nakreśliłem dalsze perspektywy jej rozwoju.

Istotnym elementem przeglądu jest omówienie sytuacji stereochemicznych, w których celowy jest wybór jednej metody chiralnoptycznej oraz takich przypadków, w których jedynie komplementarne użycie metod i technik chiralnoptycznych daje wiarygodny wynik.

Ponadto, w pracy tej usystematyzowałem główne techniki i metody pomiarowe w roztworze i ciele stałym, niezwykle przydatne w zaawansowanej analizie strukturalnej wspartej spektroskopią CD, jak detekcja ECD podczas rozdzielów HPLC, pomiary rozpuszczalnikowe oraz pomiary w zmiennych temperaturach, czy też miareczkowanie CD. W pracy zwróciłem również uwagę na rolę jaką odgrywają obecnie metody obliczeniowe w modelowaniu widm oraz jakie są zagrożenia z niewłaściwego stosowania tego narzędzia.

Zebrałem także w jednej tabeli przykłady użycia spektroskopii ECD i VCD w analizie API, co moim zdaniem pokazuje wagę tych spektroskopii w praktycznej analizie strukturalnej. Zestawienie to pozwoliło mi również dostrzec, że ze względu na stereochemiczne wyzwania, z którymi trzeba się zmierzyć podczas analizy API, niezwykle istotne jest wciąż ich nieustanne rozwijanie i rozszerzanie. Dostęp do większej palety metod i technik analitycznych umożliwia bowiem wytypowanie tych (potencjalnie) najbardziej skutecznych w danym konkretnym przypadku, co finalnie będzie zwiększało wiarygodność przypisania stereochemicznego.

W zamykającym przegląd rozdziale zostały nakreślone dalsze perspektywy rozwoju spektroskopii chiralnoptycznej. W moim przekonaniu będą one głównie związane z rozwijaniem metod badania chiralnych substancji stałych przy wykorzystaniu mapowania. W 2017 roku powstała nowa koncepcja obrazowania ECD (ECD<sub>i</sub>) w oparciu o spektropolarymetr ECD.<sup>[20]</sup> Szczegóły działania tej techniki przedstawione są w pracy [H6]. Z kolei technika VCD<sub>i</sub>, wprowadzona również w 2017 roku,<sup>[29]</sup> wydaje się być komplementarna z punktu widzenia zastosowania w analizie chiralnych API. W związku z tym będzie ona musiała, analogicznie do ECD<sub>i</sub>, przezwyciężyć typowe ograniczenia spektroskopii VCD wynikające z anizotropowości badanych próbek (tabletek). Dużą zaletą tej techniki jest za to możliwość jej zastosowania w połączeniu ze standardowym spektrometrem VCD, co może uczyni ją bardziej dostępną i praktyczną w przyszłości.

## *Podsumowanie*

W prezentowanym cyklu habilitacyjnym wykorzystałem, rozwinąłem i zintegrowałem zarówno 'klasyczne', jak i najnowsze osiągnięcia oraz możliwości spektroskopii chiralnoptycznej. Na podstawie wyników badań stereochemicznych różnorodnych strukturalnie związków bioaktywnych, prowadzonych zarówno w roztworze, jak i ciele stałym, wykazałem efektywność holistycznej strategii w badaniach konformacyjnych i konformacyjnych.

Prace koncentrowały się w trzech nurtach tematycznych obejmujących analizę wybranych układów (bio)chromoforowych, nowoczesnych API, jak i badania substancji w ciele stałym.

Za kluczowe osiągnięcia cyklu prac [H1]–[H7] uważam:

- wykazanie, że holistyczne podejście umożliwia wszechstronną analizę stereochemiczną, jednocześnie zwiększającą wiarygodność przypisania konfiguracji absolutnej;
- wskazanie zalet i korzyści płynących z holistycznego użycia metod i technik chiralnoptycznych do rozwiązywania problemów natury stereochemicznej oraz pokazanie niebezpieczeństw wynikających z prowadzenia jednowymiarowej analizy chiralnoptycznej;
- udowodnienie, że integralne podejście znacznie poszerza możliwości skutecznego stosowania spektroskopii chiralnoptycznej w chemii medycznej, jak również ma duży potencjał do wykorzystania w chemii materiałowej;
- zaplanowanie eksperymentu mapowania powierzchni światłem synchrotronowym o wysokiej rozdzielczości wiązki i wykazanie, że obserwowane widmo CD w fazie stałej jest bezpośrednio związane z anizotropią lokalnie ułożonych kryształów. W efekcie tego, poprzez poznanie genezy eksperymentalnego widma CD, otworzyły się dla spektroskopii chiralnoptycznej nowe możliwości w zakresie analizowania i badania chiralnych substancji stałych i materiałów. Ponadto zaproponowana metodyka daje podstawy do rozróżniania substancji, w tym także posiadających zbliżone lub identyczne widma CD;
- skwantowanie za pomocą rozkładu według wartości osobliwych (SVD) danych eksperymentalnych uzyskanych z mapowania modelowych próbek, jak i obliczeń kwantowo-mechanicznych, w celu poznania wpływu efektów anizotropowych (ACD) na izotropowe widmo ECD;
- stwierdzenie, iż na widmo CD w fazie stałej mają wpływ przede wszystkim efekty anizotropowe (ACD), nie zaś efekty liniowe towarzyszące pomiarom widm CD, jak dotychczas sądzono;
- zwiększenie efektywności stosowanych technik chiralnoptycznych w badaniach CD w fazie stałej (DTCD, DRCD), które umożliwiło zarówno obejście typowych problemów towarzyszących pomiarom CD w fazie stałej, jak i przyczyniło się do zaaplikowania po raz pierwszy techniki ECDi do modelowego API - finasterydu;

- usystematyzowanie dostępnych eksperymentalnych metod i technik chiraloptrycznych wykorzystywanych w praktycznej analizie stereochemicznej, co, w moim przekonaniu, zoptymalizuje ich prawidłowe zastosowanie dla szerszej gamy związków chiralnych.

## *Plany badawcze na przyszłość*

Obecnie prowadzę badania nad dalszym zastosowaniem techniki odbicia dyfuzyjnego (DRCD) w badaniach substancji farmaceutycznych wykazujących zjawisko polimorfizmu, jak i równolegle, użycia mapowania oscylacyjnym dichroizmem kołowym (VCDi) w rozróżnianiu solwatomorfów API. Prace są realizowane w ramach projektu badawczego NCN SONATA pt.: „Spektroskopie dichroizmu kołowego (CD) w fazie stałej jako narzędzia wspierające rozwój chemii medycznej”.

W następnym roku planuję złożyć wniosek grantowy w ramach konkursu grantowego NCN SONATA BIS ogłaszanego corocznie dla badaczy do 12 lat po doktoracie. Będzie dotyczył użycia spektroskopii CD w bliskiej podczerwieni (NIR-CD) w badaniu zjawiska wzmocnienia sygnału w widmach VCD kompleksów metali bloku *d* i *f* układu okresowego. W przypadku uzyskania finansowania, nowo powołany zespół będzie zajmował się analizą wpływu jednych zakresów/fragmentów widma CD na inne, co jest niezbędne do pełnego zbadania efektu wzmocnienia sygnału w widmach VCD. Pełniejsze zrozumienie wyżej opisanego fenomenu, dzięki zastosowaniu nowego przyrządu NIR-CD, umożliwi lepsze poznanie genezy widm VCD dla kompleksów metali, co jest niezwykle istotne, gdyż widma te są coraz częściej stosowane w analizie strukturalnej wielu produktów o kluczowym znaczeniu, w tym API, jak i charakteryzowaniu innowacyjnych materiałów opartych na kompleksach metali.<sup>[30-32]</sup> Ważnym celem projektu będzie synteza i badania chiralnoptyczne modelowych kompleksów miedzi(II), miedzi(III), kobaltu(III), niklu(II), czy manganu(II) reprezentujących różne grupy symetrii, jak i obliczenia kwantowo-mechaniczne celem znalezienia podstaw teoretycznych mierzonych efektów.

Dodatkowo, zamierzam systematycznie rozszerzać wyniki badań powstałych w ramach mojego cyklu habilitacyjnego. W szczególności chciałbym zastosować wnioski z moich prac w kolejnych badaniach nowoczesnych leków przeciwwirusowych, jak i innych substancji bioaktywnych, których analiza chiralnoptyczna stanowi obecnie wyzwanie.

W trakcie realizacji Stypendium im. Bekkera na Uniwersytecie w Pizie udało mi się skonstruować tanie i wygodne akcesorium dające widma o rozdzielczości ~10-krotnie wyższej niż standardowy pomiar ECD, tj. ok. ~1 mm<sup>2</sup>. W ramach projektu pokazałem, że koncepcję obrazowania CD (ECDi), zaimplementowaną dotychczas przy pomocy skolimowanej wiązki synchrotronowej<sup>[H6]</sup>, można powtórzyć za pomocą stosunkowo prostego akcesorium ‘NanoCD’. Stąd też zamierzam przy współpracy z grupą prof. L. Di Bari, kontynuować prace nad rozszerzaniem działania tego akcesorium w badaniach stereochemicznych poprzez jego dalszą automatyzację. W moim przekonaniu rozszerzenie to umożliwi szerokie wykorzystanie prezentowanej metodologii w laboratoriach chiralnoptycznych.

Zgodnie z moją najlepszą wiedzą, w chwili obecnej spektroskopia luminescencji kołowej (CPL) nie jest dostępna w Polsce. Wykorzystując zebrane doświadczenie w jej stosowaniu chciałbym w najbliższym czasie przygotować wraz z pracownikami IChO PAN, wniosek o DOTACJĘ APARATUROWĄ MEiN na spektrometr CPL. Z uwagi na burzliwy rozwój tej gałęzi metod chiralnoptycznych w ostatnich 5 latach, jak i obserwowane duże zainteresowanie tymi pomiarami innych badaczy, uważam, że ta inwestycja aparaturowa będzie służyć rozwojowi wielu projektów badawczych wykorzystujących chiralne związki o właściwościach fluoroscencyjnych, jak również stworzy możliwość jej implementacji na polu związków o praktycznych zastosowaniach.

## Literatura cytowana

- [1] D. J. Tantillo, *Natural Product Reports* **2013**, *30*, 1079-1086.
- [2] R. E. del Río and P. Joseph-Nathan, *Natural Product Communications* **2021**, *16*, 1-30.
- [3] L. Grauso, R. Teta, G. Esposito, M. Menna and A. Mangoni, *Natural Product Reports* **2019**, *36*, 1005-1030.
- [4] A. Mándi and T. Kurtán, *Natural Product Reports* **2019**, *36*, 889-918.
- [5] S. Superchi, P. Scafato, M. Górecki and G. Pescitelli, *Current Medicinal Chemistry* **2018**, *25*, 287-320.
- [6] P. L. Polavarapu, *Chirality* **2008**, *20*, 664-672.
- [7] N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi and R. W. Woody in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*, Vol. 2 John Wiley and Sons, New Jersey, **2012**, pp. 115-167.
- [8] V. P. Nicu, A. Mándi, T. Kurtán and P. L. Polavarapu, *Chirality* **2014**, *26*, 525-531.
- [9] G. Pescitelli and T. Bruhn, *Chirality* **2016**, *28*, 466-474.
- [10] A. Calcaterra and I. D'Acquarica, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2018**, *147*, 323-340.
- [11] M. Jawiczuk, M. Górecki, M. Masnyk and J. Frelek, *Trends in Analytical Chemistry* **2015**, *73*, 119-128.
- [12] M. Górecki, G. Groszek and J. Frelek, *Chirality* **2017**, *29*, 589-598.
- [13] H. Caner, P. U. Biedermann and I. Agranat, *Chirality* **2003**, *15*, 637-645.
- [14] M. Górecki and J. Frelek, *Journal of Natural Products* **2020**, *83*, 955-964.
- [15] M. Górecki and J. Frelek, *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, 273.
- [16] M. Górecki, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 2999-3010.
- [17] P. Naumov, N. Yasuda, W. M. Rabeh and J. Bernstein, *Chemical Communications* **2013**, *49*, 1948-1950.
- [18] M. Górecki, *Chirality* **2015**, *27*, 441-448.
- [19] G. Pescitelli, T. Kurtán, U. Flörke and K. Krohn, *Chirality* **2009**, *21*, E181-E201.
- [20] F. Zinna, C. Resta, M. Górecki, G. Pescitelli, L. Di Bari, T. Jávorfí, R. Hussain and G. Siligardi, *Macromolecules* **2017**, *50*, 2054-2060.
- [21] M. Górecki, F. Lipparini, G. Albano, T. Jávorfí, R. Hussain, G. Siligardi, G. Pescitelli and L. Di Bari, *Chemistry – A European Journal* **2022**, *28*, e202103632.
- [22] J. Frelek, M. Górecki, A. Dziedzic, E. Jabłońska, B. Kamiński, R. K. Wojcieszczyk, R. Luboradzki and W. J. Szczepek, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, *104*, 1650-1657.
- [23] H.-G. Kuball, B. Schultheis, M. Klasen, J. Frelek and A. Schönhofer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 517-528.
- [24] H.-G. Kuball, B. Weiß, A. K. Beck and D. Seebach, *Helvetica Chimica Acta* **1997**, *80*, 2507-2514.
- [25] J. Frelek, W. J. Szczepek, H. P. Weiss, G. J. Reiss, W. Frank, J. Brechtel, B. Schultheis and H.-G. Kuball, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 7010-7019.
- [26] H.-G. Kuball and T. Höfer in *Circular Dichroism of Oriented Molecules*, Eds.: N. Berova, K. Nakanishi and R.W. Woody, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [27] H.-G. Kuball and T. Höfer, *Chirality* **2000**, *12*, 278-286.
- [28] E. Castiglioni and P. Albertini, *Chirality* **2000**, *12*, 291-294.
- [29] X. Lu, H. Li, J. W. Nafie, T. Pazderka, M. Pazderková, R. K. Dukor and L. A. Nafie, *Applied Spectroscopy* **2017**, *71*, 1117-1126.
- [30] G. Pescitelli, S. Lüdeke, M. Górecki and L. Di Bari, *Journal of Physical Chemistry Letters* **2019**, *10*, 650-654.
- [31] G. Pescitelli, S. Lüdeke, A. C. Chamayou, M. Marolt, V. Justus, M. Górecki, L. Arrico, L. Di Bari, M. A. Islam, I. Gruber, M. Enamullah and C. Janiak, *Inorganic Chemistry* **2018**, *57*, 13397-13408.
- [32] M. Górecki, M. Enamullah, M. A. Islam, M. K. Islam, S. P. Höfert, D. Woschko, C. Janiak and G. Pescitelli, *Inorganic Chemistry* **2021**, *60*, 14116-14131.

Uwaga: [12]=[H1], [14]=[H2], [15]=[H3], [16]=[H4], [18]=[H5], [21]=[H6]

**5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

<b>Instytucja</b>	<b>Cel pobytu</b>	<b>Okres pobytu</b>
Uniwersytet w Pizie, Wydział Chemii i Chemii Przemysłowej, Laboratorium CD@PISA	Program <i>Mobilność Plus</i> Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW). Realizacja projektu pt. „Nowe chiralne kompleksy lantanowców emitujące światło spolaryzowane kołowo (CPL) do zastosowań w budowie prototypowych organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLED)” pod opieką naukową prof. Lorenzo Di Bari.	1 I 2016 – 31 XII 2017
	miesięczny pobyt naukowy w grupie prof. Lorenzo Di Bari.	3 VII – 4 VIII 2018
	Stypendium <i>Bekker</i> Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (NAWA). Realizacja projektu pt. „NanoCD: from chiral Nanospots to Circular Dichroism (CD). Development of versatile microsampling attachment for a regular CD spectropolarimeter” pod opieką naukową prof. Lorenzo Di Bari.	1 I 2019 – 31 XII 2019

**6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

- Osiągnięcia dydaktyczne**

<b>Data i miejsce</b>	<b>Informacja</b>	<b>Wymiar lub ilość godz. na rok</b>
2007–2015, 2018 IChO PAN	Opieka nad studentami/praktykantami z Uniwersytetu Warszawskiego i Politechniki Warszawskiej w ramach praktyk uczelnianych lub wolontariatu.	10 osób po 4–8 tyg. każda
XI 2008– 2015, 2018; IChO PAN	Wykład dla nowoprzyjętych doktorantów pt. „Spektroskopia optyczna w analizie związków organicznych”.	2
X 2020, X 2021; IChO PAN	Wykład dla nowoprzyjętych doktorantów pt. „Optical and chiroptical spectroscopies in analysis of organic compounds”.	2
V 2009–2015, V 2018, V 2020, V 2021; IChO PAN	Prowadzenie praktyk dla uczniów Technikum Chemicznego Nr 3 im. Prof. dr J. Zawadzkiego przy ul. Saskiej 78 w Warszawie w zakresie spektroskopii optycznych i chiralnoptycznych.	50
XII 2008–2015; IChO PAN	Zajęcia praktyczne w zakresie technik pomiarowych stosowanych w spektroskopii chiralnoptycznych dla Krajowego Funduszu na Rzecz Dzieci w ramach warsztatów.	20
XI 2018; IChO PAN	Wykład dla Krajowego Funduszu na Rzecz Dzieci w ramach warsztatów organizowanych przez IChO PAN pt. „Zastosowanie metod chiralnoptycznych w chemii”.	1

- **Osiągnięcia organizacyjne**

Okres	Funkcja	Obowiązki służbowe
od 1 I 2020	kierownik Pracowni Spektroskopii Optycznej (PSO) działającej w obrębie Laboratorium Analizy Substancji Bioaktywnych (LASB) IChO PAN	– organizacja pracy (rozdział pracy, nadzór merytoryczny nad wykonywanymi pomiarami) – nadzór nad aparaturą – drobne naprawy aparatury – kontakt z serwisem instrumentów
od 1 I 2021	kierownik Pracowni Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej (X-ray) działającej w obrębie Laboratorium Analizy Substancji Bioaktywnych (LASB) IChO PAN	– przygotowywanie raportów oraz raportów cząstkowych dla zleceniodawców zewnętrznych – kontakt z klientami w ramach wpływających zleceń – dbanie o sprawne i efektywne działanie Pracowni – bhp/odpady/zaopatrzenie dla Pracowni – miesięczne/roczne rozliczanie Pracowni
od 1 IX 2020	Kierownik Zespołu XIIIIB w IChO PAN	– realizacja projektu NCN Sonata nr 2019/35/D/ST4/00394 – organizacja pracy wykonawców projektu – sprawozdawanie i publikowanie wyników projektu
19 II 2021 – 10 IV 2024	przedstawiciel pracowników IChO PAN w obecnej kadencji	zgodnie z art. 237 <sup>11a</sup> Kodeksu pracy

- **Działalność popularyzacyjna naukę**

Data i miejsce publikacji	Krótki opis	Link
1 IV 2020, serwis YouTube	~3 min. materiał filmowy opisujący główne cele i działania w ramach Stypendium im. Bekkera Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (NAWA) nagrany w Pizie (XII 2019) na zaproszenie Zespołu ds. Promocji i Umieędzynarodowienia Wydziału Chemii i Chemii Przemysłowej.	<a href="https://www.youtube.com/watch?v=pNVyKyvDd3I">https://www.youtube.com/watch?v=pNVyKyvDd3I</a>
9 V 2021, serwis YouTube	~4 min. materiał filmowy nagrany w ramach 24 edycji Festiwalu Nauki pt. „Chiralność i dichroizm kołowy” (III 2020)	<a href="https://www.youtube.com/watch?v=j1PdbQVGTPi">https://www.youtube.com/watch?v=j1PdbQVGTPi</a>
22 VI 2021, str. internetowa „Na Rzeczy”	Artykuł popularnonaukowy nt. spektroskopii dichroizmu kołowego w fazie stałej i mojego projektu Sonata15	<a href="https://rzecz.pl/spektroskopie-dichroizmu-kolowego-cd/">https://rzecz.pl/spektroskopie-dichroizmu-kolowego-cd/</a>
9 II 2022, – serwis YouTube, – str. internetowa NAWA, – serwis FB – serwis Twitter	~5 min. materiał filmowy prezentujący wyniki uzyskane w ramach Stypendium im. Bekkera NAWA oraz promujący ten program. Nagranie zarówno w Polsce (IV 2021), jak i we Włoszech (IX 2021) było sfinansowane w ramach otrzymanego z NAWA dodatkowego wsparcia na upowszechnianie rezultatów projektu. Materiał ten został opublikowany wraz z tekstem na głównej stronie internetowej NAWA.	<a href="https://www.youtube.com/watch?v=lhcyU-79OnM">https://www.youtube.com/watch?v=lhcyU-79OnM</a> & <a href="https://nawa.gov.pl/nawa/aktualnosci/z-warszawy-do-pizy-o-badaniach-stypendysty-programu-bekker-nawa-dramarcina-goreckiego">https://nawa.gov.pl/nawa/aktualnosci/z-warszawy-do-pizy-o-badaniach-stypendysty-programu-bekker-nawa-dramarcina-goreckiego</a>
13 III 2022, – serwis FB <i>Accademia Polacca</i>	Post w serwisie Facebook w ramach „70 ciekawych historii polsko-włoskich współprac naukowych na 70-lecie Polskiej Akademii Nauk”, <i>Part 5: Lustrzane odbicia obiektów – tożsame czy jednak różne? Sprawdźcie na swoich dłoniach!</i> Stacja naukowa PAN w Rzymie	<a href="https://www.facebook.com/accademia.polacca">https://www.facebook.com/accademia.polacca</a>



17 III 2022, – str. internetowa NAWA, – serwis FB – serwis Twitter	Krótką prezentacją projektu i jego wymiernych rezultatów podczas ogłoszenia V edycji Stypendium im. Bekkera z NAWA	<a href="https://nawa.gov.pl/nawa/aktualnosci/pokieruj-swoja-kariera-naukowa-otwieramy-nabor-do-piatej-edycji-programu-bekker-nawa">https://nawa.gov.pl/nawa/aktualnosci/pokieruj-swoja-kariera-naukowa-otwieramy-nabor-do-piatej-edycji-programu-bekker-nawa</a>
---	--	---

**7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1–6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.**

- **Stypendia, nagrody, wyróżnienia**

Data	Informacja	Rodzaj nagrody
2006	Stypendium m.st. Warszawy im. Jana Pawła II w roku akademickim 2006/2007.	indywidualna
9 X 2008	Nagroda Rektora Politechniki Radomskiej za osiągnięcia naukowe w ramach współpracy z uczelnią.	zbiorowa
2011	Stypendium konferencyjne FINELUMEN 2011 ufundowane przez EP7 Marie Curie Initial Training Network.	indywidualna
2012	Stypendium konferencyjne COST CMST Action CM1002 – CODECS (Convergent Distributed Environment for Computational Spectroscopy) na uczestnictwo w szkoleniu VOA–3 “Vibrational Optical Activity: Interplay of Theory and Experiment” organizowanym przez Scuola Normale Superiore, Piza, Włochy.	indywidualna
III 2014	„HOT Article for March 2014” za pracę “Chromane helicity rule – scope and challenges based on an ECD study of various trolox derivatives” w <i>Organic &amp; Biomolecular Chemistry</i> .	zbiorowa
28 X 2014	Przewodniczenie sesji wykładowej dla młodych naukowców podczas 4 <sup>th</sup> International Conference on Vibrational Optical Activity (VOA–4), Baoding, Chiny.	indywidualna
29 X 2014	Nagroda za najlepszą prezentację plakatu podczas 4 <sup>th</sup> International Conference on Vibrational Optical Activity (VOA–4), Baoding, Chiny.	indywidualna
3 IX 2015	Nagroda za najlepszą prezentację plakatu podczas 15 <sup>th</sup> International Conference on Chiroptical Spectroscopy (CD 2015), Sapporo, Japonia.	indywidualna
VIII 2016	Certyfikat wydany przez czasopismo <i>Phytochemistry</i> za ponadprzeciętny wkład w recenzowaniu artykułów ( <i>Outstanding Contribution in Reviewing</i> ), Elsevier, Amsterdam, Holandia.	indywidualna
XI 2016	Certyfikat wydany przez czasopismo <i>Journal of Functional Foods</i> za ponadprzeciętny wkład w recenzowaniu artykułów ( <i>Outstanding Contribution in Reviewing</i> ), Elsevier, Amsterdam, Holandia.	indywidualna
2017	Wyróżnienie artykułu pt. „Trinuclear Complexes Derived from R/S Schiff Bases – Chiral Single–Molecule–Magnets” w <i>European Journal of Inorganic Chemistry</i> okładką oraz wywiadem z autorami.	zbiorowa
2017	Stypendium konferencyjne ufundowane przez Vanderbilt University (USA) na uczestnictwo w międzynarodowej konferencji metod chiraloptycznych (CD2017) we Francji.	indywidualna
2017	Uzyskanie pozycji <i>Visiting Fellow</i> na Uniwersytecie w Pizie w okresie od 1 V do 31 XII 2017.	indywidualna
2018	“HOT Article” za pracę pt. „Solvation of 2–(hydroxymethyl)–2,5,7,8–tetramethyl–chroman–6–ol revealed by circular dichroism: a case of chromane helicity rule breaking” w <i>Physical Chemistry Chemical Physics</i> .	zbiorowa
2018	“HOT Article”, ChemSci Pick of the Week Collection za pracę “Combined reversible switching of ECD and quenching of CPL with chiral fluorescent macrocycles” w <i>Chemical Science</i> .	zbiorowa

<b>I 2019</b>	Wyróżnienie Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN za dorobek naukowy w roku 2018.	indywidualna
<b>II 2019</b>	Okładka do artykułu pt. „On the absolute stereochemistry of tolterodine: a circular dichroism study” w <i>Pharmaceuticals</i> .	zbiorowa
<b>VI 2019</b>	Artykuł w <i>Chirality</i> pt. “Stereochemical analysis of $\beta$ -keto sulfoxides by circular dichroism” został zakwalifikowany jako <i>Journal's top downloaded recent papers</i> .	zbiorowa
<b>VI 2019</b>	Artykuł w <i>Chirality</i> pt. “Chirality sensing of bioactive compounds with amino alcohol unit via circular dichroism” został zakwalifikowany jako <i>Journal's top downloaded recent papers</i> .	zbiorowa
<b>I 2020</b>	Nagroda naukowa Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN za wybitny dorobek naukowy w roku 2019.	indywidualna
<b>2020</b>	Okładka do artykułu pt. „Elusive $\pi$ -Helical Foldamers Spotted by Chiroptical Studies” w <i>Organic &amp; Biomolecular Chemistry</i> .	zbiorowa
<b>XII 2020</b>	Nagroda naukowa Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN za wybitny dorobek naukowy w roku 2020.	indywidualna
<b>IV 2020</b>	Realizacja Stypendium im. Bekkera z NAWA została wyróżniona przez Zespół Oceniający ds. Mobilności Naukowców; na podstawie tej rekomendacji Dyrektor NAWA przyznał mi dodatkowe finansowanie na upowszechnianie rezultatów projektu..	indywidualna
<b>X 2021</b>	„HOT Paper” za pracę pt. „Enantioselective Gel Phase Synthesis of Metal–Organic Materials” w <i>Angewandte Chemie International Edition</i> .	zbiorowa
<b>XII 2021</b>	Nagroda naukowa Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN dla młodego uczonego za wybitny dorobek naukowy w roku 2021	indywidualna
<b>I 2022</b>	„HOT Paper” za pracę pt. „Electronic Circular Dichroism Imaging (CDi) casts a new light on the origin of solid–state chiroptical properties” w <i>Chemistry – A European Journal</i> .	zbiorowa
<b>I 2022</b>	Okładka do artykułu pt. „Electronic Circular Dichroism Imaging (CDi) casts a new light on the origin of solid–state chiroptical properties” w <i>Chemistry – A European Journal</i> .	zbiorowa

- **Wybrane szkolenia specjalistyczne i warsztaty**

<b>Data i miejsce</b>	<b>Cel</b>
<b>14–15 V 2012, Belgia, Antwerpia</b>	Szkolenie pt. „Vibrational Circular Dichroism Workshop”.
<b>10 VI 2012, USA, Fort Worth</b>	Szkolenia nt. – Chiroptical Techniques for the Determination of Absolute Configuration – Chiral NMR Shift Reagents, Mechanism and Use.
<b>15–17 X 2012, Węgry, Budapeszt</b>	Kurs pt. „Short Course on Thermal Analysis”.
<b>9 VI 2013, USA, Nasville</b>	Szkolenia pt. – Introduction to Molecular Dynamics Simulations. – The Rosetta Modeling Suite for Bio–macromolecular Structure Determination. – Methods for Comparing Experimental and Calculated Chiroptical Spectra to Determine Absolute Configurations.
<b>XI 2021 Włochy, Cremella</b>	Szkolenie zorganizowane przez Jasco Europe z obsługi najnowszego spektrometru do pomiarów luminescencji spolaryzowanej kołowo (CPL).

.....  
(podpis wnioskodawcy)