

Prof. dr hab. Jan Czesław Dobrowolski  
ul. Mickiewicza 65 m 1, 01-625 Warszawa

Warszawa, 19 lipca 2022 r.

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej  
ul. Dorodna 16  
03-196 Warszawa

Narodowy Instytut Leków  
ul. Chełmska 30/34  
00-725 Warszawa

**Recenzja dorobku i aktywności naukowej Pana Doktora Inżyniera Marcina Janusza Góreckiego z Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, ubiegającego się o nadanie Mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne na podstawie cyklu siedmiu powiązanych tematycznie publikacji pod wspólnym tytułem:**

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

Pan Marcin Janusz Górecki uzyskał stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii - fizyczna chemia organiczna - 21 marca 2013 r. na Wydziale Nowych Technologii i Chemii Wojskowej Akademii Technicznej im. Jarosława Dąbrowskiego. Jego praca doktorska pt.: *"Dichroizm kołowy w badaniach stereochemicznych wybranych związków o znaczeniu farmakologicznym"* była promowana przez Panią Prof. dr hab. Jadwigę Frelek, a recenzentami byli prof. prof. Ewa Górecka (UW) i Jacek Gawroński (UAM). Praca doktorska stanowiła rozwinięcie wcześniejszych zainteresowań Habilitanta, który w 2007 r. uzyskał stopień magistra chemii na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej na podstawie pracy pt. *"Karboksylany dimolibdenu jako chromofory pomocnicze w badaniach strukturalnych transparentnych związków organicznych"*, wykonanej również pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. Jadwigi Frelek oraz Pana dr hab. inż. Zbigniewa Ochala, Prof. PW.

Od skończenia studiów magisterskich Dr Górecki pracował w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk - począwszy od stanowiska studenta-praktykanta, a na stanowisku adiunkta skończywszy. Pracując w IChO PAN odbył dwuletni staż (2016/2017) w grupie Prof. Lorenzo Di Bari na Wydziale Chemii i Chemii Przemysłowej Uniwersytetu w Pizie. Staż był finansowany przez program *Mobilność Plus* Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W roku 2018 spędził jeszcze miesiąc w tym samym laboratorium, a w r. 2019 uzyskał roczne *Stypendium Bekkera* Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej, które konsekwentnie zrealizował w grupie Prof. Di Bari. W Pizie w latach 2016-2019 zajmował się kołowo spolaryzowaną fluorescencją (chiralnych kompleksów lantanowców) ważną w konstrukcji diod OLED, oraz projektem, którego skrócona nazwa brzmi *"NanoCD"*. Przed i po doktoracie odbył siedem 1-2 tygodniowych staży w Pracowni chiralnoptycznej analizy struktury na Uniwersytecie im. Loránda Eötvösa w Budapeszcie.

Habilitant ma dorobek publikacyjny porównywalny raczej z osiągnięciami dojrzałych profesorów niż habilitantów. Jest autorem lub współautorem 81 publikacji w liczących się międzynarodowych czasopismach naukowych w tym 3. artykułów przeglądowych. W 19. z nich jest autorem pierwszym, a w 11. korespondencyjnym. 28 czerwca 2022 r. jego prace miały 917 cytowań "obcych" (Scopus) i indeks Hirscha równy 19. Jego 72. prace opublikowane po doktoracie są wg MNiSzW wyceniane na ponad 7600 punktów, a ich sumaryczny współczynnik wpływu IF wynosi ok. 300. Po doktoracie był kierownikiem projektów *Mobilność Plus*, *Stypendium Bekkera* i *Sonata*, oraz wykonawcą w projektach *OPUS* i grantie pomiarowym Diamond Light Source Ltd. Wielka Brytania. Przed doktoratem był kierownikiem lub wykonawcą 10. projektów różnej wagi, a w tym *Pre-ludium*, *Opus*, *Iuventus Plus* i Polsko-Węgierskiej współpracy bilateralnej. Realizował lub nadal realizuje prace w ramach innych 6. polskich i 3. zagranicznych projektów.

Po doktoracie Pan Dr Górecki dwudziestopięciokrotnie prezentował swoje badania w formie plakatu lub wystąpienia ustnego na konferencjach w Polsce, USA, Chinach, Zjednoczonych Emiratach Arabskich, Japonii, Niemczech, we Francji, Włoszech i na Węgrzech. Współorganizował konferencję nt. spektroskopii chiralnoptycznej w 2019 r. w Pizie. Trzydziestopięciokrotnie recenzował prace dla wydawnictw ACS, Elsevier, RSC, Springer, Wiley i MDPI. Od zeszłego roku pełni rolę redaktora recenzującego (ang. *Review Editor*) w czasopiśmie *Frontiers in Chemistry* i *Frontiers in Physics*, a od bieżącego roku również w czasopiśmie *Frontiers in Natural Products*.

Powyższy opis osiągnięć naukowych i aktywności naukowej ze znaczną nawiązką wyczerpuje wymagania stawiane osobom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego określone w punktach 1. 1) oraz 1. 3) Art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018 r. Dz.U. poz. 478. Poniżej uzasadnię, że wymaganie stawiane w punkcie 1. 2b) Art. 219, tj. "1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych...", również stanowi osiągnięcie, kwalifikujące Dra Marcina Góreckiego do nadania Mu stopnia doktora habilitowanego.

W publikacjach dysertacji "*Holistyczne ujęcie metod i technik chiralnoptycznych...*" Habilitant skrupulatnie dowodzi konieczności stosowania wielu metod chiralnoptycznych i wspomagania ich dodatkowymi technikami by rozwiązać problemy jakie stwarza struktura molekuł chiralnych. Tezę tę uzasadnił badaniami nad stereochemią molekuł chiralnych [H1-H4] oraz spektroskopią ECD chiralnych próbek w fazie stałej [H5, H6]. Cykl artykułów zebranych w pracę habilitacyjną uzupełnił publikacją przeglądową zamieszczoną w *Trends in Analytical Chemistry* [H7]. Przedstawił w niej możliwości metody ECD, wyzwania stojące przed spektroskopią chiralnoptyczną i perspektywy jej rozwoju z punktu widzenia zastosowań w analizie stereochemicznej substancji czynnych stosowanych w farmacji.

**W artykule [H1] (*Chirality*, 2017)** omówione jest zastosowanie różnych technik chiralnoptycznych do wyznaczenia konfiguracji absolutnej modelowych 1,2- i 1,3-aminoalkoholi ważnych dla chemii medycznej. Dr Górecki i wsp. wyznaczyli konfigurację absolutną chininy i chinidyny, Tamiflu i innych aminoalkoholi, stosując spektroskopie elektronowego i oscylacyjnego dichroizmu kołowego, ECD i VCD. Ustalenie konfiguracji stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu aminoalkoholi w sferę koordynacyjną dirodu będącego silnym chromoforem. Istotą metody (opracowanej wcześniej przez Frelek i wsp. *Tetrah. Asymm.*, 2005) jest to, że po skompleksowaniu chiralnym aminoalkoholem, znaki przejść  $d \rightarrow d$  pasm ECD fragmentu dirodowego zależą wyłącznie od chiralności ligandów. Górecki i wsp. pokazali, że widm ECD i VCD 1,2- i 1,3-aminoli w zasadzie nie da się zinterpretować postępując klasycznie tj. rejestrując je i wykonując serie obliczeń DFT na dobrym poziomie przybliżenia. Wynika to ze swobody konformacyjnej i zbyt słabych chromoforów badanych związków. Umieszczenie aminoalkoholi w roli ligandów fragmentu dirodowego redukuje swobodę konformacyjną aminoalkoholi i wiąże je z silnym chromoforem. Ustalenie konfiguracji absolutnej jest wtedy możliwe dzięki korelacji struktury przestrzennej utworzonego kompleksu dirodu z właściwościami chiralnoptycznymi aminoalkoholi. A zatem do ustalenia konfiguracji absolutnej konieczne jest użycie nie tylko dwóch komplementarnych metod chiralnoptycznych, ale także przeprowadzenie związków w pomysłowe pochodne, bez których zadanie byłoby trudne do zrealizowania w rozsądnym czasie.

**W pracy [H2] (*J. Nat. Prod.*, 2020)** przedstawione jest analogiczne zagadnienie ustalania konfiguracji absolutnej vic-dioli metodą ECD po umieszczeniu ich w roli ligandów dimolibdenu (Frelek i Snatzke, *Frsenius Z. Anal. Chem.*, 1983). Pomimo popularności "metody dimolibdenowej" wynikającej z łatwości ustalenia konfiguracji absolutnej dioli o znacznej swobodzie konformacyjnej, metoda ta ma poważne ograniczenia. Kompleksy dimolibdenowe nie są trwałe, nie są znane odpowiednie struktury krystalograficzne, inne ugrupowania chromoforowe mogą zakłócać widmo w zakresie ważnym w interpretacji, a obliczenia kwantowo-chemiczne są bardzo trudne do wykonania na poziomie gwarantującym wiarygodność przypisań pasm ECD. Górecki i Frelek omówili w pracy [H2] różne problemy na jakie można natrafić stosując "metodę dimolibdenową". Pokazali m.in., że sztywne trzymanie się *reguły helikalności* (korelującej znak pasma ECD z krytycznym kątem torsyjnym vic-diolu) i ograniczenie analizy do samego vic-diolu może prowadzić do błędnych rezultatów. Wykazali też, że kompleksowanie dioli z dimolibdenem może być z powodzeniem użyte w interpretacji widm o złożonych układach chromoforowych, jeśli potwierdzi się wyniki za pomocą niezależnych metod chiralnoptycznych.

**Zasadnicze przesłanie artykułu [H3]** (*Int. J. Mol. Sci.*, 2022) pokrywa się z tezą dysertacji Dra Góreckiego, że wiarygodne rozstrzygnięcie problemów stereochemicznych, w tym ustalenie konfiguracji absolutnej i preferowanej konformacji, musi być poparte wielorakimi badaniami metodami spektroskopii chiralnoptycznej uwzględniającymi wiele dodatkowych czynników. Tym razem modelowymi związkami były laktamy. Górecki i Frelek wykazali, że sukces gwarantuje dopiero wszechstronna analiza ECD i VCD łącząca podejście oparte na regułach helikalności oraz na obliczeniach kwantowo-chemicznych uwzględniających równowagę konformacyjną i solwatację badanych związków. Okazuje się wtedy, że nie ma jednej rutynowej drogi postępowania, a właściwy wybór metod zależy od specyfiki każdego z badanych związków.

**W artykule [H4]** (*Org. Biomol. Chem.*, 2015) Habilitant analizował zależności struktura-aktywność (-)-Oseltamiwiru - leku przeciwwirusowego stosowanego w leczeniu grypy. Posłużył się elektronowym i oscylacyjnym dichroizmem kołowym (ECD i VCD), a ponadto optyczną dyspersję rotacyjną (ORD) i ramanowską aktywność optyczną (ROA). Aby ustalić konformację związku uwzględnił wiele rozpuszczalników i przeprowadził przeszukiwanie przestrzeni konformacyjnej (-)-Oseltamiwiru metodami kwantowo-chemicznymi stosując ciągle model rozpuszczalnika. Badania te wykazały, że molekula przyjmuje różne konformacje w różnych środowiskach, a forma dominująca w acetonitrylu i w wodzie jest zgodna z konformacją cząsteczki w kryształach fosforanu (-)-Oseltamiwiru.

**W publikacji [H5]** (*Chirality*, 2015) Dr Górecki porównał badania klasyczną metodą ECD z pomiarami metodą rozproszonej transmitancji CD (DTCD) z zastosowaniem przystawki ze sferą całkowitą próbek w stanie stałym: soli amoniowej kwasu 10-kamforosulfonowego, cholest-4-en-3-onu, (3*R*,4*R*,5*S*)-Oseltamiwiru i (S)-linnezolidu. Substancje te mają zastosowanie w farmacji i zawierają różne układy chromoforowe. Pytanie o to, które z podejść daje większą gwarancję poprawnej analizy stałych próbek chiralnych, jest bardzo ważne dla precyzyjnego ustalenia formy lub składu polimorficznego substancji czynnych. Ustalenie formy polimorficznej jest wymagane przez wszystkie farmakopee co wiąże się m.in. z jej wpływem na kinetykę rozpuszczania, stabilność i biodostępność substancji czynnej. W miarę potrzeby, wnioskowanie wsparte było wnikliwymi obliczeniami DFT. Górecki szczegółowo omówił zalety, wady i zasady czyhające na spektroskopistę posługującego się metodą DTCD przekonująco argumentując, że wiarygodniejszą analizę chiralnej próbki w stanie stałym uzyskuje się za pomocą pomiarów metodą rozproszonej transmitancji CD.

**Praca [H6]** (*Chem. Eur. J.*, 2022) poświęcona jest badaniom ECD ciała stałego (ss-ECD) i obrazowania ECD (ECD<sub>i</sub>), zastosowanym po raz pierwszy w badaniach substancji chiralnych w pastylkach KCl. W tym celu Górecki i wsp. posłużyli się promieniowaniem synchrotronowym wiązki Diamond B23 (Diamond Light Source Ltd. Wielka Brytania). Skany powierzchni (3.6 cm<sup>2</sup> co 0.5 mm) pastylki KCl ze zdyspergowanym mikrokrystalicznym finasterydem, dostarczyły 144 różnych widm ECD. Były one zarazem różne od widm ss-ECD uzyskanych z powierzchni 1 cm<sup>2</sup> za pomocą komercyjnego przyrządu. Różnice wynikają z faktu, że siła rotacji, od której zależy natężenie pasm ECD, jest wielkością tensorową, której pozadiagonalne elementy uśredniają się w środowisku izotropowym, a ujawniają w anizotropowym. Widmo zebrane ze znacznej powierzchni 1 cm<sup>2</sup> pokrytej bardzo wieloma różnorodnie zorientowanymi mikrokrystalitami jest w zasadzie widmem uśrednionym po orientacjach krystalitów. Natomiast, gdy widmo zebrane jest z małej powierzchni 2.5 mm<sup>2</sup> z nieznaczną liczbą krystalitów, zawiera wyraźny wkład pochodzący od elementów pozadiagonalnych. Górecki i wsp. przeanalizowali wkład anizotropowości widma ECD za pomocą rozkładu wg wartości osobliwych (SVD), metody pokrewnej często stosowanej analizie czynników głównych (PCA), i symulacji widm metodą TDDFT. Doszli do wniosku, że główne składowe i widma obliczone są zgodne i że obserwowane izotropowe widmo ss-ECD silnie zależy od możliwości wzajemnego kompensowania się wkładów od anizotropii mikrokrystalitów. Autorzy wskazują na to, że pokazana przez nich droga analizy może być przydatna w mapowaniu chiralnych substancji czynnych, ich dystrybucji w tabletkach leków, lub ustalaniu producenta preparatu w kontroli obrotu nielegalnymi substancjami.

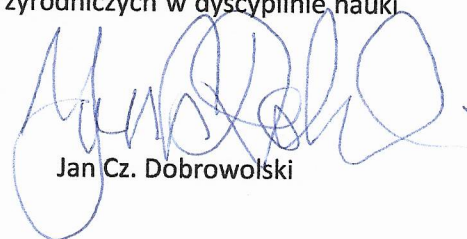
**Publikacja przeglądowa [H7]** (*Trends Anal. Chem.*, 2021) jest poświęcona zasadniczemu zagadnieniu rozprawy tj. poszukiwaniu metody chiralnoptycznej pozwalającej na wiarygodne określenie stereochemii związków bioaktywnych. Górecki i Frelek wychodzą z dobrze już uzasadnionej tezy, że do niezawodnego przypisania

konfiguracji absolutnej konieczne jest na ogół użycie kombinacji dwóch lub więcej odpowiednich metod chiraloptrycznych wspartych obliczeniami kwantowo-chemicznymi uwzględniającymi swobodę konformacyjną związków i wpływ środowiska. Celem przeglądu było przygotowanie czytelnika do doboru technik chiraloptrycznych odpowiednich do analizowanego związku bioaktywnego. Było to możliwe dzięki przykładom opartym na sporej liczbie różnorodnych chiralnych związków bioaktywnych.

Punkt 1. 2) Art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018 r. Dz.U. poz. 478 wymaga od recenzenta odpowiedzi na pytanie - czy habilitacja ("osiągnięcie naukowe") stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny? Sądzę, że tak. Nie znając prac Dra Góreckiego mogliśmy się łudzić, że zastosowanie jednej z metod chiraloptrycznych, jeśli nie ECD to VCD czy ROA, zawsze umożliwi nam jednoznaczne ustalenie konfiguracji absolutnej substancji chiralnej. Teraz wiemy, że byłby to raczej wyjątek niż reguła. Prace Góreckiego ([H1]-[H4] i [H7]) pokazują, że związki aktywne farmakologicznie najczęściej mają bardzo wiele konformacji, a to sprawia, że pozornie proste widma są niezwykle trudne w interpretacji. Trzeba wtedy stosować arsenał metod chiraloptrycznych i technik wspomagających by otrzymać miarodajną odpowiedź. Znowuż w artykułach [H5] i [H6] Habilitant rozpoznaje techniki spektroskopii ECD (ss-ECD i ECDi) w badaniach próbek polikrystalicznych, które nie były dotychczas stosowane w Polsce, a w przypadku obrazowania polikrystalitów w pastylkach KCl metodą ECDi, także i na świetle. Prace te mają silny związek z wytwarzaniem homochiralnych substancji czynnych ważnych w przemyśle farmaceutycznym. Biorąc pod uwagę, że przed pandemią COVID19 przewidywano, że globalna wartość rynku leków chiralnych osiągnie w roku 2020 bilion dolarów (z czego 500 miliardów będzie dotyczyło leków homochiralnych), badania usprawniające kontrolę formy polimorficznej i konfiguracji absolutnej mają kolosalne znaczenie praktyczne.

Na koniec rozważę kwestie formalne jakimi są dominująca rola Habilitanta w pracach cyklu habilitacyjnego oraz nieduża liczba publikacji w cyklu. Spośród prac habilitacji dwie ([H4], [H5]) były wyłącznie autorstwa Habilitanta, trzy dwuautorskie ([H2], [H3], [H7]) i dwie ([H1], [H6]) miały troje lub więcej autorów. We wszystkich tych artykułach Dr Górecki był pierwszym, korespondencyjnym i głównym autorem oceniającym swój wkład na 50% i 60% w publikacjach wieloautorskich, natomiast na 70% i więcej w pozostałych artykułach. Oświadczenia współautorów o swoich rolach w publikacjach będących podstawą rozprawy nie pozostawiają wątpliwości co do dominującej roli Dra Góreckiego w formułowaniu i realizacji zagadnień opisanych w artykułach [H1] - [H7]. Liczba siedmiu publikacji rozprawy habilitacyjnej jest w dziedzinie nauk chemicznych liczbą niewielką, skłaniającą do wyraźnego postawienia pytania czy liczba ta jest wystarczająca? W wypadku rozprawy Dra Góreckiego nie mam wątpliwości, że odpowiedź musi być pozytywna. Nie można zapomnieć, że Habilitant jest autorem aż 72 artykułów napisanych po doktoracie, a pozornie skromna liczba 7 wynika nie tyle z braku materiału na rozprawę, co z bardzo przemyślanego i powściągliwego wyboru prac cyklu habilitacyjnego. Nie często recenzenci mają okazję oceniać tego typu rozprawę i dorobek.

Podsumowując moją recenzję dorobku i aktywności naukowej Pana Doktora Inżyniera Marcina Janusza Góreckiego i biorąc pod uwagę wymagania ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.) i ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85, 374, 695, 875, 1086, z 2021 r. poz. 159) stwierdzam, że Doktor Inżynier Marcin Janusz Górecki jest bardzo aktywnym naukowcem realizującym badania głównie w Polsce i we Włoszech, a cykl Jego publikacji pod tytułem "Holistyczne ujęcie metod i technik chiraloptrycznych jako efektywnego narzędzia w analizie stereochemicznej związków bioaktywnych", stanowi znaczące osiągnięcie rozwijające badania z zakresu spektroskopii chiraloptrycznej i fizycznej chemii organicznej. W moim przekonaniu spełnia On wymagania wyżej wymienionych ustaw i w pełni zasługuje na nadanie Mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.



Jan Cz. Dobrowolski