

Autoreferat

Krystalografia NMR jako uniwersalne narzędzie badań form krystalicznych na przykładzie leków i materiałów funkcjonalnych.

Tomasz Pawlak

Łódź 2022

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Tomasz Pawlak

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe.

- (16.05.2016) – doktor nauk chemicznych, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, tytuł rozprawy doktorskiej: „Zastosowanie spektroskopii NMR w ciele stałym i metod obliczeniowych w badaniach nieuporządkowania molekularnego w kryształach peptydów i polimerów syntetycznych”, promotor prof. dr hab. Marek J. Potrzebowski;
- (12.06.2014) – Dyplom ukończenia studiów podyplomowych z zakresu Rolnictwo-Ogrodnictwo, Wydział nauk Przyrodniczych i Technicznych, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Skierniewicach;
- (11.06.2010) – magister chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii, tytuł pracy magisterskiej: „Wpływ budowy związków kompleksowych Pd(II) i Pt(II) z alkiłowymi i aryłowymi pochodnymi 2,2'-bipirydyny oraz 1,10-fenantroliny na przesunięcia chemiczne 1H , ^{13}C i ^{15}N NMR”, promotor: dr hab. Leszek Pazderski, prof. UMK;
- (26.06.2008) – licencjat chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii, tytuł pracy licencjackiej: „Przesunięcia koordynacyjne 1H NMR w chlorkowych kompleksach Au(III) i Pd(II) z dimetyłowymi pochodnymi pirydyny”, promotor: dr hab. Leszek Pazderski, prof. UMK.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- (1.08.2018 – obecnie) – adiunkt, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi;
- (1.05.2011 – 31.07.2018) – asystent, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi;
- (1.02.2011 – 30.04.2011) – chemik, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi;

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.).

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.

„Krystalografia NMR jako uniwersalne narzędzie badań form krystalicznych na przykładzie leków i materiałów funkcjonalnych.”

4.2. Spis opublikowanych prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego.

Osiągnięcia naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego zostały przedstawione w cyklu sześciu publikacji powiązanych tematycznie, które ukazały się drukiem w czasopismach naukowych z listy JCR w latach 2016-2022. Mój wkład w powstanie każdej z prac został opisany w wykazie osiągnięć naukowych załączonych do wniosku. W pięciu publikacjach jestem korespondencyjnym autorem, natomiast w jednej jestem drugim współautorem (w równej kontrybucji z pierwszym autorem). Autoreferat nie zawiera pełnego opisu otrzymanych wyników w wymienionych pracach, a jedynie omawia najważniejsze punkty.

H1) Jastrzebska, I.; **Pawlak, T.**; Arcos-Ramos, R.; Florez-Lopez, E.; Farfán, N.; Czajkowska-Szczykowska, D.; Maj, J.; Santillan, R.; Morzycki, J. W.; Potrzebowski, M. J. Synthesis, Structure, and Local Molecular Dynamics for Crystalline Rotors Based on Hecogenin/Botogenin Steroidal Frameworks. *Crystal Growth & Design* **2016**, *16* (10), 5698–5709.

H2) **Pawlak, T.**; Czajkowska-Szczykowska, D.; Jastrzebska, I.; Santillan, R.; Seroka, B.; Maj, J.; Morzycki, J. W.; Labra-Vázquez, P.; Farfán, N.; Bujacz, G. D.; Potrzebowski, M. J. Influence of Hydrogen/Fluorine Substitution on Structure, Thermal Phase Transitions, and Internal Molecular Motion of Aromatic Residues in the Crystal Lattice of Steroidal Rotors. *Crystal Growth & Design* **2020**, *20* (4), 2202–2216.

H3) **Pawlak, T.**; Sudgen, I.; Bujacz, G.; Iuga, D.; Brown, S. P.; Potrzebowski, M. J. Synergy of Solid-State NMR, Single-Crystal X-Ray Diffraction, and Crystal Structure Prediction Methods: A Case Study of Teriflunomide (TFM). *Crystal Growth & Design* **2021**, *21* (6), 3328–3343.

H4) **Pawlak, T.**; Szczesio, M.; Potrzebowski, M. J. Single-Crystal X-Ray and Solid-State NMR Characterisation of AND-1184 and Its Hydrochloride Form. *Materials* **2021**, *14*, 7175.

H5) **Pawlak, T.**; Oszejca, M.; Szczesio, M.; Potrzebowski, M. J. Solid-State Study of the Structure, Dynamics, and Thermal Processes of Safinamide Mesylate –A New Generation Drug for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Mol. Pharmaceutics* **2022**, *19*, 287–302.

H6) **Pawlak, T.**; Paluch, P.; Dolot, R.; Bujacz, G.; Potrzebowski, M. J. New salts of teriflunomide (TFM) – Single crystal X-ray and solid state NMR investigation. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **2022**, *122*, 101820.

4.3. Omówienie celu naukowego ww. publikacji i osiągniętych wyników wraz omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wskazanie celu naukowego

Celem pracy był rozwój metodologii poprzez wykorzystanie synergii spektroskopii NMR w ciecie stałym, dyfrakcji rentgenowskiej oraz metod obliczeniowych w badaniach strukturalnych układów krystalicznych na potrzeby lepszego zrozumienia relacji pomiędzy ich budową a właściwościami. W ramach badań wykorzystane zostały dwie odmienne grupy struktur modelowych (materiały funkcjonalne oraz produkty farmaceutyczne). Pozwoliło to na ukazanie uniwersalności stosowanych podejść i było jednym z aspektów celu naukowego.

Moje osiągnięcia składały się z szeregu celów szczegółowych, których punktem wspólnym był rozwój i zastosowanie metodologii krystalografii NMR. Cele szczegółowe obejmowały:

- Znalezienie wspólnej płaszczyzny działań pomiędzy technikami eksperymentalnymi oraz obliczeniowymi pozwalającymi na opis krystalicznych ciał stałych.
- Opracowanie procedur wykorzystania krystalografii NMR w celu uzyskania istotnych parametrów strukturalnych.
- Wdrożenie techniki komputerowego przewidywania struktur krystalicznych i ich wykorzystanie jako wsparcia procedur krystalografii NMR.
- Zastosowanie krystalografii NMR na obiektach komercyjnie dostępnych (lekach) i ukazanie potencjału tej metodologii do opisu dotąd nieznanymi istotnych cech strukturalnych badanych obiektów.
- Implementacja sekwencji pomiarowych NMR w ciecie stałym oraz kwantowo-chemicznych technik obliczeniowych na potrzeby rozwoju podejścia krystalografii NMR.
- Wykorzystanie analizy procesów dynamiki molekularnej jako jednego z etapów procedury krystalografii NMR na drodze do uzyskania nowych więzów strukturalnych.
- Propozycję metod pozwalających przeprowadzić charakterystykę odwracalnych i nieodwracalnych przemian fazowych z oceną ich wpływu na strukturę krystaliczną.
- Zaproponowanie procedur krystalografii NMR do śledzenia *in situ* procesów termicznych.

Wprowadzenie

Analiza strukturalna jest jednym z wyzwań współczesnej nauki. Prace nad nowoczesnymi metodologiami przybliżają nas do lepszego zrozumienia relacji pomiędzy budową a właściwościami. Jest to istotne zagadnienie (w szczególności w odniesieniu do produktów leczniczych i materiałów funkcjonalnych) zarówno na etapie generowania nowych innowacyjnych rozwiązań, jak i zapewnienia odpowiedniej jakości finalnych produktów. Większość substancji występujących w fazie stałej tworzy formy polimorficzne różniące się między sobą właściwościami fizykochemicznymi. Inną równie częstą sytuacją jest występowanie cząsteczek rozpuszczalnika w ich strukturze krystalicznej. Ocenia się, że co najmniej połowa organicznych cząsteczek wykazuje polimorfizm lub solwatomorfizm. Gdy do tego dodamy, że w zależności od postaci krystalicznej substancje te mogą różnić się morfologią, gęstością, trwałością, temperaturą topnienia, rozpuszczalnością, a nawet barwą, okaże się, że posiadanie narzędzi pozwalających na sprawne i jednoznaczne

charakteryzowanie cech strukturalnych (wynikających ze zjawiska wielopostaciowości materiałów w ciele stałym) z oczywistych względów jest istotnym zagadnieniem. Z tego też względu poszukiwanie nowych metodologii badań strukturalnych, jakkolwiek wydawałoby się abstrakcyjnym zagadnieniem, nie jest w istocie oderwane od sfery użytkowej współczesnych problemów nauki.

W ramach badań przedstawionych w niniejszym autoreferacie wykorzystałem szereg metodologii (jak Spektroskopia Magnetycznego Rezonansu Jądrowego, Rentgenografia strukturalna czy metody obliczeniowe), które otwierają unikalne możliwości w analizie krystalicznych ciał stałych. Wykorzystanie każdej z wymienionych technik z osobna do rozwiązywania problemów strukturalnych pozwala odpowiedzieć na wiele pytań badawczych, lecz jeśli myślimy o prawdziwym skoku jakościowym, to musimy iść o krok dalej w kierunku wzajemnej synergii wymienionych technik. W ten sposób powstała bardzo atrakcyjna idea (zarówno z naukowego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia), która kryje się pod akronimem „krystalografii NMR”.¹⁻¹³

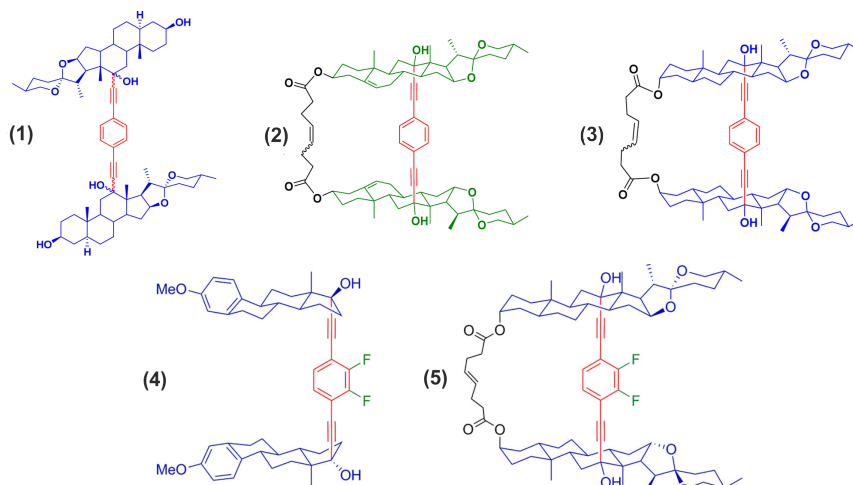
Jednym z wyznaczników mojej pracy naukowej był rozwój tego obszaru badań strukturalnych. Niewątpliwie siłą metodologii krystalografii NMR jest synergizm różnych podejść w celu lokalizacji atomów w komórce elementarnej. Moją pracą badawczą w tym obszarze prowadziłem na kilku płaszczyznach, ukazując uniwersalność stosowanych podejść. Pierwszą z takich płaszczyzn była implementacja procedur pozwalających zaproponować parametry strukturalne dla układów, których nie udaje się wykrystalizować w postaci odpowiednich do badań rentgenograficznych monokryształów (**H2**, **H5** i **H6**). Kolejną była płaszczyzna dotycząca wątku przemian fazowych i ich wpływu na parametry strukturalne wraz z opisem mechanizmu przebiegu tych przemian (**H1–H3** oraz **H5**). Na szczególną uwagę zasługują badania przedstawione w publikacji **H3**, w której nie tylko udało się skorygować błędne doniesienia literaturowe dotyczące teriflunomidu (substancji aktywnej leku stosowanego w terapii Stwardnienia Rozsianego), ale również zaprzęgnąć do współpracy metodologię komputerowego przewidywania struktur krystalicznych (CSP, ang. *Crystal Structure Prediction*).¹⁴⁻¹⁸ Pozwoliło to opisać w pełni krajobraz energii krystalicznej polimorfów teriflunomidu, stając się jednocześnie narzędziem o potężnych możliwościach w analizie strukturalnej. Mówiąc o cechach wspólnych, warto podkreślić, że każdorazowo (**H1–H6**) weryfikowana była również obecność dynamiki molekularnej. W przypadku rotorów molekularnych (**H1**, **H2**) parametr ten jest kluczową cechą decydującą o ich funkcjonalności. Natomiast w przypadku związków o potencjale (bądź zastosowaniu) farmaceutycznym (**H4–H6**) wydaje się być aspektem wpływającym na bezpieczeństwo ich stosowania (dynamika molekularna jest jednym z aspektów swobody konformacyjnej występującej w układzie krystalicznym).

Omówienie otrzymanych wyników

Opis wyników przedstawiony w ramach autoreferatu jest skrótowym przedstawieniem prac **H1–H6** i nie porusza w szczególności aspektu technicznego (przedstawionego w częściach eksperymentalnych wymienionych publikacji), który stanowi istotną składową niniejszych osiągnięć.

Badania przedstawione w ramach publikacji H1

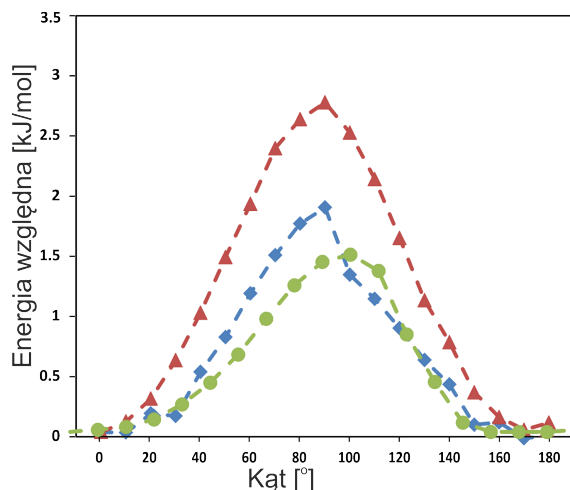
Omówienie wyników chciałbym rozpocząć od badań przeprowadzonych dla rotorów molekularnych. Rotory molekularne są interesującą podgrupą bardzo szerokiego działu chemii materiałowej, tj. maszyn molekularnych. W ramach badań, które zostały przedstawione w publikacjach **H1** i **H2** prowadziłem analizę strukturalną cyklicznych oraz acyklicznych rotorów molekularnych, w których część zwana „statorem” zbudowana jest z pochodnych steroidowych natomiast część tzw. „rotatora” stanowi 1,4-dietynylfenyl bądź 1,4-dietynyl-2,3-difluoro-fenyl (Rysunek 1). Układy te w zależności od budowy różnią się od siebie dynamiką molekularną, a dodatkowo mogą występować w kilku układach krystalograficznych. Ponadto wykazują szereg nieoczywistych przemian fazowych, które wpływają w sposób istotny na dynamikę molekularną będącą kluczową cechą tych obiektów. Potencjał jaki ze sobą niesie krystalografia NMR umożliwia niezwykle precyzyjne opisanie wspomnianych cech.



Rysunek 1. Wzory strukturalne **1 - 5** analizowanych rotorów molekularnych.

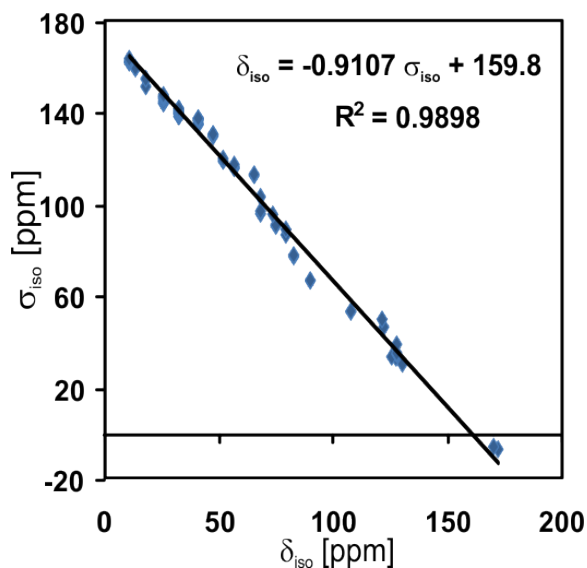
Struktura molekularna to tylko jeden z aspektów różnic pomiędzy badanymi obiektami. Dlatego też charakterystyka materiałów z wykorzystaniem monokrystalicznej rentgenografii strukturalnej została każdorazowo przeprowadzona (przez współautorów prac **H1** i **H2**), jeśli tylko było możliwe wyselekcjonowanie odpowiedniej jakości materiału do takich pomiarów. Tym samym ułatwiło to powiązanie określonych przez mnie właściwości dynamicznych z upakowaniem przestrzennym w kryształach.

Publikacja **H1** opisuje badania przeprowadzone dla rotorów molekularnych niezawierających atomów fluoru w swojej cząsteczce. Wykorzystując połączenie technik eksperymentalnych (NMR w ciele stałym) i obliczeniowych (DFT) udało mi się w sposób precyzyjny scharakteryzować dynamikę molekularną dla form krystalicznych związków **1 - 3**. Jednocześnie, wykorzystując obliczenia DFT, wyznaczyłem niewielkie energetyczne bariery rotacji (Rysunek 2). Są one w zgodzie z wynikami, które uzyskałem eksperymentalnie za pomocą eksperymentu ^1H - ^{13}C PISEMA MAS NMR¹⁹ (dającego pośrednie informacje na temat sprzężeń dipolowych ^1H - ^{13}C) oraz analizy tensorów przesunięcia chemicznego ^{13}C pochodzących z eksperymentu 2D PASS MAS NMR.²⁰ Dla wszystkich badanych układów występuje dynamika molekularna rotatora. W szczególności jest ona zależna od budowy krystalicznej poszczególnych rotorów oraz lokalizacji cząsteczek rozpuszczalnika. Dynamika molekularna została scharakteryzowana w sposób szczegółowy w publikacji **H1**.



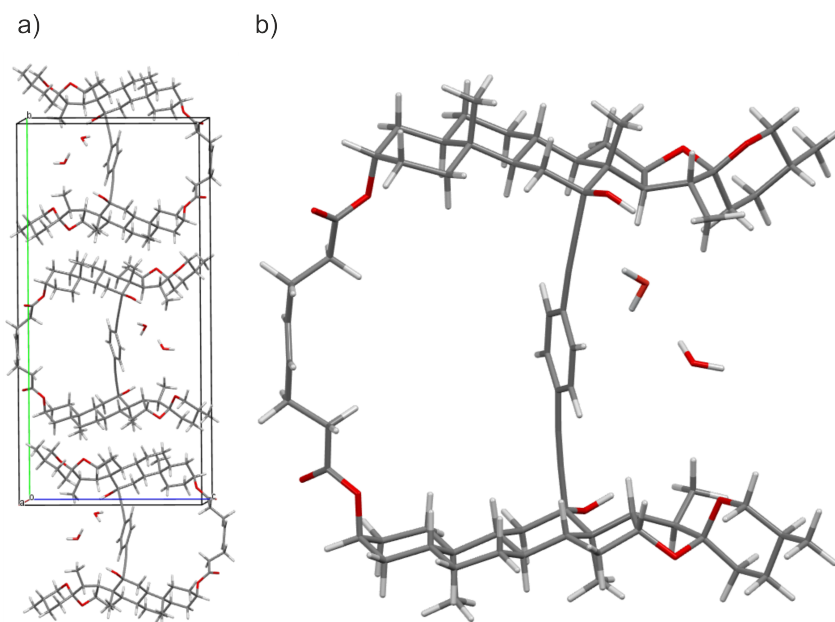
Rysunek 2. Wykres względnej energii układu podczas obrotu fenylowego rotatora w układach **1** (zielony), **2** (czerwony) i **3** (niebieski). Obliczenia wykonane metodami DFT.

W przypadku formy krystalicznej związku **3** szczególnie problematyczne okazało się otrzymanie materiału, którego jakość pozwoliłaby na wyselekcjonowanie monokryształu niezbędnego do pomiarów rentgenograficznych. Był to istotny moment badań, w którym miałem możliwość zastosować narzędzia krystalografii NMR w celu zaproponowania rozwiązania strukturalnego dla tego układu. W tym celu wykorzystałem zarówno rutynowe eksperymenty NMR w roztworze jak i ciele stałym. W szczególności zastosowałem pomiary oparte o bardzo szybkie wirowanie próbki pod kątem magicznym (Very Fast MAS NMR). Nieodłącznym elementem działań (pojawiać się one będą również w dalszych częściach autoreferatu) było wykorzystanie techniki obliczeniowej GIPAW (ang. Gauge Including Projector Augmented Waves)^{21,22} pozwalającej na uwzględnienie periodyczności sieci krystalicznej w trakcie obliczeń parametrów NMR dla układów krystalicznych. Uwzględnienie tego efektu ma niebagatelny wpływ na jakość otrzymywanych wyników i ich późniejszą korelację z rezultatami eksperymentalnymi (Rysunek 3). Jak jest to doskonale widoczne, jakość korelacji jest bardzo wysoka ($R^2 = 0.9898$). Tak przeprowadzone badania umożliwiają w pierwszej kolejności walidację struktur krystalograficznych w stosunku do całej objętości próbki lub porównanie z danymi zdeponowanymi w bazie CCDC dla badanych układów. Niewątpliwie stanowi to bardzo efektywną metodę weryfikacji pozwalającą zidentyfikować nawet niewielkie lokalne różnice strukturalne pomiędzy modelem a rzeczywistym materiałem.



Rysunek 3. Korelacja eksperymentalnych i obliczonych metodą GIPAW parametrów ^{13}C NMR dla rotora molekularnego **3**.

Prace wykonane w ramach publikacji **H1** pozwoliły mi na udokładnienie zgrubnego rozwiązania strukturalnego rotora molekularnego **3** przy wykorzystaniu narzędzi krystalografii NMR. Modele teoretyczne, które zostały stworzone na potrzeby otrzymania ostatecznego rozwiązania strukturalnego zostały każdorazowo poddane walidacji za pomocą szeregu eksperymentalnych technik NMR. Zastosowane zostały tu zarówno rutynowe pomiary ^{13}C CP MAS jak i nieco bardziej wymagające sekwencje m. in. ^{13}C - ^1H HETCORE.²³ Ponadto wykorzystałem eksperymenty ^1H VF MAS NMR wymagające (wspomnianych wcześniej) specjalnych rozwiązań technicznych. Ostatecznie otrzymane parametry strukturalne zostały zdeponowane w ramach wymienionej publikacji. Strukturę molekularną jak i krystaliczną układu **3** przedstawia rysunek 4.



Rysunek 4. Struktura krystaliczna (a) i molekularna (b) układu rotora molekularnego **3** otrzymana jako efekt udokładnienia.

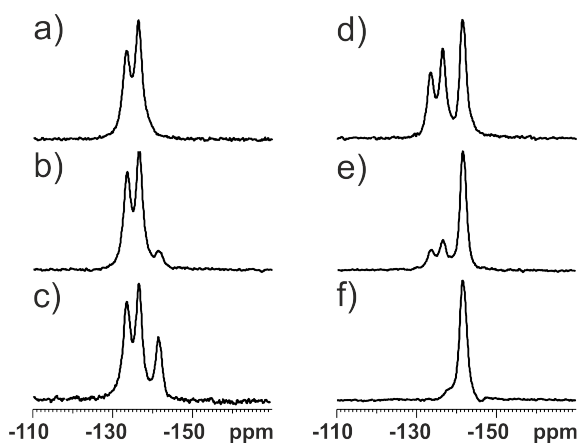
Badania przedstawione w ramach publikacji H2

W publikacji **H2** zajmowałem się rotorami molekularnymi, których najistotniejsza różnica w budowie względem wcześniej opisanych układów dotyczyła obecności dwóch atomów fluoru w części aromatycznej rotatora (związki **4** i **5**). Z chemicznego punktu widzenia są to struktury bardzo podobne do wcześniej omawianych związków **1** – **3**. Różnice w budowie chemicznej rotatora miały m. in. na celu ocenę wpływu takiej modyfikacji na dynamikę molekularną układu. Jak zostało to omówione powyżej oraz w publikacji **H1** układy bez tej modyfikacji cechowały się swobodną rotacją pierścienia aromatycznego. Wprowadzenie znacznie większych atomów (fluory w miejsce wodorów) modyfikuje swobodę konformacyjną pierścienia aromatycznego. Ocena wpływu takiej zmiany na dynamikę molekularną jest niezwykle istotna ponieważ rzutuje na unikatowe właściwości struktur zwanych „maszynami molekularnymi”.

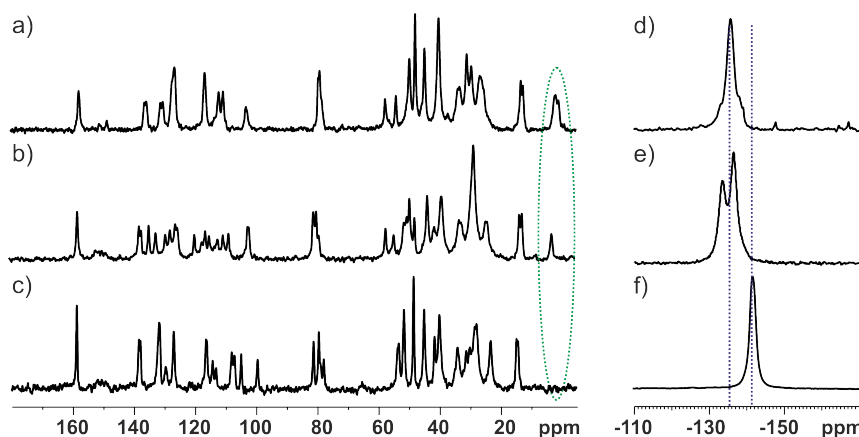
W ramach badań została podjęta próba charakterystyki ruchu rotatora z wykorzystaniem szeregu eksperymentów NMR w ciele stałym zarówno dla jąder ^{13}C jak również ^{19}F . W szczególności dotyczyła ona wykorzystania sekwencji plusowych i/lub technik pomiarowych umożliwiających analizę sprzężeń dipolowych ^1H - $^{13}\text{C}^{24,25}$ (m. in. z wykorzystaniem eksperymentu PISEMA MAS NMR)¹⁹ jak również parametrów anizotropii przesunięcia chemicznego dla jąder ^{19}F . Okazało się, że modyfikacja uniemożliwia swobodną rotację rotatora ze względu na zawadę steryczną, która w interesujący sposób jest powiązana z obecnością cząsteczek rozpuszczalnika w strukturze rotora molekularnego. Wpływ obecności zarówno cząsteczek rozpuszczalnika jak i atomów fluoru na swobodę konformacyjną zobrazowałem w ramach publikacji **H2**, przedstawiając jednocześnie porównanie z analogicznymi układami niezawierającymi atomów fluoru.

Ponieważ oba opisywane w publikacji **H2** układy są solwatami posiadającymi cząsteczki rozpuszczalnika w strukturze krystalicznej, weryfikacji wymagał wpływ ich obecności na właściwości dynamiczne rotatora. W przypadku związku **4** udało się wyróżnić występowanie trzech form solwatomorficznych (**4A**, **4B** oraz **4I**) natomiast dla związku **5** dwóch form solwatomorficznych (**5A** oraz **5B**). Tym samym głównym wątkiem pracy był opis przejść fazowych, które występują w trakcie migracji rozpuszczalnika w badanych układach, a także ocena wpływu tych zmian na parametry strukturalne (w szczególności dynamiczne).

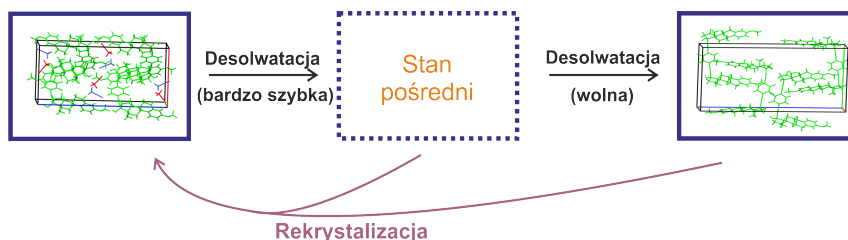
W przypadku układu **4** udało się wykazać, że z pomocą spektroskopii ^{19}F MAS NMR możliwe jest niezwykle precyzyjne śledzenie procesu desolvatacji, który przebiega *in situ* w trakcie prowadzonych pomiarów wewnątrz sondy NMR (Rysunek 5). Ponadto, już rutynowe pomiary NMR w ciele stałym (Rysunek 6) wykazały, że proces desolvatacji w przypadku układów opartych o związek **4** jest dwuetapowy (Rysunek 7). Pierwszy etap przemiany (prowadzący do **4I**) jest bardzo szybkim procesem i następuje niemalże natychmiast po procesie krystalizacji układu **4A**. Kolejny etap jest już znacznie wolniejszy i wymaga podgrzania próbki.



Rysunek 5. Widma ^{19}F MAS NMR dla **4I** zarejestrowane przy prędkości rotacji 25 kHz w trakcie chłodzenia próbki do temp. 5°C (a) natychmiast po rozpoczęciu pomiaru. A także bez chłodzenia próbki: (b) po 5 min, (c) po 15 min, (d) po 2h oraz (e) po 18h. (f) Widmo zarejestrowane po wygrzaniu próbki w piecu w 165°C .



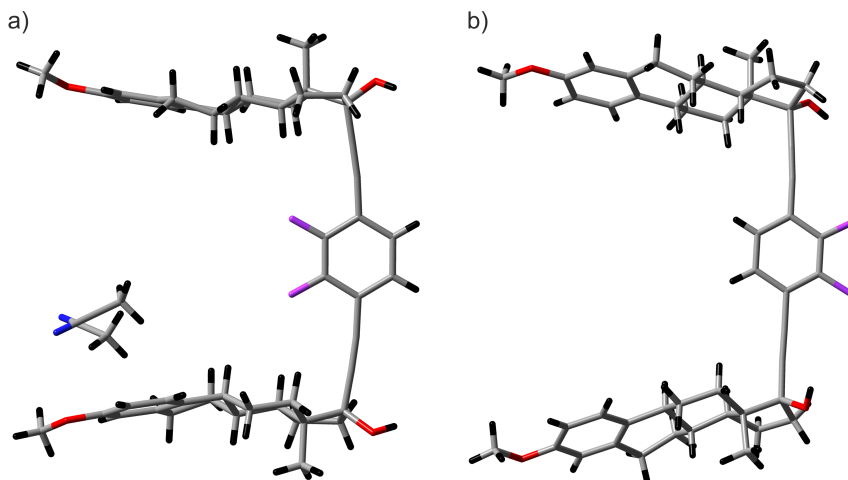
Rysunek 6. Widma ^{13}C CP MAS NMR (a – c) oraz ^{19}F MAS NMR (d – f) dla związku **4** zarejestrowane przy prędkości rotacji 13 kHz (a – c) oraz 30 kHz (d – f). Natychmiast po krystalizacji z mieszaniny dichlorometanu i acetonitrylu (a, d), po suszeniu 2h na powietrzu (b, e) oraz po wygrzaniu próbki w piecu w 165°C (c, f).



Rysunek 7. Schematyczne przedstawienie przejść fazowych występujących dla związku **4**.

W trakcie przeprowadzonych badań wykazałem, że modyfikacja rotatora w strukturze **4** poprzez wprowadzenie atomów fluoru do części aromatycznej pierścienia prowadzi do całkowitego zatrzymania dynamiki molekularnej w skali czasowej jaka była obserwowana dla analogu niefluorowanego.²⁶ Ma to miejsce zarówno dla form solwotowanych (**4A** oraz **4I**) jak i formy, która nie zawiera rozpuszczalnika (**4B**). Problem ten został szczegółowo omówiony w publikacji **H2**. Pomimo braku klasycznej dynamiki molekularnej, układy oparte o związek **4** posiadały bardzo interesującą właściwość polegającą na występowaniu

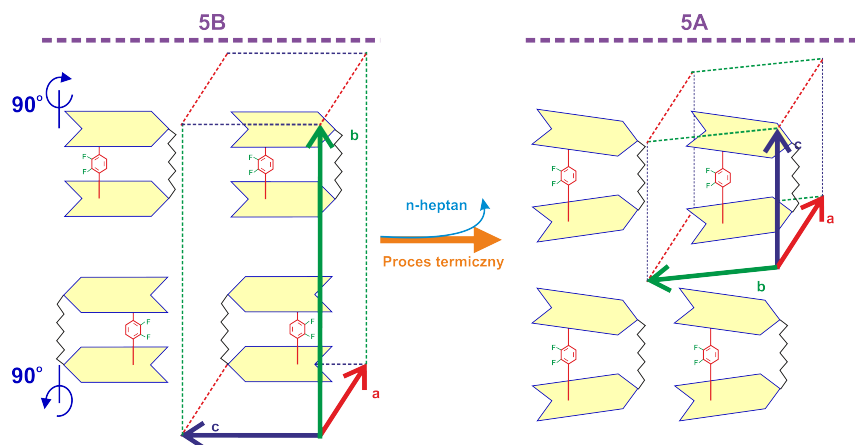
skoku pierścienia aromatycznego o kąt $\sim 180^\circ$ przechodząc pomiędzy formami **4A** i **4B** (Rysunek 8). Obrót ten jest dość niecodzienny i wyzwalany wraz z migracją rozpuszczalnika. Na drodze obliczeń kwantowo-chemicznych wykazałem również, że żadna z pośrednich konformacji nie jest stabilna energetycznie poza tymi, które są obecne w strukturach **4A** oraz **4B**.



Rysunek 8. Struktura molekularna **4A** (a) oraz **4B** (b) ukazująca różnicę w położeniach atomów fluoru.

Mając już dobrze zdefiniowany ten specyficzny proces dynamiczny, podjąłem próbę wykorzystania krystalografii NMR do odpowiedzi na pytanie: „Na którym etapie procesu desolvatacji występuje obserwowany skok pierścienia aromatycznego?” tj. czy ma on miejsce na etapie przejścia **4A** \rightarrow **4I** czy też **4I** \rightarrow **4B**, a ponadto czy zmiana położenia pierścienia aromatycznego jest z tymi przemianami fazowymi skorelowana. W publikacji **H2** przedstawiony został pełen schemat postępowania pokazujący, że wykorzystując pomiary ^1H Very Fast MAS, ^1H - ^{13}C inv-HETCOR MAS,²⁷ ^{13}C - ^1H -FLSG HETCOR MAS oraz ^{19}F MAS NMR, a także obliczenia parametrów NMR metodą GIPAW, jest możliwe precyzyjne określenie momentu, w którym nawet tak subtelne różnice strukturalne następują. W omawianym przypadku stwierdziłem, że skok pierścienia aromatycznego o $\sim 180^\circ$ następuje na etapie przejścia **4I** \rightarrow **4B** i jest zsynchronizowany ze zmianą wielkości komórki elementarnej.

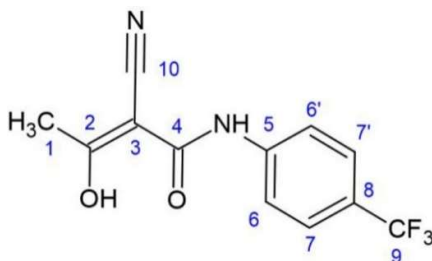
Ostatnim z analizowanych związków należącym do grupy materiałów funkcjonalnych był związek **5**. W tym przypadku wykazałem występowanie procesu termicznej desolvatacji **5B** \rightarrow **5A**, który powiązałem z odejściem cząsteczki n-heptanu. Zaprzęgając analogiczny wachlarz narzędzi krystalografii NMR jak w poprzednich akapitach udało się precyzyjnie opisać mechanizm przemiany fazowej (Rysunek 9). Odmienny od poprzednio opisanego (dla związku **4**) jest jednak charakter dynamiki molekularnej. Wykazałem, że dla związku **5** (który jest fluorowanym analogiem związku **3**) rotacja pierścienia aromatycznego zostaje wyzwolona procesem desolvatacji. Reorganizacja związana z procesem desolvatacji usuwa zawadę steryczną, umożliwiając wystąpienie swobodnej rotacji pierścienia, co pozwala w sposób kontrolowany sterować tym parametrem.



Rysunek 9. Schemat przebiegu transformacji 5B → 5A.

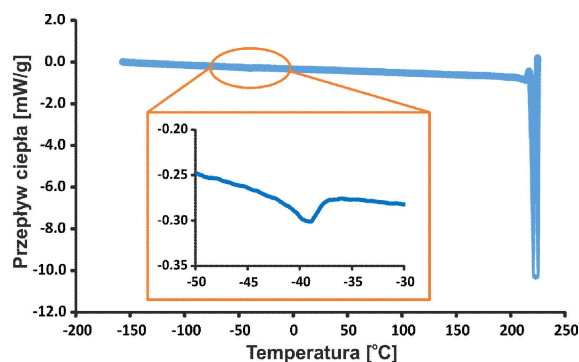
Badania przedstawione w ramach publikacji H3

Pozostałe cztery publikacje **H3** – **H6** poruszają problemy badawcze występujące dla obiektów z obszaru farmaceutycznego. Publikacja **H3** opisuje badania wykonane dla teriflunomidu (**6**) (Rysunek 10) będącego substancją aktywną leku Aubagio stosowanego w terapii Stwardnienia Rozsianego.^{28,29} W ramach tej pracy analizowałem kilka problemów badawczych, spośród których pierwszy w kolejności dotyczył wyjaśnienia rozbieżności pomiędzy opublikowaną wcześniej strukturą krystalograficzną teriflunomidu oraz opublikowanymi w tej samej pracy danymi pochodzącymi z pomiarów NMR w ciele stałym (Gunnam, et. al., Cryst. Growth Des. 2019).³⁰ Rozbieżność pomiędzy danymi była na tyle uderzająca, że już na wstępie ukierunkowała moje badania na opis różnic jakie mogą wystąpić pomiędzy formą krystalograficzną teriflunomidu dla której były wykonane badania NMR w ciele stałym (w temperaturze pokojowej) oraz formą krystalograficzną, która była obecna podczas pomiarów rentgenograficznych (zwyczajowo ok -173°C).



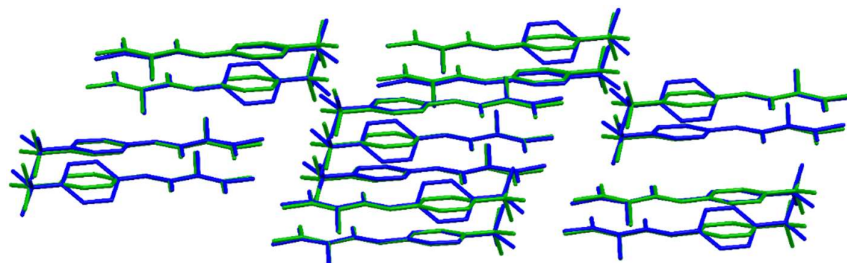
Rysunek 10. Wzór strukturalny teriflunomidu (**6**).

W tym przypadku wykorzystanie już rutynowych pomiarów NMR w ciele stałym okazało się być nieocenionym narzędziem badawczym pozwalającym zróżnicować materiał występujący w temperaturze pokojowej od tego który występuje po schłodzeniu próbki. W efekcie końcowym ten wątek badań pozwolił na identyfikację w pełni odwracalnego przejścia fazowego pomiędzy niskotemperaturową formą (poniżej -39°C) **6^{LT}** oraz wysokotemperaturowym (powyżej -39°C) polimorfem **6^{RT}** teriflunomidu. Transformacja ta jest doskonale widoczna na termogramie DSC próbki **6** (Rysunek 11).

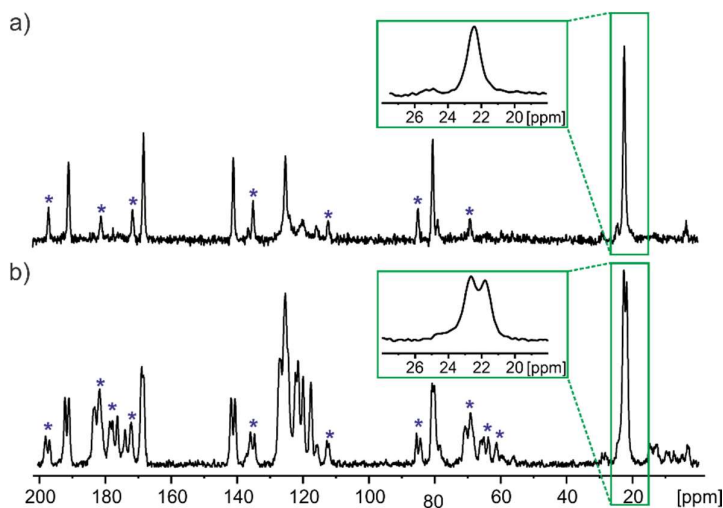


Rysunek 11. Termogram DSC dla próbki Teriflunomidu (**6**) wykonany podczas grzania 5°C/min.

Ta dość niecodzienna przemiana fazowa okazuje się być powiązana ze zmianą liczby cząsteczek teriflunomidu w niezależnej części komórki elementarnej $Z' = 1$ (**6^{RT}**) \leftrightarrow $Z' = 2$ (**6^{LT}**). Istotny jest w tym miejscu również limit czułości pomiarów NMR w ciele stałym. Jak się okazuje, pomimo że upakowanie przestrzenne nie ulega dużym zmianom (Rysunek 12), to różnice widoczne na widmach ^{13}C CP MAS NMR zarejestrowane w temperaturze pokojowej (**6^{RT}**) i w -80°C (**6^{LT}**) jednoznacznie identyfikują przemianę $Z' = 1 \leftrightarrow Z' = 2$ (Rysunek 13). Opisane w ten sposób relacje pomiędzy **6^{RT}** oraz **6^{LT}** wprowadziły też istotną korektę błędnych wyników w pracy Gunnam, et. al., Cryst. Growth Des. 2019.



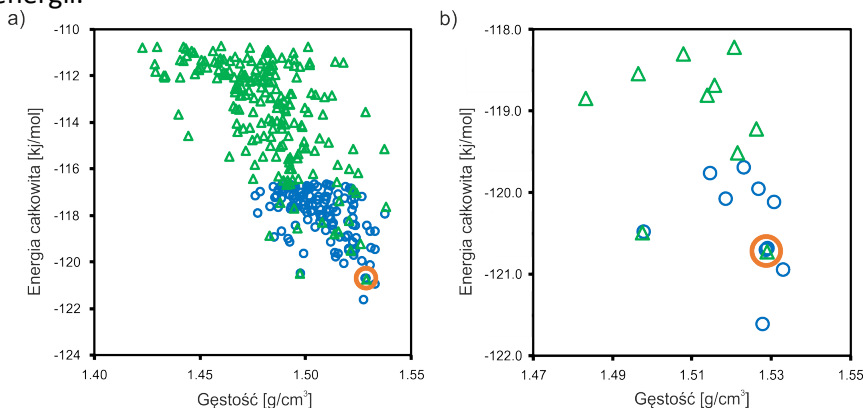
Rysunek 12. Nałożenie klastra składającego się z 15 cząsteczek Teriflunomidu dla formy **6^{RT}** (kolor zielony) **6^{LT}** (kolor niebieski) wykonane z wykorzystaniem algorytmu COMPACK³¹ z pominięciem położenia atomów wodoru.



Rysunek 13. Widma ^{13}C CP MAS NMR dla Teriflunomidu forma **6^{RT}** (a) oraz **6^{LT}** (b) zarejestrowane przy prędkości rotacji 12 kHz.

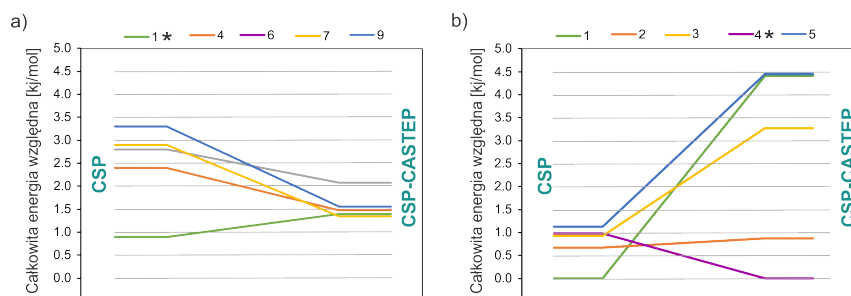
Kolejnym istotnym punktem moich badań było wdrożenie procedury CSP (ang. Crystal Structure Prediction) w celu odpowiedzi na pytanie: „Czy jest możliwe otrzymanie innych polimorfów teriflunomidu poza scharakteryzowanymi przeze mnie 6^{RT} i 6^{LT} ?”. Pytanie takie nie jest trywialne i w zasadzie nie można na nie udzielić bezwzględnej odpowiedzi (w szczególności bazując wyłącznie na badaniach eksperymentalnych – wymagałoby to poświęcenia nieskończonych środków i czasu). Dlatego też rozwój metod, które mogą nas zbliżyć do odpowiedzi na tak postawione pytanie jest niezwykle istotny. Jedną z takich procedur jest CSP, które umożliwiło mi porównanie eksperymentalnie otrzymanych rozwiązań strukturalnych z innymi potencjalnie możliwymi aranżacjami struktur krystalicznych teriflunomidu. CSP jest złożonym i wieloetapowym procesem obliczeniowym dostosowanym do konkretnego problemu badawczego, którego szczegóły znajdują się w publikacji **H3**. Niewątpliwie istotną częścią składową osiągnięć przedstawionych w ramach niniejszego autoreferatu było poszerzenie klasycznie rozumianych obliczeń CSP o dodatkowy etap obliczeń DFT-D (obliczenia DFT z uwzględnieniem poprawek dyspersyjnych), a także zbadanie limitu stosowalności podejścia CSP. Było to możliwe ponieważ oba z badanych polimorfów teriflunomidu różnią się między sobą w bardzo niewielkim stopniu konformacją pierścienia aromatycznego i posiadają identyczne upakowanie dalekiego zasięgu (RMSD pozycji atomowych dla obu układów wynosi jedynie 0.149 Å, natomiast różnica w energii układów na poziomie DFT-D to zaledwie 2.4 kJ/mol). Wszystkie te cechy stanowiły idealny model pozwalający na weryfikację czy procedura CSP umożliwia opis tak subtelnych różnic.

Zastosowane podejście CSP sprowadzało się do kilku następujących po sobie etapów: (1) przeszukiwania przestrzeni konformacyjnej badanych związków, (2) generowania testowych struktur krystalicznych, (3) ewaluacji energii oddziaływań międzycząsteczkowych dla wygenerowanych kryształów wraz z uwzględnieniem swobody konformacyjnej w obrębie kąta torsyjnego C4–NH–C5–C6. Znaczna część dostępnych w literaturze zastosowań CSP dotyczyła układów sztywnych, dlatego za cel uznałem również uwzględnienie swobody konformacyjnej. Rezultatem obliczeń CSP jest tzw. krajobraz energii krystalicznej (Rysunek 14) który przygotowałem zarówno dla układu $Z' = 1$ jak i dla znacznie bardziej skomplikowanego z punktu widzenia obliczeń CSP układu $Z' = 2$. W takim krajobrazie każdy punkt (minimum lokalne) oznacza unikatową strukturę krystaliczną, zaś jego w jego minimum globalnym znajduje się struktura, którą z pewnością (z punktu widzenia techniki CSP) powinno się obserwować eksperymentalnie, gdyż jest układem o najniższej energii.



Rysunek 14. Wykres CSP dla $Z' = 1$ (zielony) oraz $Z' = 2$ (niebieski) dla związku **6** (a) w zakresie do 10 kJ/mol od minimum lokalnego oraz (b) dla 10 najniżej energetycznych struktur.

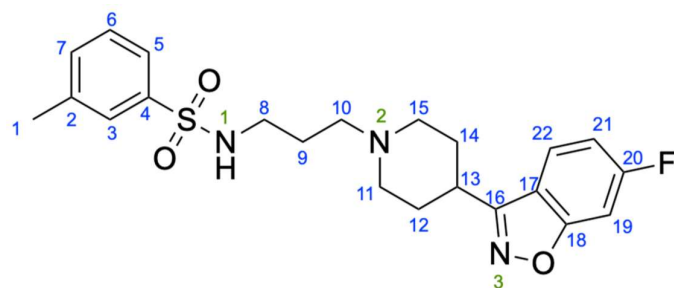
Okazało się że procedura oparta o metrologię CSP z wykorzystaniem pól siłowych nie doprowadziła do identyfikacji polimorfów 6^{RT} oraz 6^{LT} w minimum globalnym krajobrazu energetycznego, co sugerowało duże prawdopodobieństwo, że poszukiwania innych nieznanymi form polimorficznych może zakończyć się sukcesem. Z drugiej strony należy pamiętać o licznych ograniczeniach czystej metodologii CSP, z których najistotniejszym jest jej niska dokładność oszacowania energii uzyskanych struktur. W konsekwencji powoduje to, że w otoczeniu minimum globalnego energii występuje wiele potencjalnie „rzeczywistych” struktur krystalicznych. Z tego też względu w ramach moich badań przeprowadziłem ewaluację energii CSP z wykorzystaniem metody DFT-D (CASTEP). Pozwoliło to zrewidować wcześniejsze rezultaty umiejscawiając strukturę 6^{LT} w energetycznym minimum globalnym (Rysunek 15). Taka procedura opisana w pracy **H3** akronimem CSP-CASTEP wraz z poczynionymi pracami eksperymentalnymi uzupełniła całe postępowanie o nową jakość. Przeprowadzone w ten sposób badania wprowadziły istotną korektę do pierwotnych obserwacji. Ostatecznie wykazałem, że jest bardzo mało prawdopodobnym, aby teriflunomid tworzył inne struktury polimorficzne poza opisanymi w naszej pracy 6^{RT} oraz 6^{LT} . Możliwość przewidzenia takich cech jest bardzo cennym wskaźnikiem podczas prowadzenia prac opartych o inżynierię kryształów i pozwala istotnie zredukować czasochłonne badania eksperymentalne. Ma to szczególne znaczenie dla układów farmaceutycznych, gdzie poszczególne polimorfy są postawą zgłoszeń patentowych decydującymi o dalszym potencjale komercyjnym produktu.



Rysunek 15. Wykres ukazujący zmiany w energii całkowitej układów pomiędzy procedurą CSP oraz CSP-CASTEP dla (a) $Z' = 1$ oraz (b) $Z' = 2$. Gwiazdką zaznaczone są struktury CSP odpowiadające polimorfom obserwowanym eksperymentalnie.

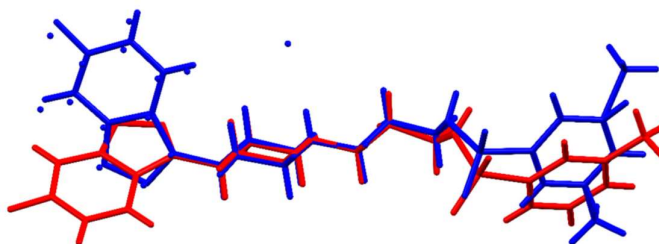
Badania przedstawione w ramach publikacji H4

W ramach publikacji **H4** przeprowadzona została ewaluacja struktury N-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propyl]-3-methylbenzenesulfonamidu (**7**), którego wzór strukturalny przedstawiony jest na rysunku 16. Związek ten jest potencjalnym lekiem mogącym mieć zastosowanie w leczeniu symptomów demencji.^{32,33} W ramach publikacji **H4** skupiłem się na porównaniu wolnej formy związku **7** oraz jego modyfikacji w postaci chlorowodoru (**7^{HCl}**).



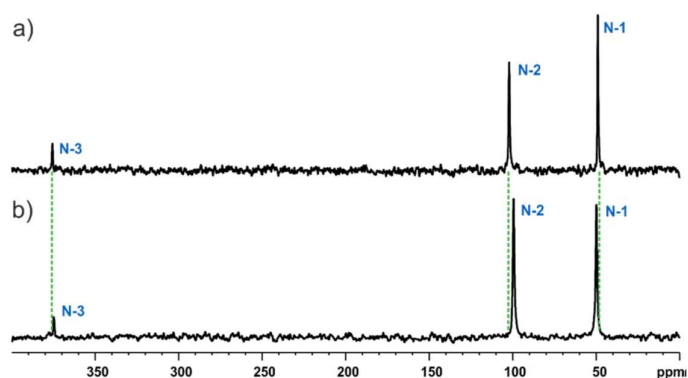
Rysunek 16. Wzór strukturalny związku 7.

Po przeprowadzeniu analizy wyników rentgenograficznych, określiłem istotną zmianę konformacyjną cząsteczki pojawiającą się wraz z wytworzeniem formy chlorowodoru związku 7 (Rysunek 17). Protonowanie cząsteczki w pozycji N-2 wywołało nieuporządkowanie molekularne w obrębie pierścienia aromatycznego, co dodatkowo powiązane jest z rotacją cząsteczki wokół wiązania C-S. Pomimo dość istotnych zmian w konformacji całej cząsteczki, układ wiązań wodorowych determinujących uporządkowanie dalekiego zasięgu jest bardzo podobny w obu strukturach.

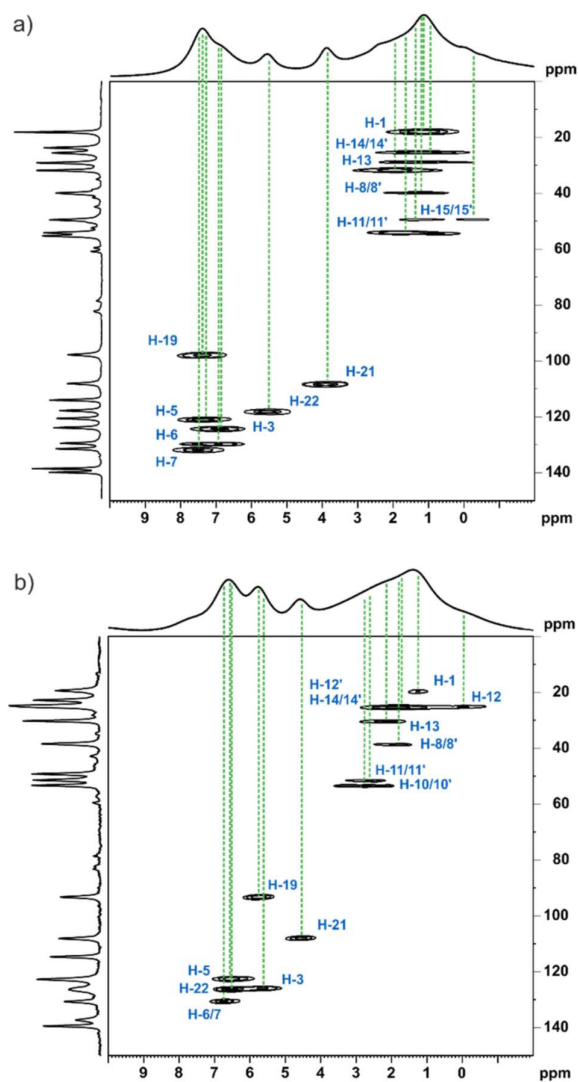


Rysunek 17. Porównanie konformacji cząsteczki występującej w strukturze krystalicznej 7 (czerwony) oraz 7^{HCl} (niebieski).

Interesująco w kontekście zmian strukturalnych przedstawiały się widma ¹⁵N CP MAS NMR (Rysunek 18), które pomimo znaczących różnic w charakterze kwasowo-zasadowym związku (struktura 7 jest zasadą Lewisa, natomiast 7^{HCl} ma formę soli), nie ulegają istotnym zmianom. Jest to szczególnie nieintuicyjne w odniesieniu do miejsca proponowania N-2, gdyż taka zmiana (7 → 7^{HCl}) powinna przesunąć położenie sygnału w kierunku wyższych wartości przesunięcia chemicznego. W toku dalszych badań wykazałem, że taki efekt da się jednak wyjaśnić biorąc pod uwagę nie tylko odślanający efekt proponowania pozycji N-2, ale również przesłaniający efekt przesunięcia gęstości elektronowej z wiązania N-C i w efekcie całkowite wzajemne kompensowanie się obu zjawisk.³⁴



Rysunek 18. Widma ^{15}N CP MAS NMR dla formy (a) **7** oraz (b) **7^{HCl}** zarejestrowane przy prędkości rotacji 12 kHz.



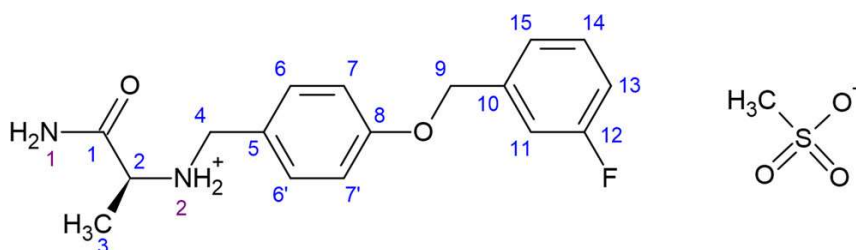
Rysunek 19. Widma ^1H - ^{13}C inv-HETCOR MAS NMR dla **7** (a) oraz **7^{HCl}** (b) zarejestrowane przy prędkości rotacji 60 kHz. Jednowymiarowe widma ^1H MAS oraz ^{13}C CP MAS NMR zostały przedstawione w miejscach projekcji F1 oraz F2 widm 2D.

W ramach badań wykazałem, że związek **7** występujący zarówno w formie wolnej jak i chlorowodoru nie wykazuje znaczącej dynamiki molekularnej i nie ulega (niepożądanym

z punktu widzenia zastosowań farmaceutycznych) przemianom polimorficznym. Badania te były doskonałą ilustracją w jaki sposób należy przeprowadzić analizę, aby otrzymać swoisty „odcisk palca” materiału (jako przykład Rysunek 19), który w dalszych badaniach może posłużyć do rutynowej charakterystyki materiału. Przypisania sygnałów na widmach ^1H MAS, ^{13}C CP MAS oraz ^{13}C - ^1H inv-HETCOR²⁷ MAS NMR były możliwe dzięki przeprowadzonym obliczeniom GIPAW i ich niemalże doskonałej zgodności z wynikami eksperymentalnymi (RMSE < 0.5 ppm), co stanowi kolejny przykład na potencjał współpracy obu podejść.

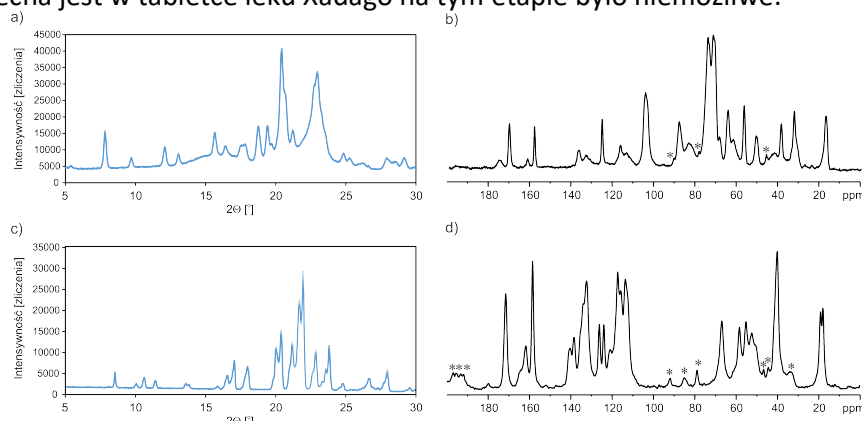
Badania przedstawione w ramach publikacji H5

Kolejna publikacja **H5** przedstawia wyniki otrzymane dla soli mesylowej safinamidu (jest on substancją czynną leku Xadago stosowanego w terapii choroby Parkinsona). Publikacja prezentuje w sposób kompleksowy badania strukturalne tego interesującego leku (Rysunek 20).



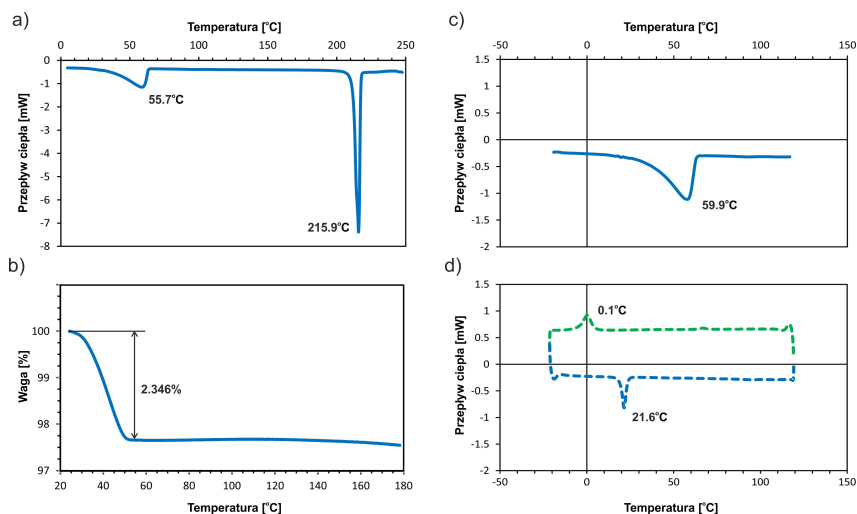
Rysunek 20. Wzór strukturalny związku **8**.

Badania rozpoczęłem od analizy komercyjnie dostępnego leku (sproszkowanej tabletki) oraz wyekstrahowanej substancji czynnej (**8_E**). Wynik takich działań był sporym zaskoczeniem, ponieważ porównanie dyfraktogramów proszkowych oraz widm ^{13}C CP MAS NMR, które zarejestrowałem dla materiału **8_E** z materiałem obecnym w tabletku leku Xadago ukazuje ewidentne różnice świadczące o obecności innej formy krystalicznej soli mesylowej safinamidu w tabletku aniżeli otrzymana forma **8_E** (Rysunek 21). Układ **8_E** jest półhydratem zawierającym dwie cząsteczki safinamidu w niezależnej części komórki elementarnej (struktura określona z wykorzystaniem rentgenografii strukturalnej monokryształu). Uzyskanie analogicznych informacji na temat struktury krystalicznej, która obecna jest w tabletku leku Xadago na tym etapie było niemożliwe.



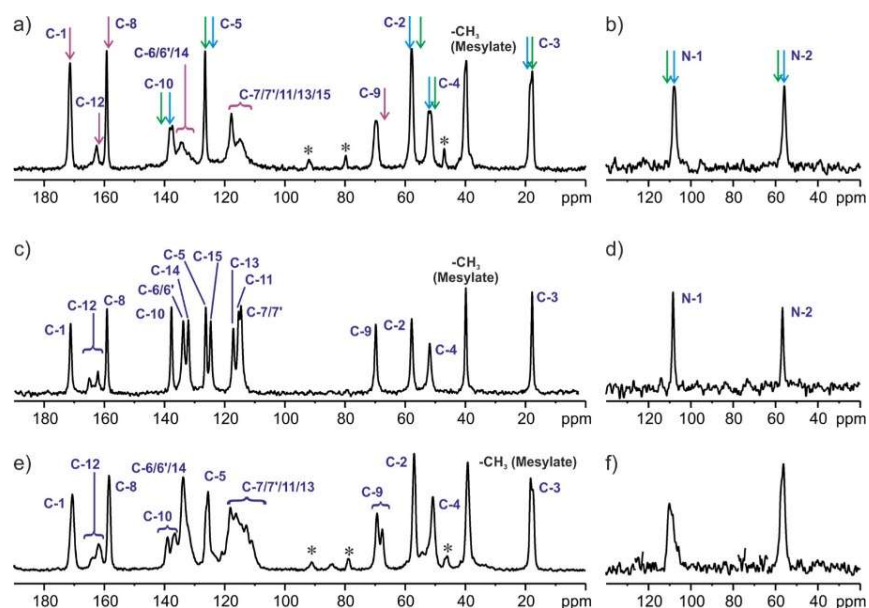
Rysunek 21. Wyniki pomiarów PXRD (a, c) oraz ^{13}C CP MAS NMR (b, d) dla materiału pozyskanego z tabletki leku Xadago (a, b) oraz formy **8_E** (c, d).

Dalsze eksperymentalne prace oparte o pomiary NMR w ciele stałym, a także TGA oraz DSC (Rysunek 22) pozwoliły mi na odnalezienie relacji pomiędzy formą **8_E** oraz formą obecną w tabletkcie leku Xadago. W trakcie badań wykazałem, że forma **8_E** ulega dehydratacji w temperaturze już ok. 55°C. Tak niski punkt przemiany świadczy o bardzo dużej niestabilności termicznej formy hydratowanej. Następująca w ten sposób dehydratacja związana jest z przemianą fazową prowadzącą do powstania układu (**8_D**), który jest tożsamy z materiałem obecnym w tabletkcie leku Xadago.



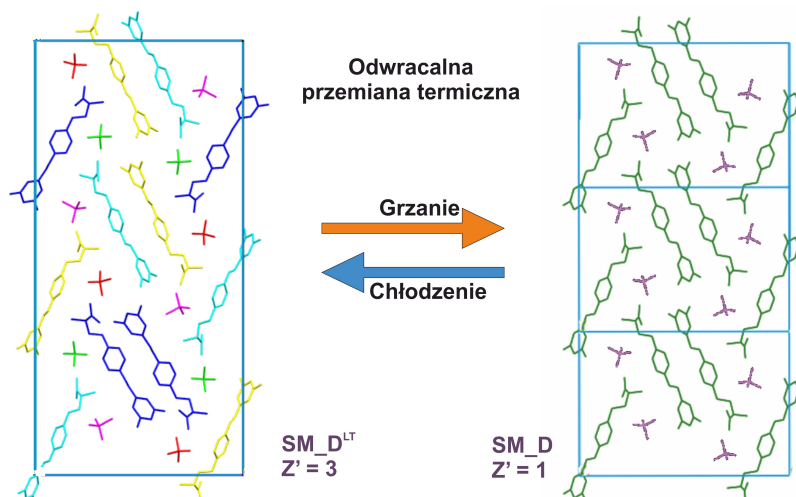
Rysunek 22. Wyniki pomiarów DSC (a) oraz TGA (b) zarejestrowane dla **8_E** w szerokim zakresie temperatur. Dodatkowy pomiar DSC dla nowej próbki **8_E** wykonany poniżej temperatury topnienia w cyklu grzanie (c), chłodzenie oraz II grzanie (d). Przebiegi zarejestrowane z szybkością zmian temperatury 5°C/min.

W trakcie dalszych badań udało mi się wykazać obecność kolejnej w pełni odwracalnej przemiany fazowej próbki **8_D**, występującej w okolicach temperatury pokojowej (Rysunek 22d). Jest to o tyle niezwykle, że przemiana ta ma miejsce w okolicach tzw. temperatury pokojowej tym samym może mieć miejsce podczas zwykłego przechowywania leku. Wykorzystując NMR w ciele stałym (w szczególności pomiary oparte o metodologię bardzo szybkiego wirowania próbki pod kątem magicznym) oraz obliczenia teoretyczne oparte o metodologię GIPAW, udało mi się precyzyjnie scharakteryzować dwie odmienne formy polimorficzne, tj. niskotemperaturową **8_D^{LT}** oraz wysokotemperaturową **8_D**. W obu przypadkach już standardowe pomiary ¹³C CP MAS NMR (Rysunek 23) obrazują istotne różnice w strukturze krystalicznej.



Rysunek 23. Widma ^{13}C (a, c, e) oraz ^{15}N (b, d, f) CP MAS NMR dla próbki **8_D** w temperaturze pokojowej (a, b) oraz w 50°C (c, d) i -30°C (e, f) zarejestrowane przy prędkości rotacji 12 kHz.

Ponieważ rozwiązanie strukturalne **8_D** nie było możliwe do przeprowadzenia poprzez pomiary rentgenograficzne monokryształu, był to doskonały moment, aby wykorzystać potencjał krystalografii NMR. Zasadniczym problemem badawczym, który w tym miejscu sobie postawiłem, była odpowiedź na pytanie: „w jaki sposób przebiega ta w pełni odwracalna przemiana fazowa?”. Aby na tak postawione pytanie odpowiedzieć, podjąłem próbę przedstawienia rozwiązań strukturalnych dla obu form (**8_D^{LT}** oraz **8_D**) z wykorzystaniem pomiarów rentgenografii proszkowej (PXRD). Przedstawienie rozwiązania strukturalnego na tej drodze jest nieporównywalnie trudniejsze aniżeli z wykorzystaniem rentgenografii monokrystalicznej. Z drugiej strony, posiadając już dobrze działające narzędzia w postaci metod obliczeniowych czy technik opartych o pomiary NMR w ciele stałym, zadanie takie (choć wciąż bardzo skomplikowane) dało mi możliwość uwzględnienia szeregu więzów strukturalnych redukujących złożoność całego procesu. Ostatecznym efektem tych działań było przedstawienie rozwiązań strukturalnych (**8_D^{LT}** i **8_D**) oraz wyjaśnienie wzajemnej relacji między nimi (Rysunek 24). Podobnie jak to ma miejsce na przestrzeni całego autoreferatu, także i w tym przypadku badania zaprezentowane w ramach publikacji **H5** są swoistym przewodnikiem w jaki sposób bazując na danych pochodzących z połączenia technik NMR w ciele stałym, obliczeń teoretycznych oraz PXRD można śledzić skomplikowane i nieoczywiste procesy.



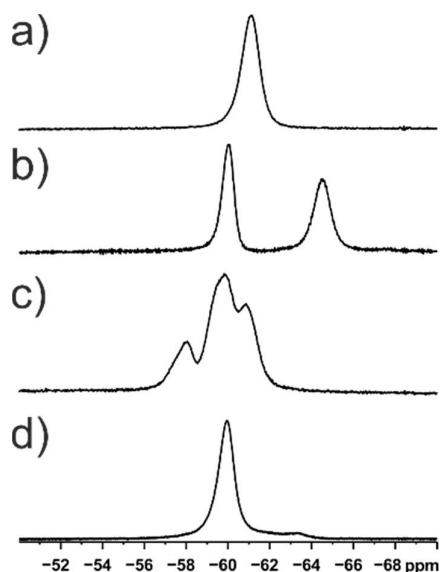
Rysunek 24. Relacja pomiędzy polimorfami 8_D^{LT} oraz 8_D .

Badania przedstawione w ramach publikacji H6

Ostatnia publikacja **H6** przedstawiona w ramach niniejszego autoreferatu jest w pewnym stopniu kontynuacją badań rozpoczętych w ramach pracy **H3** nad związkiem **6**, teriflunomidem (Rysunek 10). Ponieważ związek **6** wykazuje znikomą rozpuszczalność w wodzie (z punktu widzenia klasyfikacji leków jest w kategorii przeznaczony dla leków praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie), postanowiłem wprowadzić modyfikacje, które pozwoliłyby zmienić tę niekorzystną cechę. Poza tym oczywistym względem praktycznym, motywacją do dalszych badań związku **6** była chęć rozwoju metodologii poprzez wykorzystanie układów o większym stopniu złożoności. W ramach publikacji **H6** otrzymałem systematyczny szereg soli teriflunomidu (teriflunomid ma charakter kwasowy) z metalami grup IA układu okresowego (litu, sodu, potasu, rubidu oraz cezu), a także z jonem amonowym, który wykazuje tendencję do tworzenia analogicznych połączeń kwasowo-zasadowych jak metale grupy IA.

Po wstępnej weryfikacji otrzymanych materiałów, do dalszych badań z wykorzystaniem metod krystalografii NMR zakwalifikowałem jedynie sole litu, sodu oraz cezu. Pozostałe z połączeń nie tworzyły niestety układów o dobrze zdefiniowanej strukturze krystalicznej (były amorficzne) lub, jak to miało miejsce w przypadku soli amonowej, wyniki otrzymane w trakcie badań rentgenograficznych wykazały, że próbka jest w istocie nietrwałą mieszaniną polimorfów. Weryfikację w tym zakresie przeprowadziłem z wykorzystaniem rutynowych pomiarów PXRD oraz ^{13}C CP MAS NMR i szczegółowo opisałem w publikacji **H6**.

Pozostałe sole zostały w pierwszej kolejności poddane badaniom odnośnie określenia liczby cząsteczek w niezależnej części komórki elementarnej (liczba Z'). Chciałbym tu jednocześnie podkreślić, że pomimo iż w opisie publikacji **H1** – **H5** nie poruszałem tego problemu, to każdorazowo taka weryfikacja była przeprowadzana dla omawianych obiektów. W przypadku badanych w ramach tej publikacji związków (**6_Li**, **6_Na** oraz **6_Cs**) najbardziej diagnostyczne w tym względzie okazały się widma ^{19}F MAS NMR (Rysunek 25).



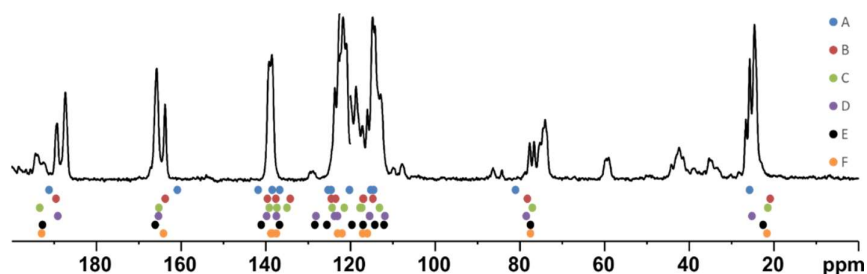
Rysunek 25. Widma ^{19}F MAS NMR dla **6** (a), **6_Li** (b), **6_Na** (c) oraz **6_Cs** (d) zarejestrowane przy prędkości rotacji 20 kHz.

Jądro ^{19}F jest doskonałą sondą NMR o 100% naturalnej zawartości tego izotopu oraz spinie jądrowym $\frac{1}{2}$, co daje dużą łatwość interpretacyjną. Przeprowadzona w ten sposób analiza nie pozostawiła wątpliwości, że każda z badanych soli wykazuje inną wartość Z' i najprawdopodobniej jest większa niż trzy dla **6_Na**, równa dwa dla **6_Li** oraz równa jeden dla **6_Cs**.

Dalsze badania z wykorzystaniem monokrystalicznej rentgenografii strukturalnej (wykonanej przez współautorów pracy) pozwoliły na przedstawienie rozwiązań strukturalnych dla **6_Na** oraz **6_Cs**, ale nie dla **6_Li**. W ten sposób siłą napędową tej części moich badań były starania, aby przy wykorzystaniu cech strukturalnych **6_Na** oraz **6_Cs**, a także pomiarów NMR w ciele stałym i obliczeń teoretycznych, zaproponować więzy strukturalne, które występują w układzie **6_Li**. Zaprzęgając do pracy szereg metodologii NMR w ciele stałym wykorzystujących bardzo szybkie wirowanie próbki pod kątem magicznym, w tym eksperymenty takie jak ^1H - ^1H DQ-SQ,³⁵⁻³⁷ ^1H - $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ inv-HETCOR,²⁷ $^{133}\text{Cs}/^{23}\text{Na}/^7\text{Li}$ - ^1H HETCOR czy też ^{19}F - ^{19}F DQ-SQ³⁵⁻³⁷ MAS NMR, udało się stwierdzić, że sól litowa teriflunomidu zawiera dwie cząsteczki tego związku w niezależnej części komórki elementarnej. Cząsteczki te są najprawdopodobniej ułożone w sposób „sandwichowy” z orientacją teriflunomidu typu „głowa do głowy”. Jon litowy natomiast jest położony w przyległej sferze i koordynowany przez grupę karbonylową oraz nitrylową. Struktura soli litowej, podobnie jak pozostałe opisane sole, jest hydratem, w którym cząsteczki wody są zlokalizowane w sferze koordynacyjnej litu. Tak wiele istotnych informacji strukturalnych nie byłoby możliwych do uzyskania bez wykorzystania eksponowanego w niniejszym autoreferacie multiinstrumentalnego podejścia do badań strukturalnych.

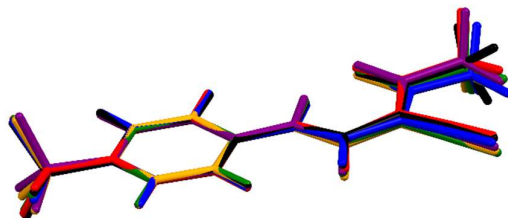
Pośród badanych obiektów na szczególną uwagę zasługuje również sól sodowa teriflunomidu. Okazuje się że, układ ten zawiera aż 6 cząsteczek teriflunomidu w niezależnej części komórki elementarnej. Przypisanie sygnałów na widmie ^{13}C CP MAS NMR do poszczególnych konformerów w strukturze krystalicznej nie jest sprawą trywialną i w praktyce jest skrajnie skomplikowanym problemem, jeśli bazujemy tylko na pomiarach NMR. Dopiero zastosowanie obliczeń kwantowo-chemicznych na poziomie DFT z uwzględnieniem poprawek dyspersyjnych przedstawia wystarczającą dokładność, aby

można było przeprowadzić cały proces. Rysunek 26 przedstawia porównanie eksperymentalnego widma z położeniem sygnałów dla poszczególnych konformerów teriflunomidu otrzymane na drodze obliczeń DFT-D GIPAW.



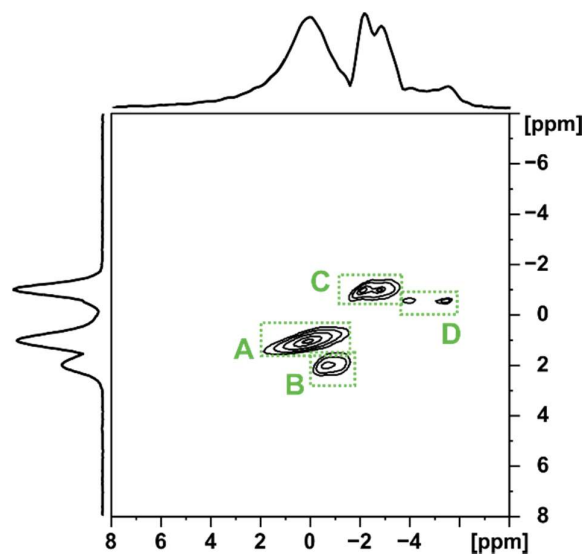
Rysunek 26. Widmo ^{13}C CP MAS NMR dla **6_Na** zarejestrowane przy prędkości rotacji 12 kHz. Kolorowe punkty reprezentują położenia sygnałów dla poszczególnych konformerów teriflunomidu otrzymane na drodze obliczeń DFT-D GIPAW.

Jak jest to doskonale widoczne zarówno na widmach eksperymentalnych jak i dla danych otrzymanych na drodze obliczeniowej występuje bardzo duże zróżnicowanie przesunięć chemicznych w obrębie tej samej pozycji w cząsteczce teriflunomidu. Istotnym zagadnieniem, które postanowiłem wobec tego sprawdzić, było pytanie który czynnik (wewnątrz czy też międzycząsteczkowy) determinuje taki obraz widma. Wykorzystując obliczenia kwantowo-chemiczne udało mi się wykazać, że dominujący wpływ mają oddziaływania międzycząsteczkowe natomiast sama konformacja cząsteczki (Rysunek 27) ma niewielki udział w obserwowanej dyspersji sygnałów NMR.

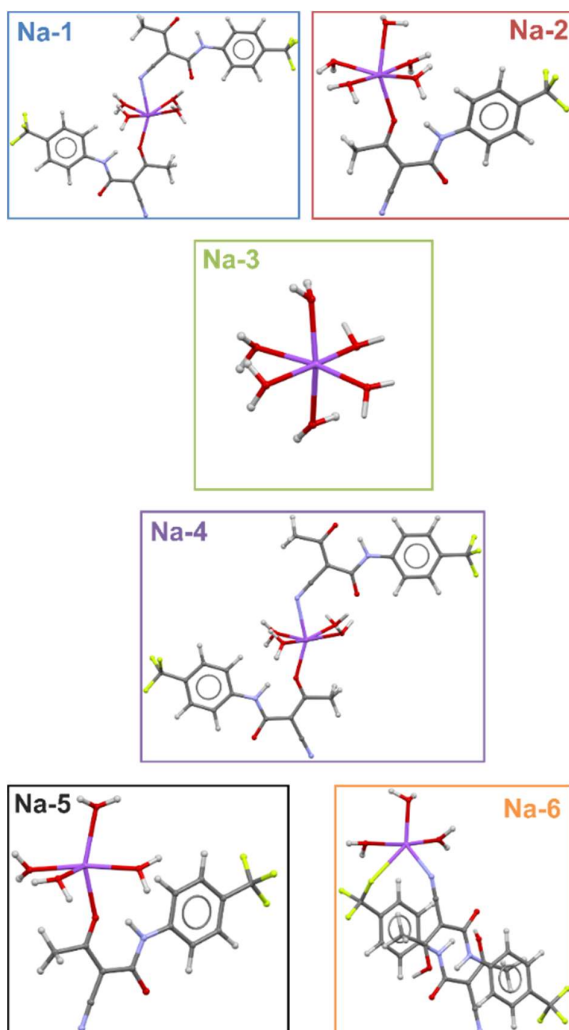


Rysunek 27. Porównanie sześciu konformacji cząsteczki teriflunomidu występującej w strukturze krystalicznej **6_Na**.

Sól sodowa była bardzo wdzięcznym obiektem do implementacji szeregu metodologii pomiarowych NMR z obszaru ciała stałego. Jedno z wykorzystanych podejść dotyczyło wykorzystanie jądra ^{23}Na do opisu sfer koordynacyjnych jonów sodu. W trakcie prowadzonych przeze mnie badań, okazało się, że widmo ^{23}Na MQ MAS NMR ukazuje tylko cztery sygnały (Rysunek 28) wobec sześciu nierównocennych chemicznie pozycji atomów sodu, które są obecne w strukturze krystalicznej **6_Na**.



Rysunek 28. Widmo ^{23}Na MQ-MAS NMR dla **6_Na** z uwidocznieniem czterech magnetycznie nierównocennych sygnałów.



Rysunek 29. Porównanie wszystkich sześciu sfer koordynacyjnych sodu, które występują w **6_Na**.

Wyjaśnienie w tym obszarze przyniosło porównanie otrzymanego widma ^{23}Na MQ MAS NMR z obrazem sfer koordynacyjnych sodu otrzymanych po optymalizacji położeń atomowych i parametrów komórki elementarnej z wykorzystaniem obliczeń kwantowo-chemicznych DFT-D (Rysunek 29). Taki zabieg pozwolił rozróżnić dokładnie cztery typy sfer koordynacyjnych w strukturze krystalicznej związku (pozycje Na-1 i Na-4 oraz Na-2 i Na-5 są bardzo podobne do siebie) wobec sześciu teoretycznie możliwych. W ten sposób po raz kolejny wzajemna synergia stosowanych podejść metodologicznych pozwoliła rozwiązać istotny problem chemii strukturalnej.

Podsumowanie

Powyżej omówione publikacje pokazują w sposób przejrzysty jak metodologia krystalografii NMR może zostać wykorzystana podczas rozwiązywania konkretnych problemów badawczych. Rozważania powyższych prac były oparte o dwie podstawowe grupy obiektów: leki oraz materiały funkcjonalne (rotory molekularne). Wybór tak odmiennego spektrum układów miał przede wszystkim na celu podkreślenie uniwersalności proponowanych rozwiązań metodologicznych, co daje nadzieję na ich możliwie szerokie wykorzystanie podczas rozwiązywania kolejnych problemów stawianych przed współczesną nauką badań strukturalnych.

Poniższe punkty przedstawiają skrótowo moje najważniejsze osiągnięcia:

- Przedstawienie kilku wariantów podejść metodologicznych w obrębie krystalografii NMR, służących do rozwiązywania problemów strukturalnych.
- Opracowanie procedur krystalografii NMR do opisu przebiegu odwracalnych i nieodwracalnych przemian fazowych, które zachodzą w układach krystalicznych.
- Zaproponowanie rozwiązań metodologicznych na potrzeby badań kryształów molekularnych solwatów i ich przemian z wykorzystaniem spektroskopii NMR w cieple stałym, PXRD i obliczeń kwantowo-chemicznych.
- Wykazanie, że w ramach synergii metodologii krystalografii NMR i procedur CSP jest możliwa wiarygodna ocena szans otrzymania nowych form polimorficznych wraz z eksperymentalną weryfikacją teoretycznych założeń.
- Poszerzenie klasycznie rozumianych obliczeń CSP o dodatkowy etap obliczeń DFT-D (obliczenia DFT z uwzględnieniem poprawek dyspersyjnych).
- Wykazane, że nawet bardzo niewielkie różnice w strukturach krystalicznych polimorfów można rozróżnić w podejściu CSP.
- Udowodnienie występowania nieudokumentowanych wcześniej przemian fazowych dla komercyjnie dostępnych leków.
- Opisanie cech strukturalnych czterech nieznanymi wcześniej form krystalicznych związków z wykorzystaniem procedur krystalografii NMR, dla których nie było możliwe zaproponowanie rozwiązań strukturalnych innymi technikami.
- Wykorzystanie informacji na temat dynamiki molekularnej w ramach krystalografii NMR jako źródła więzów strukturalnych, w tym dotyczących swobody konformacyjnej.
- Opis niskotemperaturowej i niedestrukcyjnej przemiany termicznej Teriflunomidu z wykorzystaniem metodologii Krystalografii NMR.

- Opis procesu dehydratacji w strukturze soli mesylowej safinamidu za pomocą połączonych technik NMR w ciele stałym, metod dyfrakcyjnych (PXRD) oraz technik obliczeniowych.

Literatura

- (1) Pawlak, T.; Potrzebowski, M. J. Fine Refinement of Solid-State Molecular Structures of Leu- and Met-Enkephalins by NMR Crystallography. *The Journal of Physical Chemistry B* **2014**, *118* (12), 3298–3309. <https://doi.org/10.1021/jp500379e>.
- (2) Ashbrook, S. E.; McKay, D. Combining Solid-State NMR Spectroscopy with First-Principles Calculations – a Guide to NMR Crystallography. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (45), 7186–7204. <https://doi.org/10.1039/C6CC02542K>.
- (3) Webber, A. L.; Emsley, L.; Claramunt, R. M.; Brown, S. P. NMR Crystallography of Campho[2,3-c]Pyrazole ($Z' = 6$): Combining High-Resolution ^1H - ^{13}C Solid-State MAS NMR Spectroscopy and GIPAW Chemical-Shift Calculations. *The Journal of Physical Chemistry A* **2010**, *114* (38), 10435–10442. <https://doi.org/10.1021/jp104901j>.
- (4) Kerr, H. E.; Mason, H. E.; Sparkes, H. A.; Hodgkinson, P. Testing the Limits of NMR Crystallography: The Case of Caffeine–Citric Acid Hydrate. *CrystEngComm* **2016**, *18* (35), 6700–6707. <https://doi.org/10.1039/C6CE01453D>.
- (5) Fernandes, J. A.; Sardo, M.; Mafra, L.; Choquesillo-Lazarte, D.; Masciocchi, N. X-Ray and NMR Crystallography Studies of Novel Theophylline Cocrystals Prepared by Liquid Assisted Grinding. *Crystal Growth & Design* **2015**, *15* (8), 3674–3683. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00279>.
- (6) Hodgkinson, P. NMR Crystallography of Molecular Organics. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2020**, *118–119*, 10–53. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2020.03.001>.
- (7) Harris, R. K. NMR Crystallography: The Use of Chemical Shifts. *Solid State Sciences* **2004**, *6* (10), 1025–1037. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2004.03.040>.
- (8) Elena, B.; Pintacuda, G.; Mifsud, N.; Emsley, L. Molecular Structure Determination in Powders by NMR Crystallography from Proton Spin Diffusion. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (29), 9555–9560. <https://doi.org/10.1021/ja062353p>.
- (9) Taulelle, F. Fundamental Principles of NMR Crystallography. In *Encyclopedia of Magnetic Resonance*; Harris, R. K., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2009; p emrstm1003. <https://doi.org/10.1002/9780470034590.emrstm1003>.
- (10) Salager, E.; Stein, R. S.; Pickard, C. J.; Elena, B.; Emsley, L. Powder NMR Crystallography of Thymol. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11* (15), 2610. <https://doi.org/10.1039/b821018g>.
- (11) Bonhomme, C.; Gervais, C.; Babonneau, F.; Coelho, C.; Pourpoint, F.; Azais, T.; Ashbrook, S. E.; Griffin, J. M.; Yates, J. R.; Mauri, F.; Pickard, C. J. First-Principles Calculation of NMR Parameters Using the Gauge Including Projector Augmented Wave Method: A Chemist’s Point of View. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (11), 5733–5779. <https://doi.org/10.1021/cr300108a>.
- (12) Brus, J.; Czernek, J.; Kobera, L.; Urbanova, M.; Abbrent, S.; Husak, M. Predicting the Crystal Structure of Decitabine by Powder NMR Crystallography: Influence of Long-Range Molecular Packing Symmetry on NMR Parameters. *Crystal Growth & Design* **2016**, *16* (12), 7102–7111. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01341>.
- (13) Thureau, P.; Sturniolo, S.; Zilka, M.; Ziarelli, F.; Viel, S.; Yates, J. R.; Mollica, G. Reducing the Computational Cost of NMR Crystallography of Organic Powders at Natural Isotopic Abundance with the Help of ^{13}C - ^{13}C Dipolar Couplings. *Magn Reson Chem* **2019**, *57* (5), 256–264. <https://doi.org/10.1002/mrc.4848>.
- (14) Price, S. L. Predicting Crystal Structures of Organic Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (7), 2098–2111. <https://doi.org/10.1039/C3CS60279F>.
- (15) Oganov, A. R. *Modern Methods of Crystal Structure Prediction*; WILEY-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, 2010.
- (16) Reilly, A. M.; Cooper, R. I.; Adjiman, C. S.; Bhattacharya, S.; Boese, A. D.; Brandenburg, J. G.; Bygrave, P. J.; Bylsma, R.; Campbell, J. E.; Car, R.; Case, D. H.; Chadha, R.; Cole, J. C.; Cosburn, K.; Cuppen, H. M.; Curtis, F.; Day, G. M.; DiStasio Jr, R. A.; Dzyabchenko, A.; van Eijck, B. P.; Elking, D. M.; van den Ende, J. A.; Facelli, J. C.; Ferraro, M. B.; Fusti-Molnar, L.; Gatsiou, C.-A.; Gee, T. S.; de Gelder, R.; Ghiringhelli, L. M.; Goto, H.; Grimme, S.; Guo, R.; Hofmann, D. W. M.; Hoja, J.; Hylton, R. K.; Iuzzolino, L.; Jankiewicz, W.; de Jong, D. T.; Kendrick, J.; de Klerk, N. J. J.; Ko, H.-Y.; Kuleshova, L. N.; Li, X.; Lohani, S.; Leusen, F.

- J. J.; Lund, A. M.; Lv, J.; Ma, Y.; Marom, N.; Masunov, A. E.; McCabe, P.; McMahon, D. P.; Meekes, H.; Metz, M. P.; Misquitta, A. J.; Mohamed, S.; Monserrat, B.; Needs, R. J.; Neumann, M. A.; Nyman, J.; Obata, S.; Oberhofer, H.; Oganov, A. R.; Orendt, A. M.; Pagola, G. I.; Pantelides, C. C.; Pickard, C. J.; Podeszwa, R.; Price, L. S.; Price, S. L.; Pulido, A.; Read, M. G.; Reuter, K.; Schneider, E.; Schober, C.; Shields, G. P.; Singh, P.; Sugden, I. J.; Szalewicz, K.; Taylor, C. R.; Tkatchenko, A.; Tuckerman, M. E.; Vacarro, F.; Vasileiadis, M.; Vazquez-Mayagoitia, A.; Vogt, L.; Wang, Y.; Watson, R. E.; de Wijs, G. A.; Yang, J.; Zhu, Q.; Groom, C. R. Report on the Sixth Blind Test of Organic Crystal Structure Prediction Methods. *Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials* **2016**, *72* (4), 439–459. <https://doi.org/10.1107/S2052520616007447>.
- (17) Widdifield, C. M.; Lill, S. O. N.; Broo, A.; Lindkvist, M.; Pettersen, A.; Ankarberg, A. S.; Aldred, P.; Schantz, S.; Emsley, L. Does Z' Equal 1 or 2? Enhanced Powder NMR Crystallography Verification of a Disordered Room Temperature Crystal Structure of a P38 Inhibitor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (25), 16650–16661. <https://doi.org/10.1039/C7CP02349A>.
- (18) Bardwell, D. A.; Adjiman, C. S.; Arnautova, Y. A.; Bartashevich, E.; Boerrigter, S. X. M.; Braun, D. E.; Cruz-Cabeza, A. J.; Day, G. M.; Della Valle, R. G.; Desiraju, G. R.; van Eijck, B. P.; Facelli, J. C.; Ferraro, M. B.; Grillo, D.; Habgood, M.; Hofmann, D. W. M.; Hofmann, F.; Jose, K. V. J.; Karamertzanis, P. G.; Kazantsev, A. V.; Kendrick, J.; Kuleshova, L. N.; Leusen, F. J. J.; Maleev, A. V.; Misquitta, A. J.; Mohamed, S.; Needs, R. J.; Neumann, M. A.; Nikylov, D.; Orendt, A. M.; Pal, R.; Pantelides, C. C.; Pickard, C. J.; Price, L. S.; Price, S. L.; Scheraga, H. A.; van de Streek, J.; Thakur, T. S.; Tiwari, S.; Venuti, E.; Zhitkov, I. K. Towards Crystal Structure Prediction of Complex Organic Compounds – a Report on the Fifth Blind Test. *Acta Crystallogr B Struct Sci* **2011**, *67* (6), 535–551. <https://doi.org/10.1107/S0108768111042868>.
- (19) Ramamoorthy, A.; Opella, S. J. Two-Dimensional Chemical Shift/Heteronuclear Dipolar Coupling Spectra Obtained with Polarization Inversion Spin Exchange at the Magic Angle and Magic-Angle Sample Spinning (PISEMAMAS). *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **1995**, *4* (6), 387–392. [https://doi.org/10.1016/0926-2040\(95\)00054-T](https://doi.org/10.1016/0926-2040(95)00054-T).
- (20) Antzutkin, O. N.; Shekar, S. C.; Levitt, M. H. Two-Dimensional Sideband Separation in Magic-Angle-Spinning NMR. *Journal of Magnetic Resonance, Series A* **1995**, *115* (1), 7–19. <https://doi.org/10.1006/jmra.1995.1142>.
- (21) Pickard, C. J.; Mauri, F. All-Electron Magnetic Response with Pseudopotentials: NMR Chemical Shifts. *Phys. Rev. B* **2001**, *63* (24), 245101. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.63.245101>.
- (22) Yates, J. R.; Pickard, C. J.; Mauri, F. Calculation of NMR Chemical Shifts for Extended Systems Using Ultrasoft Pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **2007**, *76* (2), 024401. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.76.024401>.
- (23) van Rossum, B.-J.; Förster, H.; de Groot, H. J. M. High-Field and High-Speed CP-MAS13C NMR Heteronuclear Dipolar-Correlation Spectroscopy of Solids with Frequency-Switched Lee–Goldburg Homonuclear Decoupling. *Journal of Magnetic Resonance* **1997**, *124* (2), 516–519. <https://doi.org/10.1006/jmre.1996.1089>.
- (24) Krushelnitsky, A.; Reichert, D. Solid-State NMR and Protein Dynamics. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2005**, *47* (1–2), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2005.04.001>.
- (25) Schanda, P.; Ernst, M. Studying Dynamics by Magic-Angle Spinning Solid-State NMR Spectroscopy: Principles and Applications to Biomolecules. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2016**, *96*, 1–46. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2016.02.001>.
- (26) Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. Anisochronous Dynamics in a Crystalline Array of Steroidal Molecular Rotors: Evidence of Correlated Motion within 1D Helical Domains. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (19), 7280–7283. <https://doi.org/10.1021/ja2006274>.
- (27) Mao, K.; Wiench, J. W.; Lin, V. S.-Y.; Pruski, M. Indirectly Detected Through-Bond Chemical Shift Correlation NMR Spectroscopy in Solids under Fast MAS: Studies of Organic–Inorganic Hybrid Materials. *Journal of Magnetic Resonance* **2009**, *196* (1), 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.10.010>.
- (28) Klotz, L.; Eschborn, M.; Lindner, M.; Liebmann, M.; Herold, M.; Janoschka, C.; Garrido, B. T.; Schulte-Mecklenbeck, A.; Gross, C. C.; Breuer, J.; Hundehage, P.; Posevitz, V.; Pignolet, B.; Nebel, G.; Glander, S.; Freise, N.; Austermann, J.; Wirth, T.; Campbell, G. R.; Schneider-Hohendorf, T.; Eveslage, M.; Brassat, D.; Schwab, N.; Loser, K.; Roth, J.; Busch, K. B.; Stoll, M.; Mahad, D. J.; Meuth, S. G.; Turner, T.; Bar-Or, A.; Wiendl, H. Teriflunomide Treatment for Multiple Sclerosis Modulates T Cell

- Mitochondrial Respiration with Affinity-Dependent Effects. *Science Translational Medicine* **2019**, *11* (490), 1–17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5563>.
- (29) Commissioner, O. of the. *U.S. Food and Drug Administration*. FDA. <http://www.fda.gov/home> (accessed 2019-12-02).
- (30) Gunnam, A.; Nangia, A. K. High-Solubility Salts of the Multiple Sclerosis Drug Teriflunomide. *Crystal Growth & Design* **2019**, *19* (9), 5407–5417. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00914>.
- (31) Chisholm, J. A.; Motherwell, S. COMPACT: A Program for Identifying Crystal Structure Similarity Using Distances. *J Appl Cryst* **2005**, *38* (1), 228–231. <https://doi.org/10.1107/S0021889804027074>.
- (32) Schechter, L. E.; Lin, Q.; Smith, D. L.; Zhang, G.; Shan, Q.; Platt, B.; Brandt, M. R.; Dawson, L. A.; Cole, D.; Bernotas, R.; Robichaud, A.; Rosenzweig-Lipson, S.; Beyer, C. E. Neuropharmacological Profile of Novel and Selective 5-HT₆ Receptor Agonists: WAY-181187 and WAY-208466. *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33* (6), 1323–1335. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301503>.
- (33) Liperoti, R.; Pedone, C.; Corsonello, A. Antipsychotics for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Curr Neuropharmacol* **2008**, *6* (2), 117–124. <https://doi.org/10.2174/157015908784533860>.
- (34) Semenov, V. A.; Samultsev, D. O.; Krivdin, L. B. Theoretical and Experimental Study of ¹⁵N NMR Protonation Shifts. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2015**, *53* (6), 433–441. <https://doi.org/10.1002/mrc.4231>.
- (35) Bradley, J. P.; Tripon, C.; Filip, C.; Brown, S. P. Determining Relative Proton–Proton Proximities from the Build-up of Two-Dimensional Correlation Peaks in ¹H Double-Quantum MAS NMR: Insight from Multi-Spin Density-Matrix Simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11* (32), 6941–6952. <https://doi.org/10.1039/B906400A>.
- (36) Brown, S. P. Probing Proton–Proton Proximities in the Solid State. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2007**, *50* (4), 199–251. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2006.10.002>.
- (37) Brown, S. P. Applications of High-Resolution ¹H Solid-State NMR. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **2012**, *41*, 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.ssnmr.2011.11.006>.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

- (marzec 2016 – marzec 2017) – Roczny staż naukowy w Department of Physics, University of Warwick, Wielka Brytania.
- (grudzień 2014) – Miesięczny staż naukowy w Advance Solid-State NMR Unit, RIKEN CLST-JEOL Collaboration Centre, RIKEN Centre for Life Science Technologies, Japonia.
- (wrzesień 2009 – grudzień 2009) – Trzymiesięczny pobyt naukowy w Central European Institute of Technology w ramach programu Erasmus, Masaryk University, Republika Czeska.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

- Opiekun naukowy dwóch studentek w ramach realizacji grantu Homing FNP, którego byłem kierownikiem.

7. Inne istotne informacje.

Krótkie omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych.

Poza działalnością naukową, którą przedstawiłem powyżej, moje pozostałe zainteresowania naukowe były zorientowane w głównej mierze w obrębie: i) rozwoju

strategii badawczych opartych o magnetyczny rezonans jądrowy, na potrzeby opisu struktury i dynamiki molekularnej w sieciach krystalicznych biomolekuł, oraz ii) modelowaniu i obliczeniach parametrów NMR na potrzeby wyjaśnienia cech strukturalnych wpływających na efektywność konwersji energii słonecznej w materiałach wykorzystywanych do wytwarzania ogniw słonecznych.

W pierwszym z wymienionych obszarów moje prace były zorientowane wokół rozwoju metodologii NMR na potrzeby pomiarów sprzężeń dipolowych $^{13}\text{C}/^{15}\text{N} - ^1\text{H}$ w badaniach dynamiki molekularnej w sieciach krystalicznych biomolekuł. Prace badawcze były oparte o wykorzystanie opracowanej w naszym laboratorium metody CPVC (Cross Polarization Variable Contact). Mój udział w głównym stopniu obejmował wsparcie od strony obliczeniowej realizowanych badań. Badania w ramach tego podpunktu były wieloetapowym procesem począwszy od testów dla układów o niskim stopniu złożoności, które częściowo zostały wykonane jeszcze przed uzyskaniem przeze mnie stopnia doktora (publikacja P23 i P31 w wykazie osiągnięć naukowych), a kończąc na docelowych obiektach białkowych GB-1 oraz DLC-8, których analizę przeprowadziliśmy z wykorzystaniem sekwencji pomiarowych typu 3D CPVC-RFDR i CPVC-SHANGHAI (publikacje P16 i P24 w wykazie osiągnięć naukowych). Wyniki okazały się bardzo obiecujące i pozwoliły na zaobserwowanie zróżnicowania dynamiki różnych fragmentów łańcucha peptydowego. W ramach moich badań w obszarze biomolekuł zajmowałem się również opracowaniem metod obliczeniowych pozwalających na przewidywanie parametrów NMR (przesunięć chemicznych) dla dużych układów (składających się z tysięcy atomów) oraz eksperymentalną weryfikacją zaproponowanych rozwiązań. Stosując aktualnie dostępne kwantowo-chemiczne metody obliczeniowe nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń parametrów NMR wykorzystując rutynowe podejścia. Finalnie udało nam się otrzymać wyniki, które pozwoliły na przeprowadzenie walidacji metodologii obliczeniowych i oszacowanie wpływu uwzględnianego otoczenia na otrzymywane parametry NMR. Realizacja tych długofalowych badań w obszarze biomolekuł była dużym wyzwaniem intelektualnym i pozwoliła uzyskać cenne doświadczenie, które wykorzystałem w dalszej pracy ze strukturalnie rozbudowanymi układami.

Kolejny temat badań, którym zajmowałem się w ostatnim czasie dotyczył poszukiwania nowych organicznych materiałów wykorzystywanych do wytwarzania ogniw słonecznych o wysokim współczynniku konwersji energii elektrycznej. Prace te realizowałem w ramach współpracy międzynarodowej, gdzie której odpowiadałem za obliczenia kwantowo-chemiczne. Wykorzystałem techniki obliczeniowe, aby wyjaśnić występowanie w badanych układach oddziaływań międzycząsteczkowych, w szczególności oddziaływań aromatyczno-aromatycznych, oraz procesów samo-organizacji. Wszystkie one wpływają na właściwości fizykochemiczne otrzymywanych materiałów, jak efektywność konwersji energii słonecznej. Największym wyzwaniem w ramach badań był rozmiar badanych układów (doświadczenie zdobyte w obszarze biomolekuł było w tym momencie bardzo istotne). Komórki elementarne będące przedmiotem naszych badań składały się z setek atomów i posiadały zwykle więcej niż jedną cząsteczkę w niezależnej części komórki elementarnej $Z' > 1$. Otrzymanie wysokiej jakości danych było wyzwaniem od strony zarówno technicznej jak i naukowej, pozwalając na ocenę wpływu parametrów strukturalnych na obraz widm m. in. ^{13}C CP MAS oraz ^1H MAS NMR (publikacje P2 i P4 w wykazie osiągnięć naukowych).

Oprócz wspomnianych prac, po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych uczestniczyłem też w realizacji szeregu innych projektów badawczych w ramach współprac

naukowych, których odzwierciedleniem są pozostałe publikacje zamieszczone w wykazie osiągnięć naukowych.

Stypendia, nagrody i wyróżnienia:

- 2022 – Nagroda „Polskie Diamenty Krystalograficzne” za wyróżniającą się pracę krystalograficzną (Pawlak et. al. Crystal Growth & Design, 2021);
- 2017 – Nagroda Polskiego Towarzystwa Chemicznego za Wyróżnioną Pracę Doktorską;
- 2016 – Nagroda za pracę doktorską zrealizowaną w oparciu o zasoby obliczeniowe ACK Cyfronet AGH;
- 2016 – Wyróżnienie pracy doktorskiej przez Radę Naukową Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi;
- 2015 – Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej;
- 2014 – Nagroda „The best lecture of young scientists” na międzynarodowej konferencji „8th Symposium Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Physics and Biological Sciences”;
- 2014 – Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej;
- 2013 – Stypendium Ministra Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców;
- 2012 – Nagroda „The best lecture of young scientists” przyznana na międzynarodowej konferencji „7th Symposium Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Physics and Biological Sciences”;
- 2011 – Nagroda imienia Josefa Dadoka za referat na międzynarodowej konferencji „26th Central European NMR meeting”;
- 2010 – Tytuł Najlepszego Absolwenta Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu;
- 2009 – Stypendium Ministra Szkolnictwa Wyższego za Osiągnięcia w Nauce;
- 2009 – Tytuł Najlepszego Studenta Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu;
- 2008 – Stypendium Ministra Szkolnictwa Wyższego za Osiągnięcia w Nauce;
- 2008 – Tytuł Najlepszego Absolwenta Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu;
- 2008 – Stypendium Marszałka Województwa Kujawsko-Pomorskiego za Osiągnięcia w Nauce;
- 2007 – Tytuł Najlepszego Studenta Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Tomasz Pawlak