

AUTOREFERAT

„Nowy wymiar promiskuityzmu enzymów w syntezie organicznej oraz medycynie”

Dominik Koszelewski

(ZAŁĄCZNIK **2A** DO WNIOSKU O WSZCZĘCIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO)



Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
Warszawa 2019

SPIS TREŚCI

1 Dane osobowe habilitanta.....	3
2 Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego.....	4
2.1 Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
2.2 Wykaz publikacji stanowiących podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego.....	4
2.3 Omówienie osiągnięcia naukowego.....	6
2.3.1 Wprowadzenie.....	6
2.3.2 Chemoenzymatyczna synteza chiralnych nieracemicznych σ -laktonów (H1).....	10
2.3.3 Synteza 3-hydroksy laktamów (H3).....	13
2.3.4 Enzymatyczna metoda tworzenia wiązania węgiel-węgiel (H2).....	16
2.3.5 Enzymatyczna hydroliza 1,1-dioctanów (H4).....	18
2.3.6 Enzymatyczna metoda tworzenia wiązania węgiel-fosfor (H5).....	20
2.3.7 Badania nad donorami siarkowodoru (H ₂ S) obniżającymi ciśnienie krwi (H6-8).....	22
2.3.8 Podsumowanie.....	24
2.3.9 Literatura.....	25
3 Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.....	29
3.1 Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego omówionego w p. 2) publikacji.....	29
3.1.1 Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora.....	29
3.1.2 Lista publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora.....	31
3.1.3 Prace przeglądowe.....	40
3.2. Podziękowania zawarte w publikacjach.....	40
3.3 Patenty i zgłoszenia patentowe.....	40
3.4 Wskaźniki dokonań naukowych.....	41
3.5 Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach.....	41
3.6 Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową.....	42
3.7 Udział w wybranych międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.....	42
3.8 Osiągnięcia dydaktyczne.....	43
3.8.1 Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi i na stopień inżyniera.....	43
3.7.2 Kierownictwo i opieka nad pracami doktorskimi.....	43
3.9 Działalność popularyzatorska.....	44
3.9.1 Wykłady na zaproszenie.....	44
3.9.2 Organizacja konferencji.....	44
3.9.3 Inne.....	44
4 Recenzowanie publikacji naukowych.....	44

1 DANE OSOBOWE HABILITANTA

Imię i Nazwisko: Dominik Koszelewski
Data i miejsce urodzenia: 09.01.1979, Warszawa
Miejsce zatrudnienia: Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
tel.: +48 223432012, +48 698660489
e-mail: dominik.koszelewski@icho.edu.pl

Wykształcenie:

- 1998-2003 Studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Specjalizacja: **Technologia Chemiczna w zakresie technologii związków biologicznie czynnych i kosmetyków.**
- 2003 Magister inżynier chemii, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej. Praca magisterska: „*Opracowanie metody syntezy chiralnych monoestrów kwasów 3-aryloglutarowych*” Promotor: prof. dr hab. Ryszard Ostaszewski (PW, IChO PAN).
- 2003-2007 Studia doktoranckie w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie.
- 10.2007 Doktor nauk chemicznych, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Praca doktorska (dwie recenzje z wnioskiem o wyróżnienie): „*Zastosowanie natywnych i immobilizowanych enzymów w syntezie prekursorów peptydomimetyków*” Promotor: prof. dr hab. Ryszard Ostaszewski.
- 10.2007-
-12.2007 Asystent w IChO PAN w zespole prof. dr hab. Ryszarda Ostaszewskiego.
- 2008-2010 Staż podoktorski w zespole prof. dr hab. Kurta Fabera i Prof. dr hab. Wolfganga Kroutila na wydziale Chemii Organicznej i Bioorganicznej Uniwersytetu Karla Franciszka w Grazu (Austria). Formalnie zatrudniony przez Applied Biocatalysis Center w Graz-Austria. Realizacja projektów dla firm BASF oraz Evonic.
- 05.2010-
-05.2014 Staż podoktorski w zespole prof. dr hab. Daniela Gryko w Instytucie Chemii Organicznej PAN, w ramach programu TEAM Fundacji Nauki Polskiej „*Nowe barwniki funkcjonalne do zastosowań w dwufotonowej mikroskopii fluorescencyjnej oraz w blokowaniu optycznym*” TEAM-2009-4/3.
- 06.2014-
-05.2017 Asystent w Zespole XX Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie.

- 05.2017- Adiunkt w Zespole XX Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie.
2019- Członek Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie.

Kursy i szkolenia:

- 07.2009 Międzynarodowy Kurs w firmie BASF w Ludwigshafen – Niemcy.

2 OPIS BADAŃ NAUKOWYCH W RAMACH WNIOSKU HABILITACYJNEGO

2.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

(wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki):

„Nowy wymiar promiskuityzmu enzymów w syntezie organicznej oraz medycynie”

2.2. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ DO WNIOSKU O WSZCZĘCIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO (* - autor korespondencyjny, IF-zgodnie z datą publikacji)

H1. D. Koszelewski,* D. Paprocki, A. Brodzka, R. Ostaszewski,* *Enzyme mediated kinetic resolution of δ -hydroxy- α , β -unsaturated esters as a route to optically active δ -lactones, Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 809-818. IF. 2.126

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, zaplanowaniu strategii syntezy optycznie czynnych δ -laktonów na drodze enzymatycznego kinetycznego rozdziału odpowiednich δ -hydroxy- α , β -nienasyconych estrów z następczą reakcją metatezy, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków. Wykonałem większość widm NMR. Opracowałem metodę określania nadmiaru enancjomerycznego otrzymanych chiralnych nieracemicznych produktów. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

H2. D. Koszelewski,* D. Paprocki, A. Madej, F. Borys, A. Brodzka, R. Ostaszewski,* *Enzymatic Tandem Approach to Knoevenagel Condensation of Acetaldehyde with Acidic Methylene Compounds in Organic Media, Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4572-4579. IF. 2.882

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, oraz weryfikacji mechanizmu tandemowej reakcji Knoevenagela katalizowanej przez enzymy z zastosowaniem octanu winylu, obejmującego produkt pośredni o strukturze O-acylowanego aldolu. Wykonałem większość widm NMR. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

H3. D. Koszelewski,* D. Trzepizur, E. Zaorska, A. Madej, A. Brodzka, D. Paprocki, F. Borys, M. Wilk, R. Ostaszewski,* *Facile Conversion of α -Acyloxy Amides into 3-Hydroxy-lactams*, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3280-3290. IF. 2.882

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, zaplanowaniu strategii syntezy 3-hydroksy laktamów z zastosowaniem jako substratów α -acyloksy amidów otrzymanych w trójkomponentowej reakcji Passeriniego (P-MCR), opracowaniu metody syntezy α -acyloksy amidów z wykorzystaniem 3,4-dihydro-2H-piranu i 2,3-dihydro-2H-furanu jako prekursorów odpowiednich hydroksy aldehydów będących kluczowymi substratami w badanych P-MCR, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu większości nowych związków. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

H4. D. Koszelewski,* R. Ostaszewski, *The studies on chemoselective promiscuous activity of hydrolases on acylals transformations*, *Bioorg. Chem.* **2019**, doi. 10.1016/j.bioorg.2019.02.050 IF. 3.929

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, zaplanowaniu strategii syntezy 1,1-dioctanów z różnymi grupami funkcyjnymi, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków. Wykonałem większość widm NMR. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 95%.

H5. D. Koszelewski,* R. Ostaszewski, *Biocatalytic promiscuity of lipases in carbon–phosphorus bond formation*, *ChemCatChem* **2019**, doi. 10.1002/cctc.201900397 IF. 4.674

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań i określeniu celu naukowego, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 95%.

H6. A. Drapala, D. Koszelewski, L. Tomasova, R. Ostaszewski, M. Grman M. Ufnal,* *Parenteral Na₂S, a fast-releasing H₂S donor, but not GYY4137, a slow-releasing H₂S donor, lowers blood pressure in rats*, *Acta Biochim. Pol.* **2017**, 64, 561-566. IF. 1.239

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań. Ponadto, przeprowadziłem syntezę donora siarkowodoru GYY4137. Przeprowadziłem badania określające trwałość otrzymanego donora siarkowodoru techniką ¹H- oraz ³²P-NMR. Przygotowałem wyniki eksperymentalne związane z syntezą oraz trwałością GYY4137, zredagowałem tekst publikacji w części związanej z syntezą oraz trwałością stosowanego donora H₂S. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

H7. E. Zaorska, M. Konop, R. Ostaszewski,* D. Koszelewski,* M. Ufnal,* *Salivary Hydrogen Sulfide Measured with a New Highly Sensitive Self-Immolative Coumarin-Based Fluorescent Probe, Molecules* **2018**, 23 (9), 2241. IF. 3.098

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań i określeniu celu naukowego, zaplanowaniu strategii syntezy próbnika fluorescencyjnego do wykrywania oraz określania ilości siarkowodoru w układach biologicznych, wykonaniu syntezy kwasów karboksylowych z grupą azydkową, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu otrzymanych kwasów karboksylowych z grupą azydkową, redagowaniu manuskryptu. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

H8. E. Zaorska, T. Hutsch, M. Gawryś-Kopczyńska, R. Ostaszewski, M. Ufnal,* D. Koszelewski,* *Evaluation of thioamides, thiolactams and thioureas as hydrogen sulfide (H₂S) donors for lowering blood pressure, Bioorg. Chem.* **2019**, zaakceptowana do druku, doi. IF. 3.929

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań i określeniu celu naukowego, zebraniu odpowiedniej literatury, wykonaniu syntez wszystkich formamidowych pochodnych będących prekursorami tioamidowych donorów siarkowodoru, syntezy wybranych tioamidów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu formamidowych i tioamidowych pochodnych, analizie otrzymanych danych dotyczących wydzielania siarkowodoru w warunkach in vitro Wykonałem wszystkie widma NMR. Przygotowałem też wstępną wersję manuskryptu, łącznie z elementami graficznymi. Wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

Sumaryczny IF: 24.759

2.3 OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

2.3.1 WPROWADZENIE

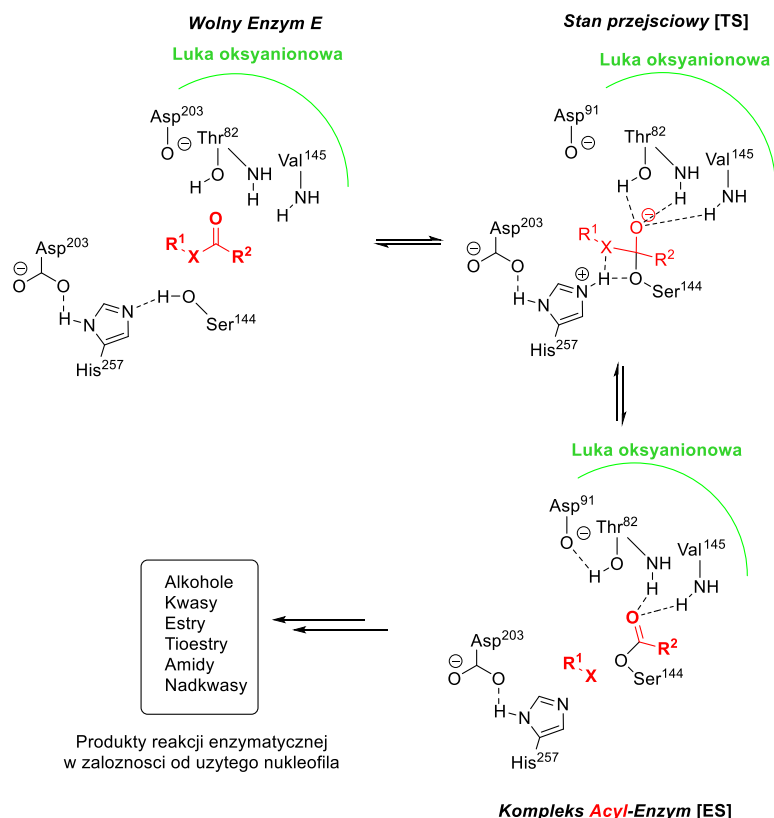
Procesy katalityczne to jedno z najbardziej efektywnych procesów wykorzystywanych w syntezie związków o wysokiej wartości dodanej. Dlatego też, m.in. ze względów ekonomicznych stosowane katalizatory powinny cechować się wysoką aktywnością, selektywnością i niską ceną. Wskazane jest również aby katalizator był biodegradowalny i zachowywał swoją aktywność w układach wodnych. Obecnie bardzo dużą wagę przywiązujemy się do rozwiązań technologicznych przyjaznych dla środowiska, zgodnych z wymogami tzw. „zielonej chemii”. Poszukiwanie nowych bardziej zrównoważonych metod syntezy związków chemicznych jest niezbędne do dalszego rozwoju nowoczesnej nauki i technologii. Wyżej wymienione wymagania mogą być spełnione poprzez zastosowanie naturalnych katalizatorów-enzymów.

Biokataliza cechuje się szeregiem zalet, co sprawia, że enzymy są atrakcyjnymi katalizatorami wielu reakcji organicznych. Ponadto, reakcje katalizowane enzymatycznie przebiegają w łagodnych warunkach (optymalny zakres to pH 5-8, temperatura 20-40 °C, ciśnienie atmosferyczne) co znacząco minimalizuje ryzyko wystąpienia reakcji ubocznych takich jak rozkład, polimeryzacja, izomeryzacja, czy racemizacja.^[1] Obecnie, dzięki technikom modyfikacji enzymów, głównie genomice, znacznie rozszerzają się możliwości ich stosowania

w syntezie organicznej. Biokataliza może być zastosowana do całego spektrum reakcji, również tych, z pozoru nienaturalnych, jak redukcja wiązań podwójnych^[2] czy reakcji Dielsa-Aldera.^[3] Szczególną zaletą biokatalizatorów jest ich chemo- i regio- i stereoselektywność. Chemo-selektywność enzymów polega na oddziaływaniu tylko na jeden rodzaj grup funkcyjnych, podczas gdy inne grupy pozostają niezmienione, co znacząco ogranicza powstawanie produktów ubocznych. Natomiast regio- i stereoselektywność enzymów jest związana z ich budową przestrzenną. Biokatalizatory wykazują bowiem właściwość różnicowania identycznych chemicznie grup funkcyjnych, które ułożone są w różnych miejscach w tej samej cząsteczce substratu.

W syntezie organicznej większość procesów katalizowanych przez enzymy wiąże się z hydrolizą bądź tworzeniem wiązań estrowych. Dlatego też enzymy z klasy hydrolaz, a pośród nich lipazy i esterazy są najczęściej stosowane w syntezie organicznej.^[4] Hydrolazy (EC 3) zgodnie z definicją zaproponowaną przez IUPAC są enzymami katalizującymi reakcje rozłączenia wiązań C-O, C-N czy C-C poprzez przyłączenie lub usunięcie cząsteczki wody.^[5] Enzymy te charakteryzują się szeroką specyficznością substratową, co czyni je atrakcyjnymi narzędziami dla syntezy organicznej. Enzymy te często wykazują także wysoką stereoselektywność, nawet w stosunku do nienaturalnych substratów. Dodatkowo hydrolazy katalizują wiele różnych reakcji, takich jak alkoholiza czy aminoliza.^[6] Ważną cechą hydrolaz jako reagentów chemicznych jest także to, iż są łatwo dostępne, nie wymagają kofaktorów oraz wykazują stabilność w rozpuszczalnikach organicznych.

Spośród hydrolaz, lipazy i esterazy wykazują podobny mechanizm działania (Rysunek 1).^[7] Reakcje katalizowane przez te biokatalizatory mogą być opisane za pomocą mechanizmu typu ping-pong bi-bi,^[8] który opisuje dwu-substratową, dwuproduktową reakcję enzymatyczną.^[1] W pierwszym etapie reakcji, poprzez tetraedryczny stan przejściowy (TS), tworzony się kompleks acyl-enzym [ES]. Na uwagę zasługuje fakt, iż tak utworzony produkt pośredni stabilizowany jest dodatkowo przez grupy funkcyjne aminokwasów znajdujących się w tak zwanej luce oksyanionowej enzymu. Reakcja kompleksu acyl-enzym z cząsteczkami nukleofila takimi jak: wodą, alkoholami, aminami, tiolami czy nadlenkiem wodoru prowadzą do utworzenia różnego typu produktów m.in. tioestrów, amidów czy nadkwasów. Ściśle określona budowa przestrzenna centrum aktywnego hydrolaz sprawia, iż reakcje prowadzone przy ich udziale mogą być realizowane w sposób stereoselektywny, nawet w przypadku zastosowania substratów, których centra stereogeniczne/ prochiralne oddalone są od centrum reakcji o wiele wiązań, co w przypadku klasycznej katalizy jest niezwykle trudne bądź niemożliwe do wykonania.^[9] Zdarza się, iż nie wszystkie aminokwasy triady katalitycznej biorą udział w reakcji. Otwartą kwestią pozostaje nadal efektywność katalityczna hydrolaz, która może manifestować się w szeregu różnych typach reakcji.



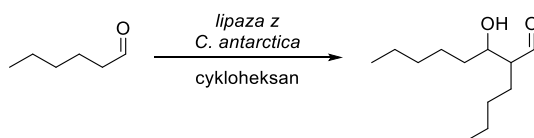
Rysunek 1. Mechanizm reakcji enzymatycznej z różnymi nukleofilami (R^1-X : alkohol, woda, tiol, amina, nadtlenek wodoru) na przykładzie lipazy z *Rhizopus oryzae*.^[7]

Podstawą klasyfikacji enzymów jest ich funkcja jaką pełnią w komórce i założenie, że dany rodzaj enzymów katalizuje tylko jeden typ reakcji. Dla przykładu lipazy (EC 3.1.1.3) które są jednymi z najczęściej używanych enzymów w syntezie organicznej należą do grupy hydrolaz, tak więc z natury są odpowiedzialne za reakcję hydrolizy tłuszczów. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że lipazy katalizują również hydrolizę amidów^[10] pomimo, że jest to naturalna reakcja dla proteaz.^[11] Tłumaczy się to tym, że obie grupy enzymów należą do tej samej rodziny (w ujęciu ewolucyjnym) i mają podobną budowę centrum aktywnego w skład którego wchodzi trzy aminokwasy; kwasowa asparagin, zasadowa histydyna oraz nukleofilowa seryna bądź cysteina. Początkowo uważano, iż fenomen ten dotyczy nielicznych biokatalizatorów, jednak okazało się, iż jest to cecha większości z nich. Podobną aktywność zauważono również dla niektórych przeciwciał oraz białek strukturalnych.^[12] Właściwość ta nosi nazwę promiskuityzm i jest definiowana jako zdolność enzymów do katalizowania dodatkowych procesów, różniących się od tych naturalnych dla nich reakcji chemicznych.^[13]

Berglund i Hult,^[14] wyróżnili trzy główne typy promiskuityzmu enzymów:

- promiskuityzm warunków reakcji (zdolność do katalizowania reakcji w warunkach nienaturalnych – środowisko bezwodne, wysoka temperatura czy ciśnienie),
- promiskuityzm substratowy (wykorzystanie wielu różnych substratów do tego samego typu reakcji chemicznej),
- promiskuityzm katalityczny (zdolność enzymu do katalizowania różnych typów przekształceń chemicznych).

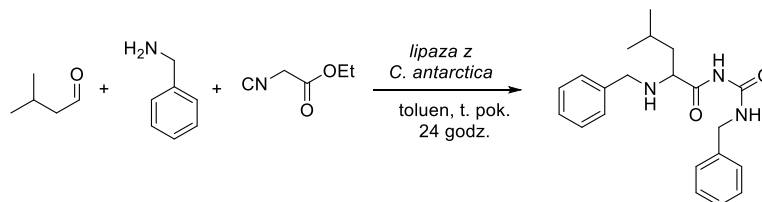
Enzymami, które były najszerzej badane pod kątem promiskuityzmu są lipazy.^[15] Jedną z najważniejszych transformacji w syntezie organicznej jest tworzenie wiązania węgiel-węgiel.^[16] Zazwyczaj tego typu transformacje były wykonywane za pomocą aldolaz.^[17] Okazało się, że również lipazy mogą katalizować takie reakcje. W 2003 roku Berglund jako pierwszy zaprezentował, przykład promiskuitywnej reakcji tworzenia wiązania C-C pomiędzy cząsteczkami heksanal katalizowanej przez lipazę z *Candida antarctica* prowadzącej do związku pokazanego na Schemacie 1.^[18]



Schemat 1. Kondensacja aldolowa katalizowana przez lipazę z *Candida antarctica*

W związku z otrzymanymi wynikami, autorzy zaproponowali mechanizm badanej reakcji. Zakłada on wykorzystanie tzw. luki oksyanionowej w centrum aktywnym enzymu, która stabilizuje w tym przypadku formę enolową aldehydu. Tego typu mechanizm został także zaobserwowany w przypadku innych reakcji katalizowanych przez lipazy, takich jak: addycja Michaela^[19] czy addycja Markownikowa.^[20] Znane są również przykłady reakcji multikomponentowych katalizowanych przez lipazy,^[21] takich jak reakcja Hantcha^[22] czy Ugiego.^[23]

W reakcji aldehydu izowalerianowego, benzyloaminy oraz izocyjanku z estru etylowego glicyny, katalizowanej lipazą z *Candida antarctica* otrzymywano produkt reakcji Ugiego z wydajnością 75%. Należy zauważyć, iż przy braku biokatalizatora reakcja nie przebiega (Schemat 2).



Schemat 2. Reakcja Ugiego katalizowana przez lipazę z *Candida antarctica*.^[23]

Nienaturalna aktywność lipaz uwidoczniła się również m. in. w takich reakcjach jak; kondensacja Knoevenagla,^[24] utlenianie Baeyera-Villigera,^[25] epoksydowanie,^[26] czy reakcja Dakina.^[27]

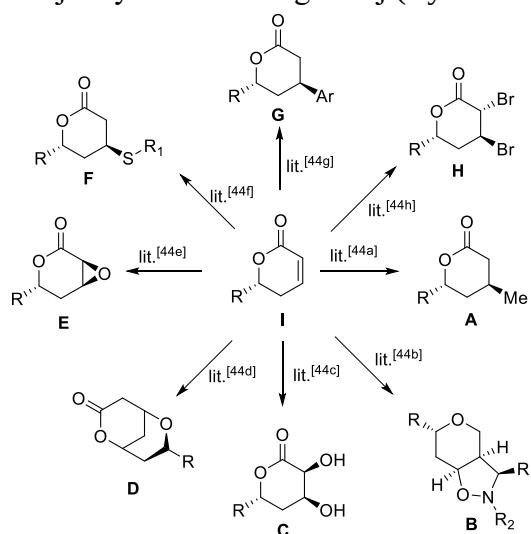
Promiskuityzm enzymatyczny jest zjawiskiem interesującym nie tylko ze względu na mechanizm działania enzymów, ale również ma znaczenie praktyczne, ponieważ zwiększa możliwości ich zastosowania w syntezie organicznej. Przedstawiony powyżej fenomen jest podstawą reakcji badanych w niniejszej rozprawie.

Głównym, najbardziej ogólnym celem prac prowadzonych w ramach omawianego osiągnięcia naukowego było poszukiwanie nowych aktywności enzymatycznych hydrolaz jako efektywnych metod syntezy związków o wysokiej wartości dodanej. W szczególności, cele prac obejmowały:

- opracowanie metod syntezy chiralnych nieracemicznych nasyconych i nienasyconych δ -laktonów z zastosowaniem kinetycznego enzymatycznego rozdziału δ -hydroksy- α,β -nienasyconych estrów kwasów karboksylowych, badania te miały wykazać, że zastosowane biokatalizatory wykazują promiskuityzm substratowy oraz warunków reakcji,
- opracowanie ogólnej metody syntezy chiralnych pięcio-, sześć- i siedmioczłonowych 3-hydroksylaktamów,
- wykorzystanie octanu winylu jako związku dostarczającego aldehydu do tandemowej enzymatycznej reakcji Knoevenagla, oraz następczej enzymatycznej funkcjonalizacji otrzymanych produktów,
- opracowanie enzymatycznej chemoselektywnej metody odbezpieczania 1,1-acylali do odpowiednich aldehydów, oraz zastosowanie opracowanej metody do syntezy peptydomimetyków α -acetoksy amidów,
- opracowanie enzymatycznej metody tworzenia wiązań węgiel-fosfor,
- syntezę i przebadanie właściwości chemicznych i biologicznych nowych donorów siarkowodoru.

2.3.2 CHEMOENZYMATYCZNA SYNTEZA CHIRALNYCH NIERACEMICZNYCH σ -LAKTONÓW (H1)

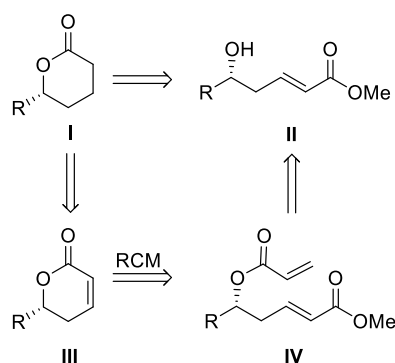
Nienasycony chiralny pierścień δ -laktonu stanowi ważny element strukturalny wielu naturalnie występujących związków m.in. laktonu massojowego czy jaśminowego będących składnikami perfum, oraz goniodiolu i altolaktanu wykazujących właściwości przeciwnowotworowe.^[29] Natomiast różne pochodne laktonów zostały zidentyfikowane jako atraktanty insektów oraz czynniki wzrostu roślin.^[30] Cecha ta sprawiła, że znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle agrochemicznym. Chiralne, nieracemiczne δ -laktony stanowią natomiast ważny element strukturalny licznych immunosupresantów, inhibitorów enzymów oraz proliferacji, wykazując przy tym działanie przeciwnowotworowe i grzybobójcze.^[31] Do związków takich można zaliczyć, np.: leptomycynę B czy calistatynę A. Aktywność biologiczna tych związków jest ściśle związana z ich budową przestrzenną i może być inna dla związków o różnej konfiguracji absolutnej.^[32] Obecność wiązania podwójnego w strukturze α,β -nienasyconych δ -laktonów umożliwia ich dalszą funkcjonalizację, która prowadzi do związków o udokumentowanej aktywności biologicznej (Rysunek 2).^[33]



Rysunek 2. Syntetyczne zastosowania α,β -nienasyconych δ -laktonów.

Jakkolwiek znanych jest kilka klasycznych metod syntezy δ -laktony, nieliczne z nich angażują procesy biokatalityczne. Wśród nich wymienić można reakcje związane z enzymatycznym utlenianiem bądź kinetycznym rozdziałem chiralnych racemicznych 1,5-dioli.^[34] Jednakże, procesy te charakteryzuje niska enancjoselektywność. W związku z tym, istotnym zagadnieniem było opracowanie enancjoselektywnej metody syntezy chiralnych nieracemicznych prekursorów δ -laktonów.

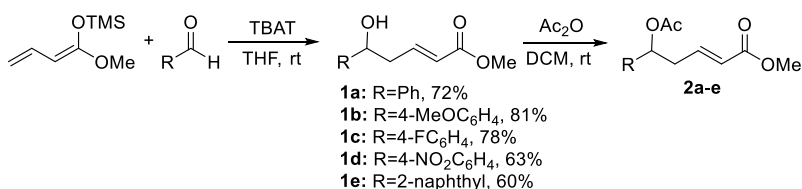
Przeprowadzona przeze mnie analiza retrosyntetyczna chiralnych δ -laktonów **I** pokazała, że mogą być one otrzymane z odpowiednich chiralnych nieracemicznych α,β -nienasyconych δ -hydroksyestrów **II**, które to mogą być otrzymane w procesie asymetrycznej aldolowej reakcji Mukaiyamy (Schemat 3).^[35] Derywatyzacja tak otrzymanych estrów **II** prowadzi do odpowiednich chiralnych nieracemicznych akrylanów **IV**, które to w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji metatezy dają α,β -nienasycone δ -laktony **III**, które to po redukcji wiązania podwójnego prowadzą do otrzymania docelowego produktu **I**.



Schemat 3. Analiza retrosyntetyczna δ -laktonów.

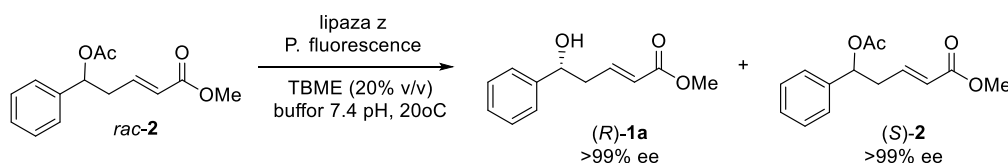
Głównym wyzwaniem w planowanej przeze mnie syntezie było otrzymanie chiralnych nieracemicznych α,β -nienasyconych δ -hydroksyestrów **II**. Klasyczne metody syntezy tego typu związków cechują się niską enancjoselektywnością i dodatkowo są prowadzone w trudnych warunkach wymagających stosowania toksycznych i drogich katalizatorów. Dlatego też zaproponowałem nową metodę syntezy pożądaných chiralnych nieracemicznych syntonów **II** i **IV** polegającą na zastosowaniu procesów biokatalitycznych.

Swoje badania rozpocząłem od syntezy szeregu α,β -nienasyconych δ -hydroksyestrów **1a-e** stosując procedurę literaturową.^[36] Następnie związki te poddałem klasycznej reakcji acylowania uzyskując odpowiednie octany **2a-e** (Schemat 4). Uzyskane produkty **1** oraz **2** posłużyły mi do opracowania metody analitycznej, opartej na technice wysokosprawnej chromatografii cieczowej na złożach chiralnych, do monitorowania przebiegu planowanych reakcji enzymatycznych a w tym do określania konwersji oraz nadmiarów enancjomerycznych powstających chiralnych nieracemicznych produktów (**1a-e**, **2a-e**).



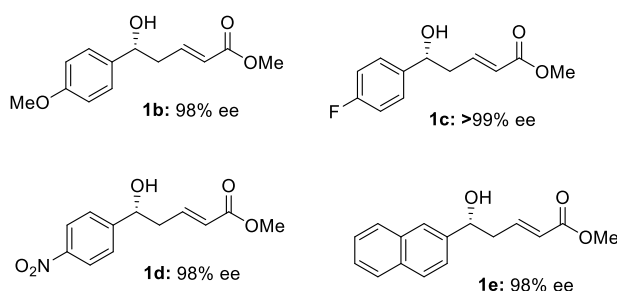
Schemat 4. Synteza chiralnych racemicznych alkoholi (**1a-e**) i octanów (**2a-e**).

Otrzymany chiralny racemiczny octan **2a** poddałem procesowi kinetycznego rozdziału w uprzednio zoptymalizowanych warunkach reakcji (Schemat 5).



Schemat 5. Enzymatyczny kinetyczny rozdział octanu **2a**.

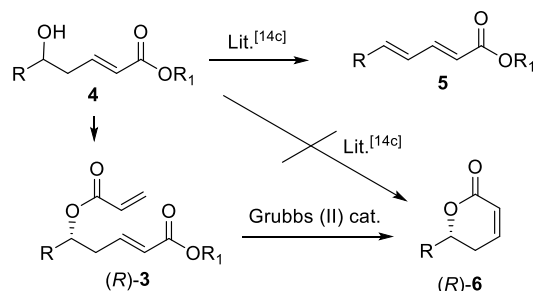
W wyniku reakcji katalizowanej przez lipazę z *Pseudomonas fluorescence* w buforze fosforanowym (pH 7.4) w temperaturze pokojowej i z 20% dodatkiem eteru *tert*-butylometylowego otrzymałem enancjomerycznie czysty alkohol (*R*)-**1a** oraz enancjomerycznie czysty nieprzereagowany octan (*S*)-**2a** o przeciwnej konfiguracji absolutnej. Optycznie czynny alkohol (*R*)-**1a** jest preskursorem związków o udokumentowanej aktywności przeciwosteoporetycznej oraz antynowotworowej.^[37] Na uwagę zasługują również fakt, iż opisywany proces jest chemoselektywny a hydroliza następuje tylko i wyłącznie na 2-rzędowej grupie hydroksylowej. Opracowana przeze mnie metoda została następnie z powodzeniem użyta do rozdziału kinetycznego pozostałych pochodnych **2b-e** w wyniku czego otrzymałem odpowiednie chiralne nieracemiczne alkohole **1b-e** i octany **2b-e** z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Rysunek 6).



Rysunek 6. Chiralne nieracemiczne α,β -nienasycone δ -hydroksyestry (**1b-e**) otrzymane na drodze kinetycznego enzymatycznego rozdziału odpowiednich octanów (**2b-e**).

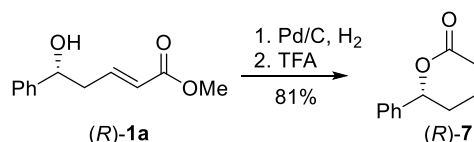
Podjęte przeze mnie próby przeprowadzenia wewnątrzcząsteczkowej laktonizacji z zastosowaniem warunków literaturowych opisanych dla analogicznych estrów *tert*-butylowych prowadziła wyłącznie do otrzymania nienasyconego estru **5**, którego strukturę przedstawiłem na Schemacie 6. Należy zauważyć iż związek ten jest cennym prekursorem związków biologicznie czynnych oraz fotoemiterów, a jego typowa synteza nie jest prosta.^[38] Ze względu na napotkany problem postanowiłem zmodyfikować alkohol (*R*)-**1** przeprowadzając go w pochodną akrylową, która to bez problemu wstępowała w reakcję

metatezy, promowaną przez katalizator Grubbsa 2-ej generacji i prowadzącą do enancjomerycznie czystego nienasyconego α,β -nienasyconego δ -laktonu **6** o konfiguracji absolutnej *R* (Schemat 6).



Schemat 6. Synteza nienasyconego α,β -nienasyconego δ -laktonu **6**.

Natomiast wewnątrzcząsteczkowa laktonizacja katalizowaną kwasem trifluorooctowym (TFA) poprzedzona redukcją wiązania podwójnego w związku *(R)*-**1a** umożliwiła mi otrzymanie docelowego δ -laktonu *(R)*-**6** w postaci enancjomerycznie czystej z wydajnością 81%.

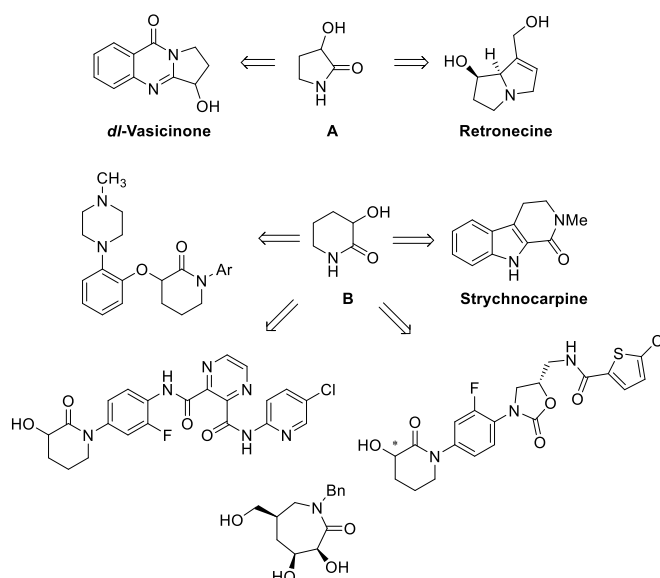


Schemat 7. Synteza (6*R*)-fenylotetrahydropirany-2-onu ((*R*)-**7**).

Podsumowując, opracowałem dogodną chemoenzymatyczną metodę syntezy chiralnych nieracemicznych α,β -nienasyconych δ -hydroksyestrów, które to następnie mogą być z powodzeniem przeprowadzone w chiralne nieracemiczne laktony, co najważniejsze podczas tego procesu nie dochodzi do erozji nadmiaru enancjomerycznego. W tym miejscu należy podkreślić, iż właśnie dzięki wcześniej opisywanemu promiskuityzmowi enzymów a dokładniej akceptacji przez enzym substratów nienaturalnych jak również tolerancja biokatalizatora na warunki prowadzenia reakcji, możliwe było zrealizowanie zakładanego celu badawczego.

2.3.3 SYNTEZA 3-HYDROXY LAKTAMÓW (H3)

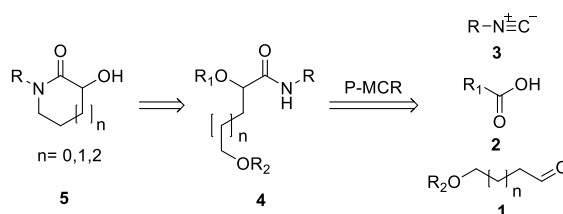
Wiązanie amidowe występuje powszechnie w układach biologicznych, a amidy są związkami o dużym znaczeniu w chemii, biochemii i medycynie.^[39] W szczególności cykliczne analogi- 3-hydroksylaktamy (**A**, **B**), których motyw strukturalny odnaleźć możemy w licznych związkach pochodzenia naturalnego, które to wykazują interesujące właściwości biologiczne (Rysunek 3).^[40]



Rysunek 3. Związki biologicznie czynne otrzymywane z 3-hydroksylaktamów.

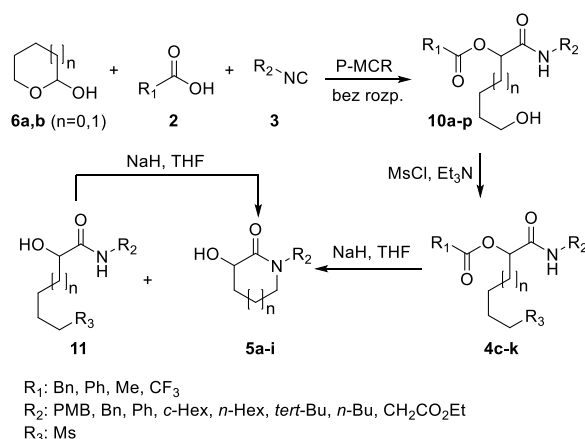
Dostępne metody syntezy tej klasy związków są znacznie ograniczone i są to przeważnie wieloetapowe procesy przebiegające w trudnych warunkach, prowadzące nierzadko do powstawania wielu produktów ubocznych. Dodatkowo, procedury te wymagają stosowania toksycznych i niebezpiecznych reagentów. Dlatego też podjąłem się opracowania nowej metody syntezy 3-hydroksylaktamów pozbawionej wspomnianych wad.

Przeprowadzona przeze mnie analiza retrosyntetyczna pokazała iż, odpowiednie 3-hydroxy laktamy **5** mogą być otrzymane z pochodnych α -acyloksy amidów **4**, które to natomiast mogą być uzyskane w trójkomponentowej reakcji Passeriniego (P-MCR) z aldehydu **1**, izocyjanku **2** i aldehydu **3**.



Schemat 8. Analiza retrosyntetyczna 3-hydroksylaktamów 5.

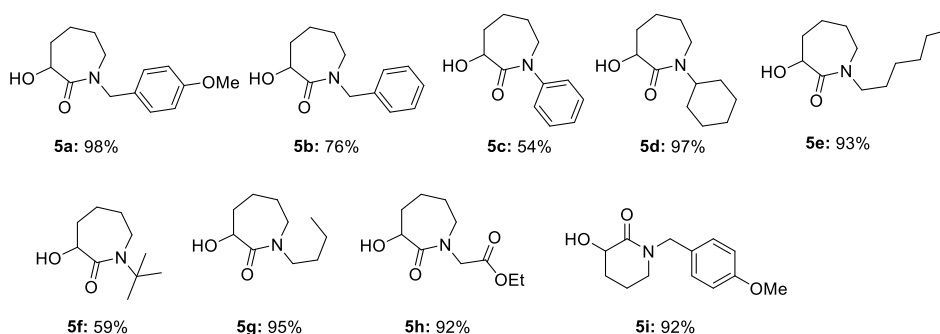
Jednakże ze względu na fakt, że dwufunkcyjne aldehydy wymagane do przeprowadzenia reakcji P-MCR nie są dostępne komercyjnie a ich synteza jest uciążliwa, zaproponowałem użycie w ich miejsce cyklicznych hemiacetali **6a** i **6b**, które otrzymałem w prosty sposób z 3,4-dihydro-2H-piranu i 2,3-dihydro-2H-furanu.^[41] Generalną metodę syntezy 3-hydroksylaktamów **5** przedstawiłem na Schemacie 9.



L.p.	6	R ₁	R ₂	Produkt 10	Wyd. [%] ⁹⁸
1	6a	PhCH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	10a	83
2	6a	PhCH ₂	PhCH ₂	10b	72
3	6a	PhCH ₂	Ph	10c	54
4	6a	PhCH ₂	cyclo-C ₆ H ₁₁	10d	92
5	6a	PhCH ₂	n-C ₆ H ₁₃	10e	82
6	6a	PhCH ₂	tert-C ₄ H ₉	10f	75
7	6a	PhCH ₂	n-C ₄ H ₉	10g	89
8	6a	PhCH ₂	CH ₂ CO ₂ Et	10h	85
9	6a	Ph	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	10i	68
10	6a	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	10j	50
11	6a	CF ₃	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	10k	-
12	6a	CH ₃	PhCH ₂	10l	56
13	6a	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Et	10m	29
14	6b	PhCH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	10n	62
15	6b	PhCH ₂	PhCH ₂	10o	54
16	6b	PhCH ₂	CH ₂ CO ₂ Et	10p	65

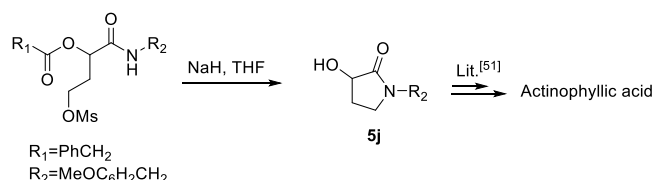
Schemat 9. Zastosowanie reakcji P-MCR w syntezie 3-hydroksy laktamów **10**.

W wyniku jednoetapowej reakcji P-MCR przeprowadzonej w warunkach bezrozpuszczalnikowych otrzymałem szereg α -acetoksy amidów **10a-p** z wolną grupą hydroksylową z wydajnościami sięgającymi 92%. Bezpośrednia cyklizacja otrzymanych związków była niemożliwa, dlatego też przeprowadziłem funkcjonalizację tych związków polegającą na grupy przekształceniu grupy hydroksylowej łatwo odchodzącą grupę mesylową. Tak otrzymane związki **4c-k** pod wpływem działania 3 ekwiwalentów wodoru sodu w THF ulegały bezpośrednio cyklizacji do, pożądaných, sześć- i siedmioczłonowych 3-hydroksy amidów **5a-i** z wydajnościami sięgającymi 98% (Rysunek 4). Taki przebieg reakcji może być tłumaczony tym, że początkowo następuje hydroliza użytych α -acetoksy amidów **10a-p**, a dopiero potem ich cyklizacja, gdyż użycie tylko jednego ekwiwalentu NaH prowadziło do utworzenia wyłącznie produktu hydrolizy **11**, który to po dodaniu kolejnej porcji zasady ulegał cyklizacji do związku **5** (Schemat 9).



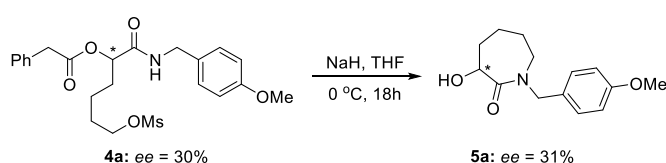
Rysunek 4. Szesto- i siedmioczłonowe 3-hydroksy laktamy.

Opracowana procedura cyklizacji jest generalna i została użyta przeze mnie również do syntezy pięcioczłonowego 3-hydroksy laktamu **5j** będącego prekursorem w syntezie alkaloidu inhibitującego tworzenie się skrzepów (Schemat 10).



Schemat 10. Synteza pięciocząłowego 3-hydroksy laktamu **5j**.

Ostatecznie wykazałem, iż opracowana metoda może być również stosowana z powodzeniem do związków enancjomerycznie wzbogaconych, gdyż podczas cyklizacji nie dochodzi do racemizacji a otrzymany produkt **5a** ma taki sam nadmiar enancjomeryczny jak wyjściowy α -acetoksy amid **4a** (Schemat 11). Modelowy, chiralny nieracemiczny α -acetoksy amid **4a** otrzymałem w wyniku enzymatycznego rozdziału kinetycznego racemicznego związku **4a**.



Schemat 11. Steroselektywna metoda syntezy chiralnych nieracemicznych 3-hydroksy laktamów.

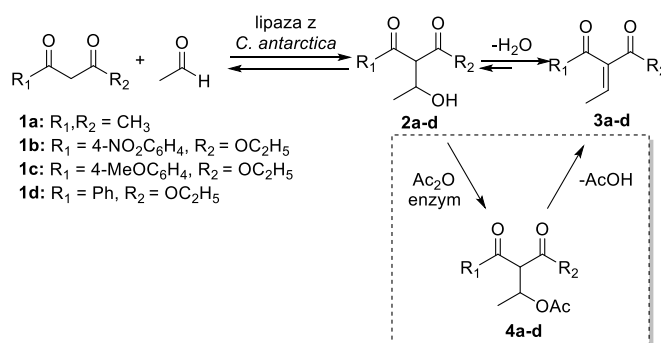
Podsumowując, opracowałem nową generalną metodę syntezy chiralnych nieracemicznych 3-hydroksy laktamów o zróżnicowanej wielkości pierścienia laktamowego. Ponadto opracowałem ogólną metodę syntezy odpowiednich prekursorów 3-hydroksy laktamów α -acetoksy amidów z wolną grupą hydroksylową stosując hemiacetale jako substraty do bezrospuszczalnikowej reakcji Passeriniego.

2.3.4 ENZYMATYCZNA METODA TWORZENIA WIĄZANIA WĘGIEL-WĘGIEL (H2)

Kondensacja Knoevenagla odkryta przez Emila Knoevenagla w 1898 roku i nazwana na jego cześć, jest jedną z najważniejszych i najczęściej stosowanych reakcji w syntezie organicznej która prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel.^[42] W ogólnym zarysie przebiega ona między związkami karbonyłowymi, a w szczególności aldehydami i estrami kwasu malonowego, prowadząc do związków nienasyconych o nie bagatelny znaczeniu syntetycznym.^[43] Generalnie, reakcja ta katalizowana jest zasadami, jednakże, ze względu na swoją popularność, powstało wiele innych systemów katalitycznych promujących tę reakcję.^[44] Wychodząc naprzeciw tym problemom opracowano również metody biokatalityczne, które wypełniają znamiona „zielonej chemii”, jednakże przykłady te ograniczają się głównie do reakcji w których udział biorą aldehydy aromatyczne i tylko nieliczne nienasycone aldehydy alifatyczne.^[45]

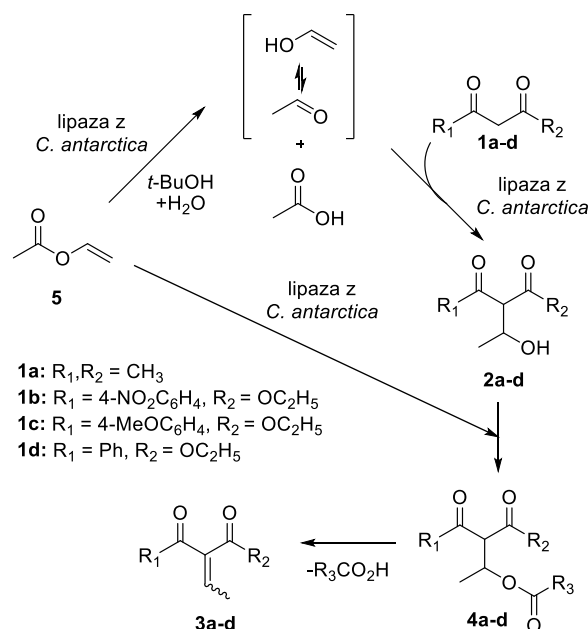
W swoich wstępnych badaniach wykazałem, iż lipaza z *Candida antarctica* katalizuje reakcję Knoevenagla pomiędzy aldehydem octowym a acetyloacetonem w alkoholu *tert*-butylowym prowadząc do produktu **3a** z wydajnością 11%. Zauważyłem jednak że dodatek bezwodnika octowego podwyższa wydajność tej reakcji do 16%. Pozytywny efekt bezwodnika octowego można tłumaczyć tym, iż acyluje on grupę hydroksylową w tworzącym się aldolu **2** przez co przyspiesza etap eliminacji wody ze związku pośredniego **4**. Na tym etapie badań postulowałem już, iż użyty do reakcji biokatalizator jest odpowiedzialny za promowanie nie

tylko reakcji kondensacji, ale również reakcji acylowania (Schemat 12). Stosując inne C-H kwasy w opracowanych uprzednio warunkach, otrzymałem szereg nienasyconych β -keto estrów **3b-d** z wydajnościami sięgającymi 33% i proporcją izomerów *Z/E* wynoszącą 4.3:1.



Schemat 12. Enzymatyczna reakcja Knoevenagla z zastosowaniem aldehydu octowego.

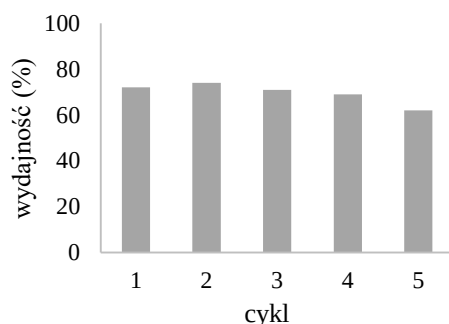
Zważywszy na problemy ze stosowaniem aldehydu octowego, wiążące się z jego niską temperaturą wrzenia (20°C) jak również możliwość inhibowania enzymu poprzez tworzenie zasad Schiffa z grupami aminowymi aminokwasów, zaproponowałem zastąpienie aldehydu octowego octanem winylu. W trakcie hydrolizy tego estru generowany jest alkohol allilowy, który jest w równowadze z aldehydem octowym (Schemat 13). Analogicznie do poprzednio opisywanej enzymatycznie katalizowanej reakcji Knoevenagla powstaje produkt reakcji aldolowej **2**, który to następnie jest acylowany z utworzeniem związku **4**. W ostatnim etapie dochodzi do eliminacji cząsteczki kwasu z utworzeniem docelowego produktu **3** (Schemat 13). Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie opisywane przemiany katalizowane są przez ten sam enzym lipazę z *Candida antarctica*.



Schemat 13. Enzymatyczna tandemowa reakcja Knoevenagla.

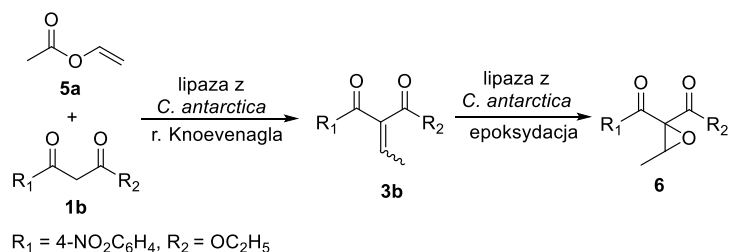
Zgodnie z opracowaną procedurą otrzymałem szereg α,β -nienasyconych produktów **4a-d** z wydajnościami sięgającymi 72% i proporcją izomerów *Z/E* wynoszącą 4.3:1. Ponadto,

zastosowany enzym nie traci swojej aktywności i może być wielokrotnie zawracany, co dodatkowo w świetle założeń zielonej chemii podnosi atrakcyjność opracowanej metody (Rysunek 5).



Rysunek 5. Zawracanie enzymu.

Z uwagi na fakt iż, lipazy mogą być efektywnymi katalizatorami reakcji epoksydowania^[46] opracowałem biokatalityczną funkcjonalizację produktów reakcji Knoevenagla prowadzącą do uzyskania odpowiednich epoksydów **6**. Obydwa opracowane przeze mnie procesy tzn. kondensacja Knoevenagla i następcze epoksydowanie przebiegały w tym samym naczyniu reakcyjnym i były katalizowane przez ten sam enzym, lipazę z *Candida antarctica* (Schemat 14).



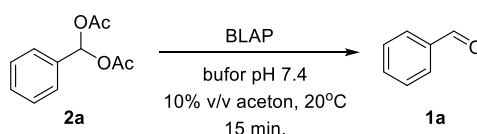
Schemat 14. Enzymatyczna tandemowa reakcja Knoevenagla-epoksydowania.

Reasumując, opracowałem nową procedurę tworzenia wiązania węgiel-węgiel opartą o enzymatycznie katalizowaną reakcję Knoevenagla z wykorzystaniem octanu winylu, co pozwoliło wyeliminować stosowanie wysoce reaktywnego i niskowrzącego aldehydu octowego. Tak opracowaną procedurę dodatkowo połączyłem z kolejną reakcją enzymatyczną katalizowaną przez ten sam enzym, co umożliwiło syntezę odpowiedniego epoksydu. Na uwagę zasługuje fakt, iż przedstawione przeze mnie wyniki badań prezentują połączenie trzech typów nienaturalnej aktywności lipaz, a mianowicie promiskuityzmu katalitycznego, substratowego oraz warunków reakcji.

2.3.5 ENZYMATYCZNA HYDROLIZA 1,1-DIOCTANÓW (H4)

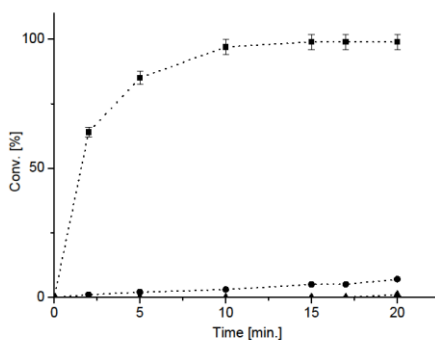
1,1-Dioctany (acylale) są cennymi substratami w syntezie związków organicznych.^[47] Lecz ich główna funkcja polega na chemoselektywnym zabezpieczeniu karbonyłowej grupy aldehydowej w obecności innych grup funkcyjnych w tym grupy ketonowej.^[48] Większość konwencjonalnych metod odbezpieczania acylali wymaga zastosowania silnych zasad lub

kwasów które mogą prowadzić do niepożądanych reakcji ubocznych jak również mogą powodować niepożądaną modyfikację innych czułych grup funkcyjnych obecnych w tej samej cząsteczce.^[49] Zainspirowany wczesnymi pracami dotyczącymi enzymatycznego rozdziału kinetycznego chiralnych racemicznych acylali^[50] postanowiłem zastosować analogiczne podejście celem opracowania chemoselektywnej metody odbezpieczania acylali posiadającymi w swojej strukturze wrażliwe na hydrolizę grupy funkcyjne. Zastosowanie przeze mnie proszków acetonowych uzyskanych z tkanek zwierzęcych umożliwiło mi odbezpieczenie funkcji aldehydowej w modelowym związku **2a** (Schemat 15). Reakcja ta przebiegała ilościowo w przeciągu 15 minut w buforze fosforanowym w temperaturze pokojowej i była katalizowana samodzielnie przygotowanym preparatem z wątroby bydlęcej (BLAP).



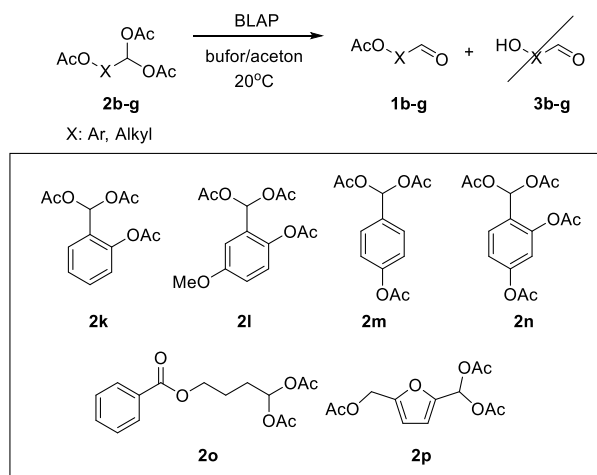
Schemat 15. Enzymatyczne odbezpieczanie 1,1-dioctanu **2a** katalizowane preparatem enzymatycznym z wątroby bydlęcej.

Przeprowadzone przeze mnie szczegółowe badania pokazały iż, aktywność promiskuityczna użytego biokatalizatora jest znacznie wyższa od tej naturalnie przypisywanej mu aktywności dotyczącej hydrolizy wiązania estrowego m.in. w octanie butylu bądź octanie benzylu (Rysunek 5).



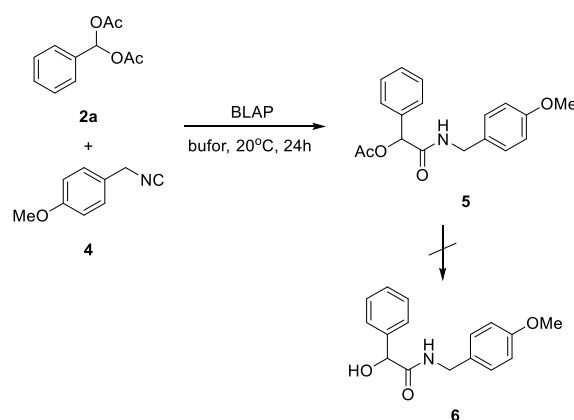
Rysunek 5. Profil czasowy konwersji związku **1a** (■), octanu butylu (●) i octanu benzylu (▲) w katalizowanej proszkiem acetonowym z wątroby bydlęcej (BLAP).

Opracowana przeze mnie procedura jest ogólna i pozwala na chemoselektywne oraz ilościowe odbezpieczanie związków posiadających w swojej strukturze dodatkowe labilne ugrupowania (Schemat 16).



Schemat 16. Enzymatyczne chemoselektywne odbezpieczanie acylali.

Praktyczne zastosowanie opracowanego protokołu zaprezentowałem następnie na przykładzie syntezy α -acetoksy amidów. W wyniku reakcji enzymatycznej użyty acylal **2a** dostarczał dwóch z trzech niezbędnych substratów do reakcji Passeriniego, aldehyd oraz kwas karboksylowy. Reakcja ta przebiegała w obecności izocyjanku **4** w jednym naczyniu reakcyjnym. Na uwagę zasługuje fakt, iż opisywany proces jest chemoselektywny gdyż otrzymany w ten sposób produkt **5** nie ulegał dalszej enzymatycznej hydrolizie do pochodnej **6** (Schemat 17).



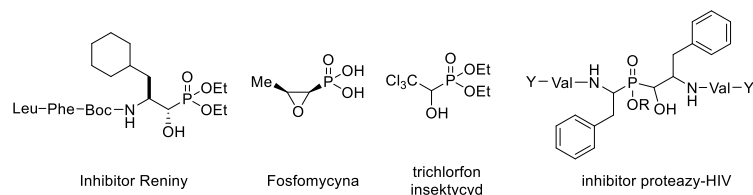
Schemat 17. Zastosowanie acylali w chemoenzymatycznej syntezie α -acetoksy amidów.

Podsumowując, opracowałem łagodną, enzymatyczną oraz chemoselektywną metodę odebzpieczona acylali do odpowiednich aldehydów bez naruszenia innych chemicznie labilnych grup obecnych w cząsteczce substratu. Dodatkowo, pokazałem, iż opracowana przeze mnie metoda może być z sukcesem zaimplementowana do reakcji multikomponentowej Passeriniego w której użyty acylal dostarcza dwóch z trzech niezbędnych substratów.

2.3.6 ENZYMATYCZNA METODA TWORZENIA WIĄZANIA WĘGIEL-FOSFOR (H5)

α -Hydroksy fosfoniany ze względu na dobrze poznaną aktywność biologiczną znalazły zastosowanie w przemyśle agrochemicznym oraz farmaceutycznym.^[51] Wykazują one między

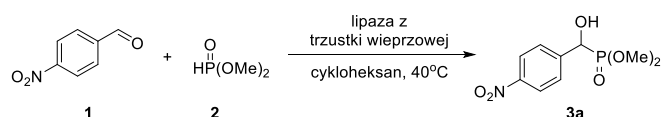
innymi właściwościami przeciwwirusowe oraz przeciwnowotworowe (Rysunek 6).^[52] Generalnie, α -hydroksy fosfoniany otrzymywane są w reakcji Pudovika-Abramova z odpowiedniego aldehydu oraz dialkylfosfonianu katalizowanej zasadami.^[53]



Rysunek 6. Przykłady związków biologicznie czynnych związków fosforoorganicznych.

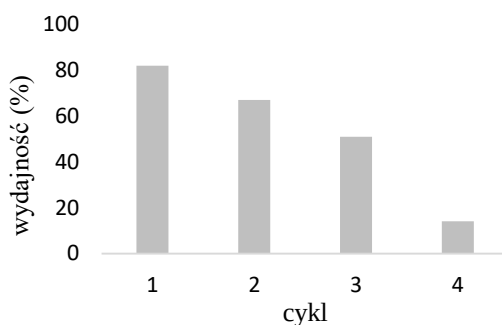
Pomimo licznych dostępnych metod syntezy tego typu związków stosowanie ich wiąże się z koniecznością użycia toksycznych i nierzadko kancerogennych katalizatorów.

Badania modelowe reakcji Pudovika-Abramova pomiędzy aldehydem 4-nitrobenzoesowy (**1**) i dimetylofosfonianu (**2**) wykazały, że reakcja prowadzona w cykloheksanie w obecności lipazy z trzustki wieprzowej prowadzi do otrzymania docelowego związku **3a** z wydajnością 85% (Schemat 18).



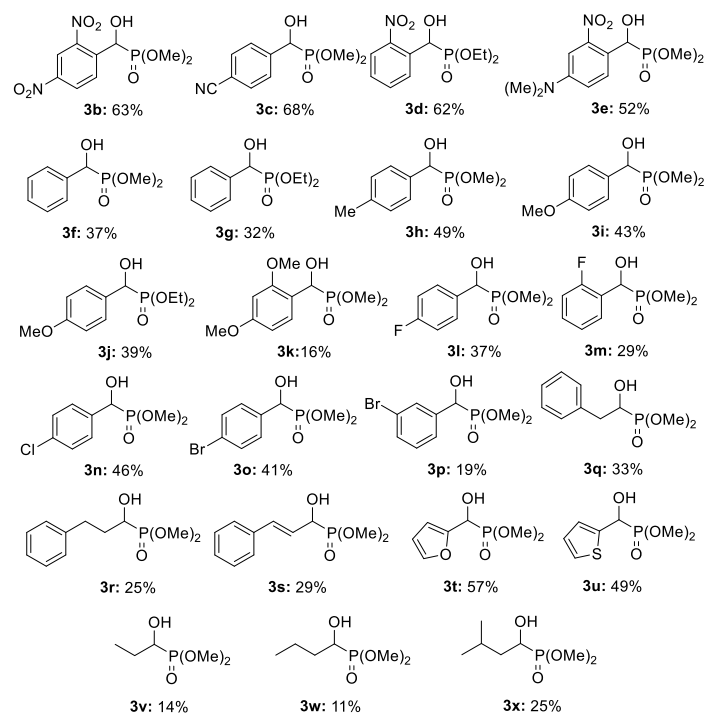
Schemat 18. Enzymatyczna synteza α -hydroksy fosfonianu **3a**.

Ponadto, zastosowany enzym może być wielokrotnie zawracany co znacząco obniża koszt syntezy (Rysunek 7).



Rysunek 7. Zawracanie enzymu.

Zaprezentowana metoda ma charakter ogólny i została użyta w syntezie szeregu α -hydroksy fosfonianów (Rysunek 8). Ponadto, jak wykazały liczne badania, stosując metody enzymatyczne, związki te, w prosty sposób, można rozdzielić na enancjomery.^[54]



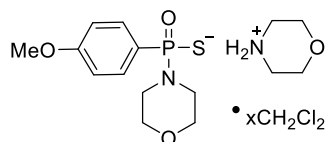
Rysunek 8. Enzymatyczna reakcja Pudovika-Abramova.

Reasumując opracowałem pierwszą enzymatycznie katalizowaną reakcję tworzenia wiązania węgiel-fosfor prowadząca do powstawania α-hydroksy fosfonianów związków o wysokiej wartości dodanej. Zaprezentowana reakcja przebiega w łagodnych warunkach a zastosowany biokatalizator może być wielokrotnie użyty.

2.3.7 BADANIA NAD DONORAMI SIARKOWODORU (H_2S) OBNIŻAJĄCYMI CIŚNIENIE KRWI (H6-H8)

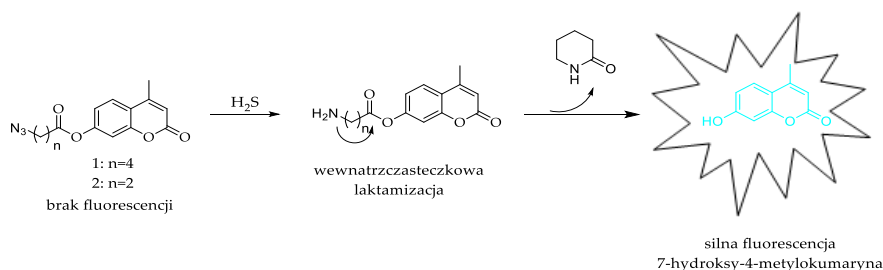
Siarkowodor obok tlenu azotu i tlenu węgla jest najważniejszym neurotransmiterem w organizmach eukariotycznych.^[55] Jakkolwiek jest to gaz toksyczny, to przy małych stężeniach występujących w komórkach, odpowiedzialny jest za regulację wielu procesów życiowych.^[56] Jednym z nich w przypadku organizmów wyższych jest kontrola ciśnienia tętniczego.^[57] Typowymi donorami H_2S są sole nieorganiczne takie jak Na_2S bądź $NaHS$. Jednakże związki te raptownie uwalniają siarkowodor przez co ich zastosowanie biologiczne jest znacząco ograniczone. W warunkach fizjologicznych siarkowodor wytwarzany jest w cyklu metabolicznym z cysteiny pod wpływem działania trzech różnych enzymów: β-syntazy cystationiny, γ-liazy cystationiny, oraz transferazy siarkowej 3-merkaptopirogronianu. Jednym z najlepiej poznanych organicznych donorów siarkowodoru jest związek fosforu zwyczajowo nazywany GYY4137 (Rysunek 9). Mechanizm uwalniania siarkowodoru przez ten związek jest wciąż dyskutowany, ale uważa się, iż może on być kontrolowany enzymatycznie.^[58]

We współpracy z zespołem prof. Marcina Ufnala z Warszawskiej Akademii Medycznej podjąłem badania nad sprawdzeniem stabilności GYY4137. Otrzymane wyniki wskazują, iż związek ten w badaniach *in vitro* w pH fizjologicznym jest bardzo stabilny. Może to sugerować, iż uwalnianie siarkowodoru z tego związku następuje w sposób kontrolowany przez enzymy znajdujące się w komórce.



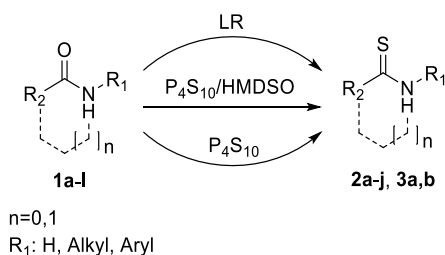
Rysunek 9. GYY4137- fosforoorganiczny donor siarkowodoru.

Ze względu na fakt iż stężenie siarkowodoru w płynach fizjologicznych może być miarą stanu fizjologicznego organizmu, podjąłem badania nad opracowaniem próbnika służącego do wykrywania i określania stężenia siarkowodoru w płynach ustrojowych. Owocem tych badań było otrzymanie próbnika fluorescencyjnego, który posłużył do pomiarów stężenia siarkowodoru w ludzkiej ślinie w kierunku potencjalnej halitozy (Schemat 19). Źródłem halitozy, czyli nieprzyjemnego zapachu z ust, mogą być stany zapalne układu oddechowego. Nieprzyjemny oddech mogą powodować przewlekłe stany zapalne migdałków, oskrzeli, zatok przynosowych, jamy ustnej. Ponadto halitoza może towarzyszyć chorobom nowotworowym takim jak rak płuc czy rak krtani.



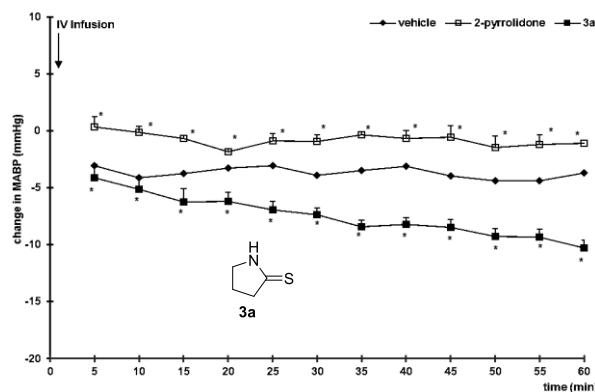
Schemat 19. Próbnik fluorescencyjny do wykrywania H_2S .

Ze względu na znaczące wady organicznych donorów siarkowodoru, związane głównie z ich bardzo niską rozpuszczalnością w wodzie, jak również niewielką liczbą badań korelujących typ struktury donora siarkowodoru z odpowiedzią organizmu w warunkach *in vivo* podjąłem prace nad nowym typem donorów siarkowodoru. Jako związki docelowe wybrałem starannie zaprojektowane tioamidy (Schemat 20).



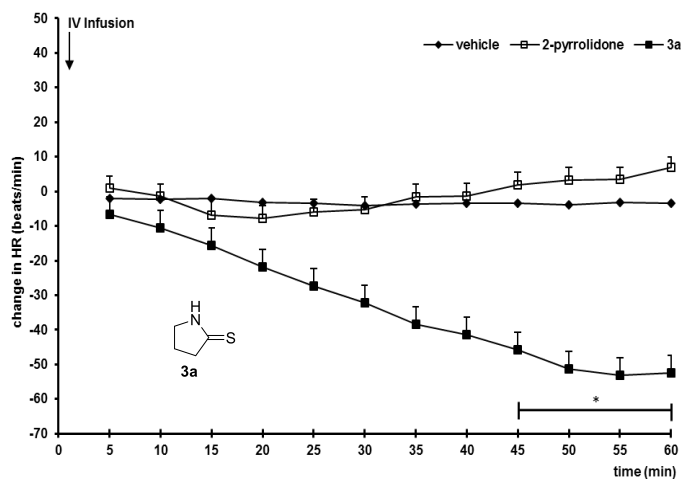
Schemat 20. Synteza tioamidowych donorów H_2S .

Otrzymane związki zostały następnie sprawdzone pod kątem ich działania na układ krwionośny. Badania *in vivo* na szczurach potwierdziły że związki te obniżają ciśnienie tętnicze krwi u szczurów (Rysunek 10).



Rysunek 10. Wpływ donora siarkowodoru- tiolaktamu **3a** na ciśnienie tętnicze u szczurów.

Ponadto, co pokazaliśmy, iż tiolaktam **3a** obniża znacząco rytm serca przy nieznacznym tylko spadku ciśnienia, co jest niezwykle trudne do osiągnięcia w warunkach *in vivo* (Rysunek 11).



Rysunek 11. Wpływ donora siarkowodoru- tiolaktamu **3a** na rytm serca u szczurów.

Podsumowując, przeprowadzone badania pokazują korelacje pomiędzy strukturą donora i ilością wydzielanego siarkowodoru a odpowiedzią organizmu w warunkach *in vivo*. Ponadto uwalnianie siarkowodoru z tych związków może przebiegać w sposób kontrolowany pod wpływem działania enzymów hydrolitycznych obecnych w żywych komórkach.

2.3.8 PODSUMOWANIE

Badania nad promiskuityczną aktywnością enzymów umożliwiły opracowanie szeregu nowych, użytecznych i ogólnych metod pozwalających na otrzymywanie złożonych związków o wysokiej wartości dodanej. Najważniejsze osiągnięcia wynikające z omawianych prac są następujące:

- enzymatyczna metoda otrzymywania chiralnych nieracemicznych α,β -nienasyconych δ -hydroksyestrów z nadmiarami enancjomerycznymi przekraczającymi 99%,

- opracowanie chemoenzymatycznej metody syntezy optycznie czynnych nasyconych i nienasyconych δ -laktonów,
- opracowanie generalnej metody syntezy α -acetoksy amidów w reakcji trójkomponentowej z wykorzystaniem hemiacetali,
- opracowanie generalnej stereoselektywnej metody syntezy chiralnych nieracemicznych 3-hydroksy laktamów o różnej wielkości pierścienia,
- opracowanie enzymatycznej metody tworzenia wiązania węgiel-węgiel w reakcji tandemowej,
- opracowanie enzymatycznej metody syntezy epoksydów w reakcji tandemowej,
- opracowanie generalnej chemoselektywnej metody odbezpieczania 1,1-dioctanów,
- opracowanie metody syntezy α -acetoksy amidów w chemoenzymatycznej reakcji multikomponentowej stosując 1,1-dioctany,
- opracowanie po raz pierwszy enzymatycznej metody tworzenia wiązania węgiel-fosfor w syntezie α -hydroksy fosfonianów,
- opracowanie nowego fluorescencyjnego próbnika na siarkowodór do badań fizjologicznych.
- opracowanie nowych donorów siarkowodoru obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

2.3.9 LITERATURA CYTOWANA

- [1] H. Drauz, M. Waldman, *Enzyme Catalysis In Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [2] Y. Yanto, C. K. Winkler, S. Lohr, M. Hall, K. Faber, A. S. Dommarius, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2540.
- [3] H. J. Kim, M. W. Ruszczycky, S.-H. Choi, Y.-N. Liu, H.-W. Liu, *Nature*, **2011**, 473, 109.
- [4] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, 2nd Ed., Wiley-Blackwell, **2006**.
- [5] Źródło internetowe: <https://goldbook.iupac.org/html/H/H02901.html>
- [6] (a) S. van Pelt, R. L. M. Teeuwen, M. H. A. Janssen, R. A. Sheldon, P. J. Dunn, R. M. Howard, R. Kumar, I. Martinez, J. W. Wong, *Green Chem.* **2011**, 13, 1791; (b) V. Gotor-Fernandez, E. Busto, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 797.
- [7] R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1608.
- [8] H. W. Anthonsen, B. H. Hoff, T. Anthosen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2633.
- [9] (a) J. Y. Goujon, F. Zammattio, B. Kirschleger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2409; (b) D. L. Hughes, J. J. Bergan, J. S. Amato, M. Bhupathy, J. L. Leazer, J. M. McNamara, D. R. Sidler, P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6252; (c) D. L. Hughes, Z. Song, G. B. Smith, J. J. Bergan, G. C. Dezeny, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 865.
- [10] (a) A. Liljeblad, P. Kallio, M. Vainio, J. Niemi, L. T. Kanerva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 21, 886-895; (b) E. M. Anderson, K. M. Larsson, O. Kirk, *Biocatal. Biotrans.* **1997**, 16, 181.
- [11] (a) C. López-Otín, J. S. Bond, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 30433; (b) U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 6032.
- [12] (a) K. S. Dalal, Y. A. Tayade, Y. B. Wagh, D. R. Trivedi, D. S. Dalal, B. L. Chaudhari, *RSC Adv.* **2016**, 6, 14868; (b) S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science* **1986**, 234, 1570.
- [13] (a) O. Khersonsky, D. S. Tawfik, *Annual Rev. Biochem.* **2010**, 79, 471; (b) R. D. Gupta, *Sustain. Chem. Process* **2016**, 4, 2; (d) S. D. Copley, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7, 265; (e) B. Arora, J. Mukherjee, M. N. Gupta, *Sustain. Chem. Process.* **2014**, 2, 25; (f) M. Kapoor, M. N. Gupta, *Proc. Biochem.* **2012**, 47, 555.
- [14] K. Hult, P. Berglund, *Trends Biotechnol.* **2007**, 25, 231.
- [15] B. P. Dwivedee, S. Soni, M. Sharma, J. Bhaumik, J. K. Laha, U. C. Banerjee, *ChemistrySelect* **2018**, 3, 244.
- [16] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65.
- [17] A. K. Samland, G. A. Sprenger, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, 71, 253.
- [18] C. Branneby, P. Carlqvist, A. Magnusson, K. Hult, T. Brinck, P. Berglund, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 874.

- [19] (a) O. Torre, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Commun.* **2004**, 1724; (b) J. M. Xu, F. Zhang, Q. Wu, Q. Y. Zhang, X. F. Lin, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2007**, 49, 50; (c) E. M. Rustoy, Y. Sato, H. Nonami, R. Erra-Balsells, A. Baldessari, *Polymer (Guildf)*. **2007**, 48, 1517.
- [20] W.-B. Wu, N. Wang, J.-M. Xu, Q. Wu, X.-F. Lin, *Chem. Commun.* **2005**, 2348.
- [21] (a) K. Li, T. He, C. Li, X. W. Feng, N. Wang, X. Q. Yu, *Green Chem.* **2009**, 11, 777; (b) T. He, K. Li, M. Y. Wu, X. W. Feng, N. Wang, H. Y. Wang, C. Li, X. Q. Yu, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2010**, 67, 189; (c) J. C. Xu, W. M. Li, H. Zheng, Y. F. Lai, P. F. Zhang, *Tetrahedron* **2011**, 67, 9582.
- [22] J. L. Wang, B. K. Liu, C. Yin, Q. Wu, X. F. Lin, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2689.
- [23] (a) S. Kłossowski, B. Wiraszka, S. Berłozecki, R. Ostaszewski, *Org. Lett.* **2013**, 15, 566; (b) A. Żądło-Dobrowolska, S. Kłossowski, D. Koszelewski, D. Paprocki, R. Ostaszewski, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16684; (c) M. Wilk, A. Brodzka, D. Koszelewski, A. Madej, D. Paprocki, A. Żądło-Dobrowolska, R. Ostaszewski, *Bioorg. Chem.* **2019**, doi. 10.1016/j.bioorg.2019.02.042
- [24] (a) Y. F. Lai, H. Zheng, S. J. Chai, P. F. Zhang, X. Z. Chen, *Green Chem.* **2010**, 12, 1917; (b) Y. Ding, X. Ni, M. Gu, S. Li, H. Huang, Y. Hu, *Catal. Commun.* **2015**, 64, 101.
- [25] S. C. Lemoult, P. F. Richardson, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1, 89.
- [26] (a) X. Hua, Y. Xing, X. Zhang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8, 16257; (b) K. Sarma, A. Goswami, B. C. Goswami, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1295; (c) M. Svedendahl, P. Carlqvist, C. Branneby, O. Allner, A. Frise, K. Hult, P. Berglund, T. Brinck, *ChemBioChem* **2008**, 9, 2443; (d) M. R. Klaas, S. Warwel, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1025.
- [27] Z. Wang, X. Chen, C. Wang, L. Zhang, F. Li, W. Zhang, P. Chen, L. Wang, *Green Chem. Lett. Rev.* **2017**, 10, 269.
- [28] (a) E. W. Tate, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1698; (b) J.-P. Gesson, J.-C. Jacquesy, M. Mondon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3945.
- [29] (a) K. Mori, H. Hummel, T. Miller, *Techniques in Pheromone Research*; Springer: New York, **1984**. Chapter 12; (b) J. R. Rocca, J. H. Tumlinson, B. M. Glancey, C. S. Lofren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 42, 283-290; (c) E. Fukusaki, S. Satoda, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1997**, 2, 257.
- [30] (a) R. Perla, R. Atla, P. Jangili, R. Anjibabu, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1087; (b) F. Cateni, J. Zilic, M. Zacchigna, P. Bonivento, F. Frausin, V. Scarcia, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 192; (c) S. Hietanen, S. Lain, E. Krausz, C. Blattner, D. P. Lane, *PNAS* **2000**, 97, 8501; (d) N. Arai, N. Chikaraishi, S. Omura, I. Kuwajima, *Org. Lett.* **2004**, 19, 2845; (e) A. H. Walsh, A. Cheng, R. E. Honkanen, *FEBS Lett.* **1997**, 27, 230; (f) A. B. Smith III, B. M. Brandt, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1685; (g) A. de Fátima, L. K. Kohn, M. A. Antônio, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 15, 2927; (h) H. Akaike, H. Horie, K. Kato, H. Akita, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1100; (i) C. Bressy, J. P. Vors, S. Hillebrand, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10137.
- [31] B. Testa, W. F. Trager, *Chirality* **1990**, 2, 129.
- [32] (a) D. Ma, B. Zou, G. Cai, X. Hu, J. O. Liu, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7615; (b) M. Śniezek, S. Stecko, I. Panfil, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7048; (c) P. V. Ramachandran, B. Prabhudas, J. S. Chandra, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6294; (d) B. Melillo, A. B. Smith, III *Org. Lett.* **2013**, 15, 2282; (e) P. V. Ramachandran, K. J. Padiya, V. Rauniyar, M. V. R. Reddy, H. C. Brown, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 615; (f) M. Wolberg, B. H. N. Dassen, M. Schrmann, S. Jennewein, M. G. Wubbolts, H. E. Schoemaker, D. Mink, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1751; (g) C. Huang, B. Liu, *Chem. Commun.* **2010**, 5280; (h) C.-G. Cho, W.-S. Kim, A. B. Smith, III *Org. Lett.* **2005**, 7, 3569; (i) Y. Matsumoto, M. Yonaga, *Synlett* **2014**, 1764; (j) A. K. Ghosh, H. Lei, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4779; (k) C. Held, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1058.
- [33] (a) A. Kamal, M. Sandbhor, A. A. Shaik, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1575; (b) A. Diaz-Rodriguez, I. Lavandera, S. Kanbak-Aksu, R. A. Sheldon, V. Gotor, V. Gotor-Fernandez, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3405; (c) M. Kumar, A. Kumar, M. Rizvi, M. Mane, K. Vanka, S. C. Taneja, B. A. Shah, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5247.
- [34] (a) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929; (b) G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 109; (c) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4682; (d) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 43; (e) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 380; (f) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7506.
- [35] H.-F. Chow, I. Fleming, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2651.

- [36] (a) S. Chandrasekhar, T. Shyamsunder, S. J. Prakash, A. Prabhakar, B. Jagadeesh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 47; (b) A. Kumar, M. Kumar, S. Sharma, S. K. Guru, S. Bhushan, B. A. Shah, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, 55.
- [37] (a) S. Koul, J. L. Koul, S. C. Taneja, K. L. Dhar, D. S. Jamwal, K. Singh, R. K. Reen, J. Singh, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 251; (b) V. Magrioti, A. Nikolaou, A. Smyrniotou, I. Shah, V. Constantinou-Kokotou, E. A. Dennis, G. Kokotos, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 5823; (c) P. An, N.-S. Xu, H.-L. Zhang, X.-P. Cao, Z.-F. Shi, W. Wen, *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1959; (d) T. Koike, X. Du, T. Sanada, Y. Danda, A. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 89; (e) C. Thiot, M. Schmutz, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8971.
- [38] (a) A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman, *The Amide Linkage: Structural Significance, Chemistry, Biochemistry and Material Science*, Wiley, New York, **2000**; (b) H. H. Wasserman, *Nature* **2006**, 441, 699; (c) A. R. Pinder, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 491; (d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 619; (e) E. R. Marinelli, T. Arunachalam, G. Diamantidis, J. Emswiler, H. Fan, R. Neubeck, K. M. R. Pillai, T. R. Wagler, C.-K. Chen, K. Natalie, N. Soundararajan, R. S. Ranganathan, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11177.
- [39] (a) W. Aschwanden, E. Kyburz, Europ. Patent 0071216, *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 1605825t; (b) E. Vedjs, S. Larsen, F. G. West, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2170; (c) S. Eguchi, T. Suzuki, T. Okawa, Y. Matsushita, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7316; (d) A. Peter, W. Chung-Chen, Eur. Pat. Appl. EP620225, US Appl. 48, 688 *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 187252m; (e) I. Tameo, K. Kazuhiko, H. Koji, T. Matsushita, T. Yamaguchi, Jp-04,103,584 *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 21225m; (f) F. Xue, T. Xiao, M. Li, K.-F. Zhang, L.-P. He, Y. Qin, X.-Y. Liu, D. Zhang, *Tetrahedron* **2017**, 73, 2109; (g) L. Cai, K. Zhang, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3298; (h) A. R. Carrol, E. Hyde, J. Smith, R. J. Quinn, G. Guymer, P. I. Forster, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1096; (i) Y. M. Ponce, A. Montero-Torres, C. R. Zaldivar, M. I. Veitia, M. M. Pérez, R. N. G. Sánchez, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1293; (j) V. Bala, Y. S. Chhonker, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 232; (k) X.-F. Shang, S. L. Morris-Natschke, G.-Z. Yang, Y.-Q. Liu, X. Guo, X.-S. Xu, M. Goto, J.-C. Li, J.-Y. Zhang, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **2018**, doi. 10.1002/med.21492; (l) J. M. Smallheer, S. Wang, M. L. Laws, S. Nakajima, Z. Hu, W. Han, I. Jacobson, J. M. Luetgen, K. A. Rossi, A. R. Rendina, R. M. Knabb, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam, M. L. Quan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2428; (m) B. R. Stranix, J.-F. Lavalleye, G. Sevigny, J. Yelle, V. Perron, N. LeBerre, D. Herbart, J. J. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3459.
- [40] (a) O. Tohru, K. Mitsunori, S. Respati, M. Nobuaki, M. Michio, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5203; (b) K. Kojima, M. Kimura, S. Ueda, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7512.
- [41] (a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2345; (b) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596; (c) J. J. Li, *Name Reactions*, 4th ed., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **2009**, pp. 315–316; (d) R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Toronto, **1999**; (e) K. Ebitani, *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: P. Knochel, G. A. Molander), 2nd ed., **2014**, pp. 571–605; (f) M. Heravi, S. Asadi, F. Azarakhshi, *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 701; (g) R. H. Vekariya, H. D. Patel, *Synth. Commun.* **2014**, 44, 2756; (h) L. G. Voskressensky, A. A. Festa, A. V. Varlamov, *Tetrahedron* **2014**, 70, 551; (i) F. Bigi, C. Quarantelli, *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 31.
- [42] (a) T. Inokuchi, M. Okano, T. Miyamoto, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8059; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; (c) K. Hackelöer, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6314–6319; (d) I. Walz, A. Bertogg, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2650; (e) T. Yamamori, Y. Hiramatu, K. Sakai, I. Adachi, *Tetrahedron* **1985**, 41, 913; (f) D. Bogdał, *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 468; (g) H.-F. Cui, K.-Y. Dong, G.-W. Zhang, L. Wanga, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2007**, 2284; (h) G. Sartori, R. Maggi, F. Bigi, C. Porta, X. Tao, G. L. Bernardi, S. Lanelli, M. Nardelli, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12179; (i) C. D. Smith, G. Rosocha, L. Mui, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4716; (j) S. S. Al-Shihry, *Molecules* **2004**, 9, 658; (k) H. McNab, *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 19.
- [43] (a) R. Tanikaga, N. Konya, K. Hamamura, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 23; (b) R. Tanikaga, T. Tamura, Y. Nozaki, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 87; (c) E. Angeletti, C. Canepa, G. Martinetti, P. Venturello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 105; (d) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2555; (e) W. Lehnert, *Tetrahedron* **1974**, 30, 301; (f) B. Green, R. I. Crane, I. S. Khaidem, R. S. Leighton, S. S. Newaz, T. E. Smyser, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 640; (g) R. P. Shanthan, R. V. Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5821; (h) G. Bartoli, R. Beleggia, S. Giuli, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, M. Paletti, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6501; (i) S. Saravanamurugan, M. Palanichamy, M. Hartmann, V. Murugesan, *Appl. Catal. A* **2006**, 298, 8; (j) T. I. Reddy, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1721; (k) F. Bigi, L. Chesini, R. Maggi, G. Sartori, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1033; (l) B. C. Ranu, R. Jana, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3767; (m) R. V. Hangarge, D. V. Jarikote, M. S. Shingare,

- Green Chem.* **2002**, 4, 266; (m) J. R. Harjani, S. J. Nara, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1127. (n) Y.-H. He, Y. Hu, Z. Guan, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1617–1628; (o) P. Goswami, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 897; (p) E. Obrador, M. Castro, J. Tamariz, G. Zepeda, R. Miranda, F. Delgado, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4649; (r) S. Kantevari, R. Bantu, L. Nagarapu, *J. Mol. Catal. A* **2007**, 269, 53.
- [44] X.-W. Feng, C. Li, N. Wang, K. Li, W. W. Zhang, Z. Wang, X.-Q. Yu, *Green Chem.* **2009**, 11, 1933; (b) A. S. Evitt, U. T. Bornscheuer, *Green Chem.* **2011**, 13, 1141; (c) W. Li, R. Li, X. Yu, X. Xu, Z. Guo, T. Tan, S. N. Fedosov, *Biochem. Eng. J.* **2015**, 101, 99; (d) W. Hu, Z. Guan, X. Deng, Y.-H. He, *Biochimie* **2012**, 94, 656; (e) Y. Ding, X. Ni, M. Gu, S. Li, H. Huang, Y. Hu, *Catal. Commun.* **2015**, 64, 101; (f) B.-H. Xie, Z. Guan, Y.-H. He, *Biocatal. Biotransform.* **2012**, 30, 238; (g) J. Ling, Y. U. Hongwei, *Chem. Res. Chin. Univ.* **2014**, 30, 289; (h) B. N. Borse, S. R. Shukla, Y. A. Sonawane, *Synth. Commun.* **2012**, 42, 412; (i) Y. Ding, X. Xiang, M. Gu, H. Xu, H. Huang, Y. Hu, *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2016**, 39, 125; (j) Y. A. Sonawane, S. B. Phadtare, B. N. Borse, A. R. Jagtap, G. S. Shankarling, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1456; (k) F. Yang, Z. Wang, H. Wang, C. Wang, L. Wang, *RSC Adv.* **2015**, 5, 57122; (l) Z. Wang, C.-Y. Wang, H.-R. Wang, H. Zhang, Y.-L. Su, T.-F. Ji, L. Wang, *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 802.
- [45] F. Yang, X. Zhang, F. Li, Z. Wang, L. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1251.
- [46] (a) R. S. L. Chapman, M. Francis, R. Lawrence, J. D. Tibbetts, S. D. Bull, *Tetrahedron* **2018**, 74, 6442; (b) R. S. L. Chapman, J. D. Tibbetts, S. D. Bull, *Tetrahedron* **2018**, 74, 5330.
- [47] (a) M. J. Gregory, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1201; (b) N. G. Khaligh, F. Shirini, *Ultrasonics Sonochem.* **2013**, 20, 19; (c) T. -S. Li, Z. -H. Zhang, C. -G. Fu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3285; (d) F. Shirini, O. G. Jolodar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, 356, 61; (e) H. Karimi, *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, 62, 1000; (f) S. Rezayati, R. Hajinasiri, Z. Erfani, *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 2567; (g) A. Monaco, A. E. Aliev, S. T. Hilton, *J. Eur. Chem.* **2015**, 21, 13909; (h) B. M. Trost, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12191.
- [48] (a) C. Narayana, S. Padmanabhan, G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6977; (b) P. Cotelle, J. -P. Catteau, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3855; (c) G. S. Reddy, R. Radhika, P. Neelakantan, D. S. Iyengar, *Indian. J. Chem.* **2002**, 41B, 863; (d) T. Ramalingam, R. Srinivas, B. V. S. Reddy, J. S. Yadav, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1091; (e) M. A. Zolifgol, M. H. Zebajadian, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Shamsipur, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2803; (f) R. Hosseinzadeh, M. Tajbakhsh, A. Shakoory, M. Y. Niaki, *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 1243; (g) B. P. Bandgar, S. P. Kasture, K. Tidke, S. S. Makone, *Green. Chem.* **2000**, 2, 152; (h) M. A. Reddy, L. R. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 273; (i) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, Ch. Srinivas, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1175; (j) B. Maleki, D. Azarifar, R. Ghorbani-vaghei, H. Veisi, S. F. Hojati, M. Gholizadeh, H. Salehabadi, M. K. Moghadam, *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 1485; (k) D. Zareyee, E. Mirzajanzadeh, M. Al Khalilzadeh, *J. Chem. Sci.* **2015**, 127, 1229; (l) S. Sajjadifar, P. Nasri, *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 6677; (m) S. Kumar, N. Verma, N. Ahmed, *RSC Adv.* **2015**, 5, 85128.
- [49] (a) Y. S. Angelis, I. Smonou, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2823; (b) Y. S. Angelis, I. Smonou, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8109.
- [50] (a) N. S. Tulsi, A. M. Downey, C. W. Cairo, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 8679; (b) J. Desai, Y. Wang, K. Wang, S. R. Malwal, E. Oldfield, *ChemMedChem* **2016**, 11, 2205; (c) G. Jiang, D. Madan, G. D. Prestwich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5098; (d) L. Maier, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, 76, 119; (e) E. Öhler, S. Kotzinger, *Synthesis* **1993**, 497-502; (c) R. Engel, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349.
- [51] (a) R. U. Pokalwar, R. V. Hangarge, P. V. Maske, M. S. Shingare, *ARKIVOC* **2006**, (11), 196; (b) Y. Ishiguri, Y. Yamada, T. Kato, M. Sasaki, K. Mukai, *Eur. Patent Appl., EP* 82-301905, **1982**; *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 102686u; (c) R. M. N. Kalla, H. R. Lee, J. Cao, J.-W. Yoo, I. Kim, *New J. Chem.* **2015**, 39, 3916; (d) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5587; (e) J. F. Dellaria Jr., R. G. Maki, H. H. Stein, J. Cohen, D. Whittern, K. Marsh, D. J. Hoffman, J. J. Plattner, T. J. Perun, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 534; (f) A. Szymańska, M. Szymczak, J. Boryski, J. Stawiński, A. Kraszewski, G. Collu, G. Sanna, G. Giliberti, R. Loddo, P. La Colla, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1924; (g) A. Khandazhinskaya, E. Matyugina, E. Shirokova, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2010**, 6, 701; (h) B. G. Christensen, W. J. Leanza, T. R. Beattie, A. A. Patchett, B. H. Arison, R. E. Ormond, F. A. Kuehl Jr., G. Albers-Schonberg, O. Jardetzky, *Science* **1969**, 166, 123.
- [52] (a) V. M. Dembitsky, A. A. A. Al Quntar, A. Haj-Yehia, M. Srebnik, *Org. Chem.* **2005**, 2, 91; (b) C. Déjugnat, G. Etemad-Moghadam, I. Rico-Lattes, *Chem. Commun.* **2003**, 1858; (c) Y. L. Xie, Q. Zhu, X. R. Qin, Y. Y. Xie, *Chin. Chem. Lett.* **2003**, 14, 25; (d) M. N. Dimukhametov, E. V. Bayandina, E. Y. Davydova, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, V. A. Alfonsov, *Mendeleev Commun.* **2003**, 13, 150; (e) L. Tedeschi, D. Enders, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3515; (f) K. Vercruysse, C. Déjugnat, A. Munoz, G. Etemad-Moghadam, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 281; (g) D. B. Berkowitz, M. Bose, T. J. Pfannenstiel, T. Doukov, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4498; (h) A. N. Pudovik, *Doklady Akad. Nauk. SSSR*, **1950**, 73, 499; *Chem. Abstr.* **1951**, 45, 2856; (i) P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 1, 301; (j) P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 63, 193; (k) M. Serafin-Lewańczuk, M. Klimek-Ochab, M. Brzezińska-Rodak, E. Żyłańczyk-Duda, *Bioorg. Chem.* **2018**, 77, 402; (l) A. Mucha, P. Kafarski, Ł. Berlicki, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5955.
- [53] (a) G. Keglevich, V. Roza Toth, L. Drahos, *Heteroatom Chem.* **2007**, 22, 226; (b) V. Thottempudi, K.-H. Chung, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1781; (c) J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130,

- 10521; (d) M. Tajbakhsh, A. Heydari, M. A. Khalizadeh, M. M. Lakouraj, B. Zamenian, S. Khaksar, *Synlett*. **2007**, 2347; (e) C. Liu, Y. Zhang, Q. Qian, D. Yuan, Y. Yao, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6172; (f) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, 1527; (g) A. Kumar, S. Jamwal, S. Khan, N. Singh, V. K. Rai, *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2017**, 192, 381; (h) I. R. Cabrita, P. R. Florindo, P. J. Costa, M. C. Oliveira, A. C. Fernandes, *Mol. Catal.* **2018**, 450, 77.
- [54] (a) Y. Zhang, C. Yuan, Z. Li, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2973; (b) K. Wang, Y. Zhang, C. Yuan, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3564; (c) O. Pamies, J.-E. Backvall, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4815; (d) I. J. Colton, D.L. (Tyler) Yin, P. Grochulski, R. J. Kazlauskas, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2529; (e) M. Górak, E. Żymańczyk-Duda, Patent **2017**, 408430, 1; (f) P. Kiełbasiński, *Rev. Heteroatom Chem.* **1999**, 19, 143; (g) P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, K. M. Pietrusiewicz, M. Zabłocka, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7081; (h) P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, K. M. Pietrusiewicz, M. Zabłocka, M. Mikołajczyk, *Polish J. Chem.* **1998**, 72, 564.
- [55] (a) K. Abe, H. Kimura, *J. Neurosci.* **1996**, 16, 1066; (b) D. Mancardi, C. Penna, A. Merlino, P. Del Soldato, D. A. Wink, P. Pagliaro, *Biochim. Biophysica Acta (BBA) Bioenerg.* **2009**, 1787, 864; (c) E. M. Bos, H. van Goor, J. A. Joles, M. Whiteman, H. G. D. Leuvenink, *Brit. J. Pharmacol.* **2015**, 172, 1479; (d) H. Li, Y. Ma, O. Escaffre, T. Ivanciuc, N. Komaravelli, J. P. Kelley, C. Coletta, C. Szabo, B. Rockx, R. P. Garofalo, A. Casola, *J. Virol.* **2015**, 89, 5557.
- [56] (a) E. Łowicka, J. Bełtowski, *Pharmacol. Rep.* **2007**, 59, 4; (b) L. Li, P. K. Moore, *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, 29, 84; (c) D. J. Elsey, R. C. Fowkes, G. F. Baxter, *Cell Biochem. Funct.* **2010**, 28, 95; (d) K. Abe, H. Kimura, *J. Neurosci.* **1996**, 16, 1066; (e) R. Hosoki, N. Matsuki, H. Kimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 237, 527; (f) K. Abe, H. Kimura, *J. Neurosci.* **1996**, 16, 1066; (g) R. Hosoki, N. Matsuki, H. Kimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 237, 527; (h) C. D. Russo, G. Tringali, E. Ragazzoni, N. Maggiano, E. Menini, M. Vairano, P. Preziosi, P. J. Navarra, *J. Neuroendocrinol.* **2000**, 12, 225; (i) G. Yang, R. Wang, *Acta Physiologica Sinica* **2007**, 59, 133; (j) Y. Kaneko, T. Kimura, S. Taniguchi, M. Souma, Y. Kojima, Y. Kimura, H. Kimura, I. Niki, *FEBS Lett.* **2009**, 583, 377; (k) M. Okamoto, T. Ishizaki, T. Kimura, *Nitric Oxide* **2015**, 46, 32.
- [57] (a) M. Ali, C. Ping, Y. Mok, L. Ling, M. Whiteman, M. Bhatia, P. K. Moore, *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, 149, 625; (b) Y. Cheng, J. Nidising, G. Tang, K. Cao, R. Wang, *Am. J. Physiol., Heart Circul. Physiol.* **2004**, 287, H2316; (c) C. Coletta, A. Papapetropoulos, K. Erdelyi, G. Olah, K. Modis, P. Panopoulos, A. Asimakopoulou, D. Gero, I. Sharina, E. Martin, C. Szabo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 23, 801; (d) M. Bhatia, *Life* **2005**, 57, 603; (e) J. Du, Y. Hui, Y. Cheung, G. Ben, H. Jiang, X. Chen, C. Tang, *Heart Vessels* **2004**, 19, 75; (f) B. Geng, J. Yang, Y. Qi, J. Zhao, Y. Pang, J. Du, C. H. Tang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004a**, 313, 362; (g) G. Tang, L. Wu, W. Liang, R. Wang, *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **2005**, 69, 1757.
- [58] (a) Z. W. Lee, J. Zhou, C. -S. Chen, Y. Zhao, C. -H. Tan, L. Li, *PLoS ONE* **2011**, 6, e21077; (b) J. M. Carter, E. M. Brown, J. P. Grace, A. K. Salem, E. E. Irish, N. B. Bowden, *PLoS ONE* **2018**, 13, e0208732; (c) L. Li, M. Whiteman, Y. Y. Guan, K. L. Neo, Y. Cheng, S. W. Lee, *Circulation* **2008**, 117, 2351; (d) B. E. Alexandar, S. J. Coles, B. C. Fox, T. F. Khan, J. Maliszewski, A. Perry, *Med. Chem. Commun.* **2015**, 6, 1649.

3 OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

3.1 WYKAZ INNYCH (NIE WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO OMÓWIONEGO W P. 2) PUBLIKACJI

3.1.1 LISTA PUBLIKACJI OPUBLIKOWANYCH PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA (* - autor korespondencyjny, IF-zgodnie z datą publikacji)

1. D. Koszelewski, R. Ostaszewski*, *The Influence of Additives on the Catalytic Activity of Immobilized Enzymes Annals of the Polish Chemical Society* **2004**, 3, 131.

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeprowadzeniu immobilizacji wybranych hydrolaz na różnych nośnikach, określeniu ich aktywności, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

2. A. Fryszkowska, M. Komar, D. Koszelewski, R. Ostaszewski*, *Enzymatic desymmetrization of 3-arylglutaric acid anhydrides, Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2475-2485. IF. 2.429

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na przeprowadzeniu syntezy wybranych pochodnych bezwodnika kwasu 3-arylo glutarowego, przeprowadzeniu reakcji desymetryzacji enzymatycznej dla wybranych

bezwodników kwasu 3-arylo glutarowego, określeniu nadmiaru enancjomerycznego otrzymanych produktów techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), przygotowaniu części eksperymentalnej manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

3. A. Fryszkowska, M. Komar, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *Studies on enzymatic synthesis of chiral non-racemic 3-arylglutaric acid monoesters, Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 961-966. IF. 2.468

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na przeprowadzeniu syntezy wybranych pochodnych bezwodnika kwasu 3-arylo glutarowego, przeprowadzeniu reakcji desymetryzacji enzymatycznej dla wybranych bezwodników kwasu 3-arylo glutarowego, określeniu nadmiaru enancjomerycznego otrzymanych produktów techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), przygotowaniu części eksperymentalnej manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

4. D. Koszelewski, W. Kurek, R. Ostaszewski,* *The studies on immobilization of lovastatin esterase Biotechnology* **2006**, 888-892, Scientific Pedagogical Publishing, Č. Budějovice, Czech Republic ISBN 8085645-53-X

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wyodrębnieniu enzymu, przygotowaniu liofilizatu enzymu, przeprowadzeniu procesu immobilizacji esterazy lowastatyny, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

5. D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *The studies on efficient immobilization of lipases for peptidomimetic synthesis Biotechnology* **2006**, 944-947, Scientific Pedagogical Publishing, Č. Budějovice, Czech Republic ISBN 8085645-53-X

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeprowadzeniu immobilizacji wybranych hydrolaz na różnych nośnikach, określeniu ich aktywności w reakcji hydrolizy wybranych α -acyloksy amidów prowadzącej do uzyskania produktów enancjomerycznie wzbogaconych, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

6. D. Koszelewski, A. Redzej, R. Ostaszewski,* *The studies on efficient hydrolases immobilization for kinetic resolution of α -acetoxyamides J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2007**, 47, 51-57. IF. 1.973

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeprowadzeniu immobilizacji wybranych hydrolaz na różnych nośnikach, określeniu ich aktywności w reakcji hydrolizy wybranych α -acyloksy amidów prowadzącej do uzyskania produktów enancjomerycznie wzbogaconych, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

7. D. Koszelewski, W. Szymanski, J. Krysiak, R. Ostaszewski,* *Solvent free Passerini reaction Synth. Commun.* **2008**, 38, 1120-1127. IF. 0.981

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji

łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

Sumaryczny IF: 7.851

3.1.2 LISTA PUBLIKACJI OPUBLIKOWANYCH PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA (* - autor korespondencyjny, IF-zgodnie z datą publikacji)

1. D. Koszelewski, I. Lavandera, D. Clay, D. Rozzell, W. Kroutil,* *Asymmetric Synthesis of Optically Pure Pharmacologically Relevant Amines Employing ω -Transaminases* *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2761-2766. IF. 5.619

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

2. D. Koszelewski, I. Lavandera, D. Clay, G. M. Guebitz, D. Rozzell, W. Kroutil,* *Formal Asymmetric Biocatalytic Reductive Amination*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9337-9340. IF. 10.879

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

3. D. Koszelewski, D. Clay, D. Rozzell, W. Kroutil,* *Deracemisation of α -Chiral Primary Amines via a One-Pot Two-Step Cascade Catalyzed by ω -Transaminases*, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2289-2292. IF. 3.096

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

4. D. Koszelewski, D. Clay, K. Faber, W. Kroutil,* *Synthesis of 4-phenylpyrrolidin-2-one via dynamic kinetic resolution catalyzed by ω -transaminases*” *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2009**, 60, 191-194. IF.2.400

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

5. D. Koszelewski, D. Pressnitz, D. Clay, W. Kroutil,* *Deracemization of Mexiletine Bio-Catalyzed by ω -Transaminases*, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4810-4812. IF. 5.420

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

6. D. Koszelewski, M. Göritzer, D. Clay, B. Seisser, W. Kroutil,* *Synthesis of Optically Active Amines Employing Recombinant ω -Transaminases in E. coli Cells*, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 73-77. IF. 3.345

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeniesieniu plazmidu do komórek *Escherichia coli*, hodowli komórkowej, przygotowaniu liofilizatu zawierającego enzym, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

7. D. Koszelewski, N. Müller, J. Schrittwieser, K. Faber, W. Kroutil,* *Immobilization of ω -Transaminases by Encapsulation in Sol-Gel/Celite Matrix*, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2010**, *63*, 39-44. IF. 2.330

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, immobilizacji enzymu różnymi technikami, wykonaniu większości eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

8. M. Fuchs, D. Koszelewski, K. Tauber, W. Krutila, K. Faber,* *Chemoenzymatic asymmetric total synthesis of (S)-Rivastigmine using ω -transaminases*” *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5500-5502. IF. 5.787

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

9. L. H. Andrade,* A. V. Silva, P. Milani, D. Koszelewski, W. Kroutil, *ω -Transaminases as efficient biocatalysts to obtain novel chiral selenium-amine ligands for Pd-catalysis* *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2043-2051. IF. 3.451

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu wszystkich eksperymentów związanych zarówno z reduktywnym aminowaniem jak i kinetycznym rozdziałem katalizowanym przez transaminazy, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem tekst publikacji oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

10. D. Clay, D. Koszelewski, B. Grischek, J. Gross, I. Lavandera, W. Kroutil, *Testing of microorganisms for ω -transaminase activity*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2005-2009. IF. 2.484

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu części eksperymentów związanych z kinetycznym rozdziałem katalizowanym przez transaminazy, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem tekst publikacji oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

11. D. Koszelewski, B. Grischek, S. M. Glueck, W. Kroutil, K. Faber,* *Enzymatic racemization of amines catalyzed by enantiocomplementary ω -Transaminases*, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 378-383. IF. 5.925

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

12. D. Koszelewski, A. Nowak-Król, D. T. Gryko,* *Selective cycloaddition of tetracyanoethene (TCNE) and 7,7,8,8-tetracyano-p-quinodimethane (TCNQ) to meso-substituted phenylethynyl porphyrins*, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1887-1894. IF. 4.572

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów związanych z syntezą porfiryn typu A₂B₂ zawierających w swojej strukturze podstawniki z wiązaniem potrójnym, modyfikacji otrzymanych porfiryn celem otrzymania związków o zadanej cesze fizykochemicznej, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

13. C. Wunsch, S. M. Glueck, J. Gross, D. Koszelewski, M. Schober, K. Faber,* *Regioselective Enzymatic Carboxylation of Phenols and Hydroxystyrene Derivatives*, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1974-1977. IF. 6.142

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

14. M. Fuchs, D. Koszelewski, K. Tauber, J. Sattler, W. Banko, A. K. Holzer, M. Pickl, W. Kroutil, K. Faber,* *Improved Chemoenzymatic Asymmetric Synthesis of (S)-Rivastigmine Tetrahedron* **2012**, 68, 7691-7694. IF. 2.803

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, określeniu nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych chiralnych nieracemicznych amin. Zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („*Supporting Information*”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

15. A. Brodzka, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *The studies on chemoenzymatic synthesis of Femoxetine, J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2012**, 82, 96-101. IF.2.823

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, opracowaniu i wykonaniu rozdziału kinetycznego wybranych estrów kwasu 3-fenyl-4-penetenowego, przeprowadzeniu przemian chemicznych celem otrzymania chiralnego nieracemicznego N-podstawionego laktamu będącego prekursorem leku Femoksetyny, przygotowaniu części eksperymentalnej. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

16. D. Koszelewski, M. Cwiklak, R. Ostaszewski,* *A new chemoenzymatic approach to the synthesis of chiral 4-aryl-1,4-dihydro-2H-isoquinolines via the enzymatic resolution of 2-acetyl-4-phenyl-1,4-dihydro-2H-isoquinolin-3-one, Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1256-1261. IF. 2.115

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przygotowaniu biokatalizatorów z organów zwierzęcych, opracowaniu syntezy, wykonaniu syntezy oraz rozdziałowymi kinetycznemu 2-acetylo-4-fenyl-1,4-dihydro-2H-izochinolino-3-onu. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

17. A. Ciuciu, K. Skonieczny, D. Koszelewski, D. Gryko,* L. Flamigni,* *Dynamics of Intramolecular Excited State Proton Transfer in Emission Tunable, Highly Luminescent Imidazole Derivatives, J. Phys. Chem. C.* **2013**, 117, 791-803. IF. 4.823

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na pomiarach fizykochemicznych z zastosowaniem spektrofotometru UV-Vis oraz fluorymetru, analizie otrzymanych danych. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

18. D. Koszelewski, A. Nowak-Król, M. Drobizhev, C. J. Wilson, J. E. Haley, T. M. Cooper, J. Romiszewski, E. Górecka, H. L. Anderson, A. Rebane, D. T. Gryko,* *Synthesis and linear and nonlinear optical properties of low-melting pi-extended porphyrins” J. Mater. Chem C:* **2013**, 1, 2044-2053. IF. 4.696

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, wykonaniu większości eksperymentów związanych z syntezą porfiryn typu A₂B₂ zawierających w swojej strukturze podstawniki z wiązaniem potrójnym, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, pomiarach spektrofotometrycznych. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („*Supporting Information*”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

19. K. Tauber, M. Fuchs, J. H. Sattler, J. Pitzer, D. Pressnitz, D. Koszelewski, K. Faber, J. Pfeffer, T. Haas, W. Kroutil,* *Artificial Multi-Enzyme Networks for the Asymmetric Amination of sec-Alcohols*, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4030-4035. IF. 5.696

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, zredagowaniu tekstu publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

20. A. Brodzka, D. Koszelewski, M. Cwiklak, R. Ostaszewski,* *Studies on the chemoenzymatic synthesis of 3-phenyl-GABA and 4-phenyl-pyrrolid-2-one: the influence of donor of the alkoxy group on enantioselective esterification*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 427-433. IF. 2.165

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przygotowaniu biokatalizatorów z organów zwierzęcych, opracowaniu oraz wykonaniu syntezy chiralnego nieracemicznego prekursora leku 3-fenylGABA. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

21. P. Chen, Y. Y. Fang, K. M. Kadish, J. P. Lewtak, D. Koszelewski, A. Janiga, D. T. Gryko,* *Electrochemically Driven Intramolecular Oxidative Aromatic Coupling as a Pathway toward pi-Extended Porphyrins*, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 9532-9538. IF. 4.794

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie porfiryny typu A₃B z podstawnikiem naftylowym, opracowaniu oraz wykonaniu syntezy porfiryny ze rozszerzonym układem wiązań Π, pomiarach spektrofotometrycznych, analizą uzyskanych danych, przygotowaniu części eksperymentalnej. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

22. Y. Y. Fang, D. Koszelewski, K. M. Kadish,* D. T. Gryko,* *Facile electrosynthesis of pi-extended porphyrins*, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8864-8867. IF. 6.834

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie porfiryny typu A₃B z podstawnikiem naftylowym, syntezie porfiryn typu opracowaniu A₃B z różnymi metalami w luce macro-cyklu, oraz wykonaniu syntezy porfiryny ze rozszerzonym układem wiązań Π, pomiarach spektrofotometrycznych, analizą uzyskanych danych, przygotowaniu części eksperymentalnej. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 55%.

23. A. Zadło, D. Koszelewski, F. Borys, R. Ostaszewski,* *Mixed Carbonates as Useful Substrates for a Fluorogenic Assay for Lipases and Esterases* *ChemBioChem* **2015**, 16, 677-682. IF. 2.850

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, zredagowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

24. B. Bursa, B. Barszcz, W. Bednarski, J. P. Lewtak, D. Koszelewski, O. Vakuliuk, D. T. Gryko,* D. Wrobel,* *New meso-substituted corroles possessing pentafluorophenyl groups - synthesis and spectroscopic characterization*, *Phys. Chem. Chem. Phys. (PCCP)* **2015**, 17, 7411-7423. IF. 4.449

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie wybranych mezo-podstawionych coroli, pomiarach spektrofotometrycznych, analizą uzyskanych danych, przygotowaniu części eksperymentalnej. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

25. M. Salamończyk, D. Pocięcha, A. Nowak-Król, D. Koszelewski, D. T. Gryko, E. Górecka, *Liquid-Crystalline Properties of trans-A₂B₂-Porphyrins with Extended π -Electron Systems*, *Chem. Eur. J.* **2015**, 7384-7388. IF. 5.771

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, opracowaniu oraz wykonaniu syntezy ciekłych porfiryn, oczyszczeniu i charakteryzacji wszystkich nowo otrzymanych porfiryn, wykonaniu pomiarów spektrofotometrycznych. Zredagowałem tekst publikacji, przygotowałem część eksperymentalną wraz z materiałami dodatkowymi. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

26. C. Wiśniewska, D. Koszelewski, M. Cwiklak, R. Ostaszewski,* *The influence of cosolvent concentration on enzymatic kinetic resolution of trans -2-phenyl-cyclopropane-1-carboxylic acid derivatives*, *Biocatal. Biotrans.* **2015**, 33, 98-104. IF. 0.892

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

27. D. Koszelewski, M. Zysk, A. Brodzka, A. Żądło, D. Paprocki, R. Ostaszewski,* *Evaluation of a new protocol for enzymatic dynamic kinetic resolution of 3-hydroxy-3-(aryl) propanoic acids*, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11014-11020. IF. 3.559

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeprowadzeniu syntezy niezbędnych substratów do reakcji enzymatycznych, przeprowadzeniu enzymatycznego rozdzielania kinetycznego pochodnych chiralnego racemicznego kwasu 3-hydroksy-3-arylopropionowego. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

28. D. Paprocki, D. Koszelewski, P. Walde, R. Ostaszewski,* *Efficient Passerini reactions in an aqueous vesicle system*, *RSC Adv.* **2015**, 5, 10282-102835. IF. 3.289

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

29. C. Wiśniewska, D. Koszelewski, M. Zysk, S. Kłossowski, A. Żądło, A. Brodzka, R. Ostaszewski,* *Enzymatic Synergism in the Synthesis of β -Keto Esters*, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5432-5437. IF. 3.068

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeprowadzeniu syntezy wybranych substratów do reakcji enzymatycznych, przeprowadzenie enzymatycznej reakcji transestryfikacji prowadzącej do wybranych β -keto estrów. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

30. A. Żądło, D. Koszelewski, F. Borys, R. Ostaszewski,* *Evaluation of Pseudoenantiomeric Mixed Carbonates as Efficient Fluorogenic Probes for Enantioselectivity Screening*, *ChemBioChem* **2016**, 17, 71-76. IF. 2.847

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, zredagowaniu tekstu publikacji, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

31. D. Paprocki, D. Koszelewski, A. Żądło, P. Walde, R. Ostaszewski,* *Environmentally friendly approach to α -acyloxy carboxamides via a chemoenzymatic cascade*, *RSC Adv.* **2016**, 6, 68231-68237. IF. 3.108

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

32. A. Żądło-Dobrowolska, M. Szczygiał, D. Koszelewski, D. Paprocki, R. Ostaszewski,* *Self-immolative versatile fluorogenic probes for screening of hydrolytic enzyme activity*, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9146-9150. IF. 3.564

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

33. A. Żądło, J. H. Schrittwieser, D. Koszelewski, W. Kroutil,* R. Ostaszewski,* *Enantioselective Reduction of Ethyl 3-Oxo-5-phenylpentanoate with Whole-Cell Biocatalysts* *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1007-1011. IF. 2.834

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

34. D. Koszelewski, A. Brodzka, A. Żądło, D. Paprocki, D. Trzepizur, M. Zysk, R. Ostaszewski,* *Dynamic Kinetic Resolution of 3-Aryl-4-pentenoic Acids*, *ACS Catal.* **2016**, 6, 3287-3292. IF. 10.614

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, przeprowadzeniu syntezy niezbędnych substratów do reakcji enzymatycznych, przeprowadzeniu enzymatycznego dynamicznego rozdzielania kinetycznego pochodnych chiralnego racemicznego kwasu 3-arylo-4-pentenowego, wykonaniu badań celem wyjaśnienia mechanizmu racemizacji. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

35. A. Żądło-Dobrowolska, S. Kłossowski, D. Koszelewski, D. Paprocki, R. Ostaszewski,* *Enzymatic Ugi Reaction with Amines and Cyclic Imines*, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16684-16689. IF. 5.317

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

36. A. Madej, D. Paprocki, D. Koszelewski, A. Żądło-Dobrowolska, R. Ostaszewski,* *Efficient Ugi reactions in an aqueous vesicle system* *RSC Adv.* **2017**, 7, 33344-33354. IF. 2.936

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

37. A. Żądło-Dobrowolska, J. H. Schrittwieser, B. Grischek, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *A convenient stereoselective synthesis of 5-hydroxy-3-oxoesters and 3-hydroxy-5-oxoesters Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 797-802. IF. 2.126

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

38. A. Żądło-Dobrowolska, D. Koszelewski, D. Paprocki, A. Madej, M. Wilk, R. Ostaszewski,* *Enzyme-Promoted Asymmetric Tandem Passerini Reaction, ChemCatChem* **2017**, 9, 3047-3053. IF. 4.674

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

39. W. Kurek, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* A. Żądło-Dobrowolska,* *Bioreactor for the Continuous Purification of Simvastatin by Lovastatin Esterase, Proc. Biochem.* **2017**, 60, 92-97. IF. 2.616

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, izolowaniu i immobilizacji esterazy lowastatyny, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

40. A. Fryszkowska, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *Studies on asymmetric synthesis of bicyclomycin precursors. A chemoenzymatic route to chiral 2, 5-diketopiperazines and 2-oxa-bicyclo [4.2. 2] decane-8, 10-diones, Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 1127-1134. IF. 2.126

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje, naniesieniu poprawek. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

41. A. Brodzka, D. Koszelewski, M. Zysk, R. Ostaszewski,* *The mechanistic promiscuity of the enzymatic esterification of chiral carboxylic acids, Catal. Commun.* **2018**, 106, 82-86. IF. 3.463

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na redagowaniu tekstu, przeprowadzeniu badań umożliwiających wyjaśnienie mechanizmu estyfikacji enzymatycznej różnymi donorami grupy alkoksylowej, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje, naniesieniu poprawek. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

42. A. Brodzka, F. Borys, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *The Studies on the Synthesis of Endocyclic Enol Lactones via a RCM of Selected Vinyl Esters, J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8655-8661. IF. 4.805

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje, naniesieniu poprawek. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

43. R. W. Hooper, A. Zhang, D. Koszelewski, J. P. Lewtak, B. Koszarna, C. J. Levy, D. T. Gryko,* M. J. Stillman,* *Differential quenching of the angular momentum of the B and Q bands of a porphyrin as a result of extended ring π -conjugation, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2018**, 22, 1111-1128. IF. 1.217

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie porfiryny typu A₂B₂ z podstawnikiem naftyloyowym oraz wiązaniami potrójnymi, syntezie porfiryń typu A₂B₂ o rozszerzonym układzie wiązań II, pomiarach spektrofotometrycznych, oczyszczeniem i charakteryzacją otrzymanych związków, przygotowaniu części eksperymentalnej. Zredagowałem tekst publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

44. F. Borys, D. Paprocki, D. Koszelewski, R. Ostaszewski,* *The studies on the chemoenzymatic synthesis of 2-benzyl-3-butenic acid*, *Catal. Commun.* **2018**, 114, 6-9. IF. 3.463

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, syntezie kwasu 2-benzyl-3-butenowego redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje, naniesieniu poprawek. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

45. A. Madej, D. Koszelewski, D. Paprocki, A. Brodzka, R. Ostaszewski,* *The sustainable synthesis of peptidomimetics via chemoenzymatic tandem oxidation–Ugi reaction*, *RSC Adv.* **2018**, 8, 28405-28413. IF. 2.936

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

46. M. Wilk, D. Trzepizur, D. Koszelewski, A. Brodzka, R. Ostaszewski,* *Synthesis of (E)- α,β -unsaturated carboxylic esters derivatives from cyanoacetic acid via promiscuous enzyme-promoted cascade esterification/Knoevenagel reaction*, *Bioorg. Chem.* **2019**, doi. 10.1016/j.bioorg.2019.02.041 IF. 3.929

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

47. M. Wilk, A. Brodzka, D. Koszelewski, A. Madej, D. Paprocki, A. Źądło-Dobrowolska, R. Ostaszewski,* *The influence of the isocyanoesters structure on the course of enzymatic Ugi reactions*, *Bioorg. Chem.* **2019**, doi. 10.1016/j.bioorg.2019.02.042 IF. 3.929

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań określeniu celu naukowego, analizie uzyskanych danych eksperymentalnych, redagowaniu tekstu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

48. D. Koszelewski, F. Borys, A. Brodzka, R. Ostaszewski,* *Synthesis of Enantiomerically Pure 5, 6-Dihydropyran-2-ones via Chemoenzymatic Sequential DKR-RCM Reaction*, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1653-1658. IF. 2.882

Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

Sumaryczny IF: 191.463

3.1.3 PRACE PRZEGLĄDOWE (* - autor korespondencyjny, IF-zgodnie z datą publikacji)

1. D. Koszelewski, K. Tauber, K. Faber, W. Kroutil,* *ω -Transaminases for the synthesis of non-racemic α -chiral primary amines*, *Trends Biotechnol.* **2010**, 28, 324-332. IF. 9.644

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu, dokonaniu przeglądu literaturowego, opracowaniu struktury przeglądu, przygotowaniu i doborze przykładów literaturowych do poszczególnych rozdziałów, zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych, zredagowaniu końcowej wersji publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

2. D. Paprocki, A. Madej, D. Koszelewski, A. Brodzka, R. Ostaszewski, *Multicomponent reactions accelerated by aqueous micelles*, *Front. Chem.* **2018**, 6, 502. IF. 4.155

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dokonaniu przeglądu literaturowego, przygotowaniu i doborze przykładów literaturowych, zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych, zredagowaniu końcowej wersji publikacji. Przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

Sumaryczny IF: 13.799

3.2 PODZIĘKOWANIA ZAWARTE W PUBLIKACJACH (* - autor korespondencyjny)

1. M. Bieniek, A. Michrowska, Ł. Gułajski, K. Grela,* *A Practical Larger Scale Preparation of Second-Generation Hoveyda-Type Catalysts*, *Organometallics* **2007**, 26, 1096-1099. (podziękowania za pomoc w otrzymaniu substratu do syntezy tytułowego katalizatora)

2. F. G. Mutti,* W. Kroutil,* *Asymmetric Bio-amination of Ketones in Organic Solvents*, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3409-3413. (podziękowania za rozpoczęcie badań nad możliwością prowadzenia reakcji transaminowania w rozpuszczalnikach organicznych)

3.3 PATENTY I ZGŁOSZENIA PATENTOWE

1. (WO/2009/067032) *Lovastatin esterase enzyme immobilized on solid support, process for enzyme immobilization, use of immobilized enzyme, biocatalytic flow reactor and process for preparation and/or purification of simvastatin* **2009**, R. Ostaszewski, D. Koszelewski, W. Kurek, D. Patralska

2. (WO/2009/067031) (WO2009/67031 A1) *Method for detection and/or assay of lovastatin esterase with use of fluorogenic/chromogenic reagent, lovastatin esterase isolated and/or purified by this method, assembly for detection and/or assay and use of fluorogenic/chromogenic reagent for detection and/or assay of lovastatin esterase* **2009**, R. Ostaszewski, D. Koszelewski, W. Kurek, O. Piotrowska.

3. (AZ 968/2008) *Formal enzymatic reductive amination of ketones using ammonia as nitrogen donor* **2008**, D. Koszelewski, I. Lavandera, W. Kroutil.

4. (AT 507050A1) *Verfahren zur Herstellung von Aminen (Enzymatic Biosynthesis of Amines)* D. Koszelewski, I. Lavandera, and W. Kroutil.

3.4 WSKAŹNIKI DOKONAŃ NAUKOWYCH

	Przed uzyskaniem st. doktora	Po uzyskaniu st. doktora	Razem
Liczba publikacji,	7	58	65
w tym: prace oryginalne	7	56	53
prace przeglądowe	0	2	
jako pierwszy autor	5	20	25
jako autor korespondencyjny	0	7	7
Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem opublikowania)	7.851	230.021	237.872
Liczba cytowań	65	1131	1196
Liczba cytowań bez autocytowań	64	1044	1108
Indeks Hirscha	3	17	18

Dane wg bazy Web of Science® (z dn. 2019-04-09)

3.5 KIEROWANIE MIĘDZYNARODOWYMI I KRAJOWYMI PROJEKTAMI BADAWCZYMI ORAZ UDZIAŁ W TAKICH PROJEKTACH UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

Grant:

1. Program TEAM Fundacji Nauki Polskiej „*Nowe barwniki funkcjonalne do zastosowań w dwufotonowej mikroskopii fluorescencyjnej oraz w blokowaniu optycznym*” TEAM-2009-4/3. Okres realizacji 2010-2014. Kierownik: prof. dr hab. Daniel Gryko. Rola w projekcie: wykonawcza (stażysta po doktoracie)
2. Grant Sonata Narodowego Centrum Nauki „*Udział siarkowodoru i metanu, metabolitów bakterii jelitowych, w regulacji ciśnienia tętniczego i rozwoju nadciśnienia tętniczego*” 2016/22/E/NZ5/00647. Okres realizacji 2017-2020. Kierownik: prof. dr hab. Marcin Ufnal. Rola w projekcie: główny wykonawca wymieniony w grantcie
3. Grant OPUS Narodowego Centrum Nauki „*Badania nad mechanizmem i zastosowaniem w syntezie chemoenzymatycznego przegrupowania nienasyconych kwasów karboksylowych*” 2013/11/B/ST5/02199. Okres realizacji 2014-2017. Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Ostaszewski. Rola w projekcie: główny wykonawca
4. Grant HARMONIA Narodowego Centrum Nauki „*Intensyfikacja reakcji multikomponentowych oraz kaskadowych w liposomach z zastosowaniem procesów katalizowanych enzymatycznie*” 2014/14/M/ST5/00030. Okres realizacji 2014-2018. Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Ostaszewski. Rola w projekcie: główny wykonawca
5. Grant OPUS Narodowego Centrum Nauki „*Chemoenzymatyczne kaskady reakcji multikomponentowych*” 2016/23/B/ST5/03307. Okres realizacji 2017-2020. Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Ostaszewski. Rola w projekcie: główny wykonawca

3.6 MIĘDZYNARODOWE I KRAJOWE NAGRODY I WYRÓŻNIENIA ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWĄ

1. D. Koszelewski, I. Lavandera, D. Clay, G. M. Guebitz, D. Rozzell, W. Kroutil, “*Formal Asymmetric Biocatalytic Reductive Amination*” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9337-9340. Praca wyróżniona przez Thieme Publishers, *Synfacts* **2009**, 1, 0093-0093. “*The SYNFACTS of The Month*”. Praca cytowana w *Science* **2010**, 16, 305-309.
2. Nagroda za poster, I miejsce, “*Formal Asymmetric Biocatalytic Reductive Amination*” Biotrans, Lipiec 5-9, **2009**, Berno, Szwajcaria.
3. Wyróżnienie Srebrnym Medalem na Targach Przemysłu Chemicznego EXPOCHEM **2011** w dziedzinie „Statyny”.
4. Nagroda za poster I miejsce, “Wykorzystanie efektu ESIPT w syntezie próbników do wykrywania aktywności enzymatycznej” Biotransformations for pharmaceutical and cosmetic industry” Warsaw (Poland) 2014. Poster award.
5. Nagroda Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN za szczególne osiągnięcia naukowe w roku 2018. (Nagroda wręczona podczas sesji sprawozdawczej Instytutu 28.02.2019)

3.7 UDZIAŁ W WYBRANYCH MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH KONFERENCJACH NAUKOWYCH

1. *The influence of alcohols on enzymatic desymmetrization of 3-phenylglutaric acid anhydrides* The 4th Multidisciplinary Conference on Drug Research MKNOL 17-19.05.2004, Sobieszewo - Polska, Poster
2. *Studies on enzyme immobilization using sol-gel technique* XLVII Zjazd PTChem, 12-17.09.2004, Wrocław - Polska, Poster
3. *Solvent – free Passerini reaction* Zjazd Sekcji Studenckiej PTChem, 12-16.04.2005, Góry Sowie-Polska, Poster
4. *Studies on isolation and purification lovastatin hydrolase* 12th European Congress on Biotechnology, 21-24.08.2005, Kopenhaga – Dania, Poster
5. *Studies on lipases immobilization for peptidomimetic functionalization* 12th European Congress on Biotechnology, 21-24.08.2005, Kopenhaga – Dania, Poster
6. *Chemoenzymatic Approach to the Synthesis of Peptidomimetics as Potential Anti-Tumor Agents* 21th Conference on Isoprenoids, 23-29.09.2005, Białowieża – Polska, Poster
7. *Chemoenzymatic Approach to the Synthesis of Simvastatine* 21th Conference on Isoprenoids, 23-29.09.2005, Białowieża – Polska, Poster.
8. *Chemoenzymatic approach to the synthesis of peptidomimetics*, 25-29.09.2005, Arcachon – Francja, Poster
9. *The Studies on Lovastatin Hydrolase Imobilization*, 15-16.02.2006, Czeskie Budziejowice – Czechy, Poster
10. *Efficient Methods for Immobilization of Hydrolytic Enzymes for Important Biotechnological Processes*, 15-16.02.2006, Czeskie Budziejowice – Czechy, Poster
11. *The studies on the synthesis and biological activity of colchicines analogues* The 5th Multidisciplinary Conference on Drug Research 14-18.05.2006, Darłowo-Polska, Poster

12. *Biotechnological approach to the synthesis of important drug intermediates* The 5th Multidisciplinary Conference on Drug Research 14-18.05.2006, Darłowo - Polska, Poster
13. *Enzyme immobilization as an efficient approach to asymmetric synthesis* 1st European Chemistry Congress 27-31.08.2006, Budapeszt - Węgry, Poster
14. *Chemoenzymatic approach to the synthesis of isoquinolinones* 1st European Chemistry Congress 27-31.08.2006, Budapeszt - Węgry, Poster.
15. *Asymmetric Synthesis of Optically Pure Pharmacologically Relevant Amines Employing ω -Transaminases* International Congress On Biocatalysis, 31.08.2008, Hamburg, Niemcy – Poster
16. *Formal Asymmetric Biocatalytic Reductive Amination* BioTrans, 5-9.07.2009, Berno, Szwajcaria – Poster
17. *Low-melting II-expanded Porphyrins Synthesis And Optical Properties* ICCP-7 Korea, Jeju, 1.07.2012. Poster
18. *Enzymatic tandem approach to Knoevenagel condensation of enol acetates with aldehydes in organic media* 9th International Congress on Biocatalysis – BIOCAT2018 26-30.08.2018, Hamburg-Niemcy- Poster

3.8 OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE

3.8.1 KIEROWNICTWO I OPIEKA NAD PRACAMI MAGISTERSKIMI I NA STOPIEŃ INŻYNIERA

1. Damian Trzepizur, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca magisterska, *Chemoenzymatyczne podejście do syntezy optycznie wzbogaconych pochodnych hydroksylaktamów w oparciu o reakcję multikomponentową*, 2017, opiekun naukowy.
2. Aleksandra Kęcik Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca inżynierska, *Badania nad opracowaniem enzymatycznej metody syntezy wybranych amidów z kwasów karboksylowych pochodzących ze źródeł odnawialnych*, w trakcie trwania, opiekun naukowy.

3.8.2 KIEROWNICTWO I OPIEKA NAD PRACAMI DOKTORSKIMI

1. Anna Żądło, Instytut Chemii Organicznej PAN, praca doktorska, *Biokatalityczne metody syntezy wybranych alkoholi drugorzędowych*, 2015, promotor pomocniczy
2. Ewelina Zaorska, Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Warszawskiej Akademii Medycznej, proponowany tytuł *Rola wtórnych metabolitów bakteryjnych na ciśnienie tętnicze*, 2018-, promotor pomocniczy

3.9 DZIAŁALNOŚĆ POPULARYZATORSKA

3.9.1 WYKŁADY NA ZAPROSZENIE

1. *New Frontiers in Biocatalytic Promiscuity (Keynote speaker)* BioTrans 2017 Węgry 9-13.07. 2017
2. *Evaluation of 1,1-diacetates as the new donors of acyl group for EKR and DKR*, 4th Symposium on Biotransformations for Pharmaceutical and Cosmetic Industry Trzebnica 25-27.07.2018

3. 1,1-Diooctany jako nowe donory grupy acylowej do reakcji enzymatycznych, IV Konferencja Naukowa ENZYMOŚ Enzymy w nauce i przemyśle Lublin, 17-18.11.2018
4. *omega-Transaminazy w syntezie farmakologicznie ważnych optycznie czynnych amin*, 57 Zjazd PTChem i SITPCChem Częstochowa 14-18 września 2014
5. *Chemoenzymatic Approach to the Synthesis of Isoquinolinones* Sugars Conference 22-27.09. 2006, Klekotki-Polska
6. *Multicomponent reaction as an efficient tools for peptidomimetics synthesis* - Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Niemcy, 2006 – wykład dla grupy prof. Benjamina Lista.

3.9.2 ORGANIZACJA KONFERENCJI

1. Sekretarz Konferencji Międzynarodowej „*Biotransformations for pharmaceutical and cosmetic industry*” 10.2014. Instytut Chemii Organicznej PAN Warszawa; Książka abstraktów ISBN: 978-83-913306-9-2
2. Sekretarz Konferencji Międzynarodowej „*Biotransformations 2016*” 06.2016. Instytut Chemii Organicznej PAN Warszawa; Książka abstraktów ISBN: 978-83-940417-2-4

3.9.3 INNE

1. Opieka nad studentami odbywającymi praktyki w Instytucie Chemii Organicznej PAN
2. Opieka nad uzdolnioną młodzieżą w ramach warsztatów organizowanych przez Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci w Instytucie Chemii Organicznej PAN
3. Pomoc przy organizacji występów na Pikniku Naukowym (Stadion Narodowy w Warszawie)

4 RECENZOWANIE PUBLIKACJI NAUKOWYCH

Począwszy od roku 2017, przygotowano recenzje oryginalnych prac naukowych dla czasopism: *Journal of Environmental Management* (1), *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (1), *Biocatalysis and Biotransformation* (1), *Catalysis Communications* (1), *Tetrahedron* (1)

Warszawa, 18.04.19

.....

Miejscowość, data

Dominik Koszelewski

.....

Dominik Koszelewski