

**Dr Mieczysław Sajewicz**

**Chromatograficzne i polarymetryczne badanie  
samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej wybranych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych  
kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych**

**Curriculum Vitae i Autoreferat**

(komentarz do cyklu czternastu publikacji, stanowiącego rozprawę habilitacyjną)

**Instytut Chemii Uniwersytetu Śląskiego**

**Katowice, 2012**

**Dr Mieczysław Sajewicz**  
Instytut Chemii Uniwersytetu Śląskiego  
ul. Szkolna 9, 40-006 Katowice  
Tel./faks: (+48-32) 599-978  
E-mail: mieczyslaw.sajewicz@us.edu.pl

## **Curriculum vitae**

### **Studia i kolejne stopnie oraz tytuł naukowy**

- 1972 – 1977    Studia wyższe w zakresie chemii w Uniwersytecie Śląskim w Katowicach.
- 1978            Uzyskanie stopnia magistra chemii na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach na podstawie pracy pt. *‘Zależność czasu retencji wybranych związków organicznych od temperatury dla wybranych faz stacjonarnych’* (promotor: doc. dr hab. Józef Śliwiok). Praca magisterska dotyczyła zależności rozdziału chromatograficznego (techniką chromatografii gazowej) od fazy stacjonarnej, jej stężenia jak i temperatury.
- 1989            Uzyskanie stopnia doktora nauk chemicznych na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach na podstawie rozprawy pt. *‘Badanie zależności rozdział od budowy chemicznej monofunkcyjnych izomerów pochodnych naftalenu techniką chromatografii gazowej’* (promotor: prof. dr hab. Józef Śliwiok). Praca doktorska była poświęcona badaniom zależności między budową monofunkcyjnych pochodnych naftalenu a ich rozdziałem chromatograficznym techniką chromatografii gazowej.

### **Przebieg pracy zawodowej**

- 1977 – 1979    Asystent naukowo-techniczny w Zakładzie Biochemii i Biofizyki Wydziału Farmaceutycznego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
- 1979 - 1984    Asystent naukowo-techniczny w Zakładzie Chemii Ogólnej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego
- 1984– 1989    Starszy asystent naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Chemii Ogólnej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego
- 1989 – 2003    Adiunkt naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Chemii Ogólnej ICh UŚI
- od 2003        Starszy wykładowca w Zakładzie Chemii Ogólnej i Chromatografii ICh UŚI

### **Pełnione obowiązki dydaktyczne**

- Od 1987      Konwersatorium z chemii ogólnej dla studentów I roku chemii UŚI  
 Od 1983      Ćwiczenia laboratoryjne z chemii ogólnej dla studentów I roku chemii UŚI  
 Od 1988      Laboratorium specjalistyczne z zakresu technik chromatograficznych dla studentów IV roku chemii UŚI  
 Od 1990      Ćwiczenia laboratoryjne z analizy instrumentalnej dla studentów III roku chemii UŚI  
 1998-2005    Ćwiczenia laboratoryjne z zakresu wysokosprawnej chromatografii cieczowej dla studentów II roku ochrony środowiska UŚI.  
 Od 1990      Pracownia magisterska na V roku chemii UŚI (opiekun i promotor ok. 70 prac magisterskich)  
 Od 1995      Wykład specjalizacyjny z zakresu zastosowania techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz konwersatorium do tego wykładu dla studentów IV roku chemii UŚI  
 Od 1995      Wykład monograficzny z zakresu wybranych technik chromatograficznych oraz konwersatorium do tego wykładu dla studentów IV roku chemii UŚI  
 Od 1998      Wykład monograficznych z zakresu zastosowania technik chromatograficznych dla studentów V roku chemii środowiska UŚI  
 1984 – 1989    Opiekun roku

### **Dorobek naukowy**

Jestem autorem i współautorem 111 ogłoszonych drukiem prac naukowych w załączniku-spis publikacji.

Bralem czynny udział w Konferencjach Naukowych w których przedstawiłem referaty i komunikaty naukowe. Jestem autorem i współautorem 249 komunikatów naukowych.

Na szczególną wzmiankę zasługują prace:  
 hasło w Encyklopedii Chromatograficznej

K. Kaczmarski, **M. Sajewicz**, W. Prus, T. Kowalska

"Analyte - analyte interactions, effect on TLC band formation"

Entry in: 'Encyclopedia of Chromatography', 2nd Edition Revised and Expanded, Ed. J. Cazes, Marcel Dekker, Inc., New York, 2005, pp. 85-89

DOI: 10.1081/E-ECHRE-120028840

jak również współautorstwo dwóch rozdziałów w książkach:

K. Kaczmarski, W. Prus, **M. Sajewicz**, T. Kowalska

Adsorption planar chromatography in the non-linear range: selected drawbacks and selected guidelines

chapter 2 in: *Preparative Layer Chromatography* (Eds T. Kowalska and J. Sherma), Chromatographic Science Series Volume 95, CRC Press, Francis and Taylor, Boca Raton, USA, 2006; pp. 11-40

**M. Sajewicz**, T. Kowalska

Chapter 9. "Selected bottle necks of densitometric detection with chiral analytes"

in: "Thin Layer Chromatography in Chiral Separations and Analysis", Eds T. Kowalska and J. Sherma, Chromatographic Science Series Volume 98, CRC Press, Francis and Taylor, Boca Raton, USA, 2007, pp.231-254.

### **Udział w komitetach redakcyjnych czasopism**

- Zastępca redaktora naczelnego czasopisma '*Acta Chromatographica*' (od roku 1992);
- Współredaktor naczelny czasopisma '*Acta Chromatographica*' (od roku 2002)
- Członek Komitetu Redakcyjnego sekcja Chemia Analityczna czasopisma The Scientific World Journal

### **Dorobek organizacyjny**

- Od 1980 r. członek komitetu organizacyjnego dorocznego ogólnopolskiego Seminarium Naukowego nt. „Chromatograficzne metody badania związków organicznych”, organizowanego przez Instytut Chemii UŚl w Katowicach (pod przewodnictwem prof. dr hab. Józefa Śliwioka).
- Od 2001 r. dodatkowo członek komitetu naukowego tegoż Seminarium.
- Od 2002 r. współorganizator dorocznego ogólnopolskiego Seminarium Naukowego nt. „Chromatograficzne metody badania związków organicznych”, organizowanego przez Instytut Chemii UŚl w Katowicach

### **Nagrody i wyróżnienia**

- 2 nagrody JM Rektora Uniwersytetu Śląskiego za wyniki w pracy naukowo-badawczej
- 2 nagrody jubileuszowe JM Rektora Uniwersytetu Śląskiego.  
Srebrny Krzyż Zasług
- 2002 Srebrna Odznaka 'Za zasługi dla Uniwersytetu Śląskiego'

## Aktywność dydaktyczna i w zakresie organizacji nauki

Byłem promotorem ok. 70 prac magisterskich z zakresu teorii i praktyki różnych technik chromatograficznych jak również z zakresu 'separation science'. Prowadzone prace dotyczyły badań fizyko-chemicznych, jak również wykorzystania możliwości analitycznych technik chromatograficznych – chromatografii cienkowarstwowej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej i chromatografii gazowej. Przedmiotem prac magisterskich były również badania nad metodami przygotowania próbek środowiskowych i farmaceutycznych do analizy chromatograficznej.

Byłem promotorem pomocniczym w zakończonym w czerwcu 2012 przewodzie doktorskim Pani Doroty Kronenbach pt: „Zastosowanie chromatografii cienkowarstwowej z detekcją densytometryczną oraz innych instrumentalnych technik analitycznych do badania reakcji oscylacyjnych wybranych aminokwasów i hydroksykwasów pochodnych kwasu propionowego i kwasu masłowego” – promotor prof.dr hab.Teresa Kowalska.

Jestem promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich:

1. Pani mgr Doroty Staszek pt” Badania związków fenolowych w wybranych gatunkach szalwii (*Salvia sp.*) metodami chromatograficznymi HPLC i TLC” promotor prof.dr hab.Teresa Kowalska
2. Pani mgr Magdaleny Knaś pt” Badanie wybranych efektów związnych z transportem chiralnych profenów” promotor prof.dr hab. Jarosław Polański

Od roku 1992 (czyli od daty powstania) do 2000 byłem członkiem Komitetu Redakcyjnego czasopisma „Acta Chromatografia”, a od roku 2000 jestem współredaktorem tego czasopisma. „Acta Chromatographica” jest czasopismem naukowym z dziedziny „separation science” figurującym na tzw. liście filadelfijskiej od 2002 roku.

Jestem członkiem komitetu redakcyjnego sekcji Chemia Analityczna The Scientific World Journal czasopisma figurującym na tzw. liście filadelfijskiej od 2002 roku.

Byłem recenzentem artykułów w czasopisma a zakresu chromatografii, „separation science” i chemii analitycznej.

W latach 1979-2000 byłem członkiem komitetu organizacyjnego odbywającego się corocznie najpierw Seminarium, a później Sympozjum Chromatograficznego. Od roku 2001 jestem współorganizatorem tego Sympozjum. Corocznie bierze w nim udział około 150 uczestników z kraju jak i z zagranicy.

Dr Mieczysław Sajewicz

## Spis treści

1. Wstęp
  2. Reakcje oscylacyjne
  3. Przykład Brukselatora oraz ogólne warunki przebiegu procesów oscylacyjnych
  4. Optycznie czyste leki chiralne
  5. Inwersja chiralna stereolabilnych związków chiralnych *in vivo*
  6. Cykl czternastu publikacji wchodzących w zakres rozprawy habilitacyjnej
  7. Krótkie omówienie publikacji wchodzących w zakres rozprawy habilitacyjnej
  8. Podsumowanie
- Literatura

## 1. Wstęp

Wśród wielu problemów chemicznych, wciąż oczekujących na swoje rozwiązanie możemy wyróżnić takie, które w pewien szczególny sposób działają na wyobraźnię i bardziej od innych przykuwają uwagę badaczy. Do takich problemów niewątpliwie zaliczają się procesy oscylacyjne. Odkrywanie nowych reakcji oscylacyjnych, wyjaśnianie ich przebiegu poprzez proponowanie i doświadczalną weryfikację odpowiednich modeli teoretycznych, a także badanie oscylacyjnych procesów o charakterze biochemicznym oraz ich różnorodnych implikacji w układach naturalnych stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej chemii.

Inny równie fascynujący obszar badań naukowych z zakresu chemii dotyczy zagadnień chiralności. Na przykład rozdzielanie par enancjomerów zarówno na skalę analityczną, jak i preparatywną oraz procesową – mimo, iż bardzo istotne zwłaszcza dla chemii leków – nadal stanowi bardzo poważne wyzwanie dla skądinąd zaawansowanych technik rozdzielczych. O tym, iż chromatograficzne rozdzielanie par enancjomerów nadal może być zadaniem trudnym najlepiej niech zaświadczy fakt, iż kłopotliwą z jakiegoś względu separację enancjomerów niejednokrotnie zastępuje się asymetryczną syntezą jednego, konkretnego antymeru.

Badanie przebiegu reakcji oscylacyjnych w pierwszym rzędzie wymaga odpowiednio czułych narzędzi analitycznych. Techniki chromatograficzne zasłużenie cieszą się uznaniem, wysoką pozycją w zakresie sprawności rozdzielania mieszanin związków chemicznych, a także w zakresie identyfikacji oraz ilościowej oceny zawartych w takich mieszaninach składników. Można zatem uznać, iż techniki te są szczególnie przydatne do śledzenia przebiegu reakcji oscylacyjnych oraz do ich ilościowego opisu.

Tematyka, stanowiąca przedmiot niniejszej rozprawy habilitacyjnej dotyczy samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej wybranych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych, a więc procesu biegnącego *in vitro*, w klasycznym rozumieniu tego terminu.

W cyklu publikacji stanowiących treść rozprawy habilitacyjnej (i) przedstawiono:

1. Odkrycie oscylacyjnej inwersji chiralnej wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy profenów,  $\alpha$ -aminokwasów oraz kwasu *L*-mlekowego jako  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego;
2. Określono podstawowe warunki sprzyjające oscylacyjnemu przebiegowi takich procesów;

3. Przedstawiono uproszczony mechanizm ich przebiegu;
4. Zaproponowano model oscylatora chemicznego, odzwierciedlającego obserwowane oscylacje.

## 2. Reakcje oscylacyjne

Zdecydowana większość reakcji chemicznych przebiega w taki sposób, że stężenia substratów reakcji monotonicznie maleją, natomiast stężenia produktów monotonicznie rosną w funkcji czasu. Do opisu przebiegu takich reakcji stosuje się pojęcia i zależności z zakresu dynamiki liniowej. Istnieją jednak i takie reakcje, w przypadku których stężenia przynajmniej części substratów i produktów ulegają niemonotonicznym zmianom w czasie. Reakcje te nazywamy reakcjami oscylacyjnymi, a do opisu ich przebiegu posługujemy się pojęciami i zależnościami z zakresu dynamiki nieliniowej [1-3].

W nowoczesnej nauce procesy chemiczne o niemonotonicznym przebiegu zostały dostrzeżone i badane począwszy od XIX wieku, jednak na szerszą skalę i w sposób bardziej systematyczny zajęto się nimi dopiero po odkryciu w latach pięćdziesiątych XX wieku najsłynniejszej reakcji oscylacyjnej, znanej w literaturze chemicznej pod nazwą reakcji Bielousowa i Żabotyńskiego (reakcji B-Ż) [4-6]. W sposób ogólny można stwierdzić, że reakcja B-Ż polega na utlenianiu kwasu organicznego (np. kwasu malonowego) przy pomocy anionu  $\text{BrO}_3^-$ , w obecności katalitycznej pary redoks, jaką np. stanowi para kationów  $\text{Ce(IV)/Ce(III)}$ .

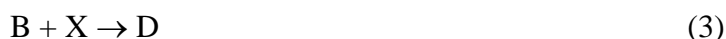
Odkrycie reakcji B-Ż, a po niej wielu dalszych reakcji oscylacyjnych, zainspirowało badaczy do podejmowania prób tworzenia do ich opisu teoretycznych modeli, zwanych oscylatorami. O trudnościach związanych z poznaniem pełnego przebiegu procesów oscylacyjnych świadczy fakt, iż do chwili obecnej nie udało się opracować oscylatora w pełni oddającego kinetyczne i termodynamiczne właściwości najsłynniejszej reakcji oscylacyjnej, tj. reakcji B-Ż, jak również i to, że najsłynniejszy oscylator chemiczny opracowany przez Prigogine'a, a noszący nazwę Brukselatora, jest modelem abstrakcyjnym, nie odnoszącym się do żadnego rzeczywistego procesu chemicznego [7,8].

Na koniec wypada nadmienić, iż mimo odkrywania kolejnych procesów chemicznych o charakterze oscylacyjnym, istnieje całkiem wyraźna dysproporcja między oscylacyjnymi procesami nieorganicznymi i nieorganiczno-organicznymi z jednej strony, a czysto organicznymi procesami oscylacyjnymi z drugiej strony. Mianowicie dotychczas odkryte procesy oscylacyjne o charakterze organicznym znajdują się w zdecydowanej mniejszości wobec sumy wszystkich odkrytych procesów oscylacyjnych.



### 3. Przykład Brukselatora oraz ogólne warunki przebiegu procesów oscylacyjnych

Model Prigogine'a, czyli Brukselator, jest jednym z najbardziej znanych, abstrakcyjnych modeli procesów oscylacyjnych. Składa się on z czterech nieodwracalnych reakcji elementarnych, o stałych szybkości równych we wszystkich przypadkach jedności ( $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = 1$ ) [8]. Reakcje te zostały przedstawione poniżej:



Analiza struktury Brukselatora, a także innych znanych z literatury oscylatorów chemicznych pozwala na stwierdzenie, iż koniecznymi (aczkolwiek w większości przypadków nie wystarczającymi) warunkami oscylacyjnego przebiegu danego procesu jest, (i) aby składał się on z więcej, aniżeli jednej reakcji elementarnej oraz (ii) aby rzędowość przynajmniej jednej z tych reakcji była wyższa od jedności. Brukselator w sposób oczywisty spełnia oba te warunki, składa się bowiem z czterech reakcji elementarnych (równ. (1)-(4)), przy czym rzędowość reakcji danych równ. (2) i (3) jest wyższa od jedności. Jest rzeczą zrozumiałą, że im większa jest liczba reakcji elementarnych i/lub im większa jest liczba reakcji elementarnych o wyższej rzędowości, tym bardziej warunki takie sprzyjają zajściu procesu oscylacyjnego.

Dodatkową i dobrze znaną okolicznością, jaka wielce sprzyja zachodzeniu procesów oscylacyjnych jest niejednorodność układów, w jakich one przebiegają, czyli obecność w tych układach gradientów stężeń reagentów. Gradienty stężeń najczęściej powstają wówczas, kiedy w układach pojawiają się określone trudności z transportem masy, zaś trudności takie mogą wynikać z nierównomiernego rozkładu gęstości materii w danym układzie, np. spowodowanego ukierunkowanym uporządkowaniem cząsteczek poprzez połączone wiązaniami wodorowymi struktury supramolekularne. W takich przypadkach modele oscylatora chemicznego składają się z równań kinetycznych poszczególnych reakcji elementarnych, przy czym każde takie równanie dodatkowo zawiera człon dyfuzyjny, wynikający z II prawa Ficka.

#### 4. Optycznie czyste leki chiralne

Największe niepowodzenie nowoczesnej farmacji, związane z wprowadzeniem w roku 1957 przez niemiecką kompanię farmaceutyczną Chemie-Grünenthal na rynek własny oraz na rynki ok. 50 innych krajów racemicznego talidomidu (m.in. pod nazwami handlowymi Talimol, Sedimide, Quietoplex, Softenon itp.) jako leku o łagodnym działaniu uspokajającym i przeciwwymiotnym, a więc adresowanego w pierwszym rzędzie do kobiet ciężarnych, po raz pierwszy zwróciło uwagę świata nauki na fakt, iż dwa antymery jednego i tego samego związku to pod wieloma względami dwie zupełnie różne substancje chemiczne. W momencie uświadomienia sobie tzw. „wpadki talidomidowej” chemia, a zwłaszcza chromatografia, nie była jeszcze w pełni gotowa do skutecznego rozdzielania par enancjomerów ani na poziomie analitycznym, ani tym bardziej na poziomie preparatywnym, bądź procesowym. Natychmiast jednak podjęto odpowiednie działania i pierwszego skutecznego rozdzielania wybranych par enancjomerów aminokwasów i ich estrów dokonano techniką podziałowej chromatografii gazowej na poziomie analitycznym [9]. Kolejnymi technikami chromatograficznymi, dzięki którym uzyskano znaczący postęp w rozdzielaniu racemicznych i skalemicznych mieszanin enancjomerów były wysokosprawna chromatografia cieczowa i elektroforeza kapilarna, jak również – jakkolwiek na nieco mniejszą skalę – chromatografia cienkwarstwowa [10].

Wraz z postępem w przeprowadzaniu chromatograficznych rozdziełań par antymerów zaczęto badać właściwości farmakologiczne pojedynczych antymerów w układach *in vivo*. Podstawowym celem tych wchodzących w zakres chemii medycznej badań było określenie aktywności terapeutycznej poszczególnych przedstawicieli danej pary, a przez to uniknięcie podobnej tragedii, jaka wcześniej i to na tak ogromną skalę dokonała się pod wpływem teratogennego działania antymeru *S* talidomidu, podawanego pacjentkom w ilości 50% obok skutecznie działającego i łagodnego środka uspokajającego, jakim jest *R*-talidomid. Dzięki takim właśnie badaniom wkrótce jednak (czyli już w latach 70-tych XX wieku) okazało się, iż wiele spośród optycznie czystych enancjomerów stosunkowo łatwo ulega bądź to w żywych organizmach, bądź też w kontakcie z wyizolowanymi składnikami żywych organizmów (takimi, jak np. tkanki, czy enzymy) inwersji chiralnej, w ten sposób przekształcając się we własne antymery. Wobec udowodnionej stereolabilności w układach biologicznych wielu leków, pod znakiem zapytania stała więc kwestia możliwości pełnego zagwarantowania w takich przypadkach kontaktu pacjentów z jednym tylko enancjomerem, jak również nie do końca uzasadniona okazała się potrzeba opracowywania skutecznych technologii odpowiednich rozdziełań enancjomerycznych.

## 5. Inwersja chiralna stereolabilnych związków chiralnych *in vivo*

Dzięki stopniowemu udoskonalaniu metodyki chromatograficznego rozdzielania mieszanin racemicznych i skalemicznych, w literaturze z zakresu chemii medycznej i farmakologii zaczęły coraz liczniej pojawiać się doniesienia dotyczące inwersji chiralnej związków farmakoczynnych, zachodzącej w żywych organizmach zwierząt doświadczalnych i w organizmie ludzkim (np. [11-15]). Pewne znaczące podsumowanie tego nurtu badań stanowi praca przeglądowa z roku 2004, jaka ukazała się pod symptomatycznym tytułem „*Chiral inversion of drugs: Coincidence or principle?*” [16]. W tym miejscu warto przytoczyć pewien stosunkowo obszerny fragment streszczenia wymienionej pracy:

„As the process of chiral inversion is affected by several factors, so the intensity of chiral inversion of individual substances and at different conditions can differ considerably. Interspecies differences and types of tissue are reported to be the main factors that were recognized to play the key role in the process of chiral inversion. Some of more recent studies have revealed that several other factors, such as the route of administration or interaction with other xenobiotics, can influence the enantiomeric conversion, too.

Chiral inversion does not seem to be a phenomenon connected with only several drugs from some unique group of 2-arylpropionic acid derivatives: it is also observed in drugs with rather different chemical structures and is much more frequent than it can be realized” [16].

Publikacja [16] porusza wiele ważnych kwestii, związanych ze stosunkowo często obserwowaną inwersją chiralną różnych leków, zachodzącą *in vivo*, jednak w pierwszym rzędzie zwraca uwagę na fakt, iż najwięcej doniesień literaturowych wskazuje na związki będące  $\alpha$ -podstawionymi pochodnymi kwasu propionowego i należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako na te substancje, które w organizmach żywych najłatwiej ulegają inwersji chiralnej.

W myśl swoistej reguły wzajemności konieczność prowadzenia chromatograficznego monitoringu inwersji chiralnej różnych związków chemicznych, w tym przede wszystkim połączeń o właściwościach leczniczych, wywarła bardzo istotny wpływ na postęp w technikach rozdzielczych i przyczyniła się do dalszego udoskonalania metod chromatograficznych. Pierwsze, szeroko zakrojone i wielce interesujące podsumowanie tego zagadnienia badawczego zostało zawarte w pracy przeglądowej Wolfa z roku 2005 [17]. Niedługo później ten sam autor szerzej rozwinął zagadnienia przedstawione w pracy [17] i w roku 2008 ukazała się jego książka [18], również w znacznej mierze poświęcona związkom chiralnym w aspekcie ich stereolabilności oraz chromatograficznym metodom śledzenia i

rejestrowania wzmiankowanych przemian. Jest jednak rzeczą znamienną, a jednocześnie zastanawiającą, iż w żadnym z obu tych opracowań nie znajdujemy wzmianek na temat możliwości wykorzystania techniki chromatografii cienkowarstwowej w dokumentowaniu i ocenie ilościowej inwersją chiralnej. Jakkolwiek technika chromatografii cienkowarstwowej bez wątpienia ustępuje sprawnością rozdzielczą zinstrumentalizowanym technikom kolumnowym, to jednak jest przecież wystarczająco sprawna, aby zapewnić rozdział – i to nawet bardzo trudny rozdział – zaledwie dwóm związkom chemicznym, stanowiącym parę antymerów.

## 6. Cykl czternastu publikacji wchodzących w zakres rozprawy habilitacyjnej

Niniejsza rozprawa habilitacyjna została w głównej mierze poświęcona wykazaniu przydatności chiralnej chromatografii cienkowarstwowej w pionierskim odkrywaniu, dokumentowaniu i na koniec w ocenie ilościowej samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego, zachodzącej w abiotycznych, wodnych roztworach etanolu (czyli w warunkach *in vitro*, w klasycznym rozumieniu tego terminu). Dodatkowo zostały wykorzystane także inne techniki analityczno-pomiarowe, przy czym ze względów oczywistych największą wśród nich rolę odegrała polarymetria. Podjęto też próbę modelowego, uproszczonego opisu badanego procesu w postaci propozycji określonego oscylatora chemicznego.

W zakres niniejszej rozprawy habilitacyjnej wchodzi czternaście publikacji, jakie ukazały się drukiem, a których lista wraz z opisem bibliograficznym została przedstawione poniżej.

1.

**M. Sajewicz**, R. Piętka, A. Pienak, T. Kowalska, Application of thin-layer chromatography (TLC) to investigating oscillatory instability of the selected profen enantiomers. *Acta Chromatogr.*, **15**, 131-149 (2005) **IF=0,5**

2.

**M. Sajewicz**, R. Pietka, A. Pieniak, T. Kowalska, Application of thin-layer chromatography to the investigation of oscillatory instability of selected profen enantiomers in physiological salt. *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.*, **29**: 2059–2069, 2006 **IF=0,814**

3.

**M. Sajewicz**, R. Piętka, G. Drabik, T. Kowalska, On the mechanism of oscillatory changes of the retardation factor ( $R_F$ ) and the specific rotation  $[\alpha]_D$  with selected solutions of *S*-(+)-naproxen, *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.*, **29**, 2071-2082 (2006) **IF=0,814**

4.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, Ł. Wojtal, G. Grygierczyk, T. Kowalska, Study of the oscillatory *in vitro* transenantiomerization of the antimers of flurbiprofen and their enantioseparation by thin-layer chromatography (TLC). *Acta Chromatogr.*, **18**, 226-237 (2007) **IF=0,779**

5.

**M. Sajewicz**, D. Kronenbach, M. Gontarska, T. Kowalska, TLC and polarimetric investigation of the oscillatory *in-vitro* chiral inversion of *L*-alanine. *J. Planar Chromatogr. – Modern TLC*, **21**, 43-47 (2008) **IF = 1,247**

6.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, Investigation of the spontaneous oscillatory *in vitro* chiral conversion of *L*-(+)-lactic acid. *Acta Chromatogr.*, **20**, 209-225 (2008) **IF = 0,779**

7.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, Ł. Wojtal, D. Kronenbach, M. Leda, I.R. Epstein, T. Kowalska, Experimental and model investigation of the oscillatory transepiomerization of *L*- $\alpha$ -phenylalanine. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **31**, 1986-2005 (2008) **IF = 0,953**

8.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, Thin-layer chromatographic and polarimetric investigation of the oscillatory *in-vitro* chiral inversion of *S*-(+)-ketoprofen. *J. Planar Chromatogr. – Modern TLC*, **21**, 349-353 (2008) **IF = 1,247**

9

**M. Sajewicz**, R. Wrzalik, M. Gontarska, D. Kronenbach, M. Leda, I.R. Epstein, T. Kowalska, *In vitro* chiral conversion, phase separation and wave propagation in aged profen solutions. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **32**, 1359-1372 (2009) **IF = 0,953**

10.

**M. Sajewicz**, D. Kronenbach, M. Gontarska, M. Wróbel, R. Pietka, T. Kowalska, TLC in search for structural limitations of spontaneous oscillatory *in-vitro* chiral conversion.  $\alpha$ -hydroxybutyric and mandelic acids. *J. Planar Chromatogr. - Modern TLC*, **22**, 241-248 (2009) **IF = 1,247**

11.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, On the spontaneous abiotic peptization of phenylglycine in an aqueous medium. *Acta Chromatogr.*, **21**, 151-160 (2009) **IF = 0,779**

12.

**M. Sajewicz**, M. Matlengiewicz, M. Leda, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, I.R. Epstein, Spontaneous oscillatory in vitro chiral conversion of simple carboxylic acids and its possible mechanism. *J. Phys. Org. Chem.*, **23**, 1066-1073 (2010) **IF = 1,478**

13.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, M. Leda, T. Kowalska, I.R. Epstein, Condensation oscillations in the peptidization of phenylglycine. *J. Syst. Chem.*, **1:7** (2010); DOI:10.1186/1759-2208-1-7 **IF = 0**

14.

**M. Sajewicz**, M. Dolnik, D. Kronenbach, M. Gontarska, T. Kowalska, I.R. Epstein, Oligomerization oscillations of L-lactic acid in solutions. *J. Phys. Chem. A*, **115**, 14331-14339 (2011) **IF = 2,732**

Sumaryczny **IF** dla publikacji wchodzących w zakres rozprawy habilitacyjnej wynosi **14,322**

## 7. Krótkie omówienie publikacji wchodzących w zakres rozprawy habilitacyjnej

W niniejszym omówieniu w skróty sposób podano podstawową informację na temat celu badawczego poszczególnych prac wchodzących w skład omawianej rozprawy habilitacyjnej oraz podstawowe osiągnięcia naukowe każdej z tych prac.

1.

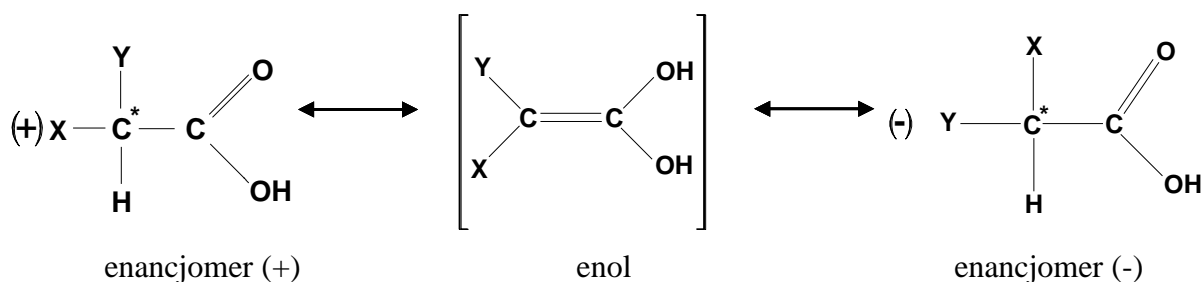
**M. Sajewicz**, R. Piętka, A. Pienak, T. Kowalska, Application of thin-layer chromatography (TLC) to investigating oscillatory instability of the selected profen enantiomers. *Acta Chromatogr.*, **15**, 131-149 (2005)

Wymieniona praca – pierwsza w niniejszym cyklu habilitacyjnym – zawiera następujące, istotne elementy nowości naukowej:

1. Stanowi pierwsze doniesienie w literaturze naukowej na temat samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej trzech  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego, tj. *S*-(+)-ibuprofenu, *S*-(+)-naproksenu i kwasu *S,R*-(±)-fenylopropionowego, zachodzącej *in vitro*, w abiotycznym, 70% wodnym roztworze etanolu;
2. Zawiera pierwszą w literaturze naukowej dokumentację procesu samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej wzmiankowanych związków przy pomocy chiralnej chromatografii cienkowarstwowej (tj. przy wykorzystaniu żelu krzemionkowego

impregnowanego roztworem *L*-argininy). Dokumentacja ta obejmuje (a) wykazanie oscylacyjnych zmian współczynnika retardacji ( $R_F$ ) badanych związków i (b) wykazanie cyklicznych zmian kształtu profili stężeniowych tychże związków w formie tzw. „stop-klatek”, w obu przypadkach w funkcji czasu przechowywania badanych roztworów;

3. Zawiera dodatkowe potwierdzenie występowania zjawiska samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej trzech rozpatrywanych związków poprzez przeprowadzenie polarymetrycznych pomiarów oscylacyjnych zmian skręcalności właściwej badanych roztworów w funkcji czasu (polarymetryczny pomiar skręcalności właściwej stanowi klasyczne podejście do dokumentowania zmian strukturalnych w przypadku związków chiralnych);
4. W zgodzie z wynikami dociekań prowadzonych przez innych badaczy nad inwersją chiralną niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy profenów zachodzącą *in vivo*, w omawianej pracy zaproponowano analogiczny schemat obserwowanej inwersji chiralnej, zachodzącej *in vitro*, który przytaczam poniżej:



gdzie X = podstawnik aryłowy oraz Y = grupa -CH<sub>3</sub>.



## 2.

**M. Sajewicz, R. Pietka, A. Pieniak, and T. Kowalska,** Application of thin-layer chromatography to the investigation of oscillatory instability of selected profen enantiomers in physiological salt. *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.*, **29**: 2059–2069, 2006

Praca ta daje swojego rodzaju odpowiedź na liczne doniesienia naukowe, zawarte przede wszystkim w literaturze farmaceutycznej, na temat nieporównanie silniejszego efektu leczniczego enancjomerów *S*(+) leków z grupy profenów, aniżeli ich antymerów *R*(-), a także na pojawiające się niekiedy postulaty, aby w związku z tym leki z grupy profenów podawać pacjentom w postaci optycznie czystego enancjomeru *S*(+), a nie racematu (np. [19]). Zważywszy na fakt, iż pacjentom różne leki są często podawane w kroplówkach zawierających jako podstawowy składnik roztwór soli fizjologicznej, w ramach omawianych badań w sterylnym roztworze soli fizjologicznej rozpuszczono odpowiednio *S*(+)-ibuprofen, *S*(+)-naproksen i kwas *S,R*(±)-fenylopropionowy, następnie zaś techniką chiralnej chromatografii cienkwarstwowej oraz polarymetrii wykazano samorzutną oscylacyjną inwersję chiralną badanych związków, zachodzącą w tych abiotycznych roztworach *in vitro*. Uzyskane wyniki są niewątpliwie dowodem na to, iż propozycja podawania pacjentom optycznie czystych profenów o strukturze *S*(+) – głównie z uwagi na ich stereolabilność nawet *in vitro* – jest propozycją zgoła nieuzasadnioną. Ponadto wyniki te stawiają pod znakiem zapytania twierdzenie o wielokrotnie wyższym potencjale leczniczym enancjomerów *S*(+) w porównaniu z ich antymerami o strukturze przestrzennej *R*(-), gdyż zaobserwowana przez nas duża dynamika przejść  $S \longleftrightarrow R$  *in vitro* wydaje się kłócić z tego rodzaju twierdzeniem.

Na koniec należy dodać, iż w pracy tej po raz pierwszy dla określenia inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego użyto terminu „transenancjomeryzacja”, później używanego w tym samym sensie w większości dalszych prac z cyklu habilitacyjnego. Termin „transenancjomeryzacja” został podyktowany chęcią uniknięcia terminu „racemizacja”, który zgodnie z zatwierdzoną przez IUPAC nomenklaturą dotyczy jedynie tych procesów, które prowadzą do uzyskania równomolowej mieszaniny obu antymerów, a więc nie odnosi się do obserwowanej w naszych badaniach samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej (zaś odpowiedni termin „skalemizacja” nie jest jeszcze dostatecznie zakorzeniony w nazewnictwie dotyczącym chemii związków chiralnych).

**3.**

**M. Sajewicz**, R. Piętka, G. Drabik, T. Kowalska, On the mechanism of oscillatory changes of the retardation factor ( $R_F$ ) and the specific rotation  $[\alpha]_D$  with selected solutions of *S*-(+)-naproxen. *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.*, **29**, 2071-2082 (2006)

W pracy tej podjęto próbę potwierdzenia założonego na samym początku mechanizmu inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego, który uwzględniał tautomerię keto-enolową oraz niechiralną, przejściową strukturę enolu jako odgrywającą kluczową rolę w omawianej inwersji (przez analogię do postulatów odnoszących się do chiralnej inwersji tychże związków w układach *in vivo*). Ponieważ jest rzeczą wiadomą, iż odczyn środowiska odgrywa bardzo istotną rolę w mechanizmie tautomerii keto-enolowej kwasów karboksylowych oraz w powstawaniu odpowiedniego enolu, sporządzono serię roztworów *S*-(+)-naproksenu w środowisku etanolowo-wodnym z dodatkiem lodowatego kwasu octowego lub buforu zasadowego, a następnie roztwory te badano techniką chiralnej chromatografii cienkowarstwowej i polarymetrii. Dzięki zastosowaniu dwukierunkowej techniki rozwijania chromatogramów cienkowarstwowych udało się wykazać, iż znajdujący się w roztworze zasadowym *S*-(+)-naproksen uległ inwersji chiralnej i na chromatogramie zaobserwowano dwa pasma, pochodzące odpowiednio od antymerów *S*-(+) i *R*-(-) naproksenu. W przypadku *S*-(+)-naproksenu przechowywanego w roztworze z dodatkiem lodowatego kwasu octowego, nie udało się chromatograficznie wykazać obecności produktu inwersji chiralnej (czyli antymeru *R*-(-)). Uzyskany rezultat stanowi pewne potwierdzenie słuszności założonego mechanizmu inwersji chiralnej z uwzględnieniem enolu jako produktu pośredniego, gdyż zgodnie z ogólną wiedzą na temat szczegółowych mechanizmów reakcji organicznych, środowisko zasadowe katalizuje procesy enolizacji kwasów karboksylowych (w naszym przypadku  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego), natomiast środowisko kwasowe inhibituje takie procesy.

**4.**

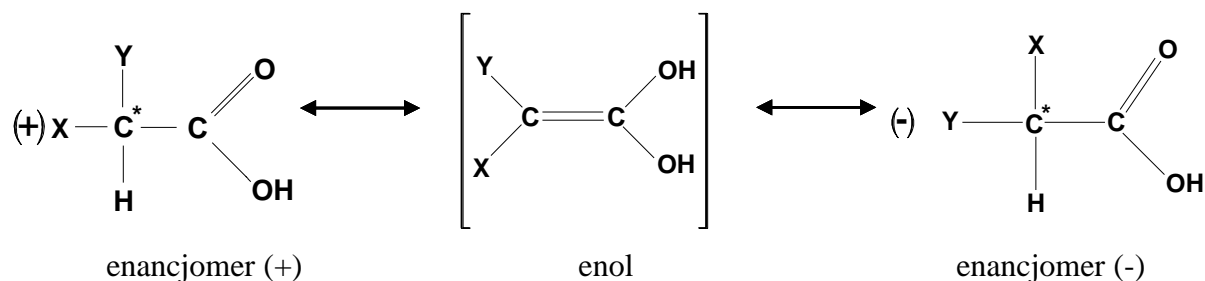
**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, Ł. Wojtal, G. Grygierczyk, T. Kowalska, Study of the oscillatory *in vitro* transenantiomerization of the antimers of flurbiprofen and their enantioseparation by thin-layer chromatography (TLC). *Acta Chromatogr.*, **18**, 226-237 (2007)

W pracy tej przy pomocy chiralnej chromatografii cienkowarstwowej oraz polarymetrii porównano przebieg procesu samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej dwóch antymerów kolejnego chiralnego związku z grupy profenów, tj flurbiprofenu. Antymery te również rozpuszczono w rozpuszczalniku abiotycznym, jakim jest 70% wodny roztwór etanolu i badania przeprowadzono *in vitro*. Badania polarymetryczne były w tym przypadku prowadzone przez dłuższy okres czasu i wykazano, iż po upływie ok. 200 godzin przechowywania próbek wskutek oscylacyjnej inwersji chiralnej oba antymery flurbiprofenu uległy zaawansowanej skalemizacji (w przypadku *R*-(-)-flurbiprofenu po upływie 195 godzin przechowywania roztworu enancjomer ten uległ niemal pełnej racemizacji). Spośród wszystkich dotychczas przebadanych związków z grupy profenów (a były nimi kwas  $\alpha$ -fenylopropionowy, ibuprofen, naproksen i ketoprofen), enancjomery flurbiprofenu okazały się stosunkowo najbardziej stereolabilne, tj. najłatwiej ulegające oscylacyjnej inwersji chiralnej. Łatwość ta została dodatkowo potwierdzona przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Mianowicie okazało się, iż w kontakcie ze składnikami zastosowanego układu chromatograficznego (prawdopodobnie pod wpływem oddziaływań międzycząsteczkowych profenu z żelem krzemionkowym) zarówno *S*-(+)-, jak i *R*-(-)-flurbiprofen ulegały praktycznie pełnej racemizacji już w pojedynczym akcie rozwinięcia chromatogramu. Dodatkowy sukces tych badań polegał na interesującej, chromatograficznej demonstracji procesu racemizacji obu antymerów flurbiprofenu poprzez dokonanie ich rozdzielenia chromatograficznego techniką chiralnej dwukierunkowej chromatografii cienkowarstwowej.

## 5.

**M. Sajewicz**, D. Kronenbach, M. Gontarska, T. Kowalska, TLC and polarimetric investigation of the oscillatory *in-vitro* chiral inversion of *L*-alanine. *J. Planar Chromatogr. – Modern TLC*, **21**, 43-47 (2008)

Praca ta jest przede wszystkim istotna ze względu na to, iż stanowi pierwsze w literaturze chemicznej doniesienie na temat samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej optycznie czystego aminokwasu (również stanowiącego  $\alpha$ -postawioną pochodną kwasu propionowego). Zatem oscylacyjna inwersja chiralna aminokwasów została po raz pierwszy zaobserwowana w 70% etanowym roztworze *L*-alaniny, czyli w roztworze abiotycznym oraz w warunkach *in vitro*. Nadrzędnym celem przeprowadzonych badań było znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy jedynie profeny mogą ulegać takiemu procesowi, czy może też zaobserwowane zjawisko jest szersze i dotyczy również innych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego. Badania zostały przeprowadzone przy pomocy tych samych technik pomiarowych, co w przypadku profenów, a więc z wykorzystaniem chiralnej chromatografii cienkowarstwowej i polarymetrii. Wyniki badań chromatograficznych zostały udokumentowane w analogiczny sposób, jak poprzednio, a więc poprzez wykazanie oscylacyjnych zmian wartości współczynnika retardacji ( $R_F$ ) badanego związku oraz poprzez cyklicznie zmieniające się kształty jego profili stężeniowych (prezentowane w postaci tzw. „stop-klatek”). Z kolei wyniki badań polarymetrycznych zostały zaprezentowane w postaci wykresu zależności zmian skręcalności właściwej *L*-alaniny od czasu. Na podstawie uzyskanych w omówionych badaniach wyników wcześniej zaproponowany, schematyczny mechanizm inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego został poszerzony o nową (obok profenów) klasę związków, a mianowicie o aminokwasy:

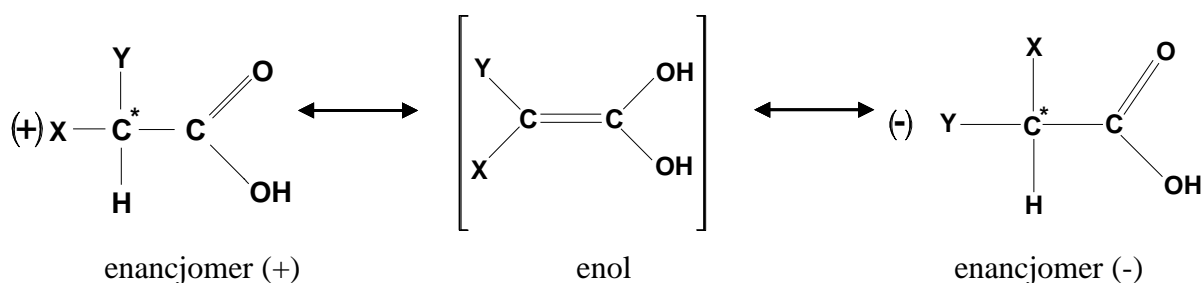


gdzie X = grupa funkcyjna  $-\text{NH}_2$  oraz Y = grupa  $-\text{CH}_3$ .

## 6.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, Investigation of the spontaneous oscillatory *in vitro* chiral conversion of *L*-(+)-lactic acid. *Acta Chromatogr.*, **20**, 209-225 (2008)

Dzięki tej pracy po raz kolejny udało się poszerzyć listę klas związków, strukturalnie wywodzących się od kwasu propionowego i zdolnych do samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej *in vitro* o kwas *L*-mlekowy, a więc o  $\alpha$ -hydroksykwas. Lista ta obejmuje zatem profeny,  $\alpha$ -aminokwasy i  $\alpha$ -hydroksykwasy, pochodne kwasu propionowego. Nie jest to jednak bynajmniej lista kompletna, gdyż w późniejszych badaniach, nie prezentowanych w niniejszej pracy habilitacyjnej, dodatkowo poszerzono tę listę o pochodne kwasu octowego i kwasu masłowego (w tym ostatnim przypadku udowodniono zdolność do ulegania samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej również  $\beta$ -podstawionej pochodnej chiralnego kwasu karboksylowego) i wydaje się, iż jest to nadal lista otwarta, zaś samo zjawisko samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej posiada w pewnym sensie uniwersalny charakter. Tak więc, zgodnie z ustaleniami zamieszczonymi w niniejszej pracy habilitacyjnej, mechanizm samorzutnej, chiralnej inwersji  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego można schematycznie przedstawić w sposób następujący:



gdzie X = podstawnik arylowy, grupa funkcyjna -NH<sub>2</sub>, lub grupa funkcyjna -OH oraz Y = grupa -CH<sub>3</sub>.

Kwas *L*-mlekowy okazał się związkiem zdolnym do stosunkowo dynamicznej inwersji chiralnej i pomiary polarymetryczne wykazały, iż po upływie nieco ponad 600 godzin (tj. po ok. 25 dniach) przechowywania w temperaturze pokojowej, w 70% wodnym roztworze etanolu, ulega on praktycznie całkowitej racemizacji. Porównano też przebieg zmian polarymetrycznie mierzonej skręcalności właściwej kwasu *L*-mlekowego od charakteru środowiska badanego roztworu (środowisko obojętne, zasadowe i kwasowe) oraz od tego, czy badany roztwór był podczas pomiaru mieszany, czy też nie. Po raz kolejny okazało się, iż –

zgodnie z tym, co od dawna wiadomo na temat mechanizmów reakcji w chemii organicznej – środowisko zasadowe najbardziej sprzyja oscylacyjnej inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionej pochodnej kwasu propionowego, zaś mieszanie badanego roztworu w widomy sposób zmienia przebieg zmian skręcalności właściwej kwasu *L*-mlekowego w funkcji czasu, dostarczając dowodu na to, iż czynnik dyfuzyjny rzeczywiście odgrywa istotną rolę w tym procesie. Badania przeprowadzone techniką chiralnej chromatografii cienkowarstwowej w pełni potwierdziły wynik pomiarów polarymetrycznych, umożliwiając stosunkowo łatwy i całkowity rozdział enancjomeru *L* od powstałego w wyniku inwersji chiralnej antymeru *D*, także wykazując znaczącą niestabilność wartości współczynnika retardacji ( $R_F$ ) antymerów *L* i *D* w funkcji czasu.

## 7.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, Ł. Wojtal, D. Kronenbach, M. Leda, I.R. Epstein, T. Kowalska, Experimental and model investigation of the oscillatory transenantiomerization of *L*- $\alpha$ -phenylalanine. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **31**, 1986-2005 (2008)

W pracy tej przedstawiono wyniki pomiarów polarymetrycznych i badań przeprowadzonych techniką chiralnej chromatografii cienkowarstwowej, dotyczących procesu samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej *in vitro* *L*- $\alpha$ -fenyloalaniny. Również w przypadku tego – trzeciego z kolei – badanego aminokwasu, który w sposób formalny można uważać za  $\alpha$ -podstawioną pochodną kwasu propionowego, wykazano zdolność substancji do ulegania samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej w 70% wodnym roztworze etanolu. Zdolność ta przejawiała się, podobnie jak w przypadku innych badanych związków, oscylacyjnymi zmianami współczynnika retardacji ( $R_F$ ) *L*- $\alpha$ -fenyloalaniny w zależności od czasu przechowywania roztworu, jak również oscylacyjnymi zmianami skręcalności właściwej tego związku w funkcji czasu. Polarymetryczny pomiar skręcalności właściwej roztworów badanego związku przeprowadzono dla próbek ultradźwiękowo mieszanych oraz dla próbek nie poddawanych mieszanii. Również i w tym przypadku okazało się, iż mieszanie wywiera istotny wpływ na obserwowany przebieg krzywych oscylacyjnych, dając w ten sposób bezpośredni dowód wpływu anizotropii gęstości badanego roztworu na kinetykę przebiegu procesu inwersji chiralnej.

W omawianej pracy po raz pierwszy zaproponowano model oscylatora chemicznego, przynajmniej w uproszczony sposób odtwarzającego przebieg samorzutnej, chiralnej inwersji *L*- $\alpha$ -fenyloalaniny, co najpierw prowadzi do pojawienia się w układzie nieobecnego z początku antymeru *D* tego związku, a następnie wywołuje oscylacyjne zmiany stężeń obu obecnych już w układzie antymerów. Jakkolwiek model oscylatora został po raz pierwszy przedstawiony w pracy poświęconej oscylacyjnej inwersji chiralnej *L*- $\alpha$ -fenyloalaniny, to odnosi się on jednak do zjawiska inwersji chiralnej wszystkich  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego, przebadanych w ramach niniejszej pracy habilitacyjnej. Model ten nazwano modelem dwóch sprzężonych Templatorów jako, że stanowi on adaptację do potrzeb omawianego procesu innego oscylatora, nazwanego przez jego autorów Templatorem [20,21].

W modelu dwóch sprzężonych Templatorów oparto się na zdolności kwasów karboksylowych, znajdujących się w roztworach, do tworzenia dimerów cyklicznych, związanych ze sobą poprzez dwa wiązania wodorowe. W przypadku związków chiralnych, mogących występować w dwóch odmianach przestrzennych *R* i *S*, można oczekiwać powstania trzech rodzajów dimerów cyklicznych, tzn. dwóch rodzajów dimerów homochiralnych (*R*...*R* i *S*...*S*) oraz jednego rodzaju dimerów heterochiralnych (*R*...*S*). Jako wynik oddziaływań międzycząsteczkowych między nietrwałym tworem przejściowym, jakim jest enol, a dimerami homochiralnymi założono wystąpienie tzw. „efektu szablonu” (*ang.* template – *pol.* szablon), zgodnie z którym nietrwały enol ostatecznie uzyskuje taką strukturę przestrzenną, jaką posiadają cząsteczki danego homochiralnego „szablonu”. Oddziaływania międzycząsteczkowe, prowadzące do powstania dwóch rodzajów cyklicznych homodimerów, a także oddziaływania cząsteczek enoli z tymi homodimerami zostały w ramach modelu przedstawione w postaci odpowiednich równań stechiometrycznych, dla których zaproponowano następnie różniczkowe równania kinetyczne, dodatkowo sprzężone z odpowiednimi członami dyfuzyjnymi (przy czym człony dyfuzyjne w tym uproszczonym modelu uwzględniały wyłącznie jednokierunkową anizotropię gęstości rozpatrywanego ośrodka). Równania te rozwiązano, a uzyskane wyniki w sposób jakościowy dobrze ilustrowały oscylacyjne zmiany polarymetrycznie mierzonej skręcalności właściwej oraz chromatograficznie mierzone, oscylacyjne zmiany współczynnika retardacji ( $R_F$ ) badanych enancjomerów.

**8.**

**M. Sajewicz, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska,** Thin-layer chromatographic and polarimetric investigation of the oscillatory *in-vitro* chiral inversion of *S*-(+)-ketoprofen, *J. Planar Chromatogr. - Modern TLC*, **21**, 349-353 (2008)

Wcześniejsze badanie ketoprofenu (publikacje nr 7 i 8) dotyczyło handlowej formy racematu tego związku (tj. *S,R*-(±)-ketoprofenu) i chociaż potwierdziło ono jego zdolność do samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej w abiotycznym 70% roztworze wodnym etanolu, to jednak była to przede wszystkim praca metodyczna z zakresu chiralnej chromatografii cienkowsarstwowej, poświęcona optymalnemu wykorzystaniu densytometrii oraz urządzenia do wideorejestracji chromatogramów w przypadku, kiedy retencja związku chiralnego powoduje zakrzywienie jego trajektorii w danym układzie chromatograficznym. Wykazano, iż mikrokrystaliczna chiralność żelu krzemionkowego jest podstawową przyczyną tego kłopotliwego zjawiska, które dotkliwie utrudnia wykrywanie oraz ilościową ocenę rozdzielonych związków chiralnych.

W omawianej tu pracy przedstawiono interesujące wyniki badań chromatograficznych i polarymetrycznych, dotyczących samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej optycznie czystego enancjomeru *S*-(+)-ketoprofenu. Wyniki te jednoznacznie wykazały, iż optycznie czysty *S*-(+)-ketoprofen stosunkowo łatwo ulega inwersji, a zastosowanie dwukierunkowej chromatografii cienkowsarstwowej umożliwiło udany rozdział chromatograficzny skalematu, uzyskanego po 26 dniach przechowywania roztworu próbki *S*-(+)-ketoprofenu w 70% wodnym roztworze etanolu, w temperaturze 22°C. Na specjalne podkreślenie zasługuje fakt, iż omawiana praca dotyczyła pierwszego opisanego w literaturze i zarazem wielce skutecznego rozdziału antymerów ketoprofenu techniką chiralnej chromatografii cienkowsarstwowej.



## 9.

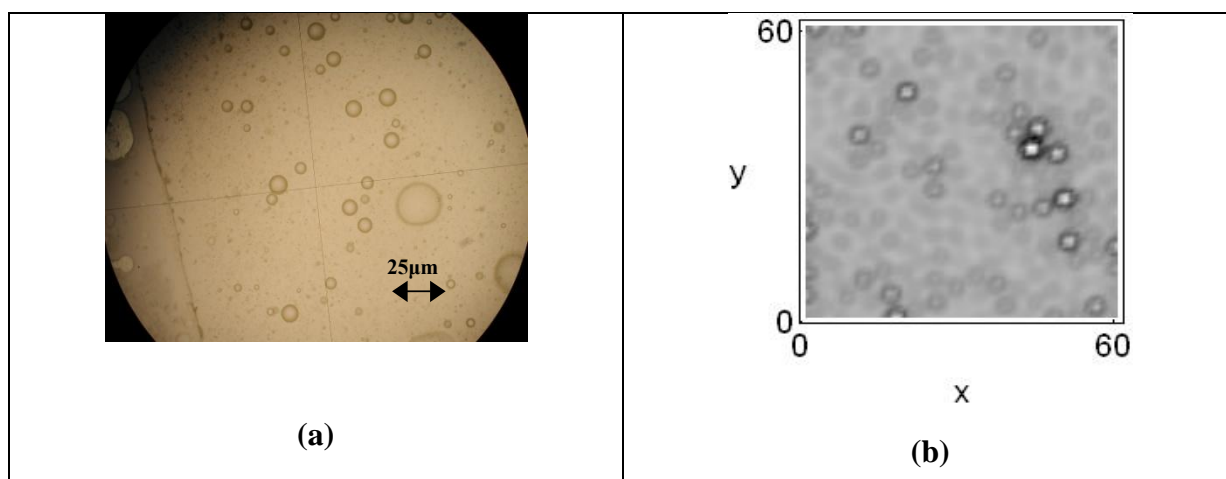
**M. Sajewicz**, R. Wrzalik, M. Gontarska, D. Kronenbach, M. Leda, I.R. Epstein, T. Kowalska, *In vitro* chiral conversion, phase separation and wave propagation in aged profen solutions. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **32**, 1359-1372 (2009)

Kolejna praca z niniejszego cyklu habilitacyjnego dotyczy doświadczalnego i teoretycznego opisu skutków w zakresie przebiegu procesu skalemizacji w przypadku długotrwałej (gdyż prowadzonej przez okres jednego roku *in vitro*), samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej *S*-(+)-ibuprofenu oraz *S,R*-(±)-ketoprofenu, rozpuszczonych w 70% wodnym roztworze etanolu. Wstępnie obie próbki zostały ocenione wizualnie i stwierdzono, iż zaszła w nich częściowa demiksja powstały dwie odrębne fazy ciekłe. Techniką achiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej przebadano skład każdej z nich i nie stwierdzono pojawienia się wskutek długotrwałego przechowywania żadnych ilościowo znaczących produktów ubocznych, np. produktów utlenienia, rozpadu, kondensacji itp. Oszacowanie enancjomerycznego składu każdej z dwóch rozwarstwionych faz obu badanych próbek przeprowadzono przy pomocy chiralnej chromatografii cienkowarstwowej i stwierdzono, iż w każdej z nich składnikiem ilościowo dominującym był enancjomer *R*, aczkolwiek w zależności od fazy, występujący w różnych proporcjach ilościowych. Tak więc enancjomer *R* dominował zarówno w przypadku ibuprofenu (gdzie związkiem wyjściowym był optycznie czysty enancjomer *S*-(+)), jak i w przypadku ketoprofenu (gdzie związkiem wyjściowym był racemat *S,R*-(±)).

Dodatkowo techniką chromatografii gazowej przebadano skład rozpuszczalnika (jakim wyjściowo był 70% wodny roztwór etanolu) i stwierdzono, iż ilościowa zawartość etanolu w górnej i dolnej warstwie każdej z dwóch przebadanych próbek znacząco różniła się między sobą.

Kolejnym krokiem była analiza mikroskopowa badanych próbek, która ujawniła w makroskopowo homogenicznych, mimo iż rozwarstwionych, frakcjach obecność kulistych tworów o średnicy rzędu od kilku do ok.100  $\mu\text{m}$ . Techniką spektroskopii *Ramana* przeprowadzono analizę składu tych tworów i wykazano, iż wnętrza kulek składają się praktycznie z czystej wody, podczas gdy sfera zewnętrzna posiada skład wzbogacony w etanol i właśnie w tej zewnętrznej sferze zawiera się badany profen (tj. ibuprofen lub ketoprofen). Tak więc stwierdzono, iż w wyniku długotrwałego przechowywania oba badane roztwory uległy emulsyfikacji, a obserwowane pod mikroskopem kuliste twory były po prostu kroplami wody.

Zaobserwowane podczas długotrwałego przechowywania roztworów ibuprofenu i ketoprofenu przemiany przypisano nieprzerwanie biegnącemu procesowi samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej obu tych związków i zaobserwowane zjawisko emulsyfikacji starano się wysymulować przy wykorzystaniu zaproponowanego modelu oscylatora chemicznego, nazwanego modelem dwóch sprzężonych Templatorów. W tym przypadku odpowiednie różniczkowe równania kinetyczne (odpowiadające ilustrującym proces równaniom stechiometrycznym) sprzężono z odpowiednimi członami dyfuzyjnymi, przy czym człony dyfuzyjne tym razem uwzględniały dwukierunkową anizotropię gęstości obu rozpatrywanych ośrodków. Duże podobieństwo między mikroskopowo zaobserwowanym zjawiskiem emulsyfikacji badanych roztworów oraz symulacją przeprowadzoną komputerowo z wykorzystaniem modelu dwóch sprzężonych Templatorów przedstawia zamieszczony w niniejszym komentarzu rysunek.



(a) Mikroskopowy obraz emulsji sfotografowanej w próbce górnej warstwy ibuprofenu oraz (b) wysymulowany matematycznie obraz, przedstawiający przestrzenny rozkład enancjomerycznego nadmiaru, powstałego wskutek długotrwałego przechowywania roztworu próbki profenu, w którym ustawicznie zachodzi proces samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej

**10.**

**M. Sajewicz**, D. Kronenbach, M. Gontarska, M. Wróbel, R. Pietka, T. Kowalska, TLC in search for structural limitations of spontaneous oscillatory in-vitro chiral conversion.  $\alpha$ -Hydroxybutyric and mandelic acids. *J. Planar Chromatogr. - Modern TLC*, **22**, 241-248 (2009)

W kolejnej pracy zostały przedstawione wyniki badań samorzutnej inwersji chiralnej ważnych z punktu widzenia biologicznego kwasów: R i S- $\alpha$ -hydroksymasłowego oraz R i S-migdałowego. Badania przeprowadzono techniką chromatografii cienkowarstwowej w układzie chiralnym. Dodatkowo zastosowano polarymetrię z zapisem ciągłym. Przedmiotem analizy były wodno-etanolowe roztwory badanych kwasów karboksylowych, przechowywane przez okres 16 dni i analizowane w określonych odstępach czasu podczas przechowywania.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w postaci szeregu porównawczych chromatogramów. Stwierdzono, że zmieniające się na nich profile stężeniowe są wynikiem nieustannego przebiegu oscylacyjnej inwersji chiralnej antymerów podczas przechowywania badanych kwasów w roztworach. Ponadto przeprowadzono chromatograficzne rozdziały dwukierunkowe badanych enancjomerów w układzie chiralnym, których rezultaty przedstawiono w postaci trójwymiarowych chromatogramów, wyraźnie pokazujących całkowity rozdział enancjomerów.

Równolegle prowadzono pomiary polarymetryczne z zapisem ciągłym badanych próbek w czasie do 300 godzin, a wyniki przedstawiono na wykresach zależności kąta skręcalności właściwej od czasu.

Dwukierunkowa chiralna chromatografia cienkowarstwowa pozwoliła na całkowity rozdział badanych par enancjomerów. Jednokierunkowa chromatografia cienkowarstwowa wraz z polarymetrią pozwoliła na śledzenie przebiegu oscylacyjnej inwersji chiralnej kwasów karboksylowych. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono oscylacyjną inwersję chiralną biegnącą *in vitro* dla  $\alpha$ -podstawionych kwasów karboksylowych – kwasu R i S- $\alpha$ -hydroksymasłowego oraz kwasu R i S-migdałowego.

**11.**

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, On the spontaneous abiotic peptization of phenylglycine in an aqueous medium. *Acta Chromatogr.*, **21**, 151-160 (2009)

W publikacji tej zostały przedstawione wyniki badań wykonane techniką chromatografii cienkowarstwowej i wskazujące, iż R, S i R,S-fenylglicyna rozpuszczone w 70% wodnym

roztworze alkoholu etylowego ulegają samorzutnej peptyzacji. Dla potwierdzenia tego zjawiska dodatkowo przeprowadzono dla każdego z badanych roztworów fenyloglicyny reakcję biuretową, która przyniosła wynik pozytywny i potwierdziła fakt samorzutnego zachodzenia peptyzacji. Występowanie peptydów zaobserwowano w roztworach pojedynczych enancjomerów R i S-fenyloglicyny, jednak najbardziej spektakularny wynik otrzymano dla mieszaniny racemicznej R,S-fenyloglicyny. Wyniki przeprowadzonych badań polarymetrycznych przedstawione w tej pracy wykazują oscylacyjną zmianę kąta skręcalności właściwej badanych związków, co potwierdza udokumentowaną techniką chromatografii cienkwarstwowej inwersję chiralną fenyloglicyny.

Omawiana praca zawiera pierwszą dokumentację samorzutnej peptyzacji fenyloglicyny zachodzącej w wyniku oscylacyjnej inwersji chiralnej w roztworach wodnych.

## 12.

**M. Sajewicz**, M. Matlengiewicz, M. Leda, M. Gontarska, D. Kronenbach, T. Kowalska, I.R. Epstein, Spontaneous oscillatory in vitro chiral conversion of simple carboxylic acids and its possible mechanism. *J. Phys. Org. Chem.*, **23**, 1066-1073 (2010)

We wcześniejszych pracach przedstawiono wyniki badań samorzutnej inwersji chiralnej kwasów karboksylowych rozpuszczonych w 70% wodnych roztworach etanolu. Dalsze wyniki przeprowadzonych badań na temat samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej kwasów karboksylowych przedstawiono w niniejszej publikacji, której dotyczy poniższy komentarz. Badania te zostały przeprowadzone techniką chromatografii cienkwarstwowej, polarymetrii, jak również stosując spektroskopię  $^{13}\text{C}$  NMR.

Otrzymane rezultaty pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie jednocześnie zachodzącej inwersji chiralnej i polikondensacji. Również jedna z najbardziej zaawansowanych technik analizy instrumentalnej – spektroskopia NMR – jednoznacznie potwierdza polikondensację badanych związków. Na otrzymanych widmach masowych przechowywanych próbek widoczne są pasma charakterystyczne dla polikondensatów. Wyniki tych badań pozwoliły na stworzenie modelu dwóch sprzężonych Templatorów, który dobrze wyjaśniającego zachodzące procesy. W zaproponowanym modelu zakłada się, że możliwe są reakcje niekatalizowane i katalizowane (autokataliza) powstawania dimeru, a następnie dalszych etapów oligomeryzacji. Na podstawie tych założeń zaproponowano odpowiednie równania kinetyczne zachodzących kroków elementarnych. Rozwiązując numerycznie tak utworzone

równania kinetyczne wysymulowano oscylacyjny charakter reakcji chiralnej konwersji prostych kwasów karboksylowych.

### 13.

**M. Sajewicz**, M. Gontarska, D. Kronenbach, M. Leda, T. Kowalska, I.R. Epstein, Condensation oscillations in the peptidization of phenylglycine. *J. Syst. Chem.*, **1**:7 (2010); DOI:10.1186/1759-2208-1-7

W kolejnej pracy wchodzącej w cykl niniejszej rozprawy habilitacyjnej przedstawiono wyniki badań dynamicznej peptyzacji S-, R- i R,S-fenyloglicyny, zachodzącej w 70% wodnym roztworze etanolu. Roztwory badanych aminokwasów przechowywano przez okres do 1 roku. Analizę przechowywanych próbek przeprowadzono techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej (w układzie niechiralnym) z detektorem z matrycą diodową, jak również stosując chromatograf cieczowy z detektorem mas (LC/MS). Na podstawie otrzymanych wyników analiz chromatograficznych potwierdzono oscylacyjny charakter peptyzacji fenyloglicyny. Dzięki współpracy z zespołem prof. I.R.Epsteina z Brandeis University, Waltham, Massachusetts (USA) zaproponowano trzy modele pozwalające na wyjaśnienie oscylacyjnej kondensacji i chiralnej inwersji omawianego procesu. Pomimo wieloetapowości zachodzących reakcji, jak i trudnych do wyznaczenia wartości stałych kinetycznych zachodzących procesów, wyniki symulacji przeprowadzone na podstawie opracowanych modeli wykazały dobrą zgodność jakościową z wynikami eksperymentalnymi.

Można uznać, iż omawiana praca stanowi istotny krok w poznaniu samoorganizacji ważnych z punktu widzenia biologicznego związków chiralnych, występujących w przyrodzie.

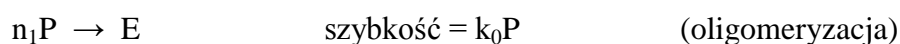
### 14.

**M. Sajewicz**, M. Dolnik, D. Kronenbach, M. Gontarska, T. Kowalska, I.R. Epstein, Oligomerization oscillations of L-lactic acid in solutions. *J. Phys. Chem. A*, **115**, 14331-14339 (2011)

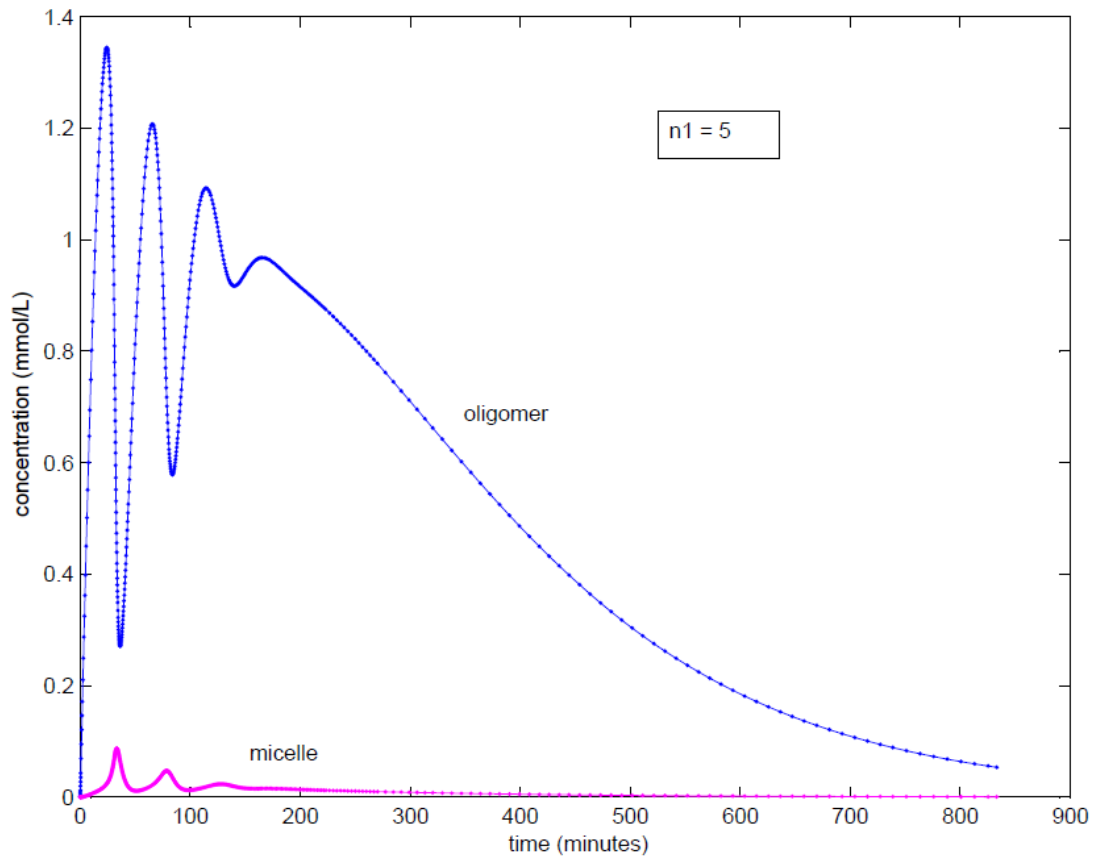
Niskocząsteczkowe profeny, aminokwasy i hydroksykwasu ulegają *in vitro* samorzutnej inwersji chiralnej, jednakże monitorowanie oscylacyjnych reakcji chemicznych z punktu widzenia analizy chemicznej jest często zadaniem bardzo trudnym – chociażby ze względu na czas trwania pojedynczej analizy. Również ze względu na budowę chemiczną związków śledzenie takich przemian często wymaga zastosowania specjalnych detektorów. Kwas mlekowy jest bardzo istotny ze względu na jego biologiczne i biochemiczne znaczenie, jak

również ze względu na jego powszechne występowanie w organizmach żywych. Jednocześnie kwas mlekowy jest związkiem, który nastęrcza istotne problemy analityczne. W omawianej publikacji przedstawiono wyniki śledzenia przemian w czasie przechowywania (in vitro) kwasu mlekowego, wykonane techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem z matrycą diodową i detektorem rozproszenia światła. Równocześnie prowadzono ciągle pomiary polarymetryczne chromatograficznie badanych roztworów.

Wyniki doświadczalne, uzyskane dla kwasu *L*-mlekowego pozwoliły na skonstruowanie modelu procesu oscylacyjnej kondensacji badanego kwasu. Model ten uwzględnia tylko trzy indywidua chemiczne: prekursor P (kwas mlekowy), krótki oligomer E wywodzący się z prekursora oraz agregat (prawdopodobnie micella M), który powstaje z kilku molekuł E. Zakłada się, że M może tworzyć się na jeden z dwóch sposobów: niekatalizowany lub katalizowany, w których M służy jako szablon do powstania większej ilości M. Reakcje elementarne przebiegają zgodnie z podanymi poniżej równaniami stechiometrycznymi i kinetycznymi:



Wszystkie elementarne kroki agregacyjne zostały w przyjętym modelu zastąpione przez pojedynczy krok agregacyjny o efektywnej liczbie agregacji ( $n_2$ ) i efektywnej stałej szybkości agregacji ( $k_u$ ) [i]. Podobne podejście zastosowano do opisu powstawania reaktywnych form E, gdzie  $n$  może być równe 1, jeżeli czynnik decydujący o szybkości enolizacji wystarczy do dalszego szybkiego sumowania cząsteczek,  $n_1 = 2$ , jeżeli, wymagana jest dimeryzacja itd. Jeżeli  $n_1 > 2$ , to wówczas równanie modelu zakłada możliwość wychwycenia sekwencji procesów inicjujących. Liczba oscylacji maleje wraz ze wzrostem  $n_1$  i  $n_2$ , czyli drgania są bardziej intensywne przy mniejszych agregatach. Zamieszczony wykres przedstawia wynik symulacji dla  $n_1 = 5$  i  $n_2 = 8$ . Amplituda (dla założonego stężenia 1.4 mmol/l) i złożonego okresu (około 30 min, co wynika z danych uzyskanych przy pomocy odpowiednich widm mocy) są zgodne z przeprowadzonym i przedstawionym w tej pracy eksperymentem.



Symulacja oscylacyjnej polikondensacji kwasu L-mlekowego.

Początkowe stężenie  $P = 0.02$  moli/l. Wartości parametrów:  $n_1 = 5$ ,  $n_2 = 8$ ,  $k_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $k_u = 5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $k_a = 2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_b = 5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ .

1

## 8. Podsumowanie

(a)

W cyklu czternastu prac, stanowiących rozprawę habilitacyjną, zamieszczono obfity materiał doświadczalny, uzyskany w głównej mierze przy pomocy techniki chromatografii cienkowarstwowej oraz polarymetrii jako pomiarowej techniki kontrolnej, który w sposób jednoznaczny dokumentuje możliwość samorzutnego zajścia inwersji chiralnej w przypadku szeregu  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych (czyli w układach *in vitro*, w klasycznym rozumieniu tego terminu). Poniżej przedstawiono wykaz  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego, dla których przeprowadzono stosowne badania, a część z nich zaprezentowane w cyklu habilitacyjnym:

- kwas  $\alpha$ -fenylopropionowy,
- ibuprofen,
- naproksen,
- ketoprofen,
- flurbiprofen,
- alanina,
- fenyloalanina,
- tyrozyna,
- kwas mlekowy.

Stwierdzenie nie sygnalizowanej nigdy wcześniej możliwości samorzutnego zajścia oscylacyjnej inwersji chiralnej wyżej wymienionych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych stanowi znaczące odkrycie naukowe, wnoszące istotny wkład w lepsze zrozumienie mechanizmu reakcji chemicznych tych związków. Fakt, iż wśród przebadanych związków chiralnych znalazły się zarówno profeny, jak i aminokwasy oraz hydroksykwas (a więc połączenia o bardzo ważnym znaczeniu biologicznym) sugeruje, iż dokonane odkrycie jest stosunkowo ogólnej natury, co dodatkowo podnosi jego wartość.

Na koniec należy podkreślić, iż w przypadku inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w żywych organizmach, w kulturach tkankowych, czy wreszcie w układach zawierających określone enzymy, nigdy wcześniej nie zaobserwowano



oscylacyjnego charakteru tego procesu. Może to świadczyć zarówno o odmiennym mechanizmie inwersji zachodzących *in vivo* oraz *in vitro*, jak i o niepełnej obserwacji wcześniejszych badaczy, którzy zajmowali się inwersją chiralną *in vivo*. Niezależnie od tego, co stanowi rzeczywistą przyczynę wzmiankowanej różnicy, w prezentowanych w niniejszej pracy badaniach po raz pierwszy wykazano oscylacyjny charakter procesu samorzutnej inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego.

**(b)**

Badanie samorzutnej inwersji chiralnej, zachodzącej dla szeregu  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych, było prowadzone głównie przy pomocy chiralnej chromatografii cienkowarstwowej oraz polarymetrii. Należy wyraźnie podkreślić, iż było to pionierskie wykorzystanie techniki chromatografii cienkowarstwowej w badaniach nad stereolabilnością związków chiralnych w ogóle, zaś nad stereolabilnością  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w szczególności. Badaniami tymi jednoznacznie udowodniono, iż sprawność rozdzielcza chiralnych układów chromatografii cienkowarstwowej całkowicie wystarcza na to, aby przy ich pomocy uzyskać zadowalające rozdziały chromatograficzne dla wybranych par antymerów związków chiralnych, w istocie w niczym nie ustępujące rezultatom uzyskiwanym przy pomocy innych technik rozdzielczych. Taki wynik stanowi o istotnym postępie w badaniach nad inwersją chiralną, gdyż decyduje o rozszerzeniu arsenału przydatnych do tego celu metod analitycznych o dodatkową technikę, równocenną w zakresie sprawności enancjoseparacji z chromatografią gazową, wysokosprawną chromatografią cieczową, czy elektroforezą kapilarną. Ponadto technika chromatografii cienkowarstwowej wnosi do badań nad inwersją chiralną pewne dodatkowe możliwości (jak np. dwukierunkowy rozdział antymerów w jednokierunkowym układzie chromatograficznym), co z uwagi na specyfikę budowy kolumny chromatograficznej nie jest możliwe do osiągnięcia przy pomocy innych technik.

**(c)**

W ramach przedstawionej rozprawy habilitacyjnej został zaproponowany model oscylatora chemicznego, oparty na rzeczywistym, aczkolwiek znacznie uproszczonym mechanizmie inwersji chiralnej  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego. Nosi on nazwę modelu dwóch sprzężonych Templatorów i w sposób jakościowy właściwie odzwierciedla dynamikę przebiegu procesu inwersji chiralnej badanych związków, eksperymentalnie

monitorowaną poprzez zmiany parametru retencyjnego (tj. chromatograficznie wyznaczonej wartości liczbowej  $R_F$ ) oraz polarymetrycznie mierzonej wartości kąta skręcalności właściwej ( $[\alpha]_D$ ) badanych związków w funkcji czasu. Ponadto jest to pierwszy oscylator chemiczny, opisujący proces samorzutnej, oscylacyjnej inwersji chiralnej wybranych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego, biegnącej w abiotycznych roztworach wodnych.

## Literatura

- [1] M. Orlik, „Reakcje oscylacyjne – porządek i chaos”, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa, 1996
- [2] P. Gray, S.K. Scott, “Chemical Oscillations and Instabilities: Non-linear Chemical Kinetics”, Clarendon Press, Oxford, 1990
- [3] S.K. Scott, “Oscillations, Waves and Chaos in Chemical Kinetics”, Oxford University Press, Oxford, 1994
- [4] B.P. Belousov, Sb. Ref. Radiat. Med. (Collections of Abstracts on Radiation Medicine), Medgiz, Moscow, 1958; str. 145
- [5] A.M. Zhabotinsky, Periodical oxidation of malonic acid in solution (a study of the Belousov reaction kinetics), *Biofizika*, **9**, 306-311 (1964)
- [6] A. M. Zhabotinsky, Periodic liquid phase reactions, *Proc. Acad. Sci. USSR*, **157**, 392-395 (1964)
- [7] I. Prigogine, “Thermodynamics of Irreversible Processes” (wyd. drugie), Interscience, New York, 1961
- [8] I. Prigogine, G. Nicolis, “Self-Organization in Non-Equilibrium Systems”; rozdział VII, Wiley, New York, 1977
- [9] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler, Separation of enantiomers by gas liquid chromatography, *Tetrahedron Let.*, 1009–1015 (1966)
- [10] “Thin-Layer Chromatography in Chiral Separations and Analysis” (pod red. T. Kowalskiej i J. Shermey), *Chromatographic Science Series*, Vol. 98, CRC Press, Boca Raton, FL, 2007
- [11] S. Fournel, J. Caldwell, The metabolic chiral inversion of 2-phenylpropionic acid in rat, mouse and rabbit, *Biochem. Pharmacol.* **35**, 4153–4159 (1986)
- [12] T.A. Baillie, W.J. Adams, D.G. Kaiser, L.S. Olanoff, G.W. Halstead, H. Harpootlian, G.J. Van Giessen, Mechanistic studies of the metabolic chiral inversion of (*R*)-ibuprofen in humans, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **248**, 517-523 (1989)
- [13] K.M. Williams, R.D. Knihinicki, R.O. Day, Pharmacokinetics of the enantiomers of ibuprofen in the rabbit, *Agents Actions*, **34**, 381-386 (1991)
- [14] C. Reichel, R. Brugger, H. Bang, G. Geisslinger, K. Brune, Molecular cloning and expression of a 2-arylpropionyl-coenzyme A epimerase: A key enzyme in the inversion metabolism of ibuprofen, *Mol. Pharmacol.*, **51**, 576–582 (1997)

- [15] E.A. Castro, A. Soraci, O. Tapia, F. Fogel, R. Franci, L. Denzoin, I. Ortega, Chiral inversion of *R*-(-)-fenopropfen enantiomer in cats with toxic hepatic disease, *J. Anim. Vet. Adv.*, **5**, 176-183 (2006)
- [16] V. Wsol, L. Skalova, B. Szotakova, Chiral inversion of drugs: Coincidence or principle? *Curr. Drug Metab.* **5**, 517–533 (2004)
- [17] C. Wolf, Stereolabile chiral compounds: analysis by dynamic chromatography and stop-flow methods, *Chem. Soc. Rev.*, **34**, 595-608 (2005)
- [18] **C. Wolf**, “**Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds – Principles and Applications**”, RSC Publishing, Cambridge, 2008
- [19] K. Yamamoto, Y. Ueno, K. Otsubo, K. Kawakami, K. Komatsu, Production of *S*-(+)-ibuprofen from a nitrile compound by *Acinetobacter* sp. strain AK226, *Appl. Environ. Microbiol.* **56**, 3125–3129 (1990)
- [20] E. Peacock-Lopez, D.B. Radov, C.S. Flesner, Mixed-mode oscillations in a self-replicating dimerization mechanism, *Biophys. Chem.*, **65**, 171-178 (1997)
- [21] L.L. Tsai, G.R. Hutchinson, E. Peacock-Lopez, Turing patterns in a self-replicating mechanism with a self-complementary template. *J. Chem. Phys.*, **113**, 2003-2006 (2000)
- 

