

Dr hab. Andrzej Danel, Prof. UR
Instytut Chemii
Wydział Technologii Żywności
Uniwersytet Rolniczy im. H.Kołłątaja
Kraków
Tel. 504 816 121
e-mail: rrdanela@cyf-kr.edu.pl

22.08.2019, Kraków

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Piotra Goszczyckiego
pt. „*Optymalizacja właściwości spektralnych pochodnych pirolo[2,3-b]pirazyny poprzez modyfikacje strukturalne*”

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Piotra Goszczyckiego „*Optymalizacja właściwości spektralnych pochodnych pirolo[2,3-b]pirazyny poprzez modyfikacje strukturalne*” została opracowana i napisana w Zespole Fizykochemii Organicznej Wydziału Chemii UJ pod kierunkiem dr hab. Katarzyny Ostrowskiej.

Od momentu syntezy przez niemieckiego chemika Hermanna Kolbego w 1845 pierwszego związku organicznego jakim był kwas octowy z nieorganicznych prekursorów liczba związków organicznych zsyntetyzowanych w laboratoriach akademickich i przemysłowych czy też wyizolowanych z surowców naturalnych sięga już kilkudziesięciu milionów i raczej się nie zanoszą aby ten trend zmalał.

Znacząca ilość tych związków to układy heterocykliczne o całym spektrum potencjalnych zastosowań w przemyśle farmaceutycznym, rolnictwie czy przemyśle spożywczym. Lawinowo rośnie zastosowanie związków charakteryzujących się właściwościami emisyjnymi w roztworach i ciele stałym. Są one wykorzystywane m.in. do konstruowania OLED które są podstawą wyświetlaczy w TV, smartfonów czy aparatach fotograficznych.

Drugie poważne zastosowanie to sensory na aniony, kationy, cząsteczki obojętne czy gazy które mogą znaleźć w analizie medycznej, ochronie środowiska czy przemyśle spożywczym. Praktyczne wykorzystanie tych układów jest poprzedzone jednakże bardzo szczegółowym poznaniem cech strukturalnych w połączeniu z ich fizycznymi i chemicznymi właściwościami. Badania opisane w recenzowanej przeze mnie pracy tego właśnie dotyczą.

Rozprawa doktorska liczy 96 stron (bez załączników) i ma typowy układ czyli składa się z 7 części tj. wprowadzenia, celu pracy, przeglądu literaturowego, badań własnych, podsumowania i części eksperymentalnej oraz bibliografii. Autor odwołuje się do 61 pozycji literaturowych w skład

których wchodzi m.in. 2 książki oraz 4 prace magisterskie i licencjackie. Ponad połowa odnośników to prace opublikowane po 2010 r.

Po tej części Doktorant umieścił spis swojego dorobku naukowego na który składa się sześć opublikowanych prac o łącznym współczynniku Impact Factor **17,727**, które ukazały się w *Powder Dyffraction PDJ*, *Journal of Molecular Structure*, *International Union of Crystallography Journal*, *Dyes and Pigments*, *Journal of Photochemistry and Photobiology*. Poza tym jedna praca, związana z tematem rozprawy, jest przygotowywana do druku w *Dyes and Pigments*.

W dwóch opublikowanych pracach oraz w tej przygotowywanej do druku Pan mgr Goszczycki jest wymieniany na pierwszej pozycji wśród współautorów. Prezentował również swoje wyniki na czterech konferencjach, w tym jednej międzynarodowej. Tutaj z kolei trzy razy jest na pierwszym miejscu. Wspomniane wyżej prace ukazały się w latach 2017-2019 i mimo stosunkowo krótkiego czasu istnienia na forum międzynarodowym uzyskały już 13 cytowań wg bazy Scopus, co jest dowodem zainteresowania społeczności naukowej tymi wynikami.

W zasadniczej części pracy znajduje się 58 rysunków, 10 schematów reakcji oraz 2 tabele. Jako osobny rozdział Autor umieścił również suplement w którym są umieszczone materiały uzupełniające z dwóch prac opublikowanych w *Polyhedron* oraz *Journal of Molecular Structure*.

Rozprawę rozpoczyna krótkie wprowadzenie gdzie Autor opisuje zjawisko fluorescencji i jego praktyczne wykorzystanie m.in. w syntezie sensorów oraz materiałów do konstruowania organicznych urządzeń elektroluminescencyjnych OLED. W tym ostatnim przypadku wzmiankuje, że nie wszystkie związki które charakteryzują się emisją w ciele stałym nadają się do wykorzystania jako luminofory do OLED. Prosiłbym w takim razie Autora o wymienienie jeszcze innych warunków które muszą spełnić luminofory organiczne aby mogły być wykorzystane do konstruowania OLED.

W celu pracy znajdujemy struktury układów, które autor zamierza zsyntetyzować oraz krótki opis zamierzonych badań.

W przeglądzie literaturowym Doktorant przedstawia krótko główne typy fluoroforów organicznych zarówno karbo- jak i heterocyklicznych a następnie koncentruje się na pochodnych chinoksalinowych i ich zastosowaniu.

Na stronie 8 znajdujemy informację o syntezie chinoksalin z wykorzystaniem aromatycznych 1,2-diamin. Autor wspomina o mnogości metod syntetycznych tego układu. Na poparcie tego stwierdzenia można było tu zacytować bardzo dobrą monografię autorstwa Vakhida A. Mamedowa „Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure”. Springer. 2016.

W dalszej części przeglądu są omówione zastosowania pochodnych chinoksaliny jako sensorów na kationy, aniony czy też cząsteczki obojętne. W tym ostatnim przypadku podał przykład niezwykle ważnego zastosowania tych pochodnych jakim jest wykrywanie materiałów wybuchowych co w dobie zagrożenia terroryzmem czy wykrywania milionów min na terenach dawnych konfliktów

nabiera szczególnego znaczenia.

Omówione jest również wykorzystanie pochodnych chinoksalin jako luminoforów w konstruowaniu OLED. Tutaj prosiłbym Autora o wyjaśnienie szerzej pojęcia „przyzwoita jasność elektroluminescencji” (2 razy użyte na jednej stronie) w aspekcie parametrów którymi charakteryzuje się te urządzenia.

Zasadnicza część pracy została przedstawiona w rozdziale 2 liczącym 59 stron i rozpoczyna się od syntezy serii pochodnych pirolo[2,3-*b*]chinoksalin, które otrzymano z pirolidynotriionów **2** i pochodnych 1,2-diamin aromatycznych. Autor wspomina o powstawaniu mieszaniny 2 regioizomerów w przypadku reakcji niesymetrycznych 1,2-diamin aromatycznych ze związkiem **2** w EtOH/CH₃COOH (str. 15). Taka sytuacja wymusza potem niekiedy dosyć kłopotliwy rozdział z wykorzystaniem krystalizacji czy technik chromatograficznych.

W przeciwieństwie do niej nowa metoda w której wykorzystuje się 3-benzoilo-4-chloro-1-fenilo-1*H*-pirolo-2,5-dion **3** w przypadku 1,2-diamino-4-nitrobenzenu dała tylko jeden produkt. Czy ten wariant syntezy był również sprawdzony w przypadku innych 1,2-diamin np. podstawionych grupą metylową (Schemat 1, Y=Me, str. 14)? Na podstawie wyniku tylko jednej reakcji trudno mówić o większej regioselektywności.

Na stronie 16 jest opisana redukcja nitropochodnej **17** za pomocą SnCl₂. Problem rozpuszczalności tego związku można rozwiązać zmieniając układ na CH₃COOH/Fe. **17** jest rozpuszczalny w kwasie octowym (str. 78).

Struktury otrzymanych za pomocą obu metod pirolo[2,3-*b*]chinoksalin są udowodnione przez bardzo staranną analizę widm ¹H NMR. Dodatkowo na stronach 24-28 mgr Goszczycki przedstawił analizę rentgenostrukturalną pochodnych pirolo[2,3-*b*]chinoksalin podstawionych grupami nitrowymi w pierścieniu karbocyklicznym macierzystego układu **19** oraz chlorowodoru pochodnej z grupą *N,N*-dietyloaminową dołączoną do pierścienia fenylowego związanego z fragmentem pirolowym **35**. W tym przypadku analiza rtg nie służyła *stricto* do ustalenia struktury związków (zrobiono to wcześniej) a ustalenia potencjalnych oddziaływań π-π, CH^{δ+}π i wiązań wodorowych oraz skorelowania tych wpływów z właściwościami emisyjnymi badanych związków co Autor wykorzystał w kolejnym podrozdziale. Prosiłbym tutaj o wyjaśnienie dlaczego chlorowodorek związku **35** krystalizuje jako hydrat z etanolu a nie solwat z etanolem (natomiast sam **35** po krystalizacji z AcCN daje solwat z AcCN).

Następnie Autor koncentruje się na analizie widm UV-Vis i emisyjnych pirolo[2,3-*b*]chinoksalin rozpatrując wpływ podstawników elektrodonorowych i akceptorowych w pierścieniu karbocyklicznym macierzystego układu oraz dołączonych do fragmentu pirolowego. W opisie właściwości emisyjnych pochodnych pirolo[2,3-*b*]chinoksalin na str. 34 i 35 występuje chyba pewna nieścisłość Chodzi mianowicie o stwierdzenie „dla podstawników elektronodonorowych obserwuje się

wzmocnienie intensywności fluorescencji, a im silniejszy charakter elektronodonorowy tym większa wydajność kwantowa fluorescencji dla układu". Tymczasem wydajność kwantowa fluorescencji dla pochodnej **18** z grupa aminową w położeniu 7 wynosi 6,1% a dla pochodnych metylowych **11/12** 7,4%. Grupa aminowa ma zdecydowanie mocniejsze właściwości donorowe. Jak to wytłumaczyć? Tutaj proponowałbym jeszcze zbadanie pochodnych z grupami OR i NR₂ w pierścieniu karbocyklicznym aby wyciągnąć ostateczne wnioski co do roli podstawników elektronodonorowych. Różnica w wydajności kwantowej fluorescencji pomiędzy **18** a **5** wynosi 0,3%. W tym przypadku nie jest to zbyt dużo. Mam również pytanie do stwierdzenia na str. 34 „*Nie jest to zjawisko zaskakujące, jako że podstawniki elektronodonorowe oraz elektronoakceptorowe powodują osłabienie lub w skrajnych przypadkach całkowite wygaszenie fluorescencji (grupy alkoksylowe czy nitrowe)*”. Czy jest to stwierdzenie ogólne czy też odnosi się tylko do serii pirolo[2,3-*b*]chinoksalin z podstawnikami D/A w pierścieniu fenylowym w położeniu N-1? Do pełnego opisu parametrów fotofizycznych w tabeli 1 brakuje współczynników ekstynkcji i czasów życia fluorescencji. Trzeba to koniecznie uzupełnić w świetle przygotowywanej publikacji do *Dyes and Pigments*. Myślę, że warto również zastanowić się nad pytaniem dlaczego macierzysta pirolo[2,3-*b*]chinoksalina **18** ma wydajność kwantową fluorescencji tylko 5,8%. Czy związki umieszczone w tabeli 1 wykazują emisję w ciele stałym? To pytanie stawiam w kontekście potencjalnego zastosowania tych związków jako luminoforów do OLED.

Jeżeli chodzi o związek **40** to problemy z analizą elementarną mogły wynikać z niedokładnego osuszenia związku (str. 39). Biorąc pod uwagę wysokie a nawet bardzo wysokie temperatury topnienia (220-350°C) pirolo[2,3-*b*]chinoksalin wydaje mi się że próżniowe suszenie związku **40** w temp. 100 °C pozwoliłoby na usunięcie Me₂S (t.wrz. 37 °C), wody czy nawet DMSO.

Kolejnym celem była synteza pirolo[2,3-*d*]tieno[3,4-*e*]pirazyny (rozdz. 2.3, 2.4). Niestety mimo dwóch różnych podejść nie udało się Autorowi uzyskać wspomnianych związków. Są to jednakże blaski i cienie pracy chemika organika...nie zawsze udaje się nam otrzymać co jest zaprojektowane na papierze. Nie znam finalnego przeznaczenia pirolo[2,3-*d*]tieno[3,4-*e*]pirazyny, ale być może reakcja **3** ze związkiem typu 3,4-diamino-2,5-dimetylotiofen doprowadziłaby do pożądanego układu. Otrzymuje się go przez nitrowanie i handlowego 2,5-dimetylotiofenu za pomocą stężonego H₂SO₄/KNO₃ i następczą redukcją z SnCl₂. Obecność grup metylowych w pozycji 2 i 5 zamiast atomów wodoru zapobiegałby tworzeniu się układu **41**.

W tym przypadku tego ostatniego związku z racji ograniczonej ilości informacji wynikających z analizy widma ¹H NMR Autor sięgnął do analizy rentgenostrukturalnej. Jest takie łaćskie powiedzenie *Roma locuta causa finita*, czyli *Rzym przemówił sprawa zakończona*. W tej pracy można to sparafrazować na *crystal locuta causa finita*. Autor wykorzystuje m.in. analizę rentgenostrukturalną do ostatecznego rozstrzygnięcia struktury związku w sytuacji gdy inne techniki

zawodzą. Dotyczy to m.in. związku **40** i **41**. W paru miejscach Autor używa terminu π -staki np. na str. 50 „Dimery te oddziałują między sobą wzdłuż kierunku [010] tworząc π -staki, łączące się z sąsiadami poprzez sieć słabych oddziaływań typu C-H \cdots O i C-H \cdots S”. Zamiast terminu π -staki może lepiej użyć określenia π -asocjaty/agregaty warstwowe (wg. Słownika terminów krystalograficznych; red. Prof. Dr hab. Marek Główka), Łódź, 2003 r. –termin *stacking* jest tłumaczony jako asocjacja warstwowa).

W rozdziale 2.5 i 2.6 umieszczono opis badań dotyczący syntezy enaminowych pochodnych pirolo[2,3-*b*]chinoksalin oraz ich kompleksów z kobaltem, miedzią i cynkiem. Te dwa ostatnie rozdziały badań własnych można porównać do finału Bolera M.Ravela...do głosu dochodzi całe instrumentarium technik analitycznych wśród których analiza rentgenostrukturalna wiedzie prym. Pełne opracowanie tych wyników zostało już opublikowane w *Polyhedron* i *Journal of Molecular Structure*. Czy Autor zamierza przetestować zachowanie się enaminowych pochodnych **48a/b** jako potencjalnych sensorów na jony Zn(II) w badaniach komórkowych *vide* praca opublikowana w *Journal of Photochemistry and Photobiology* w 2019r.?

Rozdział 3 to podsumowanie badań Pana mgr Goszyckiego na co składa się m.in. synteza 63 związków z czego to 26 nowe nieopisane w literaturze układy. Ich struktury zostały w pełni scharakteryzowane z wykorzystaniem m.in. FTIR, NMR i analizy rentgenostrukturalnej. Na szczególne uznanie zasługuje szczegółowa analiza pochodnych enaminowych **46**, **48a/b** a zwłaszcza ich kompleksów z Co, Cu i Zn. Rozdział kończy się wytyczeniem potencjalnych kierunków dalszych badań celem zwiększenia właściwości emisyjnych układu.

W rozdziale 4 zamieszczono bardzo starannie napisaną część eksperymentalną rozpoczynającą się od wymieniania skrótów używanych w pracy. Otrzymane związki są scharakteryzowane z wykorzystaniem technik tj. IR(ATR), ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS(ESI), UV-VIS, technik dyfrakcji rentgenowskiej i analizy elementarnej. Dlaczego dla niektórych związków nie wykonano pomiarów temperatury topnienia np. **6**, **18**, **40**, **44**, **45**, **50**?. W przypadku pozostałych związków te temperatury oznaczono. W jakich rozpuszczalnikach jest rozpuszczalny związek **40**? Czy tylko w DMSO? Być może gdyby zastosowano inny rozpuszczalnik do krystalizacji to uniknięto by problemów o których Autor wspomina na str. 39 pracy (analiza elementarna i MS).

Praca zawiera niewielkie błędy redakcyjne zauważone podczas czytania pracy i które z obowiązku recenzenta przytaczam. Jednakże w żadnym stopniu nie umniejszają one wartości pracy.

Str. 5. Chemoluminescencja – vs. chemiluminescencja

Str.7. Rysunek 1. Modyfikacje strukturalne pochodnych pirolo[2,3-*b*]pirazyn powinien być opisany jako ...pochodnych pirolo[2,3-*b*]chinoksalin biorąc pod uwagę Rysunek 7 i Schemat 1 na str. 14

Str.7. ...pirolo[3,4-c]pirolo-1,4-on....zamiast 1,4-dion

Str.7. ... $(X=C(R_1R_2) \text{ i } Z=OO \text{ ...zamiast } (X=C(R^1R^2) \text{ i } Z=O$

Str.9. ...w środowisku kwaśnym...lepiej kwasowym

Str.13. ...zsyntezowane...zamiast zsyntetyzowane (parę razy w tekście)

Str.13. ...przyzwoita jasność elektroluminescencji ??? (2 powtórzenia)

Str.16. Schemat 2. Refluxed zamiast wrzenie

Str.25. Rysunek 15. Struktura związku **20**...zamiast struktura związku **19**

Str.25. Symbole określających grupę przestrzenną badanych kryształów, oznaczającą typ komórki elementarnej literę "P", „C” powinno pisać się kursywą. W oznaczeniu grupy przestrzennej nie pisze się spacji, czyli np. ...w układzie trygonalnym w grupie $P 3_1 2 1$... powinno się oznaczać „ $P3_121$ ” (również str. 24, 39, 43, 49, 50, 60, 62, 63).

Str.32...elektroakceptorowych zamiast akceptorowych

Str.33. ...(pochodne nitrowe **16/17** i **17**)...chyba powinno być **16/17** i **19**.

Str. 34. ...w obecności silnych kwasów...bardziej pasuje „w obecności mocnych kwasów”.

Str. 34. Rysunek 27 Na wykresie emisji brak opisów linii przez co wykres jest nieczytelny

Str. 35....podstawienie atomu chloru (czym???)...bardziej pasuje „wprowadzenie atomu chloru”

Str.39...Czy zdanie „Związek ten krystalizuje w układzie jednoskośnym w grupie $C 2/c$ wraz z cząsteczkami DMSO oraz najprawdopodobniej wody i sulfidu dimetylowego” ma oznaczać, że struktura związku 40 charakteryzuje się znacznym nieporządkiem? Skąd w strukturze mogła się wziąć cząsteczka Me_2S skoro nie był on używany w trakcie syntezy? Zanieczyszczenie pochodzące z DMSO?

Str.40...”Poza jedną z cząsteczek DMSO, obecne w strukturze rozpuszczalniki wykazują znaczny nieporządek, nawet w temperaturze 100 K. Nieuporządkowane rozpuszczalniki lokują się w prostokątnych kanałach obserwowanych wzdłuż kierunku 001”. Wydaje mi się że słowo „rozpuszczalniki” jest w pewnym sensie kolokwializmem. Bardziej odpowiednie byłoby chyba sformułowanie „cząsteczki rozpuszczalników”. Poza tym kierunek krystalograficzny oznacza się „[001]”. Ta sama uwaga dotyczy Rys. 32 na tej samej stronie.

Str.50...„Cząsteczki DMSO oddziałują także z jednym z pierścieni tiofenowych poprzez oddziaływanie $C(51)-H(51b) \cdots Cg7$ ”. Można było wyjaśnić tu znaczenie symbolu $Cg7$ (jest to zrobione w suplementcie).

Str.51. Zdanie „Warto również zauważyć, że dyfrakcja proszkowa dla próbek potwierdza zgodność ich struktur z monokryształami”...jest trochę nieszczęśliwie sformułowane

Str. 51/56/57/68. Rysunek 42/45/46/56 – opisy wykresów po angielsku w przeciwieństwie do opisów pozostałych wykresów w tym rozdziale.

Str. 92. W spisie literatury, Autor niepotrzebnie umieszcza dwa razy monografię B.Valeura. *Molecular Fluorescence: Principles and application*. Wiley. 2010 jako pozycję 1 i 4.

Str. 97. W suplemencie oznaczenia związków **1**, **3a** i **3b** powinno się zamienić na **46**, **48a** i **48b** oraz **2a**, **2b** i **2c** na **51**, **52**, **53** aby symbole były zgodne z zasadniczym tekstem pracy.

Proszę wyjaśnić dlaczego Autor do opisu dla części materiałów w Suplemencie użył języka angielskiego (tabelki na stronach 110-121, 150-168, 174-196; opisy rysunków na stronach 122-126, 169-172) a dla części języka polskiego (widma NMR na str. 197-210).

Podsumowując wysiłek włożony w przygotowanie pracy doktorskiej uważam że Pan mgr Goszczycki bardzo dobrze radzi sobie w warsztacie chemii organicznej nie tylko pod kątem syntezy ale i w całym zakresie analiz wykorzystywanych na tym polu a na szczególnie uznanie zasługuje jego zamiłowanie do analizy rentgenostrukturalnej. W większości zrealizował założone cele pracy i w zwięzły sposób przedstawił uzyskane wyniki. Poza tym część rezultatów (szacuję je na ca. 70%) jest już opublikowana a zanim to się stało została dodatkowo poddana weryfikacji przez niezależnych recenzentów. Jak wspomniałem wcześniej mimo krótkiego czasu od ich opublikowania zostały zauważone i doczekały się już pierwszych cytowań.

Moja ocena rozprawy doktorskiej „*Optymalizacja właściwości spektralnych pochodnych pirolo[2,3-b]pirazyny poprzez modyfikacje strukturalne*” mgr Piotra Goszczyckiego jest bardzo pozytywna i jestem przekonany, że są spełnione wymagania Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2016 r. poz. 882 i 1311). W związku z tym zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Andrzej Paul