

Dr hab. Andrzej Danel

Kraków, 15.08.2017

Zakład Chemii i Syntezy Organicznej

Wydział Technologii Żywności

Uniwersytet Rolniczy im. H.Kołłątaja w Krakowie

## Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Arkadiusza Guta

pt. **Synteza i właściwości fizykochemiczne nowych związków z grupy aza-BODIPY**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Arkadiusza Guta „*Synteza i właściwości fizykochemiczne nowych związków z grupy aza-BODIPY*” została opracowana i napisana w Zespole Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów Wydziału Chemii UJ pod kierunkiem profesor dr hab. Marii Nowakowskiej oraz pod opieką dr Łukasza Łapoka jako promotora pomocniczego. Recenzowana praca powstała w ramach projektu Sonata Narodowego Centrum Nauki „*Synteza nowych ftalocyjanin do zastosowań w celowanej fotodynamicznej terapii nowotworów*”.

Praca doktorska ma typowy układ i składa się z pięciu rozdziałów: wprowadzenia, badań własnych, części eksperymentalnej, podsumowań i wniosków, materiałów uzupełniających i spisu literatury. Łącznie obejmuje 176 stron w tym 34 rysunki, 22 schematy, 16 tabel, wykaz skrótów stosowanych w pracy oraz komplet widm  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{11}\text{B}$  NMR, FT-ATR-IR, ESI-MS i MalDI-MS potwierdzających struktury otrzymanych związków. Rozprawę doktorską zamyka spis literatury który składa się 88 pozycji w tym 5 pozycji książkowych.

Rozpocznę omawianie recenzji mgr Guta od zacytowania fragmentu księgi Joba 2.4 „*Na to szatan odpowiedział Panu: Skóra za skórę! Wszystko co posiada człowiek, odda za swoje życie*”. To stwierdzenie nic nie straciło na aktualności na przestrzeni dziejów. Bo gdy przychodzi choroba jesteśmy wszystko gotowi oddać za zdrowie a zwłaszcza w sytuacji gdy zagrożone jest nasze życie.

W ostatnich dekadach szanse na odzyskanie zdrowia znacznie wzrosły z racji wprowadzenia nowatorskich leków jak chociażby TAXOL<sup>®</sup> czy też zastosowania nowych, często nieinwazyjnych metod leczenia. Jedną z nich **terapia fotodynamiczna PDT** stosowana w walce z nowotworami m.in. głowy, szyi, płuc, pęcherza moczowego czy niektórych nowotworów skóry. Ponadto wykorzystuje się ją do leczenia zwyrodnienia plamki żółtej, łuszczycy oraz efektów nadmiernego opalania jakim jest np. rogowacenie słoneczne. Odmiana tej techniki zwana **diagnostyką fotodynamiczną PDD** służy m.in. do określania zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Terapia PDT, w pewnym skrócie, polega na tym, że na zmienione chorobowo miejsce nanosi się fotouczulacz w formie maści lub gdy jest to niemożliwe dokonuje się infuzji preparatu uczulającego. Następnie, po

zakumulowaniu się uczulacza w tkance, naświetla się to miejsce za pomocą lasera lub diody LED (zewnętrznie lub za pomocą endoskopu) światłem o odpowiedniej długości fali, które wnika w głąb tkanki i niszczy np. skupiska komórek nowotworowych. Czynnikiem za to odpowiedzialnym są tworzące się pod wpływem fotosensybilizatora reaktywne formy tlenu **ROS** do których zaliczamy tlen singletowy lub rodniki (np. hydroksylowy). Który z czynników niszczących dominuje zależy m.in. od struktury chemicznej fotouczulacza czy też od stężenia tlenu w środowisku reakcji. Pozytywnym aspektem terapii PDT jest m.in. jej selektywność jeżeli chodzi o niszczenie tkanki nowotworowej natomiast są wysokie koszty aparatury i uczulaczy. Na przykład koszt Werteporfiny® to ok. 8000 PLN za jedną dawkę zawierającą 15 mg preparatu i jest to lek nierefundowany. Używa się go do leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Natomiast ceny najtańszych zabiegów PDT wahają się w granicach 200-450 PLN.

Pan mgr Arkadiusz Gut w swojej pracy doktorskiej podjął się ambitnego zadania a mianowicie syntezy **aza-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenów** znanych w literaturze pod akronimem **aza-BODIPY** i sprawdzeniu czy mogą one być wykorzystane jako fotouczulacze w terapii PDT i diagnostyce fotodynamicznej PDD. Dodatkowo wspominał o ich potencjalnym zastosowaniu w konstruowaniu organicznych urządzeń elektroluminescencyjnych i fotowoltaicznych.

Badania w które zaangażował się Autor są *de facto* pionierskie z tego względu, że na około 250 publikacji, które powstały w okresie od roku 1943, kiedy zsyntetyzowano po raz pierwszy tetrafenilo-aza-dipirometen, do końca 2015 roku pojawiło się tylko 10-12 prac dotyczących zastosowania tego typu pochodnych jako uczulaczy PDT. Natomiast układy aza-BODIPY z grupami nitrowymi, które są przedmiotem badań Autora, nie były w ogóle badane w tym aspekcie.

Na samym początku rozdziału I, który jest wprowadzeniem, Autor przedstawia założenia i cele pracy dzięki czemu czytający ma klarowny przewodnik za pomocą którego porusza się po następnych 175 stronach. W podrozdziale 1.3 zapoznajemy się z krótkim omówieniem barwników aktywnych w świetle widzialnym i podczerwieni czyli układami polimetinowymi, chinonowymi, azowymi i ftalocyjaninami. Te ostatnie są wykorzystywane w terapii PDT (str. 7). W kolejnym podrozdziale mamy opisane dipirometenowe kompleksy boru **BODIPY** oraz aza-dipirometenowe kompleksy boru **aza-BODIPY**. Omówiono tu podstawowe metody syntezy obu grup oraz ich właściwości optyczne. W podrozdziale 1.5 Autor opisuje podstawy fotofizyczne tworzenia się reaktywnych form tlenu **ROS** z krótkim omówieniem dwóch mechanizmów ich generowania z udziałem fotouczulacza.

Jeżeli chodzi o całościową ocenę wstępu to mam tylko parę drobnych uwag. Na stronie 1 i 8 napisano że otrzymane dotychczas kompleksy BODIPY wykazują absorpcję **jedynie** w zakresie 470-530 nm. Bardziej odpowiednim określeniem było użycie słowa **przeważnie** z tego względu że istnieją układy BODIPY, nawet dostępne handlowo, absorbujące w zakresie powyżej 580 nm jak chociażby BODIPY 630/650 i BODIPY 650/655 oferowane w katalogu „*Handbook of Fluorescent Probes and Research Products*” (9 wydanie) 2002. Innymi przykładami tego układów absorbujących powyżej 530 nm to struktury typu

benzo[a/h]- lub benzo[b/g]BODIPY (m.in. K.Suzuki *et. al.*, *Analytical Sciences*.30, 2014,327). Położenia maksimów absorpcji mieszczą się w zakresie  $\lambda_{abs}^{max} \sim 550-800$  nm.

W przypadku omawiania barwników absorbujących w podczerwieni można było uzupełnić literaturę o nowsze pozycje wydane po roku 2000 np. praca przeglądowa Yanga w *Chem. Reviews* z 2015 roku „*Low-Bandgap Near-IR Conjugated Polymers/Molecules for Organic Electronics*” czy opracowanie Wanga *Near Infrared Organic Materials and Emerging Applications* CRC Press z 2013 roku (pdf dostępny w sieci). Cytowana jako pierwsza pozycja literaturowa praca Fabiana i współpracowników „*Near Infrared absorbing dyes*” została opublikowana w 1992 roku.

Ostatnia uwaga dotyczy syntez aza-BODIPY opisanych w rozdziale 1.4.3. Brakuje wzmianki o syntezie układów **XXXII** (symetrycznych i niesymetrycznych) gdzie grupy arylove w tych położeniach mają zablokowane możliwości rotacji co skutkuje przesunięciem batochromowym pasm absorpcji i emisji oraz znacznymi wartościami współczynników ekstynkcji  $\epsilon \sim 100000-180000$  M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> (np. praca Carreiry i Zhao, *Chemistry.A European Journal*, 12, 2006, 7254.). Te drobne uwagi w niczym nie umniejszają poziomu rozprawy i część literaturowa jest bardzo dobrym wprowadzeniem w tematykę pracy doktorskiej.

Teraz najważniejsza część pracy czyli badania własne obejmujące syntezę, określanie struktury, badanie właściwości optycznych, elektrochemicznych, stabilności termicznej oraz fotofizycznej związków. Chciałbym zaznaczyć że Autor ma bardzo dobre przygotowanie w zakresie warsztatu laboratoryjnego syntezy organicznej i z równą łatwością operuje zarówno gramowymi jak i miligramowymi ilościami substratów. Do syntezy zaplanowanych związków aza-BODIPY wykorzystuje znane i sprawdzone reakcje, ale nie poprzestaje na tym i gdzie tylko jest to możliwe stara się modyfikować procedury syntetyczne aby uzyskać jak największe wydajności reakcji (*vide* Tabela 2.1, 2.2, 2.3, 2.4) mając najprawdopodobniej na uwadze, że w perspektywie finalne związki mogą być syntetyzowane w skali nie miligramowej ale multigramowej czy kilogramowej. Jest to już dostrzegalne na samym początku badań gdzie Autor syntetyzuje chalkony opierając się na pracy Weyganda z 1927 roku i osiąga wydajności rzędu 83% dla finalnych produktów. Kolejna batalia o „procenty” jak i o czas trwania reakcji to addycja *Michaela* nitrometanu do wspomnianych chalkonów **3**, **5**, **8** (str. 26, 27). Autor skrócił czas i zwiększył wydajność reakcji przez zastosowanie reaktora mikrofalowego. Po przestudiowaniu pewnej ilości publikacji dotyczących syntezy aza-BODIPY wydaje mi się że jest to chyba pierwsza tego typu modyfikacja w syntezie 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-onów opisana w literaturze.

Otrzymane nitropochodne **10** - **13** są z kolei prekursorami do syntezy ligandów aza-dipirometenowych ADPM **22** - **15** lub 2,4-diarylopiroli **14** - **17**. Jeżeli chodzi o autokondensację 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-onów prowadzącą do aza-dipirometenów **22-15** to są to reakcje o najmniejszej wydajności, rzędu 19-45%, w całym cyklu reakcji, które wykonał Doktorant aby otrzymać jodowane aza-BODIPY **30** - **33**, potencjalne generatory tlenu singletowego. Trzeba jednakże nadmienić, że wydajności ADPM uzyskane przez innych autorów nie przekraczają 50% i wahają się w zakresie 2-48%. W pewnym sensie jest to ucho igielne w sekwencji reakcji i stanowi wyzwanie do dalszych modyfikacji. Czy Autor rozważał

alternatywną syntezę ligandów ADPM stosując zamiast 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-onów, 4-okso-2,4-difenyllobutanonitryle? Ta metoda jest wymieniona w podrozdziale 1.4.3 na str.11.

Autor po raz pierwszy podjął się próby syntezy układów aza-dipirometanowych ADPM z substratów zawierających grupy nitrowe w pierścieniach aromatycznych. Finalne aza-dipirometeny z grupami nitrowymi w strukturze są bardzo rzadkie, a w opisanych w literaturze przykładach, grupy te zostały wprowadzone do macierzystego szkieletu albo przez jego nitrowanie albo przez przyłączenie fragmentu z tym elementem np. w wyniku reakcji Sonogashiry (Maury *et. al. Org. Lett.*, 2010, 13(1), 22-25). Grupy nitrowe, w zależności od położenia spowodowały bathochromowe przesunięcie maksimów absorpcji o 16-30 nm w porównaniu z niepodstawionym tetrafenyl-aza-dipirometenem. Autor również wspomina w streszczeniu pracy o możliwości dalszej funkcjonalizacji układów ADPM z grupami nitrowymi. *Prosiłbym o podanie przykładów takich przekształceń i czego należy się po nich spodziewać?*

W związku ze stosunkowo niskimi wydajnościami ligandów ADPM metodami autokondensacji Doktorant zastosował do ich syntezy reakcję między 2,4-diarylopirolami **14 - 17** i 2,4-diarylo-5-nitrozopirolami **18 - 21**. Te pierwsze otrzymał z adduktów Michaela **10 - 13** wykorzystując reakcję Nef'a z wydajnością 30-50%. *W związku z tym mam pytanie czy Autor próbował syntetyzować 2,4-diarylopirole cyklizując 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-ony **10-13** za pomocą octanu amonu, elementarnej siarki i morfoliny?* Metoda ta została opisana przez Adiba i współpracowników w *SynLett.* 27, 1738, 2016, a wspomniana publikacja [67] jest cytowana na stronie 30 pracy doktorskiej. Podane w tej pracy wydajności cyklizacji mieszczą się w 89-98% czyli prawie dwa razy więcej niż przypadku metody zastosowanej przez Autora.

Kondensacja odpowiednich piroli i nitrozopiroli w mieszaninie kwasu octowego i bezwodnika octowego pozwoliła otrzymać ligandy aza-dipirometenowe **22 - 25** z wydajnościami 50-91%, pokrywającymi się dla podobnych opisanych w literaturze. Tworzenie kompleksów z borem, z racji trudnej rozpuszczalności ligandów **22 - 25**, wymagało modyfikacji tradycyjnych procedur. Jednakże i tym razem Autor doskonale sobie poradził z problemem uzyskując bardzo dobre wydajności sięgające 65-98%.

Na stronie 39 Doktorant wspomina o problemach z rozpuszczalnością otrzymanych ligandów ADMP co ma zresztą również wpływ na rozpuszczalność gotowych już układów **30 - 33**. Największe znaczenie kliniczne mają fotosensybilizatory z właściwościami amfifilowymi ze względu na możliwość ich kumulacji w strukturach lipidowych jak i hydrofilowych komórki.

W przypadku układów uczulających z ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie, co może powodować ich agregację, obniżając tym samym fototoksyczność, podaje się je razem z preparatami ułatwiającymi rozpuszczalność np. *Cremophor*<sup>®</sup>EL. Ostatnie badania wykazały że nie zawsze są one obojętne dla organizmu. *Z tym wiąże się moje kolejne pytanie do Autora - w jaki sposób zmodyfikowałby struktury otrzymanych przez siebie związków aby uzyskały właściwości amfifilowe eliminując tym samym konieczność używania tego typu nośników?* Grupa tert-butylova, którą zastosował Autor nie zawsze spełnia pokładane w niej nadzieje jeżeli chodzi o rozpuszczalność. Na przykład w przypadku syntezy związków (proste molekuly, oligomery czy też polimery) używanych np. jako luminofory do konstruowania

organicznych diod elektroluminescencyjnych jako grupę ułatwiającą rozpuszczalność stosuje się raczej podstawnik 2-etyloheksylowy.

Czasami daje się odczuć pewne niezadowolenie z osiągniętych rezultatów np. na stronie 105 Autor nadmienia „ *niemniej jednak dużą wadą zastosowanej metody, jest występowanie dwóch dodatkowych etapów syntetycznych, co w zauważalny sposób zmniejsza wydajność totalną syntezy*”. No cóż w praktycznej syntezie organicznej nie zawsze wszystko idzie tak jak jest napisane na kartce. Oczywiście im mniejsza liczba etapów tym jest to korzystniejsze z ekonomicznego punktu widzenia, ale nie zawsze udaje się ograniczyć syntezę do jednego etapu jak w przypadku aspiryny. Bardzo dobrze jednak że Doktorant zwraca uwagę na takie szczegóły bo one stanowią pewnego rodzaju wyzwania, dzięki którym może dalej się rozwijać.

Podsumowując część syntetyczną Autor otrzymał 27 nowych, nie opisanych dotąd w literaturze związków. Ich struktury zostały potwierdzone z wykorzystaniem całego szeregu technik spektroskopowych w tym  $^{11}\text{B}$  NMR i  $^{19}\text{F}$  NMR. Należy podkreślić wyjątkową staranność Doktoranta jeżeli chodzi o analizę poszczególnych widm co jest widoczne podczas studiowania rozdziału II jak i też w materiałach uzupełniających w rozdziale V. W charakterystyce nowych związków brakuje tylko temperatur topnienia. *Dlaczego?* W wielu publikacjach dotyczących aza-BODIPY, które miałem okazję przeglądać autorzy nie zapominali o tym detalu.

Doktorant wykorzystał znane i sprawdzone procedury oraz dostępne handlowo odczynniki co jest ważne w przypadku syntezy komercyjnej. Finalne diiodopochodne **30 – 33** zostały otrzymane w cyklach reakcji składających się z 5 do 7 etapów. Jak wspomniałem wcześniej Autor trochę narzekał na dwa dodatkowe etapy, ale moim zdaniem nie powinno to być istotną przeszkodą z tego względu że w przemyśle farmaceutycznym są znane technologie obejmujące np. 10 etapów jak chociażby w przypadku produkcji leku antywirusowego TAMIFLU®.

W rozdziale 2.2. przedstawiono wyniki badań właściwości optycznych, elektrochemicznych oraz stabilności zsyntetyzowanych ligandów aza-dipirometenowych, ich kompleksów z borem aza-BODIPY oraz odpowiednich diiodopochodnych. Te ostatnie spełniają wstępnie przynajmniej dwa wymagania jakie są stawiane dla idealnych kandydatów na fotouczulacze ( w sumie tych wymagań jest ok. 10). Są to m.in. wysokie wartości współczynników ekstynkcji oraz absorpcja promieniowania elektromagnetycznego w zakresie 600-850 nm co umożliwia głęboką penetrację tkanek przez światło. Wartości  $\epsilon$  dla jodopochodnych **30 - 33** mieszczą się w zakresie  $41000\text{-}50000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  a położenia maksimum pasm absorpcji  $\lambda_{\text{abs}}$ : 649-672 nm.

Kolejnym wymaganiem stawianym w stosunku do fotouczulaczy jest ich efektywność w generowaniu tlenu singletowego. Wyniki te zamieszczono w rozdziale 2.4. Na stronie 76 Autor podaje wydajności kwantowe tworzenia tlenu singletowego dla zsyntetyzowanych przez siebie związków **26 - 29** oraz **30 - 33**. Szkoda że nie zamieścił danych dzięki którym można było porównać te wydajności z układami które są dopuszczone jako fotouczulacze do leczenia metodą PDT ( na razie nie ma wśród nich żadnego typu aza-BODIPY). Przykładem

może być lek Photofrin® ( $\lambda_{\text{abs}} = 630 \text{ nm}$ ;  $\Phi_{\Delta} = 0,25$ ;  $\epsilon = 3000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) czy Visudyne® ( $\lambda_{\text{abs}} = 688 \text{ nm}$ ,  $\Phi_{\Delta} = 0,82$ ;  $\epsilon = 31200 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). W tym przypadku związki Autora przynajmniej pod względem generowania tlenu singletowego nie ustępują najlepszym a w niektórych przypadkach mają lepsze wydajności.

Warto było również porównać związki **30 - 33** z nielicznymi układami *aza*-BODIPY zsyntetyzowanymi w ostatnich latach pod kątem potencjalnych fotouczulaczy PDT. W publikacji przeglądowej pracy Burgessa i współpracowników w *Chemical Society Reviews* 42,77-88,2013 dotyczącej zastosowania BODIPY w PDT podano przykłady 4 związków typu *aza*-BODIPY, których wartości  $^1\text{O}_2 \Phi_{\Delta}$  mieściły się w zakresie 0.1-0.22. Tylko w jednym przypadku osiągnęły wartość 0.77. Czyli znowu związki mgr Guta okazały się lepsze co jest moim zdaniem wystarczająca zachętą do dalszej pracy – której na pewno nie zabraknie zanim tego rodzaju fotouczulacze znajdą się w Rejestrze Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie RP.

Na koniec parę uwag edytorskich:

Autor nie zawsze jest konsekwentny w cytowaniu literatury z tego względu że w niektórych pozycjach podaje tylko pierwszą stronę publikacji a w innych pierwszą i ostatnią np. [1] i [10].

Większość tabel ma opisy w języku polskim, ale niektóre mają opisy w języku angielskim lub literówki w opisie np. str. 63, 146, 165, 167.

W części eksperymentalnej użyto skrótów: 1h - skoro jest tekst polski to moim zdaniem bardziej pasuje 1 godz. (*vide* przepisy preparatywne w : J.Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit. Współczesna synteza organiczna. Wybór eksperymentów. PWN.W-wa.2004)

Str. 23: 13 wiersz od dołu: Pozycja literaturowa [65] nie pasuje do zdania i dotyczy modyfikacji procedury Weyganda [64] za pomocą tlenku grafitu GO. Natomiast Autor modyfikuje [64] a nie [65].

Str. 36: Pozycja literaturowa [69](tytuł: *Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions*) moim zdaniem nie pasuje do tekstu opisującego autokondensację 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-onów.(wiersze 6 i 9 od dołu).

Str.36: 7 wiersz od dołu: BuOH chyba chodziło o *n*-BuOH

Str.37: 3 wiersz od dołu: syntezowane – syntetyzowane

Str.39: Metoda I dla związku 22 powinno być 30% a nie 35%

Str. 40: 6 wiersz od góry: tert-butyloowych – *tert*-butyloowych

Str. 66: 10 wiersz od dołu: dekompozycją ...może...rozkładem

Str. 92: 5 wiersz od góry: stracono wodą – strącono wodą

Czas na ogólne podsumowanie pracy badawczej Doktoranta i ocenę pracy. Na jego dotychczasowy dorobek naukowy składają się 4 publikacje znajdujące się na liście JCR, w tym jedna jest bezpośrednio związana z tematyką pracy doktorskiej. Ukazała się w 2017 roku w *Asian Journal of Organic Chemistry*, a mgr Arkadiusz Gut jest jednym z dwóch autorów korespondencyjnych. Sumaryczna wartość współczynnika wpływu *Impact Factor* dla tych publikacji wynosi 12.624 a dotychczasowa ilość cytowań 6. Trzy manuskrypty, w tym dwa związane z pracą dokorską są na etapie redakcyjnym. Ponadto Doktorant jest, na przestrzeni ostatnich 4 lat, współautorem aż 21 wystąpień konferencyjnych w formie posterów z czego 6 jest związanych z tematyką pracy. Co jest szczególnie ważne, 9 z tych wystąpień miało miejsce na konferencjach poza granicami kraju co doskonale wpisuje się w strategię *Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej*, której jednym z zadań jest promocja nauki polskiej za granicą.

Chciałbym podkreślić umiejętność Doktoranta wykorzystania metod analitycznych, których dostępność wymagała współpracy z partnerami spoza Jednostki w której był zatrudniony. Dowodem tego są podziękowania w jego dysertacji.

Omówione w recenzji osiągnięcia badawcze stanowią jednolity i ciekawy projekt naukowy, który otwiera drogę do dalszych interesujących badań w zakresie wykorzystania układów aza-BODIPY. Badania tych układów, w przeciwieństwie do BODIPY, są dopiero w początkowej fazie rozwoju i dają szerokie pole manewru dla potencjalnych badaczy. Jak wspominałem wcześniej ilość publikacji związana z układami aza-BODIPY wynosi ok. 250 z czego 85-90% pojawiło się dopiero po roku 2010. Większość prac dotyczy zastosowania aza-BODIPY jako sensorów NIR lub materiałów optoelektronicznych. Doktorant natomiast skupił się na ich wykorzystaniu jako potencjalnych sensybilizatorów w terapii PDT czy diagnostyce PDD. Jest to jak na razie jest to zagadnienie niszowe, ale jak wiadomo natura nie znosi próżni.

Należy tutaj zwrócić uwagę na wyjątkową aktualność podjętej tematyki na potwierdzenie czego pozwolę sobie przytoczyć słowa dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach prof. Krzysztofa Składkowskiego(<http://niezalezna.pl/200810-onkolog-leczenie-chorych-na-nowotwory-bedzie-coraz-drozsze>). „*Leczenie pacjentów z nowotworami będzie coraz droższe. Na całym świecie zrozumiano, że rak jest chorobą przewlekłą i wymaga leczenia długotrwałego, a nie tylko operacji czy radioterapii*”. Wspominałem na początku o kosztach terapii PDT. Być może badania rozpoczęte przez mgr Arkadiusza Guta przyczynią się do obniżenia tych kosztów. Czy tak się stanie? – tego jeszcze nie wiemy, ale pierwszy krok został już zrobiony-dowodem jest ta rozprawa.

Doktorant jest sprawnym syntetykiem, który nie tylko opanował arkana preparatyki organicznej, ale również doskonale orientuje się w różnorodnych technikach analitycznych włączając w to pomiary elektrochemiczne, TGA czy czasowo-rozdzielczą spektroskopię laserową. W pewnym sensie jest samowystarczalny pod względem naukowym ale też rozumie że obecnie liczy się umiejętność współpracy w Zespole jeżeli chodzi o utrzymanie się na powierzchni nie zawsze spokojnego oceanu naukowego.

Chciałbym poza tym podkreślić niezwykle staranną szatę graficzną pracy co czyniło lekturę rozprawy bardzo przyjemną. Niewielkie błędy edytorskie praktycznie są niezauważalne a uwagi które miałem w stosunku do pracy w żadnym wypadku nie obniżają jej wartości ponieważ Autor zrealizował zamierzone cele.

Moja ocena pracy doktorskiej mgr Arkadiusza Guta jest bardzo pozytywna a rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim zgodnie z warunkami określonymi w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r. (Dziennik Ustaw nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy, potencjalne praktyczne wykorzystanie wyników, aktualność tematu oraz dotychczasowe osiągnięcia naukowe Doktoranta proponuję wyróżnienie przygotowanej przez niego rozprawy.

A handwritten signature in black ink, reading "Andrzej Dawid". The signature is written in a cursive, flowing style.