



dr hab. Tomasz Gośliński, prof. UM

Poznań, dnia 16 sierpnia 2017 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Tytuł pracy: **Synteza i właściwości fizykochemiczne nowych związków z grupy *aza*-BODIPY**

Imię i nazwisko: **mgr Arkadiusz Gut**

Miejsce realizacji pracy doktorskiej: **Zespół Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński**

Promotor: **prof. dr hab. Maria Nowakowska**

Promotor pomocniczy: **dr Łukasz Łapok**

Tematyka badawcza, dotycząca grupy 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenów, określanych skrótem jako BODIPY oraz ich analogów *aza*-BODIPY, cieszy się z roku na rok coraz większym zainteresowaniem naukowców, którzy przy tej okazji rozwijają pasje badawcze w zakresie nauk podstawowych i zastosowań praktycznych. Problem badawczy sformułowany w temacie pracy Pana mgr. inż. Arkadiusza Guta dotyka z jednej strony szeregu zagadnień szczegółowych związanych z syntezą tej grupy związków, a z drugiej pozwala na poznanie ich niezwykle ciekawych, a często zaskakujących właściwości fizykochemicznych. Dotychczas uzyskane wyniki badań podstawowych dla grupy BODIPY, wskazują na duży potencjał aplikacyjny tych związków w katalizie chemicznej i diagnostyce fotodynamicznej. Praktyczne zastosowania stają się możliwe dzięki opracowywaniu nowych pochodnych BODIPY, w tym ich *aza*-analogów oraz pochodnych z różnymi podstawnikami aromatycznymi, które charakteryzują się znacznym przesunięciem widma absorpcyjnego i emisyjnego w kierunku podczerwieni. W ten nurt włączają się badania będące przedmiotem pracy doktorskiej Pana mgr. Arkadiusza Guta, rozwijane z bardzo interesującymi rezultatami w Zakładzie Chemii Fizycznej i Elektrochemii na Wydziale Chemii pod kierunkiem promotora niniejszej pracy – Pani Prof. dr hab. Marii Nowakowskiej oraz promotora pomocniczego – Pana dr. Łukasza Łapoka. Z tego względu pozwalam sobie na stwierdzenie, że tematyka badawcza dysertacji jest bardzo aktualna, a problem badawczy ujęty w temacie pracy uważam za jak najbardziej ciekawy i warty rozwinięcia.

Rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Arkadiusza Guta stanowi zwarte tematycznie 176 stronicowe opracowanie, które zostało napisane bardzo poprawnym językiem naukowym. Zawiera wszystkie wymagane rozdziały oraz szereg informacji uzupełniających tj. dorobek publikacyjny, podziękowania, spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisy rysunków, schematów i tabel, wykaz stosowanych skrótów, wprowadzenie, badania własne, część eksperymentalną, podsumowanie i wnioski, materiały uzupełniające i literaturę. Kolejność rozdziałów w rozprawie i cytowane piśmiennictwo nie budzą zastrzeżeń recenzenta. W treści pracy znalazłem wiele bardzo starannie przygotowanych rysunków, schematów i tabel, które znacznie ułatwiają interpretację omawianych

wyników. Piśmiennictwo liczy 88 odnośników literaturowych, odpowiednio dobranych i pochodzących z lat 1925-2016.

Doktorant dokonał właściwego wyboru tematyki do **Wprowadzenia**, w którym najpierw przedstawił założenia i cel pracy, wstęp, a następnie w kolejnych podrozdziałach dokonał przeglądu literatury związanej z prowadzonymi badaniami. W podrozdziale **Założenia i cel pracy** skupił się na przedstawieniu BODIPY jako nowej grupy barwników organicznych o potencjalnie przydatnych zastosowaniach technologicznych i medycznych. Słusznie zauważył, że ograniczeniem do szerszego zastosowania tych związków w medycynie jest absorpcja zlokalizowana poza tzw. oknem terapeutycznym. Stwierdził, że rozwiązaniem tego problemu stało się opracowanie syntezy i otrzymanie analogów BODIPY, czyli *aza*-BODIPY. Doktorant na początku badań przyjął również założenia, że do poprawy właściwości spektralnych, jak i dalszych modyfikacji przyczyni się wprowadzenie do struktury *aza*-BODIPY podstawników aromatycznych oraz grup jodowych i nitrowych. Otrzymane związki miały zostać poddane zaawansowanym badaniom fizykochemicznym w zakresie: (i) analizy przebiegu widm absorpcyjnych i emisyjnych, wyznaczenia molowych współczynników absorpcji, określenia wydajności kwantowej fluorescencji, czasów życia wzbudzonych stanów singletowych, a także energii wzbudzonych stanów singletowych, (ii) oceny termicznej stabilności i fotostabilności, (iii) określenia właściwości elektrochemicznych, w tym potencjałów utlenienia i redukcji, wyznaczenia poziomów energetycznych orbitali HOMO i LUMO oraz przerwy energetycznej, (iv) analizy natury przejść tryplet-tryplet oraz (v) wyznaczenia wydajności kwantowych generowania tlenu singletowego. W krótkim **Wstępie** Doktorant nakreślił główne zastosowania barwników naturalnych i syntetycznych, natomiast w kolejnych podrozdziałach skupił się na przeglądzie najczęściej stosowanych barwników aktywnych w świetle widzialnym i w bliskiej podczerwieni. W kolejnym podrozdziale bardzo ciekawie omówił związany z tematem pracy temat BODIPY i *aza*-BODIPY, w sposób szczegółowy przedstawiając zagadnienia struktury chemicznej, metod syntezy, właściwości optycznych i potencjalnych zastosowań. W ostatnim podrozdziale części literaturowej omówił tlen singletowy oraz inne reaktywne formy tlenu. Zebrany materiał literaturowy stanowi bardzo kompletne kompendium, które sprawia, że podjęte w kolejnym rozdziale omówienie wyników i ich dyskusja wraz z wnioskami wydają się naturalnie wpisywać w poruszane problemy. W rozdziale **Badania własne** Pan mgr Arkadiusz Gut przedstawił najpierw syntezę serii związków z grupy *aza*-BODIPY funkcjonalizowanych w pozycjach α i β pierścieni pirolowych grupami aromatycznymi, które charakteryzują się przesunięciami pasm absorpcyjnych i emisyjnych w kierunku podczerwieni. Warto podkreślić, że w wieloetapowej syntezie *aza*-BODIPY, Pan mgr Arkadiusz Gut zastosował dwa podejścia syntetyczne przy syntezie samego liganda ADPM tj.: (i) wykorzystując autokondensację wcześniej otrzymanych na drodze dwuetapowej reakcji 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-onów w obecności źródła azotu wraz z następującą dehydratacją do 2,4-diarylopiroli oraz (ii) przekształcając 1,3-diarylo-4-nitrobutan-1-ony w odpowiednie 2,4-diarylopirole, a następnie na drodze regioselektywnej reakcji nitrozowania w 2,4-diarylo-5-nitrozopirole. Uzyskane w obu podejściach 2,4-diarylopirole i 2,4-diarylo-5-nitrozopirole zostały użyte w reakcji kondensacji krzyżowej połączonej z dehydratacją do syntezy ligandów ADPM. Warto podkreślić, że obie metody zostały porównane pod względem korzyści syntetycznych (dostępności symetrycznych i niesymetrycznych ligandów), wydajności reakcji i oczyszczania produktów pośrednich i końcowych. Kompleksowanie czterech uzyskanych ligandów ADPM do *aza*-BODIPY wykonano

z wykorzystaniem eterowego kompleksu trifluorku boru oraz zasady organicznej z wysokimi wydajnościami 65-99%. Modyfikację polegającą na wprowadzeniu jodu do struktury wykonano już na *aza*-BODIPY z użyciem N-jodoimidu kwasu bursztynowego. Wprowadzenie do struktury BODIPY grup jodowych, w badaniach fotofizycznych dało zauważalny efekt ciężkiego atomu, a również otworzyło perspektywy modyfikacji z wykorzystaniem reakcji sprzęgania, m.in. Stillego, Suzuki-Miyaura, Hecka i Sonogashiry. Z kolei wprowadzenie do struktury grup nitrowych otworzyło perspektywy dalszych funkcjonalizacji po redukcji tej grupy do grupy aminowej i dalszego następczego przekształcenia do grupy amidowej, względnie bezpośredniej funkcjonalizacji w warunkach substytucji nukleofilowej. Nasuwa się pytanie, czy Doktorant wykonał w tym względzie jakieś wstępne prace? Warto podkreślić, że wszystkie uzyskane związki zostały bardzo starannie scharakteryzowane z użyciem spektrometrii mas (ESI-MS), spektroskopii FT-IR (ATR), a także technik NMR (^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F), w tym technik dwuwymiarowych. Ważnym aspektem prowadzonych badań spektroskopowych i elektrochemicznych stało się wyznaczenie licznych parametrów fizykochemicznych, które w sposób oczywisty przekładają się na potencjalne zastosowania nowych związków. Otrzymane przez Doktoranta docelowe *aza*-BODIPY charakteryzowały się zdolnością do absorpcji światła z zakresu 600-700 nm i wysokimi wartościami molowych współczynników absorpcji oraz fluorescencją i niskimi wydajnościami kwantowymi fluorescencji. Użycie metody skorelowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów pozwoliło na wyznaczenie czasów życia wzbudzonych stanów singletowych. Z wykorzystaniem metod elektrochemicznych, cyklicznej i różnicowej voltamperometrii Doktorant określił potencjały redoks, poziomy energetyczne orbitali HOMO i LUMO oraz elektrochemiczne przerwy energetyczne. Ta część badań była niezwykle istotna dla oceny potencjalnych zastosowań związków jako materiałów półprzewodnikowych oraz w fotowoltaice. Zastosowanie technik czasowo-rozdzielczej spektroskopii laserowej we współpracy z grupami prof. dr hab. Jacka Waluka (Instytut Chemii Fizycznej PAN w Warszawie) oraz prof. dr hab. Bronisława Marciniaka (Zakład Fizyki Chemicznej UAM w Poznaniu) pozwoliło na określenie natury przejść T_1 do T_n oraz na wyznaczenie czasów życia wzbudzonych stanów trypletowych. Za bardzo wartościowe uznaję badania porównawcze grupy jodowanych *aza*-BODIPY i ich niejodowanych analogów, które bardzo dobrze komponują się z danymi literaturowymi w zakresie czasów życia stanów trypletowych i wartościami wydajności generowania tlenu singletowego. Ciekawą część badań, która świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu warsztatowym Doktoranta, stanowi ocena stabilności termicznej i fotostabilności uzyskanych związków. W **Części eksperymentalnej** Doktorant zawarł tematykę warsztatową z zakresu stosowanych rozpuszczalników i reagentów, technik rozdzielczych i badawczych: spektroskopii NMR, UV-Vis, fluorescencyjnej i FT-IR, spektrometrii mas, analizy elementarnej, analizy termo-grawimetrycznej oraz preparatyki związków niepublikowanych. Na uwagę zasługują też końcowe uwagi Doktoranta zawarte w rozdziale **Podsumowanie i wnioski**, które zawierają podsumowanie badań oraz cenne wskazówki co do dalszego kierunku prac. Pan mgr Arkadiusz Gut pokazał, że otrzymane przez Niego związki posiadają interesujące właściwości optyczne, elektrochemiczne, ale i strukturalne. Wątek związany z modyfikacjami strukturalnymi stwarza perspektywy dla kolejnych modyfikacji, tym samym wartością pracy staje się nie tylko rozwiązanie bieżącego problemu badawczego, ale także postawienie wielu tez dla przyszłych badań zainteresowanej tym zagadnieniem społeczności naukowej.

Treść dysertacji jest zgodna z tezą postawioną w tytule pracy. Podjęty przez Pana mgr. Arkadiusza Guta cel pracy został bardzo dobrze zrealizowany i udokumentowany wynikami badawczymi, a także ujęty w dokumentacji zawartej w części eksperymentalnej, podsumowany we wnioskach oraz streszczeniu. Hipoteza badawcza zawarta na początku badań dotycząca w szerokiej perspektywie przeprowadzenia syntezy i zbadania właściwości fizykochemicznych nowych związków z grupy *aza*-BODIPY wydawała się bardzo racjonalna i podczas prac eksperymentalnych została bardzo dobrze zweryfikowana, prowadząc do ciekawych wyników. Badania własne Doktoranta zostały krytycznie omówione w kontekście światowego piśmiennictwa. Uzyskane wyniki mają więc duże znaczenie poznawcze i stanowią istotny wkład do chemii związków z grupy *aza*-BODIPY. Metodyka badań i wszelkie procedury zostały przedstawione w sposób bardzo przemyślany. Sposób prowadzenia i opisu badań, a także jakość dokumentacji odzwierciedlają dużą pasję naukową, która towarzyszyła ich realizacji. Przedstawiona do recenzji praca doktorska posiada kilka płaszczyzn, na których można analizować jej walory badawcze: (i) podjęcie zagadnień bardzo aktualnych naukowo poprzez włączenie się w nurt badań syntetycznych i fizykochemicznych nowatorskiej grupy związków *aza*-BODIPY, (ii) zastosowany nowoczesny warsztat badawczy zarówno w zakresie syntezy chemicznej, jak i przeprowadzonych badań elektrochemicznych oraz fotofizycznych i fotochemicznych oraz (iii) duży potencjał poznawczy uzyskanych wyników, który stwarza perspektywy dalszych ciekawych badań podstawowych i aplikacyjnych w chemii materiałowej i nanotechnologii do zastosowań w fotokatalizie, ogniwach słonecznych i diodach elektroluminescencyjnych opartych na organicznych barwnikach, ale również w terapii i diagnostyce fotodynamicznej. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że przedstawione już częściowo opublikowane dane eksperymentalne posiadają wysoką wartość merytoryczną. Dorobek naukowy Doktoranta jest bardzo dobry i obejmuje cztery prace opublikowane w czasopismach o uznanej renomie i łącznym współczynniku Impact Factor 12,923, które ukazały się w Tetrahedron Letters, Journal of Photochemistry and Photobiology A, Asian Journal of Organic Chemistry, Chemistry - A European Journal. Poza tym 3 prace, w których Pan mgr Arkadiusz Gut jest współautorem, a związane z tematyką dysertacji, zostały przygotowane do druku.

Praca napisana jest poprawnym językiem naukowym, napotkałem na kilka błędów, które nie umniejszają mojej bardzo wysokiej oceny dysertacji. Zwracam uwagę na drobne kwestie, które pojawiły się podczas czytania pracy i poproszę o ustosunkowanie się do nich podczas publicznej obrony: (i) błędy językowe i edytorskie: streszczenie – określenie „cząsteczek atomu jodu”; s. 14, rys. 1.7. – zalecam określanie pozycji słowem „mezo”, forma „meso” jest rzadziej spotykana; skrót DSSC – proszę rozważyć określenie – barwnikowe ogniwo słoneczne, NIS – proszę rozważyć N-jodoimid kwasu bursztynowego; s. 4, rys. 1.1 – struktury przedstawiają barwniki polimetinowe, np. s. 6, 7 – apostrof przy nazwiskach angielskich kończących się spółgłoską można pomijać – Griffithsa, Linstead; s. 11 – chodzi o układ „azadipirometenowy”; s. 81 – związek 8 to układ „4-tert-butylo...”; s. 83 – w preparatyce związku 12 użyto substratu 5; zgodnie z zaleceniami IUPAC - podstawniki wymieniane są w kolejności alfabetycznej niezależnie od kolejności występowania w związku, co uszło uwadze Doktoranta dla związków 14, 15, 18, 19; s. 90, nazwa związku 20 – „nitrozo”; np. s. 92 – kropki w miejscach przecinków, w przypadku podawania liczb dziesiętnych; część eksperymentalna, nazwy związków 22-33 – zalecam podawanie w nagłówkach pełnych nazw chemicznych; s. 103 – nazwa związku to dichlorek tris(2,2'-bipirydylo)rutenu(II);

Literatura – poz. 8 – skrót np. Bioconjugate Chem., poz. 82 – autor A. Ogunsipe; (ii) s. 47 – Czy w kontekście analizy porównawczej widm absorpcji i wartości absorbancji związków 22-25 z referencyjnym tetrafenyl-*aza*-dipirometenem rozważano wykonanie pomiarów w chloroformie?; (iii) s. 53, rys. 2.12. – W jaki sposób oceniono dopasowanie zaniku fluorescencji? Rozumiem, że istniały jasne przesłanki, jeżeli chodzi o czystość związku, brak agregatów, że wykluczono zaniki wieloekspozycyjne?; (iv) s. 83, metoda II – Jaki aparat mikrofalowy i parametry stosowano w syntezach wspomaganym mikrofalowo?

Reasumując uważam, że Pan mgr Arkadiusz Gut doskonale zmierzył się z postawionym w temacie pracy problemem, wykazał się znajomością zagadnień teoretycznych i przygotowaniem warsztatowym. Moja bardzo wysoka ocena wartości merytorycznej przedstawionej dysertacji wynika z umiejętnego połączenia przez Doktoranta wiedzy z zakresu chemii organicznej i chemii fizycznej. Przekazana do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia wymogi stawiane tego typu pracom, zgodnie z Ustawą z dnia 14 marca 2003 r. - O stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki - Dz.U. RP nr 65, poz. 595 z 2003 r. wraz z późniejszymi zmianami, w tym Ustawą z dnia 28 kwietnia 2017 r. – O zmianie ustawy o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki – Dz.U. RP poz. 859 z 2017 r., dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr. Arkadiusza Guta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką merytoryczną wartość przedłożonej do recenzji dysertacji, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Chemii z wnioskiem o wyróżnienie przedmiotowej pracy doktorskiej.



dr hab. Tomasz Gośliński, prof. UM