



Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej
Tamka 12, PL-91-403 Łódź
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62
e-mail: grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl

prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 03 sierpnia 2019 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ

‘Nowe fotosensybilizatory aktywne w świetle widzialnym oraz bliskiej podczerwieni – synteza i właściwości’

złożonej przez mgr Magdalenę OBŁOŻĘ Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w latach 2015-2019 w Zespole Nanotechnologii Polimerów i Biopolimerów pod opieką naukową Pani prof. dr hab. Marii Nowakowskiej, która znana jest w polskim i międzynarodowym środowisku naukowym jako wybitna specjalistka w zakresie badań prowadzonych na pograniczu chemii fizycznej, materiałowej i organicznej ze szczególnym akcentem położonym na poszukiwanie nowych materiałów mogących znaleźć zastosowania praktyczne w katalizie, diagnostyce medycznej lub terapii medycznej.

Tematyka przedstawiona w recenzowanej rozprawie obejmuje syntezę organiczną oraz obszerne badania fizyko-chemiczne związków kompleksowych boru, w których rolę liganda pełnią halogenowane subftalocyjaniny lub inne związki znane w literaturze jako aza-BODIPY. Ten akronim odnosi się do związków pochodnych bora-dipirolometenu, które w ostatnich dwóch dekadach budzą duże zainteresowanie jako unikatowa grupa barwników fluorescencyjnych. Warto zaznaczyć, że ze względu na swoją nietrwałość chemiczną, synteza macierzystego 4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenu została opisana dopiero w roku 2009 (K. Tram; H. Yan; H. A. Jenkins; S. Vassiliev; D. Bruce, *Dyes and Pigments*, **2009**, 82, 392–395). Barwniki BODIPY wykazują wyjątkowo małe przesunięcie Stoksa oraz niezależną od środowiska wysoką wydajność kwantową dochodzącą niekiedy do 100% nawet w roztworach wodnych. Ponadto, cechują się one charakterystycznymi, wąskimi pasmami wzbudzenia i emisji co przy dobrej rozpuszczalności w większości typowych rozpuszczalników organicznych nadaje im cechy wyjątkowej przydatności do wykorzystania w diagnostyce opartej na technikach obrazowania. Z kolei subftalocyjaniny stanowią grupę barwników ftalocyjaninowych i są

zdefiniowane jako ich niższe homologi z 14 zdelokalizowanym elektronami π . Ftalocyjaniny znane są od dawna, lecz ich początkowe zastosowania dotyczyły głównie przygotowania barwników i pigmentów. Później, dzięki różnorodnym modyfikacjom strukturalnym powodującym udoskonalenie ich właściwości absorpcyjnych i emisyjnych znaleziono nowe możliwości ich wykorzystania w katalizie, fotowoltaice oraz innych obszarach chemii fizycznej i materiałowej. Szczególnie duże zainteresowanie wzbudza ostatnio ich wykorzystanie w dynamicznej fototerapii.

Głównym celem badań syntetycznych zrealizowanych w ramach recenzowanej rozprawy doktorskiej było przygotowanie nowych heksajodo subftalocyjanin oraz polibromowanych barwników z grupy *aza*-BODIPY zawierających podstawniki *p*- lub *m*-(dimetyloamino)fenylowe w pozycjach 3/5, a także podstawniki *p*-(*tert*-butylo)fenylowe w pozycjach 1/7 centralnego układu chromoforowego. Otrzymane w pierwszej fazie badań nowe związki organiczne oraz ich kompleksy zostały poddane badaniom fizyko-chemicznym mającym na celu ocenę ich walorów użytkowych, a przede wszystkim, możliwości wykorzystania jako nowych fotosensybilizatorów. W założeniu realizowanego projektu leżało udoskonalenie właściwości strukturalnych subftalocyjanin oraz *aza*-BODIPY w zakresie ich rozpuszczalności i tym samym uzyskanie materiałów o lepszych walorach użytkowych w porównaniu z tymi, które są już stosowane w tym samym celu.

Prace eksperymentalne związane z syntezą nowych fotosensybilizatorów zostały przeprowadzone z dużym powodzeniem. Doktorantka wykorzystywała na ogół znane procedury, wprowadzając we własnym zakresie zmodyfikowane fragmenty zastosowanych substratów. W przypadku wieloetapowej syntezy heksajodo subftalocyjaniny **7** przeprowadzono najpierw zmodyfikowaną syntezę 4,5-dijodoftalonitrylu wychodząc z *o*-ksylenu. W celu poprawy rozpuszczalności subftalocyjaniny **7** przekształcono ją najpierw w pochodną 4-okso-pirydylową a następnie poddano *N*-metylowaniu uzyskując ostatecznie sól pirydyniową **9**. Godne podkreślenia jest wykorzystanie na tym etapie badań niekonwencjonalnej techniki prowadzenia reakcji wspomaganych promieniowaniem mikrofalowym. Takie podejście pozwoliło na wydajne przeprowadzenie reakcji substytucji nukleofilowej z wykorzystaniem mało reaktywnego nukleofila jakim jest 4-hydroksypirydyna. Ta reakcja była praktycznie niewykonalna w warunkach konwencjonalnych, tj. przy prowadzeniu reakcji w roztworze.

Wieloetapowa synteza dibromo oraz tetrabromo *aza*-BODIPY z czterema pierścieniami fenylowymi zawierającymi dwie grupy *tert*-butylowe oraz dwie (dimetylo)aminowe, ulokowane w pozycjach *para* obydwu pierścieni aromatycznych, została także uwieńczona sukcesem. W tej sekwencji przemian, rolę kluczowego substratu odegrał chalkon **12** otrzymany w wyniku kondensacji

aldolowej aldehydu 4-*tert*-butylobenzoesowego z *p*-(dimetyloamino)-acetofenonem.

Struktury związków pośrednich oraz produktów końcowych zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi oraz w większości przypadków, prawidłowymi wynikami analizy elementarnej. W tej części prac eksperymentalnych Doktorantka wykazała się wysokimi umiejętnościami w zakresie planowania syntezy organicznej, prowadzenia reakcji, także z wykorzystaniem technik niekonwencjonalnych oraz operowania technikami separacyjnymi, pozwalającymi na wydzielenie końcowych produktów w postaci czystych, jednorodnych związków organicznych.

Zgodnie z przyjętym planem, w drugiej części prowadzonych badań, Doktorantka skupiła uwagę na właściwościach spektroskopowych, optycznych i elektrochemicznych uzyskanych kompleksów boru z subftalocyjaninami oraz związków typu *aza*-BODIPY. Te prace zostały przeprowadzone częściowo przy współpracy z zespołem prof. Jacka Waluka z Instytutu Chemii Fizycznej PAN w Warszawie. Przeprowadzone badania spektroskopowe pozwoliły na stwierdzenie, że zarówno ligandy jak i kompleksy *aza*-BODIPY wykazują się silną absorpcją fal elektromagnetycznych w zakresie widzialnym oraz w bliskiej podczerwieni. Badania elektrochemiczne (woltamperometryczne) pozwoliły na opis procesów red-oks zachodzących w cząsteczkach badanych barwników, a także na wyznaczenie energii orbitali granicznych HOMO oraz LUMO co dało następnie możliwość określenia przerwy energetycznej pomiędzy poziomami energetycznymi obydwu orbitali granicznych. Jednocześnie stwierdzono, że badane związki charakteryzują się znikomą wydajnością kwantową fluorescencji lub są nieemisyjne w temperaturze pokojowej. Dzięki obecności grup dimetyloaminowych, kompleksy *aza*-BODIPY **15** i **23** wykazują wrażliwość na zmianę pH roztworu co w oczywisty sposób wynika z powstawania soli amoniowych w roztworach o charakterze kwasowym. W oparciu o widma absorpcji przejściowej wyznaczono czasy życia wzbudzonego stanu singletowego i stwierdzono, że w obydwu grupach barwników są one bardzo krótkie. Ponadto ustalono, że otrzymane nowe barwniki posiadają wysoką termo- i fotostabilność co jest niezwykle ważną cechą w kontekście możliwości ich przyszłych zastosowań. Badane heksajodo-subftalocyjaniny wykazywały wysokie wydajności kwantowe tworzenia tlenu singletowego (Φ_{Δ}) co należy uznać za ich ważną cechę użytkową. Ustalone właściwości fizykochemiczne nowych związków otrzymanych i zbadanych przez Doktorantkę wskazują na możliwości ich wykorzystania jako sensybilizatorów do celów foto-terapeutycznych oraz jako sensorów wartości pH w technikach laboratoryjnych.

Rozprawa została przygotowana w klasycznej formie dysertacji obejmującej 212 stron wydruku komputerowego. Składa się na nią 7 rozdziałów, przy czym jeden z nich stanowią 'Materiały uzupełniające' pełniące funkcję

dokumentacji materiału eksperymentalnego, odpowiadającą współcześnie dodawanymi do tekstów publikacji naukowych tzw. *'Supplementary Information'*. W części pierwszej, zatytułowanej 'Wprowadzenie' Doktorantka dokonała opisu metod otrzymywania oraz scharakteryzowała obydwie grupy związków organicznych, tj. subftalocyjaniny oraz związki *aza-BODIPY*, którymi następnie zajmowała się w trakcie prac syntetycznych oraz badań fizyko-chemicznych. Z całą pewnością, ta część należy uznać za dobre wprowadzenie prawidłowego zrozumienia najważniejszych wyników omówionych w najobszerniejszej części zatytułowanej 'Badania własne'. Następnie, w 'Części eksperymentalnej' opisano zastosowane procedury syntetyczne oraz podano charakterystykę spektralną otrzymanych w laboratorium nowych związków, wykorzystywanych następnie w badaniach fizyko-chemicznych. Widma ^1H , ^{19}F i ^{13}C NMR zostały opisane prawidłowo i dobrze korelują z ustalonymi strukturami. W tym miejscu nasuwa się jednak uwaga krytyczna dotycząca zaprezentowanych wyników analizy elementarnej. W przypadku niektórych związków, różnice pomiędzy obliczonymi i ustalonymi zawartościami procentowymi, a dotyczy to przede wszystkim zawartości węgla, który w tych obliczeniach jest najważniejszym pierwiastkiem, wynoszą więcej niż ogólnie przyjęte w chemii organicznej odchylenie w granicach $\pm 0.30\%$. Ten zarzut dotyczy takich związków jak **14** (str. 126) i **15** (str. 127). W niektórych przypadkach, większe od dozwolonych odchylenia dotyczą także zawartości azotu, np. związek **4** (str. 121), **5** (str. 122), **14** (str. 126), **18** (str. 129), etc.. Być może przyczyną tych odchyień było mało staranne przygotowanie/wysuszenie próbek przed oddaniem do analizy, gdyż zarejestrowane widma nie budzą zastrzeżeń co do prawidłowości ustalonej struktury.

Spis literatury cytowanej został przygotowany starannie i odpowiada stosowanym powszechnie standardom międzynarodowym. Liczy on 150 pozycji i w zdecydowanej większości obejmuje literaturę pochodzącą z okresu dwóch ostatnich dekad, tj. po roku 2000 i ten fakt podkreśla dużą aktualność zaprezentowanej tematyki.

Tekst rozprawy został napisany dobrym językiem, zrozumiałym dla specjalistów i zastosowano przy tym prawidłową nomenklaturę, zgodną z polskimi zasadami IUPAC. Znalazłem w nim tylko kilka miejsc, które wymagają drobnej korekty, głównie językowej, np.

- 1) Str. 15 i w kilku innych miejscach używany jest termin 'uczwartorzędowanie' (po angielsku 'quaternization'). Nie jest on popularny w języku polskim; chodzi oczywiście o 'czwartorzędowanie', czyli alkilowanie atomu azotu w cząsteczce aminy trzeciorzędowej (w tym przypadku w cząsteczce pirydyny). Termin 'czwartorzędowanie' jest

- powszechnie stosowany przez wykładowców przedmiotu 'Chemia organiczna' na polskich uniwersytetach,
- 2) Str. 15: '.. przesunięcie widm absorpcji ...' należałoby zastąpić zwrotem '.... przesunięcie maksimum pasm absorpcji',
 - 3) Str. 57: pokazany na Schemacie 2.3. związek **12** jest oczywiście ketonem, lecz specjalnego typu. Chodzi mianowicie o przykład α,β -nienasyconego ketonu z podstawnikami aryłowymi, który powszechnie określany jest jako 'chalkon',
 - 4) Str. 59: określenie 'Odczynnikiem elektrofilowym jest NBS, który zachowuje się jak kation bromoniowy' należałoby zastąpić innym sformułowaniem: 'Zastosowany w tej reakcji NBS jest prekursorem elektrofilowego kationu bromoniowego'.
 - 5) Str. 71: termin 'krótsza długość fali' jest co prawda niekiedy stosowany, ale wydaje się, że lepszym określeniem jest po prostu 'krótsza fala' (lub jeśli trzeba 'fala o mniejszej długości').

Oczywiście, te drobne uwagi nie mają wpływu na całościową, wysoką ocenę rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Obłoczy. Opiswane w niej najważniejsze osiągnięcia zostały już zaprezentowane w publikacjach obiegu międzynarodowego i zweryfikowane przez wymagających recenzentów zagranicznych. Jedna z tych publikacji ukazała się w roku 2018, w prestiżowym *Chem. Eur. J.*, a dwie kolejne, wyszczególnione w tekście rozprawy jako 'prace w recenzji' (str. 7), ukazały się krótko przed terminem publicznej obrony. Ich wykaz podaję w sformułowaniu poniżej wniosku o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

Wniosek końcowy: Po wnikliwym zapoznaniu się z wynikami opisanymi przez Panią mgr Magdalенę Obłoczę w jej rozprawie doktorskiej stwierdzam, że stanowią one znaczące osiągnięcie, potwierdzające wysokie umiejętności Kandydatki w zakresie planowania, prowadzenia i opisywania badań naukowych uprawianych w dyscyplinie 'nauki chemiczne'. Wypełniają one z nadmiarem wymagania formalne określone w obowiązującej Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym oraz wymagania obyczajowe przyjęte w środowisku naukowym polskich chemików, w zakresie warunków uzyskiwania stopnia doktora. W oparciu o takie stwierdzenia, występuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w jej przewodzie doktorskim.

mgr inż. Andrzej Kozłowski
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej UJ

mgr inż. Andrzej Kozłowski
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej UJ

KIEROWNIK
Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej UJ
prof. zw. dr hab. Grzegorz Młostowiński

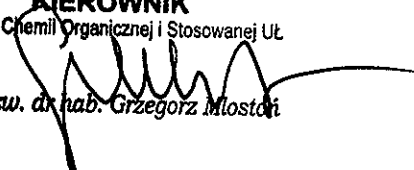
Wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Obłozy: Mając na uwadze wysoki poziom opisywanych badań, aktualność tematyki oraz jej znaczenie dla chemii organicznej, chemii fizycznej oraz chemii materiałowej, występuję o wyróżnienie rozprawy zgodnie z zasadami przyjętymi na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Bogaty dorobek publikacyjny Doktorantki obejmuje między innymi, trzy prace (full papers), które powstały w oparciu o wyniki przedstawione w recenzowanej rozprawie. Zostały one zamieszczone w renomowanych czasopismach z obiegu międzynarodowego o łącznej wartości IF > 10. Są to następujące publikacje:

M. Obłozka et al. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17080. 'The facile synthesis, triplet-state properties, and electrochemistry of hexaiodo-subphthalocyanine.'
DOI: 10.1002/chem.201803316 ; IF = 5.160

M. Obłozka et al. *ChemPhysChem*, **2019**, published on-line. 'Synthesis, photophysics and redox properties of aza-BODIPY dyes with electron-donating groups.'
DOI: 10.1002/cphc.201900689; F = 3.075

M. Obłozka et al., *Asian J. Org. Chem.* **2019**, published on-line. 'The beneficial effect of bromination on the photophysical and photochemical properties of aza-BODIPY dyes with electron-donating groups.'
DOI: 10.1002/ajoc.201900385; IF = 2.496

We powyższych publikacjach Pani mgr Magdalena Obłozka jest wymieniona jako pierwszy autor co odczytuję w taki sposób, że wniosła ona zasadniczy wkład w procesy ich powstawania.

KIEROWNIK
Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej UJ

prof. zw. dr hab. Grzegorz Mlostki