

Prof. dr hab. inż. Jacek Młochowski
Wydział Chemiczny
Politechniki Wrocławskiej
ul. Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50 370 Wrocław
Tel: (71) 3253162; 606818403
Fax: (71) 3284064
E-mail: jacek.mlochowski@pwr.wroc.pl

Wrocław 31. 08. 2014

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Marka Grzybowskiego pt. „Synteza analogów diketopirolopiroli o wysokim przekroju czynnym na absorpcję dwufotonową”.

Recenzowana rozprawa doktorska wpisuje się w ważny nurt syntezy organicznej, jakim jest poszukiwanie nowych materiałów o zadanych właściwościach, takich jak barwniki funkcjonalne na które istnieje duże zapotrzebowanie w branżach wysokiej technologii i w analityce medycznej. W ostatnich latach przedmiotem stale rosnącego zainteresowania badaczy są materiały wykazujące wysoką absorpcję dwufotonową (TPA). Znalazły one wiele zastosowań, praktycznych, jak blokowanie optyczne, trójwymiarowe optyczne przechowywanie danych, barwniki do terapii fotodynamicznej oraz miejscowe uwalnianie substancji bioaktywnych i w dwufotonowej mikroskopii fluorescencyjnej (TPFM). Podejmując tę tematykę Doktorant jako cel swoich badań stawiał syntezę i określenie właściwości fotofizycznych polarnych barwników, opartych na strukturze diketopirolopirolu (DPP), wykazujących wysokie wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową oraz wysokie wydajności kwantowe fluorescencji co w perspektywie stwarzało by perspektywę możliwości ich praktycznych zastosowań. Trzeba bowiem zaznaczyć, że odkryte na początku lat siedemdziesiątych diketopirolopirole (DPP), stanowiące jedną z najmłodszych grup pigmentów organicznych, dzięki stosunkowo prostej syntezie oraz bardzo korzystnym właściwościom, szybko znalazły wiele zastosowań przemysłowych.

Podstawową hipotezę roboczą oparto na założeniu, że na ulepszenie właściwości fotofizycznych decydujący wpływ będą miały modyfikacje struktury diketopirolopirolu i stąd projekt badań zakładał zamknięcie dodatkowego pierścienia pomiędzy pozycją 2 lub 5 rdzenia DPP i pozycją orto w podstawniku aromatycznym co w wyniku zahamowania rotacji podstawników aryłowych względem centralnej części barwnika powinno wzmocnić sprzężenie elektronów π między tymi fragmentami. Ponadto, modyfikacje grup aryłowych w pozycjach 3,6 szkieletu DPP przez wprowadzenie podstawników elektronodonorowych miały skutkować otrzymaniem barwników typu donator-akceptor-donor (D-A-D) o wysokich wartościach przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową (σ_2), a

wprowadzenie odpowiednich podstawników, zwłaszcza polarnych na atomach azotu miało na celu zwiększenie rozpuszczalności pochodnych DPP w wodzie.

Tak sformułowany temat badawczy odpowiada rangą ambitnej pracy doktorskiej z obszaru nowoczesnej chemii organicznej, o znaczących walorach poznawczych, wzbogacających wiedzę zarówno w obszarze szeroko pojętej chemii związków heterocyklicznych jak i nowych materiałów o właściwościach fluorescencyjnych. Wysoki poziom jej realizacji zapewniała zarówno osoba promotora Prof. Daniela Gryko, jak i ranga ośrodka w którym została ona zrealizowana.

Rozprawa, jest obszerna, liczy 246 stron. Jej układ jest logiczny i typowy dla prac doktorskich o tematyce związanej z chemią organiczną. Po zwięzłym wprowadzeniu i nakreśleniu celu pracy następuje obszerna część literaturowa. Zaprezentowany przegląd jest dobrze związany z tematyką rozprawy, a informacje w nim zawarte stanowiły podstawę i punkt wyjścia do badań własnych Autora. Opisano w nim metody syntezy, właściwości chemiczne i reaktywność diketopirolopiroli uwzględniając znaczny postęp, który dokonał się w tej dziedzinie i wskazano zależności pomiędzy strukturą a ich właściwościami, oraz omówiono ich zastosowania jako wskaźników/sensorów fluorescencyjnych i barwników o wysokim przekroju czynnym na absorpcję. Przegląd oparty jest na licznych, starannie dobranych pracach źródłowych i monograficznych, w tym zwłaszcza pracach opublikowanych w ostatnich latach. Ogólna liczba pozycji cytowanych w rozprawie wynosi 134, przy czym niektóre z nich zawierają po kilka odnośników, stąd liczba cytowanych publikacji przekracza 200. Materiał zaprezentowany w tej części pracy, zilustrowany właściwie dobranymi schematami reakcji, został opracowany w sposób kompetentny i przekonujący. Uważam, że opracowanie to dobrze wyraża stosunek własny Autora do aktualnego stanu wiedzy w obszarze, którego dotyczy rozprawa doktorska.

Badania własne Autor rozpoczął od syntezy polarnych pochodnych DPP poprzez wprowadzenie podstawników zarówno niejonowych (np. łańcuchów oligoglikolowych, pierścieni morfoliny, piperazyny, czy reszt benzimidazolu), jak i jonowych (czwartorzędowe sole amoniowe, w tym imidazoliowe i pirydyniowe; chlorowodorki amoniowe). Wprowadzenie podstawników do cząsteczki DPP, aczkolwiek oparte było na znanych jednostkowych reakcjach bądź ich sekwencjach, wymagało jednak ich dostosowania do konkretnych substratów co niosło niekiedy niespodzianki i narzucało konieczność opracowania warunków prowadzenia reakcji. Autor poradził sobie z tym doskonale proponując w tym względzie oryginalne rozwiązania.

Większość otrzymanych polarnych pochodnych DPP, w liczbie dwudziestu pięciu została scharakteryzowana poprzez pomiary ich widm absorpcji i emisji, molowego współczynnika absorpcji oraz wydajności kwantowej fluorescencji. Pozwoliło to na rzetelną dyskusję wpływu elementów struktury na właściwości fotofizyczne badanej grupy związków z uwzględnieniem efektów rozpuszczalnika. Analiza wyników pomiarów absorpcji dwufotonowej polarnych pochodnych DPP pozwoliła stwierdzić, że najbardziej obiecujące z punktu widzenia zastosowań z wykorzystaniem

fluorescencji wzbudzonej dwufotonowo są imidazolowe pochodne DPP (związki **169**, **170** oraz **176-179**). Barwniki te są rozpuszczalne w rozpuszczalnikach polarnych, wykazują przy tym fluorescencję i wysokie wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową. Najwyższe wartości σ_2 zostały osiągnięte przy użyciu DMSO jako rozpuszczalnika dla barwników **178** i **179**, oraz soli otrzymanych z DPP tiofenowego (związek **51**) i furanowego (związek **171**).

Spośród otrzymanych polarnych pochodnych DPP, kilka jest barwnikami bardzo dobrze rozpuszczalnymi w wodzie, ich roztwory wykazują duże wydajności kwantowe fluorescencji. Dwa z nich, kationowe barwniki **170** i **184**, można zastosować w mikroskopii fluorescencyjnej do selektywnego barwienia jąder komórkowych. Poczynione, w wyniku badań obserwacje pozwoliły na dyskusję wpływu struktury chromoforów na obserwowane efekty barwienia komórek.

W dalszej części badań Autor zaprojektował unikalną strukturalnie grupę diketopirolopiroli o rozszerzonym chromoforze (EDPP) posiadających pomiędzy rdzeniem DPP, a podstawnikami aromatycznymi w pozycjach 3 i 6 dwa dodatkowe pierścienie sześciocłonowe i opracował wydajną metodę ich syntezy. Dwuetapowa metoda syntezy tych barwników obejmuje *N*-alkilowanie DPP acetalem bromoacetaldehydu lub α -bromoketonami oraz późniejszą kwasową cyklizację uzyskanych półproduktów. Na szczególne podkreślenie zasługuje dobór środowiska i warunków reakcji co niekiedy dramatycznie wpływało na jej wynik i wydajność produktów, a uzyskane rezultaty pozwoliły na określenie zakresu jej stosowalności i ograniczeń. Trzeba podkreślić, że wszystko to wymagało dużej inwencji i nakładu pracy.

Wyniki badań fotofizycznych dowiodły, że barwniki EDPP charakteryzują się niezwykle silną absorpcją jednofotonową w zakresie 550–650 nm (współczynniki molowe absorpcji do 200 tys. jednostek), wysokimi wydajnościami kwantowymi fluorescencji ($\Phi_{fl} = 70\text{--}99\%$) oraz niskimi przesunięciami Stokesa (do 10 nm).

Dowiedziano również, że wiele spośród otrzymanych pochodnych DPP, zarówno polarnych, jak i niepolarnych (EDPP, diacetale DPP), charakteryzuje się bardzo wysokimi wartościami przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową (~2000–4500 GM). Dzięki wysokim wydajnościom kwantowym fluorescencji, dla niektórych z tych związków osiągnięte zostały bardzo duże wartości tzw. jaskrawości dwufotonowej (>1000 GM), co czyni je bardzo dogodnymi barwnikami do zastosowań w dwufotonowej mikroskopii fluorescencyjnej i stwarza perspektywę ich praktycznego wykorzystania.

Omówione powyżej fragmenty rozprawy zasługują na bardzo wysoką ocenę, a wskazane osiągnięcia dowodzą wiedzy autora, umiejętności projektowania struktury związków docelowych oraz opracowania metody ich syntezy i interpretacji wyników badań strukturalnych i fotofizycznych..

Wspomnianym powyżej sukcesom towarzyszyły niepowodzenia, a do takich zaliczam negatywne wyniki prób oksydacyjnej cyklizacji *N,N*-diarylowego DPP w celu uzyskania barwnika o rozszerzonym chromoforze. Również próby syntezy dipirolonaftyrydynodionu nie przyniosły spodziewanego rezultatu gdyż produkt powstał zaledwie z wydajnością 3.4 %. Nie mniej uważam, że

opis owych, nielicznych zresztą niepowodzeń dowodzi rzetelności Autora i wzbogaca wiedzę o możliwościach i ograniczeniach syntezy badanej grupy związków heterocyklicznych.

Rozprawę doktorską zamyka obszerna część eksperymentalna zawierająca szczegółowy opis wykonanych doświadczeń, prowadzenia syntez, pomiaru widm ^1H i ^{13}C NMR, widm masowych niskiej i wysokiej rozdzielczości, widm UV-Vis, pomiarów wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową i szczegóły pomiaru dyfraktometrycznego związku **260**. Struktura ponad dziewięćdziesięciu nowych, otrzymanych przez Autora związków została potwierdzona na podstawie na analizy widm ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, i analizy elementarnej. Materiał zwarty w części eksperymentalnej jest zaprezentowany w sposób uwierzytelniający wyniki badań, jak również umożliwiającą odtworzenie opisanych procedur. Dowodzi to dużej pracy, jaką Autor włożył w realizację zamierzonych badań i staranności w dokumentacji wyników, a liczba wykonanych eksperymentów i otrzymanych związków jest wręcz imponująca.

W mojej, z natury rzeczy, skrótovej recenzji podkreśliłem tylko te elementy, które zasługują na szczególne wyróżnienie. Należy jednak dodać iż osiągnięcie założonych celów nie byłoby możliwe bez ogromnej pracy eksperymentalnej, którą wykonał Autor poszukując rozwiązań optymalnych. Dotyczy to zwłaszcza modyfikacji syntezy substratów, doboru reagentów i warunków reakcji.

Poważniejszych uwag krytycznych względem rozprawy nie mam. Zarówno opis aktualnego stanu wiedzy jak i badań własnych, dyskusja wyników jak i część eksperymentalna są dobrze zredagowane. Jestem pełen uznania, że dysponując bogatym i złożonym materiałem doświadczalnym, Autor potrafił w sposób logiczny i precyzyjny, przedstawić i udokumentować wyniki własnych badań. Po za drobnymi błędami literowymi, kilkoma niezręcznymi sformułowaniami i pominięciem w części literaturowej wydajności niektórych komentowanych reakcji nie doszukałem się poważniejszych usterek.

Moja pochlebna recenzja znajduje odniesienie w fakcie iż wyniki prac Doktoranta weszły w skład pięciu publikacji, związanych bezpośrednio (3 publikacje) lub pośrednio (2 publikacje) z pracą doktorską, których jest współautorem, ogłoszonych w renomowanych czasopismach *Org. Lett.*, *Chem. Eur. J.*, *J. Phys. Chem.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Chem. Commun.* Ponadto opracowane metody syntezy zawarto w trzech aplikacjach patentowych. Wyniki badań przedstawiono również na jednej krajowej i trzech międzynarodowych konferencjach naukowych w formie posterów (3 prezentacje) i jednego komunikatu. Te fakty dowodzą, że zarówno tematyka rozprawy doktorskiej jak i osiągnięte wyniki zostały uznane jako ważne, wnoszące istotny wkład w nowoczesną chemię również przez innych opiniodawców.

Reasumując, uważam że recenzowana praca doktorska zasługuje na bardzo wysoką ocenę i spełnia wszystkie wymagania zarówno zwyczajowe jak i ustawowe stawiane rozprawom doktorskim w dyscyplinie chemia. Upoważnia mnie to do zgłoszenia wniosku o dopuszczenie mgr inż. Marka Grzybowskiemu do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, biorąc pod uwagę takie elementy recenzowanej rozprawy jak:

- ambitny projekt badawczy i pełna realizacja celów w nim postawionych,
- istotne osiągnięcia w syntezie nowoczesnej grupy chromoforów jakimi są diketopirolopirole zwłaszcza opracowanie oryginalnej metody otrzymywania diketopirolopiroli o sprzężonym chromoforze,
- zgromadzenie obszernego materiału do badań fotofizycznych, ich przeprowadzenie i wnikliwa interpretacja uzyskanych wyników,
- odkrycie nowych barwników DPP zwłaszcza barwników o rozszerzonym chromoforze możliwych do zastosowania w dwufotonowej mikroskopii fluorescencyjnej oraz w elektronice organicznej,
- szeroka prezentacja wyników uzyskanych w wyniku realizacji pracy doktorskiej w formie publikacji, patentów i doniesień konferencyjnych,

zgłaszam do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Marka Grzybowskiiego.

