

Załącznik nr 3a

Autoreferat

w języku polskim

Synteza i właściwości fotofizyczne nowych fluoroforów pirenowych

Dr Anna Wrona-Piotrowicz

Wydział Chemii

Uniwersytet Łódzki

Łódź, 2023

1. Imię i nazwisko:

Anna Wrona-Piotrowicz

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom doktora nauk chemicznych w zakresie chemii nadany uchwałą Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z dnia 17 grudnia 2008 roku.
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ferrocenylowe tioamidy i tiazole: synteza i reaktywność”;
Promotor: prof. dr hab. Janusz Zakrzewski
- Dyplom magistra nauk chemicznych Wydziału Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego uzyskany 8 czerwca 2004 roku.
Tytuł pracy magisterskiej: „Synteza nowych 5,15-dipodstawionych porfiryn”;
Promotor: prof. dr hab. Janusz Zakrzewski

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- 1.01.2009 - obecnie: adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego
- 25.01.2009 - 30.01.2010: assistant profesor (staż podoktorski), McMaster University, Hamilton ON, Canada;
- 01.05.2008 – 31.12.2008: asystent w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Synteza i właściwości fotofizyczne nowych fluoroforów pirenowych

Opisane osiągnięcie naukowe stanowi cykl 12 publikacji naukowych dotyczących nowych metod modyfikacji układu pirenowego oraz obszernych badań fotofizycznych

otrzymanych pochodnych, celem określenia ich potencjału aplikacyjnego. W 9-ciu z nich jestem pierwszym autorem a w czterech autorem korespondencyjnym.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

IF - podano na podstawie bazy Journal Citation Reports (JCR) firmy Clarivate Analytics, zgodnie z rokiem wydania publikacji;

MEiN₂₀₂₁ - Punktacja MEiN została podana zgodnie z wykazem z dnia 17 lipca 2023 roku, zamieszczonym na stronie Ministerstwa Edukacji i Nauki;

[H1] A. Wrona-Piotrowicz, D. Plażuk, S. Domagała, J. Zakrzewski, Synthesis of ferrocenyl- and pyrenyl-thioimidates of terminal acetylenes. “Click” reaction with 3'-azido-3'-deoxythymidine affording redox-active and fluorescent thymidine conjugates, *Arkivoc*, 6 (2012), 412–420. IF₂₀₁₂ 1,015, MEiN₂₀₂₃ 40.

[H2] A. Wrona-Piotrowicz, D. Plażuk, J. Zakrzewski, R. Métivier, K. Nakatani, A. Makal, Solution- and solid-state emitters with large Stokes shifts combining pyrene and 4-hydroxythiazole fluorophores, *Dyes and Pigments*, 121 (2015), 290–298. IF₂₀₁₅ 4,277, MEiN₂₀₂₃ 100.

[H3] M. Witalewska, A. Wrona-Piotrowicz, J. Zakrzewski, N-ethoxycarbonylpyrene- and perylene thioamides as building blocks in the synthesis of efficient color-tunable 4-hydroxythiazole-based fluorophores, *Dyes and Pigments*, 160 (2019), 923–929. IF₂₀₁₉ 4,673, MEiN₂₀₂₃ 100.

[H4] A. Wrona-Piotrowicz, J. Zakrzewski, R. Métivier, A. Brosseau, A. Makal, K. Woźniak, Efficient synthesis of pyrene-1-carbothioamides and carboxamides. Tunable solid-state fluorescence of pyrene-1-carboxamides, *RSC Advances*, 4 (2014), 56003–56012. IF₂₀₁₄ 4,063, MEiN₂₀₂₃ 100.

[H5] A. Wrona-Piotrowicz, J. Zakrzewski, A. Gajda, T. Gajda, A. Makal, A. Brosseau, R. Métivier Friedel–Crafts-type reaction of pyrene with diethyl 1-(isothiocyanato)alkylphosphonates. Efficient synthesis of highly fluorescent diethyl 1-(pyrene-1-carboxamido)alkylphosphonates and 1-(pyrene-1-carboxamido)methylphosphonic acid, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11 (2015), 2451–2458. IF₂₀₁₅ 2,792, MEiN₂₀₂₃ 70.

[H6] A. Wrona-Piotrowicz, M. Ciechańska, J. Zakrzewski, R. Métivier, A. Brosseau, A. Makal, Directed lithiation of a pyrene-1-carboxamide as a route to new pyrenyl fluorophores, *Dyes and Pigments*, 125 (2016), 331–338. IF₂₀₁₆ **3,620**, MEiN₂₀₂₃ **100**.

[H7] A. Wrona-Piotrowicz, M. Ciechańska, J. Zakrzewski, A. Makal, Pyrene fluorophores bearing two carbonyl groups in 1,2-positions: Synthesis and photophysical properties of pyrene-1,2-dicarboximides and a pyrene-1,2-dicarboxamide, *Journal of Photochemistry and Photobiology A*, 330 (2016), 15–21. IF₂₀₁₆ **2,788**, MEiN₂₀₂₃ **70**.

[H8] M. Ciechańska, A. Wrona-Piotrowicz[✉], K. Koprowska, A. Makal, J. Zakrzewski, Electrophile-Dependent Reactivity of Lithiated *N*-Benzylpyrene-1-Carboxamide, *Molecules*, 27 (2022), 3930. IF₂₀₂₂ **4,927**, MEiN₂₀₂₃ **140**.

[H9] A. Wrona-Piotrowicz[✉], A. Makal, J. Zakrzewski, Highly Fluorescent Dyes Containing Conformationally Restrained Pyrazolylpyrene (Pyrazoolympicene) Chromophore, *Molecules*, 27 (2022), 1272. IF₂₀₂₂ **4,927**, MEiN₂₀₂₃ **140**.

[H10] A. Wrona-Piotrowicz[✉], A. Makal, J. Zakrzewski, Triflic Acid-Promoted Adamantylation and *tert*-Butylation of Pyrene: Fluorescent Properties of Pyrene-Decorated Adamantanes and a Channeled Crystal Structure of 1,3,5-Tris(pyren-2-yl)adamantane, *Journal of Organic Chemistry*, 85 (2020), 11134–11139. IF₂₀₂₀ **4,038**, MEiN₂₀₂₃ **140**.

[H11] A. Wrona-Piotrowicz[✉], M. Witalewska, J. Zakrzewski, A. Makal, Regioselective (thio)carbamoylation of 2,7-di-*tert*-butylpyrene at the 1-position with iso(thio)cyanates, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13 (2017), 1032–1038. IF₂₀₁₇ **2,271**, MEiN₂₀₂₃ **70**.

[H12] M. Ciechańska, A. Wrona-Piotrowicz, A. Makal, J. Zakrzewski, Alkylation of the K-Region in a Sterically Hindered Pyrene Carboxamide via Directed Reaction with Alkylolithiums under Air, *Journal of Organic Chemistry*, 83 (2018), 12793–12797. IF₂₀₁₈ **4,824**, MEiN₂₀₂₃ **140**.

✉ - autor korespondencyjny

Opis osiągnięcia naukowego:

4.1. Wprowadzenie

Jedną z szybciej rozwijających się dziedzin nauki i techniki jest optoelektronika. Istnieje wiele doniesień literaturowych dotyczących zastosowania pochodnych wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA) do produkcji zaawansowanych materiałów optoelektronicznych takich jak: energooszczędne organiczne diody emitujące światło (OLEDs) i organiczne tranzystory polowe (OFETs) czy też stanowiące odnawialne źródła energii organiczne ogniwa fotowoltaiczne (OPVs). Wynika to z właściwości posiadanych przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, a w szczególności przez piren i jego pochodne. Pochodne pirenu wykazują silną fluorescencję zależną od środowiska otaczającego fluorofor, długie czasy życia fluorescencji oraz wysoką wydajność kwantową fluorescencji. Ponadto, dają możliwość łatwego sterowania kolorem materiału poprzez modyfikacje podstawników. [1] Należy jednak pamiętać, że luminofory używane w optoelektronice stosowane są w postaci ciała stałego lub nanoszone w formie cienkiego filmu. Może to powodować tworzenie się agregatów a w konsekwencji prowadzić do wygaszania fluorescencji (ang. *Aggregation Caused Quenching*, ACQ). W 2002 roku opisane zostało zjawisko odwrotne, gdzie obserwuje się wzmocnienie emisji w wyniku agregacji (ang. *Aggregation Induced Emission Enhancement*, AIEE). [2] Związki wykazujące AIEE również znalazły wiele zastosowań technologicznych m.in.: w testach biologicznych, do detekcji jonów, detekcji materiałów wybuchowych, w terapii fotodynamicznej, itp. [3-5] Ponadto, ich emisja jest często wrażliwa na czynniki mechaniczne np. ucieranie (ang. *Mechanofluorochromizm*, MFC), co również daje duże możliwości aplikacyjne. [6]

Pokazuje to, jak istotnym jest poszukiwanie nowych, prostych i efektywnych dróg modyfikacji układu pirenowego prowadzących do związków o pożądanym właściwościach fotofizycznych, które mogłyby być wykorzystane np.: w optoelektronice, jako molekularne sondy środowiska, czujniki pH, znaczniki luminescencyjne biocząsteczek itp.

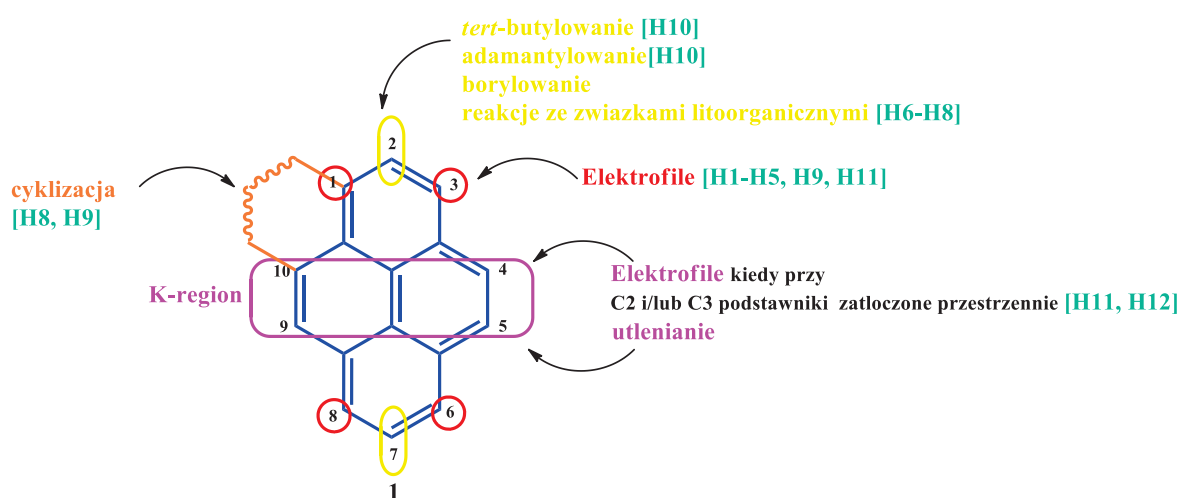
Rozpoczęte przeze mnie w 2012 roku badania dotyczące modyfikacji układu pirenowego oraz właściwości fizykochemicznych otrzymanych fluoroforów przyczyniły się do powstania 20 publikacji, których jestem współautorem. Dwanaście z nich stanowi cykl niniejszego osiągnięcia naukowego.

W literaturze opisanych zostało wiele metod modyfikacji układu pirenowego. [7] Pozycje 1, 3, 6, 8 układu pirenowego, ze względu na zwiększoną gęstość elektronową, są znacznie bardziej podatne na atak elektrofilowy niż pozycje 2, 7, czy region K. Opisane w literaturze metody pozwalają na bezpośrednie bromowanie, nitrowanie czy formylowanie pirenu w pozycji 1, 3, 6, 8. Reakcja pirenu z halogenkami *tert*-butylu w obecności AlCl₃ wprowadza natomiast objętościowe grupy *tert*-butylowe w położenie 2 i 7. Podobny przebieg ma reakcja borylowania.

Natomiast region K można modyfikować na drodze reakcji utleniania, czy też substytucji elektrofilowej - jeśli w pozycji 2 i 3 znajdują się objętościowe podstawniki. [8]

Zarówno miejsce podstawienia układu pirenowego, jak i typ wprowadzonego podstawnika, mają znaczący wpływ na właściwości fotofizyczne otrzymanych fluoroforów, w tym na barwę emitowanego światła, i jego intensywność, a co za tym idzie na możliwość ich praktycznego zastosowania w różnych gałęziach przemysłu i nauki.

Skloniło mnie to do podjęcia badań mających na celu opracowanie nowych, prostych i wydajnych metod modyfikacji układu pirenowego oraz poznanie właściwości luminescencyjnych otrzymanych fluoroforów.



Rys. 1. Modyfikacje układu pirenowego z odniesieniem do omawianego cyklu publikacji [H1-H12]

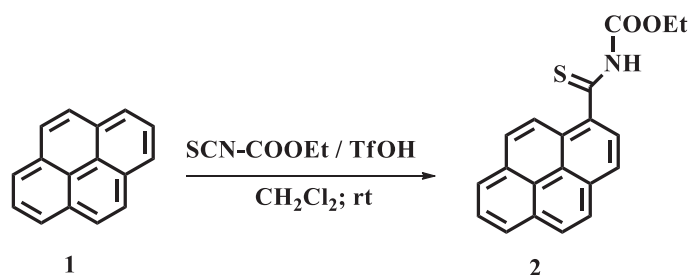
Opracowane metody pozwalają na modyfikację układu pirenowego w pozycjach: C1 [H1-H5, H9, H11], C2 [H6-H8, H10], C7 [H10], jak i w regionie K [H8, H9, H11-H12] (Rys. 1), a otrzymane nowe fluorofory zostały poddane badaniom fotofizycznym i strukturalnym. Uzyskane wyniki zostaną szczegółowo omówione w dalszej części autoreferatu.

4.2. Omówienie wyników badań

Aktywność biologiczna amidów i tioamidów oraz ich użyteczność w syntezie organicznej mają wpływ na duże zainteresowanie tą grupą związków. Ponadto, grupa amidowa jest jedną z bardziej interesujących grup funkcyjnych wpływających na właściwości luminescencyjne wielopierścieniowych węglodorów aromatycznych. Istnieje wiele metod otrzymywania amidów. Większość z nich wymaga przeprowadzenia syntezy wieloetapowej. Użytecznym materiałem wyjściowym do syntezy amidów są m.in. tioamidy. Tioamidy stanowią także blok budulcowy wykorzystywany w syntezie heterocykli siarkowych i azotowych. [9] Szczególnie interesującym pod względem budowy i właściwości wydał mi się tioamid pirenowy zawierający podstawnik *N*-etoksykarbonylowy **2**, który został przeze mnie użyty do syntezy nowych fluoroforów pirenowych. [H1, H2, H3]

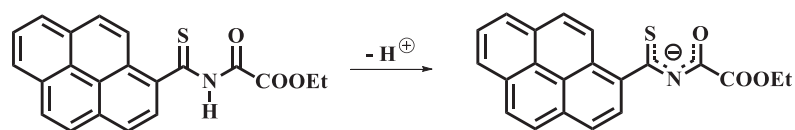
Do syntezy *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamidu (**2**) postanowiłam zastosować metodę opisaną w 1976 roku przez Papadopouloso [10], opartą na reakcji Friedela-Craftsa związku aromatycznego z izocyjanianem etoksykarbonylowym, prowadzoną w obecności kwasu Lewisa (AlCl_3). Metoda ta, skuteczna dla benzenu i jego pochodnych, nie dała jednak oczekiwanego produktu. Następnie sprawdziłam reaktywność pirenu w reakcji z izotioocyjanianem etoksykarbonylowym, w warunkach opisanych dla ferrocenu [11] (reakcja prowadzona 2h w środowisku kwasu metanosulfonowego). Niestety, w reakcji tej również nie otrzymałam tioamidu **2**. W kolejnym etapie postanowiłam zmodyfikować w/w warunki reakcji.

Wykazałam, że zastosowanie chlorku metylenu jako rozpuszczalnika oraz zmiana kwasu metanosulfonowego (rozpuszczalnik i katalizator) na kwas trifluorometanosulfonowy (TfOH), w ilości 4 równoważników, pozwala uzyskać *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamid (**2**) z 95% wydajnością (Schemat 1) [H1]. Reakcja ta, opisana w 2012 roku, dała początek nowej tematyce badawczej, dotyczącej chemii pirenu, rozwijanej przeze mnie po uzyskaniu stopnia doktora.



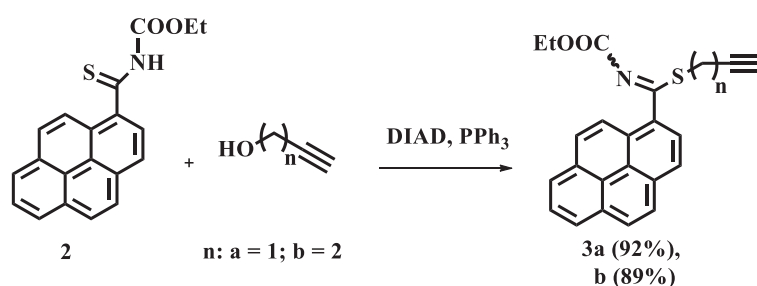
Schemat 1. Synteza *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamidu (**2**).

Struktura związku **2** sugeruje zwiększoną kwasowość protonu wiązania N-H przy atomie azotu połączonym z grupą karbonylową i tiokarbonylową (Schemat 2). Związek ten mógłby pełnić rolę pronukleofila w reakcji Mitsunobu.



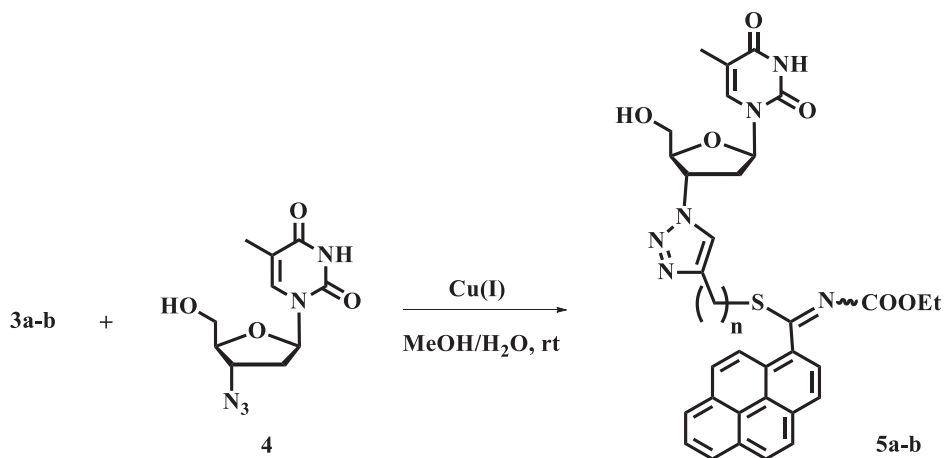
Schemat 2. Deprotonowanie tioamidu **2**.

W przeprowadzonych badaniach [H1] wykazałam, że tioamid **2** w reakcji z alkoholem propargilowym i homopropargilowym, prowadzonej w warunkach reakcji Mitsunobu (DIAD, PPh₃), daje tioimidany **3** z wydajnością odpowiednio 92% i 89% (Schemat 3).



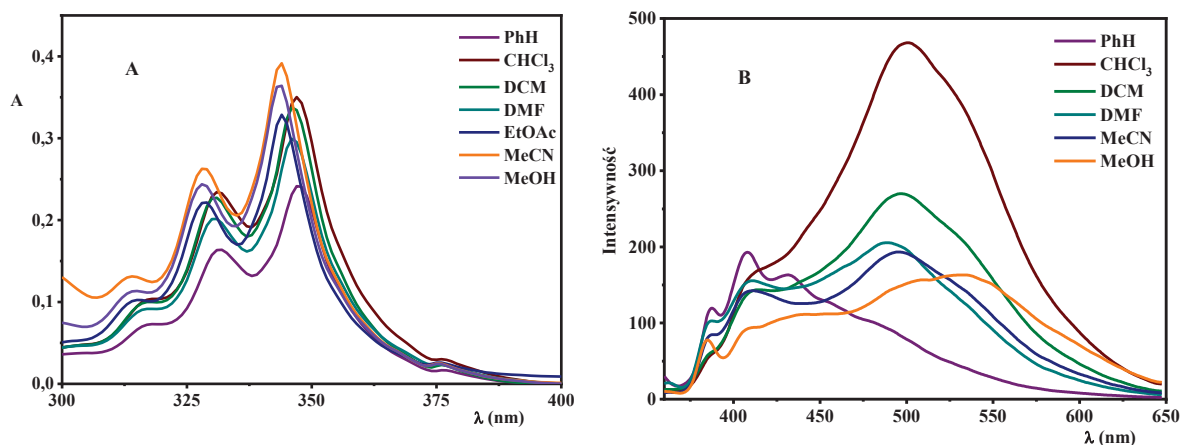
Schemat 3. Synteza tioimidanów **3a, b**.

Alkohole użyte do syntezy zostały dobrane tak, aby otrzymane tioimidany **3a** i **3b** posiadały terminalne wiązanie potrójne, dzięki któremu mogły być aktywne w reakcji „klik” z biocząsteczkami zawierającymi grupę azydkową. Stosując katalizowaną Cu(I) cykloaddycję azydkowo-alkinową Huisgena-Meldala (CuAAC) związków **3a** i **3b** z 3'-azydo-3'-deoksytymidyną (AZT) otrzymaliśmy koniugaty **5a, b** zawierające znacznik luminescencyjny (Schemat 4).



Schemat 4. Zastosowanie tioimidanów **3a** i **3b** do znakowania AZT.

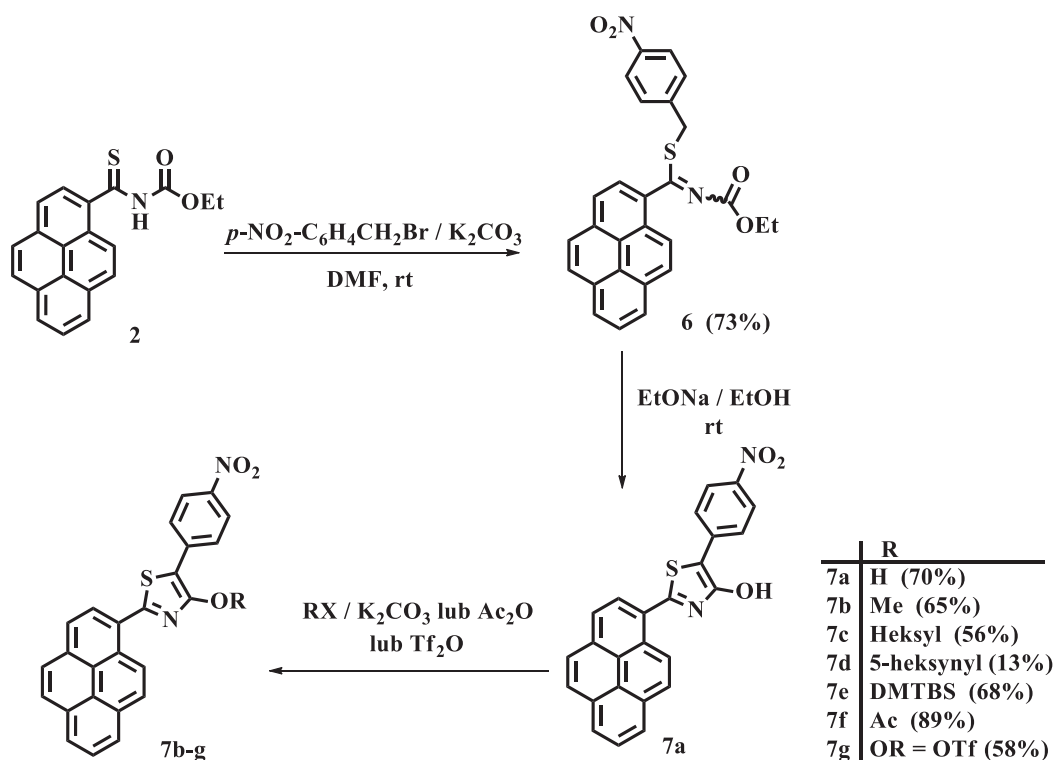
Pirenowe pochodne AZT **5a** i **5b** poddałam następnie badaniom fotofizycznym. Dla związków tych zarejestrowałam elektronowe widma absorpcji i emisji w różnych rozpuszczalnikach. Rysunek 2 przedstawia widma absorpcji i emisji związku **5a** (widma związku **5b** wykazują te same zależności).



Rys. 2. Elektronowe widma absorpcji (A) i emisji (B) związku **5a** w różnych rozpuszczalnikach ($\lambda_{\text{excit}} = 345 \text{ nm}$).

Elektronowe widma absorpcji związków **5a** i **5b** pokazują strukturę wibracyjną, charakterystyczną dla chromoforów pirenowych, którą można przypisać przejściom S_0-S_1 . Fluorescencja wykazywana przez te związki jest silnie zależna od rozpuszczalnika. Najsilniejszą fluorescencję obserwowałam w chloroformie i dichlorometanie. W rozpuszczalniku niepolarnym, jakim jest benzen, obserwowałam słabą fluorescencję przy niższych wartościach λ , podczas gdy w innych rozpuszczalnikach obecne są również nieustrukturyzowane pasma emisji przesunięte w kierunku czerwieni. Struktura widm została zachowana nawet przy stężeniach rzędu 10^{-7} M , co sugeruje, że odpowiada ona przejściom elektronowym w monomerach **5a** – **b**. Zależność właściwości fluorescencyjnych związków **5a** – **b** od rozpuszczalnika sugeruje, że związki te mogą być stosowane, podobnie jak związki karbonylowe [12], jako sondy wrażliwe na środowisko w układach biologicznych lub w chemii materiałowej. [H1]

Tioimidany można także uzyskać na drodze reakcji tioamidów z halogenkami benzyłowymi [H2, H3]. W reakcji *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamidu (**2**) z chlorkiem *p*-nitrobenzylowym, prowadzonej w DMF, w obecności bezwodnego K_2CO_3 , otrzymałam z 89% wydajnością związek **6** (Schemat 5) [H2].

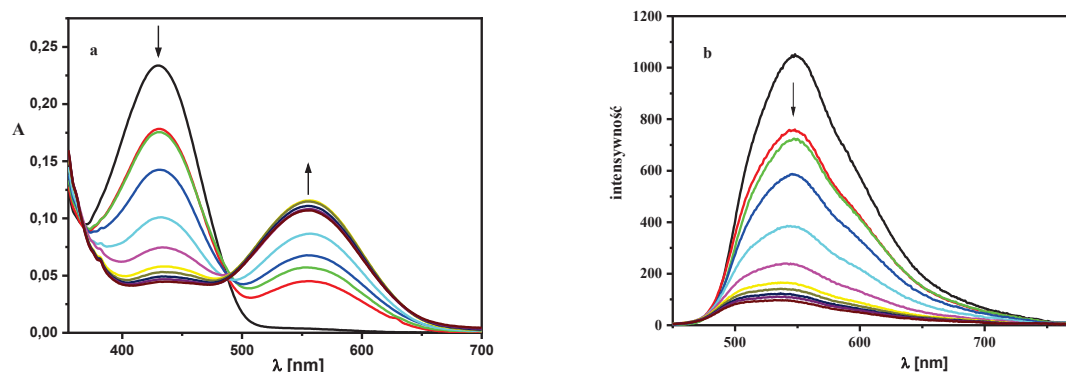


Schemat 5. Synteza związków **7a-g**

Tioimidan **6** posiada grupę metylenową związaną z atomem siarki. Grupa ta powinna stosunkowo łatwo ulegać deprotonowaniu, szczególnie gdy drugim podstawnikiem jest grupa stabilizująca karboanion. Daje to możliwość cyklizacji prowadzącej do 4-hydroksytiazoli.

W tym celu związek **6** poddałam działaniu etanolanu sodu. W wyniku cyklizacji otrzymałam 4-hydroksytiazol **7a** z 70% wydajnością (Schemat 5). W literaturze istnieje wiele metod syntezy tiazoli. Opracowana przeze mnie metoda to jedyny przykład syntezy pierścienia tiazolowego poprzez cyklizację w wyniku utworzenia wiązania C4-C5. Zsyntezowany przeze mnie 4-hydroksy-5-(4-nitrofenylo-2-(piren-1-yl)otiazol (**7a**) ma postać ciemnoczerwonego ciała stałego słabo rozpuszczalnego w większości rozpuszczalników. W celu zwiększenia jego rozpuszczalności przeprowadziłam go w pochodne **7b-7g**.

Beckert i współpracownicy wykazali, że 4-hydroksytiazole zawierające heterocykliczne podstawniki oraz ich *O*-alkilowe i *O*-silylowe pochodne wykazują silne właściwości fluorescencyjne [13-14]. Istotnym zatem wydało się sprawdzenie jak na właściwości luminescencyjne tiazoli **7a-g** wpłynie wprowadzony w pozycji 2 podstawnik piren-1-ylowy. Przeprowadziłam badania fotofizyczne otrzymanych związków zarówno w roztworze jak i w ciele stałym. Obecność fenolowej grupy OH w 4-hydroksytiazolu **7a** sprawia, że jest on wrażliwy na pH środowiska, co potwierdzają zarejestrowane przeze mnie elektronowe widma absorpcji (Rys. 3).

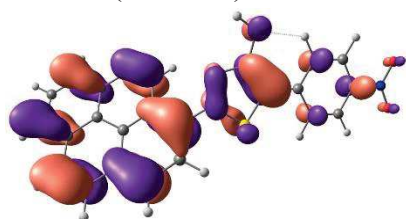


Rys. 3. Zmiany w elektronowym widmie absorpcji (a) i emisji (b) związku **7a** (10^{-5} M w THF) przy dodawaniu wodnego roztworu NaOH.

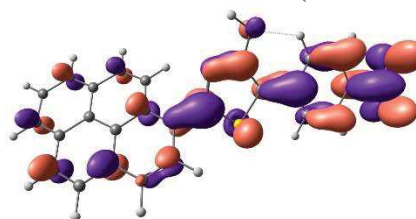
Dodatek wodnego roztworu NaOH, do roztworu związku **7a** w tetrahydrofuranie, powoduje tworzenie się niefluoryzującego niebieskiego fenolanu i wygaszanie fluorescencji (Rys 3b). Widoczne na Rysunku 3a dwa punkty izozbestyczne pokazują równowagę pomiędzy dwoma formami absorbującymi światło.

Dla otrzymanych tiazoli **7a-g** zarejestrowałam także elektronowe widma absorpcji (Rys. 4a) i emisji (Rys. 4b) w chloroformie. Maksimum emisji w/w związków, w roztworze chloroformu, mieści się w zakresie 608-622 nm. Ponadto, związki te wykazują bardzo duże przesunięcie Stokesa $\sim 180 - 210$ nm ($6800 - 8500$ cm^{-1}) (Tabela 1). Podobne duże przesunięcia Stokesa zaobserwowano wcześniej dla pirydylotiazoli [15] i przypisano je znaczącym zmianom geometrii we wzbudzonego stanu S_1 . W przypadku **7a-g** zmiana geometrii w stanie S_1 może być związana z wewnątrzcząsteczkowym przeniesieniem ładunku towarzyszącym wzbudzeniu wzbudzeniu S_0-S_1 .

HOMO (-5.86 eV)



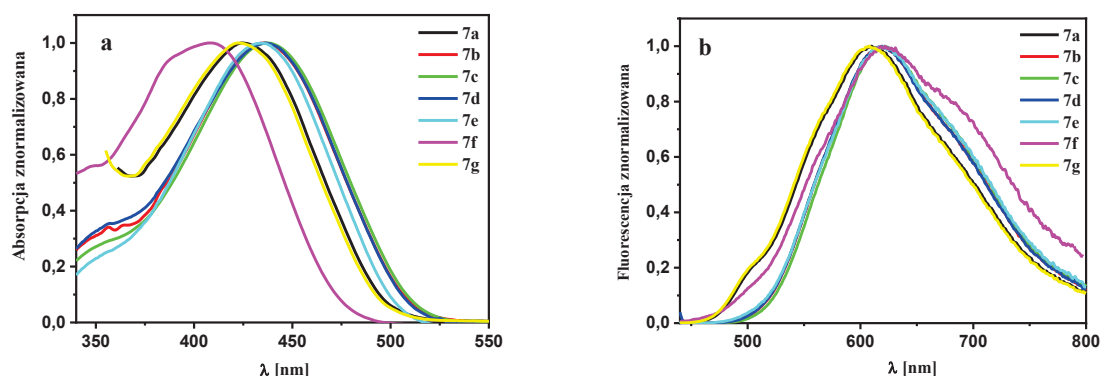
LUMO (-2.85 eV)



Rys. 4. Wyznaczone metodą DFT kształty orbitali HOMO i LUMO związku **7a**.

Orbital HOMO **7a** jest zlokalizowane głównie na ugrupowaniu pirenowym i pierścieniu tiazolowym, podczas gdy LUMO jest rozproszone na grupach *p*-nitrofenylowych i tiazolowych (Rys. 4). Obliczenia TD DFT wykazały, że najbardziej długofalowe pasmo absorpcji elektronowej tego związku odpowiada praktycznie czystemu (99%) przejściu z HOMO do LUMO. Przejście S_0-S_1 ma zatem charakter ICT (*Intermolecular Charge Transfer*), co może wyjaśniać emisję wrażliwą na rozpuszczalnik i duże przesunięcie Stokesa.

Obliczona energia tego przejścia (484 nm, 2,56 eV) jest nieco niższa od wartości eksperymentalnej (424 nm, 2,92 eV). Warto zauważyć, że związki wykazujące duże przesunięcia Stokesa mają istotne znaczenie z aplikacyjnego punktu widzenia. Znajdują one zastosowanie m.in.: jako znaczniki do obrazowania czy biosensory, ponieważ eliminują samowygaszenie i umożliwiają stosowanie fluoroforów w wyższych stężeniach. [16]



Rys. 5. Elektronowe widma absorpcji (a) i emisji (b) związków **7a-g** w CHCl_3 ; $C = 10^{-5}$ M (absorpcja), $C = 10^{-6}$ M (emisja);

Wyzaczyłam także wydajność kwantową fluorescencji otrzymanych związków w roztworach chloroformowych wykorzystując metodę pośrednią (odnośnik: siarczan chininy). Ponadto, podczas wyjazdu naukowo-badawczego do Francji (PPSM, ENS-Paris-Saclay) wykonałam pomiary zaników fluorescencji metodą skorelowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów. Uzyskane wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań fotofizycznych zamieszczone zostały w Tabeli 1.

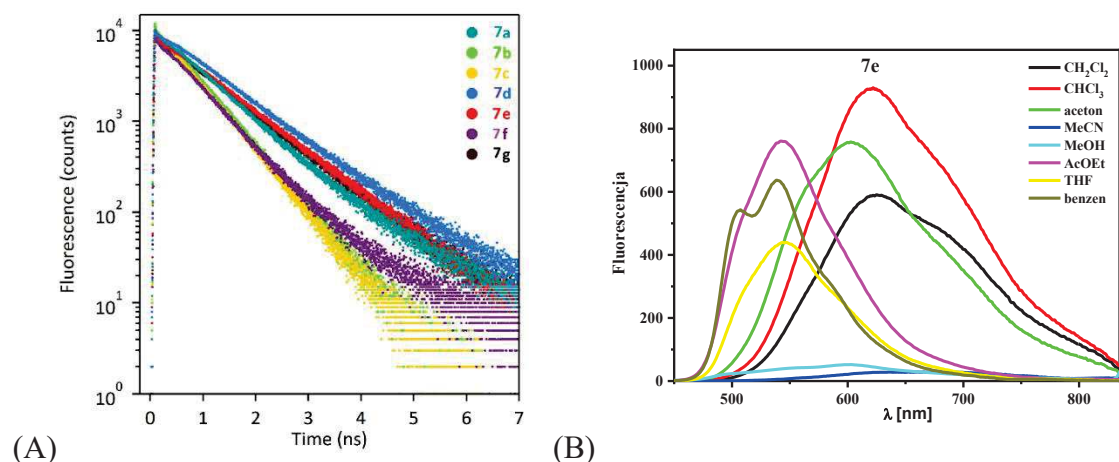
Tabela 1. Właściwości fotofizyczne roztworów związków **7a-g** w chloroformie.

Związek	$\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}}$ nm	Przesunięcie Stokesa $\text{nm} / \text{cm}^{-1}$	Φ_F	τ/ns (udział)	$k_r \times 10^{-8}$ $/\text{s}^{-1}$	$k_{nr} \times 10^{-8}$ $/\text{s}^{-1}$
7a	424/608	186/7191	0,19	0,782 (0,96); 1,764 (0,04)	2,17	9,97
7b	436/621	185/6833	0,23	0,615 (1,00)	3,74	12,52
7c	437/626	182/6728	0,29	0,603 (1,00)	4,81	11,77
7d	436/612	182/6755	0,28	0,899 (0,84); 1,399 (0,16)	2,76	7,11
7e	433/624	189/7018	0,25	0,793 (1,00)	3,15	9,46
7f	407/624	215/8493	ND	0,624 (0,98); 1,725 (0,02)	-	-
7g	423/598	185/7194	0,22	0,957 (0,91); 0,105 (0,09)	2,32	8,23

$k_r = \Phi / \langle \tau \rangle$; $k_{nr} = (1 - \Phi) / \langle \tau \rangle$, gdzie $\langle \tau \rangle = (a_1 \tau_1^2 + \alpha_2 \tau_2^2) / (\alpha_1 \tau_1 + \alpha_2 \tau_2)$; τ_i : czas zaniku; a_i : czynnik przedwykładniczy.

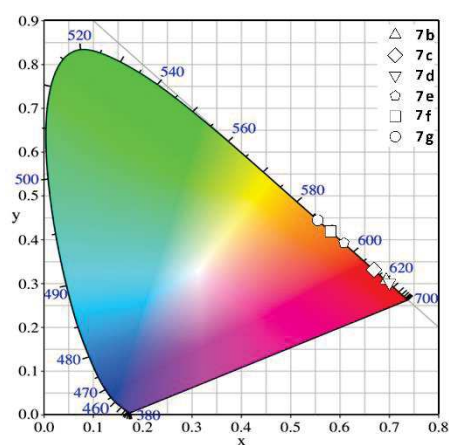
Monowykładnicze zaniki fluorescencji obserwowałam dla tazoni **7b, c, e** a małe (<4%) drugie składniki dla **7a, f**. Większy udział drugiego składnika obserwowałam w przypadku

związków **7d**, **g** (9-16%). We wszystkich przypadkach czas życia jedyne lub głównego składnika był stosunkowo krótki (~0,6 - 1ns). Krzywe zaniku fluorescencji tiazoli **7a-g** przedstawia Rysunek 6 A.



Rys. 6. (A) Krzywe zaniku fluorescencji związków **7a-g** w chloroformie; $\lambda_{\text{ekscyt.}} = 390 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 600 \text{ nm}$ (**7b**, **7g**), 610 nm (**7a**, **7d**), 620 nm (**7e**, **7f**), 625 nm (**7c**). (B) Solwatochromizm związku **7e**: widma emisyjne zarejestrowane w różnych rozpuszczalnikach przy $C = 10^{-6} \text{ M}$.

Interesującym wydało mi się także sprawdzenie wpływu polarności rozpuszczalnika na właściwości emisyjne zsyntezowanych związków. Okazało się, że związki te wykazują solwatochromizm. Przykładowo, *O*-silylowa pochodna **7e** w acetonitrylu wykazuje bardzo słabą fluorescencję – szerokie pasmo emisji z maksimum przy 602 nm , natomiast w dichlorometanie czy chloroformie wykazuje silną fluorescencję z maksimum emisji przesuniętym batochromowo do 624 nm (Rys. 6B). W przypadku benzenu, octanu etylu czy tetrahydrofuranu obserwowałam silną fluorescencję z maksimum emisji przy $\lambda \sim 550 \text{ nm}$.



Rys. 7. Kolory emisji związków **7b-g** w ciele stałym na CIE wykresie chromatyczności.

Tabela 2. Właściwości fotofizyczne związków **7b-g** w ciele stałym

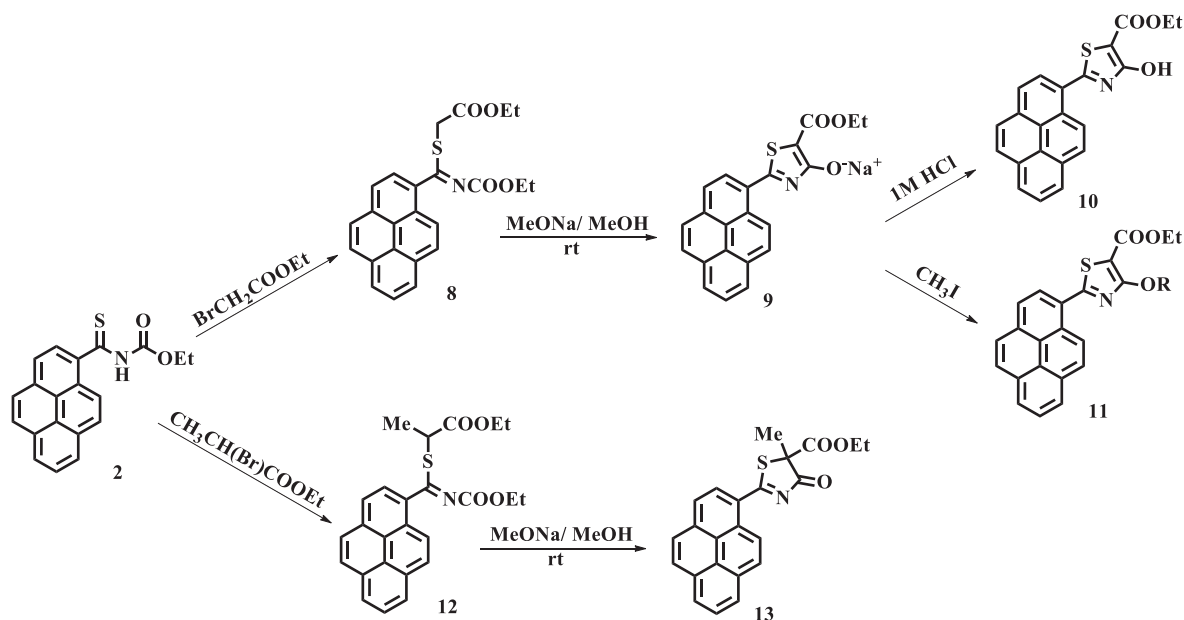
Związek	absorbpcja/ emisja λ_{max} [nm]	Φ_F	CIE x/y
7b	577/635	0,13	0,69/0,31
7c	569/630	0,16	0,67/0,33
7d	588/637	0,04	0,70/0,30
7e	530/603	0,15	0,61/0,39
7f	531/590	0,11	0,58/0,42
7g	517/589	0,13	0,55/0,44

Otrzymane przez mnie tiazole **7b-g**, z wyjątkiem 4-hydroksytiazolu **7a**, wykazują fluorescencję także w ciele stałym. Związki te emitują w pomarańczowo-czerwonym obszarze widma światła widzialnego (Rys. 8).

Maksymalne długości fali emisji tylko nieznacznie różnią się od obserwowanych w roztworze, co wskazuje na stosunkowo słabe interakcje pomiędzy cząsteczkami w ciele stałym. Wydajność kwantowa fluorescencji jest umiarkowana (11-16%) dla wszystkich związków z wyjątkiem **7d** (4%) (Tabela 2). Wartości te są nieco niższe niż te zmierzone w roztworze (~20%), co wskazuje na brak efektu wzmocnienia emisji spowodowanego agregacją (AIEE). [17, 18]

W kontynuacji powyższych badań interesującym wydało się, czy opracowana przez mnie metoda syntezy 4-hydroksytiazolu i jego pochodnych [H2] sprawdzi się dla halogenków innych niż benzylowe i czy otrzymane związki będą wykazywać fluorescencję. Badania te zostały przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej (dr Marzeny Witalewskiej), której byłam promotorem pomocniczym. [H3]

Wykazaliśmy, że *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamid (**2**) reaguje zarówno z bromooctanem etylu, jak i z α -bromopropionianem etylu, dając *S*-alkilowe pochodne z wydajnością 67% (**8**) i 74% (**12**) (Schemat 6).

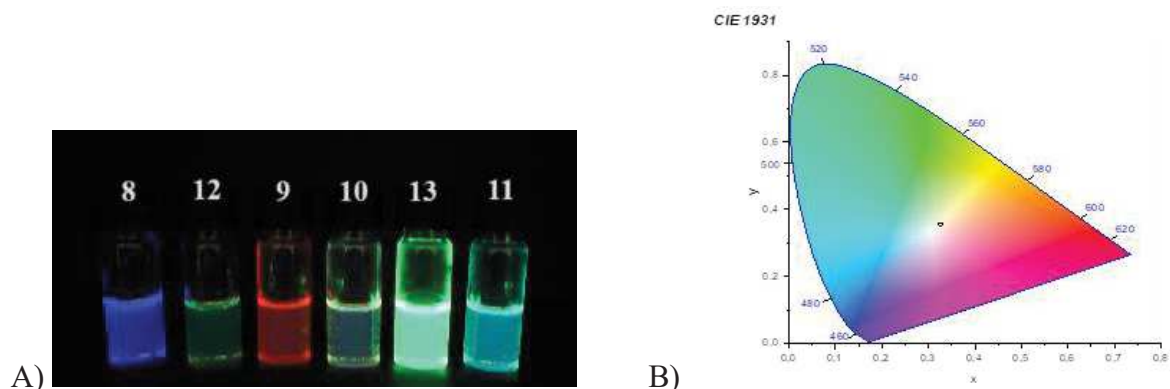


Schemat 6. Synteza pirenylotiazoli **10**, **11** i tiazolonu **13**.

Tioimidan **8** poddany działaniu metanolanu sodu cyklizuje do związku **9**, który w postaci czystej wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej. Sól sodową **9** można przekształcić,

w zależności od użytego odczynnika, w 4-hydroksytiazol **10** (pod wpływem 1 M HCl) lub 4-*O*-metoksytiazol (w reakcji z MeI).

W przypadku 4-hydroksytiazoli możliwa jest równowaga keto-enolowa [19]. W przypadku reakcji z bromooctanem etylu obserwowaliśmy tworzenie wyłącznie produktu w formie enolowej (badania NMR). Z drugiej strony reakcja tioamidu **2** z α -bromopropionianem etylu daje tioimidan **12**, zawierający grupę metylową przy atomie węgla α , co wyklucza tworzenie się, pod wpływem metanolanu sodu, aromatycznego układu 4-hydroksytiazolowego. W trakcie cyklizacji otrzymaliśmy tiazolon **13** (Schemat 6). Dla otrzymanych związków **8-13**, podobnie jak poprzednio, przeprowadzone zostały badania fotofizyczne. Ze względu na ich słabą rozpuszczalność w większości rozpuszczalników badania spektroskopowe prowadzone były w DMSO.



Rys. 8. A) Zdjęcie roztworów związków **8-13** w DMSO naświetlanych lampą UV przy $\lambda = 365$ nm; B) Diagram chromatyczności CIE 1931 dla związku **10** ($x = 0,33$; $y = 0,36$);

Związki te (z wyjątkiem **12**) wykazują umiarkowaną lub silną fluorescencję w DMSO i emitują w obszarze od niebieskiego do czerwieni (Rys. 8a). Wyznaczona dla tych związków wydajność kwantowa fluorescencji w DMSO mieści się w przedziale od 10% dla związku **10** do 87% dla ketonu **13**. Ponadto, w przypadku 4-hydroksytiazolu **10** zaobserwowaliśmy podwójną emisję zlokalizowaną w obszarze zielonym (490 nm) i czerwonym (672 nm). Zjawiska tego nie zaobserwowano w mniej polarnych rozpuszczalnikach (tylko w MeOH można wyróżnić słabe drugie pasmo emisji). Występowanie dwóch stanów emisyjnych można wyjaśnić zakładając transfer protonów w stanie wzbudzonym (ESPT) [20] do DMSO, co prowadzi do: równowagi między wzbudzonym 4-hydroksytiazolem **10** i odpowiednim enolanem typu **9** (z DMSO-H^+ zamiast Na^+). Zaobserwowany ESPT może być ułatwiony przez wysoką polarność DMSO i jego silną zdolność do tworzenia wiązań wodorowych z grupami hydroksylowymi. W wyniku w/w podwójnej emisji obserwowaliśmy białą fluorescencję

(współrzędne CIE: $x=0,33$, $y=0,36$; Rys. 8b). Należy podkreślić, że emisja światła białego z pojedynczego molekularnego fluoroforu jest nadal stosunkowo rzadkim zjawiskiem [21].

Przeprowadzone badania [H1-H3] pokazały, że *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamid (**2**) jest związkiem wysoce użytecznym w syntezie nowych fluoroforów siarkowych, emitujących praktycznie w całym obszarze światła widzialnego. Dodatkowo, związki te są wrażliwe na warunki środowiska otaczającego fluorofor, co daje możliwość zastosowania ich jako sondy środowiska.

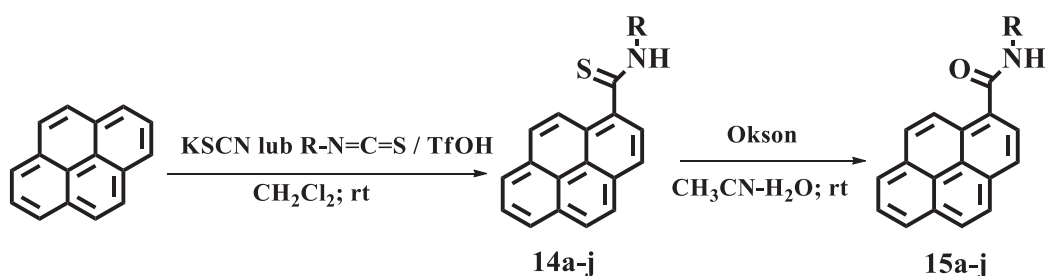
W przypadku pireno-1-karbotioamidów obecność grupy tiokarbonylowej powoduje wygaszanie fluorescencji. Natomiast pod wpływem różnego typu odczynników (np. H_2O_2 , jony Zn^{4+} itp.) ulegają one odsiarczeniu dając amidy. Reakcji tej towarzyszy pojawienie się właściwości luminescencyjnych, dzięki czemu mogą one być wykorzystane jako luminescencyjne sensory środowiska.

W ostatnich latach ukazało się kilka prac grupy prof. G. I. Konishi wskazujących, że pireno-1-karboksyamidy wykazują fluorescencję silnie zależną od podstawnika na atomie azotu. [22-23]. Daje to możliwość dostrojenia właściwości luminescencyjnych do potrzeb aplikacyjnych. Związki te znalazły zastosowanie m.in.: w syntezie polimerów, znakowanych nukleozydów czy w optoelektronice [24].

Opisana w literaturze synteza pireno-1-karboksyamidów przebiega w kilku etapach. W pierwszym etapie piren przekształcany jest w 1-bromopiren, który z odczynnikiem Grignarda daje związek magnezoorganiczny. Następnie w reakcji z tlenkiem węgla (IV) otrzymywany jest kwas pireno-1-karboksyłowy, który przekształcany jest w chlorek kwasowy i w ostatnim etapie poddawany reakcji z aminami. Otrzymane amidy mogą być także następnie przekształcone w tioamidy w reakcji z odczynnikiem Lawessonna. [9, 25] Daje to w efekcie pięcioetapową syntezę amidów i sześćoetapową syntezę tioamidów pirenowych.

Wydało mi się zatem celowym sprawdzenie możliwości rozszerzenia opracowanej przeze mnie metody bezpośredniej syntezy tioamidu **2** [H1], a następnie przekształcenie otrzymanych tioamidów w odpowiednie amidy [H4, H5].

W wyniku reakcji pirenu z rodankiem potasu prowadzonej 2 godziny w temperaturze pokojowej, w obecności 4 równ. TfOH, otrzymałam tioamid pierwszorzędowy **14a** z 63% wydajnością.



Schemat 7. Synteza pireno-1-karbotioamidów i pireno-1-karboksyamidów [H4].

Natomiast w wyniku reakcji pirenu z izotiocyanianami alkilowymi i aryłowymi, prowadzonych w tych samych warunkach (2h, temp. pok., 4 równ. TfOH), otrzymałam serię tioamidów drugorzędowych z wydajnościami 78-96% [H4] (Tabela 3, Schemat 7).

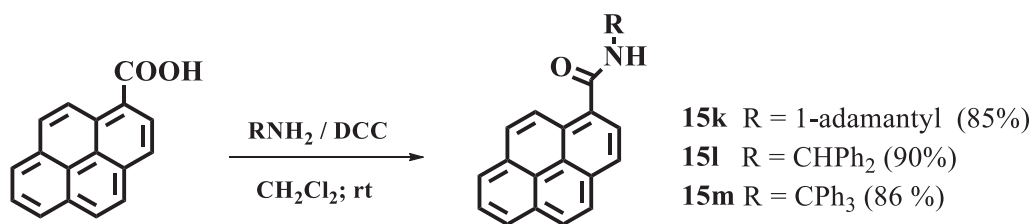
Następnie otrzymane tioamidy poddałam reakcji odsiarczania za pomocą taniego, handlowo dostępnego Oksonu® (2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄). Reakcję prowadziłam w łagodnych warunkach (temperatura pokojowa), w mieszaninie acetonitryl-woda. W wyniku reakcji otrzymałam serię amidów z wydajnościami 79-96% (Tabela 3, Schemat 7).

Tabela 3. Wydajność reakcji syntezy tioamidów **14a-j** i amidów **15a-j**.

R	Wydajność (%)	
	14	15
H (a)	63	86
<i>izo</i> -Pr (b)	96	95
<i>tert</i> -Bu (c)	93	93
<i>n</i> -heksyl (d)	91	96
cykloheksyl (e)	94	91
Bz (f)	78	89
Ph (g)	85	92
Bn (h)	86	90
<i>p</i> -MeO-Ph (i)	88	90
<i>p</i> -NO ₂ -Ph (j)	87	79

Interesującą, z punktu widzenia badań fotofizycznych, wydała mi się również synteza amidów z zatłoczonymi przestrzennie *N*-podstawnikami takimi jak: grupa adamantylova, benzhydrylova (-CHPh₂) oraz trytylova (-CPh₃). Związków tych nie mogłam jednak otrzymać wcześniej opisaną metodą, ze względu na brak dostępności w handlu odpowiednich izotiocyanianów.

Amidy te otrzymałam natomiast w reakcji kwasu pireno-1-karboksyłowego z odpowiednimi aminami, prowadzonej w obecności *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC). Reakcje przebiegały z wysokimi wydajnościami – 85-90% (Schemat 8).



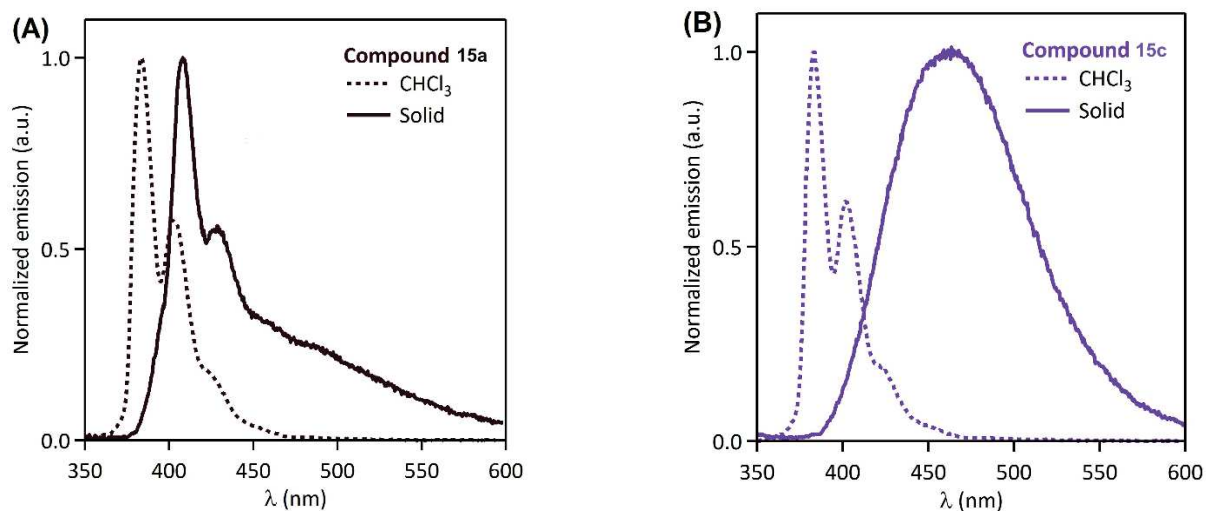
Schemat 8. Synteza pireno-1-karboksyamidów **15k-m**.

Otrzymane pireno-1-karboksyamidy [**H4**] poddałam badaniom fotofizycznym. Konishi i współpracownicy opisali właściwości fluorescencyjne wybranych *N*-alkilowych amidów pirenowych (Et, *n*-Bu; *t*-Bu, Bz) w roztworze [22, 23, 26]. Podczas prowadzonych badań zaobserwowałam, że otrzymane przeze mnie amidy wykazują także silną emisję w ciele stałym. Związki wykazujące fluorescencję w ciele stałym znajdują wiele praktycznych zastosowań, m.in.: w optoelektronice (OLEDs, OFETs, OPVs), w mikroskopii fluorescencyjnej czy jako różnego typu czujniki. [27-29] Emisja w ciele stałym jest zależna od oddziaływań międzycząsteczkowych (oddziaływania π - π , tworzenie *H*- i *J*-agregatów, ekscimerów itp.) zarówno w kryształach, proszkach jak i w cienkich warstwach tworzonych przez fluorofory. W celu poznania w/w oddziaływań zmierzyłam widma ekscytacji i emisji w ciele stałym amidów **15a-d**, **g**, **h**, **k-m**. Badania te, podobnie jak pomiary zaniku fluorescencji, przeprowadziłam we Francji, w Laboratoire de Photophysique et Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires (PPSM) należącym do École Normale Supérieure Paris-Saclay, w ramach współpracy z Dr Rémin Métivierem, który to wyznaczył wydajności kwantowe fluorescencji w/w związków w ciele stałym. Uzyskane dane eksperymentalne przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Dane dotyczące absorpcji i emisji w ciele stałym pireno-1-karboksyamidów **15a - d**, **g**, **h**, **k - m**;

amid	Ekscytacja λ_{\max} / nm	Emisja λ_{\max} / nm	Φ_F / %
15a (R=H)	369	408, 430	6
15b (R = <i>iso</i> -Pr)	367, 410(sh)	504	17
15c (R = <i>t</i> -Bu)	364	463	59
15d (R = <i>n</i> -heksyl)	363, 415(sh)	406(sh), 466	12
15g (R = Cy)	367	414	0,2
15h (R = Bn)	366, 400(sh)	416(sh), 488	20
15k (R = 1-adamantyl)	364	477	62
15l (R= CHPh ₂)	365	428	12
15m (R = CPh ₃)	365, 433	542	7

W przypadku słabo emitującego pierwszorzędowego amidu **15a** ($\Phi_F=6\%$) widmo emisji w ciele stałym strukturalnie jest zbliżone do widma emisji w chloroformie (Rys. 9a), co świadczy o niewielkim wzajemnym oddziaływaniu fluoroforów.

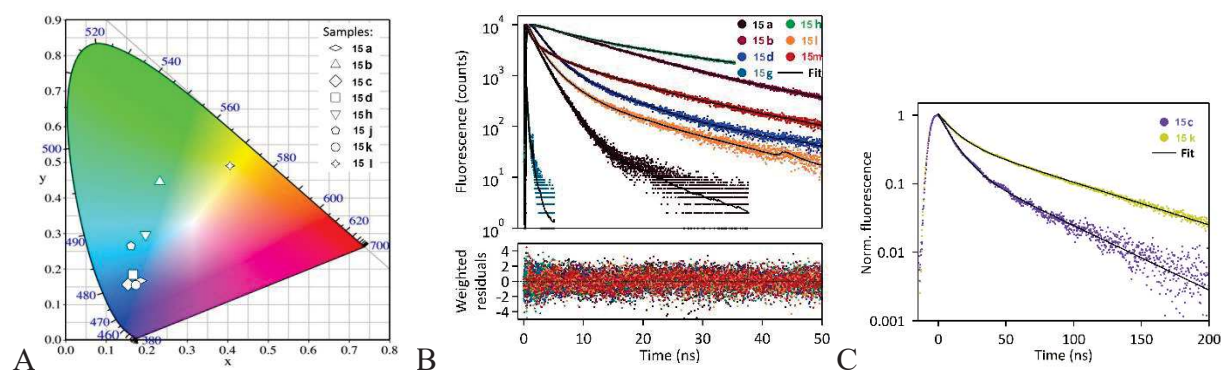


Rys. 9. Znormalizowane widma emisji w roztworze (CHCl_3) i w stanie stałym dla **15a** (A) i **15c** (B).

W przypadku amidów drugorzędowych **15b-m** zarejestrowałam widma o zróżnicowanym kształcie a wyznaczona wydajność kwantowa fluorescencji w ciele stałym tych związków mieści się w przedziale od 0,2% (**15g**) do 62% (**15k**). Uzyskane wyniki pokazują, że podstawnik na atomie azotu ma znaczący wpływ na właściwości emisyjne amidów **15a-m** w ciele stałym. Pod względem właściwości fotofizycznych związki te można podzielić na trzy grupy. W przypadku związku o najniższej wydajności kwantowej fluorescencji **15g** ($\Phi_F = 0,2\%$) widmo emisji ma charakter strukturalny z wyraźnym udziałem monomeru ($\lambda_{\text{max}} = 414$ nm). Drugą grupę stanowią związki **15b, c, 15k-m**, wykazujące mocno przesunięte w kierunku czerwieni pojedyncze pasmo emisji (Rys. 9B widmo związku **15c**) – wydajności kwantowe w tej grupie mieszczą się w przedziale od 7 do 62 %. W trzeciej grupie znalazły się związki **15d** i **15h**, w których widmie emisji widoczne jest wyraźne poszerzenie (dodatkowe pasmo) po lewej stronie (406, 416 nm) głównego pasma (Tabela 3). Analiza widm dwóch ostatnich grup amidów pozwala stwierdzić, że w przypadku tych związków emisja pochodzi od agregatów takich jak wstępnie utworzone dimery lub ekscimery. Dodatkowo, wszystkie widma ekscytacji posiadają główne pasmo absorpcji około 363-369 nm ale także poszerzenie lub wyraźnie oddzielone pasmo w zakresie 400-433 nm (**15b, d, h**) (Tabela 3).

Zaobserwowałam również ogólną tendencję do zwiększenia wydajności kwantowej fluorescencji w ciele stałym wraz ze wzrostem objętości podstawnika na atomie azotu. Najefektywniejszymi emiterami z całej serii okazały się związki **15c** i **15j** zawierające duże objętościowo podstawniki: *t*-butylowy i 1-adamantylowy (odpowiednio: $\Phi_F = 59\%$ i 62%).

W konsekwencji różnego charakteru widm emisji w ciele stałym badanej serii związków jest szeroki zakres barw emisji – od fioletowo-niebieskiej przez zieloną do żółtej, w zależności od N -podstawienia (Diagram CIE, Rys. 10A). Związki o najwyższej wydajności kwantowej emisji (**15c** i **15j**) emitują w obszarze niebieskim. Co ciekawe, związek **15c** ma współrzędne zbliżone do wymaganych dla emisji głębokiego błękitu ($y < 0,15$; $x + y < 0,30$ [30]), co może mieć zastosowanie w technologii OLED.

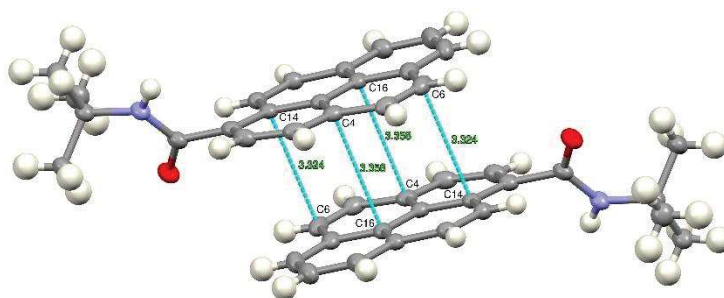


Rys. 10. Diagram chromatyczności CIE dla związków **15a – d, h, k – m** (A); Zaniki fluorescencji **15a, b, d, g, h, i, m** w stanie stałym, rejestrowane przez system TCSPC przy $\lambda_{\text{eksc.}} = 370$ nm (B) lub laserowej fluorymetrii impulsowej przy $\lambda_{\text{eksc.}} = 355$ nm – związki **15c** i **k** (C).

Zarejestrowałam krzywe zaniku fluorescencji w ciele stałym związków **15a-d, g, h, k-m** przy różnych długościach fal emisji (Rys. 10B, 10C). We wszystkich przypadkach krzywe zaniku fluorescencji wykazują zależności wielowykładnicze, które odzwierciedlają złożoność tych układów w ciele stałym. Pochodne **15a** i **15g** (najniższe wydajności kwantowe fluorescencji) wykazują emisję monomeryczną. Przekłada się to na krótkie czasy życia fluorescencji w zakresie kilku nanosekund dla **15a** i kilkuset pikosekund dla **15g**. W tym przypadku różne stałe czasowe mogą reprezentować różne populacje monomerów w ciele stałym. Związki **15b, 15d, 15h** wykazują silną zależność czasu zaniku fluorescencji od długości fali emisji, z wielowykładniczą krzywą zaniku fluorescencji dla krótszej długości fali emisji (obszar niebieski widma emisyjnego) oraz krótkim czasem narastania, po którym następuje wielowykładniczy zanik fluorescencji dla długich fal emisji (obszar czerwieni widma emisyjnego). Analizując uzyskane dane stwierdziłam, że krótki czas narastania zmierzony dla dłuższej fali emisji (0,3-0,6 ns) ma ten sam rząd wielkości co krótszy czas zaniku zarejestrowany dla krótkich fal emisji (0,5-0,7 ns). Jest to zgodne z dynamiką szybkiego tworzenia się excimerów w ciele stałym i zgodne z wcześniej omówionymi cechami widm emisji w ciele stałym tych związków. Natomiast najdłuższe stałe zaniku fluorescencji wyznaczone dla związków **15b, 15d, 15h**, wynoszące odpowiednio 23,7 ns; 24,8 ns; 34,1 ns,

odpowiadają emisji ekscimerowej ponieważ ich względny ułamek intensywności wzrasta przy większych długościach fali emisji.

Ostatnią grupę przebadanych przeze mnie pochodnych stanowią związki **15c**, **15j-l** wykazujące zachowanie pośrednie pomiędzy emisją monomeryczną (**15a**, **15g**) a tworzeniem się ekscimerów (**15b**, **15d**, **15h**). Z jednej strony związki **15c**, **15j-l** nie wykazują żadnego czasu narastania przy większych długościach fali emisji, co wyklucza mechanizm tworzenia się ekscimerów. Z drugiej strony ich czasy zaniku fluorescencji są dość długie (Rys. 10C) a widma emisyjne szerokie i przesunięte w kierunku czerwieni (Rys. 9C), bez struktury wibracyjnej, co jest niezgodne z prostą emisją monomeryczną. W tym przypadku można założyć, że fluorescencja pochodzi od silnie emitujących agregatów lub dimerów tworzących się w stanie podstawowym. Wielowykładnicza krzywa zaniku fluorescencji sugeruje występowanie kilku populacji emiterów w ciele stałym. Szczególnie interesującymi są wyniki, które uzyskałam dla związków **15c** i **15k** – wyjątkowo długie składowe czasy zaniku fluorescencji ($\tau_1 \sim 10$ ns i $\tau_2 \sim 45$ ns dla **15c**; $\tau_1 \sim 12$ ns i $\tau_2 \sim 70$ ns dla **15k**) związane z wysokimi wydajnościami fluorescencji (odpowiednio 59% i 62%). Prawdopodobnym zatem jest, że w strukturze krystalicznej otrzymanych związków tworzą się agregaty, a występujące oddziaływania π - π pomiędzy grupami pirenolowymi są korzystne i prowadzą do wysoce efektywnej fluorescencji w ciele stałym. W celu potwierdzenia tej hipotezy zostały przeprowadzone, w ramach współpracy z dr hab. Anną Makal z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, badania rentgenostrukturalne związku **15c**.



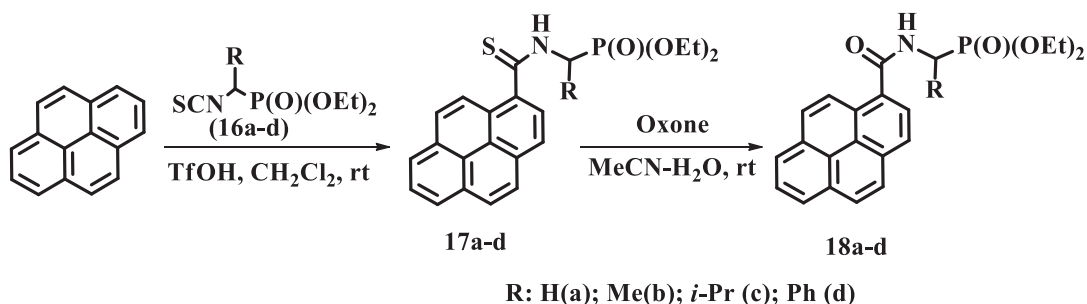
Rys. 11. Dimer związku **15c** z zaznaczonymi oddziaływaniami π - π .

Badania te potwierdziły obecność w kryształach związku **15c** dimerów z silnymi oddziaływaniami π - π pomiędzy układami pirenowymi (Rys. 11). Konsekwencją tego są zarówno wysoka wydajność kwantowa fluorescencji jak i długi czas zaniku fluorescencji obserwowany dla tego związku.

Uzyskane wyniki badań fotochemicznych **[H3]** zachęciły mnie do rozszerzenia opracowanej syntezy o reakcje pirenu z 1-(izotiocyjaniano)alkilofosfonianami dietylu **16a-d** celem otrzymania pirenolo-1-aminoalkilofosfonianów **[H4]**. 1-aminoalkilofosfoniany i ich

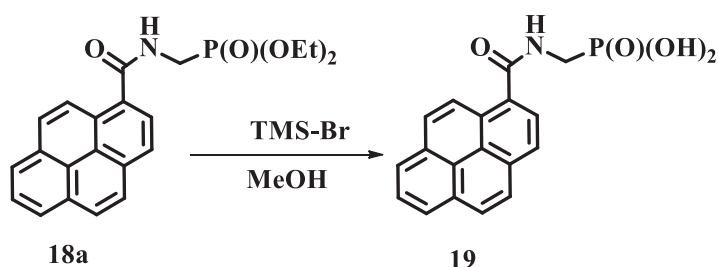
pochodne są związkami o znaczeniu biologicznym, które cieszą się dużym zainteresowaniem zarówno chemików jak i biochemików [31, 32]. Ponadto grupa fosfonianowa daje możliwość wiązania metalu lub przyłączania cząsteczek do powierzchni stałych [33-35].

Izotiocyjaniiny **16a-d** (Schemat 9) niezbędne do zaplanowanych syntez nie są handlowo dostępne i zostały zsyntezowane, w ramach współpracy, w grupie profesora Tadeusza Gajdy z Wydziału Chemii Politechniki Łódzkiej.



Schemat 9. Synteza pochodnych 1-aminoalkilofosfonianów **17a-d** i **18a-d**.

W wyniku reakcji pirenu z izotiocyjanianami **16a-d** prowadzonej w obecności kwasu tryfłowego otrzymałam 1-(pireno-1-karbotioamido)alkilofosfoniany **17a-d** z wydajnością 83-94%. Następnie związki te poddałam działaniu oksonu, co dało odpowiednie amidofosfoniany **18a-d** z wydajnością 87-94% (Schemat 9). Ponadto, stosując standardową procedurę [36] przekształciłam fosfonian **18a** w odpowiedni kwas **19**. Reakcja ta przebiegała z 87% wydajnością (Schemat 10).



Schemat 10. Synteza kwasu fosfonowego **19**.

Otrzymane związki **18a-d**, **19** poddałam badaniom fotofizycznym zarówno w roztworze jak i w ciele stałym. W celu zbadania wpływu grupy alkilofosfonianowej na właściwości luminescencyjne otrzymanych pochodnych uzyskane wyniki porównałam z *N*-butylopireno-1-karboksyamidem (**20**). Uzyskane dane fotofizyczne zamieściłam w Tabeli 4.

Tabela 4. Dane fotofizyczne dla związków **18a-d**, **20** w CHCl₃; **19** w 0,01 M PBS (pH 7,35); (C=10⁻⁶M), λ_{ekscyt.} = 360 nm.

Związek	Absorpcja λ _{max} /nm (ε _{max} /M ⁻¹ cm ⁻¹)	Emission λ _{max} /nm	Φ _f
18a	331 (27450), 345 (50910), 380 (960)	385, 405	0,68
18b	332 (38710), 345 (52480), 379 (4000)	385, 404	0,66
18c	331 (37850), 345 (51610), 379 (2750)	385, 404	0,63
18d	331 (37220), 345 (51400), 379 (4200)	387, 406	0,68
19	327 (36350), 341 (50410), 376 (5100)	383, 400	>0,98
20	316 (16990), 329 (37400), 345 (52360), 377 (2030)	385, 403	0,34

Wprowadzenie grupy fosfonianowej do łańcucha *N*-alkilowego fluoroforu pirenokarboksyamidowego praktycznie nie miało wpływu na elektronowe widma absorpcji i emisji w chloroformie. Istotna różnica dotyczy natomiast wydajności kwantowej fluorescencji, która jest dwukrotnie wyższa w przypadku związków **18a-d**, względem amidu *N*-butylowego **20**. Związek **19** jest praktycznie nierozpuszczalny w chloroformie i słabo rozpuszczalny w innych polarnych i niepolarnych rozpuszczalnikach dlatego w tym przypadku pomiary wykonałam w buforze biologicznym (0,01 M PBS, pH 7,35). Oczywiście w tych warunkach związek **19** występuje w formie anionowej. Obserwowana silna fluorescencja (Φ_f >0,98) sprawia, że może on znaleźć zastosowanie w badaniach biologicznych.

W celu lepszego zrozumienia właściwości emisyjnych otrzymanych związków, podobnie jak poprzednio [H4], w ramach wyjazdu naukowo badawczego do PPSM ENS Paris-Saclay, wykonałam pomiary czasów życia fluorescencji dla roztworów związków **18a**, **19** i **20** [H5].

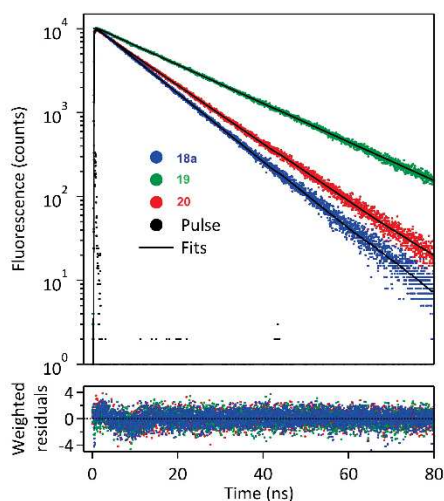


Tabela 5. Czas życia fluorescencji i stałe szybkości zaniku dla **18a** i **20** w CHCl₃ i dla **19** w 0,01 M PBS (pH 7,35).

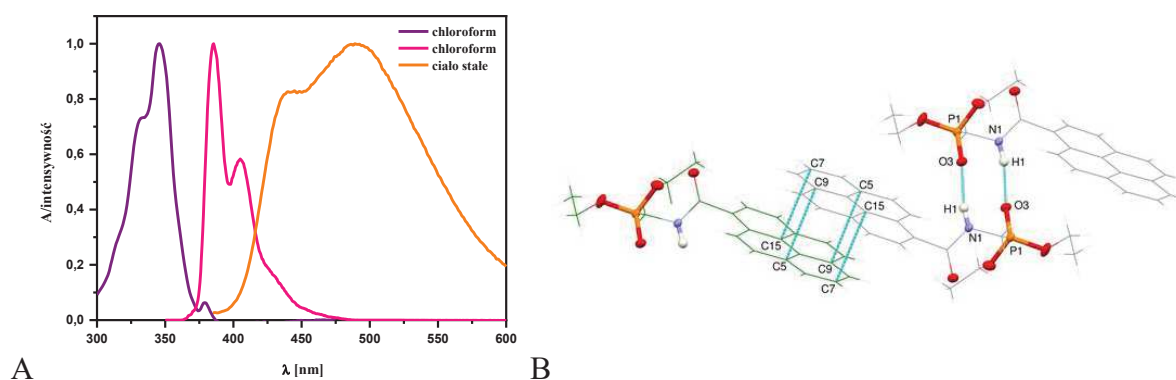
Związek	τ (ns); udział	k _r ^a 10 ⁷ s ⁻¹	k _{nr} ^a 10 ⁷ s ⁻¹
18a	10,57 (1,00)	6,43	3,03
19	18,68 (1,00)	5,35	0,00
20	12,34 (1,00)	2,76	5,35

Rys. 12. Krzywe zaniku fluorescencji dla **18a** i **20** w chloroformie i dla **19** w 0,01 M PBS (pH 7,35); λ_{ekscyt.} = 360 nm; λ_{em} = odpowiednio: 385, 390 i 383 nm.

Uzyskane krzywe zaniku fluorescencji prezentuje Rys. 12, natomiast czasy życia fluorescencji i stałe szybkości zaniku przedstawiona w Tabela 5. Wszystkie badane związki wykazują monowkładniczy charakter zaniku fluorescencji, co wskazuje na jedną formę emitującą.

Tabela 2. pokazuje, że związek **18a** wykazuje nieco krótszy czas życia fluorescencji (10,6 ns) niż jego analog alkilowy **20** (12,3 ns). Wyższa wydajność kwantowa emisji **18a** wynika z $\approx 2,3$ razy wyższej wartości k_r i towarzyszącej jej ok. 1,8 razy niższej wartości k_{nr} . Warto zauważyć, że związek **19** wykazuje porównywalną wartość k_r z **18a** ($k_r = 5,2$ i $6,4 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$), ale jego droga dezaktywacji bezpromienistej jest prawie całkowicie stłumiona ($k_{nr} = 0,1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$). Można zatem stwierdzić, że grupa fosfonianowa wywiera istotny wpływ na kinetykę dezaktywacji stanu wzbudzonego **18a**. Wpływ ten można przypisać wysoce polarnemu charakterowi tej grupy (oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy C=O a dipolami P=O mogą utrudniać rotację w łańcuchu bocznym odpowiedzialną za bezpromienistą dezaktywację stanu wzbudzonego). Kolejnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, jest możliwość tworzenia się wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy grupami N–H i P=O, co również prowadzi do usztywnienia bocznego łańcucha oraz do blokowania niepromienistego kanału dezaktywacji.

Związek **18a** emitował również w stanie stałym ($\lambda_{\text{maks.}} = 485 \text{ nm}$; $\Phi_F = 0,25$). Znaczące przesunięcie batochromowe (80 nm) i szerokość pasma emisji w porównaniu z fluorescencją w roztworze CHCl_3 (Rys. 13A) sugerują tworzenie się agregatów w ciele stałym, co potwierdziły także badania rentgenostrukturalne (Rys. 13B).



Rys. 13. (A) Znormalizowane widma absorpcji i emisji **18a** w CHCl_3 ($c = 10^{-6} \text{ M}$) i emisji w ciele stałym; $\lambda_{\text{ekscyt.}} = 360 \text{ nm}$; (B) Dimery cząsteczek **18a** z zaznaczonymi wiązaniami wodorowymi i π -stackingiem.

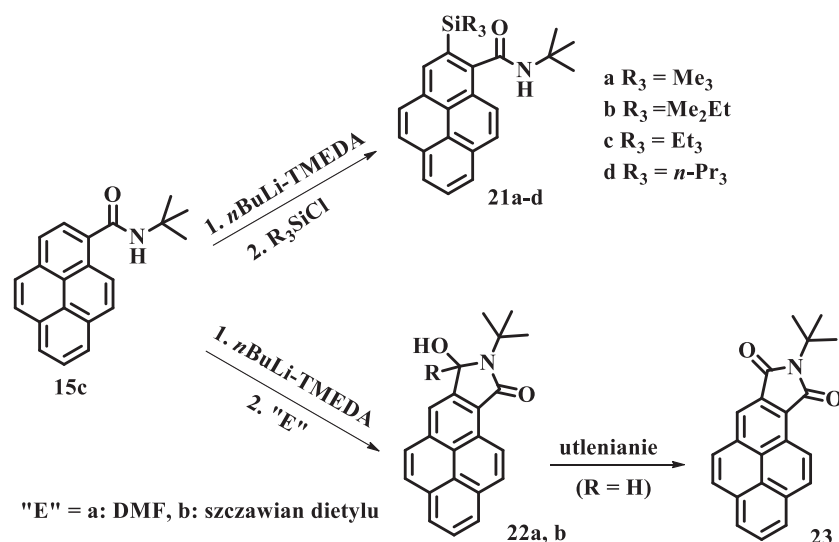
W ramach grantu ERC ‘MECHANOFLUO’ (St-G 715757) realizowanego w grupie dr Clémence Allain i dr Rémi Métévier z PPSM ENS Cachan (obecnie, Université Paris-Saclay, ENS Paris-Saclay) przeprowadzono również badania mechanofluorochromizmu

(MFC) [37] związków **18b-d**. Okazało się, że związki **18b-d** wykazują silną niebieską fluorescencję, która ulega zmianie na zieloną pod wpływem bodźców mechanicznych (rozdrabnianie, ucieranie). ([P17] *Photochem. and Photobiol. Sci.*, 19 (2020), 229–234)

W wyniku badań fluorescencji w stanie ustalonym oraz fluorescencji czasowo-rozdzielczej zidentyfikowano zarówno monomery jak i kilka rodzajów emitujących ekscimerów. Co ciekawe w przypadku w/w związków charakterystyczną termiczną reakcją odwrotną – powrót od zieleni do niebieskiego obserwowano nawet w temperaturze pokojowej, bez dodatków rozpuszczalników organicznych. Pokazuje to duży potencjał i atrakcyjność otrzymanych pochodnych oraz możliwość zastosowania ich jako fluorescencyjne sensory wrażliwe na czynniki mechaniczne.

Wykazałam [H4, H5], że pireno-1-karboksyamidy wykazują interesujące właściwości luminescencyjne zarówno w roztworze jak i w ciele stałym. Uzasadnionym jest zatem poszukiwanie prostych i skutecznych metod umożliwiających modyfikację tego fluoroforu przez wprowadzenie dodatkowych podstawników lub grup funkcyjnych. Wiadomym jest, że grupy karboksamidowe związane z pierścieniami aromatycznymi lub heteroaromatycznymi ułatwiają litowanie pozycji *orto* [38, 39]. Skłoniło to nas do sprawdzenia reaktywności wybranych *N*-alkilowych pireno-1-karboksyamidów w reakcjach ze związkami litoorganicznymi [H6, H7, H8]. W ramach współpracy z dr Magdaleną Ciechańską z Katedry Chemii Organicznej Wydziału Chemii UŁ przeprowadzona została seria reakcji kierowanego litowania, z zastosowaniem różnego typu elektrofilu do wygaszania reakcji, prowadząca do nowych fluoroforów pirenowych (Schemat 11).

Wiedząc, że grupy silylowe wzmacniają fluorescencję pirenu [40] w pierwszej kolejności przeprowadziliśmy reakcję z zastosowaniem w roli elektrofilu chlorosilanów. W wyniku tej reakcji otrzymaliśmy z dobrymi wydajnościami (58-73%) pochodne **21a-d**. Natomiast w reakcji amidu **15c** z *n*-BuLi-TMEDA, wygaszanej za pomocą DMF lub szczawianu etylu uzyskaliśmy związki zawierające skondensowany z układem pirenu fragment pirolidynonu **22a-b**, z wydajnościami, odpowiednio: 82% i 75% (Schemat 11) [H6]. Dodatkowo, otrzymany związek **22a** został utleniony odczynnikiem Jonesa do imidu **33**. Reakcja przebiegła z 95% wydajnością. W wyniku tych reakcji powstawały wyłącznie produkty podstawienia w pozycji 2, której funkcjonalizacja jest zwykle bardzo trudna (a nie w pozycji 4-odpowiadającej pozycji *peri* w naftalenie pierścienia pirenowego).



Schemat 11. Kierowane litowanie amidu **15c**.

Kierowane litowanie daje duże możliwości w modyfikacji związków aromatycznych i heteroaromatycznych, natomiast w chemii pirenu stosowane było jedynie w przypadku alkoksypirenów. Pokazuje to syntetyczny potencjał przedstawionego podejścia do syntezy 1,2-dipodstawionych pirenów.

Otrzymane związki **21-23** wykazują emisję zarówno w roztworze jak i w ciele stałym. Dla roztworów w CHCl_3 związków **21-23** zarejestrowałam widma absorpcji i emisji, wyznaczyłam wydajności kwantowe fluorescencji oraz w ramach współpracy z PPSM Universite Paris-Saclay wykonałam pomiar zaników fluorescencji metodą skorelowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów. Uzyskane wyniki zamieściłam w Tabeli 6.

Tabela 6. Dane fotofizyczne dla związków **21a-d**, **22a-b** and **23** w CHCl_3 ($C = 10^{-6}\text{M}$)

Związek	Absorpcja $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$	Emisja $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$	$\Phi_{\text{F}}/\%$	τ / ns (a_i)
21a	315, 328, 344, 382	383, 404, 425	15,1	8,64 (0,51), 4,33 (0,49)
21b	301, 314, 329, 344, 381	383, 403, 426	15,6	8,78 (0,58), 4,20 (0,42)
21c	314, 328, 344, 381	383, 404, 425	16,2	10,10 (0,57), 4,36 (0,43)
21d	301, 329, 345, 382	383, 405, 426	16,1	8,84 (0,58), 4,24 (0,42)
22a	332, 348, 360, 366, 385	386, 408, 431	14,3	5,34 (0,85), 2,60 (0,15)
22b	334, 348, 360, 366, 385	387, 409, 433	15,2	5,55 (0,84), 2,79 (0,16)
23	305, 321, 356, 371, 401, 423	451	40,8	4,28 (0,86), 2,91 (0,14)
15c	377, 344, 329, 315	382, 401, 422	30,0	8,38 (0,83), 3,48 (0,17)

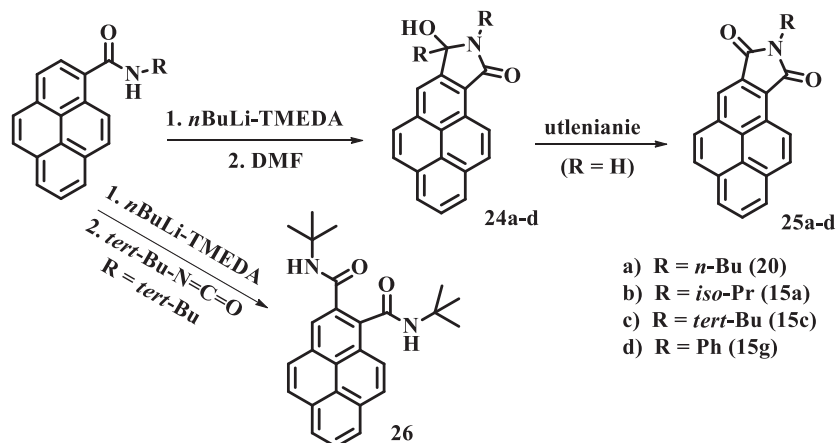
Porównując elektronowe widma absorpcji i emisji w chloroformie amidu **15c** i jego siliowych pochodnych **21a-d** można zauważyć, że mają one kształt strukturalny charakterystyczny dla monomeru pirenowego. Są one nieznacznie przesunięte batochromowo. Wskazuje to na niewielki wpływ podstawników na właściwości omawianych fluoroforów. Obecnie dobrze wiadomo, że podstawniki w pozycji 2 nie mogą skutecznie oddziaływać z układem π pirenu ponieważ jego orbitale graniczne (HOMO i LUMO) mają płaszczyznę węzłową na pozycjach 2,7. Ponadto, analizując struktury rentgenograficzne związków **15c** i **21a** zauważyliśmy znaczące skrócenie grupy karbonylowej względem płaszczyzny pirenu (odpowiednio 61° i 79°) i długie wiązanie C-CO (odpowiednio 1,507 Å i 1,514 Å) nie pozwalające na efektywne sprzężenie pirenyl-CO. Widma związków **22a-b** wykazują znacznie większe batochromowe przesunięcia pasm absorpcji i emisji w porównaniu z pasmami **15c**. To sugeruje silniejsze oddziaływania pirenyl-CO, co potwierdzają dane rentgenowskie: mniejszy skręt grupy CO względem płaszczyzny pirenylowej (6° w **22a** i 2° w **22b**) oraz krótsze wiązania C-CO (1,482 Å i 1,490 Å). Natomiast, w przypadku związku **23** grupy karbonylowe znajdują się w tej samej płaszczyźnie co grupa pirenylowa (skręt 0° , długości wiązań C-CO 1,482 i 1,490 Å). Prowadzi to do znacznego batochromowego przesunięcia pasm emisji i absorpcji (Tabela 6). Ponadto, wprowadzenie podstawnika w pozycji 2, za wyjątkiem związku **23**, prowadzi do dwukrotnego spadku wydajności kwantowej fluorescencji względem wyjściowego amidu **15c**. Wyższa wydajność kwantowa fluorescencji związku **23** wynika z obecności usztywnienia struktury oraz obecności dwóch grup karbonylowych silnie oddziaływujących z pierścieniem pirenowym. Przeprowadzone przeze mnie badanie fluorescencji czasowo-rozdzielczej wykazały, że wszystkie zsyntetyzowane związki wykazują dwuwykładnicze zaniki fluorescencji, co sugeruje obecność dwóch typów emiterów. Wprowadzenie grup siliowych w pozycję 2 (**21a-d**) ma nieznaczny wpływ na czasy życia fluorescencji względem związku wyjściowego **15c**, natomiast związki heterocykliczne **22a-b** wykazują krótszy czas życia fluorescencji niż **15c**. Imid **23** wykazuje najkrótszy czas życia fluorescencji i najwyższą wydajność kwantową fluorescencji w chloroformie (40,8%), co wynika z jego sztywnej struktury.

Dla związków **21a-d**, **22a-b** oraz **23** przeprowadziłam także badania spektroskopowe w cieple stałym. W przypadku siliowych pochodnych **21a-d** oraz związku **22a** pasma emisji wykazywały w mniejszym lub większym stopniu strukturę wibracyjną, z niewielkim przesunięciem batochromowym, co sugeruje, że formami emitującymi są monomeryczne cząsteczki fluoroforu. Brak w tym przypadku agregatów obecnych w kryształach związku **15c** (Rys. 11). Niestety towarzyszy temu $\sim 1,5$ -2-krotny spadek efektywności emisji. Związki **22b**

i **23** posiadają szerokie, nieustrukturyzowane pasma emisji z większymi przesunięciami batochromowymi, które można przypisać agregatom.

Ponadto, wyznaczone wydajności kwantowe emisji w ciele stałym związków **21a-c** i **22b** są wyższe niż te zmierzone w roztworach chloroformowych, co sugeruje efekt wzmocnienia emisji indukowany agregacją (AIEE).

Uzyskane wyniki skłoniły nas do podjęcia próby zbadania wpływu podstawników na przebieg reakcji litowania pireno-1-karboksyamidów.



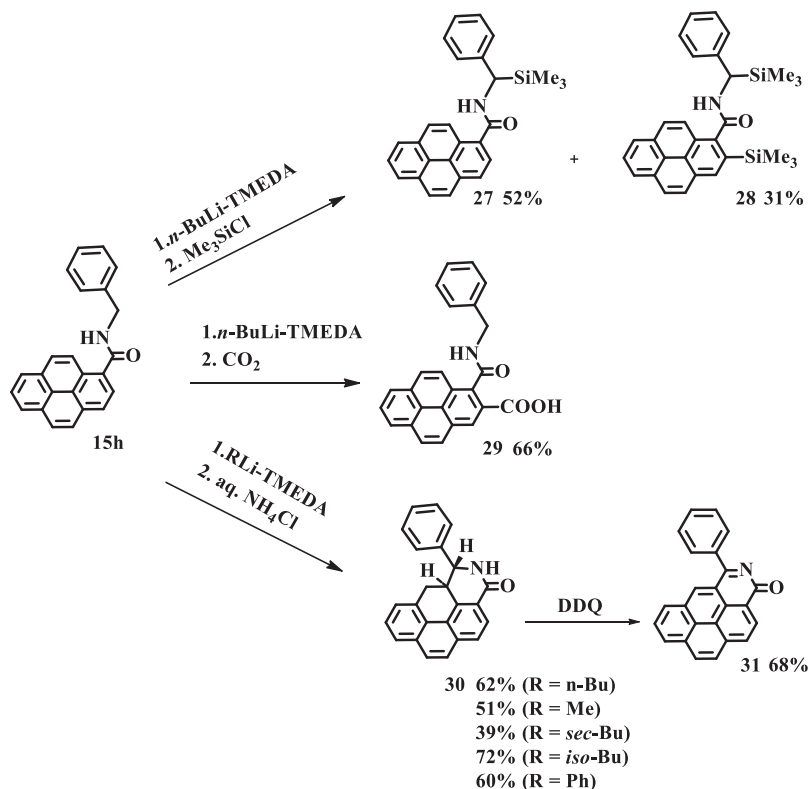
Schemat 12. Reakcje litowania *N*-podstawionych pireno-1-karboksyamidów.

Stosując wcześniej przedstawioną metodę syntezy [H6] otrzymaliśmy serię związków heterocyklicznych **24a-d** i imidów **25a-d** oraz diamidu **26** (Schemat 12) [H7]. Zgodnie z oczekiwaniami, związki te wykazywały fluorescencję zarówno w roztworze jak i w ciele stałym. Podobnie, jak poprzednio zarejestrowałam dla otrzymanych związków widma absorpcji i emisji w chloroformie przy niskich stężeniach ($C=10^{-6}M$), wykonałam pomiar zaniku fluorescencji (wyjazd badawczy PPSM Paris-Saclay) oraz obliczyłam wydajność kwantową fluorescencji. Interesującymi okazały się wyniki uzyskane dla imidów **25a-c** posiadających grupy alkilowe na atomie azotu. Związki te posiadają zbliżone stałe radiacyjne k_r (odpowiednio, $9,49$, $9,50$ i $9,85 \times 10^7 s^{-1}$) podczas gdy stałe k_m rosną wraz z rozgałęzieniem tych grup *n*-Bu ($8,76 \times 10^7 s^{-1}$) < *iso*-Pr ($9,88 \times 10^7 s^{-1}$) < *tert*-Bu ($14,29 \times 10^7 s^{-1}$). Przekłada się to na wydajność kwantową fluorescencji tych związków, która wynosi w tym szeregu: 52% dla **25a**, 49% dla **25b** oraz 41% dla **25c**. W przypadku związku zawierającego podstawnik fenylowy (**25d**) udział stałych k_r i k_m jest jednakowy ($11,14 \times 10^7 s^{-1}$) a wydajność kwantowa fluorescencji jest równa 50%. Związek **26** zawierający zarówno w pozycji 1 jak i 2 grupę amidową wykazuje znacznie dłuższy czas życia fluorescencji w porównaniu z **15c**, wynikającym z 2,5 razy mniejszej

wartości k_{nr} . Można to przypisać wewnątrzcząsteczkowym oddziaływaniom między dwoma polarnymi grupami amidowymi (oddziaływania dipol – dipol, wiązanie wodorowe itp.).

Powyższe badania wskazują, że podstawnik na atomie azotu ma wpływ na czas życia fluorescencji oraz wydajność kwantową fluorescencji. Okazało się, że ma on także wpływ na przebieg reakcji litowania [H8].

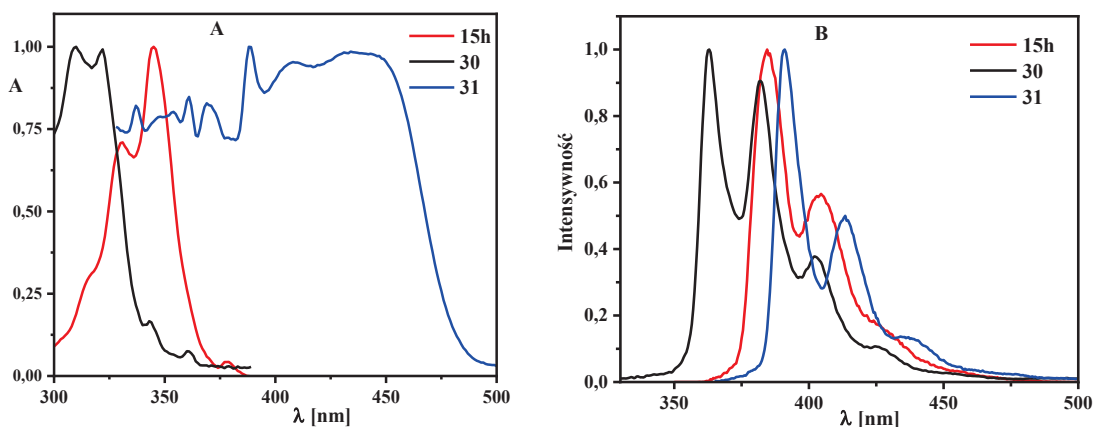
W 2003 roku Murai opisał reakcję *N*-benzylobenzamidu z butylolitem, która była wygaszona przez dodanie jodku etylu. W wyniku reakcji tworzyła się mieszanina produktów – kierowanego *orto*-litowania etylowej w pierścieniu fenylovym oraz litowania pozycji benzylowej. [31] Skłoniło to nas do sprawdzenia w jaki sposób będzie reagował pirenylowy analog **15h** [H8]. W tym celu poddaliśmy związek **15h** działaniu *n*-BuLi-TMEDA (THF, -78°C, 1h) a następnie dodaliśmy TMSCl (Schemat 13). W wyniku reakcji powstała mieszanina produktu silylowanego w pozycji benzylowej **27** (52%) i produktu zawierającego dwie grupy trimetylosilylowe **28** (31%). Nie obserwowaliśmy tworzenia się produktu monosilylowanego w pozycji 2 układu pirenowego. Co ciekawe, użycie do wygaszania reakcji tlenku węgla (IV) zamiast TMSCl prowadziło do powstania z 66% wydajnością wyłącznie produktu podstawienia w pozycji 2 – kwasu karboksylowego **29**. Zaobserwowana zależność wyniku reakcji od użytego elektrofila skłoniła nas do przeprowadzenia reakcji z najprostszym elektrofilem, H⁺.



Schemat 13. Reakcja litowania amidu **15h** z użyciem różnych elektrofilii.

Nieoczekiwanie, reakcja z wodnym roztworem NH_4Cl nie doprowadziło do odzyskania **15h**; zamiast tego wyizolowany został z wydajnością 62% produkt wewnątrzcząsteczkowego karbolitowania regionu K pirenu **30**. Okazało się, że podobnie reagują inne związki litoorganiczne (Schemat 13). Związek **30** otrzymano z najwyższą wydajnością (72%) w reakcji z *izo*-BuLi.

Wcześniej opisane przykłady wewnątrzcząsteczkowego karbolitowania aromatycznych *N*-benzyloamidów ograniczają się do trzeciorzędowych substratów z zawadą przestrzenną [42]. Zatem powyższa reakcja stanowi pierwszy przykład wewnątrzcząsteczkowego karbolitowania amidu drugorzędowego. Związek **30** zawierał nieznaną wcześniej częściowo uwodorniony szkielet *aza*-benzo[*c,d*]pirenu (azaolimpicenu). Ponieważ wielopierścieniowe związki aromatyczne zawierające atom azotu cieszą się stale rosnącym zainteresowaniem [43], zdecydowaliśmy się na odwodornienie tego związku do w pełni sprzężonego związku **31**. Stwierdziliśmy, że związek ten powstaje z wydajnością 68% w reakcji **30** z DDQ prowadzonej w dioksanie. Utworzenie pierścienia z udziałem grupy amidowej powinno wpłynąć na właściwości optyczne fluoroforu pireno-1-karboksyamidu. Założenie to zweryfikowałam mierząc widma absorpcji, emisji oraz wyznaczając wydajności kwantowe emisji związków **30** ($\Phi_F=36\%$) i **31** ($\Phi_F=30\%$) oraz dla porównania związku **15h** ($\Phi_F=32\%$). Pomiar przeprowadziłam dla rozcieńczonych roztworów CHCl_3 ($C = 5 \times 10^{-6} \text{M}$).

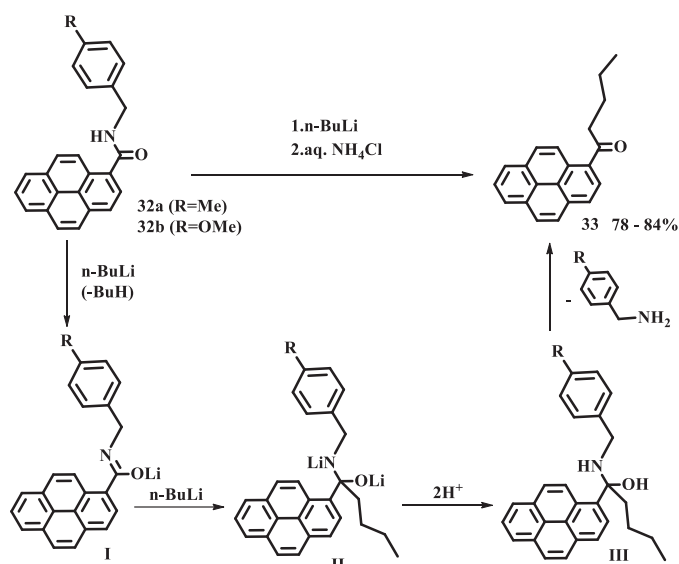


Rys. 14. Znormalizowane widma absorpcji (A) i emisji (B) **15h**, **30** i **31** w chloroformie, $C = 5 \times 10^{-6} \text{M}$. Wzbudzenie przy 345 nm (**15h**), 343 nm (**30**) i 354 nm (**31**).

Widma absorpcji związków **15h** i **30** można interpretować jako wynikające z tworzenia stanów lokalnie wzbudzonych (LE) odpowiednio fluoroforów pirenu i fenantrenu. Natomiast szerokie pasmo absorpcji związku **31** można wyjaśnić utworzeniem dwóch odrębnych stanów wzbudzonych. Jednakże, ze względu na dobrze rozdzielone struktury wibracyjne, widma

emisyjne wszystkich trzech związków można przypisać do stanów LE. Oznacza to, że drugi stan wzbudzony **31** jest stanem nieemisyjnym (ciemnym), co zostało potwierdzone poprzez porównanie widm absorpcji i wzbudzenia tego związku.

Chcąc rozszerzyć badania fotofizyczne o inne przykłady związków postanowiłam przeprowadzić reakcję z amidami benzyłowymi podstawionymi w pierścieniu fenylowym **32a**, **b**.

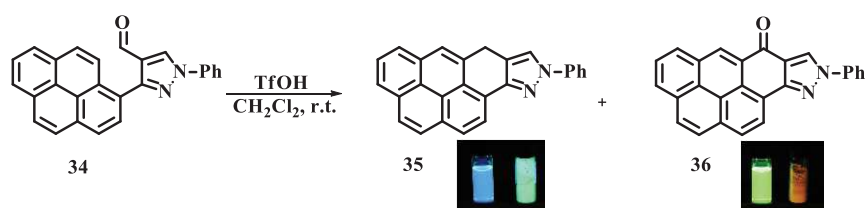


Schemat 14. Reakcja litowania związków **32a**, **b**.

Próby rozszerzenia zakresu reakcji na amidy **32a** i **32b** dały nieoczekiwany wynik. Reakcja obu związków z *n*-BuLi dała 1-walerylopiren (**33**) z dobrą wydajnością (Schemat 14). Związek ten powstał niezależnie od elektrofila użytego do wygaszania reakcji (TMSCl, CO₂, a następnie NH₄Cl_{aq}, lub tylko NH₄Cl_{aq}). Prawdopodobny mechanizm reakcji przedstawiono na schemacie 14. Zgodnie z tym mechanizmem litowanie zachodzi zarówno na atomie tlenu jak i azotu grupy amidowej. W ostatnim etapie następuje eliminacja benzyloaminy. Według dostępnych danych taki przebieg reakcji jest bezprecedensowy. Do tej pory synteza ketonów z amidów drugorzędowych i odczynników litoorganicznych wymagała wcześniejszej aktywacji amidu bezwodnikiem triflowym i wygenerowania *in situ* związków ceroorganicznych (dodatek CeCl₃) [44]. Nie jest jasnym, dlaczego niewielka zmiana w budowie grupy benzylowej spowodowała zaobserwowaną całkowitą zmianę przebiegu reakcji. Wymaga to dalszych badań.

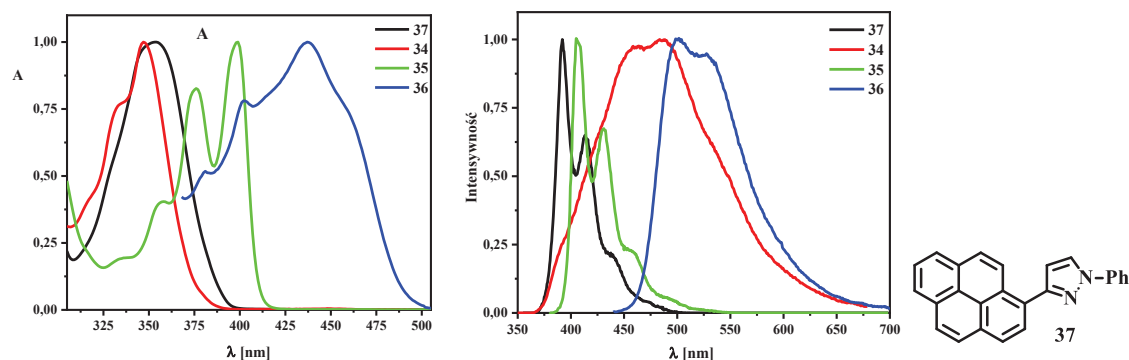
Nieoczekiwany wynik badań jakim było otrzymanie pochodnej *aza*-benzo[*c,d*]pirenu (azaolimpicenu) **31** zachęcił mnie do podjęcia próby syntezy związku zawierającego szkielet olimpicyenu (bez atomu azotu) oraz zbadania jego właściwości luminescencyjnych. Badania te przeprowadziłam w ramach realizowanego przeze mnie grantu IDUB. W ostatnim czasie zaproponowaliśmy metodę syntezy 1-phenylo-3-(pyren-1-ylo)-1*H*-pyrazolo-4-karbaldehydu

(34). ([P13] *Dyes and Pigments*, 154 (2018), 52–61) Związek ten otrzymaliśmy w wyniku przekształcenia 1-acetylopirenu w fenylohydrazon, który następnie został poddany działaniu odczynnika Vilsmeiera ($\text{POCl}_3\text{-DMF}$) dając oczekiwany aldehyd **34** z 72% wydajnością. Związek ten posłużył nam do syntezy fenylopirazoli. Pirazole to klasa małowczątkowych fluoroforów charakteryzujących się intensywną i przestrajalną emisją. Wydało mi się zatem interesującym sprawdzenie, czy możliwa jest cyklizacja związku **34**, której efektem byłoby otrzymanie związku zawierającego w swej strukturze szkielet olimpicyenu, powodujący usztywnienie cząsteczki oraz fragment pirazolowy dodatkowo wpływający na właściwości luminescencyjne cząsteczki.



Schemat 15. Cyklizacja amidu **34** w obecności kwasu tryflowego. Zdjęcia przedstawiają barwę emisji związków **35** i **36** w chloroformie (fiolka lewa) i w ciele stałym (fiolka prawa).

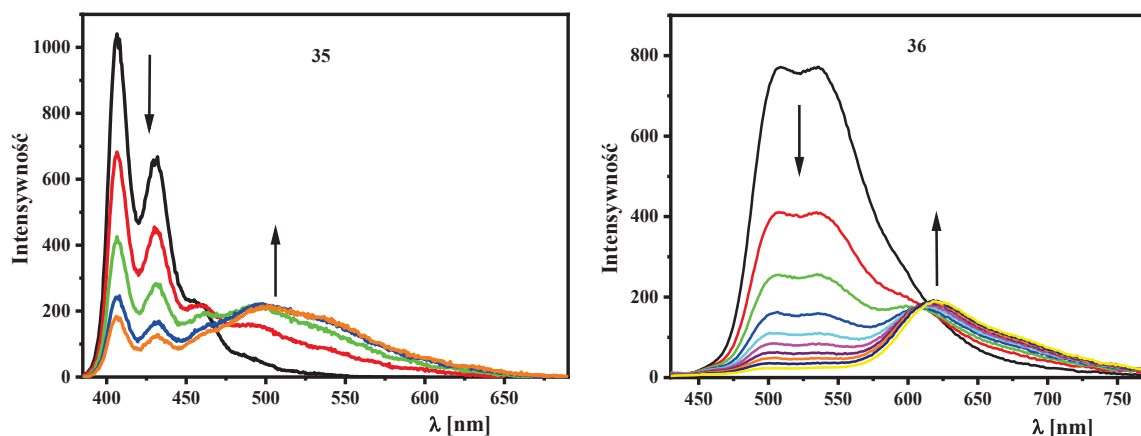
Okazało się, że dodanie kwasu tryflowego do roztworu związku **34** w chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej, powoduje szybkie tworzenie się fluorescencyjnych produktów cyklizacji: 9-fenyl-7,9-dihydro-pireno[10,1-*fg*]indazolu (**35**) i 9-fenyl-pireno[10,1-*fg*]indazolo-7(9*H*)-onu (**36**) (Schemat 15). Oba związki zawierają sześciopierścieniowy układ pirazoolimpicyenu. Podczas wydzielenia i chromatograficznego rozdzielania otrzymanych związków zauważyłam, że związek **35** ma tendencję do częściowego utleniania się do związku **36**. W rezultacie izolowana wydajność reakcji była różna i mieściła się w przedziale 15-25% dla **35** i 70-80% dla **36**. Dla obu związków zarejestrowałam widma absorpcji i emisji w roztworze CHCl_3 oraz w ciele stałym (Rys. 15).



Rys. 15. Widma absorpcji (A) i emisji (B) związków **34-37** w chloroformie. Wzbudzenie przy długości fali równej maksimum absorpcji.

Dla porównania zarejestrowałam również widma wyjściowego aldehydu **34** oraz widma pirazolu **37** nie zawierającego grupy aldehydowej. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłam, że w przeciwieństwie do szerokiego, pozbawionego struktury pasma absorpcji związku **37**, związek **35** wykazuje przesunięte ku czerwieni pasma absorpcji z dobrze rozdzieloną strukturą wibracyjną. Z drugiej strony widma emisyjne obu związków wykazują uporządkowane pasma przy bardzo podobnych długościach fal, co sugeruje, że ich stany emitujące mają podobną geometrię. Związki te wykazują także podobne wartości wydajności kwantowej emisji wynoszące odpowiednio 0,69 i 0,77. Wydajność kwantowa fluorescencji związku **34** wynosi 0,26, co można powiązać z dezaktywacją poprzez rotację grupy aldehydowej. Wyższą wydajność kwantową emisji związku **36** (0,94) można przypisać ograniczeniu tej rotacji. Zarejestrowane przeze mnie widma absorpcji i emisji związków **35** i **36** były szerokie, pozbawione struktury i przesunięte ku czerwieni (maksyma odpowiednio przy 506 nm i 615 nm), co sugeruje, że mogą one pochodzić od agregatów lub ekscimerów. Hipoteza ta została potwierdzona dla związku **35** przez badania rentgenostrukturalne (dimery tworzące się na skutek π -stackingu).

Obecność grupy pirazolowej w związkach **35** i **36** powoduje, że mają one właściwości słabo zasadowe, dlatego postanowiłam zbadać właściwości fotofizyczne tych związków w środowisku kwaśnym. Wpływ dodatku kwasu trifluorooctowego (TFA) na widma emisyjne **35** i **36** w dichlorometanie przedstawiłam na Rysunku 16.



Rys. 16. Widma emisji roztworów **35** i **36** w dichlorometanie ($c = 5\mu\text{M}$) miareczkowanych TFA w stężeniach 0, 20, 40, 60 i 80 μM dla **35** oraz 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 i 160 μM dla **36** (wzbudzenie przy 376 nm dla **35** i 400 nm dla **36**).

Dodatek TFA, do roztworów **35** i **36** w dichlorometanie, prowadzi do stopniowego zanikania pasm emisji, powodując jednocześnie pojawienie się szerokich, przesuniętych ku czerwieni pasm, które można przypisać ich formom protonowanym. Zjawisko to może być

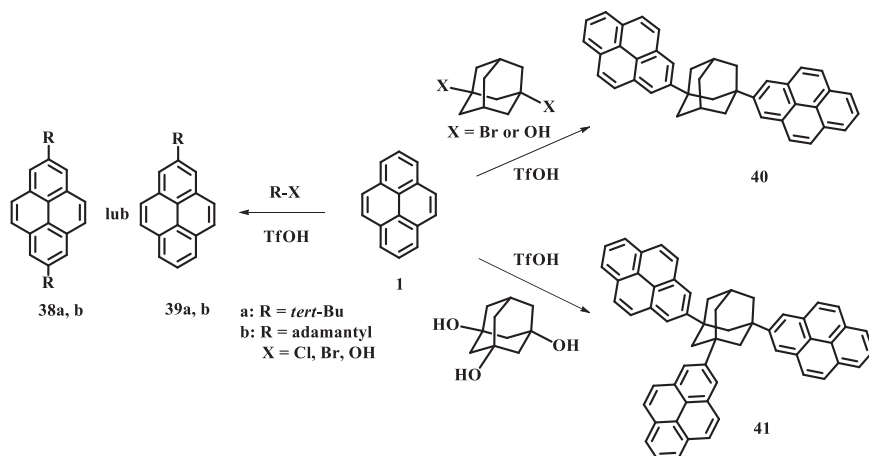
związane z możliwym wewnątrzcząsteczkowym transferem ładunku (ICT) w stanie wzbudzonym z ugrupowania pirenowego do protonowanej jednostki pirazolowej. Powyższe obserwacje wskazują, że otrzymane pirazoolimpiceny mogą działać jako czujniki fluorescencyjne silnie kwaśnych środowisk fluoroforowych. Warto zauważyć, że dotychczas opisano jedynie kilka przykładów takich czujników [45].

Przedstawione do tej pory wyniki badań [H1-H9] dotyczą modyfikacji w pozycji 1 niepodstawionego układu pirenowego lub dalszej funkcjonalizacji pirenu zawierającego w pozycji C1 grupy amidowe lub pochodne pirazolu. Wiadomym jest, że najbardziej podatnymi na atak elektrofilowy pozycjami w układzie pirenowym są atomy węgla 1, 3, 6 i 8. Jednym z nielicznych przykładów reakcji zachodzących w pozycjach 2 i 7 jest reakcja alkilowania Friedela-Craftsa. Jednak reakcja ta pozwala jedynie na wprowadzenie w pozycje 2,7-podstawników *tert*-butylowych. Co ciekawe obecność zatłoczonych przestrzennie grup *tert*-butylowych wpływa na regioselektywność substytucji elektrofilowej w tym układzie. Przykładowo, bromowanie 2,7-di-*tert*-butylopirenu prowadzi do podstawienia w pozycji 1 przy czym atom bromu może migrować do pozycji 4. Natomiast acylowanie metodą Friedela-Craftsa czy formylowanie Vilsmeiera zachodzi w pozycji 4, podczas gdy dla niepodstawionego układu pirenowego reakcje te dają wyłącznie 1-podstawione pochodne.

Interesującym wydało mi się sprawdzenie jak będzie przebiegać opracowana przeze mnie synteza amidów i tioamidów pirenowych [H3] gdy do reakcji zostanie użyty 2,7-di-*tert*-butylopiren (**38a**) oraz jak zmieniają się właściwości fotofizyczne otrzymanych produktów.

Zgodnie z danymi literaturowymi 2,7-di-*tert*-butylopiren można otrzymać na drodze reakcji alkilowania Friedela-Craftsa pirenu za pomocą chlorku *tert*-butylu w obecności kwasu Lewisa (chlerek lub bromek glinu). Postanowiłam sprawdzić, czy w reakcji *tert*butylowania pirenu, tak jak w prowadzonych przeze mnie zmodyfikowanych reakcjach Friedela-Craftsa [H1, H4, H5], możliwe jest efektywne zastąpienie chlorku glinu kwasem tryflowym. Okazało się, że reakcja ta jest nie tylko możliwa, ale przebiega znacznie szybciej (skrócenie czasu reakcji z 4 godzin – metoda klasyczna, do 30 min.) dając 2,7-di-*tert*-butylopiren (**38a**) z 90% wydajnością. Reakcja ta może być prowadzona zarówno w mikroskali jak i skali gramowej. Dodatkowo, jako czynnik alkilujący może zostać zastosowany alkohol *tert*-butylowy [H10]. Uzyskane wyniki zachęciły mnie do zbadania czy reakcja ta sprawdzi się dla innych odczynników alkilujących. Szczególnie interesującą ze względu na właściwości fizykochemiczne wydała mi się przestrzennie zatłoczona grupa adamantylova, która dodatkowo posiada cztery trzeciorzędowe atomy węgla i daje możliwość przyłączenia na drodze reakcji Friedela-Craftsa od jednej do czterech grup arylowych.

Wykazano, że di-, tri- i tetra- aryloadamantany wykazują dużą tendencję do tworzenia różnego typu układów supramolekularnych w stanie stałym (np. kryształy kapsułkujące i były wykorzystywane w syntezach porowatych struktur aromatycznych (PAF)). [46] Szkielet adamantanu wykorzystano również jako sztywny łącznik między grupami chromoforowymi. Dlatego cząsteczki zawierające kilka grup pirenylowych w dobrze określonym układzie przestrzennym mogą być interesujące przy opracowywaniu emiterów w stanie stałym, czujników lub samoorganizujących się nanomateriałów.



Schemat 16. Reakcja alkilowania pirenu prowadzona w obecności TfOH.

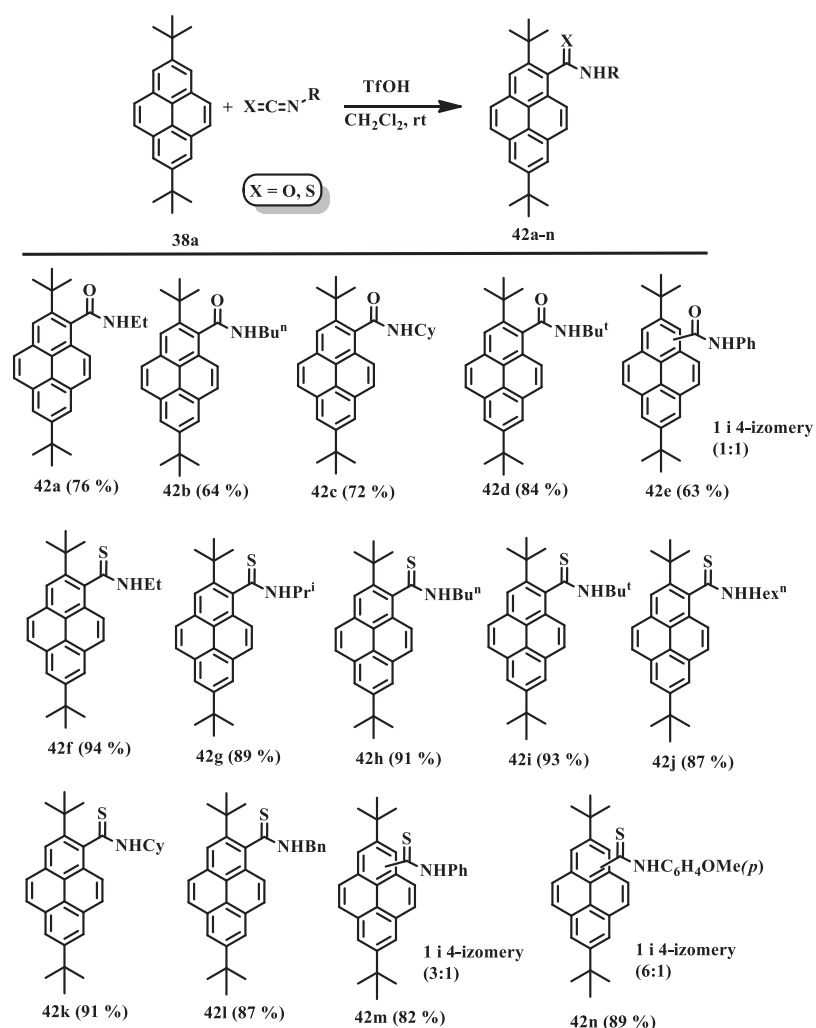
Poddając piren działaniu pochodnych adamantanu (Schemat 16) stwierdziłam, że zarówno chlorki, bromki jak i alkohole adamantylowe mogą być użyte do bezpośredniego alkilowania pierścienia pirenylowego w pozycjach 2 i 7, na drodze reakcji Friedela-Craftsa prowadzonej w obecności kwasu tryfłowego. W zależności od stechiometrii reakcji oraz odczynnika alkilującego możliwe jest otrzymanie 2-mono i 2,7-diadamantylowych pochodnych pirenu (**38b**, **39b**) jak również adamantanów podstawionych dwoma (**40**) czy trzema (**41**) jednostkami pirenowymi. Odkrycie to uważam za przełomowe w chemii pirenu gdyż bezpośrednia synteza adamantylopirenów otwiera drogę do nowej rodziny fluoroforów. Duży potencjał syntetyczny i aplikacyjny otrzymanych związków potwierdza także objęcie ich certyfikatem CAS REGISTRY® Innovator i nadanie numerów CAS.

Dla otrzymanych związków **38-41** zarejestrowałam elektronowe widma absorpcji i emisji w chloroformie ($C=5 \times 10^{-6}$ M). Wszystkie badane związki wykazywały pasma absorpcji i emisji przypisane wyizolowanemu, monomerycznemu fluoroforowi pirenowemu. Nie było dowodów na powstawanie wewnątrzcząsteczkowych ekscymerów przez związki **40** i **41** (znikoma emisja przy ~ 450 nm). Oznacza to, że sztywny szkielet adamantanu skutecznie izoluje od siebie ugrupowania pirenylowe. Porównałam także widma w ciele stałym 2,7-dialkylowych pochodnych **38a** i **b**. W przypadku tych związków zaobserwowałam znaczącą

różnicę w emisji. 2,7-Di-*tert*-butylopirem (**38a**) wykazywał emisję strukturalną charakterystyczną dla izolowanego fluoroforu pirenu, natomiast 2,7-diadamantylopirem wykazywał emisję ekscymeru ($\lambda_{\text{max}} \sim 450$ nm). Zatem grupa 1-adamantylowa, w przeciwieństwie do grupy *tert*-butylowej, nie chroni 2,7-dipodstawionego pirenu przed agregacją.

Wiedząc, że 2,7-di-*tert*-butylopiren w reakcji acylowania metodą Friedela-Craftsa daje produkt podstawienia w pozycji 4 postanowiłam sprawdzić przebieg reakcji typu Friedla-Craftsa związku **38a** z izotiocyanianami i cyjanianami [H11] prowadzonej we wcześniej opisanych warunkach [H1, H4, H5].

Okazało się, że w reakcji 2,7-di-*tert*-butylopirenu (**38a**) z izocyjanianami i izotiocyanianami alkilowymi tworzą się, mimo obecności dużej przestrzennie grupy *tert*-butylowej, wyłącznie produkty podstawienia w pozycji 1.



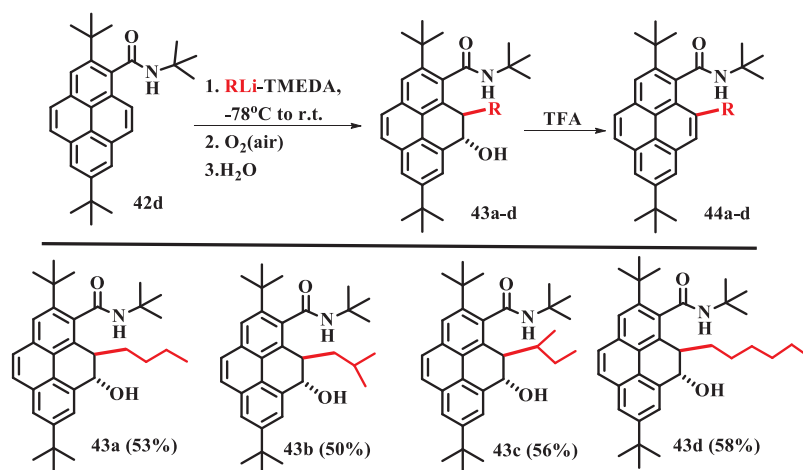
Schemat 17. Reakcje związku **38a** z izocyjanianami i izotiocyanianami.

Jedynie w przypadku izocyjanianów i izotiocyanianów zawierających podstawnik fenylowy jako produkty reakcji otrzymywałam mieszaninę 1-, 4- izomerów, co może wynikać

z oddziaływania π - π układu pirenowego z pierścieniem fenylowym protonowanego aromatycznego izo(tio)cyjanianu podczas tworzenia kompleksu Whelanda, który mógłby częściowo kierować atak elektrofilowy w pozycję 4.

Opracowana przeze mnie reakcja [H11] jest pierwszym przykładem bezpośredniej substytucji w 2,7-di-*tert*-butylopirenie, prowadzącej do utworzenia nowego wiązania C-C w pozycji 1.

Interesującym wydało mi się sprawdzenie jak będzie przebiegać reakcja litowania w przypadku otrzymanych amidów. Jak wcześniej wykazaliśmy amid *N-tert*-butylowy **15c** kieruje litowanie w pozycję 2 układu pirenowego dając, w zależności od elektrofila kończącego reakcję, sililowe pochodne, izoindole, itp. [H6, H7]. W przypadku amidów **42a-e** w pozycji 2 znajduje się grupa *tert*-butylowa tym samym prawdopodobnym wydało nam się zajście litowania w regionie K. Do reakcji wybraliśmy 2,7-di-*tert*-butylowy analog związku **15c**, związek **42d**. Prowadząc reakcję we wcześniej opisanych warunkach (1. *n*-BuLi-TMEDA/THF, -78°C, \underline{Ar} ; 2. „E”), stosując w drugim etapie różne elektrofile (TMSCl, DMF, D₂O), każdorazowo odzyskiwaliśmy jedynie wyjściowy amid **42d**. Ciekawych obserwacji dostarczyła nam nieznacząca zmiana procedury kończenia reakcji. Po dodaniu odczynnika litoorganicznego i ogrzaniu mieszaniny do temperatury pokojowej kolba reakcyjna została otwarta (dostęp powietrza) a reakcja zakończona dodaniem wody. Okazało się, że w tak przeprowadzonej reakcji powstały alkohole **43a-d** (Schemat 18) [P12].



Schemat 18. Reakcje litowania amidu **42d** w obecności tlenu.

Zastosowanie do litowania amidu **42d** *i*-BuLi, *n*-BuLi *s*-BuLi i *n*-HexLi dało produkty **43b-d** z wydajnością 63-74%. W przypadku użycia MeLi, *t*-BuLi, PhLi i reakcja nie zaszła. Prawdopodobnym jest, że reakcja ta zachodzi według mechanizmu rodnikowego.

Addycja związków litoorganicznych do arenów (karbolitowanie) prowadzi do dearomatyzacji i jest obecnie ważnym narzędziem syntetycznym. [47] W badanej reakcji

karbolitowanie połączone jest z utlenieniem powstałego w wyniku addycji związku litoorganicznego. Obecność grupy hydroksylowej w **43a-d** stwarza możliwość odtworzenia aromatycznego układu pirenowego poprzez odwodnienie. Rozpuszczenie tych związków w kwasie trifluoroctowym spowodowało natychmiastowe tworzenie, z wysokimi wydajnościami (79-89%), 10-alkilowanych pirenokarboksamidów **44a-d**.

Dla związków **42d**, **43a** i **44a** zarejestrowałam elektronowe widma absorpcji oraz emisji w dichlorometanie oraz wyznaczyłam wydajność kwantową w tym rozpuszczalniku (Tabela 7).

Tabela 7. Dane fotofizyczne dla roztworów w dichlorometanie związków **42d**, **43a** i **44a** oraz **15c**.

Związek	Absorpcja $\lambda_{\max}(\text{nm})$	Emisja $\lambda_{\max}(\text{nm})$	Φ_F (DCM) (%)
42	315, 329, 345	381, 400, 421	25,0
43a	270	360, 379, 397	27,0
44a	318, 332, 349	383, 403, 423	27,6
15c	315, 329, 344	382, 401, 422	30

Wprowadzenie grupy butylowej w pozycji 10 nie wpływa w znaczący sposób na widma absorpcyjne i emisyjne. Silne przesunięcie pasm absorpcji i emisji w kierunku błękitu obserwowane w przypadku związku **43a** spowodowane jest brakiem pełnego sprzężenia w układzie pirenowym (Tabela 7).

4.3. Podsumowanie osiągnięcia naukowego

W przedstawionych pracach [H1-H12] omówiłam wybrane zagadnienia związane z moją pracą badawczą dotyczącą funkcjonalizacji pirenu oraz badań fotofizycznych otrzymanych nowych fluoroforów.

W ramach osiągnięcia naukowego:

- Opracowałam metodę syntezy *N*-(etoksykarbonylo)pireno-1-karbotioamidu (**2**) na drodze reakcji pirenu z izotiocyjanianem etoksykarbonylowym prowadzonej w obecności kwasu tryfłowego [H1]. Wykazałam, że związek ten jest użytecznym substratem w syntezie nowych fluoroforów siarkowych, emitujących praktycznie w całym obszarze światła widzialnego. Dodatkowo, fluorofory te są wrażliwe na właściwości otaczającego je środowiska, co daje możliwość zastosowania ich jako sond środowiska. [H1-H3]
- Opracowałam metodę syntezy pirenolowych 4-hydroksytiazoli [H2, H3]. W metodzie tej zamknięcie pierścienia tiazolowego następuje poprzez utworzenie wiązania między C4-C5, co nie ma analogii literaturowych.

- Zsyntezowałam serię podstawionych pirenylem pochodnych „push-pull” 4-hydroksytiazolu [H2] wykazujących fluorescencję zarówno w roztworze, jak i w ciele stałym. Wykazują one bardzo duże wartości przesunięcia Stokesa ze względu na charakter wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia ładunku (ICT) wzbudzenia S₀-S₁. Maksima emisji zbliżają się do „okna biologicznego” (650-900 nm), co sugeruje możliwe zastosowania biologiczne.
- Opracowałam prostą i skuteczną metodę syntezy pierwszorzędowych i drugorzędowych pireno-1-karbotioamidów i karboksamidów [H4], dla których przeprowadziłam obszerne badania fotofizyczne. Otrzymane amidy emitują w ciele stałym z wydajnościami kwantowymi fluorescencji do 60%.
- Wykazałam, że opracowana reakcja Friedela-Craftsa [H4] pozwala także na syntezę pirenilotioamidoalkilofosfonianów [H5], które łatwo można przekształcić w silnie emitujące pirenioamidoalkilofosfoniany i odpowiednie kwasy. Pirenioamidoalkilofosfoniany mogą zostać zastosowane jako fluorescencyjne sensory wrażliwe na czynniki mechaniczne.
- Sprawdziłam regioselektywność reakcji 2,7-di-*tert*-butylopirenu z izotiocyanianami i izocyjanianami alkilowymi i aryłowymi w obecności TfOH [H11]. Reakcja ta jest pierwszym przykładem bezpośredniego tworzenia wiązania C-C w pozycji 1 układu pirenowego zawierającego w pozycji 2 objętościową grupę *tert*-butylową.
- Zbadaliśmy przebieg reakcji litowania drugorzędowych amidów pirenowych i 2,7-di-*tert*-butylopirenowych oraz właściwości fotofizyczne uzyskanych produktów [H6, H7, H8, H12].
- Opracowałam prostą metodę syntezy nowego policyklicznego układu *N*-heterocyklicznego (7,9-dihydropireno[10,1-*fg*]indazolu) [H9], który wykazuje intensywną fluorescencję i może być stosowany do wykrywania silnie kwaśnego środowiska. Właściwości fotofizyczne tego układu można dostroić poprzez różne modyfikacje strukturalne reaktywnego fragmentu 1-fenylopirazolu i grupy karbonylowej.
- Opracowałam prostą i skuteczną metodę wprowadzenia *tert*-butylu i 1-adamantylu w pozycje 2 i 2,7 pirenu [H10], która pozwala także na bezpośrednią syntezę pochodnych adamantanu z dwoma lub trzema jednostkami pirenowymi. Otrzymane adamantylopireny dają początek nowej klasie fluoroforów, o dużym potencjale aplikacyjnym.

4.4. Dalsze plany badawcze

Opracowana przeze mnie synteza związków zawierających układ piren-adamantan [H10] daje początek nowej klasie fluoroforów. Do tej pory, drugim po piren, najczęściej funkcjonalizowanym fluoroforem był 2,7-di-*tert*-butylopiren. Wiązało się to m.in. z dostępnością tego związku - *tert*butylowanie było jedynym przykładem bezpośredniego alikowania pirenu w pozycjach 2 i 7. Sztywna struktura adamantanu oraz obecność czterech trzeciorzędowych atomów węgla sprawia, że jego pochodne mogą wykazywać unikatowe właściwości, o dużym potencjale aplikacyjnym. Wykazano, że adamantany di-, tri- i tetraarylowe mają dużą tendencję do tworzenia różnego typu układów supramolekularnych w ciele stałym. Dlatego cząsteczki zawierające kilka grup pirenylowych, w dobrze określonym układzie przestrzennym, mogą być interesujące przy opracowywaniu emiterów w ciele stałym, czujników lub samoorganizujących się nanomateriałów.

Przykładowo, zsyntezowany przeze mnie 1,3,5-tris(piren-1-ylo)adamantan, co zostało zaprezentowane w pracy [H11], ma zdolność kapsułkowania rozpuszczalnika (chloroformu). Pokazuje to, że warto jest podjąć dalsze badania nad funkcjonalizacją tego związku w kierunku syntezy nowych materiałów porowatych. W swojej pracy zamierzam kontynuować podjęte ostatnio badania nad fluorescencyjnymi materiałami porowatymi opartymi na szkielecie piren-adamantan, służącymi do kapsułkowania małych cząsteczek np. o znaczeniu biologicznym.

W październiku 2022 uzyskałam finansowanie projektu „Nowe organiczne materiały porowate - synteza i badania fotofizyczne” w ramach Wewnętrznych konkursów grantowych Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza (IDUB), w konkursie „Granty na zwiększenie potencjału aplikacyjnego”. Zamierzam również kontynuować prace nad modyfikacją pozostałych adamantylopirenów celem lepszego poznania ich właściwości fotofizycznych, które przekładają się na praktyczne zastosowania. Prace te zamierzam kontynuować w ramach trwającej współpracy z Uniwersytetem Warszawskim, PPSM, Universite Paris-Saclay we Francji oraz International Center for Young Scientists, Tsukuba w Japonii.

4.5. Bibliografia

- [1] T. M. Figueira-Duarte, K. Müllen, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 7260 – 7314;
- [2] B.-K. An, S.-K. Kwon, S.-D. Jung, S. Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14410 – 14415;
- [3] A. Quin, B. Z. Tang, *Aggregation-Induced Emission: Fundamentals*, Wiley, Chichester, **2014**;
- [4] J. Mei, N. L. C. Leung, R. T. K. Kwok, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 11718 – 11940;

- [5] J. Mei, Y. Hong, J. W. Y. Lam, A. Qin, Y. Tang, B. Z. Tang, *Adv. Mat.*, **2014**, 26, 5429 – 5479;
- [6] Y. Yin, Z. Chen, C. Fan, G. Liu, S. Pu, *ACS Omega*, **2019**, 4, 10, 14324 – 14332;
- [7] J. M. Casas-Solvas, J. D. Howgego, A. P. Davis, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 212 – 232;
- [8] X. Feng, J.-Y. Hu, C. Redshaw, T. Yamato, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 1 – 20;
- [9] T. S. Jagodziński, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 197 – 227;
- [10] E. P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 6, 962 – 965;
- [11] D. Plažuk, J. Zakrzewski, A. Rybarczyk-Pirek, S. Domagała, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 4302 – 4308;
- [12] S. Fery-Forgues, B. Dalavaux-Nicot, *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.*, **2000**, 132, 137 – 159;
- [13] K. Stippich, D. Weiss, A. Guether, H. Goerls, R. Beckert, *J. Sulphur Chem.*, **2009**, 30, 2, 109 – 118;
- [14] R. Menzel, S. Kupfer, R. Mede, H. Görls, L. González, R. Beckert, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 5, 1489 – 1498;
- [15] U.-W. Grummt, D. Weiss, E. Birckner, R. Beckert, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 1104 – 1110;
- [16] A. Martin, C. Long, R. J. Forster, T. E. Keyes, *Chem. Comm.*, **2012**, 48, 5617 – 5619;
- [17] M. Islam, Z. Hu, Q. Wang, C. Redshaw, X. Feng, *Mater. Chem. Front.*, **2019**, 3, 762 – 781;
- [18] M. Shellaiiah, K.-W. Sun, *Biosensors*, **2022**; 12, 7, 550;
- [19] E. Täuscher, D. Weiß, R. Beckert, J. Fabian, A. Assumpção, H. Görls, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 18, 2292 – 2294;
- [20] P. Zhou, K. Han, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, 7, 1681 – 1690;
- [21] Z. Wu, D. Ma, *Mater. Sci. Eng.: R: Rep.*, **2016**, 107, 1 – 42;
- [22] Y. Niko, Y. Hiroshige, S. Kawauchi, G. Konishi, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3986 – 3996;
- [23] Y. Niko, Y. Cho, S. Kawauchi, G. Konishi, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 36480 – 36484;
- [24] A. Okamoto, K. Kanatani, I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4820 – 4827;
- [25] T. W. Bousfield, K. P. R. Pearce, S. B. Nyamini, A. Angelis-Dimakis, J. E. Camp, *Green Chem.*, **2019**, 21, 3675 – 3681;
- [26] Y. Niko, Y. Hiroshige, S. Kawauchi, G. Konishi, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 6177 – 6185;
- [27] J. Zeng, N. Qiu, J. Zhang, X. Wang, C. Redshaw, X. Feng, J. W. Y. Lam, Z. Zhao, B. Z. Tang, *Adv. Optical Mater.*, **2022**, 10, 2200917;
- [28] K. Oniwa, H. Kikuchi, H. Shimotani, S. Ikeda, N. Asao, Y. Yamamoto, K. Tanigakia, T. Jin, *Chem. Comm.*, **2016**, 52, 4800 – 4803;
- [29] D. Ning, Q. Liu, Q. Wang, X.-M. Du, Y. Li, W.-J. Ruan, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 5705 – 5712;
- [30] M. Zhu, C. Yang, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 4963 – 4976;
- [31] L. Berlicki, P. Kafarski, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1829 – 1850;
- [32] J. Grembecka, P. Kafarski, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2001**, 1, 133 – 144;
- [33] J. Gałęzowska, E. Gumienna-Kontecka, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, 256, 105 – 124;
- [34] L. Tušek-Božić, *Curr. Med. Chem.*, **2013**, 20, 2096 – 2117;
- [35] G. K. H. Shimizu, R. Vaidhyanathana, J. M. Taylor, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1430 – 1449;

- [36] C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M.-C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 155 – 158;
- [37] Y. Sagara, S. Yamane, M. Mitani, C. Weder and T. Kato, *Adv. Mater.*, **2016**, 28, 1073 – 1095;
- [38] D. Tilly, J. Magolan, J. Mortier, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 3804 – 20;
- [39] V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879 – 933;
- [40] Y. Niko, S. Kawauchi, S. Otsu, K. Tokumaru, G. Konishi, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 3196 – 3207;
- [41] T. Murai, H. Aso, Y. Tatematsu, Y. Itoh, H. Niwa, S. Kato, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 85143196 – 8519;
- [42] F. J. Fañanás, R. Sanz, *The Chemistry of Organolithium Compounds; The Chemistry of Functional Groups*, Patai Series; Wiley:Chichester, UK, **2006**
- [43] M. Stępień, E. Gońka, M. Żyła, N. Sprutta, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 3479 – 3716;
- [44] K.-J. Xiao, A.-E Wang, Y.-H. Huang, P.-Q. Huang, *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, 1, 130 – 132;
- [45] T. Liu, Z. Huang, R. Feng, Z. Ou, S. Wang, L. Yang, L.-J. Ma, *Dyes Pigm.*, **2020**, 174, 108102;
- [46] Y. Tian, G. Zhu, *Chem. Rev.*, **2020**, 120, 16, 8934 – 8986;
- [47] J. Clayden, *Dearomatization and Aryl Migration in Organolithium Chemistry. In Lithium Compounds in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag, **2014**; pp 375–396.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

W grudniu 2008 roku obroniłam pracę doktorską z zakresu chemii metaloorganicznej. W styczniu 2009 roku rozpoczęłam roczny staż podoktorski na McMaster University, Hamilton (ON) w Kanadzie. W tym czasie współpracowałam z Profesorem Johnem Warkentinem oraz Profesorem Nickiem Werstiukiem. Profesor John Warkentin był specjalistą w chemii karbenów i pierwsza połowa mojego stażu na McMaster University była związana z tą tematyką badawczą. Natomiast w drugiej części stażu zajmowałam się tematyką związaną z zainteresowaniami naukowymi prof. Nicka Werstiuka t.j.: syntezą związków wykazujących aktywność biologiczną oraz chemią obliczeniową. Efektem tej współpracy jest publikacja w *J. Phys. Chem. A* z 2013 (afiliacja McMaster University).

Po powrocie ze stażu naukowego rozpoczęłam nową tematykę badawczą dotyczącą chemii pirenu. W tym czasie rozpoczęłam współpracę z Dr Rémim Métivierem z Laboratoire de Photophysique et Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires (PPSM) należącym do École Normale Supérieure (ENS) Cachan (obecnie ENS-Paris-Saclay, Université Paris-Saclay) we Francji (kontynuacja współpracy rozpoczętej na doktoracie z prof. Keitaro

Nakatani). PPSM jest jednym z najlepiej wyposażonych w Europie laboratoriów fotofizycznych. W ramach współpracy, od 2014 roku, odbyłam 7 dziesięciodniowych wyjazdów naukowo-badawczych do PPSM, podczas których wykonywałam m.in.: pomiary zaników fluorescencji w roztworach i ciele stałym, badania spektroskopowe w ciele stałym itp. Efektem tej współpracy jest 7 wspólnych publikacji. Ponadto, zsyntezowane przeze mnie związki były badane w ramach grantu ERC 'MECHANOFUO' (St-G 715757) realizowanego w grupie dr Clémence Allain i dr Rémi Métévier z PPSM. Przeprowadzone badania mechanofluorochromizmu stanowią podstawę trzech (z 7-miu) wspólnych publikacji. W tym czasie rozpoczęłam również współpracę z dr Yuichi Hirai, który obecnie pracuje w International Center for Young Scientists w Tsukubie w Japonii. Odbył on krótki staż w naszym laboratorium na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Dr Hirai prowadzi badania dotyczące m.in.: trybo-, foto- i mechanoluminescencji (w przygotowaniu dwa wspólne manuskrypty).

W lepszym poznaniu i zrozumieniu właściwości luminescencyjnych wykazywanych przez nowe pochodne pirenu niezastąpioną rolę odgrywają badania rentgenostrukturalne oraz obliczenia teoretyczne. Badania te prowadzone są w ramach współpracy z dr hab. Anną Makal, z zespołu Profesora Krzysztofa Woźniaka z Laboratorium Badań Strukturalnych i Biochemicznych (LBSBio) Centrum Badań Biologiczno-Chemicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Współpraca ta zaowocowała czternastoma wspólnymi publikacjami. Ponadto, współpracując z dr hab. Anną Makal byłam wykonawcą w jej projekcie: Grant NCN Opus 9 "Struktura a właściwości fotofizyczne wybranych pochodnych pirenu w warunkach zwiększonego ciśnienia" realizowanym w latach 2015-2019.

Prowadząc badania dotyczące reakcji pirenu z różnego typu izotiocyanianami nawiązałam również współpracę z grupą Profesora Tadeusza Gajdy z Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej specjalizującego się w chemii izotiocyanianów. Otrzymane 1-(izotiocyaniano)alkilofosfoniany dietylu pozwoliły na przeprowadzenie badań, które stanowiły podstawę wspólnej publikacji. Dodatkowo, otrzymane związki stanowią interesujące układy do zastosowań biologicznych jak i chemii materiałowej.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Pełnione funkcje – dotyczy okresu po doktoracie

2019 rok – obecnie: kierownik studiów podyplomowych „Jakość i bezpieczeństwo produktów kosmetycznych”;

2020/2021 – obecnie: koordynator kierunku „Chemia kosmetyków i farmaceutyków z elementami biznesu”; studia stacjonarne I-go i II-go stopnia;

2014 – obecnie: opiekun Naukowego Koła Chemii Kosmetycznej;

2017 – obecnie: członek Rady Programowej Akademii Ciekawej Chemii działającej na Wydziale Chemii;

2020-2024 Członek Kolegium Elektorów UŁ. Elektor wybrany w grupie nauczycieli akademickich zatrudnionych na Wydziale Chemii UŁ, nie posiadających stopnia doktora habilitowanego

Opiekun studentów studiujących według Indywidualnego Programu Studiów (6 osób)

Opiekun studenckich staży naukowych realizowanych w ramach Students' Power (5 osób)

Opiekun naukowy studentów realizujących studenckie granty badawcze (5 osób)

6.2. Udział w projektach dydaktycznych i popularyzujących naukę:

2013-2015 Grant MNiSW zrealizowany w ramach programu edukacyjnego Ścieżki Kopernika. Nr umowy: DS./1358/9/W43/ŚK/2013. Tytuł projektu „Młodzi Kreatywni – innowacyjne podejście do nauki chemii wśród młodzieży szkolnej” – Autor i wykonawca projektu.

2017 Kierownik i wykonawca projektu edukacyjnego: „Na Tropie Odkryć – Kreatywni w Gimnazjum” – projekt zrealizowany w ramach konkursu MNiSW – Uniwersytet Młodego Odkrywcy”

2018 Projekt p.t.” DualKosStud- Studia z zakresu chemii kosmetycznej zintegrowane z przemysłem” złożony w ramach konkursu NCBiR, POWR.03.01.00-IP.08-00-DUO/18, dotyczący nowego kierunku studiów dualnych, współautor projektu.

2019 Mistrzowie Dydaktyki – projekt pilotażowy – koordynator i uczestnik projektu

2021 Mistrzowie Dydaktyki – projekt wdrożeniowy – koordynator i uczestnik projektu;

2019 „Sztuka łódzka na tle sztuki europejskiej. Wykluczeni/Włączeni”. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, realizowany w ramach konkursu NCBiR nr POWR.03.01.00-IP.08-00-3MU/18 – wykonawca;

2021 współautor projektu biorącego udział w konkursie Akredytacji Kierunków Studiów „Studia z przyszłością”. Projekt nagrodzony certyfikatem Akredytacyjnym dla kierunku Chemia kosmetyków i farmaceutyków z elementami biznesu oraz nagrodzony jednym z pięciu złotych certyfikatów t.j. Certyfikatem Nadzwyczajnym – Lider jakości kształcenia;

6.3. Zajęcia dydaktyczne prowadzone od 2012 roku (różne w cyklach):

- *Chemia organiczna (laboratorium, konwersatoria);*
- *Chemia kosmetyków (konwersatorium);*
- *Receptura kosmetyków (konwersatorium, laboratorium, od 2019r. wykład i koordynowanie przedmiotu);*
- *Chemia i receptura kosmetyków (konwersatorium, laboratoria);*
- *Wstęp do chemii organicznej (konwersatorium)*
- *Chemia organiczna BI (laboratorium);*
- *Biochemia (konwersatorium);*
- *Organic Chemistry B1A (Laboratorium w języku angielskim);*
- *Kosmetyka stosowana i chemia leków (wykład monograficzny);*
- *Chemia suplementów diety (laboratorium, wykład, koordynowanie przedmiot);*
- *Preparatyka kosmetyków. Preparatyka kosmetyków kolorowych (laboratorium);*
- *Preparatyka kosmetyków. Preparatyka kosmetyków oczyszczających i pielęgnacyjnych (laboratorium);*
- *Preparatyka organiczna środków farmaceutycznych (Wykład, konwersatorium, laboratorium – koordynator przedmiotu)*

Zajęcia prowadzone dla studentów studiujących wg indywidualnego programu studiów:

- *Nowoczesne metody syntezy organicznej;*
- *Synteza nowych fluoroforów pirenowych;*
- *Właściwości fotofizyczne związków organicznych;*
- *Zastosowanie związków palladu w syntezie organicznej;*
- *Wprowadzenie do współczesnej chemii organicznej*
- *Sztuka pisania projektów badawczych;*
- *Projektowanie receptur kosmetycznych;*

6.4. Promotorstwo prac dyplomowych:

- Promotor pomocniczy trzech prac doktorskich; 2 zakończone obroną, jedna w trakcie:

	Tytuł	Osoba	Rok
1.	<i>Nowe metody znakowania białek znacznikami fluorescencyjnymi i metalokarbonyłowymi</i>	Karolina Koprowska	Rozpoczęta w 2021
2.	<i>Badania nad syntezą pochodnych (1-pirenylo)fosfonoglicyny oraz ich właściwości cytotoksycznych i fotofizycznych.</i>	Maria Rodriguez Moya	20 stycznia 2023
3.	<i>Synteza aromatycznych wielopierścieniowych N-etoksykarbonylotioamidów i ich wykorzystanie w syntezie nowych fluoroforów</i>	Marzena Witalewska	10 kwietnia 2019

- Promotor 12-tu prac magisterskich:

	Tytuł	Student	Rok
1.	<i>Synteza nowych pochodnych 2,7-diadamantylopirenu</i>	Karolina Koprowska	2021
2.	<i>Współczesne metody syntezy organicznej w eksperymencie studenckim.</i>	Paulina Muskała	2020
3.	<i>Synteza pochodnych pirenu na drodze reakcji Mitsunobu.</i>	Paulina Muskała	2020
4.	<i>Synteza i właściwości fotofizyczne wybranych alkilopirenów.</i>	Gabriela Stępiak	2019
5.	<i>Synteza i właściwości spektroskopowe pochodnych pirenu.</i>	Joanna Owczarek	2018
6.	<i>Analiza spektroskopowa wybranych fluoroforów pirenowych.</i>	Bogusława Badura	2018
7.	<i>Synteza nowych tioamidów i amidów pochodnych 2,7-ditertbutylopirenu.</i>	Anna Stasiak	2016
8.	<i>Synteza i właściwości fotofizyczne wybranych pochodnych pirenu</i>	Malwina Mierzwa	2015
9.	<i>Synteza i właściwości fotofizyczne nowych 5-arylo-4-hydroksy-2-(piren-1-ylo)tiazoli</i>	Marzena Witalewska	2014
10.	<i>Synteza nowych fluoroforów pirenowych</i>	Izabella Andruszkiewicz	2013
11.	<i>Reakcje "klik" propynoiloferrocenu i 1-propynoilopirenu z wybranymi azydocukrami</i>	Szymon Gawron	2012
12.	<i>Synteza wybranych 4,5-dipodstawionych 2-ferrocenylotiazoli</i>	Martyna Adamiak	2012

- Promotor 30-tu prac licencjackich:

	Tytuł	Student	Rok
1.	<i>Wybrane kwasy karboksylowe w kosmetykach i farmaceutykach</i>	Maja Miś	2023
2.	<i>2,7-diadamantylopiren - funkcjonalizacja i badania fotofizyczne</i>	Aleksandra Olszacka	2023
3.	<i>Lecytyna</i>	Julia Kurasik	2022

4.	<i>Naturalne i syntetyczne substancje o właściwościach antyseptycznych</i>	Izabela Orzechowska	2022
5.	<i>Wybrane substancje aktywne pochodzenia roślinnego stosowane w kosmetykach.</i>	Klaudia Stępień	2022
6.	<i>Witaminy stosowane w kosmetykach – budowa i funkcje.</i>	Darya Vaitisiuk	2021
7.	<i>Witaminy.</i>	Artur Zaręba	2020
8.	<i>Zastosowanie kompleksów palladu w syntezie organicznej.</i>	Klaudia Golińska	2020
9.	<i>Substancje powierzchniowo czynne w kosmetykach.</i>	Anna Łopata	2020
10.	<i>Naturalne i syntetyczne składniki kompozycji zapachowych – budowa i otrzymywanie.</i>	Karolina Koprowska	2019
11.	<i>Wybrane substancje czynne w dermokosmetykach.</i>	Justyna Baranowska	2019
12.	<i>Naturalne i syntetyczne konserwanty stosowane w kosmetykach.</i>	Marta Rostkowska	2018
13.	<i>Popularne leki przeciwbólne - budowa, otrzymywanie i właściwości.</i>	Katarzyna Wójcik	2018
14.	<i>Naturalne atraktanty i repelenty-budowa chemiczna i zastosowanie.</i>	Anna Malina	2018
15.	<i>Naturalne i syntetyczne utrwalacze zapachu stosowane w przemyśle kosmetycznym.</i>	Paulina Muskała	2018
16.	<i>Kwasy AHA - synteza, właściwości i zastosowanie.</i>	Paulina Majda	2017
17.	<i>Olejki eteryczne i ich właściwości wykorzystywane w przemyśle kosmetycznym i medycynie.</i>	Adrianna Lemiesz	2017
18.	<i>Naturalne antyoksydanty stosowane w kosmetykach.</i>	Gabriela Stępiak	2017
19.	<i>Reakcja Mannicha.</i>	Maria Man	2016
20.	<i>Konserwanty stosowane w kosmetykach - synteza i właściwości</i>	Paulina Woźniak	2015
21.	<i>Związki fosforoorganiczne</i>	Anna Stasiak	2014
22.	<i>Pochodne kwasów karboksylowych w kosmetykach</i>	Ewelina Misztal	2014
23.	<i>Reakcja Suzuki</i>	Marlena Puton	2013
24.	<i>Alkaloidy - właściwości i zastosowanie</i>	Aleksandra Pyrek	2012
25.	<i>Parabeny - synteza i właściwości</i>	Maria Paszko	2012
26.	<i>Alfa-hydroksykwas-synteza i zastosowanie w kosmetykach</i>	Marta Sobczak	2012
27.	<i>Witaminy i ich rola w kosmetykach</i>	Izabella Andruszkiewicz	2011
28.	<i>Eliksiry młodości - przeciwstarzeniowe składniki kosmetyków</i>	Ilona Trzcńska	2011
29.	<i>Reakcja Fujiwara-Moritani</i>	Ewelina Bartnicka	2011
30.	<i>Tworzenie wiązań węgiel - heteroatom. Reakcja Mitsunobu.</i>	Martyna Adamiak	2010

6.5. Recenzowanie prac dyplomowych:

W latach 2011 – 2023 byłam recenzentem 40 prac licencjackich oraz jednej pracy magisterskiej.

6.6. Nagrody za działalność dydaktyczną i organizacyjną:

- 2015 Indywidualna Nagroda Rektora UŁ stopnia II-go za osiągnięcia organizacyjne;
- 2018 Indywidualna Nagroda Rektora UŁ stopnia II-go za osiągnięcia dydaktyczne;
- 2017 Indywidualna Nagroda Rektora UŁ stopnia III-go za osiągnięcia organizacyjne;
- 2019 Indywidualna Nagroda Rektora UŁ stopnia II-go za osiągnięcia organizacyjne;
- 2020 Zespołowa Nagroda Rektora UŁ stopnia I-go za osiągnięcia dydaktyczne;
- 2021 Zespołowa Nagroda Rektora UŁ stopnia I-go za osiągnięcia dydaktyczne;
- 2022 Zespołowa Nagroda Rektora UŁ stopnia I-go za osiągnięcia dydaktyczne;

6.7. Materiały do zajęć

- Skrypt do zajęć laboratoryjnych „Preparatyka organiczna środków farmaceutycznych” - autor;
- Skrypt do zajęć laboratoryjnych „Receptura kosmetyków” - współautor
- Skrypt do zajęć laboratoryjnych „Chemia suplementów diety” - autor;

6.8. Inne

- Współdziałł w opracowaniu programu studiów dla nowego kierunku: Chemia kosmetyków i farmaceutyków z elementami biznesu – studia stacjonarne, II-go stopnia o profilu ogólnoakademickim.
- Ukończenie tygodniowego kursu tutoringu - Certyfikat Master of Didactics Uniwersytetu w Gandawie;
- Członek komitetu organizacyjnego „French-Polish Conference On Organic Chemistry” zorganizowanej 29 listopada 2018 roku na Wydziale Chemii UŁ.
- Wygłoszenie 3 wykładów popularnonaukowych w ramach Akademii Ciekawej Chemii;
- Przygotowanie warsztatów chemicznych, z zakresu chemii kosmetycznej, w ramach Międzynarodowej Konferencji Edukacyjnej „Technologia Wiedza Kompetencje”, Łódź, 23 października 2017
- udział w Festiwalu Nauki Techniki i Sztuki (w latach 2017-2023 prowadzenie wraz z Kołem Naukowym warsztatów naukowych);
- Opieka i przygotowanie warsztatów z chemii kosmetycznej dla dzieci i mieszkańców regionu łódzkiego, które odbyły się podczas miejskiego dnia dziecka w hali Expo;

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Granty badawcze:

7.1.1. Udział w projektach:

- 2018-2019 Kierownik grantu NCN Miniatura II „*Synteza nowych fluoroforów na drodze katalizowanej Pd(II) aktywacji wiązań C-H amidów pirenowych i 2,7-ditertbutylopirenowych prowadzonej w warunkach reakcji Fujiwara-Moritani*”, Nr rej. 2018/02/X/ST5/01472;
- 2020-2022 Kierownik grantu „*Organiczne przełączniki typu „off-on” do detekcji jonów rtęci*” przyznanego w ramach konkursu MNiSW Inkubator Innowacyjności 4.0 na projekty badawcze z zakresu B+R;
- 2021-2023 Kierownik grantu „*Synteza i właściwości nowych fluoroforów do potencjalnych zastosowań w optoelektronice*” realizowanego w ramach Wewnętrznych konkursów grantowych Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza (IDUB), w konkursie „Granty dla doświadczonych badaczy”
- 2022-obecnie Kierownik grantu p.t. „*Nowe organiczne materiały porowate - synteza i badania fotofizyczne*” realizowanego w ramach Wewnętrznych konkursów grantowych Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza (IDUB), w konkursie „Granty na zwiększenie potencjału aplikacyjnego”;
- 2011-2014 Kierownik (2011, 2012, 2014) i wykonawca (2013) czterech grantów wewnętrznych UŁ dla młodych naukowców. Numery projektów: 1149; 545/725; 545/342; 545/091;
- 2015-2019 Grant NCN Opus 9 “*Struktura a właściwości fotofizyczne wybranych pochodnych pirenu w warunkach zwiększonego ciśnienia*”, wykonawca;
- 2012-2015 Grant NCN Harmonia, UMO-2012/04/MST5/00712 “*Synteza i badania fotofizyczne nowych fluoroforów pirenowych*”, wykonawca;
- 2009-2012 grant badawczy KBN N204 154 636, 1546/ H03/2009/ 36 p.t. „*The application of „click” chemistry and Mitsunobu reaction In the synthesis of biomolecules*” wykonawca.

7.1.2. Recenzowanie projektów:

- 2021-2022: Recenzent I i II edycji Doktoranckich Grantów Badawczych realizowanych w ramach funduszy IDUB – I edycja recenzent 11 projektów; II edycja recenzent 6 projektów;
- 2020-2022: Recenzent Studenckich grantów badawczych finansowanych z funduszy Uniwersytetu Łódzkiego (4 granty).

7.2. Recenzowanie artykułów naukowych:

Wykonanie trzech recenzji artykułów naukowych dla czasopism:

- 2022 Nature Communications (Springer Nature) IF=16,6
(<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31978-x>)
- 2023 Scientific Reports (Springer Nature) IF=4,6;
- 2022 Journal of Fluorescence (Springer Nature), IF = 2,7.

7.3. Nagrody i wyróżnienia

- 2011 Nagroda Rektora UŁ zespołowa pierwszego stopnia za cykl publikacji pt.: „*Nowe reakcje ferrocenu i półsandwiczowych cyklopentadienylowych kompleksów żelaza*”;
- 2018 Wyróżnienie Rektora UŁ za cykl publikacji pt. „*Poszukiwanie związków o potencjale przeciwnowotworowym oraz efektywnych połączeń lek-antyoksydant w komórkach człowieka in vivo. Synteza, charakterystyka i bioaktywność*”.

Anna Wrońska-Piotrowska