



**POLITECHNIKA WARSZAWSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY**

ul. Noakowskiego 3

00-664 Warszawa

tel. (+22) 234-7562

fax (+22) 234-2741

e-mail: gabro@ch.pw.edu.pl

Prof. dr hab. inż. Gabriel Rokicki

Warszawa 20.05.2015 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr

Marty Sockiej

**p.t. „Nowy proces (ko)polimeryzacji cyklicznych węglanów alifatycznych z
wieliminowaniem transestryfikacji”**

Poliwęglany i poliestry alifatyczne ze względu na biogodność i biodegradowalność stanowią materiały, które w coraz większym stopniu znajdują zastosowanie w medycynie m.in. jako nici chirurgiczne, nośniki leków, czy ostatnio jako rusztowania do odbudowy tkanek. W większości otrzymywane są one metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia.

Synteza polimerów i kopolimerów o zaplanowanej budowie chemicznej stanowi ważny problem naukowy i aplikacyjny, którym zajmuje się wiele ośrodków naukowych. W tym też obszarze badawczym zawiera się synteza kopolimerów blokowych metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia. Biorąc pod uwagę, że poliestry, zarówno kwasów karboksylowych, jak i kwasu węglowego w warunkach syntezy mogą ulegać reakcjom wymiany, opracowanie selektywnej metody otrzymywania kopolimerów o zdefiniowanej mikrostrukturze stanowi duże wyzwanie naukowe. Kopoliestry alifatyczne zawierające bloki poliwęglanowe znajdują coraz szersze zastosowania biomedyczne ze względu na fakt, że w procesie biodegradacji nie uwalniają kwasów karboksylowych prowadzących do zakwaszania środowiska. Poza tym poliwęglany alifatyczne wolniej hydrolizują ze względu na brak efektu autokatalitycznego, co można wykorzystać do regulowania szybkości biodegradacji materiałów biomedycznych.

Zapewne wyżej wymienione przesłanki zdecydowały o podjęciu tematyki pracy doktorskiej przez mgr Martę Socką, zrealizowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Dudy uznanego specjalisty z dziedziny polimeryzacji monomerów

heterocyklicznych z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi. Recenzowana rozprawa stanowi kontynuację badań prowadzonych w zespole prof. Andrzeja Dudy dotyczących kopolimeryzacji z otwarciem pierścienia laktydów z cyklicznymi estrami.

Cel naukowy pracy został jasno i precyzyjnie sformułowany, a praca dobrze zaplanowana. Zadaniem mgr Marty Sockiej było zbadanie procesów polimeryzacji węglanu trimetylenu i L-laktydu oraz ich kopolimeryzacji z zastosowaniem optycznie czynnego, przestrzennie rozbudowanego difenolanu izopropoksyglinu. Ważnym problemem do rozwiązania było też opracowanie procesu syntezy di- i triblokowych kopolimerów węglanu trimetylenu i L-laktydu oraz zbadanie cytotoksyczności otrzymanych materiałów polimerowych.

W pierwszej części swojej pracy doktorskiej doktorantka przeprowadziła polimeryzacje laktydu i węglanu trimetylenu oraz ich kopolimeryzacje wobec typowego katalizatora polimeryzacji anionowo-koordynacyjnej jakim był izopropanolan glinu, wykazując, że reakcji propagacji towarzyszy wymiana estrowa, co prowadzi do otrzymania produktów cyklicznych, szerszego rozrzutu mas molowych oraz otrzymania makromolekuł polilaktydu składającego się z parzystej i nieparzystej liczby reszt kwasu mlekowego, a w przypadku polimeryzacji węglanu trimetylenu do dysproporcjonowania grup końcowych. Ponadto wykazała, że w przypadku zastosowania katalizatora w postaci chiralnego, rozbudowanego przestrzennie difenolanu izopropoksyglinu praktycznie zahamowane są reakcje uboczne, takie jak reakcje między- i wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia na makromolekuły.

Doktorantka udowodniła, że szybkość propagacji laktydu zależy od dopasowania jego enancjomeru do izomeru optycznego katalizatora. Gdy katalizator i monomer mają tę samą konfigurację bezwzględną, to stała szybkości propagacji laktydu jest o rząd wielkości większa od stałej szybkości dla układu niedopasowanego.

Jednakże, wiodącym wątkiem rozprawy były badania kopolimeryzacji L-laktydu z sześciocząłowym węglanem cyklicznym wobec przestrzennie rozbudowanego katalizatora glinowego. Proces kopolimeryzacji prowadzony był z jednoczesnym wprowadzeniem obydwu monomerów do mieszaniny reakcyjnej oraz gdy monomery te wprowadzane były sekwencyjnie.

Mgr Marta Socka wykazała, że gdy ma miejsce jednoczesna kopolimeryzacja cyklicznych węglanów (węglan trimetylenu i węglan neopentyłu) z L-laktydem, to w

zależności od rodzaju użytego enancjomeru katalizatora otrzymuje się kopolimery o różnej mikrostrukturze. Gdy konfiguracje bezwzględne katalizatora i monomeru były zgodne, otrzymywała kopolimery o budowie statystycznej, natomiast gdy użyła katalizatora o przeciwnej konfiguracji, tworzył się kopolimer o budowie gradientowo-blokowej, w której segment blokowy stanowił polilaktyd. Do interpretacji wyników przydatne było wyznaczenie współczynników reaktywności. Doktorantka wykazała, że współczynniki te zależą od użytego katalizatora i w przypadku gdy konfiguracje katalizatora i L-laktydu były zgodne to współczynnik reaktywności L-laktydu był większy od współczynnika węglanu trimetylenu. Natomiast, gdy konfiguracje były przeciwne, wartość współczynnika reaktywności węglanu trimetylenu znacznie przewyższała wartość tego współczynnika dla L-laktydu. Przy czym stałe szybkości homopropagacji monomeru węglanowego, niezależnie od konfiguracji bezwzględnej katalizatora, były większe od stałych szybkości dla L-laktydu.

Na obronie poproszę doktorantkę o wyjaśnienie dlaczego mimo większej stałej propagacji węglanu trimetylenu w obecności katalizatora o konfiguracji zgodnej z konfiguracją laktydu tworzy się kopolimer statystyczny?

Podobne wyniki uzyskała doktorantka w kopolimeryzacji sekwencyjnej L-laktydu z sześciocząłowymi węglanami cyklicznymi. Potwierdza to, że w obecności przestrzennie rozbudowanego katalizatora tworzą się kopolimery blokowe z zahamowaniem reakcji transestryfikacji.

Do oceny mikrostruktury otrzymanych kopolimerów doktorantka wykorzystwała opracowaną przez Dobrzyńskiego i Kasperczyka metodę z użyciem spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR. Należy pochwalić ją za duży profesjonalizm w wykorzystaniu różnych narzędzi analitycznych do charakteryzacji budowy kopolimerów na poziomie molekularnym i nadcząsteczkowym oraz określenia ich właściwości termicznych.

Stabilność termiczną otrzymanych kopolimerów doktorantka charakteryzowała za pomocą termogravimetrii i skaningowej kalorymetrii różnicowej. Kopolimery te wykazywały krystaliczność nawet przy małej zawartości (20% mol.) reszt kwasu mlekowego. Mgr Marta Socka wykazała, że duży, dochodzący do 50 °C wzrost temperatury topnienia kopolimerów tri blokowych, można uzyskać wykorzystując zdolność do tworzenia stereokompleksów bloków D-laktydowych i L-laktydowych. Stereokompleks: PTMC-PLLA-PTMC/PTMC-PDLA-PTMC charakteryzował się temperaturą topnienia 210 °C, podczas gdy t.t. homokrystalitów wynosiła 153,7 °C.

Końcowy fragment pracy poświęcony był badaniom przydatności otrzymanych

kopolimerów do zastosowań biomedycznych. Badania te zostały przeprowadzone w Pracowni Biologicznej Międzyresortowego Instytutu Techniki Radiacyjnej w Łodzi. Wstępne testy nie wykazały cytotoksyczności wobec wybranych hodowli komórkowych.

Obszerna, licząca 195 stron rozprawa doktorska mgr M. Sockiej ma klasyczny układ i składa się z trzech części: literaturowej, eksperymentalnej i omawiającej wyniki badań. Część poświęcona dyskusji wyników stanowi ponad 70% całości, co wskazuje na właściwą ich proporcję. Pracę czyta się dobrze, chociaż trafiają się błędy gramatyczne, wynikające prawdopodobnie z modyfikacji tekstu i z operacji „kopiuj-wklej” oraz z użycia myślnika zamiast dywizu.

Część literaturowa zawiera podstawowe wiadomości dotyczące metod polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych węglanów oraz kontroli mikrostruktury w polimeryzacji i kopolimeryzacji cyklicznych węglanów. W dyskusji nad stanem wiedzy zapewne pomocna była cytowana literatura, obejmująca w sumie 163 pozycje. Ten rozdział napisany jest przejrzysto, a przedstawiony materiał stanowi dobre wprowadzenie do prezentacji wyników własnych. Kończy się podsumowaniem uzasadniającym podjęcie tematu pracy.

Wracając do merytorycznej oceny pracy, z przyjemnością stwierdzam dobry poziom opisu jej części doświadczalnej. Podane przez doktorantkę opisy przeprowadzonych eksperymentów wydają się na tyle szczegółowe, że pozwalają na ich odtworzenie.

W pracy pojawiają się niestety błędne sformułowania. Autorka niepotrzebnie dodaje 1,3- w nazwie węglanu trimetylenu („węglan 1,3-trimetylenu”). Podobnie niezręczna jest nazwa „węglan 2,2-dimetylo-1,3-trimetylenu”; lepiej nazywać ten monomer węglanem neopentyłu lub 5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-onem lub węglanem 2,2-dimetylo-1,3-propanodiolu. Niefortunne jest też pisanie liczby w nazwach monomerów np. „6-członowe węglany”. W nazwach chemicznych liczby zarezerwowane są raczej do określania pozycji podstawnika lub atomu.

Zamiast „pochodne metali wielowartościowych” powinno się pisać pochodne metali o różnych stopniach utlenienia (str. 8). W widmach obserwuje się sygnały o dużej intensywności, a nie „wysokie sygnały” (str. 102). Razi też stosowanie kropki zamiast przecinka w danych liczbowych – kalka z języka angielskiego.

Jeśli chodzi o krytyczne uwagi merytoryczne, to dotyczą one terminów „inicjator” i „katalizator polimeryzacji”. Doktorantka używa tych terminów w sposób

wymienny. Oczekuję wyjaśnienia tych pojęć na publicznej obronie.

Wyjaśnienia wymaga też zaproponowany mechanizm anionowo-koordynacyjnej polimeryzacji cyklicznych węglanów alifatycznych (Schemat 5.6). Czy rzeczywiście taki zapis „chwilowego kompleksu węglan/SBO₂Al-O*i*Pr” jest prawidłowy?

W widmie masowym MALDI-ToF poli(węglanu trimetylenu) (Rys. 5.2 i 5.3) sygnałom serii A przypisana jest nieprawidłowa budowa chemiczna. Autorka nie podała też mas rezydualnych. Makromolekuły zakończone grupami wodorowęglanowymi są niestabilne i nie można zarejestrować ich obecności.

Na schemacie 5.19. budowa powstałego diblokowego kopolimeru laktydu z węglanem trimetylenu nie jest poprawna. Taki zapis sugeruje, że z węglanem trimetylenu reaguje końcowa grupa O*i*Pr polilaktydu.

W widmie FTIR polilaktydu (Rys. 5.55) pasmo absorpcji 1452 cm⁻¹ przypisane zostało grupie karbonylowej, a liczba falowa grupy C-O-C powinna być 1082 cm⁻¹ a nie 1182 cm⁻¹.

Na obronie zapytam doktorantkę jak wytłumaczyć, „że stężenie centrów aktywnych w początkowym etapie polimeryzacji TMC wzrastało i następnie osiągnęło stałą wartość” (Rys. 5.5 i 5.6). Takiego przebiegu polimeryzacji nie obserwowano w przypadku polimeryzacji LL- i DD-laktydu w obecności tego samego inicjatora/katalizatora.

W widmie masowym MALDI-ToF obecna jest seria z nieparzystą liczbą reszt kwasu węglowego (choć o b. małej intensywności) (str. 92), co nie współgra ze stwierdzeniem: „Potwierdza to obecność jednej grupy sygnałów pochodzących od oczekiwanej populacji makrocząsteczek *i*PrO(La)_nH”.

W cytowaniach nie powinno się nadawać różnych numerów tej samej publikacji – a tak się złożyło, że dotyczy to akurat mojej publikacji.

Przytoczone uwagi krytyczne nie podważają w żadnej mierze wartości rozprawy i mojej pozytywnej jej oceny.

Reasumując, uważam, że mgr Marta Socka z dużym powodzeniem zrealizowała nakreślony przez siebie cel pracy. Uzyskała cenne wyniki dotyczące możliwości syntezy blokowych kopolimerów kwasu mlekowego i węglanu trimetylenu z zahamowaniem reakcji transestryfikacji. Wykazała, że w zależności od konfiguracji bezwzględnej katalizatora możliwa jest synteza kopolimeru statystycznego lub blokowego. Są to bardzo cenne osiągnięcia z uwagi na możliwość regulacji właściwości materiałów polimerowych stosowanych w medycynie.

Po uwzględnieniu takich elementów, jak aspekt poznawczy i aplikacyjny pracy, uważam, że stanowi ona istotny wkład do wiedzy na temat syntezy blokowych kopolimerów metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia. Wyniki zawarte w rozprawie mgr Marty Sockiej zostały opublikowane w postaci 2 artykułów w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, a kolejny został wysłany do opublikowania. Marta Socka jest współautorką 5 komunikatów konferencyjnych, z czego dwa prezentowała osobiście i 9 posterów na konferencjach zagranicznych i krajowych.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wszystkie wymogi stawiane przez obowiązującą ustawę rozprawom doktorskim i zwracam się do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi o dopuszczenie mgr Marty Sockiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony.

