



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 15.06.2017 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr inż. Piotra Lewińskiego
p.t. "Polymerization of L-lactide catalyzed by initiators
(Polimeryzacja L-laktydu katalizowana inicjatorami)"

Polilaktyd (PLA) jest najbardziej popularnym polimerem biodegradowalnym otrzymywanym z surowców odnawialnych. Ze względu na zdolność do biodegradacji, stanowić może rozwiązanie ekologicznego problemu gromadzenia się odpadów z tworzyw sztucznych. PLA jest stosowany na szerszą skalę zarówno do produkcji przedmiotów codziennego użytku, takich jak np. folie, opakowania do żywności, włókna oraz butelki, jak również do otrzymywania materiałów znajdujących zastosowanie w medycynie - bioresorbowalne nici chirurgiczne, stenty, czy też śruby chirurgiczne.

Polilaktyd może być otrzymywany metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia L-laktydu lub metodą polikondensacji kwasu mlekowego. Ta pierwsza metoda stosowana jest na skalę przemysłową, a jako katalizator polimeryzacji stosowany jest głównie oktanian cyny(II).

Proces polimeryzacji L-laktydu przeznaczonego do celów medycznych (np. w procesie dozowania leków) powinien charakteryzować się zdolnością do otrzymania polimeru o zdefiniowanej masie molowej, małej dyspersji i o znanych grupach końcowych. W przypadku zastosowań polilaktydu jako materiału dla elektroniki, jak też do celów medycznych, obecność metali ciężkich jest wysoce niepożądana.

W ostatnich latach podejmowane są próby zastąpienia katalizatorów „metalicznych” katalizatorami organicznymi. W grupie Hedricka z IBM Almaden Research Center w San Jose opracowano szereg aktywnych katalizatorów bazujących na silnie zasadowych aminach trzeciorzędowych, takich jak 4-(dimetyloamino)pirydyna (DMAP), diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) i 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en (TDB) oraz N-heterocykliczne karbeny. Niektóre z nich zdolne są do aktywowania

zarówno monomeru, jak i alifatycznej grupy OH (TDB), a inne tylko grupy hydroksylowej (DBU).

Recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Piotra Lewińskiego, zrealizowana pod kierunkiem prof. dr hab. Stanisława Sosnowskiego z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi, mieści się w wyżej zarysowanym obszarze badawczym.

Cel naukowy pracy został jasno i precyzyjnie sformułowany, a praca dobrze zaplanowana. Zadaniem mgr inż. Piotra Lewińskiego było zbadanie procesów polimeryzacji L-laktydu z zastosowaniem organicznego katalizatora – silnie zasadowej aminy zawierającej w swojej cząsteczce grupę funkcyjną OH i/lub NH odpowiedzialną za zainicjowanie procesu polimeryzacji, nazwanego przez doktoranta INICATem.

Ważnym problemem wymagającym rozwiązania było też opracowanie metody badania kinetyki polimeryzacji L-laktydu prowadzonej w rurce do NMR – nazwanej przez autora „one tube kinetic metod”.

Na przedstawioną do recenzji rozprawę składają się: wprowadzenie, przegląd literatury przedmiotu, dwie prace opublikowane w bardzo dobrych czasopismach polimerowych - Polymer Chemistry i Polymer oraz rozdział poświęcony dyskusji wyników dotyczących polimeryzacji L-laktydu w obecności INICAT, które nie znalazły się w wyżej wymienionych publikacjach.

Przeprowadzone badania można podzielić na dwa zasadnicze wątki. Pierwszy dotyczył badań kinetycznych polimeryzacji L-laktydu w obecności oktanianu cyny(II). Doktorant opracował nową, oryginalną metodę prowadzenia badań kinetyki polimeryzacji w czasie rzeczywistym, opartą na połączeniu standardowego eksperymentu ^1H NMR oraz spektroskopii dyfuzyjno-rozdzielczej - DOSY pozwalającej na wyznaczenie podstawowych parametrów kinetycznych i charakteryzujących polimer (M_n , M_w , \bar{D} , konwersja monomeru) podczas jednego eksperymentu prowadzonego w zatopionej rurce NMR.

Stosunkowo niedawno, bo dopiero w roku 2012 Grubbs, jako pierwszy, zastosował technikę DOSY NMR do badania kontrolowanej polimeryzacji ROMP styrenu i 1,5-cyklooktadienu. Podejście doktoranta było nieco inne, badał on polimeryzację z otwarciem pierścienia, a co najważniejsze prowadził ją „on-line” bez pobierania próbek. Warto wspomnieć, o innym polskim akcencie - doktorant zastosował do obliczeń algorytm ITAMeD opracowany przez mgr Mateusza Urbańczyka i prof. Krzysztofa Kazimierczuka z Uniwersytetu Warszawskiego. Parametry próbek badanych

polilaktydów takie jak M_n , M_w i \bar{M}_n oznaczone metodą $^1\text{H NMR}$, SEC z detekcją MALLS oraz DOSY NMR okazały się w wysokim stopniu zgodne. Największe odchylenie wyniosło 6%.

Drugi, wiodący wątek badawczy dotyczył katalizatorów organicznych z funkcją inicjatora - INICATy. Doktorant wyselekcjonował i zsyntezował dwa INICATy wykazujące dużą aktywność katalityczną w procesie polimeryzacji L-laktydu. Pierwszym była pochodna guanidyny - 2-(9H-puryno-6-yl-amino)etanol (HEA), która umożliwiła prowadzenie polimeryzacji L-laktydu w masie w 120 °C zapewniając kontrolę liczbowo średniej masy molowej do 40 kg/mol. Drugim zastosowanym INICATEm była pochodna imidazolu - 3-[(4,5-dihydro-1H-imidazolo-2-yl)amino]propanol (HPG), która umożliwiła polimeryzację L-laktydu w zakresie temperatur 25-120 °C. Doktorant wykazał, że polimeryzację laktydu w obecności HPG można przeprowadzać w masie i rozpuszczalniku uzyskując polimery o masie molowej dochodzącej do 13 kg/mol.

Wykazał też, co prawda tylko na dwóch katalizatorach, że moc zasady determinuje aktywność katalityczną INICAT. Puryny (HEA), należące do słabych zasad, wymagały prowadzenia procesu polimeryzacji w podwyższonej temperaturze, natomiast guanidyny (HPG), uważane za silne zasady ($\text{TBD} - \text{p}K_a = 26$), umożliwiły prowadzenie polimeryzacji laktydu w temperaturze pokojowej.

Doktorant wykazał, że każda cząsteczka INICAT zawiera fragment stanowiący silną zasadę organiczną oraz alifatyczną grupę hydroksylową, pierwszo- lub drugorzędową grupę aminową, które pełnią rolę inicjatora. Dzięki temu katalizator łączy się ze wzrastającą makrocząsteczką wiązaniem kowalencyjnym, stając się jej grupą końcową. Hydrofilowa grupa końcowa połączona z hydrofobowym łańcuchem polimerowym tworzą oligomery o właściwościach amfifilowych.

Na podstawie badań kinetycznych przeprowadzonych za pomocą spektroskopii FTIR doktorant potwierdził, że proces polimeryzacji w obecności INICATu ma charakter żyjący.

Doktorant stwierdził, że przyłączenie aminy do końca łańcucha polilaktydu na stałe pozwoli „zredukować toksyczność katalizatora”. Jest to stwierdzenie kontrowersyjne. W przypadku polimerów biodegradowalnych, a do takich zalicza się PLA, pozostawienie toksycznego związku w formie związanej początkowo może ograniczyć działanie toksyczne, ale w rezultacie (bio)degradacji i tak toksyczna amina uwolni się w formie związku małej cząsteczkowej.

Druga uwaga dotyczy działania katalizatora związanego z łańcuchami polimeru

w trakcie przetwórstwa. Stężenie równowagowe laktydu w procesie polimeryzacji w przedziale temperatur 80-130 °C wynosi 0,058-0,152 mol/dm³. Tak więc w podwyższonych temperaturach przetwórstwa, po usunięciu z polilaktydu nieprzereagowanego monomeru, przebiegać będzie reakcja depolimeryzacji, co może prowadzić do spadku masy molowej i uwalniania monomeru. Na obronie poproszę doktoranta o przedyskutowanie tego problemu.

Opracowane przez doktoranta katalizatory aminowe z grupą funkcyjną OH i/lub NH, w odróżnieniu od metaloorganicznych, promowały racemizację zarówno monomeru, jak i polimeru. Autor postuluje, że cechę tę wykazują również układy dwuskładnikowe, chociaż zjawisko to zaobserwował jedynie Kricheldorf. Ciekawe byłoby przedyskutowanie czy proporcja stężenia mezo-laktydu do L-laktydu w mieszaninie reakcyjnej jest taka sama jak zawartość merów D-laktydu do merów L-laktydu w polimerze?

Mgr inż. P. Lewiński wykazał, że INICATy zmniejszają swoją aktywność wraz ze wzrostem długości przyłączonego łańcucha polilaktydu. Pytanie, jaki jest stopień spadku aktywności w porównaniu do układu dwuskładnikowego? Czy odpowiednio dobrany rozpuszczalnik nie ograniczyłby dezaktywacji katalizatora?

Doktorant stwierdził, że maksymalne masy molowe, jakie udało się osiągnąć były rzędu 40 kg/mol (GPC). Jak wynika z zamieszczonej tabeli (str. 61) stosowane stosunki molowe monomeru do inicjatora nie przekraczały 370 ($M_n = 56$ kg/mol). Nie wiadomo, czy użycie większego nadmiaru monomeru w stosunku do inicjatora nie skutkowałoby większymi masami molowymi. Wiadomo, że dobre właściwości mechaniczne polilaktyd osiąga po przekroczeniu średniej masy molowej równej 100 kg/mol.

Do najważniejszych osiągnięć doktoranta należy zaliczyć opracowanie katalizatorów aminowych z funkcją inicjatora i wykazanie, że polimeryzacja L-laktydu z ich udziałem ma charakter żyjący, a INICAT stanowi grupę końcową łańcuchów polimerowych. Drugim, nie wiem, czy nie równie ważnym osiągnięciem, było opracowanie techniki prowadzenia badań kinetycznych „on-line” bazującej na połączeniu spektroskopii ¹H NMR ze spektroskopią DOSY w zatopionej rurce NMR, pozwalającej na wyznaczenie podstawowych parametrów procesu polimeryzacji i charakterystykę otrzymanego polimeru.

Mogę też z satysfakcją skonstatować, że doktorant opanował wyrafinowane techniki badawcze takie jak DOSY NMR, ¹H-, ¹³C HSQC, i ¹H-, ¹⁵N HSQC, MALDI ToF, SEC z detekcją MALLS i potrafi z powodzeniem wykorzystać je do określenia

struktury otrzymanych polimerów, ich mas molowych i rozrzutu mas molowych.

Licząca 150 stron rozprawa doktorska mgr inż. P. Lewińskiego, jak wspomniałem na początku, składa się z wprowadzenia, części literaturowej, dwóch artykułów wraz z bardzo obszernymi Supplementary Informations oraz omówienia wyników nie wchodzących w skład wyżej wymienionych publikacji.

Część literaturowa zawiera podstawowe wiadomości dotyczące metod polimeryzacji z otwarciem pierścienia laktydu oraz kontroli mikrostruktury w procesie polimeryzacji. Mgr inż. P. Lewiński omówił i krytycznie przedyskutował mechanizmy, według których możliwa jest polimeryzacja laktydu przebiegająca zarówno kationowo, jak i anionowo. Szczególny nacisk położył na analizę mechanizmów reakcji katalizowanej katalizatorami organicznymi, wskazując, że mechanizm, w którym nie tworzy się wiązanie kowalencyjne katalizatora - pochodnej guanidyny (TBD) z laktydem jest bardziej prawdopodobny. Wskazują na to wyniki obliczeń kwantowo-mechanicznych. W przypadku użycia katalizatora DBU tworzy się wiązanie kowalencyjne i polimeryzacja biegnie z udziałem jonu obojnaczego. Na koniec tego fragmentu pracy doktorant omówił układy katalityczne o budowie podobnej do tych będących podstawą rozprawy, tzn. trzeciorzędowe aminy z alifatyczną grupą hydroksylową/aminową, proponowane przez innych autorów.

W dyskusji nad stanem wiedzy doktorant korzystał z literatury przedmiotu obejmującej w sumie 50 pozycji. Ten rozdział napisany jest przejrzysto, a przedstawiony materiał stanowi dobre wprowadzenie do prezentacji wyników własnych.

Prace będące podstawą rozprawy doktorskiej podlegały procesowi recenzowania i zostały opublikowane w uznanych czasopismach naukowych, stąd nie uważam ich szczegółowe omówienie za konieczne.

Mam natomiast kilka uwag dotyczących rozdziału zatytułowanego Additional Data, zawierającego wyniki badań procesów ubocznych, towarzyszących polimeryzacji L-laktydu wobec wybranych przez autora INICATów. Doktorant zbadał udział reakcji ubocznych, które przebiegały w wielogodzinnej polimeryzacji laktydu w temperaturze pokojowej i w 120 °C. W przypadku INICATu pochodnej imidazolu (HPG) długotrwała polimeryzacja w 25 °C prowadziła jedynie do transestryfikacji. Doktorant wykazał, że polimeryzacja ma charakter żyjący nawet po 48 h, a otrzymany produkt może być wykorzystany jako makroinicjator.

W przypadku mniej aktywnego INICATu – HEA, dla którego wymagana jest wyższa temperatura polimeryzacji – 120 °C, po 12 h reakcji, oprócz transestryfikacji,

doktorant obserwował w widmie MALDI ToF dodatkowe serie sygnałów od makromolekuł nie zawierających na końcu przyłączonego INICATu. Autor tłumaczy te różnice możliwością zawodnienia próbek ekspozowanych na działanie wilgoci z powietrza, a dodatkowo, w przypadku inwazyjnej spektrometrii mas MALDI ToF ze względu na użycie matrycy oraz soli, możliwością przebiegu procesów z ich udziałem w trakcie analizy, co mogło być przyczyną powstawania artefaktów.

Analizując produkty wielogodzinnej polimeryzacji z udziałem INICATu na bazie mniej reaktywnej pochodnej puryny – HEA doktorant zaobserwował zjawisko tautomerii pochodnej puryny, jednakże nie podał przyczyny zmiany intensywności sygnałów 8 i 9 pochodzących od protonów N-CH₂CH₂O w widmie ¹H NMR HEA-PLA po 12 h, w 120 °C (Rys AD4), w stosunku do widma próbki po 67 min. Czy tautomer z grupą iminową nie będzie mniej aktywnym katalizatorem polimeryzacji?

Z obowiązku recenzenta podaję też drobniejsze uwagi dotyczące rozprawy:

- czy rzeczywiście sygnały 8' i 9' w widmie ¹H NMR (Fig. AD4) można nazwać tripletami?
- na str. 119 powinno być „Scheme AD3”, a nie „Scheme 1”,
- stopień utlenienia podaje się w nawiasie przylegającym do nazwy pierwiastka,
- na str. 115 powinno być „ester” a nie „ether”,
- w tytułach nie stawia się na końcu kropki.

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

Reasumując, uważam, że mgr inż. Piotr Lewiński z dużym powodzeniem zrealizował cel pracy. Uzyskał cenne wyniki dotyczące możliwości polimeryzacji L-laktydu z wykorzystaniem INICATów. Wykazał, że polimeryzacja ma charakter żyjący. Są to bardzo cenne osiągnięcia, z uwagi na możliwość regulacji właściwości materiałów polimerowych stosowanych w medycynie i elektronice.

Po uwzględnieniu takich elementów, jak aspekt poznawczy i potencjalne wykorzystanie polilaktydu w medycynie, uważam, że recenzowana praca stanowi istotny wkład do wiedzy na temat syntezy polimerów metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia. Mgr inż. Piotr Lewiński jest współautorem 5 artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej. Jest też autorem i współautorem 3 ustnych komunikatów konferencyjnych, z czego dwa prezentował osobiście oraz 4 posterów na konferencjach zagranicznych i krajowych.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wszystkie wymagania stawiane przez obowiązującą ustawę rozprawom doktorskim i zwracam się do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi o dopuszczenie mgr inż. Piotra Lewińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony. Ponadto, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie pracy. Doktorant opracował oryginalną metodę badania kinetyki polimeryzacji „one tube NMR experiment” oraz aminowe katalizatory z grupą inicjującą – INICAT i wyjaśnił mechanizm polimeryzacji z ich udziałem. Uzyskane wyniki były na tyle wartościowe, że zostały opublikowane w dwóch prestiżowych czasopismach o IF = 3,7 i 5,4.