

Dr hab. Janusz Madaj, prof. UG

Wydział Chemii

Katedra Chemii Organicznej

16.10.2024 r. Gdańsk

Recenzja pracy doktorskiej Pni mgr Karoliny Koselak

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Karoliny Koselak pt.: „*Synteza i badania fizyko-chemiczne nowych surfaktantów pochodnych mono- i disacharydów z fragmentem mocznikowym o potencjalnym zastosowaniu w przemyśle kosmetycznym*” zrealizowana została w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem naukowym dra hab. Stanisława Porwańskiego, prof. UŁ i prof. dr. hab. inż. Marcina Kozaneckiego.

Zgodnie z rekomendowaną przez IUPAC definicją surfaktant to substancja, która obniża napięcie powierzchniowe ośrodka, w którym jest rozpuszczona, i/lub napięcie międzyfazowe z innymi fazami, i w związku z tym jest pozytywnie adsorbowana na granicy faz ciecz/para i/lub na innych granicach faz (PAC, 1972, 31, 577 (*Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units, Appendix II: Definitions, Terminology and Symbols in Colloid and Surface Chemistry*) on page 611). Początki wykorzystania surfaktantów są trudne do ustalenia i w zależności od źródła cytowania przedstawiane są bardzo różnie. W jednych znajdziemy odwołania do starożytnej Mezopotamii, a więc czasów bardzo odległych, jednak większość naukowych artykułów przywołuje datę 1929, kiedy to Kurt von Neergaard, urodzony w Niemczech fizjolog pracujący w Szwajcarii, napęłnił płuca świni izotonicznym roztworem gumy, „aby wyeliminować napięcie powierzchniowe interfejsów powietrznych i tkankowych”. Po rozszerzeniu płuc powietrzem i płynem doszedł do wniosku, że „niższe napięcie powierzchniowe byłoby przydatne dla mechanizmu oddechowego”, i że „Należy dalej badać napięcie powierzchniowe jako siłę przeciwdziałającą pierwszemu oddechowi

noworodka”. Obecnie surfaktanty są bardzo powszechnie stosowane w wielu dziedzinach życia, a w wielu ośrodkach naukowych trwają prace nad ich ulepszeniem, zwiększeniem bezpieczeństwa ich stosowania oraz przyjazności dla środowiska naturalnego. W tym nurcie prac lokują się badania mgr Karoliny Koselak, która postanowiła wykorzystać jako jeden z elementów syntezowanych przez siebie surfaktantów fragment cukru.

Praca w całości napisana została na 131 stronicach i posiada typowy układ dla prac doktorskich z dziedziny chemii. Po krótkim Wstępie znajduje się Część literaturowa, Omówienie wyników, Podsumowanie i Część eksperymentalna. Całość wieńczy spis cytowanej literatury oraz zestawienie dorobku naukowego doktorantki, który stanowi 9 wystąpień na konferencjach zagranicznych i krajowych.

Część literaturowa została napisana w oparciu o 59 pozycji literaturowych (suma wszystkich cytowań to 66). Nie jest to bardzo duża liczba, stąd może wynikać niedosyt odczuwany podczas jej lektury. Nie do końca też rozumiem czym kierowała się Pani Karolina stosując podwójny sposób prezentacji literatury, na którą się powoływała, jednocześnie czyniąc to na dole strony i powtarzając na końcu pracy. Przyznam się, że pierwszy niedosyt podczas lektury tej części wywołał u mnie brak zdefiniowania tytułowych surfaktantów. Trudno odnaleźć w pracy, poza opisem budowy, próbę zdefiniowania tych związków. Na stronie 8, uzasadniając dobór długości łańcucha węglowodorowego, pojawia się stwierdzenie, że wynikało ono z tego, że taka długość jest najbardziej optymalna i przyjazna dla ludzkiej skóry. Chętnie poznałbym źródło, na którym Doktorantka opiera to stwierdzenie. Podobnie zainteresowało mnie zdanie na stronie 13, że łańcuchy węglowodorowe o długości od 12 do 16 atomów węgla „są bardziej podatne na rozkład niż łańcuchy rozgałęzione”. Skąd Autorka czerpie tę wiedzę? Ogólnie w Części literaturowej Doktorantka opisuje podział, budowę i zastosowanie surfaktantów, omawia również krótko surfaktanty zawierające w swojej budowie fragmenty cukrowe. Część ta jest interesująca, niestety jednak w jej opisie nie udało się uniknąć nieszczęśliwych sformułowań jak i drobnych błędów. Na stronie 26 autorka klasyfikuje sorbitol jako monosacharyd. Nie do końca się z tym zgadzam ponieważ jest on alditolem, a więc produktem redukcji monozy. Na tej samej stronie pojawia się stwierdzenie, że część cukrowa, co ma ilustrować rysunek 5, często połączona jest hydrofobowym łańcuchem „wiązanym eterowym”. Na wspomnianym rysunku nie ma takiego wiązania, a jeśli doktorantka miała na myśli wiązanie

glikozydowe, to nie można go określić mianem eterowego. Myślę też, że Pani Karolina pisząc na stronie 27 „Organizmy żywe posiadają enzymy, które łatwo rozkładają wiązanie amidowe”, miała raczej na myśli proces hydrolizy. Znajdujące się na stronie 33 stwierdzenie, że omawiany tam proces obejmuje glikozyłowanie cukru bromoetanolem, trudno uznać za poprawne, ponieważ z definicji glikozyłowanie polega na przyłączeniu cząsteczki cukru.

Po części literaturowej następuje część, w której doktorantka omawia uzyskane przez siebie wyniki. Rozpoczyna ją podrozdział, w którym zaprezentowane są cele zaplanowane do realizacji w ramach prac badawczych, co pozwala czytelnikowi lepiej zorientować się w tym czego może oczekiwać w dalszej części. Syntezy Doktorantka rozpoczęła od wykorzystania per-*O*-acetylowanych pochodnych odpowiednio dwóch monoz (D-glukozy i D-galaktozy) i dwóch disacharydów (laktozy oraz celobiozy). Z tak otrzymanych pochodnych klasyczną metodą, polegającą na reakcji z bromowodorem w lodowatym kwasie octowym, uzyskała odpowiednie bromki glikozyłu. Tak aktywowane na centrum anomerycznym pochodne poddała reakcji substytucji anionem azydkowym. Konfiguracja α anomerycznego atomu węgla w brankach glikozyłu oraz przebieg substytucji według mechanizmu S_N2 zapewnił konfigurację β powstających azydków, co Autorka potwierdziła analizując zarejestrowane widma NMR. Otrzymane w ten sposób azydki przeprowadziła dalej w wyniku reakcji z trifenylofosfiną i następnie z odpowiednią pierwszorzędową aminą alifatyczną w pochodną mocznikową zawierającą łańcuch węglowodorowy o długości odpowiednio 10, 12 i 14 atomów węgla. Budowę otrzymanych związków Autorka potwierdziła za pomocą analizy wykonanych jedno- i dwuwymiarowych widm NMR, a dodatkowo potwierdziła wykonanymi analizami elementarnymi, i nie budzi ona większych wątpliwości. Tak otrzymane pochodne *O*-acetylowe poddane zostały deacetylowaniu metodą Zemplena. Uważam, że Doktorantka powołując się na tę metodę powinna cytować artykuł źródłowy (G Zemplén, A Kunz, Studien über Amygdalin, IV: Synthese des natürlichen l-Amygdalins – 1924, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series), <https://doi.org/10.1002/cber.19240570825>), a nie artykuł przeglądowy. Struktura uzyskanych produktów deacetylowania również nie budzi wątpliwości i podobnie jak poprzednio została potwierdzona za pomocą analizy wykonanych widm NMR oraz analiz elementarnych. Moje zaskoczenie budzi trochę fakt, że Pani Karolina dla potwierdzenia przebiegu reakcji deprotekcji

przywołuje obecność na widmie protonowym sygnału grupy hydroksylowej. Jest on zazwyczaj mało charakterystyczny, a całkowanie jego powierzchni nie zawsze jest w korelacji z liczbą grup hydroksylowych. Myślę, że brak na widmie ^1H NMR singletów protonów grup CH_3 z ugrupowań acetylowych, a na widmie ^{13}C NMR sygnałów karbonylowych atomów węgla oraz atomów węgla grup metylowych osłony acetylowej jest bardziej jednoznacznym dowodem metanolizy.

Uzyskane pochodne niestety charakteryzowały się nienajlepszą rozpuszczalnością w wodzie, co skłoniło Doktorantkę do przeprowadzenia prób uzyskania pochodnych o lepszej rozpuszczalności. Pierwszy pomysł polegał na próbie reakcji jednej z wcześniej otrzymanej deacetylowanej pochodnej z bromkiem celobiozy. Niestety próba takiej reakcji z pochodną cukru zawierającą kilka wolnych grup hydroksylowych nie miała szansy większego powodzenia. Z drugiej strony zastanawiam się skąd pomysł, że zwiększenie liczby jednostek monosacharydowych musi prowadzić do poprawy rozpuszczalności. Oligosacharydy i polisacharydy nie zawsze wykazują lepszą rozpuszczalność w wodzie niż monosacharydy, szczególnie dotyczy to prekursora celobiozy jakim jest celuloza. Drugi pomysł, polegający na otrzymaniu pochodnej o krótszym łańcuchu węglowodorowy, był bardziej logiczny. Za efekt hydrofobowy, w syntezowanych przez Doktorantkę pochodnych, odpowiedzialny jest przede wszystkim łańcuch węglowodorowy. Jego skrócenie powinno zmniejszyć wpływ tego efektu, a w konsekwencji poprawić rozpuszczalność w wodzie. Wyniki syntezy acetylowanej i deacetylowanej pochodnej celobiozy z 8 węglowym łańcuchem stanowił potwierdzenie tego założenia. Ich struktura została przez Autorkę potwierdzona tymi samymi metodami co w przypadku wcześniej otrzymanych pochodnych.

W kolejnej części omówienia wyników Pani Karolina przedstawiła wyniki badań fizykochemicznych, które miały na celu scharakteryzowanie uzyskanych przez siebie związków i ich ewentualną przydatność jako surfaktantów. Polegały one m.in. na określeniu: wielkości cząsteczek, kąta zwilżania, napięcia powierzchniowego oraz własności ciekłokrystalicznych. Ponadto Doktorantka przedstawiła wyniki przeprowadzonych przez siebie badań mających na celu określenie przydatności wybranych uzyskanych przez Nią związków jako organokatalizatorów. Największe moje wątpliwości budzą wyniki przedstawione w Tabelach 3 i 4 (choć raczej moim zdaniem powinny mieć one numery 4 i 5) na stronach 85 i 86. Zastanawiam się na ile wiarygodne mogą być pomiary wielkości zależnej od stężenia roztworu, skoro sama Autorka pisze „*Roztwory pochodnej celobiozy z*

8 atomami węgla w łańcuchu w wodzie o stężeniach 0,001 i 0,01 mol/l nie były roztworami klarownymi, część osadu pozostawała nierozpuszczona. Jeśli chodzi o roztwory laktozy, nie były one klarowne w całym zakresie badanych stężeń.”? Na stronie 95 pojawiają się Zdjęcia pomiaru kąta zwilżania kropli dla roztworów pochodnych cukrowych 27, 32, 30, 33. Zastanawiam się w co kierowało Doktorantką przy podejmowaniu decyzji o ich umieszczeniu, skoro w tekście brak jakiegokolwiek odniesienia do nich? Za bardzo niefortunne uważam spostrzeżenie „d” na stronie 96 „Prace z naturalnymi surfaktantami do których zaliczmy nasze pochodne, wymagają jednak bardziej profesjonalnych badań pod kątem ich ewentualnego zastosowania.” Można by odnieść wrażenie, że wykonane przez Autorkę badania nie były profesjonalne. Niestety słaba rozpuszczalność badanych związków zarówno w wodzie jak i DMSO sprawiły, że nie udało się przeprowadzić wszystkich analiz w tym w szczególności określenia własności ciekłokrystalicznych. Opis uzyskanych wyników kończy podsumowanie, w którym Pani Karolina w sposób syntetyczny przedstawiła swoje osiągnięcia badawcze.

Kolejny rozdział zatytułowany jest Część eksperymentalna i jak można się domyśleć zawiera opisy syntez wszystkich uzyskanych przez Doktorantkę związków. Pierwsza refleksja, która nasunęła mi się podczas lektury tego fragmentu dotyczyła dołączania do publikacji tzw. *supporting materials*, gdzie zwarte są widma nowych związków, który to zwyczaj uważam za godny rozszerzenia również na prace doktorskie. Mimo, że rozdział ten zawiera dosyć standardowe opisy procedur, to jednak po zapoznaniu się z nimi pojawiło się u mnie kilka pytań. Czy rzeczywiście widma ^1H i ^{13}C NMR rzeczywiście rejestrowane były w różnych rozpuszczalnikach, a jeśli tak, to jaki był cel tego zabiegu? W opisie związków brak informacji o stanie skupienia czy ewentualnie temperaturze topnienia, choć w tekście na stronie 96 w przypadku związku 32 jest ona zacytowana, a w opisie syntezy związku informacja ta została pominięta. Poruszania się po treści opisów nie ułatwia też brak konsekwencji w kolejności pojawiania się opisów poszczególnych związków – np. po związku 24 kolejny to 39. W przypadku niektórych związków obok opisu widm NMR i analizy elementarnej pojawia się bardzo skrócony opis widma IR. Trudno się domyśleć co kierowało Doktorantką przy wyborze produktów, które poddawane były tej analizie, tym bardziej, że w tekście nie ma jakichkolwiek odniesień do tych analiz. Jeśli jednak zdecydowała się już Ona na umieszczanie

opisu tych widm, to dobrze byłoby obok wartości liczby falowej wskazać drgania jakiego wiązania ono dotyczy.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną i przeszła dosyć staranną korektę, o czym może świadczyć niewielka liczba tzw. literówek. Pani Karolinie nie udało się jednak uniknąć drobnych błędów i niefortunnnych stwierdzeń. Niektóre z nich z obowiązku recenzenta pozwolę sobie poniżej przedstawić:

- Strona tytułowa i dalsze – Autorka nie potrafiła się zdecydować jak pisać słowo „fizykochemiczne”, używając raz formy z myślnikiem, a innym razem bez, choć Słownik Języka Polskiego PWN on-line sugeruje pisownie bez myślnika;
- Niezbyt szczęśliwe jest pojawiające się na stronie 12 stwierdzenie „grupami hydrofilowymi w tego typu związkach są trzeciorzędowe lub czwartorzędowe atomy azotu.”;
- Podobnie na stronie 19 „trudnością w pozbyciu się tego typu rozpuszczalnika z gotowego produktu.”;
- Strona 35 „zaletą dla związków opartych na cukrach” myślę, że słowo dla jest zbędne;
- Znajdujące się na stronie 44 określenie „Gram-pozytywne” zdecydowanie zamieniłbym na powszechnie stosowane „Gram-dodatnie”;
- Strona 58 sformułowanie „są jednocześnie przyjazne środowisku, a do tego nie są szkodliwe dla świata ożywionego.” dotyczy chyba tego samego;
- Strona 59 zamiast „moje związki” czy „moje pochodne” użyłbym raczej na przykład zsyntezowane przeze mnie;
- Strona 89 „Dlatego nie można porównać te dwa różne środowiska.” - myślę, że lepiej by brzmiało „Dlatego nie można porównać tych dwóch różnych środowisk”;
- Strona 91 „roztwór poddałam badaniu na wielkość cząsteczek” – raczej badaniu wielkości cząsteczek;

- Strona 95 monosacharydów, a nie „*mono-sacharydów*” i powierzchniowo czynne, a nie „powierzchniowo-czynne”;
- Strona 101 „*mieszano przez 24h w temperaturze pokojowej przez jeden dzień.*”

Te drobne niedociągnięcia oczywiście nie wpływają na moją pozytywną ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Doktorantka opracowała warunki syntezy oraz izolowania szeregu nowych glikozylowanych *N*-alkilowych pochodnych mocznika, których budowę potwierdziła przy wykorzystaniu widm NMR oraz analizy elementarnej. Stosując odpowiednie badania fizykochemiczne określiła ich ewentualną przydatność jako surfaktantów. Wskazała też nowe kierunki, w których mogłyby przebiegać dalsze badania. Wszystko to potwierdza nowość naukową prezentowanego materiału i stanowi wkład Pani Karoliny w rozwój dziedziny naukowej.

Biorąc więc pod uwagę wartość naukową przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej Pani mgr Karoliny Koselak mogę stwierdzić, że spełnia ona wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i Kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora i z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Pani mgr Karoliny Koselak do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

