



POLITECHNIKA WARSZAWSKA  
WYDZIAŁ CHEMICZNY

ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa  
tel.: 22 234 7507, 22 234 5758, fax 22 628 27 41,  
e-mail dziekan@ch.pw.edu.pl



Warszawa, 26.02.2018 r.

**Dr hab. inż. Wanda Ziemkowska, prof. PW**

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Martyny Cybularczyk-Cecotki  
pt. Synteza i budowa kompleksów dialkiloalkoksy-  
i dialkiloaryloksyindowych stabilizowanych silnymi zasadami Lewisa i ich  
właściwości katalityczne w polimeryzacji estrów cyklicznych**

Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Bauer

Promotor pomocniczy: Dr. hab. inż. Paweł Horegląd

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Coraz bardziej zdajemy sobie sprawę z tego, że dramatycznie wzrastający poziom zanieczyszczenia środowiska niedegradowanymi tworzywami sztucznymi wymusi zastąpienie większej części tych tworzyw polimerami biodegradowalnymi takimi jak polilaktyd, polikaprolakton, polihydroksymaślan czy poliglikolid. Jak dotąd najważniejszą przeszkodą zrezygnowania z polimerów ropopochodnych są wyższe koszty wytwarzania polimerów biodegradowalnych. Jednak należy spodziewać się, że większa świadomość ekologiczna społeczeństw oraz opracowanie tańszych technologii produkcji polimerów biodegradowalnych spowoduje stopniowe ograniczanie produkcji polimerów niedegradowalnych na rzecz biodegradowalnych. Jak dotąd najważniejszym polimerem biodegradowalnym jest polilaktyd ze względu na otrzymywanie z surowców odnawialnych, biodegradację do nietoksycznych związków i właściwości podobne do polietylenu. Polilaktyd jest już dość szeroko stosowany w medycynie gdzie wykorzystuje się jego biokompatybilność a także w farmacji w systemach kontrolowanego uwalniania leków. Do prowadzenia polimeryzacji laktydu w sposób kontrolowany i stereoselektywny potrzebne są odpowiednie inicjatory, którymi najczęściej są kompleksy metali. Wśród kompleksów metali grupy 13

najliczniejsze i najlepiej zbadane są związki glinu jako inicjatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia. Dopiero w ostatniej dekadzie odkryto, że kompleksy galu i indu również są aktywne w polimeryzacji estrów cyklicznych. Co więcej, niektóre kompleksy galu posiadają takie cenne właściwości jak zdolność inicjowania polimeryzacji *rac*-laktydu w temperaturze pokojowej i tworzenie polimeru wysoce izotaktycznego i o niskim współczynniku dyspersji. Ponadto otrzymano wysoce aktywne i stereoselektywne układy kompleksów galowych z organosuperzasadami, które posłużyły do syntezy pierwszego stereodiblokowego kopolimeru polilaktydowego złożonego z fragmentów heterotaktycznych i izotaktycznych. Biorąc pod uwagę potwierdzoną w ostatnich latach aktywność kompleksów galu a także znaną od pół wieku aktywność kompleksów glinu w polimeryzacji estrów cyklicznych uważam za zasadne zbadanie związków kolejnego metalu grupy 13 czyli indu jako inicjatorów polimeryzacji laktydu.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Martyny Cybularczyk-Cecotki została wykonana w Laboratorium Chemii Metaloorganicznej Centrum Nowych Technologii i wpisuje się w obszar badawczy tego Laboratorium obejmujący badania nad zastosowaniem kompleksów metali grupy 13 w polimeryzacji estrów cyklicznych. Praca liczy 274 strony, została napisana w tradycyjnym układzie i zawiera następujące części: *Wprowadzenie i cel pracy, Przegląd literaturowy Badania własne, Podsumowanie badań własnych, Część eksperymentalna i Bibliografia*. W *Przeglądzie literaturowym*, powołując się na 148 pozycji piśmiennictwa Autorka wykazała, że posiada umiejętność wyszukiwania właściwej literatury naukowej. Ten rozdział rozpoczyna się od opisu dwóch metod otrzymywania polilaktydu (kondensacji kwasu mlekowego w wysokiej temperaturze i polimeryzacji z otwarciem pierścienia) i właściwości polilaktydu. Laktyd występuje w postaci trzech izomerów: (*R,R*), (*S,S*) i *mezo* lub w postaci racematu, co oznacza że taktyczność polilaktydu zależy od rodzaju wyjściowego laktydu a z kolei od taktyczności zależą właściwości fizyczne polimeru. Kontrola stereoselektywności reakcji polimeryzacji ma więc ogromne znaczenie dla technologii wytwarzania polilaktydu. Autorka przedstawiła wszystkie możliwe do otrzymania struktury polilaktydu i sposoby kontroli stereoselektywności polimeryzacji. Prowadzenie reakcji w sposób stereoselektywny jest możliwe dzięki odpowiednim inicjatorom w tym kompleksom metali grupy 13. Dlatego też po tym krótkim wstępie resztę przeglądu literaturowego Autorka poświęciła związkom glinu, galu i indu aktywnym w polimeryzacji laktydu.

Ze względu na dużą liczbę kompleksów glinu dokonano subiektywnego wyboru kilku rodzajów kompleksów mających największe znaczenie dla polimeryzacji estrów cyklicznych.

Autorka uważa, że największą rolę odegrały kompleksy glinu z grupami *izo*-propoksy a także z ligandami takimi jak saleny, salany, pół-saleny i pół-salany oraz kompleksy dialkiloalkoksyglinowe i glinowe kompleksy NHC. Uważam, że jest to dobry wybór, chociaż do tej grupy można dorzucić jeszcze kompleksy z dwukleszczowymi ligandami fenoksyaminowymi.

Jeśli chodzi o kompleksy galu do polimeryzacji estrów cyklicznych z otwarciem pierścienia to Autorka postawiła przed sobą zadanie znalezienia wszystkich publikacji opisujących wykorzystanie tych kompleksów jako inicjatorów polimeryzacji. Chociaż już na początku 21 wieku podjęto próby zbadania aktywności kompleksów galu to jednak główny udział w badaniach nad aktywnością kompleksów galu w polimeryzacji estrów cyklicznych mają prace zespołu dr hab. inż. Pawła Horeglada, w którym to zespole mgr Martyna Cybularczyk-Cecotka wykonała badania do pracy doktorskiej. Horeglad i współpracownicy jako pierwsi wykazali, że alkoksyłowe kompleksy galu mogą inicjować polimeryzację laktydu. Przebieg reakcji polimeryzacji można kontrolować m. inn. poprzez wpływ na metaliczne centrum koordynacji dodając zasady Lewisa o różnej mocy.

Sporo miejsca w przeglądzie literaturowym Autorka poświęciła kompleksom dialkiloalkoksygalowym stabilizowanym N-heterocyklicznymi karbenami NHC lub organosuperzasadami DBU i MTBD. Układy opracowane przez Horeglada okazały się wysoce aktywne i pozwalały uzyskać izotaktyczny polilaktyd. Szersze badania w Zespole wykazały, że rodzaj użytego NHC nie ma wpływu na stereoselektywność kompleksu w polimeryzacji, natomiast dyspersyjność otrzymanego polilaktydu zależy od siły koordynacji NHC do metalicznego centrum. Prace innych badaczy dotyczące zastosowania adduktów metali grupy 13 z różnymi NHC zasługują na mniejszą uwagę, ponieważ addukty te wykazały się mniejszą aktywnością w polimeryzacji. W literaturze ukazały się również galowe kompleksy z ligandami chelatowymi typu NON i z chinoliną będące odpowiednikami licznych kompleksów glinowych tego typu. Kompleksy te często działały szybciej niż analogiczne kompleksy glinu przy zachowaniu stereoselektywności polimeryzacji, co w opinii Autorki jest argumentem przemawiającym za szerszym stosowaniem kompleksów galu w polimeryzacji. Kompleksy półsalenowe i salenowe galu w większości również pozwalały na uzyskanie wysokiej konwersji monomeru i dobrej dyspersyjności polimeru.

Jeśli chodzi o zastosowanie kompleksów indu w polimeryzacji estrów cyklicznych z otwarciem pierścienia to największe znaczenie mają badania Mehrkhodavandi i współpracowników, którzy zsyntezowali szereg dwucentrowych kompleksów o wysokiej kontrolowanej aktywności w polimeryzacji  $\beta$ -butyrolaktonu i laktydu. Mehrkhodavandi

badala mechanizm polimeryzacji *rac*-laktydu, wplyw rzadowosci centralnej grupy aminowej i wielkosci podstawnikow pierścienia fenylowego na aktywnosc kompleksow. Zgadzam sie z opinią Autorki, ze badania Mehrkhodavandi i wspolpracownikow sa najbardziej dokladne i wielowymiarowe i wnosza najwiecej do chemii kompleksow indu aktywnych w polimeryzacji estrów cyklicznych. Autorka zacytowala rowniez prace innych autorow takich jak Hu, Pietrangelo, Hillmyer, Tolman i Okuda, ktorzy zsyntezowali wiele kompleksow z wielofunkcyjnymi ligandami typu NNOO i OSSO oraz prosty i bardzo aktywny ukklad: chlorek indu - alkohol benzylowy – amina.

W badaniach wlasnych mgr Martyny Cybularczyk-Cecotki nadrzednym celem bylo takie zaprojektowanie inicjatorow polimeryzacji laktydu aby powiazac ich budowe z aktywnoscia i stereoselektywnoscia i tym samym znalezc zaleznosci pomiedzy budowa inicjatora i budowa i wlasciwosciami otrzymanego polimeru. W czesci podsumowujacej przeglad literaturowy Autorka podkreslila, ze najistotniejsze jest zrozumienie zaleznosci pomiedzy struktura inicjatora badz warunkami prowadzenia reakcji, a rodzajem uzyskanego polimeru. Jako zwiazki do badan wybrano kompleksy indu analogiczne do wzniejszej lub jednoczesnie badanych kompleksow galu. To pozwolilo na pelniejszy okreslenie wplywu centrum metalicznego na struktura i wlasciwosci otrzymanego polilaktydu.

Opis wynikow badan wlasnych Autorka podzielila na cztery podrozdzialy. W pierwszym opisano synteze i charakterystyke kompleksow dimetyloalkoksyindowych (S,S)-[Me<sub>2</sub>In(melak)]<sub>2</sub> i *rac*-[Me<sub>2</sub>In(melak)]<sub>2</sub> w ciecie stalym i w roztworze. Biorac pod uwage, ze zasada Lewisa miala istotny wplyw na budowe kompleksow galowych a takze na aktywnosc i stereoselektywnosc w polimeryzacji Autorka wykonala podobne badania dla kompleksow indowych wykonujac analizy dla siedmiu ukkladow typu *rac*-[Me<sub>2</sub>In(melak)]<sub>2</sub>-amina. W przeciwienstwie do kompleksow galu bez względu na rodzaj i ilosc dodanej zasady Lewisa nie zaobserwowano wolnych grup karbonylowych ligandu *melak* w kompleksie [Me<sub>2</sub>In(melak)]<sub>2</sub>. Oznacza to, ze mimo oddziaływania aminy z indowym centrum metalicznym grupy karbonylowe wciaz sa skoordynowane do atomu metalu, poniewaz atom indu jest wiekszy od galu i zasada Lewisa moze oddziaływać z 6 miejscem koordynacyjnym indu. Ukklady typu kompleks indu-zasada Lewisa zostaly zbadane pod katem stereoselektywnosci w polimeryzacji *rac*-laktydu. Stwierdzono, ze obecnośc chiralnej aminy (np. pirydyny z chiralnym atomem wegla) ma decydujacy wplyw na stereoselektywnosc. Im wiekszy udzial homochiralnych dimerow (R\*,R\*) wynikajacy z oddziaływania aminy z metalem tym wieksza heteroselektywnosc ukkladu (S,S)-[Me<sub>2</sub>In(melak)]<sub>2</sub>-zasada Lewisa w

polimeryzacji *rac*-laktydu. Jednak według Autorki trudno jest przypisać rodzaj mechanizmu stereokontroli do heteroselektywności układów.

W drugiej części otrzymano kompleksy dialkiloalkoksy indowe z N-heterocyklicznymi karbenami analogiczne do kompleksów galowych. Stwierdzono, że kompleksy mają tendencję do dysproporcjonacji na addukty trialkiloindu z karbenami  $R_3In(NHC)$  i kompleksy „Mitsubishi”  $In\{Me_2In(OR')_2\}_3$ . Dzięki wprowadzeniu rozbudowanych przestrzennie ligandów alkoksylowych Autorce udało się otrzymać kilka kompleksów dialkiloalkoksy indowych z N-heterocyklicznymi karbenami i scharakteryzować je rentgenostrukturalnie. Obecność układów równowagowych  $R_3In(NHC)$  i kompleks „Mitsubishi” została potwierdzona na podstawie wnikliwych analiz NMR. Analiza długości wiązań i wielkości kątów w strukturach molekularnych kompleksów dialkiloalkoksy indowych z N-heterocyklicznymi karbenami dostarczyła Autorce danych na temat mocy wiązań w tych kompleksach i doprowadziła do wniosku, że grupa alkoksylowa ma kluczowy wpływ na moc wiązania pomiędzy atomem indu i atomem węgla karbenu i tym samym na stabilność kompleksów  $Me_2In(OR)(NHC)$ . Podobny wpływ grup alkoksylowych w kompleksach galowych nie był obserwowany. Dowiedziono, że także rodzaj grup alkilowych związanych z indem ma wpływ na tworzenie wiązania pomiędzy atomem indu a karbenowym atomem węgla. Wprowadzenie grup *tert*-butylowych zamiast metylowych osłabiło wiązanie między atomem indu a karbenowym atomem węgla. Należy podkreślić, że chociaż Autorka badała kompleksy indowe analogiczne do galowych to właściwości obydwu rodzajów kompleksów różnią się.

Mimo iż kompleksy dialkiloalkoksy indowe z N-heterocyklicznymi karbenami w większości okazały się niestabilne to Autorce udało się wybrać cztery i zastosować jako inicjatory polimeryzacji *rac*-laktydu. Wszystkie układy były o wiele aktywniejsze od kompleksów indu bez skoordynowanych N-heterocyklicznych karbenów. Dominującym polimerem był izotaktyczny PLA, podczas gdy polimeryzacja w obecności kompleksu bez skoordynowanego karbenu była heteroselektywna. Analiza otrzymanych polimerów za pomocą spektroskopii NMR i MALDI-TOF doprowadziła do zaskakujących wniosków, że insercja laktydu zachodzi nie tylko w wiązanie In-O ale także w wiązanie In- $C_{NHC}$ , co powoduje powstanie cyklicznego polilaktydu obok liniowego. W badanych wcześniej podobnych kompleksach galowych insercja laktydu w wiązanie Ga- $C_{NHC}$  była niemożliwa ze względu na to, że wiązanie Ga- $C_{NHC}$  jest mocniejsze od wiązania In- $C_{NHC}$ . Uważam, że wyniki badań przedstawione w tej części zasługują na szczególną uwagę. Autorka we właściwy sposób zaplanowała szereg doświadczeń i na podstawie wyników stwierdziła

kluczową rolę mocy wiązania atomów galu i indu z karbenowym atomem węgla w mechanizmie polimeryzacji *rac*-laktydu.

Trzecia część badań została poświęcona zbadaniu wpływu grupy aryloksylowej na reaktywność kompleksów dialkiloaryloksy indowych z karbenami NHC i na stabilność uzyskanych produktów. Eksperymenty zostały zaplanowane w podobny sposób jak w części drugiej z tym, że zamiast ligandów alkoksylowych wprowadzono ligandy aryloksylowe. Otrzymano nową grupę związków  $\text{Me}_2\text{IN}(\text{OAr})(\text{NHC})$  z ligandami o odmiennych właściwościach elektronowych i sterycznych. Fenolanowe mostkowe atomy tlenu mają niższą zasadowość niż atomy tlenu grup alkoksylowych i dlatego wiązania w pierścieniu  $\text{In}_2\text{O}_2$  są słabsze co umożliwiło powstanie mocnych wiązań z karbenem NHC. Kompleksy dimetyloaryloksy indowe z karbenami są stabilne. Badania rentgenograficzne struktury krystalicznej pokazały, że niektóre z kompleksów charakteryzowały się porowatą strukturą, jednak próby adsorpcji azotu nie powiodły się. Wybrane kompleksy do badań aktywności w polimeryzacji *rac*-laktydu okazały się wysoce aktywne ale powstał polimer cykliczny. Autorka uważa, że powstawanie cyklicznego polimeru jest spowodowane zbyt słabym wiązaniem  $\text{In}-\text{C}_{\text{NHC}}$ . W tej sytuacji insercja monomeru zachodzi w wiązanie  $\text{In}-\text{C}_{\text{NHC}}$  zamiast w wiązanie  $\text{In}-\text{O}$  i ze czynnikiem inicjującym polimeryzację był karben. Analogiczne kompleksy galowe nie inicjują polimeryzacji, ponieważ wiązanie między atomem galu i karbenowym atomem węgla jest mocne i nie ulega rozerwaniu.

W dalszych badaniach Autorka zsyntezowała kompleksy z karbenami o innych właściwościach elektronowych i sterycznych aby wzmocnić wiązanie  $\text{In}-\text{C}_{\text{NHC}}$ , uniknąć łatwego rozrywania tego wiązania w czasie polimeryzacji laktydu i tym samym uniknąć tworzenia cyklicznych polimerów. Zsyntezowano również podobne kompleksy galowe w celu porównania ich aktywności w polimeryzacji z kompleksami indowymi. Autorka otrzymała wiele kompleksów, z których dobrze scharakteryzowano cztery i przetestowano je jako inicjatory polimeryzacji. Wyniki aktywności w inicjacji polimeryzacji *rac*-laktydu zarówno kompleksów indowych jak i galowych były podobne do tych opisanych w trzeciej części. Zastosowanie karbenów NHC z 6-członowymi pierścieniami heterocyklicznymi o silniejszych właściwościach zasadowych i większych zawadach przestrzennych nie wpłynęło na aktywność kompleksów i mechanizm polimeryzacji. Kompleksy indu inicjowały polimeryzację *rac*-laktydu ze 100 % konwersją monomeru ale powstawał polimer cykliczny natomiast dla kompleksów galowych w tych samych warunkach nie obserwowano żadnej aktywności.

Sumując, jestem pod wrażeniem ogromnej liczby zbadanych reakcji związków trialkiloindowych ze związkami zawierającymi grupy hydroksylowe i reakcji związków dialkiloalkoksy- i dialkiloaryloksy indowych z karbenami NHC. W tym miejscu pragnę podkreślić, że Autorka posiadała umiejętność samodzielnego planowania eksperymentów i prowadzenia pracy naukowej oraz interpretacji uzyskanych wyników. Zrealizowała ona zaplanowane badania, a przedstawione w części eksperymentalnej wyniki potwierdziły umiejętności Doktorantki w zakresie prowadzenia trudnych eksperymentów. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę wykazały, że warto projektować takie inicjatory polimeryzacji estrów cyklicznych aby można było kontrolować właściwości polimerów. Uważam, że wprowadzenie do kompleksów różnych zasad Lewisa i karbenów NHC w celu kontroli właściwości kompleksów jest największym osiągnięciem w tej pracy. Na szczególną uwagę zasługuje też analiza czynników wpływających na moc wiązania In-C<sub>NHC</sub> oraz wpływ mocy wiązania In-C<sub>NHC</sub> na budowę i stabilność badanych kompleksów indu. Wcześniej podobne badania przeprowadzono w Zespole macierzystym jedynie dla kompleksów galu. Chciałabym podkreślić, że badania Doktorantki dotyczące syntezy i budowy związków dialkiloalkoksy indowych oraz dialkiloalkoksy- i dialkiloaryloksyindowych z NHC, jak również wpływu ich budowy na aktywność w polimeryzacji racemicznego laktydu (*rac*-LA) nie są powieleniem takich samych badań dla związków galu. Zastosowano podobną koncepcję syntezy ale właściwości kompleksów indu i ich aktywność w polimeryzacji laktydu bardzo często różnią od tych dla galu.

Praca została napisana starannie i zaopatrzona w rysunki widm NMR wszystkich kompleksów i rysunki widm MALDI-TOF otrzymanych polimerów. Rysunki struktur molekularnych związków, które udało się wykrystalizować, są kolorowe i czytelne. Praca zawiera dokładny opis analizy rentgenostrukturalnej związków. Tekst pracy poddano starannej korekcie i dlatego nie zawiera ona błędów „literówek”. Znalazłam jedynie kilka zdań niezręcznie skonstruowanych jak np. to na stronie 183 „Zbadano reaktywność wszystkich wcześniej stosowanych kompleksów dimetyloalkoksyindowe”. Jednak te drobne błędy w żaden sposób nie utrudniają zrozumienia tekstu.

Chociaż Autorka otrzymała szereg ciekawych związków to muszę przyznać, że tylko część z nich udało się wyizolować z mieszanin poreakcyjnych i w pełni scharakteryzować. Charakterystyka wielu z nich oparta jest jedynie na wnikliwej a czasami drobiazgowej analizie widm NMR. Myślę, że praca byłaby tak samo dobra po pewnej selekcji materiału i odrzuceniu opisu gorzej scharakteryzowanych związków. Tym bardziej, że do następnej

części badań polegających na badaniu aktywności kompleksów w polimeryzacji laktydu użyto tylko wyizolowanych i dobrze scharakteryzowanych związków.

W całej pracy Autorka używa określenia „katalizator” w stosunku do kompleksów aktywnych w polimeryzacji estrów cyklicznych. Zgodnie z definicją katalizator nie powinien ulegać trwałej przemianie chemicznej, a tak nie jest w przypadku badanych kompleksów. Właściwym terminem jest „inicjator polimeryzacji”, ponieważ po insercji cząsteczki laktydu w wiązanie metal-ligand ten ligand często wędruje na koniec łańcucha polimeru i nie wraca do centrum metalicznego. Po zakończeniu polimeryzacji nie jest możliwe odzyskanie kompleksu w wyjściowej postaci.

Autorka często określa używane zasady jako „silne zasady” oraz wiązania jako „silne wiązania”, natomiast w języku polskim raczej mówimy o „mocnych zasadach i kwasach”, o „mocnych wiązaniach” i o „mocy wiązania”.

Na stronie 13 Doktorantka opisała kondensację laktydu do polilaktydu z wydzielaniem się wody i błędnie nazwała wodę produktem ubocznym. Woda jest tutaj drugim produktem reakcji obok polilaktydu.

Wymienione usterki nie mogą przysłonić mojej wysokiej oceny merytorycznej wartości recenzowanej pracy. **Z całkowitym przekonaniem stwierdzam, że praca doktorska mgr Martyny Cybularczyk-Cecotki spełnia wszelkie warunki formalne stawiane przez obowiązującą ustawę o stopniach i tytułach naukowych i w związku z tym wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Ponadto wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Martyny Cybularczyk-Cecotki a uzasadnienie mojej decyzji umieszczam w osobnym załączniku.

Wanda Ziemkowska  
