



Wydział Farmaceutyczny
Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej dr hab. n. farm. Iwona
Elżbieta Głowacka, prof. uczelni

Łódź, dn. 4 października 2024 r.

Recenzja pracy doktorskiej mgr Karoliny Koselak
p.t. „Synteza i badania fizyko-chemiczne nowych surfaktantów pochodnych mono- i disacharydów z fragmentem mocznikowym o potencjalnym zastosowaniu w przemyśle kosmetycznym' przedstawiona Komisji ds. Stopni Naukowych Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr. hab. Stanisława Porwańskiego, prof. Uł. oraz prof. dr. hab. inż. Marcina Kozaneckiego. Praca wykonana została w ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich Łódzkich Uczelni Publicznych InterChemMed.

Surfaktanty cechuje szeroki zakres aplikacyjny. Znalazły one zastosowanie nie tylko w życiu codziennym, jako tzw. „środki czystościowe” ale również w wielu gałęziach gospodarki, m.in. w przemyśle spożywczym, kosmetycznym, farmaceutycznym, jak również w rolnictwie i ochronie środowiska. Tak duże zużycie surfaktantów wywiera wpływ zarówno na jakość naszego życia, nasze zdrowie, ale także stan środowiska naturalnego. Z tego względu badania dotyczące tej grupy związków koncentrują się w głównej mierze na poszukiwaniu związków, które będą m.in. łatwo biodegradowalne, neutralne dla człowieka i środowiska. Surfaktantami wykazującymi takie właściwości są m.in. związki oparte na surowcach odnawialnych lub zawierające w swej budowie fragmenty związków naturalnych, a do takich zaliczamy m.in. węglowodany. Badania podjęte przez mgr Karolinę Koselak ukierunkowane zostały na poszukiwanie nowych surfaktantów pochodnych węglowodanów zawierających ugrupowanie mocznikowe, o potencjalnym zastosowaniu w przemyśle kosmetycznym. Biorąc pod uwagę, że jak dotąd, głównie w przemyśle kosmetycznym stosowano surfaktanty, których częścią hydrofilową były sole sulfonowe, tematyka podjęta przez Doktorantkę w ramach pracy doktorskiej jest jak najbardziej aktualna.

Rozprawa ma układ powszechnie przyjęty dla prac eksperymentalnych i została przygotowana w formie 131-stronicowej dysertacji, zawierającej wstęp, część literaturową, omówienie wyników, podsumowanie, część eksperymentalną, streszczenie rozprawy w języku polskim i angielskim, literaturę cytowaną oraz spis wystąpień konferencyjnych Doktorantki.

We wstępie do przedstawionej rozprawy doktorskiej mgr Karolina Koselak wprowadza czytelnika w realizowaną tematykę wykazując jej aktualność oraz jasno formułuje cele pracy, które obejmowały zaprojektowanie i syntezę nowych surfaktantów zawierających w swej

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1 tel.
(042) 677 92 37 e-mail:
iwona.glowacka@umed.lodz.pl
www.umed.pl



budowie mostek mocznikowy, pochodnych cukrów takich jak: glukoza, galaktoza, celobioza i laktoza, a także zbadanie ich właściwości i wstępną ocenę potencjalnego użycia w produktach kosmetycznych. Kolejny rozdział pracy stanowi opracowanie literaturowe, w którym Autorka uwzględniła budowę i klasyfikacje surfaktantów, uzupełniając je krótkimi opisami. Szerzej opisała surfaktanty naturalne, biosurfaktanty oraz surfaktanty cukrowe, ich właściwości fizykochemiczne i użytkowe, co jest zgodne z tematem realizowanej pracy.

Ta część pracy w większości napisana jest poprawnym językiem, niebudzącym istotnych zastrzeżeń. Autorce nie udało się jednak uniknąć drobnych błędów stylistycznych czy edytorskich, o których wspominam z obowiązku recenzenta, i tak m.in.

- zauważyłam brak konsekwencji w prezentowaniu wzorów węglowodanów - pierścieni cukrowy/piranozy raz rysowany jest w konformacji krzesłowej, a raz wzorem tafłowym;
- w podrozdziałach 1.2 „Klasyfikacja surfaktantów” i 2.2 „Surfaktanty anionowe” — nie podano odniesień literaturowych,

- na str. 19 Autorka napisała: „ zbadano również działanie hemolityczne surfaktantów opartych o /izyn<' — niefortunne sformułowanie „opartych o...” może lepiej bazujących na strukturze lizyny..’

- na str. 29 widnieje: „Okazało się również, że niektóre glikolipidy posiadają właściwości, które pozwalają na potencjalne zastosowanie ich jako nowych odczynników do leczenia raka. "Jest to bardzo ogólne stwierdzenie, które nasuwa pytanie, w terapii jakich rodzajów nowotworów?.

- w podpunkcie 5.2 „Przykłady surfaktantów oparoch na cukrach’, w jednym przypadku Autorka dokonuje analizy otrzymywania związków i prezentuje na schematach metody ich syntezy, natomiast w innym podaje jedynie wzory finalnych związków. Jest to niewątpliwie niekonsekwencja w prezentowaniu wyników.

Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych i ich omówienie Autorka przedstawiła w kolejnym rozdziale zatytułowanym "Omówienie wyników". Rozdział ten, zgodnie z założonymi celami, został podzielony na część syntetyczną obejmującą syntezę związków wyjściowych (odpowiednie azydki) i finalnych surfaktantów cukrowych oraz część dotyczącą badań właściwości fizykochemicznych, realizowaną pod nadzorem promotora prof. Marcina Kozaneckiego. W badaniach tych uwzględniono pomiary wielkości hydrodynamicznej cząstek, kąta zwilżania, napięcia powierzchniowego oraz ocenę właściwości ciekłokrystalicznych. Dodatkowo zbadano również możliwość wykorzystania surfaktantów jako organokatalizatorów.

Realizację projektu mgr Karolina Koselak rozpoczęła od syntezy odpowiednich acetylowych pochodnych wybranych mono- i disacharydów (glukoza, galaktoza, celobioza i laktoza) zawierających ugrupowanie azydowe, które w reakcji Staudingera-aza-Wittiga przekształciła w odpowiednie pochodne mocznikowe z łańcuchem zawierającym 10, 12 i 14 atomów węgla (związki 13-24). W tym miejscu nasuwa się pytanie, czy próbowano wyjaśnić niskie wydajności reakcji Staudingera-aza-Wittiga w przypadku niektórych acetylowych pochodnych?

W kolejnym etapie wykorzystując reakcję alkoholizy katalizowaną metanolanem sodu, w warunkach opisanych przez Zemplena, otrzymała finalne surfaktanty cukrowe (związki 2536). Czystość oraz struktury wszystkich otrzymanych związków Doktorantka potwierdziła metodami spektroskopowymi (^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC) jak również na podstawie



wyników analizy elementarnej, co potwierdza umiejętność posługiwania się nowoczesnymi metodami analitycznymi do określania budowy otrzymanych związków. Na tym etapie badań mgr Koselak napotkała poważny problem, a mianowicie brak rozpuszczalności otrzymanych surfaktantów w wodzie oraz innych rozpuszczalnikach, zarówno polarnych jak i niepolarnych (m.in. metanol, pirydyna, THF, DMF). DMSO był jedynym rozpuszczalnikiem, w którym udało się rozpuścić badane związki. W tym miejscu należy pochwalić Doktorantkę za konsekwentną chęć dążenia do zaplanowanego celu badawczego, mającego na celu umożliwienie zbadania potencjalnego zastosowania surfaktantów cukrowych w kosmetyce, co jest równoznaczne z ich dobrą rozpuszczalnością. W tym kontekście Autorka postanowiła zbadać wpływ dodatkowego fragmentu cukrowego na rozpuszczalność. Przeprowadziła reakcję surfaktantu 35 z bromkiem celobiozy 37. Niestety niska wydajność procesu uniemożliwiła sprawdzenie czy dodatkowy fragment cukrowy wpływa na rozpuszczalność związku. Kolejnym krokiem jaki podjęła mgr Koselak była synteza mocznikowych surfaktantów laktozy i celobiozy z ośmioma atomami węgla w łańcuchu części hydrofobowej (związki 41 i 42). Wykorzystując wcześniej opracowane procedury Doktorantka zsyntetyzowała docelowe związki, które wykazywały lepszą rozpuszczalność w DMSO niż analogiczne pochodne z dłuższym łańcuchem węglowym. Z podsumowania części syntetycznej rozprawy wynika, że Autorka otrzymała 14 zaplanowanych surfaktantów cukrowych (związki 25-36, 41 i 42) oraz 14 ich 0-acetylowych pochodnych (związki 13-24, 39 i 40).

Konsekwentnie dążąc do zrealizowania postawionego celu mgr Koselak przystąpiła do zbadania właściwości fizykochemicznych oraz użytkowych otrzymanych surfaktantów. Tę część badań rozpoczęła od wyznaczenia średnicy hydrodynamicznej cząstek w różnych stężeniach roztworów, co miało na celu sprawdzenie zdolności surfaktantów do micelizacji oraz wyznaczenie krytycznego stężenia micelizacji (CMC). Jednakże ze względu na ograniczoną rozpuszczalność, nie można jednoznacznie stwierdzić czy otrzymane surfaktanty tworzą micelle czy też agregaty innego typu. Tym samym nie udało się wyznaczyć wartości CMC. Chcąc sprawdzić czy część cukrowa wpływa na wielkość i układ cząstek, mgr Koselak wykorzystując ten sam schemat reakcji otrzymała dwa kolejne surfaktanty - pochodną celobiozy i laktozy z fragmentem mocznikowych oraz ugrupowaniem izopropylowym (związki 46 i 47). Otrzymane związki rozpuszczały się zarówno w wodzie jak i DMSO. W następnym etapie Doktorantka określiła średnicę hydrodynamiczną cząstek w obu rozpuszczalnikach. W tym miejscu nasuwa się pytania: dlaczego badanie wykonano dla związków w stężeniu 0.01 mol/L? W trakcie badań Autorka zaobserwowała ciekawą właściwość, a mianowicie roztwory związków 46 i 47 w wodnym roztworze DMSO (1:1) tworzyły żel fizyczny. Następnie mgr Koselak przeprowadziła badania kąta zwilżania otrzymanych surfaktantów (roztwory w DMSO), wykorzystując jako podłoże szkło oraz teflon, a na podstawie uzyskanych wyników sformułowała kilka ogólnych wniosków.

Ważnym parametrem w przypadku surfaktantów jest wartość napięcia powierzchniowego, niestety bardzo słaba rozpuszczalność związków uniemożliwiła Doktorantce wykonanie tego zadania. Kolejnym punktem realizacji projektu było zbadanie właściwości ciekłokrystalicznych otrzymanych związków. Wybrany do badania związek 32 (mocznikowa pochodna celobiozy z 12 atomami węgla w łańcuchu hydrofobowym) nie wykazywał wspomnianych właściwości. Proszę o komentarz jakimi kryteriami kierowała się Autorka przy wyborze związku 32?

Ostatnim punktem, wieńczącym badania i wynikającym zapewne z głównego nurtu prac prowadzonych w Katedrze było zbadanie surfaktantów cukrowych jako potencjalnych organokatalizatorów. Wybrane związki (25, 30, 31 i 33) Doktorantka przetestowała



w sztanarowej reakcji aza-Henry'ego. Niestety produkty otrzymała jako mieszaniny racemiczne z niskimi wydajnościami, co jednoznacznie wskazuje na brak właściwości katalitycznych badanych związków.

Mam kilka uwag do prezentacji wyników.

Przy opisie syntezy odpowiednich azydocukrów brak jest odnośnika literaturowego.

Z zaprezentowanego na str. 61 opisu nie wynika, które z 0-acetylowych pochodnych zostały zakupione, a które zsyntezowane przez Doktorantkę. Zapis „Wki/kuprzypadkach peracety/owane pochodne cukrów, które nie były drogimi produktami zostały w ramach dostępnych środków zakupione, w firmach chemicznych, a niektóre z nich sama pozyskałam w wyniku reakcji bezwodnika octowego z cukrem w pirydynie. Jako przykład podaję acety/owanie glukozy (Schemat 2).” nie jest precyzyjny.

- W kilku miejscach brakuje w tekście numeru związku.

Pojawił się błąd w numeracji związków: brak związku oznaczonego numerem 12, błąd w numeracji tabel (dwukrotnie występuje tabela 3).

- Str. 84 i 85 w tabelach 2 i 3 podano stężenie 0,05 mmol/L, podczas gdy w tekście widnieje stężenie 0,5 mmol/L,

- W kilku miejscach zabrakło słów komentarza do wyniku badań. W tekście umieszczone są tylko obserwacje, np. na str. 86 Autorka napisała „Możemy zauważyć, że d/a celobiozy z 8 atomami węgla w hydrofobowym łańcuchu wielkość cząsteczek w wodzie znacznie się zmniejszyła w porównaniu do wielkości tychże w DMSO, Natomiast d/a laktozy z 8 atomami węgla średnia wartość średnicy hydrodynamicznej w roztworach wodnych była większa niż w roztworach DMSO.” Str. 91 „Analizując otrzymane wyniki możemy zauważyć/ że średnia wielkość cząsteczek d/a roztworu pochodnej celobiozy w wodzie oraz DMSO znacznie się różni. Następuje znaczne zmniejszenie rozmiarów w roztworze wodnym natomiast d/a pochodnej laktozy możemy zauważyć odwrotną sytuację. Średnia wielkość cząsteczek w roztworze wodnym ma większą wartość niż średnia w roztworze DMSO.”

- Ta sama uwaga dotyczy punktu 4.2. W pracy opisano tak naprawdę obserwacje.

Na str. 85 „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, — czy oznacza to, że stanowiły zawiesinę lub koloid?

Podczas czytania tej części pracy nasuwają się pytania, które wymagałyby krótkiego komentarza:

Dlaczego nie wyznaczono wartości wskaźnika równowagi hydrofilowo hydrofobowej (lipofilowej) (HLB), tak charakterystycznej dla tej klasy związków?

Po jakim czasie od osadzenia kropli na badanej powierzchni były wykonywane pomiary kąta zwilżania.

- W tabeli 11 i 12 przedstawiono wyniki pomiaru kąta zwilżania otrzymanych związków, nasuwa się pytanie jaki było stężenie badanych roztworów? Tych danych zabrakło w opisie.



W Podsumowaniu pracy badawczej Doktorantka przedstawiła zrealizowane cele, a na podstawie uzyskanych wyników sformułowała wnioski.

Część eksperymentalna jest opracowaniem, w którym Doktorantka przedstawiła opis procedur wykorzystanych do syntezy zaprojektowanych, nowych surfaktantów cukrowych wraz z ich charakterystyką. W tej części zabrakło pełnego opisu (ewentualnie procedury ogólnej) jak również temperatur topnienia oraz opisu widm IR. Analiza strukturalna otrzymanych związków w większości nie budzi zastrzeżeń, jednak trudno się zgodzić z zapisem, w którym dla trypletu podawane są dwie różne wartości stałych sprzężenia. Ponadto w opisie widm ^1H NMR i ^{13}C NMR kilku związków nie podano wartości wspomnianej stałej. Ponadto prosilibym o wyjaśnienie skrótów dL oraz tL, które występują w opisie widm ^1H NMR związków 15-17, 40 i 45.

Piśmiennictwo w przedstawionej rozprawie doktorskiej obejmuje 64 pozycje, z czego 10 (ref. 1,3,7,9,10,13,15,17,53, i 58) to tak naprawdę ten sam odnośnik.

Uwagi zawarte recenzji nie umniejszają merytorycznej strony dysertacji, którą oceniam pozytywnie. Założone cele zostały w znacznym stopniu osiągnięte, a wyniki badań uzyskane w ramach pracy doktorskiej wnoszą elementy nowości.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Karoliny Koselak spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 z późniejszymi zmianami). Wnoszę zatem do Komisji ds. Stopni Naukowych Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Iwona Głowacka