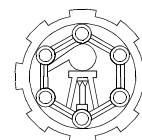


Gliwice 29.05.2023

OCENA
rozprawy doktorskiej mgr Beaty Marcol-Szumilas
pt. „Izomeryzacja związków allilowych katalizowana przez
układy eter koronowy - zasada”

Przedłożona do oceny praca doktorska została wykonana przez mgr Beatę Marcol-Szumilas w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Praca została wykonana pod opieką promotorską prof. dr hab. inż. Stanisława Krompca uznanego specjalisty z zakresu izomeryzacji alkenów oraz kompleksów rutenu.

Głównym celem dysertacji było opracowanie metod otrzymywania związków allilowych, w szczególności związków 1-propenylowych, bis(1-propenylowych) oraz allilowo-(1-propenylowych). W ramach pracy zostały szeroko przebadane układy katalityczne składające się z eteru koronowego oraz zasad o różnej mocy. Praca zakłada nowoczesne podejście do tematu, przykładając wagę do zagadnień projektowania układów katalitycznych i syntez na nich opartych w sposób zgodny z zasadami zielonej chemii. Już na wczesnym etapie projektowania syntez związków chemicznych dbałość o wysoką selektywność zapobiegającą tworzeniu odpadów, odpowiedni dobór bezpiecznych rozpuszczalników i substancji pomocniczych oraz wysoce aktywnych i selektywnych katalizatorów są niezwykle istotne by sprostać idei zrównoważonego rozwoju. Zaproponowana tematyka pracy, choć badana od wielu lat, pozostaje ciągle interesująca i pozostawia wiele wyzwań dla projektowania syntez związków allilowych.



Rezultatami ocenianej pracy doktorskiej są opracowane efektywne metody syntezy oraz otrzymanie szerokiej gamy związków. To przykład interesującego, dobrze zaplanowanego projektu badawczego, a jej rezultaty wnoszą istotną wartość do stanu wiedzy dotyczącej przedmiotowej reakcji. Rezultaty pracy mogą być bazą dla przyszłych zastosowań.

Rozprawa została podzielona na 3 zasadnicze części: literaturową obejmującą 119 stron, 175 stronicową część badawczą i eksperymentalną składającą się z 103 stron; pracę wieńczy globalne podsumowanie wyników pracy eksperymentalnej i wykaz literatury.

Tematyka pracy jest bardzo szeroko opisywana w literaturze, tak więc wybór cytowanych pozycji to trudne wyzwanie. Doktorantka podaje najważniejsze cytowania, obejmujące głównie ostatnie dwudziestolecie, co świadczy o ciągłym zainteresowaniu badaczy tą tematyką. Ilość odnośników literaturowych jest jednak olbrzymia, obejmująca 367 pozycji (w tym 27 z ostatnich trzech lat). Praca jest opisana na 468 stronach. Wydaje się, że zarówno ilość stron jak i odnośników literaturowych jest zbyt duża. Doktorantką kierowała chęć umieszczenia wszystkich szczegółów swojej pracy, co nie zawsze jest potrzebne i istotne dla jej zrozumienia i odtworzenia doświadczeń w laboratorium. Ten sposób prezentacji wyników nie pozwala czytelnikowi na zwrócenie uwagi na najważniejsze elementy pracy. Choć muszę przyznać, że pracę czyta się bardzo dobrze i lektura pracy wciągnęła recenzentkę inspirując nowe pomysły syntetyczne. Dobór kluczowych odnośników literaturowych powinien zakładać krytyczną selekcję, tych najważniejszych, najistotniejszych z punktu widzenia merytorycznego i doświadczalnego. Natomiast nie wszystkie pozycje literaturowe zostały precyzyjnie zacytowane. Na początku pracy Autorka cytuje bardzo ogólne prace z zakresu tematyki doktoratu, lecz cytowania 1, 4, 6 i 7 – jeżeli są to cytowania stron internetowych, to powinny zawierać: nazwisko autora (autorów) strony lub materiału, rok publikacji strony internetowej, tytuł strony i tytuł witryny. Można stwierdzić, że wszystkie wymagane informacje pochodzące z przeglądu literatury, niezbędne do analizy wyników badań, zostały umieszczone w części literaturowej, stanowiąc jej integralną część.

We wprowadzeniu Autorka w sposób jasny i przejrzysty nakreśliła cele jakie sobie postawiła i przedstawiła w sposób przekrojowy zakres pracy w 12 punktach oraz dwóch schematach. Część literaturowa dysertacji obejmuje ogólną charakterystykę reakcji izomeryzacji, jej znaczenie dla chemii organicznej, zastosowanie produktów i opis stosowanych katalizatorów, w tym największą uwagę Doktorantka poświęca katalizatorom zasadowych i rozwija dalej myśl w kierunku chemii supramolekularnej. Opisuje w szczególności strukturę eterów koronowych i naświetla problematykę katalizy przeniesienia międzyfazowego. Nota bene Doktorantka pisze, że katalizatory przeniesienia

międzyfazowego w postaci eterów koronowych różnią się od swoich klasycznych odpowiedników tym, że przenoszą kationy, a nie aniony, stosując duży skrót myślowy, bo przecież w obydwu przypadkach chodzi o anion, który zresztą nie jest „przenoszony” sam, bo zawsze dążymy w przyrodzie do neutralizacji ładunków. W tym rozdziale Doktorantka podkreśla ważny wkład swoich nowatorskich badań w zakresie wiedzy o katalizie PT dotyczący odzysku eteru koronowego i jego zawrotu. W następnym rozdziale wspomina o budowie i reaktywności związków nienasyconych (olejów roślinnych, kwasów tłuszczowych i ich estrów). Ważnymi punktami części literaturowej jest opis izomeryzacji związków 2-propenyłowych, w tym układów *O*-, *S*-, *Se*-, *N*-, *P*-, *C*-, *Si*-allilowych, bis-, tris- i poli(allilowych) oraz olejów roślinnych i estrów kwasach tłuszczowych wobec katalizatorów zasadowych. Całość wieńczy krótki opis problematyki zawrotu katalizatora – właściwie nie powinien on tworzyć osobnego rozdziału, a zawarte w nim myśli mogły być przedstawione w odpowiednim rozdziale poprzedzającym. Uważam, że powinno się raczej stosować słowo „odzysk” w języku polskim w miejsce „recykling”, gdyż to ostatnie zwyczajowo zarezerwowane jest do odzysku i zawrotu np. tworzyw sztucznych. Wspomniano też o roli ultradźwięków w izomeryzacji – ten rozdział też powinien być połączony ogólnym opisem izomeryzacji.

Autorka stara się usystematyzować stan wiedzy za pomocą odpowiednich schematów reakcji co ułatwia czytelnikowi śledzenie obszernego materiału. Warto podkreślić, że zadbano o poprawne cytowanie schematów, które zostały przygotowane w oparciu o inne artykuły. Uważam, że część literaturowa pracy doktorskiej powinna być opublikowana, w co najmniej dwóch pracach przeglądowych, które mogłyby być przewodnikiem dla młodych naukowców, którzy rozpoczynają pracę nad tą tematyką.

Część badań własnych Doktorantki była niezwykle ambitnym zadaniem, które odważnie podjęła i skrupulatnie realizowała. Czytając tę część pracy, byłam pod wrażeniem jej osiągnięć. Doktorantka przeprowadziła setki reakcji stosując różne układy Q-allilowe (*S*-, *S(O)*-, *S(O)₂*-, *O*-, *N*-, *P*-, *P(O)*- i *C*-allil), etery koronowe oraz zasady, porównując rezultaty uzyskane w warunkach klasycznych oraz opracowanych przez siebie, pokazując wpływ ultradźwięków i rozpuszczalników charakteryzujących się różną polarnością, temperaturami wrzenia oraz zdolnościami koordynacji.

W pierwszym etapie opisano syntezę wszystkich układów allilowych (mono-, di-, bis- i poliallilowych) stosowanych w badaniach nad izomeryzacją oraz przedstawiono wykaz układów allilowych pochodzenia komercyjnego. Niedostępne handlowo związki Q-allilowe, otrzymano stosując nie tylko metody już opisane w literaturze lecz również wprowadzono własne modyfikacje,

co uważam za dużą zaletę i umiejętność dostrzegania wyzwań syntetycznych. Stosowano metodę allilowania w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w oparciu o doniesienia literaturowe dobierając umiejętnie warunki dla każdego z układów reakcyjnych. Do syntezy sześciu związków użyto nowe procedury opracowane przez Doktorantkę. Ta część pracy jest bardzo obszerna i sama w sobie stanowi cenny wkład w część badawczą. Praktycznie, zaryzykuję takie stwierdzenie, może ona stanowić prawie odrębną pracę.

Następnie Doktorantka poddała reakcji izomeryzacji 68 związków. W badaniach wykorzystwała cztery różne warianty układu typu eter koronowy/zasada z odpowiednio dobranym do średnicy wnęki kationem:

- 12-korona-4 z kationem litu i anionem OH^- ,
- 15-korona-5 z kationem sodu i anionami OH^- , MeO^- , H_2N^- , $^t\text{BuO}^-$
- 18-korona-6 z kationem potasu i anionami HO^- , $^t\text{BuO}^-$
- dibenzo-18-korona-6 z kationem potasu i anionem $^t\text{BuO}^-$.

W pracy wykonano również badania porównawcze z zastosowaniem samych zasad, bez eteru koronowego, tak aby określić wpływ kompleksowania kationu zasady na aktywność układu katalitycznego. Wykazano, że rola eteru koronowego jest kluczowa, a najaktywniejszym układem był t-BuOK w połączeniu z 18-korona-6. Dodatkowo wykazano, że ważnym parametrem jest zasadowość układu katalitycznego, dlatego też 12-korona-4 z LiOH była najmniej aktywnym podłączeniem. Reakcje prowadzono w łagodnych warunkach, w zakresie temperatur od 30 do 80°C przez relatywnie krótki czas 2-3h z użyciem zarówno lotnych rozpuszczalników jak i bez ich udziału. Wartym podkreślenia jest fakt łatwego wydzielania produktów reakcji izomeryzacji niskowrzących eterów allilowo-alkilowych poprzez destylację w reakcjach wolnych od lotnych rozpuszczalników. Opracowano innowacyjną procedurę ilościowego oddestylowania znad układu 18-korona-6/t-BuOK produktów izomeryzacji.

W reakcji izomeryzacji prekursorów allilowych Doktorantka otrzymała szereg eterów (E + Z)-1-propenylowych z wysoką Z-selektywnością, w niektórych przypadkach nawet ilościowo. W trakcie prac wydzieliła w formie czystej nie tylko znane w literaturze 2-aza-1,4-dieny lecz również dwa nie opisane dotąd związki. Natomiast zastosowanie w badaniach ultradźwięków dla wybranych reakcji modelowych pozwoliło na zmniejszenie ilości zasady i eteru koronowego z ilości stechiometrycznych do ilości katalitycznych. Skrócenie czasu reakcji lub zastosowanie rozpuszczalników tlenowych, a w jednym przypadku nawet całkowite wyeliminowanie eteru koronowego to dodatkowe atuty stosowania ultradźwięków.

Sumarycznie zaprojektowano i zsyntezowano 12 związków w wyniku migracji wiązania podwójnego, w tym 9 nieopisanych w literaturze. Migracja wiązania podwójnego w kwasie linolowym z oleju słonecznikowego oraz jego estrze metylowym przebiegała bardzo wydajnie w łagodnych warunkach. Struktury otrzymanych związków bis(allilowych), allilowo-(1-propenylowych) i di(1-propenylowych) potwierdzono metodami spektroskopowymi (^1H i ^{13}C NMR oraz HRMS).

Doktorantka poszukiwała odpowiednich rozpuszczalników do prowadzenia syntez. Część dotycząca wpływu rozpuszczalników na przebieg reakcji o różnych właściwościach pozwoliła na eliminację z układów reakcyjnych takich rozpuszczalników jak kancerogeny benzen czy DMSO i zastąpienie ich bardziej przyjaznymi dla środowiska: DME, DMM, eter dietylowy. Firmy farmaceutyczne (np. Pfizer, AstraZeneca, GlaxoSmithKline) proponują specjalne przewodniki z podziałem na rozpuszczalniki, które są preferowane, użyteczne lub niepożądane w syntezie leków (API). Może warto w takiej ocenie użyć metody LCA (Ocena Cyklu Życia).

Wartościową część pracy stanowią zakończone sukcesem próby odzyskiwania eterów koronowych ze wszystkich zużytych układów katalitycznych. W pracy przedstawiono schemat blokowy kilkietapowego procesu, złożony z etapu zubożenia, destylacji próżniowej, ekstrakcji CHCl_3 oraz kolejnej destylacji. Warto było podjąć próby eliminacji chlorowanych lotnych rozpuszczalników z etapu ekstrakcji. Wydzielono etery koronowe: 15-korona-5 i 18-korona-6 z wydajnościami rzędu 95-97% i wysoką czystością ponad 97%, co jest dużym sukcesem. Dodatkowo opracowana procedura może stanowić ogólną metodę regeneracji eterów koronowych w syntezie organicznej. Oprócz metody wydziałania eterów koronowych wykazano na przykładzie 18-korona-6/t-BuOK oraz dibenzo-18-korona-6/t-BuOK, że katalizatory te mogą być użyte przez minimum 3 cykle, a nawet w niektórych przypadkach do 5.

Doktorantka proponuje wytłumaczyć również przyczyny braku reaktywności niektórych substratów nie pozostawiając tego problemu bez wyjaśnienia. O innowacyjności opracowanych procedur świadczy 9 uzyskanych patentów z zakresu zastosowania układów eter koronowy – zasada, jako katalizatorów migracji wiązania podwójnego w związkach allilowych.

W trakcie realizacji pracy Doktorantka wykazała się wysokimi kwalifikacjami projektowania i prowadzenia eksperymentów w laboratorium chemii organicznej. Warto podkreślić, że wiele syntez wymagało biegłości w pracy laboratoryjnej, np. w warunkach bezwodnych. W ramach badań Doktorantka potwierdziła strukturę uzyskanych produktów za pomocą metod spektroskopowych HRMS oraz NMR. Na wyróżnienie zasługuje fakt, że otrzymane wyniki analiz zostały w sposób bardzo

dokładny opisane i bardzo przejrzyste zobrazowane, co świadczy o dobrym opanowaniu technik przez Doktorantkę.

Podsumowując, uważam, że do najważniejszych osiągnięć pracy doktorskiej można zaliczyć:

- opracowanie efektywnej i wysokowydajnej zmodyfikowanej metody syntezy substratów allilowych i diallilowych,
- opracowanie efektywnej i wysokowydajnej metody izomeryzacji dla szeregu związków allilowych i diallilowych do pochodnych 1-propenylowych, oraz allilowo-(1-propenylowych) lub bis(1-propenylowych) katalizowanej przez układ eter koronowy/mocna zasada,
- uzyskanie wysokiej regioselektywności izomeryzacji układów diallilowych do allilowo-(1-propenylowych),
- otrzymanie szeregu produktów 1-propenylowych, allilowo-(1-propenylowych) lub bis(1-propenylowych) o wysokiej czystości,
- określenie optymalnych warunków migracji wiązania podwójnego w łańcuchu kwasu linolowego i jego estru metylowego,
- określenie wpływu stosowanego układu katalitycznego na selektywność reakcji,
- uzyskanie wysokiego stopnia odzysku czystego katalizatora z układów poreakcyjnych,
- efektywny zawrót układu katalitycznego w kilku cyklach reakcyjnych,
- użycie bezpieczniejszych niż klasycznie stosowane rozpuszczalniki,
- możliwość eliminacji rozpuszczalnika z układu reakcyjnego,
- podwyższenie aktywności opracowanego układu katalitycznego poprzez zastosowanie ultradźwięków,
- pełna analiza otrzymanych związków metodami spektroskopowymi,
- udokumentowanie wagi aplikacyjnej badań w postaci 9 patentów.

Proszę Doktorantkę o zarysowanie w czasie obrony pracy doktorskiej innych potencjalnych modyfikacji jakie można w przyszłości wykonać stosując opracowaną metodę. Warto było zaproponować w jakich innych układach mogłaby być hipotetycznie wykorzystana metoda wydzielania eterów koronowych. Być może w podsumowaniu zabrakło zgrubnej analizy ekonomicznej najbardziej efektywnej metody. Czy w ocenie Doktorantki zawsze najwyższa wydajność produktu decyduje o najbardziej opłacalnym ekonomicznie wariantcie syntezy?

Pracę czyta się z przyjemnością, Doktorantka w sposób niezwykle uporządkowany przedstawia kolejne części rozprawy nawiązując do literatury i naświetlając wszystkie niezbędne problemy tak aby cel pracy i wyniki jego badań były zrozumiałe. Po każdym rozdziale pieczołowicie podsumowuje

kolejne wyniki. W końcu warto również pochwalić bardzo staranną redakcję pracy i szatę graficzną, zauważyłam tylko nieliczne „literówki” oraz niezbyt trafne sformułowania. Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej, znajomością spektroskopowych metod analitycznych oraz w sposób poprawny formułowała wnioski na podstawie obszernego i wartościowego materiału doświadczalnego.

Pani mgr Beata Marcol-Szumilas jest współautorem 6 publikacji z listy JCR (IF=2-5) powstałych w latach 2013-2020. Doktorantka prezentowała wyniki badań na konferencjach o zasięgu krajowym oraz międzynarodowym w postaci 2 komunikatów ustnych oraz 6 posterów. Imponująca jest ilość patentów (26), których Doktorantka jest współtwórcą. Doktorantka uczestniczyła w realizacji dwóch grantów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki oraz jednego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, których kierownikiem był prof. dr hab. inż. Stanisław Krompiec. Otrzymywała w latach 2012-2014 stypendium Urzędu Marszałkowskiego województwa śląskiego „DoktoRIS – Program stypendialny na rzecz innowacyjnego Śląska”. W 2020 roku była członkiem zespołu wyróżnionego Srebrnym Medalem w X edycji Ogólnopolskiego Konkursu „Student-Wynalazca”.

Na podstawie oceny pracy doktorskiej Pani mgr Beaty Marcol-Szumilas, pt. *„Izomeryzacja związków allilowych katalizowana przez układy eter koronowy - zasada”* stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w art. 187 ust. 1-3 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z dnia 20 lipca 2018 r. (t.j. Dz. U. 2022, poz. 574 z późn. zm.). Wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie mgr Beaty Marcol-Szumilas do dalszych etapów przewodu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauk chemicznych.