



UNIWERSYTET  
O P O L S K I

WYDZIAŁ CHEMII

ul. Oleska 48, 45-052, Opole  
tel. 077 452 71 00  
fax 077 452 71 01  
chemia@uni.opole.pl  
www.chemia.uni.opole.pl

prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja  
Katedra Technologii Chemicznej i Chemii Polimerów  
e-mail: krystyna.czaja@uni.opole.pl

Opole, maj 2017 r.

### OPINIA

o rozprawie doktorskiej mgr inż. Magdaleny LITWINOWICZ  
zatytułowanej

**BADANIA REAKCJI OTRZYMYWANIA ESTRÓW KARBAMINOWYCH**

Organiczne karbaminiany to klasa związków, pochodnych niestabilnego w temperaturze otoczenia kwasu karbaminowego, zawierających podstawniki w grupie aminowej i/lub karboksylowej. Funkcjonalizacja wymienionych grup różnymi podstawnikami daje szeroką gamę związków charakteryzujących się ciekawymi właściwościami, głównie do zastosowań medycznych oraz biologicznych. Jako substancje biologicznie aktywne są szczególnie interesujące dla producentów farmaceutyków i agrochemikaliów. Związki tego typu są też wykorzystywane jako reagenty pośrednie w syntezie organicznej, m.in. dla ochrony grup aminowych w chemii peptydów, czy w chemii kombinatorycznej do tworzenia bibliotek związków, w ilościach submikro, wystarczających do oceny ich aktywności farmakologicznej w testach skriningowych.

Szeroka użyteczność estrów karbaminowych wywołuje, w ostatnich latach, znaczne zainteresowanie rozwojem skutecznych i bezpiecznych metod ich syntezy. Do niedawna bowiem najważniejszym sposobem otrzymywania karbaminianów była metoda fosgenowa polegająca na reakcji amin z estrami chloromrówczanowymi, wytwarzanymi z fosgenu oraz alkoholi. Metoda ta jednak budzi duże zastrzeżenia ze względu na toksyczność i właściwości korozyjne fosgenu, co ogranicza jego zastosowanie. Aby wykluczyć użycie fosgenu opracowano wiele alternatywnych metod, bardziej przyjaznych środowisku. Wśród nich należy wymienić katalityczne karbonylowanie aromatycznych nitrozwiązków i utleniające karbonylowanie amin, jak również bardziej przyjazne dla środowiska procedury oparte na reakcji amin z ditlenkiem węgla w obecności halogenków alkilowych lub z węglanem dialkilowym, w tym także z udziałem  $\text{CO}_2$  w fazie gazowej lub w stanie nadkrytycznym. Wiele dotąd prac poświęcono poszukiwaniu i ocenie katalizatorów oraz doborowi warunków reakcji umożliwiających syntezę pożądaných estrów karbaminowych z dobrą wydajnością oraz selektywnością.

W scharakteryzowany wyżej nurt badań wpisuje się przedłożona mi do recenzji praca doktorska mgr inż. Magdaleny Litwinowicz, wykonana pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Jacka Kijeńskiego w Instytucie Chemii Przemysłowej im. prof. Ignacego Mościckiego w Warszawie (IChP) oraz przedstawiona Radzie Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej w Gliwicach.

Opiniowana rozprawa zawiera 117 stron i jest skonstruowana zasadniczo w sposób typowy dla takich prac. Bezpośrednio po krótkim wstępie wprowadzającym do tematyki rozprawy, Autorka przedstawiła cel oraz zakres pracy a dopiero po nich część literaturową. Należy tu zauważyć, że zwykle w pracach doktorskich ich zasadniczy cel i planowany zakres badań bywa podawany dopiero po przeprowadzonej analizie stanu wiedzy w tematyce pracy. Z wiedzy tej wynikać bowiem winno logiczne uzasadnienie podjęcia badań w planowanym zakresie oraz sformułowanie programu pracy, zmierzającego do nakreślonego celu naukowego. W opiniowanej dysertacji kolejność ta jest odwrotna, co czytelnikowi utrudnia ocenę celu, a szczególnie zakresu badań już na tym etapie zapoznawania się z dysertacją. Ponadto zakres pracy jest dodatkowo prawie powtórzony na początku rozdz. 5, w którym omówione są wyniki badań.

Bezpośrednio po scharakteryzowaniu stanu wiedzy zamieszczona jest część doświadczalna z opisem przeprowadzonych eksperymentów i stosowanych metod analitycznych, po której następuje omówienie wyników badań zakończone podsumowaniem i wnioskami. Całość kończy spis literatury cytowanej w pracy. Uzupełnieniem całości jest wykaz stosowanych w pracy symboli i skrótów oraz spis tabel i rysunków wylistowane na początku opiniowanej pracy, bezpośrednio po spisie treści. W odróżnieniu od spisu symboli i skrótów, które powszechnie są zamieszczane na początku dysertacji, aby umożliwić ich wykorzystanie już w części literaturowej a nawet we wstępie, spisy tabel i rysunków obejmujących wyniki przeprowadzonych badań zwykle znajdują się dopiero na końcu pracy doktorskiej. W końcu, odnosząc się do całości struktury dysertacji, zwróciłam uwagę, że nie zawiera ona streszczenia, zwykle zawartego w pracach tego rodzaju, najczęściej w języku angielskim dla prac edytowanych po polsku. Brak jest także wykazu dorobku naukowego, który pozwala na dodatkową ocenę dojrzałości badawczej Autora i funkcjonowania w środowisku naukowo-technologicznym.

Część literaturowa oparta jest o analizę 113 pozycji bibliograficznych, z których zdecydowaną większość opublikowano w ostatnich dwudziestu kilku latach. W części tej, jak sama Autorka napisała na jej początku (s. 12), przedstawione zostały „wybrane, główne metody syntezy estrów karbaminowych”, a mianowicie najpierw te z użyciem fosgeny, zaś po nich metody bezfosgenowe, w tym na drodze utleniającego karbonylowania amin oraz redukującego karbonylowania aromatycznych nitrozwiązków. Następnie scharakteryzowane zostały, najbardziej związane z problematyką dysertacji, reakcje amin z węglanem metylu, także z udziałem ditlenku węgla w fazie gazowej i w stanie nadkrytycznym. Autorka przytacza



tam kolejno wybrane przykłady literaturowe konkretnych syntez koncentrując się głównie na podaniu rodzaju użytego katalizatora, rzadko przy tym określając sposób i warunki reakcji oraz ich efektywność i selektywność. Wobec takiej koncepcji opracowania części literaturowej brakowało mi choćby krótkiego jej podsumowania z tezami uzasadniającymi zakres zaplanowanych badań, co skrótowo jest jednak ujęte na początku rozdz. 5.

W kolejnym rozdziale (rozdz. 4) Autorka scharakteryzowała stosowane w pracy odczynniki oraz katalizatory, opisała metody syntezy sposobem periodycznym i ciągłym przytaczając odpowiednie schematy wykorzystywanej aparatury, a w końcu podała warunki analiz chromatograficznych stosowanych do oceny składu mieszanin poreakcyjnych.

Najważniejszy rozdział pracy (rozdz. 5) dotyczący omówienia wyników badań reakcji otrzymywania estrów karbaminowych, Autorka rozpoczęła krótkim podsumowaniem części literaturowej (s. 46) stwierdzając, że interesujący ją „proces otrzymywania estrów karbaminowych w reakcji amin z węglanem dimetylu był tematem licznych prac” oraz dalej, że „analiza dostępnych prac wykazała praktycznie brak doniesień na temat reakcji prowadzonych metodą ciągłą”. Wynikać mogło z tego zapisu, że przedmiotem badań opisanych w dysertacji będzie głównie synteza estrów karbaminowych realizowanych w sposób ciągły. Tymczasem podany dalej zakres pracy, stanowiący zmodyfikowane nieco jego powtórzenie przytoczone wcześniej w rozdziale 2, obejmuje także badania reakcji amin z węglanem dimetylu, bez udziału katalizatora w procesie periodycznym. Brak w pracy uzasadnienia takiego podejścia, choć z kolei we wstępie do pracy (s. 9) znaleźć można sformułowanie dotyczące przedmiotowej reakcji, że w literaturze „mało uwagi poświęca się zagadnieniom samego przebiegu reakcji i jej kinetyki”. Jednak omówienie wyników Autorka rozpoczęła od badań wpływu parametrów, głównie temperatury i ciśnienia na efektywność syntezy wybranych estrów karbaminowych. W charakterze surowca obok węglanu dimetylu stosowała cztery aminy o różnej strukturze (dwie z grupą alkilową o budowie liniowej oraz po jednej z podstawnikiem rozgałęzionym i cyklicznym) oceniając w sumie wpływ budowy aminy i podanych wyżej warunków na efektywność prowadzonej reakcji ocenianą parametrami wydajności, konwersji i selektywności do pożądanego estru, określanymi w oparciu o analizy mieszaniny poreakcyjnej metodą chromatograficzną połączoną ze spektroskopią mas. Brak jednak w pracy nawet przykładowego chromatogramu i widma masowego uzyskanych produktów. Natomiast, wyznaczone na ich podstawie, wartości wymienionych parametrów Autorka przytaczała w kolejnych tabelach i dodatkowo każdą zależność ilustrowała na odrębnych rysunkach. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów stwierdziła wzrost wydajności reakcji i stopnia przereagowania aminy przy równoczesnym obniżeniu selektywności do pożądanego estru ze wzrostem temperatury, niezależnie od budowy użytej aminy. Równocześnie zauważyła praktycznie brak wpływu ciśnienia reakcji oraz korzystny wpływ przedłużania jej czasu na wszystkie oceniane efekty badanych przemian. Potwierdziła też, że najbardziej reaktywne są aminy pierwszorzędowe z podstawnikiem alkilowym o budowie liniowej. Dodatkowo dla reakcji węglanu dimetylu



z ich udziałem, tj. *n*-heksyloaminą i *n*-butyloaminą, Autorka przeprowadziła badania kinetyczne wyznaczając odpowiednie wartości stałej szybkości reakcji i czasu połowicznej przemiany a dla układu substratów z tą pierwszą aminą, także wartość energii aktywacji. W końcu przedstawiła mechanizm tej reakcji. Niestety prezentowane wyniki badań własnych nie były porównywane ani dyskutowane na tle danych literaturowych.

W dalszym etapie, Autorka przystąpiła, jak się wydaje, do zasadniczej części swojej pracy dotyczącej zbadania przebiegu reakcji węglanu dimetylu z różnymi aminami w procesie ciągłym. Badania te zostały wykonane z udziałem zestawu aparaturowego skonstruowanego w Instytucie Chemii Przemysłowej. Opis wyników badań rozpoczyna się, podobnie jak w badaniach w układzie periodycznym, od przedstawienia w tabelach i na rysunkach wyników wpływu temperatury i ciśnienia na wydajność, konwersję aminy i selektywność reakcji syntezy najpierw estru metylowego *N*-heksyloaminy (rozdz. 5.3.1). Szkoda, że oceniając wyniki nie porównano i nie przedyskutowano uzyskanych zależności z wcześniej opisanymi rezultatami tej samej reakcji uzyskanymi w procesie periodycznym, szczególnie w kontekście stwierdzonego odmiennego wpływu ciśnienia na jej efektywność w zależności od zastosowanej procedury syntezy (wzrost wszystkich trzech określanych efektów badanej reakcji ze wzrostem ciśnienia w procesie przepływowym [s. 75-77] oraz brak wpływu tego parametru w procesie periodycznym [s.53-57]).

Kolejnym etapem badań była ocena wpływu struktury aminy na jej reaktywność w badanej reakcji z węglanem dimetylu. Uwzględniając pozytywny wpływ ciśnienia na przebieg reakcji w procesie ciągłym dalsze badania realizowano już tylko pod najwyższym, spośród stosowanych ciśnieniem, tj. 9,0 MPa. Autorka porównała więc efekty reakcji z udziałem, w sumie ośmiu amin, w tym pięciu pierwszorzędowych (obok tych amin, które były użyte w układzie periodycznym, dodatkowo także aminy z podstawnikiem benzylowym), dwóch drugorzędowych (dibutylo- i dipropyloaminy) oraz aniliny jako przedstawiciela amin aromatycznych. W pracy przedstawiono uzyskane rezultaty w zakresie wpływu temperatury na efektywność procesu realizowanego z udziałem kolejnych amin a w wyniku stwierdzono wyraźnie mniejszą reaktywność amin drugorzędowych w porównaniu z aminami pierwszorzędowymi oraz praktycznie brak pozytywnych rezultatów dla oczekiwanego *N*-fenylokarbaminianu, w przypadku użycia aniliny w charakterze surowca.

Wszystkie dotychczas scharakteryzowane wyniki dotyczyły badań reakcji syntezy estrów karbaminowych bez udziału katalizatora. Kolejnym, ważnym etapem pracy była ocena aktywności wybranych katalizatorów heterogenicznych w reakcji węglanu dimetylu kolejno z *n*-heksyloaminą, dibutyloaminą i aniliną. Spośród stosowanych sześciu katalizatorów, połowa to układy komercyjne a pozostałe to substancje wytworzone w IChP, natomiast - jak napisała Autorka na s. 46 - pięć spośród tych katalizatorów „nie było dotąd badanych w reakcji syntezy estrów karbaminowych z amin i węglanu dimetylu”. Najbardziej aktywnym w reakcji metoksykarbonylowania *n*-heksyloaminy okazał się układ żelazowo-chromowy

wyprodukowany w tarnowskich Zakładach Azotowych a jedynie nieco ustępował mu katalizator żelazowy otrzymany w IChP. Wszystkie testowane katalizatory wykazały jednak mizerną aktywność i słabą selektywność w reakcjach z udziałem aminy drugorzędowej oraz aniliny.

Kończącym etapem badań było sprawdzenie, znanego z literatury, pozytywnego wpływu udziału ditlenku węgla w stanie nadkrytycznym na przebieg badanych przez Autorkę reakcji amin z węglanem dimetylu. Okazało się jednak, że niezależnie od typu aminy użytej w charakterze surowca obok węglanu dimetylu oraz parametrów procesu (temperatury oraz ciśnienia) obecność ditlenku węgla w środowisku reakcji, prowadzonej zarówno sposobem periodycznym jak i przepływowym, skutkowałą wyraźnym obniżeniem jej wydajności oraz konwersji użytej aminy przy pozytywnym wzroście selektywności w kierunku pożądanego estru.

Przedostatnim rozdziałem rozprawy doktorskiej, przed spisem cytowanej literatury, był kilkustronicowy rozdział 6, w którym Autorka podsumowała uzyskane, wielorakie wyniki oraz wypunktowała wnioski wyciągnięte na ich podstawie.

Oceniając całość dysertacji stwierdzam, że jest ona napisana w zasadzie poprawnym językiem z nielicznymi tylko przeoczeniami korektorskimi, zwanymi zwykle „literówkami”. Niedostatek budzi jednak brak porównawczej analizy uzyskanych przez Autorkę wyników zarówno z danymi literaturowymi jak i z własnymi rezultatami otrzymanymi w innych warunkach procesowych (np. porównanie rezultatów procesu realizowanego w sposób okresowy i ciągły), co wymaga od czytającego częstego wertowania stron dysertacji. Mam ponadto kilka pytań do Autorki i prośbę o przedstawienie opinii dotyczących niektórych zagadnień poruszanych w pracy odnośnie do badanej reakcji otrzymywania estrów karbaminowych:

- jaki jest powód stwierdzonych różnic reaktywności amin, w zależności od ich struktury,
- co może być przyczyną zaobserwowanego braku wpływu ciśnienia na rezultaty reakcji prowadzonej metodą periodyczną w odróżnieniu do pozytywnego wpływu tego parametru w procesie przepływowym,
- czym sugerowano się przy wyborze testowanych katalizatorów,
- jaki może być powód stwierdzonego, niekorzystnego wpływu udziału ditlenku węgla na wyniki badanej reakcji (poza wzrostem selektywności), co nie jest zgodne z danymi literaturowymi.

W końcu, z obowiązku recenzenta stwierdzam, że Autorka dysertacji nie ustrzegła się w niej nieprawidłowych sformułowań, niedomówień i skrótów myślowych oraz błędów, które wybiórczo poniżej przytaczam:

- zapisy kilku przytoczonych reakcji nie są kompletne np. schemat 27, 28, 30 czy 31,



- niepoprawnie użyte sformułowanie „narost temperatury” na s. 45,
- zamiast „badane reakcje prowadzono zmieniając temperaturę w zakresie 50 – 150°C” (s. 47 i 86), winno być: badane reakcje prowadzono w temperaturze z zakresu ...,
- na rys. 18 (s.59) błędnie opisano oś odciętych (winno być czas reakcji [h]),
- błędnie podane odnośniki literaturowe na s. 73,
- na rys. 28 do 30 (s. 78 do 80) znajdują się cztery krzywe natomiast przytoczone legendy zawierają objaśnienia dotyczące tylko trzech (brak oznaczenia dla 9,0 MPa),
- wyniki dla reakcji z udziałem *n*-heksyloaminy podane w tabeli 28 (s. 99) nie są zgodne z tymi przytoczonymi w tabeli 6 (s. 53), podczas gdy odpowiednie rezultaty w przypadku pozostałych amin są tożsame,
- w spisie literatury w poz. 13 brak roku.

Podsumowując, do najważniejszych elementów opiniowanej pracy zaliczam podjęcie oraz przeprowadzenie badań reakcji otrzymywania wybranych estrów karbaminowych w procesie ciągłym wraz z oceną wpływu warunków reakcji oraz weryfikacją, w tym procesie, aktywności kilku katalizatorów heterogenicznych, które dotąd nie były stosowane w reakcjach tego rodzaju. W wyniku, najbardziej aktywnym okazał się komercyjny katalizator żelazowo-chromowy, któremu nieco tylko ustępował katalizator żelazowy otrzymany w IChP. Tak więc, opiniowana praca ma wyraźnie nakreślony aspekt aplikacyjny zmierzający do opracowania technologii wytwarzania estrów karbaminowych metodą ciągłą, uzasadnioną w warunkach przemysłowych.

W konkluzji stwierdzam, że mimo uchybień wylistowanych wyżej z obowiązku recenzenta, moja ocena opiniowanej rozprawy mgr inż. Magdaleny Litwinowicz pt. „*Badania reakcji otrzymywania estrów karbaminowych*” jest pozytywna a dysertacja spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim zgodnie z warunkami określonymi w *Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej o jej przyjęcie oraz dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

