

Dr hab. Aneta Słodek, prof. UŚ

Katowice, 20.01.2024

Uniwersytet Śląski, Instytut Chemii

Recenzja

Pracy doktorskiej pani mgr inż. Moniki Heby pt.: „**Badania nad katalityczną racemizacją w dynamicznym rozdziale kinetycznym**” wykonanej na Politechnice Gliwickiej w Zabrze pod kierunkiem Pana dr hab. inż. Nikodema Kuźnika, prof. PŚ.

Badania nad katalityczną racemizacją w dynamicznym rozdziale kinetycznym (DKR) oraz syntezą katalizatorów stanowią obecnie istotny obszar badawczy ze względu na kilka kluczowych aspektów. DKR jest procesem o znaczeniu kluczowym w kontekście asymetrycznej syntezy chemicznej. Asymetryczność, czyli zdolność do wytworzenia jednego enancjomeru zamiast ich racemicznej mieszanki, ma duże znaczenie w farmacji, gdzie jedna forma chemiczna leku może być bardziej skuteczna lub mniej toksyczna niż druga. Badania nad DKR mogą prowadzić do rozwinięcia nowych, bardziej efektywnych metod asymetrycznej syntezy związków chemicznych, co jest kluczowe we współczesnej syntezie organicznej, w rozwoju nowoczesnych leków i małowcząsteczkowych związków organicznych. Ponadto, zastosowanie różnych rodzajów katalizatorów, takich jak katalizatory metaliczne i biokatalizatory (enzymy), otwiera perspektywy na rozwój bardziej zrównoważonych i przyjaznych dla środowiska procesów chemicznych. Biokatalizatory, takie jak enzymy, są szczególnie cenne z punktu widzenia zrównoważonej chemii, ponieważ mogą działać w łagodnych warunkach reakcji, co prowadzi do mniejszego zużycia energii i mniejszej ilości odpadów.

Badania nad metodami racemizacji mają zastosowanie praktyczne w procesach przemysłowych, zwłaszcza w produkcji leków i substancji chemicznych. Zrozumienie różnych metod racemizacji oraz opracowanie skutecznych katalizatorów umożliwia efektywne prowadzenie reakcji racemizacji, co może wpływać na jakość i efektywność syntez chemicznych. Synergia między badaniami nad aktywnościami katalitycznymi a zastosowaniem katalizatorów w praktyce, jak opisano w pracy doktorskiej, przyczynia się do praktycznego wykorzystania tych wyników w procesach przemysłowych. Zwłaszcza wykorzystanie enzymów, takich jak Lipaza B, może znacznie zwiększyć efektywność i selektywność reakcji, co ma kluczowe znaczenie w przemyśle chemicznym.

W związku z powyższym, badania nad katalityczną racemizacją, syntezą katalizatorów i technikami chemicznymi związanymi z racemizacją są ważne z punktu widzenia rozwoju nowoczesnej chemii, zrównoważonego rozwoju, a także produkcji leków i substancji chemicznych o wysokiej jakości.

Temat rozprawy doktorskiej pani Moniki Heby doskonale wpisuje się w obszar badań nad poszukiwaniem odpowiednich katalizatorów w syntezie asymetrycznej, zwłaszcza w kontekście mających racemizacji drugorzędowych alkoholi i procesu dynamicznego rozdziału kinetycznego (DKR).

Głównym celem pracy doktorskiej była synteza kompleksów rutenu jako aktywnych katalizatorów reakcji racemizacji alkoholi drugorzędowych oraz badania ich aktywności katalitycznej w powyższej reakcji. Autorka podjęła się opracowania metod immobilizacji katalizatorów rutenowych na nośnikach krzemionkowych i węglowych oraz badania ich aktywności katalitycznej. Ponadto w trakcie badań podjęto próby wykorzystania katalizatorów na bazie kompleksów rutenu w procesie dynamicznego rozdziału kinetycznego, w szczególności we współpracy z enzymem Lipazą B.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani Moniki Heby ma klasyczny układ, składa się z 179 stron i jest podzielona na część literaturową, badawczą, eksperymentalną oraz podsumowanie wraz z wnioskami.

Część literaturowa omawia wnikliwie i rzeczowo proces dynamicznego rozdziału kinetycznego (DKR) wraz z omówieniem katalizatorów stosowanych w tym procesie zarówno metalicznych (głównie kompleksy rutenu) i enzymów oraz metody racemizacji, zapewniając czytelnikowi solidne podstawy teoretyczne. Kolejną część rozprawy stanowi omówienie wyników, która zawiera (i) opis syntezy 5 kompleksów rutenu i 3 ligandów, (ii) immobilizację wybranych kompleksów rutenu na nośnikach krzemionkowych i węglowym z udziałem i bez udziału cieczy jonowej (iii) różnorodne techniki badań i wyniki otrzymane dla poszczególnych katalizatorów (iii) przeprowadzenie testów katalitycznych dla otrzymanych katalizatorów.

Pierwsza część prowadzonych badań dotyczyła otrzymania wybranych kompleksów rutenu w wyniku kilkietapowych syntez wychodząc w głównej mierze od syntezy ligandów oraz przeprowadzenia testów katalitycznych z wykorzystaniem wszystkich otrzymanych katalizatorów oraz dwóch alkoholi drugorzędowe jako wzorców do analizowanych przemian.



Jednak zabrakło mi w tym miejscu dokładnego i przekonującego uzasadnienia dokonanego wyboru kompleksów rutenu i dlatego według autorki posiadały one najwyższy potencjał katalityczny. Syntezy związków koordynacyjnych i ligandów są wnikliwie i szczegółowo omówione z przedstawieniem i analizą widm ^1H i ^{13}C NMR. W przypadku syntezy kompleksu Ru(5) zabrakło szczegółowego omówienia warunków reakcji, innych niż w przypadku pozostałych kompleksów. W otrzymaniu związku Ru(5) zastosowano dodatkowo mieszaninę rozpuszczalników toluenu i dekanu obok chloroformu, który pełnił rolę rozpuszczalnika i dawcy liganda chlorowego, w przeciwieństwie np. do syntezy kompleksu R(4) gdzie reakcja została przeprowadzona tylko w chloroformie. Zastanawiające jest zastosowanie i konieczności dodatkowych rozpuszczalników w tym przypadku. Podczas procesu oczyszczania liganda pentafenylocyklopentadienonu mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano chlorkiem metylenu, wodą i ponownie chlorkiem metylenu. Opis oczyszczania jest nieprecyzyjny, wynika z niego, iż produkt rozpuszczał się w fazie organicznej, następnie w wodzie, a później ponownie w chlorku metylenu. W przypadku kompleksu R(4) brakuje w pracy przeprowadzenia dalszych optymalizacji procesu syntezy w celu uzyskania lepszych właściwości katalitycznych, ponieważ powyższy katalizator wydaje się również obiecującym kandydatem do dalszych badań. Pani Monika Heba przeprowadziła badania aktywności katalitycznej dla wszystkich pięciu kompleksów rutenu w reakcji racemizacji modelowego alkoholu (*S*)-1-fenylotanolu oraz alkoholu (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu dla wybranych kompleksów. W wyniku przeprowadzonych testów katalitycznych dwa kompleksy Ru(5) i Ru(10) spośród pięciu wykazały najlepsze właściwości katalityczne. W przeprowadzonych badaniach aktywności katalitycznej zabrakło mi optymalizacji procesu racemizacji tzn. zależności pomiędzy ilością użytego kompleksu np. R(5) a czasem procesu racemizacji (*S*)-1-fenylotanolu i racemizacji (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu. Nasuwa się pytanie dlaczego nie wykonano testów stopniowo zmniejszając ilość katalizatora i optymalizując warunki racemizacji. Zabrakło badania aktywności katalitycznej dla kompleksu R(5) w reakcji racemizacji (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu dodanego w ilości 0,01 mmola w celu dokładnego porównania wpływu ilości dodanego katalizatora na proces racemizacji w zależności od użycia modelowego alkoholu drugorzędowego. Ponadto zabrakło testów aktywności katalitycznej kompleksów R(0) i R(4) w przypadku procesu racemizacji (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu.





Na pochwałę zasługuje plan przeprowadzonych badań, gdzie w pierwszym etapie przeprowadzono syntezę i pełną charakterystykę kompleksów rutenu, określono ich właściwości katalityczne co pozwoliło na wyselekcjonowanie dwóch najbardziej obiecujących kompleksów do dalszych badań.

Druga część badań dotyczyła immobilizacji wyselekcjonowanych kompleksów na nośnikach krzemionkowych w celu otrzymania heterogenicznych katalizatorów i poddanie ich testom katalitycznym. W części tej dokonano również analizy termogravimetrycznej otrzymanych katalizatorów, porowatości struktury materiałów krzemionkowych, ilości rutenu w wybranych katalizatorach heterogenicznych. Ponadto pani Monika Heba przeprowadziła badania wykorzystania katalizatorów rutenowych we współpracy z enzymem w procesie DKR. Dodatkową częścią badań była również immobilizacja kompleksów rutenu na nośniku węglowym z udziałem cieczy jonowej i badanie wpływu dodatku cieczy na aktywność katalityczną kompleksu rutenu R(5). Pani Monika Heba w tej części pracy skupiła się na otrzymaniu i szerokiej analizie dwóch kompleksów rutenu R(5) i R(10) na nośnikach krzemionkowych i nanorurkach. W tej części badawczej przedstawiono dwa warianty unieruchomienia katalizatorów rutenowych: kowalencyjne – kompleks R(10) i niekowalencyjne – kompleks R(5), w modelowej reakcji racemizacji drugorzędowych alkoholi na nośnikach: krzemionkowej piance mezoporowatej (MCF), mezoporowatej krzemionce o uporządkowanej strukturze (SBA) oraz chlorku 4-chlorometylobenzoilu (CMBC). Otrzymane sfunkcjonalizowane oraz wzbogacone o kompleksy rutenu krzemionki różniły się między sobą co zostało potwierdzone analizą TGA oraz spektroskopią IR. W tej części dysertacji pani Monika Heba przeprowadziła szereg syntez katalizatorów heterogenicznych na bazie kompleksu R(5) i R(10), testów katalitycznych i wielu analiz wnikliwie analizując wyniki, wyciągając wnioski i formułując tezy. Jednak w przeprowadzonych testach katalitycznych heterogenicznych katalizatorów zabrakło poza testami dla Ru(10)-CMBC-am1-MCF w reakcji racemizacji (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu, testów dla Ru(10)-2-CMBC-am1-MCF i Ru(10)-CMBC-am2-MCF. Wyniki aktywności katalitycznej pozostałych dwóch katalizatorów wzbogaciłyby pracę i pozwoliłyby na porównanie aktywności tych trzech katalizatorów. Interesujące rezultaty przedstawiono dzięki analizie czasu prowadzenia reakcji otrzymywania heterogenicznych katalizatorów. Pozwoliło to przedstawić tezę, iż wydłużenie czasu prowadzenia syntezy heterogenicznych katalizatorów niekorzystnie wpływa na ich efektywność katalityczną.



Interesujące byłoby dowiedzieć się, czy Pani Monika prowadziła reakcje w krótszym czasie, na przykład 12 godzin. W tym kontekście brakuje również optymalizacji warunków reakcji. Ciekawe, czy skrócenie czasu reakcji do 12 lub 20 godzin mogłoby wpłynąć na poprawę właściwości katalitycznych wspomnianych katalizatorów.

W części eksperymentalnej pani mgr inż. Monika Hebe zamieściła procedury otrzymywania związków wraz z ich charakterystyką, spis używanych rozpuszczalników i substratów, procedury DKR i testów katalitycznych. Kolejny rozdział to podsumowanie i wnioski końcowe, gdzie zaprezentowano najważniejsze wnioski z ogromnego nakładu pracy jaki doktorantka włożyła w realizację założonych celów, w sposób zwięzły choć rzeczowy i przejrzysty.

Największym osiągnięciem pani Moniki Heby w realizowaniu pracy doktorskiej jest w mojej opinii otrzymanie heterogenicznego katalizatora Ru(10)-CMBC-am1-MCF, przeprowadzenie testów katalitycznych, które wykazały jego obiecujące właściwości katalityczne, a przede wszystkim możliwość jego kilkukrotnego użycia w testach katalitycznych. Ponadto otrzymanie układu katalitycznego składającego się z dwóch faz: toluenu oraz Ru(5) w połączeniu z cieczą jonową i enzymem, który wykazał zdolność do recyklu i ponownego użycia w DKR przetestowano do kilkukrotnego wykorzystania w DKR, otwiera perspektywy oraz interesujące możliwości zastosowania katalizatorów rutenowych w zakresie procesu DKR.

W podsumowaniu recenzji należy stwierdzić, iż praca przygotowana jest solidnie i pozwala sądzić, że pani Monika Heba jest kompetentnym, dobrze przygotowanym młodym badaczem o bogatym warsztacie i właściwym podejściu do nauki. W tym miejscu chciałam również zwrócić uwagę na niewątpliwie staranną stronę techniczną oraz wizualną przedstawionej mi do recenzji pracy. Mankamentem dysertacji stanowiącym dla mnie pewne wyzwanie jest brak przedstawienia dorobku naukowego doktorantki choć po analizie różnych baz danych stwierdzam, że jej osiągnięcia zasługują na uznanie. Na dorobek naukowy pani Moniki Heby składają się trzy artykuły naukowe w bardzo dobrych renomowanych czasopismach naukowych, które wpisują się w skład rozprawy, gdzie w dwóch jest pierwszym autorem. Ponadto pani Monika Heba posiada w swoim dorobku patent. Pani Monika Heba była również wykonawcą w grantie Opus. Zajęła również 1 miejsce w śląskiej edycji konkursu Three Minute Thesis w 2019 roku.



Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska pani mgr inż. Moniki Heby stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego spełniając tym samym wszystkie kryteria zwyczajowe i formalne stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne w Politechnice Śląskiej w Gliwicach o dopuszczenie Pani mgr inż. Moniki Heby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Aneta Słodek, prof. UŚ