



Poznań, 19.05.2023

**Recenzja pracy doktorskiej**

**„Otrzymywanie półproduktów farmaceutycznych w przepływowych procesach katalitycznego uwodornienia”**

przedstawionej przez **Pana mgr inż. Bartosza Romualda Zawadzkiego**

wykonanej pod kierunkiem

**prof. IChF PAN dr hab. Anny Śrębowatej**

Trzecia faza rewolucji przemysłowej zaowocowała rozwojem zaawansowanych technologii, także w naukach chemicznych, czego egzemplifikacją są między innymi zmiany zachodzące w przemyśle farmaceutycznym. Produkty końcowe wspomnianego przemysłu, tj. farmaceutyki, niejednokrotnie są efektem wieloetapowej syntezy organicznej. Pochodną tego jest również wytwarzanie znacznych ilości produktów odpadowych, które w swej masie wielokrotnie przekraczają ilość uzyskanego farmaceutyku. To z kolei ma często negatywny wpływ na stan środowiska naturalnego jak również na końcową cenę leków. Biorąc powyższe pod uwagę prace nad opracowaniem nowych ścieżek syntez farmaceutyków należy uznać zdecydowanie za ważką tematykę badawczą o szerokim potencjale wpływu na jakość życia społeczeństw. Jednym z intensywnie rozwijanych działań w tym zakresie jest zastosowanie procesów katalitycznych, które mogą zmniejszyć zarówno liczbę etapów syntezy jak i ilość tworzących się produktów odpadowych. Przedłożona praca doktorska doskonale wpisuje się w światowy nurt badawczy związany z zastosowaniem heterogenicznych procesów katalitycznych w reakcjach selektywnego uwodornienia związków organicznych prowadzonych metodą przepływową. Podjętym zadaniem badawczym w pracy była synteza i charakterystyka katalizatorów – w których centra aktywne stanowił pallad, kobalt, żelazo lub miedź – oraz zastosowanie ich w reakcji uwodornienia 2-metylobut-3-yn-2-olu, but-2-yno-1,4-diolu oraz 2-metylopent-2-enalu.

Praca doktorska Pana Bartosza Zawadzkiego składa się z 6 rozdziałów zawartych na 189 stronach. Układ pracy jest klasyczny dla prac doktorskich. Streszczenie w języku polskim i angielskim poprzedzone jest spisem treści, spisem tabel oraz spisem stosowanych skrótów i oznaczeń. Przegląd literatury (rozdział 3) przedstawia najważniejsze aspekty związane z katalitycznymi procesami uwodornienia, a także prezentuje czytelnikowi ich znaczenie w produkcji farmaceutyków na przykładzie uwodornienia wybranych związków organicznych. Część literaturowa stanowi także bogate studium literatury światowej w temacie wiodącym, które co ważne uwzględnia także najnowsze doniesienia literaturowe. W krótkim rozdziale czwartym przedstawiony jest cel pracy, po czym następuje rozdział



piąty, tj. część doświadczalna. Przedstawiona jest tu metodologia syntezy katalizatorów, ich charakterystyki oraz sposoby prowadzenia testów katalitycznych. Najbardziej obszerny rozdział szósty przedstawia wyniki własne z przeprowadzonych badań oraz ich dyskusję. Najważniejsze konkluzje zawarte są zwięźle w podsumowaniu i we wnioskach końcowych. Przedstawiony jest także dorobek naukowy Doktoranta w formie spisu publikacji naukowych oraz listy prezentacji naukowych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Pracę doktorską wieńczy zebrana bibliografia obejmująca 239 pozycje.

### **Cel pracy i motywacja**

Cel pracy oraz motywacja do podjętych badań są przedstawione w rozdziale czwartym. Jest on definiowany jako „*stworzenie podstaw syntezy nowych i łatwo dostępnych nanokatalizatorów do produkcji półproduktów farmaceutycznych (prekursorów leków i witamin) w trybie przepływowym*”. W kontekście przeprowadzonych badań należy uznać, iż cel został trafnie zdefiniowany i odnosi się do wszystkich wątków badawczych podjętych w ramach realizowanej pracy doktorskiej. Ponadto, przedstawione są również cele szczegółowe, które odnoszą się do poszczególnych etapów prowadzonych badań.

### **Część literaturowa**

Trafny dobór 125 pozycji literaturowych stanowi kanwę dla opisu najważniejszych tematów podjętych przez Doktoranta, które w pierwszej części opracowania dotyczą procesów uwodornienia. Przedstawione jest znaczenie tych procesów w kontekście pozyskiwania wartościowych chemikaliów, w tym farmaceutyków. Uwypuklona jest przede wszystkim katalityczna ścieżka uwodornienia, która – jak to przedstawiono – doskonale wpisuje się w założenia tzw. zielonej chemii. Wskazano także rolę jaką pełni wodór w procesach uwodornienia, a przede wszystkim możliwe sposoby jego dysocjacji w zależności od rodzaju centrów aktywnych na powierzchni katalizatora. Wiedza dotycząca tych zagadnień jest bardzo istotna w kontekście projektowania nowych układów katalitycznych.

Kolejna część opracowania dotyczy kontaktów stosowanych w procesach uwodornienia. Po krótkiej charakterystyce procesów homogenicznych przedstawione są przekonujące argumenty wskazujące na konieczność rozwoju procesów heterogenicznych. W tym kontekście zaprezentowane są rodzaje stosowanych katalizatorów, wśród nich kompleksy metali zaszczipione na nośnikach czy nanocząstki metali również wprowadzane na podłoże katalityczne. Co ważne uwypuklone są wady omawianych kontaktów takie jak możliwe wymywanie fazy aktywnej z powierzchni nośnika czy niezadawalająca selektywność do produktów częściowego lub chemoselektywnego uwodornienia. Omówione są również modyfikacje właściwości centrów aktywnych mające na celu zminimalizowanie powyższych niedogodności. Doktorant poświęca uwagę także różnorodności geometrii i struktur



elektronowych centrów aktywnych co ma przełożenie między innymi na adsorpcję reagentów. Obrazuje to przejrzystość na przykładzie adsorpcji etylenu na centrach palladowych.

Odrębny podrozdział poświęcony został wyborowi rodzaju nośnika dla fazy aktywnej i jego wpływowi na przebieg procesów uwodornienia. Przedstawione i omówione są takie aspekty jak: zapewnienie dobrej dyspersji dla fazy aktywnej, modyfikacja właściwości elektronowych poprzez oddziaływanie metal-nośnik, zapobieganie aglomeracji. Rozważany jest także wpływ metody modyfikacji i rodzaju nośnika na wielkość cząstek aktywnych. Aktywność katalityczna przedstawiona jest także w kontekście mikrostruktury nośnika, a także obecności powierzchniowych grup funkcyjnych samego nośnika. Te ostatnie determinują między innymi właściwości hydrofilowe bądź hydrofobowe podłoża katalitycznego.

Ważnym w kontekście podjętej tematyki badawczej jest omówienie sposobu prowadzenia reakcji uwodornienia skupiające się na dwóch układach, tj. okresowym i przepływowym. Zarysowane zostały wady i zalety obu sposobów prowadzenia reakcji uwodornienia. Istotną zaletą układów przepływowych wskazaną przez Doktoranta jest możliwość ich wykorzystania w procesach zachodzących z udziałem reaktywnych półproduktów lub potencjalnych reakcji następczych, co w znaczącym stopniu może poprawić wydajność katalizatora. Przedstawione zostały również typy reaktorów stosowanych w warunkach przepływowych, tj. kapilarne, ze złożem upakowanym i ze złożem monolitycznym.

Kolejne części opracowania dotyczą przedstawienia stanu wiedzy dotyczącego uwodornienia 2-metylobut-3-yn-2-olu, but-2-yno-1,4-diolu oraz 2-metylopent-2-enalu, tj. związków będących obiektem zainteresowania Doktoranta. Omówiona została rola wspomnianych związków w kontekście pozyskiwania wartościowych chemikaliów, najszerzej w kontekście syntezy witaminy A i E. Godne podkreślenia jest to, iż w przeglądzie literaturowym Doktorant nie ograniczył się tylko do układów przepływowych, które stanowiły przedmiot rozprawy doktorskiej, lecz także przedstawił katalizatory stosowane w układach okresowych. Choć przegląd literaturowy jest wnikliwy, w tej części opracowania mogłyby pojawić się tabele z zebranymi wynikami uwzględniającymi rodzaje stosowanych katalizatorów wraz z ich aktywnością katalityczną z uwzględnieniem warunków prowadzenia procesu uwodornienia.

*Podsumowując część literaturową należy stwierdzić, że jest bardzo interesująca i odpowiada tematyce pracy doktorskiej. Informacje w niej zebrane są ważne również z punktu interpretacji wyników przeprowadzonych badań. Warta podkreślenia jest również dbałość o poprawność językową pracy jak i stronę estetyczną. Wszystko to sprawia, że opracowanie czyta się bardzo dobrze.*

### Metodyka pracy

Metodyka pracy przedstawiona jest w rozdziale 5 pracy doktorskiej. Zawiera ona dokładne opisy procedur otrzymywania katalizatorów oraz zastosowanego nazewnictwa dla



uzyskanych kontaktów. Szczegółowość opisów syntez zawartych w pracy jest wystarczająca do ich powtórzenia. Przedstawione są także metody charakterystyki materiałów z uwzględnieniem stosowanej aparatury badawczej i wskazanym miejscem w którym badania te zostały wykonane. Dotyczy to także metodologii prowadzenia reakcji uwodornienia w systemie przepływowym oraz analizy produktów reakcji. Do tej części pracy mam tylko drobne uwagi. Czy rzeczywiście w procedurze temperaturowo-programowanej redukcji wodorem w dwóch etapach schładzano próbkę do temperatury 273 K? Poza tym uważam, iż opis prowadzonych analiz chromatograficznych powinien być bardziej szczegółowy. Brak informacji o prędkości przepływu gazu przez kolumnę (metoda stałociśnieniowa czy stałotemperaturowa?), temperaturze dozownika czy programu grzania pieca, w którym znajdowała się kolumna chromatograficzna.

### Część doświadczalna, wyniki i dyskusja

Część pracy poświęcona wynikom badań podzielona jest na trzy podrozdziały, w których podejmowane są kolejne problemy badawcze. Przedstawiony układ treści jest bardzo czytelny, a kolejność opisywanych działań jest logiczna.

W pierwszej części pracy przedstawione są wyniki badań dotyczące katalizatorów, których centrum aktywne stanowi pallad. Jako nośnik fazy aktywnej zastosowano  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oraz żywicę polimerową Tentagel-S-NH<sub>2</sub>. W kontekście pierwszego wymienionego podłoża katalitycznego badania skupiły się głównie na wpływie temperatury oraz czasu redukcji fazy aktywnej na właściwości powierzchniowe kontaktu. Wykazano między innymi, że wyższa temperatura redukcji sprzyja tworzeniu fazy metalicznej palladu, a obserwowane cząstki są znacznie większe. W przypadku żywicy polimerowej stosowanej jako nośnik fazy aktywnej wykazano, iż pomimo ponad dwukrotnie większej ilości wprowadzonego palladu, uzyskane cząstki są znacznie mniejsze. Oba rodzaje katalizatorów badano w reakcji częściowego uwodornienia 2-metylobut-3-en-2-olu w szerokim zakresie temperatury i ciśnienia, co pozwoliło określić optymalne warunki dla uzyskania pożądanego produktu, tj. 2-metylobut-3-en-2-olu (MBE). Pomimo wyznaczonej, zbliżonej aktywności wyrażonej w [mmol min<sup>-1</sup> g<sub>Pd</sub><sup>-1</sup>], katalizatory uzyskane na podłożu polimerowym wykazały wyższą selektywność do MBE. Do tej części pracy mam parę uwag. Na stronie 73 dla materiałów bazujących na  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> postuluje się obecność głównie mezoporów. To jednak nie wynika z przedstawionych danych w tabeli 3, a niskotemperaturowa izoterma adsorpcji/desorpcji azotu czy rozkład rozmiarów porów nie jest w pracy przedstawiony. Kolejnym niedociągnięciem jest brak opisu sposobu wyznaczania wartości TOF. Ta uwaga dotyczy także kolejnych podrozdziałów dysertacji. W jaki sposób wyznaczono liczbę centrów aktywnych biorących udział w procesie uwodornienia? Porównania wyników również nie ułatwia sposób ich prezentacji, tj. jako wartości konwersji [%] lub aktywności [mmol min<sup>-1</sup> g<sub>Pd</sub><sup>-1</sup>]. Ostatnia uwaga dotyczy przyczyn zastosowania różnych warunków prowadzenia procesu uwodornienia dla układów bazujących na  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (prędkość przepływu substratu



0,5 ml min<sup>-1</sup> i wodoru 6 ml min<sup>-1</sup>) i nośniku polimerowym (prędkość przepływu substratu 1,5 ml min<sup>-1</sup> i wodoru 60 ml min<sup>-1</sup>).

Druga część pracy – zdecydowanie najbardziej obszerna – poświęcona jest układom katalitycznym na osnowie nośnika węglowego, w których fazę aktywną stanowią Co, Fe lub Cu jako alternatywa dla drogich metali szlachetnych. Właściwości fizykochemiczne otrzymanych katalizatorów, a także ich aktywność w procesach uwodornienia, przedstawione są w osobnych podrozdziałach dla każdego z wymienionych metali. W przeprowadzonych badaniach główną zmienną różnicującą otrzymane kontakty, oczywiście pomijając rodzaj modyfikatora, była ilość wprowadzonego metalu na powierzchnię nośnika, tj. 2, 6, 10 i 14 % wag. metalu. Dla każdej z serii otrzymanych materiałów z zastosowaniem temperaturowo-programowanej redukcji wodorem określono temperaturę optymalną dla redukcji fazy aktywnej. Podejście to było jak najbardziej słuszne, gdyż redukcja w zbyt wysokiej temperaturze mogła mieć niekorzystny wpływ na stosowany nośnik, na co zresztą wskazywały profile H<sub>2</sub>-TPR dla wyższych temperatur. Oznaczano również podstawowe parametry tekstury takie jak powierzchnia właściwa czy objętość porów, a także rozmiary otrzymywanych cząstek metalicznych. Te ostatnie badano komplementarnymi metodami stosując chemisorpcję H<sub>2</sub>, transmisyjną mikroskopię elektronową czy badania dyfraktometryczne. Uzyskano zbieżne rezultaty wskazujące na wzrost wielkości cząstek przy większym obciążeniu powierzchni nośnika metalem. Jedyne odstępstwo odnotowano dla katalizatorów miedziowych w badaniach XRD, zwłaszcza dla skrajnych wartości obciążenia metalem. W związku z powyższym pojawia się pytanie jak wytłumaczyć te wyniki. Za bardzo cenne uważam przeprowadzone analizy XPS zarówno *ex-situ* jak i *in-situ*, pozwalające na analizę składu powierzchni katalizatora. Informacje te zostały poszerzone dla katalizatorów zawierających żelazo o badania z wykorzystaniem spektroskopii Mössbauera, co bardzo dobrze świadczy o znajomości przez Doktoranta technik charakterystyki materiałów i właściwego ich doboru. Badania te w znaczący sposób umożliwiły interpretację przeprowadzonych testów katalitycznych. W pracy pojawiają się pojedyncze wpadki jak np. określeniem dyfraktogramów mianem „widmo” (str. 113) czy zdanie „Fe<sup>3+</sup> uległy częściowemu utlenieniu tworząc mieszaninę Fe<sup>2+</sup> i Fe<sup>3+</sup>” (str. 116).

Aktywność katalityczna opisanych wyżej układów była badana w procesie uwodornienia nienasyconych aldehydów i alkoholi. Co istotne dla każdego z układów analizowano wpływ warunków prowadzenia reakcji w szerokim zakresie ich zmienności – takich jak ciśnienie i temperatura – na uzyskiwaną aktywność oraz selektywność w procesie uwodornienia. Warty podkreślenia jest sposób przedstawienia otrzymanych wyników, tj. poprzez wykresy przedstawiające zależność aktywności od obu wspomnianych parametrów. Taka prezentacja wyników w zdecydowany sposób ułatwia ich analizę. Dla katalizatorów kobaltowych stwierdzono, iż w przypadku nienasyconych aldehydów uwodornienie wiązań C=C lub C=O zależy w dużej mierze od wielkości cząstek kobaltu. Mniejsze cząstki sprzyjają otrzymaniu nasyconego aldehydu. Uwodornienie nienasyconych alkoholi prowadziło jednak do uzyskania niepożądanych produktów, tj. nasyconych alkoholi. W przypadku katalizatorów żelazowych

selektywne uwodornienie wiązania C=C w nienasyconych aldehydach zdeterminowane było obecnością form żelaza  $Fe^{3+}$ , które dominowały w materiałach o mniejszym obłożeniu metalem. Przy większej ilości wprowadzonego żelaza obserwowano większą różnorodność jego form na powierzchni nośnika co prowadziło do pełnego uwodornienia nienasyconego aldehydu. Dla procesu uwodornienia nienasyconych alkoholi wykazano, iż największą wydajność tworzenia but-2-eno-1,4-diolu oraz 2-metylobut-3-en-2-olu uzyskuje się w warunkach niskiej temperatury i niskiego ciśnienia. Równie interesujące wnioski uzyskano dla katalizatorów miedziowych. Wykazano, iż wysoka selektywność do nienasyconych alkoholi (2-metylobut-3-en-2-olu i but-2-eno-1,4-diolu) jest determinowana dużą dyspersją miedzi. Stwierdzono także, iż katalizatory miedziowe sprzyjają uwodornieniu wiązania C=C w przypadku nienasyconych aldehydów.

Ostatnia część dysertacji poświęcona jest zastosowaniu podwójnych wodorotlenków warstwowych zawierających Cu, Zn oraz Al w procesach uwodornienia. Również dla tej serii katalizatorów przygotowano materiały o różnej zawartości miedzi. Otrzymane kontakty poddano analizie składu, a także scharakteryzowano ich powierzchnię. Podobnie jak dla poprzednich próbek dobrano właściwą temperaturę redukcji, tym razem w celu uniknięcia możliwości tworzenia układów spinelowych. Badania katalityczne wykazały, iż skład powierzchniowy badanych materiałów miał znaczący wpływ na chemoselektywność w procesie uwodornienia. Katalizator z najmniejszą ilością miedzi wykazał dużą selektywność uwodornienia 2-metyloent-2-enalu do nasyconego aldehydu, co przypisano dużej zawartości form miedzi  $Cu^0$  w porównaniu z pozostałymi materiałami. Przeciwnie, w przypadku materiału CuZnAl (2:1:1) mała zawartość form miedzi  $Cu^0$  sprzyjała uzyskaniu zadawalającej selektywności uwodornienia 2-metyloent-2-enalu do 2-metyloent-2-en-1-olu.

***Podsumowując omówienie wyników i dyskusję badań należy stwierdzić, iż przedłożona praca doktorska zawiera dużą liczbę nowatorskich rozwiązań. Do najważniejszych osiągnięć recenzowanej pracy doktorskiej zaliczam:***

1. Wykazanie wyraźnego wpływu nośnika dla palladu ( $\gamma-Al_2O_3$  oraz żywica polimerowa Tentagel-S-NH<sub>2</sub>) na selektywność uwodornienia 2-metylobut-3-en-2-olu do 2-metylobut-3-en-2-olu.
2. Przeprowadzenie systematycznych badań dotyczących możliwości wykorzystania tańszych układów katalitycznych bazujących na metalach przejściowych (Co, Fe, Cu) na osnowie węgla aktywnego w procesach selektywnego uwodornienia nienasyconych aldehydów i alkoholi, a w szczególności wykazanie czynników – zarówno związanych ze składem powierzchniowym kontaktów jak i warunkami prowadzenia reakcji – determinujących aktywność katalityczną.
3. Wykazanie możliwości zastosowania relatywnie prostych – a zarazem tanich – układów bazujących na podwójnych wodorotlenkach warstwowych zawierających Cu, Zn oraz Al w procesach uwodornienia nienasyconych związków organicznych.



### Podsumowanie recenzji

Przedłożona do recenzji praca doktorska przedstawia oryginalne i wartościowe elementy naukowe, a wiele opisanych wyników zostało już opublikowanych i prezentowanych na licznych konferencjach, w tym o zasięgu międzynarodowym. Cel naukowy został w pełni osiągnięty, a wyniki badań są istotnym wkładem w dotychczasowy stan wiedzy dotyczący procesów uwodornienia nienasyconych aldehydów i alkoholi w procesach przepływowych. Praca jest napisana poprawnym językiem i – co warto podkreślić – zawiera nieliczne błędy typu edytorskiego. Na uwagę zasługuje także dbałość o szatę graficzną pracy. Wymienione przeze mnie drobne potknięcia w żadnym stopniu nie umniejszają mojej bardzo dobrej oceny przedłożonej dysertacji.

Podsumowując ocenę pracy doktorskiej mgr Bartosza Zawadzkiego stwierdzam, że zdecydowanie spełnia ona wymagania ustawowe konieczne do uzyskania stopnia naukowego doktora określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r., poz. 574 ze zm.).

W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Fizycznej PAN o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wysoką wartość przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, dojrzałość w formułowaniu celów, hipotez badawczych, jak również obszerny zakres przeprowadzonych badań, dużą wnikliwość Doktoranta w prowadzeniu pracy naukowej oraz dorobek Pana Bartosza Zawadzkiego (5 publikacji, wystąpienia konferencyjne zarówno ustne jak i plakatowe na konferencjach międzynarodowych i krajowych) wnioskuję o wyróżnienie pracy, jeżeli Doktorant spełnia pozostałe wymogi stawiane dla wyróżnionych prac w Instytucie Chemii Fizycznej PAN.

*Maciej Trejda*

