

Dr hab. inż. Marek Gliński, prof. PW
Katedra Technologii Chemicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Warszawska

Recenzja rozprawy doktorskiej

pani mgr inż. Kornelii Król

pt. „Enancjo- i diastereoizomeryczne związki zapachowe otrzymywane z limonenu”

Recenzowana praca dotyczy możliwości wykorzystania limonenu w syntezie związków zapachowych. Podjęty przez Doktorantkę temat pracy jest ciekawy z wielu względów a przede wszystkim dlatego, że światowa roczna dostępność limonenu wynosi około 70 tys. ton. Co więcej, limonen jest surowcem odnawialnym, pozyskiwanym w wyniku odterpenowania olejków eterycznych pochodzących z różnych roślin, a zatem jego użycie jako surowca jest zgodne ze zbiorem zasad znanych jako zasady Zielonej Chemii. I co nie mniej ważne, limonen jest związkiem chiralnym, a jego enancjomery pozyskiwane ze wspomnianych źródeł charakteryzują się wysoką czystością optyczną, co stanowi o jego atrakcyjności jako substratu w wyrafinowanej syntezie organicznej.

W świetle powyższych stwierdzeń wybór tematu pracy, jak i obiektu badań uważam za trafny i celowy.

Opinia o części literaturowej

Przegląd literatury związany z tematem rozprawy zajmuje 45 stron i obejmuje 170 wylistowanych pozycji literaturowych, a tak naprawdę zawiera tych pozycji 238, gdyż część tych pozycji zawiera kilka cytowanych prac.

W tej części pracy Doktorantka, po opisie właściwości biologicznych i po charakterystyce zapachowej limonenu, przechodzi do opisu stanu badań dotyczących syntez różnych klas związków, w których limonen pełnił funkcję substratu. Opisywane są zarówno jego przekształcenia mikrobiologiczne jak i chemiczne. Dokonany jest przegląd syntezy grup związków o strukturach odtwarzanych na podstawie jego struktury. W pierwszym z dwóch wydzielonych podrozdziałów Doktorantka poddaje analizie dane literaturowe dotyczące lawandulolu, jego właściwości, w tym także zapachowych, oraz ścieżek syntezy tego alkoholu z różnych substratów. Omówione zostają także metody rozdzielania racemicznego lawandulolu na enancjomery.

W drugim podrozdziale Doktorantka dokonuje przeglądu prac związanych z syntezą związków zapachowych zawierających w swojej budowie pierścień cyklopentanu lub cyklopentenu. Ta część pracy napisana jest jasno i pokazuje znajomość Autorki literatury przedmiotu.

W opinii recenzenta wadą części literaturowej pracy jest jednak nieobecność podrozdziału dotyczącego reakcji ozonolizy związków zawierających wiązania wielokrotne węgiel-węgiel, ze szczególnym naciskiem położonym na regioselektywność reakcji. Jedyne co recenzent znalazł w pracy na ten temat to stwierdzenie na str. 17, cytując: W wyniku działania ozonu na cząsteczkę limonenu w kwaśnym środowisku powstają nadtlutki; są one niezwykle reaktywne, wobec czego należy je natychmiast zredukować – koniec cytatu. A w innej części pracy (str. 2) stwierdzenie, że Doktorantka przeprowadziła selektywną ozonolizę limonenu, cytując: Wiadomo, że rozpad wiązania olefinowego z udziałem ozonu następuje w sposób regioselektywny z zachowaniem fragmentu izopropenyłowego – koniec cytatu. Według recenzenta powyższe stwierdzenia są daleko niewystarczające tym bardziej, że ozonoliza limonenu jest kluczowym etapem w syntezie oksoaldehydu **36**, z którego bierze początek sekwencja przemian prowadzących do całej gamy związków syntetyzowanych i charakteryzowanych w pracy.

Opinia o części doświadczalnej

Procedura badawcza zastosowana przez Doktorantkę jest prawidłowa. Opis części doświadczalnej, pomimo licznych błędów, głównie językowych, jest przedstawiony właściwie. Wyniki badań uzyskane w pracy są przedstawione zrozumiale. Rozdział IV zatytułowany Badania własne jest prezentacją przeprowadzonych przez Doktorantkę badań i uzyskanych wyników w połączeniu z elementami dyskusji tychże w świetle prac innych autorów.

Uwieńczeniem rozprawy jest obszerny (8 stron) rozdział V Podsumowanie, w którym Doktorantka zebrała w całość wyniki badań przeprowadzonych i opisanych w pracy, a także zamieściła w układzie tabelarycznym pełną charakterystykę zapachową wszystkich zsyntetyzowanych związków. Najważniejsze wyniki uzyskane w pracy zostały krótko, treściwie i poprawnie przedstawione w rozdziale Wnioski.

Lektura recenzowanej pracy nasuwa mi szereg uwag i komentarzy. Liczę, że Doktorantka odniesie się przynajmniej do niektórych z nich. Jako recenzent stwierdzam, że najslabszym elementem rozprawy jest jej język, a także brak staranności, tak to widzę, w obszarze edytorskim pracy.

Co do układu pracy Recenzent nie do końca rozumie sens umieszczenia dopiero na stronie 49. pracy punktu opisującego cel rozprawy, gdyż jak zdecydowana zapewne większość czytelników zaczyna czytać dzieło od jego początku i po przebrnięciu przez 48. stron części literaturowej dowiadyuje się po co to wszystko i czy część literaturowa „przystaje” do celu.

W spisie treści nie umieszczono w punkcie IV Badania własne podpunktów 3.1 i 3.2, a występują one w pracy odpowiednio na stronach 97 i 98. Co więcej numeracja rozdziałów jest myląca, np. podpunkt 2.1 występuje w pracy dwukrotnie na stronach odpowiednio 27. i 51.

Swoje uwagi krytyczne dotyczące tekstu rozprawy rozpocznę od tzw. literówek. Jest ich w pracy blisko 60. Pewnie byłoby ich mniej, jak podejrzewam, gdyby praca była choć raz starannie sczytana.

Jak każdy z nas także Doktorantka ma swoje ulubione słowa i zwroty, które przewijają się przez pracę ze znaczną częstotliwością. Niektóre z nich są zbędnymi zapożyczeniami z innych języków jak np. finalna wydajność czy finalny etap, a przecież istnieje czysto polski odpowiednik w postaci końcowej wydajności czy też końcowego etapu syntezy. Często też występującym słowem jest słowo proces, używane niezbyt niepoprawnie zamiast słowa reakcja lub synteza w formie zwrotu „wydajność procesu” zamiast „wydajność reakcji”.

Błędy gramatyczne (fleksyjne) napotkane w pracy:

- nagminnie stosowany w pracy zwrot „utlenienie metodą Baeyer-Villiger” zamiast „utlenienie metodą Baeyera-Villigera”
- stałe użycie form mianownikowych po zwrocie to jest (tj.) bez uwzględnienia przypadków gramatycznych występujących w początkowej części zdania, np. str.16 „Inhibowanie acetylocholinerazy jest jedną ze strategii leczenia chorób neurodegeneracyjnych tj. ataksja, demencja starcza, czy choroba Alzheimera” Powinno być „,... tj. ataksji, demencji starczej, czy choroby Alzheimera”

Błędy gramatyczne (składniowe):

- niewłaściwe, stałe użycie przyimka „gdzie” w miejsce przyimka „który”, np. str. 39 „Przykładem może być Ebanol[®] (100), gdzie spośród możliwych 8 diastereoizomerów...”
- niepoprawne dodawanie końcówek do użytych liczebników, np. ... do utworzenia 12-sto węglowej.... (str.52), 5-cio członowy pierścień... (str. 39)

Błędy leksykalne (wyrazowe), w tym użycie wyrazu w niewłaściwym znaczeniu:

- „Zależność semiochemiczna (lavandulolu) została wykorzystana jako metoda ochrony upraw truskawek” a powinno być: „Właściwości semiochemiczne (lavandulolu) zostały wykorzystane w ochronie upraw truskawek”
- liczne pleonazmy, szczególnie dokuczliwy, np. str. 117 „Reakcję prowadzono przez czas 1 h,” ...całkowicie nasycony...” (str. 73, 76, 102 i inne).
- str. 54 „W reakcji wykorzystano różne proporcje nadkwasu do hydroksyketonu...” powinno być „Zbadano przebieg reakcji dla różnych stosunków molowych nadkwasu do hydroksyketonu.”
- nadużywanie czasownika „wykorzystać” w różnych jego formach oraz jego niewłaściwe użycie, np. str. 64 „Katalizator został wykorzystany w ilości 30% względem masy substratu.” Powinno być „został użyty.”
- Str. 71 „,...zredukowałam wiązanie podwójne w cząsteczce problematycznego hydroksyketonu 129...” Dlaczego hydroksyketon 129 był problematyczny?
- Str. 75 „... lepszy niż enancjomer (4S)-143... – to znaczy jaki?

Błędy stylu

- kwiecistość stylu, częste użycie zwrotu „okazał się być” w miejsce krótszego i bardziej komunikatywnego „był”
- Str. 10 „W wyniku braku obecności jonów chlorkowych...” Powinno być „W nieobecności jonów chlorkowych....”
- prezentacja odczuć własnych Doktorantki, objawiająca się użyciem słów/zwrotów z tego obszaru, np. str. 43 „Sytuacja jest jeszcze bardziej ciekawa kiedy dodatkowo mamy do czynienia z formami diastereoizomerycznymi...” lub str. 63 „Niestety, w efekcie przeprowadzonego eksperymentu”
- str. 52 „... nietypowa struktura lawandulolu (77) i jego wielokierunkowa aktywność biologiczna była czynnikiem wyzywającym do opracowania nowego rozwiązania problemu dostępu do enancjomerów...” – Niejasne i zawile.
- str. 54 „Jednym z bardziej problematycznych momentów w trakcie zaplanowanej koncepcji syntezy lawandulolu (77) okazała się...” – O co chodzi w tym zdaniu?
- str. 56 „Reakcja ta, w przeciwieństwie do ketonu 152...” – Komentarz jak wyżej.
- str. 58 „Dehydratowany związek jako alkohol 3°, przez co do dehydratacji wykorzystano dość łagodne warunki” - Niejasne.
- str. 62 „Kolejnym etapem tego odcinka projektu...” – Jaki to projekt? Który odcinek?
- Str. 64 „Następnie katalizator odsączyłam grawitacyjnie...” Czy to znaczy, że Doktorantka zdekantowała roztwór znad osadu katalizatora?
- Str. 82 „(4S)-152; bardzo dobry, kwiatowo-bergamotkowy” – Co to znaczy? „(4S)-152’; bardziej cytrynowy” – Bardziej od którego związku? „(4R)-152’; cytrynowo-bergamotkowy, lepszy niż „(4S)-152’” – Pod jakim względem?
- Str. 83 „(4R)-153’; zapach bardziej kwiatowy, słodki, lepszy od „(4S)-153’ ” - ??
- Str. 88 „W oparciu o wcześniejszą konkluzję zakładałam, że w tym przypadku diastereoizomerem dającym większe sygnały na widmie protonowego rezonansu magnetycznego...” – powinno być ... sygnały o wyższej intensywności w widmie ¹H NMR odpowiadały diastereoizomerowi....
- Str. 89 „Aby potwierdzić wniosek zaimplikowany w oparciu o stereoselektywność wykorzystanego enzymu,” – Nowomowa, żargon.
- Str. 99 „W ten sposób finalnie uzyskałam odseparowane od siebie, oba diastereoizomeryczne alkohole, które...” – Zapożyczenie i pleonazm.

Błędy merytoryczne

W całej pracy stosowano jako miarę objętości jednostki ml zamiast cm³.

W polskiej matematyce liczby całkowite oddziela się przecinkiem, a nie kropką od liczb ułamkowych, dlatego np. zapis 4.70 jest niepoprawny.

Str.1 Cytuję: Związki mające w swojej strukturze przynajmniej jedno centrum chiralne, występują w postaci par enancjomerów. Powszechnie wiadomo, że obok różnej wartości skręcalności światła spolaryzowanego w płaszczyźnie, często charakteryzują się także różnym

stopniem aktywności biologicznej – koniec cytatu. Definicja podana przez Doktorantkę jest delikatnie mówiąc mocno nieprecyzyjna.

Str.11 „...jest izopiperitenol (**15**),, str. 12. Rys. 8. jest „izopiperitol (**15**)” - Któraś nazwa jest błędna!

Str. 25 ... przygotowany β -hydroksysulfon **66**..., str.24 Rys.27. Związek opisany jako **66** nie jest β -hydroksysulfonem lecz β -ketosulfonem.

Str. 26 „...(+)-2-isoduuc-5-en-12-al (**76**)...,” str.26 Rys. 30 jest nazwa (+)-2-oksoisoduuc-5-en-12-al (**76**). I dlaczego pozycję grupy formylowej opisuje lokant 12, jeśli znajduje się ona przy wiązaniu podwójnym C=C, którego lokant ma wartość 5?

Str. 35 Rys. 38 wzór opisany jako bezwodnik bursztynowy jest cyklopentano-1,2,3-trionem.

Str. 47 wzór molibdenianu amonu $(\text{NH}_4)\text{MoO}_4$ jest niepoprawny, powinno być $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$.

Str. 49 „W ramach realizowanego projektu zakres prac obejmował:” – O jaki znowu projekt chodzi?

Str. 50 W rozdziale Badania własne Doktorantka podaje liczne szczegóły eksperymentalne dotyczące reakcji ozonowania limonenu, choć ten sam tekst jest zawarty (i słusznie!) w rozdziale Część eksperymentalna. Nieznana jest recenzentowi przyczyna umieszczenia tego tekstu w rozdziale Badania własne, tym bardziej, że tam umieszczony jest bezużyteczny z punktu widzenia prowadzenia syntezy, gdyż zabrakło w nim danych dotyczących masy substratu (limonenu) poddawanego ozonolizie.

Str. 51 „Dzięki obecności dwóch grup funkcyjnych w cząsteczce oksoaldehydu **36** możliwy jest szereg dalszych modyfikacji...” - Doktorantka ma tutaj zapewne na myśli grupy karbonylową i formylową, recenzent dołączyłby do tego panteonu grup także grupę winylową, usytuowaną w łańcuchu bocznym, jako trzecią grupę funkcyjną.

Str. 53, także str. 67 „Diol ma grupę hydroksylową przy 4° oraz 3° atomach węgla...” – Po pierwsze nieprawda, w takim przypadku pierwszy węgiel musiałby mieć wartościowość 5! Po drugie, czy to ta sama grupa hydroksylowa?

Str. 54 „...kwasu m-nadchlorobenzoesowego...” – błąd w nazwie związku.

Str. 54 „...oraz nadwęglanu sodu: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}_2$.” - użyto niepoprawnej nazwy związku.

Str. 55 „...uzyskałam oksotrifluorooctan **132**...”, według recenzenta jest to trifluorooctan **132**.

Str. 69, 75, 80 „... za pomocą chromatografii faszowej z wypełnieniem silikażel w 10% zaimpregnowany azotanem srebra....” – A co z pozostałym silikażelem w ilości 90%? Też był zaimpregnowany, czy nie?

Str. 80 „... rozpuszczając osad chlorku pirydyny...” – Niepoprawna nazwa związku.

Str. 83 „W uzyskanej mieszaninie alkoholi odpowiednie formy diastereoizomerów powstały w stosunku 3:2 (GC)” – To znaczy jakie?

Str. 94 „Produkt należało oczyścić za pomocą chromatografii faszowej” – Dlaczego należało to zrobić i czy to zrobiono nie jest wyjaśnione.

Str. 95 „...otrzymane semikarbazony nie rozpuszczały się „na gorąco” nawet w 100% etanolu. ... Semikarbazony te nie miały również struktury charakterystycznej dla kryształów. Mimo to, proces „rekryształizacji” został przeze mnie w tym przypadku przeprowadzony

dwukrotnie, z wykorzystaniem 100% etanolu, co w rezultacie dało czysty (99% GC) jednonienasycony keton.” - Koniecznie poproszę o szczegółowe wyjaśnienia, o czym tak naprawdę pisze Doktorantka w tym fragmencie.

Str. 96 „... obecność rozgałęzionego podstawnika izopropylenowego (izopropylowego) w centrum stereogenicznym...” – nierozgałęzione podstawniki tego typu nie istnieją.

Str. 96 nazwa izopropanol mimo powszechnego jej użycia jest niepoprawna.

Str. 97 Na początku rozdziału 3.1 Doktorantka podaje liczne szczegóły eksperymentalne dotyczące rozdziału diastereoizomerów na drodze enzymatycznej transestryfikacji, choć ten sam tekst jest powtórzony w rozdziale Część eksperymentalna na str. 141. Nieznana jest recenzentowi przyczyna dwukrotnego umieszczenia tego tekstu w pracy.

Str. 102 Podsumowanie „Podczas realizacji projektu w ramach badań nad omawianym tematem wykonałam szereg przekształceń obu enancjomerycznych form limonenu.” – O jaki projekt chodzi? (patrz uwaga recenzenta dotycząca str. 49).

Str. 114 „Po usunięciu rozpuszczalnika, prowadzono destylację frakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując frakcję oksoaldehydu **36**. Parametry rektyfikacji: $p=0.1$ mmHg; $t_{wz}=76-80^{\circ}\text{C}$.” Czy to była destylacja frakcyjna czy rektyfikacja? W pracy brak jest chociażby zarysu opisu aparatury do destylacji frakcyjnej/rektyfikacji.

Str. 114 „Chlorek amonu (NH_3Cl)” – wzór jest błędny.

W części opisów eksperymentalnych pomimo podania nazwy rozpuszczalnika/reagenta nie podano jego ilości (objętości) np. str. 116, 118, 121, 139, 139.

Str. 133 „**154**: 3-(2,5,5-trimetylocykloheks-1-enylo)-propan-2-on” - Według recenzenta jest to 3-(2,4,4-trimetylocykloheks-1-enylo)-propan-2-on.

Po części recenzji utrzymanej w tonie krytycznym, czy też polemicznym, recenzent jest zobowiązany do wskazania i docenienia pozytywnych elementów pracy, co też czynię poniżej. Niewątpliwie takim elementem są przeprowadzone przez Doktorantkę syntezy 88. związków, z których 67 jest nieopisanych w literaturze. Związki te zostały zsyntetyzowane, wydzielone i scharakteryzowane z zadowalającą starannością. W przypadku produktów będących mieszaniną diastereoizomerów Doktorantka pracowicie dokonywała ich rozdziału dobierając metodę rozdziału do budowy rozdzielanych stereoizomerów.

Jasnym, bardzo pozytywnym elementem pracy jest także niewątpliwie charakterystyka zapachowa otrzymanych związków oraz zależności pomiędzy ich strukturą i zapachem, odkryte przez Doktorantkę. Tak znaczny materiał doświadczalny, uzyskany w wyniku pracochłonnych i czasochłonnych syntez chemicznych, w postaci obszernej bazy zsyntetyzowanych związków, pozwolił Doktorantce na ich wyczerpującą charakterystykę zapachową i wyprowadzenie uogólnień dotyczących zależności struktura-zapach. Jest to zatem niezbity dowód na realizację założonego tematu rozprawy poświęconej syntezie związków zapachowych otrzymywanych z limonenu.

W mojej opinii prezentowane w recenzji uwagi, krytyczne komentarze i wskazane niedociągnięcia nie umniejszają pozytywnej wartości naukowej recenzowanej rozprawy.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa mgr inż. Kornelii Król pt. „Enancjo- i diastereoizomeryczne związki zapachowe otrzymywane z limonenu,” spełnia w całej rozciągłości warunki stawiane przez ustawę rozprawom doktorskim, wnoszę więc o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 14 września 2015 r.



Dr hab. inż. Marek Gliński, prof. PW