

Wrocław, 2018-10-30

prof. dr hab. Piotr J. Chmielewski
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. F. Joliot-Curie 14
50 383 Wrocław
tel.: 71 3757277
e-mail: pjc@wchuwr.pl

**Recenzja pracy doktorskiej
mgr inż. Małgorzaty Wąsińskiej-Kałwy**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa zatytułowana **Modyfikacje strukturalne alkaloidów *Cinchona*. Oksydacyjne sprzężenie jako metoda rozbudowy fragmentu chinolinowego oraz synteza pochodnych funkcjonalizowanych w położeniu C6'** autorstwa mgr inż. Małgorzaty Wąsińskiej-Kałwy została wykonana pod promotorskim kierownictwem prof. dr. hab. inż. Jacka Skarżewskiego przy udziale dr. inż. Mirosława Giurga jako promotora pomocniczego. Główna część pracy była realizowana w Zespole kierowanym przez Promotora, w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej we Wrocławiu, a pozostała część w pracowni prof. Henka Hiemstry w Van't Hoff Institute for Molecular Science na Uniwersytecie w Amsterdamie. Praca dotyczy zagadnień związanych z otrzymywaniem modyfikowanych strukturalnie pochodnych alkaloidów z kory chinowca otrzymywanych na drodze syntetycznej. Tematyka ta jest od wielu lat w centrum zainteresowania wielu ośrodków badawczych na całym świecie, co owocuje bardzo bogatym zapleczem literaturowym przedmiotu. Pokażna liczba danych dostępnych w literaturze z jednej strony ułatwia pracę badawczą oferując sprawdzone drogi rozwiązywania problemów, z drugiej jednak strony powoduje, że coraz trudniej znaleźć całkowicie oryginalną ścieżkę tematyczną w obrębie dziedziny, jaką są alkaloidy, ich pochodne, homologi bądź analogi. Jednym z powodów, dla których połączenia tego typu cieszą się niestabnym zainteresowaniem badaczy są potencjalne, bądź już realizowane, zastosowania tych układów. Duże nadzieje wiąże się wciąż z ich właściwościami terapeutycznymi i to nie tylko ze znanym od wieków działaniem antymalarycznym chininy, ale również cytotoksycznym oddziaływaniem na komórki nowotworowe. Właściwości te związane są z budową szkieletu molekularnego i mogą być stosunkowo łatwo w sposób zaprogramowany modyfikowane przez wprowadzanie zmian strukturalnych o różnym charakterze do fragmentu aromatycznego ugrupowania chinolinowego lub bicyklicznego ugrupowania chinuklidynowego. Równie ważnym powodem stałego zainteresowania alkaloidami z tej grupy oraz ich pochodnymi jest możliwość zastosowania jako organicznych katalizatorów w syntezie asymetrycznej. Jednym ze sprawdzonych sposobów wpływania na

rozmaite właściwości potencjalnego leku lub katalizatora jest rozszerzenie układu. W przypadku alkaloidów kory chinowca takie rozszerzenie może być realizowane poprzez dobudowę dodatkowych pierścieni skondensowanych z fragmentem chinolinowym oraz przez umieszczenie podstawników w strategicznych pozycjach odpowiadających za aktywność katalityczną lub stereoselektywność. Praca doktorska mgr inż. Wąsińskiej-Kaławak lokuje się właśnie w tym nurcie badań.

Choć zgodnie z tytułem praca dotyczy wyłącznie syntezy i nie należy oczekiwać zbyt wielu danych pozwalających na ocenę wprowadzonych modyfikacji pod względem ich przydatności w potencjalnych zastosowaniach, to jednak Autorka zamieściła nieco rezultatów badań dotyczących aktywności katalitycznej i przeciwnowotworowej nowych połączeń.

Praca liczy 150 stron i składa się z pięciu rozdziałów oraz dołączonych odbitek czterech artykułów opublikowanych z udziałem Doktorantki, tematycznie związanych z dysertacją. Pracę rozpoczyna przegląd literatury poprzedzony krótkim wstępem zawierającym również uzasadnienie podjęcia tematyki i cel pracy oraz jej zakres. Z oczywistego powodu, którym jest wielkie bogactwo literatury dotyczącej alkaloidów chinolinowych i ich pochodnych, przedstawiając dokonania innych autorów należy dokonywać wyboru jedynie najistotniejszych osiągnięć w tej dziedzinie i to raczej takich, które w sposób możliwie bliski są związane z obiektem badań i celem pracy. W mojej ocenie doktorantka dobrze wywiązała się z tego zadania dokonując na 37 stronicach przeglądu prac dotyczących struktury i funkcji alkaloidów będących przedmiotem dysertacji, poczynając od wczesnych badań związanych z ich otrzymywaniem ze źródeł naturalnych oraz syntetycznej rekonstrukcji, poprzez omówienie budowy i analizy konformacyjnej poszczególnych wariantów naturalnych alkaloidów kory drzewa chinowego, ich zastosowania w katalizie asymetrycznej, aż do stosunkowo obszernego (30 stron) podrozdziału dotyczącego wybranych dróg ich syntezy i modyfikacji na różnych fragmentach. Cytowane prace (ponad 100 odnośników) obejmują okres ok. 200 lat, a najnowsze z nich zostały opublikowane w bieżącym roku, co przekonuje czytelnika o stałym zainteresowaniu świata nauki tymi układami. W drugiej części przeglądu literaturowego (rozdział 2.2.) Autorka omawia znaczenie, budowę i metody uzyskiwania fenoksazonów, gdyż wprowadzenie tego właśnie trójpierścieniowego motywu strukturalnego w miejsce chinoliny ma stanowić zasadniczą modyfikację alkaloidów z kory chinowca zaproponowaną w dysertacji. Należy podkreślić, że Doktorantka jako pierwsza zastosowała podejście krzyżowego oksydacyjnego sprzęgania do syntezy hybryd alkaloidów chinowca i fenoksazonów.

Choć na ogół przegląd literatury został napisany sprawnie i z właściwym doбором materiału, to jednak zawiera dość dużo błędów redakcyjnych, z których część pozwolę sobie wytknąć.

1. Na schemacie 4. (s. 10.) i 6. (s. 11.) podano błędne temperatury reakcji.

2. s. 12., w. 1.: błąd gramatyczny, s. 15., w. 4. od dołu: błąd literowy, s. 16., w. 1. i 2.: błędy literowe, s. 19., w. 5. pod rysunkiem: błąd literowy, s. 31., w. 9. od dołu: błąd literowy; w. 5. od dołu: winno być raczej "liczba grup", zamiast "ilość grup", s. 34. w. 3. pod rysunkiem: żargon; winno być raczej "łącznik", s. 42., w. 3. pod schematem 34.: błąd literowy, s. 45., pod schematem 39.: winno być raczej "liczba ... reakcji chemicznych", zamiast "ilość ... reakcji chemicznych", s. 55., w. 11.: błąd gramatyczny.
3. s. 27.-28., w. 1. i 2.: Dyskusja w tym akapicie dotyczy zasadowości atomu azotu we fragmencie chinuklidynowym w porównaniu z zasadowością atomu chinolinowego. Wydaje się, że podane wartości pK_b są w rzeczywistości wartościami pK_a sprzężonych kwasów. W przeciwnym wypadku zasadowość azotu chinolinowego byłaby znacznie większa niż alifatycznego azotu chinuklidynowego, co nie jest zgodne ani z argumentacją Autorki, ani z przewidywaniami (pK_a chinoliny wynosi ok. 5, podobnie jak pirydyny).
4. Schemat 26. (s. 35.): w legendzie brak detali dla procesu iii.
5. Rys. 5. (przy okazji: dlaczego nie schemat xxx?) błąd ortograficzny 2x
6. s. 38., w. 7. nad schematem 29. oraz podpis pod schematem 29.: zgodnie z zawartością schematu 29. reakcja dotyczyła 3,5-bis(trifluorometylo)izotiocyanianu, a nie 3,5-bis(trifluorometylo)izocyjanianu, jak to przedstawiono w wytkniętych miejscach.
7. Nie ma nigdzie związku **60**.
8. s. 46.: w 3. od dołu: dwa błędy ortograficzne w łacińskiej nazwie bakterii.
9. s. 56., w. 2. od dołu: winno być raczej "przekształcając grupę aminową związku **101** w *N*-acetylową pochodną."
10. s. 57. i 58.: dwa związki o tym samym numerze (**102**) na schematach 49. i 50. oraz w wierszu 4. pod schematem 48. i w wierszu 2. od dołu na s. 57.

Rozdział 2. pracy, zatytułowany "Badania własne," dość niekonwencjonalnie rozpoczyna się od podrozdziału 3.1. i przedstawia omówienia strategii syntetycznych mających doprowadzić do pożądaných bloków budulcowych mogących mieć zastosowanie przy otrzymywaniu pochodnych alkaloidów chinolinowych. Na początku, w podrozdziale 3.1.1., Doktorantka prezentuje dogodną i efektywną metodę mononitrowania fenoli, co zrozumiałe, jako że będące produktami ich redukcji 2-aminofenole są prekursorami funkcjonalizowanych 2-aminofenoksazonów w reakcji oksydacyjnego sprzęgania, które z kolei mogą być fragmentami planowanych pochodnych alkaloidów o rozszerzonym fragmencie chinolinowym. Jest to tym bardziej zrozumiałe, że opisana metoda nitrowania zaowocowała nie tylko jedną z publikacji, ale również została opatentowana, co moim zdaniem jest powodem do dumy zarówno Doktorantki jak i jej Promotorów. Jednak spośród prezentowanych w tabeli 2. nitrofenoli **107f-107l** żaden nie został użyty w dalszych procesach otrzymywania pośrednich aminofenoli ani nie jest wzmiankowany przy okazji

opisu reakcji oksydacyjnego sprzęgania. Trochę mnie dziwi ten brak kontynuacji przetwarzania pochodnych, ale widocznie mam zbyt linearne wyobrażenie o celowanej syntezie organicznej. Podrozdział 3.1.1. zawiera również elementy analizy eksperymentów mających na celu poznanie mechanizmu mononitrowania przy zastosowaniu azotanu(V) bizmutu(III) i azotanu(V) żelaza(III). Schemat 52., prezentując główną i poboczną ścieżkę reakcji nitrowania, uzasadnione przez zaprezentowane uprzednio odpowiednie eksperymenty syntetyczne, zawiera jako produkt nieorganiczny $O=M(NO)_3$, który to, interesujący zwłaszcza w przypadku $M = Fe$, kompleks trinitrozylowy wydaje się niestety być błędem, zwłaszcza że w dołączonej publikacji na schemacie 2. (Nitration mechanism.) jest tu $O=M(NO_3)$. Jednak i ta struktura wydaje mi się nie całkiem prawidłową, zwłaszcza w przypadku żelaza(III), dla którego spodziewałbym się raczej hydroksosoli lub układu μ -okso. Zauważyłem również błąd na schemacie 51. (s. 63.), gdzie produkt **106b** traci w wyniku nitrowania grupę hydroksylową i przechodzi w dichloropochodną **107b**. Trzy wiersze nad tym schematem Autorka pisze o "fenylowym atomie tlenu". Czy chodzi o fenolowy atom tlenu? Dość niezręczne jest sformułowanie pod schematem 51. na str. 64., gdzie czytamy, że Doktorantka przeprowadziła reakcję nitrowania, w której nie izolowała żadnego produktu nitrowego, a jedynie nieprzereagowany substrat. Nie była to zatem reakcja nitrowania, albo raczej nie została ona przeprowadzona. Jak zwykle w warunkach niewyłączonej opcji autokorekty, w wierszu 3. od dołu pojawia się "hemolityczne rozszczepienie wiązania estrowego."

W podrozdziale 3.1.2., zamiast oczekiwanej przeze mnie redukcji nitrozwiązków do aminofenoli, Autorka omawia syntezy funkcjonalizowanych 2-aminofenoksazonów z różnymi podstawnikami w pozycjach 7. i 8. Badania tu przedstawione dotyczą doboru optymalnego katalizatora selenowego, dla którego prekatalizatorem okazał się ebselen oraz opracowania efektywnej procedury prowadzącej od halogenowych pochodnych 2-amino-3*H*-fenoksazonu przy zastosowaniu monohalogenowanych 2-aminofenoli jako substratów. (Tabela 4., nagłówek 5. kolumny zawiera błąd literowy.) Natomiast podrozdział 3.1.3., zawiera opis literaturowych i oryginalnych strategii syntetycznych zorientowanych na syntezę elementu chinolinowego, ze szczególnym uwzględnieniem 5-amino-6-hydroksy-4-metylochinoliny (**127**), związku wykorzystanego jako substrat w reakcji modelowej krzyżowego sprzęgania oksydacyjnego. Choć podrozdział 3.2. ma wg tytułu prezentować owe reakcje modelowe, to zawiera także opis syntezy wiodącej od nitropochodnej rezorcyny, poprzez redukcję grupy nitrowej, zabezpieczanie grupy hydroksylowej i aminowej aż do odpowiedniego substratu reakcji krzyżowego sprzęgania. Na str. 79., w drugim wierszu pod tabelką winien być raczej produkt **132a**, a nie **132b**; na str. 80., w czwartym wierszu od dołu jest błąd literowy; na str. 81., wiersz 6. pod schematem 60. powinien odsyłać do schematu 59. raczej niż 58.

Śledząc tok kroków syntetycznych prezentowanych w dysertacji miałem przez chwilę wrażenie, że Doktorantka zastosuje strategię zbieżną, tj. że ze sfunkcjonalizowanych fenoksazonów oraz odpowiednio przygotowanej części hinuklidynowej utworzy planowane pochodne alkaloidów chinowca. Tak rozumiałem prace nad przygotowaniem bloków budulcowych. Jednak w podrozdziale 3.3. przedstawione jest otrzymywanie aminopochodnych dihydrokupleiny i dihydrokupleidyny z zastosowaniem, odpowiednio, chininy i dihydrochinidyny jako substratów, a więc raczej funkcjonalizacja alkaloidów, a nie synteza alkaloidowych bloków budulcowych, jak jest w tytule podrozdziału. W kolejnym podrozdziale przedstawiony jest końcowy etap syntezy polegający na rozbudowie chinolinowego fragmentu tak sfunkcjonalizowanych alkaloidów w reakcji krzyżowego sprzężania oksydacyjnego w reakcji z zabezpieczonymi pochodnymi 2-amino-5-metoksyfenolu. Po usunięciu blokad grupy aminowej Doktorantka otrzymała dwa pożądane hybrydowe połączenia, łączące cechy strukturalne fenoksazonu i alkaloidu chinolinowego. W tej części pracy znalazłem tylko jeden błąd gramatyczny i jeden interpunkcyjny na str. 82. wiersze 9. i 10.

W podrozdziale 3.5. Autorka prezentuje głównie rezultaty badań teoretyczno-obliczeniowych nad dwoma nowo otrzymanymi pochodnymi. Badania, przeprowadzone przez współpracownika Doktorantki, dr. Przemysława Boratyńskiego, dotyczą analizy konformacyjnej tych układów, określeniu dipolowych oddziaływań międzyprotonowych, obliczania i korelacji przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C , a także obliczania elektronowych widm absorpcyjnych i widm dichroizmu kołowego produktów **140** i **143**. Z eksperymentów pokazano jedynie temperaturową zależność widm ^1H NMR związku **143** oraz widma elektronowe i CD obu związków. W mojej ocenie to dość niewiele jak na, zapowiadane w tytule tego podrozdziału, badania strukturalne fenoksazonowych analogów alkaloidów chinowca. Nie jest dla mnie jasne jak oszacowano barierę rotacji na podstawie eksperymentu przedstawionego na rysunku oznaczonym jako Schemat 64. ani dlaczego bariera 9 kcal/mol tłumaczy brak podziału sygnałów rotamerów. Nie jest też dla mnie oczywiste na jakiej podstawie założono, że zmiana temperatury zmienia jedynie dynamikę wymiany chemicznej, a nie ma wpływu na populacje rotamerów. Brak jest zupełnie danych eksperymentalnych dotyczących przypisania sygnałów w widmach ^1H i ^{13}C NMR do odpowiednich lokacji w molekułach. O tyle jest to dziwne, że rysunki oznaczone jako Schemat 65. zawierają korelacje wartości eksperymentalnych przesunięć chemicznych z obliczonymi metodą GIAO/DFT, a takie porównania wymagają pełnego przypisania sygnałów. Nie podano, czy przedstawione w Tabeli 7. potencjalne kontakty mogące owocować korelacjami na mapie NOESY były obserwowane, a jeśli tak, to które. W części eksperymentalnej (str. 112.) Autorka podaje, że widma 2D (w tym HMBC i NOESY) były wykonywane, ale w pracy nie jest zamieszczone ani jedno z nich, czy to *in extenso* w formie

mapy korelacyjnej, czy też w formie tabeli korelacji. Domniemywam, że elektronowe widma absorpcyjne i ECD były obliczane dla konformeru o najniższej energii, ale czy sprawdzono jak obliczone widma zależą od konformacji? Czy zastosowano w obliczeniach spektralnych metodę zależną od czasu (TD DFT), uwzględniającą energie stanów wzbudzonych? W akapicie pod rysunkiem oznaczonym jako Schemat 67. Autorka powołuje się na eksperymenty, których nie dostrzegam w dysertacji. Nie rozumiem także, gdzie jest źródło informacji o odmiennym w rzeczywistości, niż wnioskowane na podstawie obliczeń, oddziaływaniu tlenu 9-OH i azotu chinuklidynowego. Nie jest jasne, jakie "kompleksowe studia eksperymentalne" ma Autorka na myśli w konkluzji tego podrozdziału.

Podrozdziały 3.6. i 3.7. poświęcone są zasadniczo ocenie przydatności wprowadzonych modyfikacji przy zastosowaniu nowo otrzymanych układów jako katalizatorów w kilku reakcjach organicznych oraz jako czynnika bioaktywnego o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym. Podrozdział 3.7. zawiera również opisy wysiłków syntetycznych Doktorantki mających na celu dalszą modyfikację potencjalnych katalizatorów oraz środków antynowotworowych w celu otrzymania układów o zwiększonej aktywności. Do dróg syntetycznych zwieńczonych sukcesem należy wprowadzenie jako podstawnika na fragmencie fenoksazonowym reszty aminokwasu związanego amidowo. Syntezy te prowadzono metodą krzyżowego sprzęgania oksydacyjnego odpowiednio sfunkcjonalizowanej pochodnej alkaloidowej i 5-metoksy-2-aminofenolu zawierającego resztę jednego z trzech wybranych aminokwasów.

Podrozdział 3.8. Zawiera szczegółowy opis otrzymywania pochodnych chinidyny sfunkcjonalizowanej w pozycji 6'. W nowych związkach przyłączono do fragmentu chinolinowego jedno-, dwu-, lub trójwęglowy łącznik zawierający na końcu amid kwasu kwadratowego wyposażony w podstawnik 3,5-trifluorometylofenylowy na drugim azocie amidowym. Cztero- lub pięcioetapowa synteza rozpoczynała się od zabezpieczenia grupy hydroksylowej ugrupowania chinuklidynowego poprzez benzylowanie, po czym następowała demetylacja chinidyny. Dalsze przemiany dotyczyły przyłączania podstawnika do tlenu fenolowego lub jego podstawienia. Badania aktywności katalitycznej nowych układów uzyskanych na tej drodze przedstawiono w podrozdziale 3.9. dla kilku reakcji asymetrycznych. Rezultaty badań zostały przedstawione w tabelach od 11. do 16., gdzie podano wydajności reakcji oraz nadmiary enancjomeryczne produktów syntez asymetrycznych. Analizując te wyniki, Autorka kilkakrotnie używa określenia "aktywność katalityczna" w odniesieniu do uzyskanych wartości ee, co w moim przekonaniu nie jest właściwe. Wielkość nadmiaru enancjomerycznego świadczy raczej o stereoselektywności katalizatora, a nie o jego aktywności.

W tej części pracy znalazłem kilka błędów:

1. Schemat 71.: błędny symbol jednostki długości – winien być Å, a nie A, który oznacza jednostkę natężenia prądu.
2. Rysunek 14.: Związek **165** ma w podpisie numer **152**.
3. Str. 99., ostatni wiersz: łączniki mają raczej różną **liczbę** atomów węgla, a nie ich ilość; str. 100., w. 9. od dołu: wg schematu 74. związek **154** otrzymano z chinolinolu **153**, a nie **57**; str. 101., w. 2. i 3. pod schematem 74. zawierają błędy literowe; s. 102., wiersz 2. pod schematem 75.: winno być raczej "9-benzyl" zamiast "9-benzyno"; nagłówek Tabeli 11. zawiera błąd literowy.

Rozdział 4. zawiera podsumowanie omówionych w rozdziale 2. badań. Nie jest bardzo istotny brak w pracy rozdziału o numerze 3., jednak punkt 3. podsumowania w rozdziale 4. zawiera co najmniej nieścisłość. Autorka w tym punkcie podaje: "W niniejszej pracy ... Otrzymano 3-amino-1,4 α -dihydro-4 α ,8-dimetylo-2H-fenoksa-2-on (**81**) wykorzystano jako ligand w syntezie kompleksu z atomem srebra." W rzeczywistości nie ma tego materiału w części dotyczącej badań własnych Doktorantki, a sam związek **81** pojawia się w części literaturowej. Owszem, kompleksowanie srebra(I) przez rzeczony ligand oraz charakterystyka strukturalna i spektroskopowa tego kompleksu są omawiane w dołączonej do pracy, wieloautorskiej publikacji, ale nie jest prawdą, że te zagadnienia były przedmiotem dysertacji. W punkcie 1. podsumowania również pojawia się nieścisłość, lub może niedomówienie, gdyż pochodne fenoli, których syntezę optymalizowano nie były stosowane jako materiał wyjściowy do dalszej syntezy, a przynajmniej nie do syntezy związków omówionych w tej pracy doktorskiej. W punkcie piątym Autorka twierdzi ponownie, że analizę konformacyjną przeprowadzono w oparciu o metody spektroskopii NMR, ale jak już odnotowałem powyżej, metoda NMR jest przywoływana w pracy w ilościach śladowych. W punkcie 9 błąd redakcyjny (podwojenie "w reakcji").

Rozdział 5., część eksperymentalna, podaje szczegółowe opisy syntez przeprowadzonych w ramach realizacji dysertacji oraz standardowo wymagane dane charakterystyki otrzymywanych połączeń pośrednich i docelowych. Ta część pracy wydaje się być szczególnie przydatna ze względu na zawarte w niej detale eksperymentalne, które mogą decydować o sukcesie syntetycznym przy próbach odtworzenia syntez. Generalnie ten rozdział jest oparty na zbiorze doświadczeń zebranych przez Doktorantkę i wydaje się być poprawny strukturalnie. Jest jednak kilka błędów i uchybień.

1. Mam zastrzeżenie odnośnie stosowanego przez Autorkę symbolu γ mającego, jak sądzę, oznaczać częstotliwości drgań (liczby falowe) w widmach oscylacyjnych przedstawionych tu w formie digitalnej, dla których to wielkości zarezerwowano symbol ν .
2. Na str. 122 błędnie przedstawiono strukturę związku **81**, która zawiera pentawalentny atom węgla.
3. Podrozdziały 5.7. i 5.8. mają identyczne tytuły, pewnie jednak przez pomyłkę.

4. s. 112., w. 8: brak jednostki stężenia; w. 2. od dołu: błąd literowy; s. 123., w.12. od dołu: błąd literowy; s. 124., w. 1.: błąd literowy; s. 129., w. 14, od dołu: błąd literowy; s. 130., w. 1.: błąd literowy.

Pozostając w krytycznym nastroju, chciałbym zwrócić uwagę na generalnie dość niekonsekwentną strukturę dysertacji, gdzie o znaczeniu podziału na rozdziały i podrozdziały różnego poziomu decydują trudne do rozpoznania czynniki. Najbardziej jednak niezrozumiały w tej pracy jest podział materiału graficznego na schematy i rysunki, który nie ma żadnego związku z kryteriami zazwyczaj ściśle determinowanymi w publikacjach naukowych. Odwołanie do danego rysunku w tekście nie zawsze oznacza, że jest on na sąsiednich stronach, co zrozumiałe, ale przy dziwnym rytmie numeracji taka dezynwoltura po prostu utrudnia czytanie. Zupełnie nie rozumiem dlaczego np. widma NMR, elektronowe, CD, czy korelacje eksperymentalno-obliczeniowe są klasyfikowane jako schematy, podczas gdy niektóre prezentacje procesów syntetycznych są rysunkami. Przydałby się indeks schematów i rysunków z numerami stronic, który ułatwiłby odszukiwanie pożądanego materiału w pracy. Miłym ułatwieniem przy lekturze jest natomiast ruchoma wkładka prezentująca struktury i numery kilku kluczowych dla dysertacji związków.

Należy docenić znaczny nakład pracy, jaki był udziałem mgr inż. Wąsińska-Kałwy przy realizacji pracy doktorskiej, jak również dobrze zdefiniowany cel i jego konsekwentną realizację przez Doktorantkę. Pomimo, że nie zawsze jej wysiłki były zwieńczone sukcesem, to jednak w mojej ocenie nawet negatywne rezultaty bywają cenne, jeżeli pozwalają na przecieranie jednych ścieżek badawczych oraz wykluczanie innych.

Konkludując, mimo licznych uwag krytycznych, odnoszących się głównie do strony formalnej, pozytywnie oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę mgr inż. Małgorzaty Wąsińskiej-Kałwy. Stwierdzam, że praca ta spełnia ustawowe wymogi określone w art. 13. ustawy z dnia 14 marca 2003 r. stawiane pracom doktorskim i wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Piotr J. Chmielewski