



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Katedra Chemii Organicznej

Łódź, dnia 3 września 2022 r.

RECENZJA ROZPRAWY ZATYTUŁOWANEJ
(Aminometylo) pochodne ferrocenu – synteza, struktura i właściwości
biologiczne

Złożonej przez Panią magister inżynier Marię Mazur w celu uzyskania
stopnia naukowego doktora nauk chemicznych

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Politechniki Warszawskiej pod kierunkiem Pana dr hab. inż. Włodzimierza Buchowicza prof. uczelni.

Zainteresowania naukowe Pana dr hab. inż. Włodzimierza Buchowicza dotyczą kilku obszarów chemii metaloorganicznej w tym chemii *ansa*-ferrocenów oraz chemii biometaloorganicznej pochodnych ferrocenyłowych.

Recenzowana rozprawa doktorska nawiązuje do obydwu tych obszarów dotyczy bowiem otrzymywania i aktywności biologicznej (przeciwnowotworowej i przeciwdrobnoustrojowej) (aminometylo) pochodnych ferrocenów w tym pochodnych typu *ansa*.

Rozprawa doktorska została przygotowana w formie 130 stronicowej dysertacji podzielonej na 9 zasadniczych części. Są to: 1) *Streszczenie* w języku polskim, 2) *Streszczenie* w języku angielskim, 3) *Wprowadzenie i cel pracy*, 4) *Przegląd literatury*, 5) *Wyniki własne*, 6) *Podsumowanie*, 7) *Część eksperymentalna*, 8) *Wykaz skrótów* oraz 9) *Bibliografia*. Ich lektura pozwala czytelnikowi na zapoznanie się z celami i uzasadnieniem podjętych badań, ich znaczeniem w kontekście dostępnych danych literaturowych, omówieniem wyników badań własnych wraz z podsumowaniem oraz zestawieniem bibliografii, z której korzystała doktorantka.

tTel. 42 635 57 50

ul. Tamka 12, 91-403 Łódź

e-mail: kchemorg@uni.lodz.pl

 www.chemia.uni.lodz.pl/kchorg

Dodatkowo dysertacja zawiera spis publikacji w których Pani magister inżynier Maria Mazur jest współautorką oraz informacje o grantach z których finansowane były jej prace. Do dysertacji załączono oświadczenia współautorów publikacji mówiące o ich wkładzie w daną publikację. Zastosowany przez doktorantkę układ rozprawy uznać należy za logiczny i umożliwiający czytelnikowi łatwy dostęp do poszukiwanych informacji.

W rozdziale zatytułowanym *Wprowadzenie i cel pracy* autorka określiła cele swoich badań. W odniesieniu do chemii należały do nich otrzymanie pochodnych ferrocenu posiadających atom azotu w pozycji β wobec grupy ferrocenyłowej oraz określonych pochodnych ferrocenofanowych. Motywacją do syntezy ww. połączeń była chęć zbadania ich aktywności biologicznej i zrozumienie wpływu biologicznej roli heteroatomu azotu oraz mostków węglowych spinających ligandy cyklopentadienylowe jako elementów strukturalnych relatywnie prostych pochodnych ferrocenu. Inspiracją dla badań doktorantki były bez wątpienia liczne doniesienia literaturowe dotyczące chemii biometaloorganicznej pochodnych ferrocenu (w szczególności ferrochiny). W mojej opinii, sformułowane przez doktorantkę założenia badawcze stoją w zgodzie z wymogami stawianymi pracom doktorskim a tematyka podjętych badań w twórczy sposób łączy dziedzinę chemii metaloorganicznej z biologią. Jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że wiodący nurt badań doktorantki dotyczył obszaru nauk chemicznych a nie biologicznych.

Następny rozdział dysertacji to *Przegląd literatury*. Został on napisany w oparciu o 53 pozycje literaturowe a na jego 38 stronach autorka przedstawia dość szeroko zagadnienia dotyczące chemii oraz aktywności biologicznej ferrocenu oraz wybranych jego pochodnych. Rozdział zaczyna się omówieniem zagadnień historycznych dotyczących odkrycia ferrocenu, poznania jego budowy przestrzennej, elektronowej oraz reaktywności wobec reagentów elektrofilowych i nukleofilowych. W dalszej części rozdziału omówiono metodologie otrzymywania bezpośrednio istotnych dla tematyki pracy aminometylowych i aminometylenowych pochodnych ferrocenu. Na kolejnych 21 stronach omawianego rozdziału autorka przedstawiła tematykę aktywności biologicznej

szeregu wybranych pochodnych ferrocenu w tym analogów lub koniugatów tego metalocenu z lekami i produktami naturalnymi jak m.in.: chlorochina, tamoksifen, atowakwon, etambutol, steroidy czy chinazoliny. Przedstawione zostały tu również kompleksy heterobimetaliczne.

Ogólnie rozdział *Przegląd literatury* oceniam bardzo dobrze. Wprowadza on bowiem dość precyzyjnie czytelnika w tematykę pracy i przygotowuje go do lektury jej dalszej części. W odniesieniu do niego mam jedynie kilka drobnych uwag. Pierwsza z nich dotyczy przedstawionych na Schemacie 2 (strona 15) konformacji cząsteczki ferrocenu. Prawidłowy ich opis powinien wyglądać w ten sposób, iż struktura będąca po lewej stronie równania odnosi się do konformacji *staggered* (symetria D_{5d}) natomiast ta po prawej stronie do konformacji *eclipsed* (symetria D_{5h}). Przy czym nie siliłbym się purytańsko i przez analogie do konformacji etanu nazywać ich naprzemian i naprzeciwną a stosował nazwy anglojęzyczne. Uwaga druga jest bardzo formalna i dotyczy faktu, iż przedstawiony na stronie 31 schemat jest w istocie rysunkiem. Co bardziej istotne przedstawia on w sposób bardzo ogólny budowę salwarsanu który jak wiemy od czasów opublikowanej w styczniu 2005 roku pracy Ronimusa (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 941-944) jest mieszaniną tri i pentameru. Fakt ten, jak również cytaty pracy Ronimusa winny zostać uwzględnione przez doktorantkę w omawianym rozdziale. Uwaga trzecia ma czysto edytorski charakter. Na schemacie 10 strona 21 brak jest plusa (chodzi o wzór protonowanej aminy). Dodatkowo w drugiej linijce nad omawianym schematem 10 wystąpił mały lapsus językowy (powinno być napisane „ α -metylostyrenu” a nie „ α -metylosyrenu”). Również z obowiązku recenzenta muszę wymienić bardzo drobny błąd na stronie 27 („reakcja” zamiast „reakcję”). To czego zabrakło mi w omawianym rozdziale, to brak szerszej dyskusji ferrocenylowych pochodnych nukleozasad. Doktorantka zajmowała się w swojej pracy tego typu pochodnymi mogła więc troszkę dokładniej omówić ich chemię i biologię.

W następnym rozdziale zatytułowanym *Badania syntetyczne* doktorantka prezentuje wyniki badań własnych. Generalnie dotyczą one ferrocenyłowych pochodnych uracylu oraz amino-allilowych pochodnych ferrocenu bez fragmentu nukleozasady. Na wstępie rozdziału pokrótce omówione zostały willardiina i jej pochodne będące antagonistami receptora AMPA. Następnie przedstawiono sukcesy i porażki związane z kilku etapową syntezą pochodnej uracylu **120**. W pierwszym etapie prac, na drodze reakcji aldehydu ferrocenowego **35** z chlorowodorkami estrów metylowych czterech wybranych aminokwasów oraz redukcji powstałych w powyższych reakcjach imin otrzymano cztery pochodne aminowe **113a-d** z dobrymi wydajnościami (75-89%). W następnym etapie doktorantka podjęła próby *N*-alkilowania pochodnych **113a-d** w celu wprowadzenia do cząsteczki łańcucha bocznego umożliwiającego przyłączenie nukleozasady. W tym celu prowadziła ona reakcję *N*-alkilowania ferrocenyłowej pochodnej alaniny **113a** za pomocą 2-bromoetanolu w obecności węgla wapnia w temperaturze wrzenia. W celu ustalenia czy powodem niepowodzenia może być obecność grupy ferrocenyłowej doktorantka przeprowadziła reakcje estru metylowego L-alaniny **116a** z 2-bromoetanolem stosując podobne warunki reakcji co dla reakcji ferrocenyłowej pochodnej **113a** z 2-bromoetanolem. Ponieważ również reakcja L-alaniny **116a** nie dała oczekiwanego produktu autorka zmodyfikowała swój plan syntetyczny i zdecydowała się przeprowadzić *N*-acylowanie ferrocenylo alaniny **113a** za pomocą chlorku chloroacetylu **114b**. Na drodze tej reakcji doktorantka otrzymała oczekiwany produkt **118** z 50% wydajnością. Należy podkreślić, iż budowę pochodnej **118** udało się potwierdzić za pomocą rentgenografii strukturalnej monokryształów. W trzecim etapie, na drodze reakcji związku **118** z pochodną ftorafuru **119** doktorantka otrzymała koniugat **120**. Niestety wydajność reakcji wynosiła jedynie około 15 % a uzyskany produkt nie był analitycznie czysty. Wobec powyższych problemów, w celu otrzymania pochodnych uracylu doktorantka zdecydowała się zastosować

katalizowane miedzią reakcje cykloaddycji (reakcje „click”). W tym celu na drodze *N*-alkilowania ferrocenyowych pochodnych aminokwasów **113a-d** za pomocą bromku propargilu **114c** otrzymała ona z dobrymi wydajnościami (68-100%) pochodne **121a-d**. Następnie, stosując reakcje CuAAC z azydkiem **122** otrzymała 1,2,3-triazolowe pochodne uracylu **123a-d** z wydajnościami 37-80%. W tym miejscu znów należy podkreślić, iż budowę związków **123b** oraz **123d** potwierdzono za pomocą rentgenografii strukturalnej monokryształów. Badania aktywności biologicznej koniugatów **123a-d** były prowadzone we współpracy z wyspecjalizowanymi laboratoriami zewnętrznymi i obejmowały ocenę aktywności przeciwbakteryjnej (tu występuje brak dokładniejszych danych wobec jakich konkretnie szczepów badane były kompleksy), przeciwgrzybiczej (wobec *Candida guilliermondii*) oraz przeciwnowotworowej wobec ludzkich komórek glejaka. Związki nie wykazały znaczącej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Nie były również bardzo aktywne wobec komórek glejaka nawet w relatywnie wysokim stężeniu 200 μM . Wobec braku aktywności biologicznej otrzymanych kompleksów doktorantka zmodyfikowała strategię badań. Za cel syntetyczny obrała planarnie chiralne ferrocenofany z ugrupowaniem 1,2,3-triazolylo-uracylowym oraz ich analogi acykliczne. Cząsteczki te nie posiadały w swoim szkielecie fragmentów aminokwasowych. Wybór ferrocenofanów został uzasadniony poprzez odwołanie się do aktywnych przeciwnowotworowo cyklicznych pochodnych ferrocifenu badanych ponad 10 lat temu przez zespół prof. Gerarda Jaouena. Proces otrzymywania finalnego ferrocenofanu (*rac*)-**139** obejmował kilka etapów. W pierwszym z nich, korzystając z reakcji metatezy 1,1'-di-*l*iliferrocenu **127** autorka otrzymała prochiralny ferrocenofan **128**, który w warunkach katalizowanej AlCl_3 reakcji formylowania z ortomówczanem trietylu został przekształcony w mieszaninę izomerycznych aldehydów (*rac*)-**129** (1,3,1'-izomer) i (*rac*)-**130** (1,2,1'-izomer). Regioizomeryczne aldehydy zostały rozdzielone przy zastosowaniu chromatografii kolumnowej z wydajnościami 47 i 19%. Doktorantce udało się uzyskać struktury krystalograficzne dla enancjomerycznie czystych form (*R_p*)-**129** i (*R_p*)-**130**. Co więcej stosując metodę

derywatywacji z enancjomerycznie czystym (*S*)-(-)-1,2,4-butanotriolem doktorantce udało się otrzymać pewne ilości enancjomerycznie wzbogaconego aldehydu **129**. Prosta redukcja grupy karbonylowej w (*rac*)-**129** a następnie substytucja grupy wodorotlenowej w tak powstałym alkoholu (*rac*)-**137** doprowadziła do azydku (*rac*)-**138**. Azydek ten został poddany reakcji CuAAC z propargilową pochodną uracylu **135**. W wyniku tej reakcji doktorantka otrzymała koniugat (*rac*)-**139** z 56 % wydajnością. Synteza jego acyklicznego analogu **136** była bardziej trywialna i obejmowała w kolejności redukcję grupy karbonylowej w aldehydzie **35**, substytucję i reakcję click prowadzącą do achiralnego koniugatu **136**.

W następnej kolejności doktorantka opisuje wyniki badań aktywności przeciwnowotworowej pochodnych **134** (związek zupełnie nie aktywny w opisanych warunkach), **136** oraz (*rac*)-**139** wobec komórek raka piersi MCF-7, MDA-MB-231, raka płuc A549 oraz nietransformowanych nowotworowo komórek MRC-5. Do wyników tych badań, konkluzji z nich wyciągniętych pozwolę sobie mieć kilka uwag. Różnice aktywności przeciwnowotworowej **136** oraz (*rac*)-**139** nie są, w mojej ocenie, wielkie. Związki te wykazują dość przeciętną aktywność wobec badanych komórek. Zaobserwowana różnica aktywności na korzyść (*rac*)-**139** związana może być z większą lipofilowością tej pochodnej w porównaniu z **136** lub/i niższym potencjałem utleniania-redukcji co skutkuje (być może) trochę większym stresem oksydacyjnym. Tego tropu doktorantka jednak w ogóle nie opisała w swojej dysertacji. Uważam też, że stwierdzenie iż opisany w ref 124 koniugat uracylu jest bliskim analogiem 1,2,3-triazolowej pochodnej **136** jest dramatycznie wielkim uproszczeniem i nie mogę się z nim zgodzić. Opisany w ref 124 koniugat posiada *N*-1 podstawiony uracyl a więc nukleozasadę zdolną do tworzenia wiązań wodorowych występujących w DNA podczas gdy uracyl w związku **136** i (*rac*)-**139** zdolności tych nie posiada (azot „imidato” jest bowiem podstawiony). Dodatkowo na ogół przyjmuje się, iż ugrupowanie 1,2,3-triazolowe jest bioizosteryczne wobec wiązania amidowego a nie olefinowego. Aktywność związku **136** wydaje się być trochę większa wobec

hormono-zależnej linii MCF-7 niż wobec MDA-MB-231. Różnica ta nie jest piorunująca. Jednak plusem związku **136** jest jego brak toksyczności wobec komórek nienowotworowych MRC-5. Jego ferrocenofanowy analog **139** był mniej selektywny i wykazywał toksyczność również wobec komórek MRC-5. Wyniki te mogą sugerować, iż jego aktywność nie wiąże się z oddziaływaniem z receptorami estrogenowymi a z innym mechanizmem. Mechanizmem który nie jest „subtelny” i nie pozwala mu rozróżniać między środowiskiem działania w komórce „zdrowej” i nowotworowej. Ostatnia moja uwaga dotyczy stwierdzenia doktorantki, iż tu cytując ze strony 76 dysertacji „...aktywność biologiczna pochodnych ferrocenowych nie musi wynikać z przyłączonych do niego aktywnych ugrupowań”. Jest to stwierdzenie bardzo oczywiste i jednocześnie nie zawsze prawdziwe. Już wczesne prace Köpf-Maiera i współpracowników to wykazały. Jednak wyniki przedstawione przez autorkę w tabeli 7 dysertacji potwierdzają, iż wektory biologiczne mogą zwiększać aktywność przeciwnowotworową. Przecież związek **134** (Tabela 7) jest prostym azydkiem metylenoferrocenylowym bez podstawnika uracylowego i nie wykazuje on aktywności przeciwnowotworowej. Jednak jego uracylowy analog **136** aktywność tą wykazuje co świadczy o tym, iż wektoryzacja fragmentem nukleozasadowym ma wpływ na aktywność. Podsumowując omawianie tej części dysertacji, uważam iż pod względem chemicznym otrzymane przez autorkę pochodne są ciekawe ale biologiczne mechanizmy ich działania i wnioski ich dotyczące wymagają dalszych prac i głębszego zrozumienia. W następnym etapie prac uwaga autorki zwróciła się ku badaniom *N*-allilowych pochodnych ferrocenu które nie posiadały w swojej budowie fragmentów nukleozasady. Były wśród nich układy acykliczne, pochodne ferrocenofanowe oraz 1,1'-dipodstawione. W pierwszej kolejności stosując reakcje aldehydu ferrocenyloвого **35** z alliloaminą **140a**, *N*-allilometyloaminą **140b** lub *N*-alliloaniliną **140c** doktorantka otrzymała pochodne **141a-c**. Na uwagę zasługuje fakt, iż zastosowane procedury były jednoetapowe, autorka nie izolowała powstających imin tylko *in situ* przeprowadzała ich redukcję przy pomocy triacetoksyborowodorku sodu. Budowę związku **141a** w stanie stałym potwierdziła

stosując dyfrakcję rentgenowską. Związek **141b** przekształciła w jodek **142** na drodze reakcji alkilowania za pomocą jodku metylu. Przez analogie do syntezy **141a-c**, reakcje aldehydu *ansa*-ferrocenyloвого (*rac*)-**129** z alliloaminą **140a** oraz *N*-allilometyloaminą **140b** prowadziły do produktów (*rac*)-**146a** i (*rac*)-**146b**. W przypadku zastosowania przez doktorantkę 1,1'-dialdehydu ferrocenowego **33** reakcje z *N*-alliloaminami **140a-c** prowadziły do mieszanin kilku produktów. I tak reakcja **33** z **140a** prowadziła do oczekiwanej pochodnej diallilowej **148a** ale również do mieszaniny niezidentyfikowanych przez doktorantkę aminoaldehydów. W wyniku reakcji dialdehydu **33** z **140b** otrzymano pochodną diallilową **148b** oraz aminoaldehyd **149b**. Autorka przeprowadziła jego redukcję do alkoholu **147b**. W przypadku reakcji dialdehydu **33** z *N*-alliloaniliną **140c** produktami reakcji były diallilowa pochodna **148c**, aminoaldehyd **149c** oraz będący produktem jego redukcji alkohol **147c**. Stosując równomolową ilość *N*-alliloaminy **140a** i dialdehydu **33** autorka otrzymała *aza-ansa*[3]-ferrocen **152** którego budowę udało się jej potwierdzić za pomocą dyfrakcji rentgenowskiej. W dalszej części badań chemicznych doktorantka skupiła swoje wysiłki na reakcji metatezy 1,1'-diallilo pochodnych **148a-c** w celu otrzymania cyklicznych pochodnych **153a-c**. Mimo poszukiwań optymalnych warunków oraz przetestowania różnych handlowo dostępnych katalizatorów Grubbsa, Grubbsa-Hoveydy oraz katalizatora AquaMet reakcje metatezy udało się przeprowadzić jedynie dla związku **148c**. Brak reaktywności związków **148a** oraz **148b** w badanych reakcjach Doktorantka tłumaczy ich większą od **148c** zasadowością co przekłada się na możliwość tworzenia chemicznie nieaktywnych kompleksów z katalizatorem. Tłumaczenie to uznać można za racjonalne a transformacje przedstawione na schemacie **76** za prawdopodobne. W odniesieniu do omawianej części badań chemicznych nie mam żadnych znaczących uwag krytycznych. Muszę jedynie zwrócić uwagę na fakt, iż aldehyd ferrocenylovy posiada w tekście dwa różne numery. Są to **35** na schemacie 67 (strona 78) i **21** na schemacie 70 (strona 81).

Omówienie aktywności przeciwnowotworowej związków **141b**, **142**, **146a**, **146b**, **149b**, **147c**, **152** i cisPt (jako kompleksu referencyjnego) kończy rozdział *Wyniki własne*. W tabeli 9 przedstawiono wartości EC_{50} dla wszystkich wyżej wymienionych cząsteczek wobec ludzkich komórek nowotworowych MCF-7, A549 i PC-3 (gruczolakorak prostaty) oraz nienowotworowych komórek mysich fibroblastów Balb 3T3. W omawianym fragmencie dysertacji pojawiają się też informacje o aktywności kompleksów **148b** oraz **143** ale brak dla nich danych liczbowych w tabeli 9 trudno więc odnieść się do tych informacji. Najaktywniejsze spośród badanych związków były kompleksy **146a** i **146b** (aktywność ok 20 μ M wobec komórek linii MCF-7). Niestety cechowała je też toksyczność wobec komórek linii Balb 3T3. Nie zaobserwowano aktywności przeciwnowotworowej kationowego związku **142** co być może związane było z zastosowanym anionem jodkowym (być może zastosować trzeba było anion heksafluorofosforanowy). Dla związku **146b** badano cykl komórkowy i stwierdzono, iż hamuje on cykl komórkowy w fazie syntezy DNA (faza S). W odniesieniu do badań biologicznych i wniosków z nich płynących mam kilka uwag które przedstawiam poniżej. W podsumowaniu swoich badań na stronie 92 autorka stwierdza, iż cytując: „Badane związki nie zawierają znanej cytotoksycznej grupy funkcyjnej jednak ich aktywność jest porównywalna do pokrewnych koniugatów uracyl-triazol-ferrocen (patrz rozdział 3.2.)”. Porównując dane z rozdziału 3.2. widzimy, że badane tam związki były testowane wobec komórek linii MCF-7, MDA-MB-231, A549 i MRC-5 a omawiane w paragrafie 3.3.3. związki wobec komórek linii MCF-7, A549, PC-3 i mysich Balb 3T3. Widać, iż dane z pierwszego i drugiego zbioru pokrywają się jedynie dla linii MCF-7 i A549 i tylko dla tych dwóch linii można czynić porównania. Porównując więc aktywność przeciwnowotworową najaktywniejszej pochodnej z rozdziału 3.2. czyli (*rac*)-**139** z aktywnością najaktywniejszego związku **146b** z rozdziału 3.3.3. (tabela 9) wobec tych samych komórek linii MCF-7 i A549 widzimy, iż wartości EC_{50} związku (*rac*)-**139** wobec MCF-7 są praktycznie te same a dla A549 wyraźnie niższe niż dla związku **146b**. Nie można więc zbytnio uogólniać pisząc, iż aktywność związków jest

porównywalna. Ona jest porównywalna dla linii MCF-7 a różna (na korzyść (*rac*)-**139**) wobec komórek linii A549. Być może jednak i te powyżej wysnute wnioski są fałszywe. A to z faktu iż w tabeli 9 są podane odchylenia standardowe (błędy) dla danych EC_{50} a w tabeli 7 ich brak. Co jeszcze bardziej komplikuje mi obiektywną ocenę aktywności przeciwnowotworowej to fakt, iż dla komórek MCF-7 wartość EC_{50} cisplatyny podana w tabeli 7 jest znacząco wyższa niż wartości EC_{50} cisplatyny w tabeli 9. Wszystkie powyższe uwagi nie mają żadnego związku z główną, chemiczną, częścią pracy. W kolejnym rozdziale dysertacji doktorantka w krótki rzeczowy sposób podsumowuje najważniejsze osiągnięcia pracy. Kolejny liczący 19 stron rozdział dysertacji to część eksperymentalna. Doktorantka przedstawiła w nim opisy procedur eksperymentalnych oraz dane spektroskopowe dla 36 otrzymanych połączeń ferrocenyłowych. Na podstawie analizy danych zamieszczonych w części eksperymentalnej dysertacji można stwierdzić, iż autorka jest dobrze przygotowana do samodzielnej pracy eksperymentalnej i umie w sposób precyzyjny interpretować oraz przedstawiać uzyskane wyniki. Doktorantka potrafi stosować różnorodne techniki spektroskopowe i na ich podstawie charakteryzować otrzymane związki. Opisy procedur eksperymentalnych są precyzyjne i umożliwiają ich odtworzenie przez innych eksperymentatorów.

Rozprawa doktorska napisana jest starannie a moje uwagi dotyczące pewnych niedociągnięć natury edytorskiej nie obniżają wysokiej merytorycznej oceny recenzowanej pracy.

Po zapoznaniu się z dysertacją doktorską Pani magister inżynier Marii Mazur nie mam wątpliwości, iż jest ona doświadczonym i wnikliwym eksperymentatorem, zdolnym do samodzielnego prowadzenia badań naukowych w dyscyplinie naukowej nauk chemicznych.

Wyniki badań przedstawione w rozprawie doktorskiej zostały ogłoszone drukiem na łamach ogólnie znanych w środowisku chemików organików/metaloorganików czasopism z listy Filadelfijskiej jak *ChemistrySelect*, *Dalton Transactions* i *European Journal of Inorganic Chemistry*. Dodatkowo doktorantka jest

współautorką publikacji w *Organometallics*. Pani magister inżynier Maria Mazur jest też współautorką publikacji polskojęzycznej która ukazała się w tomie 3 Wydawnictwa Naukowego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Z informacji przedstawionych w dysertacji wiadomo też, iż doktorantka brała udział w realizacji dwóch grantów OPUS Narodowego Centrum Nauki.

Podsumowując, z przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa Pani magister inżynier Marii Mazur spełnia wymogi Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym odnośnie trybu uzyskania stopnia naukowego doktora. Wnoszę, zatem o jej przyjęcie i o dopuszczenie Pani magister inżynier Marii Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. Konrad Kowalski