



RPW/6732/2017
Data: 2017-02-08

Dr hab. Bogusław Kryczka
emerytowany profesor Uniwersytetu Łódzkiego
91-161 Łódź, ul. Mencla 18
tel. 42 663 90 73 , kom.: 600 824 616
E- mail : bkryczka@uni.lodz.pl

Łódź, 04.02.2017

Recenzja rozprawy doktorskiej mgra Karola Sikory pt.:
"Synteza i badanie aktywności biologicznej czwartorzędowych soli alditoliloamoniowych oraz (glikopiranozyd alkilo)amoniowych"

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgra Karola Sikory zrealizowana została w Katedrze Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, pod promotorskim kierunkiem Pani dr hab. Beaty Liberek, profesora nadzwyczajnego UG (kierownika Pracowni Glikochemii), przy udziale Pani dr Barbary Dmochowskiej z Pracowni Chemii Cukrów, w roli promotora pomocniczego. W początkowym okresie realizacji badań, promotorską opiekę na Doktorantem sprawował Św. Pamięci Profesor Andrzej Wiśniewski, który także zaproponował tematykę tej pracy doktorskiej. Wyniki badań przedstawione w tej pracy wpisują się w tematykę jednego z ważnych projektów badawczych realizowanego przez kilka lat w grupie Profesora Wiśniewskiego, a dotyczącego czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów. Pani profesor Liberek z kilkoma pracownikami dawnego zespołu Andrzeja Wiśniewskiego i jego doktorantem, podjęli kontynuację tej tematyki i zamknięcie jej pewnego etapu, wynikami przedstawionymi w pracy doktorskiej magistra Karola Sikory. Prowadzone w ramach tej pracy badania współfinansowane były z trzech grantów projektu Uniwersytetu Gdańskiego „Badania Naukowe Służące Rozwojowi Młodych Naukowców i Uczestników Studiów Doktoranckich UG”. Wsparcie stypendialne otrzymał mgr Sikora z Europejskiego Funduszu Społecznego, w ramach dwóch Programów Operacyjnych „Kapitał Ludzki”.

Celem recenzowanej pracy, postawionym przez Magistra Sikorę wspólnie z Promotorami, była synteza szeregu czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów i alditoli oraz poddanie ich badaniom biologicznym na aktywność przeciwbakteryjną, przeciwgrzybiczną i mutageną. Jako zadania szczegółowe Doktorant wyznaczył sobie opracowanie najbardziej dogodnych warunków syntezy i przeprowadzenia badań strukturalnych syntezowanych soli z użyciem najnowszych, dostępnych metod. Tak postawiony cel pracy doktorskiej i zaproponowane zadania badawcze dobrze wpisują się w tematykę Katedry Chemii Organicznej UG z jej pracownikami, tematycznie wywodzącymi się z badań nad chemią cukrów, uprawianych przez profesorów: Janusza Sokołowskiego, Zygryda Smiatacza, Andrzeja Wiśniewskiego i ich aktualnych następców. Pan Karol Sikora realizował zatem postawione cele w zespole dysponującym odpowiednią aparaturą badawczą, dużą wiedzą i doświadczeniem w tematyce swojej pracy doktorskiej. Prace badawcze w dziedzinie chemii cukrów nie należą do najnowszej tematyki i chociaż trwają już od trzech wieków to ich intensywność wzrasta z każdym rokiem. To ciągle rosnące zainteresowanie węglowodanami powodują odkrywane coraz to nowe ich funkcje w żywych organizmach, poznawanie roli węglowodanów w mechanizmach powstawania schorzeń i wprowadzanie nowych leków, zawierających w swojej budowie fragmenty węglowodanowe. Także czwartorzędowymi solami amoniowymi chemicy zajmują się już od ponad 100 lat i chociaż główne nimi zainteresowanie jako rozpuszczalnikami jonowymi przypadło na koniec ubiegłego wieku, to ich występowanie w naturze i rola jaką pełnią w organizmach żywych, stanowią ciągle aktualną tematykę badawczą licznych grup

naukowych. Poszukiwanie nowych terapeutyków, w tym leków o działaniu przeciwwgrzybicznym i przeciwbakteryjnym, także stanowi aktualne wyzwanie wielu grup badawczych. Mogę zatem stwierdzić, że tematyka badawcza podjęta w recenzowanej pracy doktorskiej mgra Karola Sikory należy do tematów ważnych i aktualnych.

Układ recenzowanej pracy jest typowy dla rozpraw z zakresu chemii organicznej. Praca podzielona jest na dziewięć rozdziałów z których większość zawiera kilka podrozdziałów. Komputerowy wydruk tej dysertacji, zawierający 239 stron zaczyna się podziękowaniami, po czym następuje bardzo szczegółowy, zajmujący aż 7 stron, spis treści. W Rozdziale 1, zatytułowanym „**Streszczenie**” mgr Karol Sikora w bardzo skondensowany sposób zapoznaje czytelnika z zawartością kolejnych rozdziałów swojej dysertacji. Po bardzo krótkiej informacji o części literaturowej, Doktorant w sposób znacznie szerszy podaje informacje o uzyskanych wynikach przeprowadzonych przez siebie badań. Przedstawienie streszczenia w nietypowy sposób na początku opracowania, uznałem za dobry przewodnik w śledzeniu kolejnych rozdziałów.

Następny Rozdział 2 zatytułowany „**Część Literaturowa**”, zajmuje 52 strony i wśród wielu podrozdziałów na który został podzielony, wyróżnionych zostało pięć głównych: *Cukry i alditole*, *Metody syntezy alditoli oraz anhydroalditoli*, *Czwartorzędowe sole amoniowe (CSA)*, *Połączenie CSA z alditolami oraz cukrami* i *Prace wykonane W Zakładzie Chemii Cukrów*. W pierwszym z tych podrozdziałów, Doktorant podaje bardzo podstawowe informacje o budowie, występowaniu, niektórych właściwościach i funkcjach biologicznych sacharydów, alditoli i anhydroalditoli. Na następnych stronach tej części, Autor przypomina najważniejsze metody otrzymywania alditoli i anhydroalditoli, z ich podziałem na metody w skali laboratoryjnej i w większych ilościach z biomasy. Znacznie więcej miejsca w przeglądzie literatury poświęcił Doktorant drugiemu głównemu tematowi Rozdziału 2, a mianowicie czwartorzędom soli amoniowych. Mgr Karol Sikora, powołując się na dane z literatury, pokazuje podział CSA ze względu na rodzaj aminy, z której wywodzi się konkretna CSA i wyróżnia pochodne amin alifatycznych, np. choliny i wywodzące się od heterocyklicznych związków azotowych, takich jak: pirydyna, piperidyna, indol, puryny i inne. Inny typ podziału czwartorzędowych soli amoniowych, o którym pisze Doktorant, bazuje na liczbie czwartorzędowych atomu azotu w cząsteczce soli. Kolejny fragment przeglądu literatury przynosi informacje o CSA występujących w naturze i ich fizjologicznych funkcjach w życiu zwierząt i roślin. Na przykładzie acetylocholino, uczestniczącej w transmisji informacji poprzez neurony, mgr Sikora bardzo ogólnie opisuje mechanizm jej oddziaływania na receptory, powołując się na publikację Yoshida i wsp. z 2015 roku i przywołuje także znane informacje i nowsze doniesienia o innych ważnych związkach z grupy CSA, takich jak betaina i innych naturalnie występujących czwartorzędowych solach amoniowych z grupy pozyskiwanych z roślin alkaloidów, jak np. berberyna o udowodnionych właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych. W kolejnym fragmencie tego rozdziału Doktorant podaje przykłady zastosowań CSA. Ich przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwwirusowe właściwości wykorzystane zostały w preparatach dezynfekujących, stosowanych zarówno w szpitalach jak i w gospodarstwach domowych. Natomiast jonowy charakter tych związków i ich czynność powierzchniowa, wykorzystywane są w płynach zmiękczejących i jako dodatki antyelektrostatyczne tkanin i innych materiałów. Mgr Sikora podaje wzory najczęściej stosowanych CSA w środkach biobójczych i przytacza krótką analizę zależności wykazywanej aktywności biobójczej od ich budowy. Na kolejnych stronach tego rozdziału znajdujemy informacje o zastosowaniach CSA w medycynie np. jako środki zmiękczejące mięśnie, leki zwalczające pasożyty a także w rolnictwie, jako środki ochrony roślin. Doktorant nie pominął także zastosowań CSA w syntezie organicznej, jako katalizatorów i (o czym już pisałem) rozpuszczalników. Końcowy fragment literaturowego przeglądu dotyczy czwartorzędowych soli amoniowych połączonych z cukrami i alditolami i jak wynika z tytułu jest bezpośrednio związany z tematyką recenzowanej pracy. Mgr Sikora pokazuje tutaj literaturowe

przykłady monosacharydowych CSA, w których czwartorzędowy atom azotu połączony jest bezpośrednio z anomerycznym atomem węgla lub za pomocą łącznika. Takie sole pirydynowe i alkiloamoniowe, charakteryzują się czynnością powierzchniową i aktywnością przeciwbakteryjną, zachowując jednocześnie właściwości węglowodanów. Oprócz kolejnych przykładów CSA pochodnych mono- i disacharydowych pochodnych, wiele miejsca w omawianym rozdziale zajmuje omówienia doniesień na temat CSA, pochodnych alditoli. Ostatni fragment przeglądu tematycznej literatury poświęcił Doktorant omówieniu wybranych publikacji dawnego Zakładu Chemii Cukrów Wydziału Chemii UG a dotyczących syntezy, badań strukturalnych oraz badań właściwości biologicznych CSA, połączonych z cukrami oraz alditolami. Tymi badaniami, których wyniki znajdują się w siedmiu publikacjach (poz. 180-186 w Spisie literatury) kierował Profesor Andrzej Wiśniewski, pierwszy promotor mgr Karola Sikory.

Materiał zawarty w rozdziale zatytułowanym **Część literaturowa** został przedstawiony jasno, klarownie i w sposób poprawny merytorycznie a materiał trafnie dobrany do tematyki rozprawy. Doktorant dokonał przeglądu tematycznej literatury rozciągającej się aż na trzy wieki (poz.95 z roku 1890), chociaż większość przywoływanych pozycji to publikacje z ostatnich kilku lat (2013, 2014 i 2015). Następny bardzo obszerny, Rozdział V zatytułowany „**Omówienie wyników**”, zajmujący strony od 79 do 186 poprzedzają: zawierający zaledwie kilka zdań Rozdział III „**Cel pracy**” i bardzo ważny Rozdział IV „**Schematy przeprowadzonych syntez**”. Przedstawione w Rozdziale IV schematy przeprowadzonych reakcji z podaniem numerów poszczególnych związków, były dla mnie bardzo pomocne w analizowaniu informacji przedstawionych w Rozdziale V „**Omówienie wyników**”. Sposób przedstawienia wyników przeprowadzonych przez Doktoranta badań w Rozdziale V bardzo mi odpowiada, chociaż odbiega znacząco od takich rozdziałów w innych pracach doktorskich. Bardzo szczegółowe informacje dotyczące warunków prowadzonych syntez, wyniki badań strukturalnych i inne wartości przeprowadzonych analiz, podawane były zwykle w części eksperymentalnej. Wybrany przez Pana Karola Sikorę sposób zaprezentowania omówienia wyników, zwalnia czytelnika od koniecznego w innych przypadkach częstego weryfikowania informacji w innych rozdziałach pracy. Opis przeprowadzonych badań własnych, zaczyna Doktorant opisem syntez glikozydów bromoalkilowych. Zgodnie ze znaną procedurą 1,2,3,4,6-penta-O-acetylo- β -D-glukopiranoza (**1**) poddana została reakcji z 6-bromoheksanolem w zoptymalizowanych warunkach. Wydzielono dwa anomeryczne tetra-O-acetylo-D-glukopiranozydy 6-bromoheksylu: izomer β (**2**) z 24%-ową i α (**3**) z 10%-ową wydajnością. Autor ustalił, że stosunek ilości anomrów w mieszaninie zależy jest od czasu prowadzenia reakcji. Dłuższy czas jej przebiegu powoduje zwiększenie udziału izomeru α . W podobnych warunkach reakcji z 2-bromoetanolem została poddana 1,2,3,4-tetra-O-acetylo -D-ksylopiranoza (**6**) w postaci mieszaniny anomerów. Z mieszaniny poreakcyjnej udało się wydzielić odpowiednie 2-bromoetylo ksylopiranozydy: **7** (β) z wydajnością 10% i **8** (α) z wydajnością 7% (mimo, że jak zauważa Pan Sikora powinien powstawać tylko anomer β lit. 189). Glukopiranozydy **2** i **3** z acetylowymi osłonami grup hydroksylowych poddał mgr Sikora de-O- acetylowaniu w metanolu z dodatkiem metanolanu sodu i uzyskał z wysokimi wydajnościami glikozydy **4** i **5** z wolnymi grupami hydroksylowymi w części cukrowej. CSA (bromki N-(D-glukopiranozyd heks-6-ylo)amoniowe) **9a,b** i **10a,b** uzyskał Doktorant w reakcji bromoglikozydów **2** i **3** odpowiednio z pirydyną i trimetyloaminą z bardzo wysokimi wydajnościami. Podobnie w tych warunkach reagowały glikozydy 6-bromoheksylu **4** i **5** z wolnymi grupami hydroksylowymi, dając odpowiednie czwartorzędowe sole amoniowe **11a,b** i **12a,b**. Dobre wyniki uzyskał także mgr Sikora w reakcjach czwartorzędowania 2-bromoetylo ksylopiranozydów **7** i **8**. Syntezę CSA pochodnych anhydroalditoli zaczął Doktorant od optymalizacji warunków syntezy oraz oczyszczania 1,4-anhydro-D,L-galaktitolu. Przeprowadzone próby, w których zmieniane były głównie stosowane kwasy i ich stężenia, anhydro- galaktitol **16** z najlepszymi wydajnościami powstawał w obecności 2M kwasu solnego. W celu uzyskania prekursorów do

otrzymania CSA anhydroalditoli, związek **16** i jego triacetylową pochodną **17** przeprowadził mgr Sikora w tosylove pochodne **18** i **19**, które w reakcjach z pirydyną, dimetyloaminopirydyną i innymi trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi dały CSA **20a-f**, z umiarkowanymi wydajnościami. Tworzący się w trakcie syntezy produkt uboczny został w przekonujący sposób zidentyfikowany jako 1,4:2,6-dianhydro-D,L-galaktiol (**21**). Zastosowanie podobnych warunków syntezy CSA 1,4:3,6-dianhydroheksitoli poprzez ich *O*-tosylove pochodne, nie dało oczekiwanych wyników. Mimo przeprowadzenia wielu prób, z różnymi aminami i w różnych warunkach (w tym także w polu mikrofal) zarówno di-*O*-tosylowa **24** jak i mono-*O*-tosylowa **25** pochodna 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu nie dały odpowiednich soli amoniowych. Wobec stwierdzenia, że tosylove dianhydro-D-mannitolu nie nadają się do czwartorzędowania amin, 1,4:3,6-dianhydro-D-heksitole **23** i **27** przeprowadził Doktorant w ich mono- i di-*O*-trifililowe pochodne. Dianhydro-D-mannitol **23**, ze względu na symetrię cząsteczki prowadzi w reakcji monotrifililowania do jednego tylko produktu monopodstawionego **29**, natomiast 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitol (**27**) prowadzi do dwóch produktów, odpowiednio podstawionych grup hydroksylowych przy C2 (związek **30**) i przy C5 (związek **31**). Niskie wydajności syntezy mono-trifililowych pochodnych (szczególnie w przypadku szeregu glutitolu) skłoniły Doktoranta do poszukiwania alternatywnej metody ich syntezy. W celu zablokowania jednej grupy hydroksylowej 1,4:3,6-dianhydro-D-heksitolach **23** i **27** zostały one poddane reakcji mono-*O*-acetylowania. Mono-*O*-acetylowa pochodna dianhydro-D-mannitolu **32** została uzyskana z wydajnością 20% , a 5-*O*-acetylo-1,4:3,6-dianhydro-D-glukitol (**34**) z wydajnością 71%. Selektywność *O*-acetylowania grupy hydroksylowej przy atomie C5 w cząsteczce 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu tłumaczy Doktorant faktem blokowania grupy hydroksylowej w pozycji C2 koordynacyjnie związanym atomem ołowiu (wprowadzanym jako katalizator reakcji w formie PbO). Następnie pochodne dianhydro-mannitolu i dianhydro-glukitolu, zarówno mono-jak i di-trifililowe a także z jedną grupą *O*-acetylową, poddane zostały reakcjom z szeregiem amin trzeciorzędowych. Grupa trifililowa, jako grupa odchodząca, okazała się w tych przykładach znacznie bardziej korzystna niż grupa tosylova i dla szeregu dianhydro-mannitolu mgr Sikora otrzymał oczekiwane czwartorzędowe sole amoniowe z dobrymi wydajnościami. Reakcja 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-trifililo-D-mannitolu (**26**) z aminami dała osiem bisamoniowych CSA (**38a-h**) z wydajnościami od 56 do 99%. Prowadzona w tych samych warunkach próba reakcji amin heterocyklicznych z 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-trifililo-D-glukitolem (**28**) nie dała oczekiwanych CSA, ale pozwoliła Doktorantowi na przeprowadzenie wnikliwej analizy obecnych w mieszaninie po reakcji z pirydyną trzech związków, dla których Doktorant zaproponował strukturę ditriflanów bispirydyniowych: **38a** (otrzymany także w innej reakcji), **39** i **40**. Mono-*O*-trifililowe pochodne o konfiguracji: D-manno **29** (z wolną grupą OH) i **33** (z zablokowaną grupą OH) w reakcjach z aminami dały odpowiednie sole amoniowe: **41a-h** i **48a-h**. Kolejną serią otrzymanych z odpowiednich trifililowych pochodnych były CSA o szkielecie 1,4:3,6-dianhydro-L-itolowym **44a-h**. Analiza produktów ubocznych reakcji czwartorzędowania pozwoliła Panu Magistrowi na ich wydzielenie i scharakteryzowanie, którymi okazały się produkty migracji grupy metylowej, od czwartorzędowego atomu azotu CSA z utworzeniem trzeciorzędowej aminy pochodnej 1,4:3,6-dianhydroheksitolu, do znajdującej się w środowisku aminy alifatycznej, która daje czwartorzędową sól amoniową w formie triflanu.

Wszystkie syntezowane związki zostały bardzo dokładnie scharakteryzowane z wykorzystaniem, głównie metod spektroskopowych, ale także wiele związków poddane zostało analizie rentgenostrukturalnej. Zmierzone zostały masy cząsteczkowe i dla większości związków wartości skręcalności właściwej. Badanie konfiguracji i konformacji niektórych związków prowadził Doktorant nie tylko dla potwierdzenia ich budowy, ale także w celu wyjaśnienia braku reaktywności grupy OH w pochodnej glukitolu **27**. Przesunięcia chemiczne atomów węgla (δ) w widmach ^{13}C NMR oraz protonów (δ) i stałe sprzężeń $J_{\text{H,H}}$ (Hz) w widmach ^1H NMR, przedstawił Pan Karol Sikora w formie bardzo czytelnych tabel. Zsyntezowane CSA pochodne cukrów, anhydroalditoli oraz dianhydroalditoli

zostały poddane badaniom aktywności mutagennej testem Amesa i pod kątem ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej, wobec grzybów (*Candida albicans*, *Candida glabrata*) i bakterii (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Badania aktywności biologiczne prowadzone były przez wyspecjalizowane jednostki. Aktywności, przeciwbakteryjną i przeciwwgrzybiczą badano w Katedrze Technologii Leków i Biochemii, Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej a badania aktywności mutagennej testem Amesa zostały wykonane w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego i w Pracowni Biofizyki, Katedry Biologii Molekularnej i Komórkowej, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Kilka przedstawicieli poszczególnych grup CSA wykazuje interesujące aktywności i tak np. niektóre bromki amoniowe pochodne tri-*O*-acetylo-D-ksylopiranozydu (**13d** i **14d**), charakteryzujące się obecnością oktylowego podstawnika na atomie azotu, wykazały aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec grzybów (*C. albicans*, *C. glabrata*) i bakterii (*S. aureus*, *E. coli*). Spośród CSA pochodnych 1,4:3,6-dianhydroheksitoli, najlepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową wykazała sól geminid **38h**, zawierająca podstawnik *N*-decylovowy przy atomie azotu. Zaobserwowany został wzrost aktywności przeciwdrobnoustrojowej CSA tego typu w szeregu heksyl < oktyl < decyl.

Kolejny Rozdział 6 „**Część doświadczalna**” zajmuje strony od 187 do 224. W rozdziale tym opisano wszystkie procedury prowadzonych syntez, zarówno związków wyjściowych jak i produktów reakcji z ich udziałem. Struktury syntezowanych produktów określone zostały właściwymi metodami (głównie metodami spektroskopowymi) i nie budzą moich zastrzeżeń. Widma magnetycznego rezonansu jądrowego (¹H, ¹³C, COSY, HSQC oraz HMBC) wykonano za pomocą spektrometru Varian Merkury 400 MHz lub Bruker AVANCE III 500 MHz. Pomiary mas cząsteczkowych wykonane zostały przy pomocy spektrometru Bruker Biflex III (MALDI-TOF MS) oraz Bruker HCTUltra (MS-ESI) z zastosowaniem nowoczesnych technik pomiarowych. Wyniki pomiarów spektroskopowych w formie bardzo przejrzystych tabel (o czym już pisałem) z pełną ich analizą zostały przedstawione w poprzednim rozdziale. W tym rozdziale Pan mgr Sikora bardzo dokładnie opisuje syntezę poszczególnych związków z podaniem ich pełnej nazwy chemicznej, ilością poszczególnych reagentów, warunkami prowadzonego procesu, metodą kontroli przebiegu i procedury wyizolowywania produktów. W charakterystyce produktów, w tej części Doktorant podaje także wydajności wydzielonych produktów i wartości jego fizykochemicznych pomiarów (skręcalność optyczną, temperatury topnienia, składy układów rozwijających itp.). Rozdział ten, mimo że zajmuje mniej stron niż poprzedni z omówieniem wyników (w którym to Autor zamieścił wszystkie dane spektroskopowe) daje obraz ogromnej pracy eksperymentalnej Doktoranta w trakcie realizacji swojej pracy doktorskiej, wyrażającej się liczbą wykonanych syntez i analiz strukturalnych.

W krótkim Rozdziale 7 „**Podsumowanie**” Pan mgr Karol Sikora w szesnastu punktach podaje najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań w trakcie realizacji swojej pracy doktorskiej z krótkim komentarzem, dotyczącym odniesionych sukcesów. Rozdział 8 to „**Spis publikacji autora rozprawy**”. Lista publikacji ze współautorstwem Karola Sikory zawiera trzynaście pozycji z różnych czasopism chemicznych i o różnej wartości współczynnika oddziaływania (najwyższa wartość IF to 3.723 ale są także dwie publikacje spoza tzw. *Listy Filadelfijskiej*). Ostatnią pozycją recenzowanej pracy doktorskiej jest Rozdział 9 zatytułowany „**Spis literatury**” zawierający 213 cytowanych publikacji. Pod względem edytorskim praca wydana jest starannie i estetycznie. Czytelnik nie ma kłopotu ze śledzeniem prowadzonego wywodu. Doktorant w sposób jasny przedstawia trudne i skomplikowane zagadnienia dotyczące chemii cukrów i czwartorzędowych soli amoniowych o rozbudowanej strukturze. Na uwagę zasługuje, także starannie przeprowadzona korekta tekstu i układ przedstawionej pracy z umieszczonym **Streszczeniem** na początku i bardzo dokładnym **Podsumowaniem** na końcu komputerowego wydruku. Dla potwierdzenia przeczytania jednak całej pracy, zmuszony jestem poczynić kilka uwag:

str.29 – środkowy akapit (błąd maszynowy), s. 77 –brak oznaczenia R', s.83- wykonałem prób (ile prób?), s.83 – z *związków*, czy ze związków?, s.107 – to *nie* protony a ich sygnały zostały rozsunięte, s.112 – zredukowaną *ilości*, czy ilość sygnałów?, s.132 – najlepsze wyniki otrzymałem w *momencie*

rozpuszczania soli ?, s.140 – ...opublikowana w pracy z 2016 roku... odnośnik do poz.203 –to publikacja z 2015 roku.

Wszystkie przedstawione w pracy badania zrealizowane zostały na wysokim poziomie warsztatowym i z właściwą dbałością o pełną charakterystykę syntezowanych związków. Doktorant wykazał się dużą docieklivością w analizowaniu prowadzonych przez siebie procesów, zarówno tych z zakresu syntezy jak i przy ustalaniu struktur a także wiedzą i umiejętnościami z zakresu technik magnetycznego rezonansu jądrowego i innych nowoczesnych metod analitycznych. Na podkreślenie i pochwały zasługuje także spora wiedza jaką wykazał się mgr Sikora w zakresie stosowanych w chemii technik obliczeniowych i metod analizy rentgenostrukturalnej, które wykorzystane (przy udziale specjalistów z tych technik), pozwoliły na ustalenia konfiguracji i konformacji kilku zsyntezowanych produktów. Zaprezentowany w pracy bardzo bogaty materiał badawczy został do tej pory przedstawiony w 13 publikacjach, ale z całą pewnością będzie podstawą do kolejnych ciekawych opracowań.

Wniosek końcowy

Dysertację Pana mgra Karola Sikory oceniam bardzo pozytywnie i stwierdzam, że przedstawione w niej wyniki w istotny sposób rozszerzają naszą wiedzę o metodach syntezy czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów i soli alditoliloamoniowych, a także o ich budowie, przemianach i aktywności biologicznej. Opracowane wyniki badań biologicznych, wykazały interesujące aktywności przeciwdrobnoustrojowe kilku przedstawicieli tytułowej grupy CSA. Może to rodzić nadzieje także na możliwości aplikacyjne wyników pracy Pana mgra Sikory, przy dalszej kontynuacji tej tematyki. Postawiony cel został całkowicie zrealizowany.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia w moim przekonaniu wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U, Nr 65, poz. 595) z późn. zmianami. Zatem z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgra Karola Sikorę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Wniosek

Zaprezentowany w pracy bardzo bogaty materiał badawczy, stanowiący duży wkład w ważnych i aktualnych badaniach z tematyki czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów i alditoli i ogólna wysoka wartość naukowa przedstawionych badań, potwierdzona trzynastoma publikacjami, upoważniają mnie do postawienia następującego wniosku:

Zwracam się do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o wyróżnienie pracy doktorskiej mgra Karola Sikory.

