



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni



Łódź, 2023-09-08

Recenzja Pracy Doktorskiej zatytułowanej

**“Self-promoted Glycosylations with Trichloacetamidate Glycosyl Donors: Synthesis of
N-glycosides”**

przygotowana przez mgr Patrycję Małą

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pani mgr Patrycji Małej jest pismo Pana prof. dr. hab. Macieja Kubickiego, Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, z dnia 26 czerwca 2023 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Patrycji Małej została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem rozprawy doktorskiej jest prof. Henryk Koroniak (UAM), a współpromotorem prof. Christian Marcus Pedersen (Uniwersytet w Kopenhadze). W trakcie studiów doktoranckich Doktorantka przebywała na stażu na Uniwersytecie w Kopenhadze u prof. Pedersena finansowanego w ramach programu Erasmus+ oraz ChemInter. W 2019 roku otrzymała roczne stypendium Niemieckiego Biura Wymiany Akademickiej dla doktorantów na projekt „Glikozyloamidy i sulfonamidy jako nowe inhibitory *P. aeruginosa* LecB” realizowany w grupie badawczej prof. Alexandra Titzta z Instytutu Badań Farmaceutycznych im. Helmholtza w Saarland. Pani Mała jest współautorką czterech prac opublikowanych w bardzo dobrych czasopiśmie chemicznych o zasięgu międzynarodowym. Jedna z prac, bezpośrednio związana z tematyką rozprawy, została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie *Chemical Sciences*. Pracę doktorską mgr Patrycji Małej przeczytałam z uwagą i zainteresowaniem. Dysertacja ta jest obszerna, została przygotowana w sposób klasyczny w języku angielskim i liczy 239 stron. Składa się z ośmiu rozdziałów wśród których najważniejsze to: wprowadzenie w tematykę pracy (stanowiące część literaturową pracy i liczące 30 stron), cel i zakres pracy, omówienie wyników badań własnych podzielone na dwa rozdziały (zawierające się na 64 stronach), część eksperymentalną wraz z opisami i kopiami widm NMR



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

oraz IR (licząca 120 stron), a także spis literatury cytowanej, który obejmował 236 starannie dobranych pozycji odnoszących się do aktualnych artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą oraz literatura do części badawczej. Ten fragment rozprawy został przygotowany bardzo starannie i nie zawiera błędów edytorskich.

W Rozdziale I Autorka dokonała krótkiego wprowadzenia do reakcji glikozylacji i przedstawiła różne strategie tworzenia wiązania glikozydowego. Szczególną uwagę zwróciła na trichloroacetoimidany stanowiące doskonałe donory glikozytowe oraz na realizowane z ich udziałem reakcje glikozylacji przebiegające bez udziału zewnętrznych reagentów (ang. *self-promoted*). W dalszej części wstępu literaturowego omówiono wykorzystanie tego typu procesów do tworzenia zarówno produktów *O*-glikozytowych (w reakcjach z udziałem kwasów karboksylowych, fosfonowych lub sulfonowych) jak i *N*-glikozytowych (wykorzystując zarówno amidy jak i sulfonoamidy). Warto zauważyć, że Doktorantka odniosła się również do właściwości biologicznych układów docelowych, co pokazuje, że poszukiwanie alternatywnych metod tworzenia wiązania glikozydowego jest wciąż ważnym i atrakcyjnym zadaniem badawczym.

Rozdziały II i III opisują rzeczywiste wyniki badań własnych Doktorantki, przy czym każdy rozdział koncentruje się na innych, aczkolwiek powiązanych celach badawczych. Co ważne, w każdym przypadku opis wyników prac eksperymentalnych poprzedzony został kompleksowym wprowadzeniem w tematykę danego projektu (precyzyjnie definiując tzw. *state-of-the-art*). Pierwszy z tych dwóch rozdziałów opisuje badania skupiające się na syntezie *N*-glikozylosulfonamidów i karbaminianów. Jako donory w reakcji przebiegającej bez udziału zewnętrznych reagentów (ang. *self-promoted*) Doktorantka zastosowała odpowiednie trichloroacetoimidany, a karbaminiany *N*-sulfonytowe jako akceptory. Autorka wykorzystwała zestaw pięciu donorów trichloroacetoimidanowych wywodzących się z benzylowanych pochodnych glukozy, galaktozy i mannozy. Doktorantka określiła wpływ konfiguracji anomerycznego atomu węgla wykorzystując do tego celu anomeryczne



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

pochodne glukozy i galaktozy Wstępne badania obejmowały wymagającą syntezę zarówno modelowych trichloroacetoimidanów jak i karbaminianów posiadającymi dodatkową grupę sulfonylową o charakterze elektronoakceptorowym. Związki te zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami, a następnie wykorzystane w *N*-glikozylacji bez udziału katalizatora lub zewnętrznych promotorów. Reakcje prowadzono w CH_2Cl_2 w temperaturze pokojowej przez 16 do 24 godzin. Doktorantka wykazała wysoce stereospecyficzny charakter reakcji manifestujący się w przypadku trichloroacetoimidanów o konfiguracji α , a reakcja przebiegała z inwersją konfiguracji na anomerycznym atomie węgla. W tym kontekście zastanawia mnie sposób prezentacji danych w Tabeli 2.2 w której można było jednoznacznie wskazać konfigurację docelowego produktu, który tworzył się w postaci pojedynczego β -anomeru. W przypadku wykorzystania izomerów β Autorka zaobserwowała tworzenie się mieszaniny produktów o konfiguracji α lub β w porównywalnych ilościach. Warto zauważyć, że do potwierdzenia struktury i przypisania konfiguracji oraz konformacji otrzymanych *N*-glikozydów Autorka wykorzystywała spektroskopię NMR, a uzyskane wyniki posłużyły do sformułowania propozycji mechanistycznych. Rozdział ten kończą ważne eksperymenty związane z selektywnym usunięciem jednej z elektronoakceptorowych grup aktywujących.

W drugim rozdziale opisującym badania własne Doktorantka podsumowała prace nad syntezą *N*-glikozylowych sulfonyloamidów. Podobnie jak poprzednio jako substraty zastosowano trichloroacetoimidany glukozy, celobiozy oraz glukozaminy, których synteza była przedmiotem badań wstępnych. Reakcja glikozylacji z otrzymanymi akceptorami okazała się nieselektywna i doprowadziła do powstania mieszaniny trzech produktów, których nie udało się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej. W oparciu o żmudną analizę danych spektroskopowych Autorka ustaliła strukturę poszczególnych produktów. Największym problemem okazało się tworzenie α -*O*-glikozydu jako produktu ubocznego. Doktorantka zaproponowała mechanizm reakcji tłumaczący jego powstawanie. Dalsze badania optymalizacyjne miały na celu ograniczenie jego tworzenia poprzez zmianę rozpuszczalnika, temperatury, stężenia oraz względnych ilości reagentów.



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

Niepożądaný proces udało się ograniczyć prowadząc reakcję w 1,2-dichlorobenzenie w 125 °C przy użyciu odczynnika o charakterze akceptorowym w nadmiarze. Następnie Autorka określiła zakres stosowalności opracowanej metodologii oraz podjęła próby odblokowania atomu azotu w utworzonych produktach. Warto zauważyć, że oba opisane rozdziały są uzupełnione o obszernie części eksperymentalne zawierające szczegółowe opisy preparatywne i dokumentujące wykorzystywane metody instrumentalne oraz dane spektroskopowe otrzymanych związków. Te fragmenty obu rozdziałów zostały przygotowane bardzo profesjonalnie, a przepisy preparatywne nie budzą wątpliwości, co do możliwości ich odtworzenia. Opisy widm NMR również charakteryzują się wysoką jakością, co potwierdza wiedzę Pani mgr Patrycji Małej w tym zakresie.

Podczas lektury pracy moją uwagę zwróciły drobne niedociągnięcia, które wymieniam poniżej:

- 1) Nie mogę zgodzić się z wykorzystywanym w abstrakcie określeniem „kwaśny proton”. Kwasowość definiuje się bowiem poprzez łatwość oderwania protonu.
- 2) Przedstawione na Rysunku 3.8 (strona 134) widmo zostało niewłaściwie opisane jako widmo HSQC.
- 3) Na Schemacie 3.11 (strona 139) niepoprawnie wykorzystano strzałkę równowagę przy opisie dwóch struktur rezonansowych układu o charakterze anionowym.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr Małej stanowi rozwiązanie interesującego problemu badawczego i poszerza zestaw narzędzi syntetycznych służących otrzymywaniu *N*-glikozylosulfonamidów i karbaminianów oraz *N*-glikozylosulfonyloamidów. Praca jednoznacznie potwierdza umiejętności preparatywne jak i analityczne Doktorantki. Ponownie chciałabym podkreślić dużą biegłość Doktorantki w zakresie wykorzystanie metod spektroskopowych (przede wszystkim NMR i IR) w badaniach nad strukturą cząsteczek organicznych.



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

Biorąc po uwagę powyższe pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez właściwą ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym i zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Pani mgr Patrycji Małej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

Anna Albrecht