



Warszawa, 05 maja 2023 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr ALEKSANDRY TRACZ  
pt. "Węglowodany w syntezie oryginalnych bloków budulcowych"  
przygotowanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego  
pod kierunkiem dr hab. Anny Zawiszy, prof. UŁ**

Przedstawiona do recenzji dysertacja Pani mgr Aleksandry Tracz przygotowana jest w języku polskim i jest obszernym opracowaniem, liczącym 171 stron, z typowym układem trzech podstawowych części merytorycznych: części literaturowej związanej z tematyką rozprawy, rozdziału opisującego wyniki badań własnych oraz części eksperymentalnej. Te trzy główne części poprzedzają: a) Spis treści; b) Wykaz stosowanych skrótów; c) Streszczenia rozprawy doktorskiej w języku polskim oraz angielskim; d) Wstęp. Natomiast po części "Omówienie wyników badań własnych" umieszczono Rozdział 4. "Podsumowanie", a na końcu dysertacji umieszczono Rozdziały 6. "Bibliografia" oraz 7. "Suplement".

We "Wstępie" rozprawy Autorka przedstawiła przesłanki, które spowodowały, że zdecydowała się na podjęcie opisanych w dysertacji badań oraz zwięźle określiła ich zakres. Czytelnik dowiaduje się że głównym celem badawczym Pani mgr Aleksandry Tracz jest poszukiwanie nowych oryginalnych związków organicznych zawierających fragment węglowodanowy, szczególnie pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych oraz cukrowych pochodnych Lakozamidu. W tym kontekście modyfikacja Lakozamidu (znanego leku przeciwdrgawkowego), jest szczególnie ważna ze względu na olbrzymie zapotrzebowanie bardziej efektywnych leków przeciwepileptycznych.

W części literaturowej rozprawy (str. 11–70) Pani mgr Aleksandra Tracz w sposób bardzo systematyczny i krytyczny dokonuje analizy literaturowych danych związanych z:

- 1) opisaniem Lakozamidu, jego odkryciem, oraz zajmowanym miejscem na rynku farmaceutycznym;
- 2) metodami syntezy (*R*)-Lakozamidu;
- 3) syntezą i aktywnością biologiczną pochodnych Lakozamidu;
- 4) reakcjami nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego.

Omówienie wyników badań własnych (str. 71–99) jest podzielone na dwie główne części. Pierwszym etapem badawczym pracy doktorskiej była synteza pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych. Ponieważ pochodne te mają liczne zastosowania w chemii medycznej ze względu na swoje interesujące właściwości biologiczne, opracowanie skutecznych i zdyspersyfikowanych metod ich syntezy jest szczególnie istotne. W tym celu Doktorantka postanowiła wykorzystać tanie i łatwo dostępne tri-*O*-acetylo-D-glukal i tri-*O*-acetylo-D-galaktal. W wyniku zmiany grup zabezpieczających, związki te zostały przekształcone w odpowiednie *O*-silylowe pochodne D-glukalu **3.8** oraz D-galaktalu **3.9**.



Z drugiej strony, wychodząc z handlowo dostępnego aminokwasu L-seryny (**3.10**), Doktorantka, wykorzystując opisane w literaturze procedury, otrzymała (*S*)-1-trifenylometyloazirydino-2-karboksyłan metylu (**3.13**) oraz (*S*)-1-trifenylometyloazirydino-2-karboaldehyd (**3.15**).

Po czym Pani mgr Aleksandra Tracz przystąpiła do kluczowego etapu w syntezie zaplanowanych C-glikozydów – reakcji sprzęgania glikali **3.8** i **3.9** z estrem **3.13** oraz aldehydem **3.15**. Mimo tego że pierwsze próby takiej reakcji w obecności związków litoorganicznych (MeLi, *n*-BuLi, lub *t*-BuLi) nie powiodły się, Doktorantka nie poddała się i postanowiła poszukać innego rozwiązania. W tym celu, Pani mgr Tracz zaproponowała przeprowadzić glikale **3.8** i **3.9** w odpowiednie pochodne cynowe **3.16** i **3.17** i dopiero w takiej postaci poddać je reakcji sprzęgania z pochodnymi azirydiny **3.13** i **3.15**. Chociaż reakcja estru **3.13** z cynową pochodną D-glukalu **3.16** zakończyła się niepowodzeniem, to jednak Doktorantce udało się osiągnąć sukces w analogicznych reakcjach przy użyciu aldehydu **3.15**. Już pierwsza reakcja cynowej pochodnej D-glukalu **3.16** ze związkiem **3.15** doprowadziła do otrzymania dwóch diastereoizomerycznych C-glikozydów *erythro*-**3.21** i *treo*-**3.22** (w stosunku 1:3) z sumaryczną wydajnością 40%. Natomiast analogiczna reakcja z udziałem D-galaktalu **3.17** skutkowało powstaniem mieszaniny C-glikozydów *erythro*-**3.23** i *treo*-**3.24** o dużo wyższej stereoselektywności (1:9) i sumarycznej wydajności 45%. Ponadto Doktorantka przeprowadziła badania wspomnianej reakcji w obecności bromku magnezu. Badania te wykazały, że wprowadzenie kationów magnezu do środowiska reakcyjnego D-glukalu **3.16** skutkowało wzrostem wydajności do 55% i jednoczesnym spadkiem stereoselektywności (*erythro*-**3.21** : *treo*-**3.22** = 4:5). Natomiast w wypadku reakcji z udziałem D-galaktalu **3.17** obecność MgBr<sub>2</sub> doprowadziła do powstania produktów *erythro*-**3.23** i *treo*-**3.24** z zachowaniem stosunku *erythro* : *treo* = 1:9, ale ze znacznie większą wydajnością sumaryczną (65%). W celu określenia absolutnej konfiguracji alkoholi **3.21-3.24**, Doktorantka przeprowadziła rzetelną analizę widm NMR badanych substancji.

Biorąc pod uwagę udane reakcje sprzęgania glikali **3.16** i **3.17** z aldehydem **3.15**, proszę o komentarz, dlaczego, zdaniem Doktorantki, reakcja cynowej pochodnej **3.16** z estrem **3.13** nie powiodła się.

Kolejnym etapem pracy eksperymentalnej Pani mgr Aleksandry Tracz było przeprowadzenie odbezpieczenia grup hydroksylowych czystych pochodnych D-glukalu **3.21** i **3.22** oraz mieszaniny diastereoizomerów *erythro*-**3.23** i *treo*-**3.24** (1:9) o konfiguracji D-galakto. Odpowiednie C-glikozydy **3.25-3.28** z wolnymi grupami hydroksylowymi w pierścieniu cukrowym udało się otrzymać z wysokimi wydajnościami (95-96%).

Ostatnim etapem pierwszej części badań własnych Autorki było zbadanie reakcji nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego pochodnych **3.25-3.28** za pomocą tiofenolu. Reakcję tą Doktorantka przeprowadziła w temperaturze pokojowej, stosując trzykrotny nadmiar tiofenolu w stosunku do azirydynowych pochodnych. Produkty **3.29-3.32** zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami (67-72%), a ich struktury Doktorantka jednoznacznie potwierdziła jednowymiarowymi (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, dept) oraz dwuwymiarowymi (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC) widmami NMR.

Drugą część badań własnych Pani mgr Aleksandra Tracz poświęciła syntezie cukrowych pochodnych Lakozamidu. Najpierw Autorka przeprowadziła skuteczną trzyetapową syntezę kwasu (*S*)-2-acetamido-3-metoksypropanowego (**3.35**), wychodząc z (*S*)-1-trifenylometyloazirydino-2-karboksyłam metylu (**3.13**). Następnie Doktorantka za pomocą hydrolizy estru **3.13** uzyskała kwas





(*S*)-1-trityloazirydino-2-karboksyłowy (**3.36**). Oprócz tego Autorka również wydajnie syntezowała inny kwas azirydynokarboksyłowy – kwas (*S*)-1-tosyloazirydino-2-karboksyłowy (**3.39**) – wychodząc z *L*-seryny (**3.10**). Następnym stadium pracy eksperymentalnej Pani mgr Aleksandra Tracz była synteza 3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -*D*-glukopiranozydu metylu (**3.42**) oraz 2-amino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-benzylo- $\beta$ -*D*-glukopiranozy (**3.45**) wychodząc z handlowo dostępnego chlorowodoru *D*-glukozaminy (**3.40**) według znanych procedur literaturowych. Mając w ręku te związki, Doktorantka przystąpiła do bezpośredniej syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu. Mimo nieudanych pierwszych prób tworzenia wiązania amidowego w reakcji aminocukrów **3.42** i **3.45** z kwasem **3.35** oraz estrem **3.13**, Pani mgr Tracz nie poddała się w poszukiwaniu bardziej skutecznych sposobów syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu. Doktorantce udało się wydajnie przeprowadzić reakcję kondensacji aminocukrów **3.39** i **3.42** z kwasami azirydynokarboksyłowymi **3.36** i **3.39**, co pozwoliło na otrzymanie amidów **3.48-3.51**, jak również, w wyniku dalszej reakcji deacetylowania grup hydroksylowych pochodnych **3.48** i **3.50**, uzyskanie analogów **3.52** i **3.53** z wolnymi grupami hydroksylowymi.

Związki **3.48-3.53**, zawierające pierścień azirydynowy, posłużyły Doktorantce na ostatnim etapie syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu. W tym celu Pani mgr Aleksandra Tracz zbadała szereg reakcji tych związków z nukleofilami siarkowymi oraz tlenowymi. Reakcja nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego w amidach **3.48-3.53** może prowadzić do powstania dwóch regioizomerów A i B. W wypadku reakcji z nukleofilami siarkowymi wszystkie reakcje Doktorantka prowadziła w chlorku metylenu, stosując trzykrotny nadmiar nukleofila w stosunku do wyjściowej pochodnej azirydyny. Reakcje te charakteryzowały się umiarkowaną lub wysoką regioselektywnością. Najlepszy wynik Autorka uzyskała dla reakcji tertabenzyłowanej pochodnej **3.49** z tiofenolem: powstawał wyłącznie jeden regioizomer A z wydajnością 95%.

Natomiast reakcje nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego w związkach **3.48-3.53** za pomocą nukleofili tlenowych przebiegały nieco mniej wydajnie. Z pośród licznych prób, przeprowadzonych przez Doktorantkę, najlepsze wyniki udało się uzyskać w wypadku reakcji *N*-tosylowej pochodnej **3.53** z metanolanem sodu w metanolu przy podwyższonej temperaturze (35 °C). Tym razem powstawała mieszanina regioizomerów **3.62A** i **3.62B** w stosunku 5:2 z sumaryczną wydajnością 55%. Natomiast w wyniku analogicznej reakcji tertabenzyłowanej pochodnej **3.51** Doktorantka uzyskiwała wyłącznie jeden regioizomer **3.64A** z wydajnością 27%.

Pewien niedosyt budzi brak informacji o biologicznej aktywności otrzymanych przez Doktorantkę związków. Czy planowane są badania w tym kierunku?

W następnym rozdziale pracy zatytułowanym "Podsumowanie" (str. 100–101) Autorka zwięźle przedstawia najważniejsze osiągnięcia uzyskane w wyniku wykonanych badań.

W ostatniej, doświadczałnej części rozprawy (str. 102–150) Doktorantka zamieściła szczegółową metodykę badań. Dokładnie opisała warunki prowadzonych eksperymentów, przedstawiła charakterystykę otrzymanych związków: wartości skręcalności właściwej oraz temperatury topnienia, zinterpretowane dane z widm spektroskopowych NMR i IR, oraz spektrometrycznych MS.

Na końcu dysertacji Doktorantka zamieściła krótką informację o swoim dorobku naukowym, z której czytelnik dowiaduje się, iż część z badań przeprowadzonych przez nią w ramach realizacji pracy doktorskiej już opublikowano w pracy pt. "Aziridine ring opening as regio- and stereoselective



access to C-glycosyl-aminoethyl sulfide derivatives" w czasopiśmie *Molecules* (2022, 27, 1764). Kolejny manuskrypt pod tytułem "Synthesis of carbohydrate derivatives of Lacosamide" został wysłany do recenzji. Należy dodać, że Pani mgr Aleksandra Tracz (Jabłońska) jest również współautorką pracy w czasopiśmie *Arkivoc* (2018, 5, 254-271), oraz że swoje wyniki prezentowała łącznie na dwunastu konferencjach naukowych. Oprócz tego, Doktorantka brała udział w realizacji dwóch projektów badawczych finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Przedstawiona do oceny praca doktorska została napisana poprawnym językiem naukowym, zredagowana bardzo starannie, klarownie pokazując osiągnięte wyniki. Ilustracje są przygotowane w sposób przemyślany i są pomocne w zrozumieniu tekstu.

Warto podkreślić, że Doktorantka wykonała obszerną pracę doświadczalną otrzymując bibliotekę nowych związków organicznych. Pani mgr Aleksandra Tracz zaproponowała dotychczasowe nieznane modyfikacje Lakozamidu, polegające na wprowadzeniu do jego cząsteczki, w miejscu podstawnika benzyloвого, fragmentu cukrowego. Założenia Autorki zostały pomyślnie zrealizowane. Doktorantka skutecznie opracowała metodologię syntezy nieznanymi dotychczas związków: pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych oraz cukrowych pochodnych Lakozamidu, co jednoznacznie potwierdza, że cel pracy został zrealizowany z dobrym skutkiem. Autorka wykazała się niewątpliwie dobrym przygotowaniem merytorycznym oraz starannością w planowaniu i przeprowadzeniu eksperymentów. Pozwala to stwierdzić, że Doktorantka jest dojrzałym naukowcem i posiada umiejętności planowania i realizowania pracy badawczej.

Podsumowując, w mojej ocenie, praca doktorska Pani mgr Aleksandry Tracz pt. "Węglowodany w syntezie oryginalnych bloków budulcowych" w dziedzinie nauki chemicznej, dyscyplinie chemia, spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13. ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach z zakresu sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). Stanowi ona oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Pani mgr Aleksandry Tracz oraz jej umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Zatem, z pełnym przekonaniem, wnioskuję do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych z dziedziny nauk chemicznych o przyjęcie rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Tracz i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.