

## **Modification of isoprenoids**

Cílem práce je využití (perfluoralkyl)propenů v zkřížené metatezi alkenů s cílem získat biologicky aktivní látky na bázi isoprenoidů a karboranů.

Referátová část práce seznamuje čtenáře s principy metateze alkenů, její aplikace na syntézy isoprenoidů a různé metody syntézy polyfluoralkylovaných látek. Zejména první část zaměřená na zkříženou metatezi je napsána velmi zajímavě a poskytuje nejzákladnější informace včetně klasifikace alkenů do čtyř kategorií podle reaktivity. Metodika syntéz polyfluoralkylovaných látek je soustředěna na enantioselektivní syntézy, což vzhledem k chirálnímu charakteru isoprenoidů je logické. Naproti tomu syntézy isoprenoidů pomocí metateze alkenů nezapadají příliš do konceptu práce, která je spíše koncentrována na modifikace již vybudovaných isoprenoidových skeletů. V úvodní části postrádám informace o karboranech, jejichž použití v disertační práci je poměrně rozsáhlé.

V druhé krátké části postulují autorka jednotlivé cíle práce: jednak syntézu výchozích polyfluoralkenů a studium jejich zkřížené metateze s modelovými substráty, jednak aplikaci využití metodologie pro přípravu polyfluoralkylovaných karboranů, brassinosteroidů a estronů. V cílech práce postrádám poslední část práce, a to využití zkřížené metateze pro syntézu isoprenoidů modifikovaných karborany.

Třetí klíčová část disertační práce, Výsledky a diskuze, diskutuje podrobně a přehledně jednotlivé výsledky disertační práce a motivy, s kterými byly jednotlivé části práce prováděny. Je rozdělena na jednotlivé podčásti korespondující s cíli práce postulovanými v druhé části. Po syntéze výchozích polyfluoralkenů tak popisuje jejich zkřížené metateze s modelovými alkeny. Zde je třeba konstatovat, že výběr modelových sloučenin byl zároveň motivován cílem syntetizovat sloučeniny s výraznými aplikačními výstupy, např. ferroceny, monosacharidy a cyklodextriny. Je škoda, že v této systematické části nebyly studovány reakce s jednoduchými modelovými alkeny odpovídající klasifikaci do čtyř kategorií podle úvodní části, které by poskytly více systematické údaje, na druhou stranu snaha získat prakticky využitelné sloučeniny je pochopitelná. V této části mi také chybí porovnání reaktivity použitých polyfluoralkenů s komerčními (perfluoralkyl)etheny. Další části jsou věnovány využití vypracované metodologie pro syntézu polyfluoralkylovaných derivátů karboranů a jejich derivátů, brassinosteroidů a estronů, a na závěr, zřetelně vzhledem k dostupnosti dříve připravených derivátů, isoprenoidů modifikovaných karborany. Významným kladem práce je testování všech sloučenin, připravených v této části, na potenciální biologickou aktivitu.

Experimentální práce je napsaná se značnou péčí, s výjimkou  $^{19}\text{F}$  NMR spekter, která chybí u většiny syntetizovaných látek, jsou všechny látky plně identifikovány. Překvapilo mě použití čárkovaných lokantů v názvech jednotlivých sloučenin a množství nepřesností v názvech celkem.

Závěry přehledně shrnují dosažené cíle, nicméně významný podíl obrázků a schémat v této části je velmi neobvyklé.

Práce je napsána extrémně pečlivě a velmi dobrou angličtinou (pokud jsem schopen to posoudit) a nenašel jsem v ní prakticky žádné chyby s výjimkou nomenklatury. Mezi drobné výhrady patří velmi obecný název disertační práce v určitých částech nekorespondující s obsahem (polyfluoralkylované karborany určitě nepatří mezi modifikované isoprenoidy), dále pak látky nebyly perfluoralkylovány, ale polyfluoralkylovány vzhledem k přítomnosti nefluorované spojky. Použití tučných arabských čísel v referátové části práce a Výsledcích a diskuzi vede k duplicitě v číslování látek, použití římských číslic v referátové části by bylo

jistě jednoznačnější. V práci mi trochu chybí zdůvodnění volby perfluoralkylů (proč zrovna perfluorhexyl, perfluorpropyl a perfluorisopropyl) i shrnutí rozdílů v jejich chování (pokud bylo zaznamenáno), stejně jako již dříve zmíněné porovnání reaktivity s komerčními (perfluoralkyl)etheny. Bylo by asi logické také pokusit se alespoň v případě nejvíce biologicky aktivních sloučenin o hydrogenaci dvojně vazby s cílem získat sloučeniny s nasycenými polyfluoralkylovanými řetězci. Použitá nomenklatura je značně nejednotná, použití čárkovaných lokantů v některých partiích Experimentální části je velmi nezvyklé. Nomenklatura IUPAC z roku 1979 ji sice povoluje (pak se ovšem již nepoužívají závorky), nicméně v doporučeních z roku 1993 se již nikde neobjevuje. Některé názvy jsou nesprávné (perfluoropropane acid anhydride na str. 23, *iso*-perfluoropropyl, špatné pořadí substituentů u 4,5,5,5-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)pent-1-enu, přebytečné použití pomlček v mnoha názvech, některé názvy zcela chybí (dimer of **1a**, dimer of **10**). Látka **46** není keton, ale alken. U látek **49** a **50** jsou hydroxyskupiny v hlavním i postranním řetězci spojeny. Správný název látky **44** je (2*S*)-6,6-(ethylenedioxy)-5 $\alpha$ -pregn-2-ene-20-carbaldehyde. V názvech by měly být v případě vícenásobných závorek použity v pořadí kulaté, hranaté a složené závorky. Triviální název estraol pro látky **61** a **62** jsem nenašel a asi neexistuje (?), nedoporučuji ani použití triviálního názvu estradiol pro substituované deriváty **63** a **64**. Nomenklatura zvláště v experimentální části je vysoce nehomogenní, např. velmi podobné látka **56-59** jsou pojmenovány čtyřmi různými způsoby. U většiny látek bych doporučil použití substituce perfluoralkylem a použití cholanu místo pregnanu jako základu názvů, např. (*E*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-24b-(perfluorhexyl)-24a,24b-dihomochol-24-ene pro látku **20a** apod.

Práce je napsána velmi srozumitelně, mám nicméně dva dotazy: 1) Mohla by disertantka shrnout chování jednotlivých použitých alkenů (fluorovaných i nefluorovaných) ve smyslu rozdělení alkenů do čtyř kategorií reaktivity zmíněných v referátové části, a 2) jak si disertantka vysvětluje zvýšenou aktivitu Hoveyдова-Grubbsova katalyzátoru druhé generace ve srovnání s Grubbsovým katalyzátorem druhé generace, když obě reakce probíhají v principu přes stejné klíčové intermediáty?

Přes uvedené drobné výhrady je třeba konstatovat, že práce napsána extrémně pečlivě, přehledně a prakticky úplným vyloučením chyb. Disertantka v rámci své práce ověřila syntetickou aplikovatelnost perfluoralkylovaných propenů pro zkřížené metateze a syntetizovala tak několik sérií sloučenin na bázi isoprenoidů a karboranů, jejichž biologická aktivita byla testována v rámci spolupráce s jinými pracovišti. V rámci disertační práce zvládla na vysoké úrovni náročné experimentální techniky organické a organometalické chemie a kvalitní orientaci ve studované problematice. Disertantka vykázala vysokou publikační aktivitu s významným zastoupením výsledků disertační práce v mezinárodních recenzovaných časopisech s vysokými impaktními faktory a jednoznačně splnila cíle vytčené v disertační práci.

Z výše uvedených důvodů bezvýhradně **d o p o r u č u j i** přijmout disertační práci Mgr. Barbary Eignerové k obhajobě jako podklad pro získání vědecké hodnosti **Ph.D.**