

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Filipa Hesslera s názvem „Využití couplingových reakcí k syntéze potenciálně biologických látek“

Disertační práce Filipa Hesslera rozvíjí moderní metody syntetické organické chemie využívající katalýzy přechodovými kovy k tvorbě C-C vazby v enantio- a stereoselektivním přístupu k analogům přírodních látek. Práce obsahuje tři víceméně nezávislé části. První z nich, podle mého názoru ta stěžejní, je zaměřena na přípravu originálního ferrocenestronu. Ve druhé části jsou shrnuty výsledky exkurze disertanta do cukerné chemie, kde studoval reakce 2-deoxy-D-*erythro*-pentofuranosylpropynoátu jednak v cyklizaci s tetramethylcyklobutadienem za vzniku unikátní struktury Dewarova benzenu substituovaného cukerným zbytkem a jednak cyklotrimerizaci jako nový přístup k C-glykosidům. Poslední část je věnována přípravě chirálních homoallylalkoholů a jejich využití pro syntesu metabolitu flobufenu, na které disertant demonstroval novou cestu k enantiomerně čistým butyrolaktonům. Vědecká kvalita disertační práce Filipa Hesslera je vysoká a výsledky byly publikovány ve 2 originálních článkách v renomovaných časopisech, které už nyní mají slušný citační ohlas. Ráda konstatuji, že cíle disertační práce splnil disertant beze zbytku a přispěl tak významnou měrou k rozšíření znalostí v oblasti organické chemie.

Po formální stránce v podstatě splňuje disertace nároky na ni kladené. Ovšem teoretická část je zaměřena pouze na vybrané metody syntesy steroidních látek a poté každá ze tří kapitol má ještě svoji vlastní část teoretickou. Každá má vlastní seznam literatury vždy číslovaný od jedničky, ačkoliv sloučeniny jsou číslovány průběžně. Takové uspořádání je poněkud nešťastné, protože nenavozuje dojem uceleného vědeckého díla. Nicméně každá z teoretických částí mi poskytla kvalifikované, logicky utříděné informace o současném stavu výzkumu ve studované oblasti. Tato část disertace jednoznačně dokládá, že disertant výborně analyzoval údaje z literatury. Kapitola Výsledky a diskuse je uspořádána přehledně, text je doprovázen přiměřeným počtem schémat v dobré grafické úpravě. Diskuse výsledků je velmi dobrá, oceňuji optimalizaci podmínek reakcí a hledání alternativních cest. Obsáhlá Experimentální část je zpracována pečlivě a jednotlivé sloučeniny jsou charakterizovány a identifikovány způsobem obvyklým. Ne pro všechny chirální sloučeniny je uváděna optická otáčivost a uvítala bych, kdyby v NMR spektrech byly signály přiřazené příslušným vodíkům a uhlíkům.

Dále se neubráním dvěma poměrně zásadním připomínkám. První je k použitému názvosloví, jak jistě mohl disertant očekávat. 1,2-Dideoxy-D-ribose už není žádná aldosa, ale musí být nazývána jako deoxyanhydroalditol s označením příslušné konfigurace. Druhou možností je v tomto konkrétním případě nazvat cukerný zbytek jako 2-deoxy- $\alpha(\beta)$ -D-*erythro*-pentofuranosyl, pokud má být používána nomenklatura sacharidů. Při obhajobě bych ráda slyšela správné názvy minimálně sloučenin **144** a **147** vytvořené podle zásad nomenklatury sacharidů. Do budoucí vědecké práce bych disertantovi doporučila, aby věnoval dostatečnou pozornost i tak „nepříjemné“ záležitosti, jakou je správné názvosloví. Druhá připomínka se týká inovativního způsobu malování vzorců použitých v disertaci, který tvůrčím způsobem spojuje zásady Haworthovy a Millsovy projekce, takže ve výsledku vznikne slepenina jako např. struktura látek ve schématu 4.2.8. Z drobných chyb bych upozornila na nesprávné používání předpony chloro- nebo jodo-.

Spíše ze zvědavosti bych se ráda dověděla odpovědi na následující otázky:

Na konci kapitoly o přípravě ferrocenestronu se říká, že afinita k estrogením receptorům nebyla nijak velká a že by mohla být pozitivně ovlivněna zavedením hydroxylové skupiny mimikující původní skupinu v poloze 3 steroidního skeletu. Jak je tato možnost vzdálená?

Sloučenina sacharidu a Dewarova benzenu je poměrně unikátní. Na s. 65 se uvádí, že tepelný přesmyk látek **146** při 150 °C byl neúspěšný. To není až tak překvapivý výsledek, neboť sacharidy nejsou teplotně příliš stabilní. Naopak působením UV záření byla isomerizace úspěšná. Jaký byl důvod pro zkoušení tepelného přesmyku?

Finální odstranění chránicích skupin z látky **146 α** se nepodařilo, což je samozřejmě nepříjemné. Nepokoušel se disertant alespoň pomocí MS podívat na složení produktů? Odkud se vzal odhad výtěžků?

Závěr

Na disertační práci Mgr. Filipa Hesslera vysoce hodnotím vědeckou kvalitu výsledků, perfektní práci s literaturou i diskusi vlastních výsledků. Po obsahové i formální stránce s výjimkou názvosloví tak splňuje práce všechny požadavky. Disertant jednoznačně prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce, proto podle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách jednoznačně doporučuji přijmout disertační práci Mgr. Hesslera k obhajobě.

V Praze dne 14.2.2014

Prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.