Posudek disertační práce Filipa Hesslera „Využití couplingových reakcí k syntéze potenciálně biologicky aktivních látek“

Předložená práce integruje tři rozdílné cíle, a je proto členěna poněkud atypickým způsobem. Na začátku je velmi krátký obecný Úvod, po kterém následují Cíle práce. Poté následuje kapitola nazvaná Teoretický úvod, Výsledky a diskuze, Experimentální část, Seznam zkratek a Krátké shrnutí práce. Z údajů na WoS dále vyplývá, že uchazeč je spoluautorem dvou publikací, na jedné z nich jako první autor. Obě publikace obsahově souvisí s disertací. Disertace tak splňuje podmínky odst. 4 § 47 zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů, a podmínky Studijního a zkušebního řádu Univerzity Karlovy.

Širším zaměřením disertace je využití katalytických reakcí v syntéze vybraných přírodních látek a jejich analog. Konkrétně se autor zaměřil na přípravu analogu estronu, ve kterém je kruh A nahrazen ferrocenem (ferrocenestronu), dále na využití Dewarových benzenů při přípravě nových aryldeoxyribosidů a na aplikaci enantioselektivní allylace aldehydů na přípravu katalponolu.

Z disertace je zřejmé, že hlavním projektem byla syntéza ferrocenestronu; i Teoretický úvod do problematiky popsaný v kapitole 3 pojednává výhradně o přípravě steroidů katalytickými cyklizacemi. Příprava a konverze Dewarových benzenů a pokus o syntézu katalponolu jsou tak v rámci navazující kapitoly 4 zcela nezávislými podkapitolami s vlastními úvody, což podle mého názoru mohlo být lépe vyjádřeno i ve formálním členění práce. Rovněž shrnutí práce mohlo být zařazeno za diskusi výsledků, jak je obvyklé v odborných publikacích. I přesto je ale disertace přehledná a srozumitelná. Použitý jazyk je bohužel spíše průměrný a splňuje některé zásady špatného psaní, jako je např. zbytečná mnohomluvnost, nejasnost a dnes rozšířený nešvar používání doslovných překladů anglické frazeologie v českém textu. Např. až po důkladném přečtení textu na str. 65 mi bylo jasné, že jde o termický přesmyk, zatímco předchozí text na str. 64 pojednává o přesmyku fotochemickém, u textu na str. 69 ve znění „...Nakonec byla také vyzkoušena stejná reakce s but-2-ynem, předpokládaný produkt **147** ovšem bez překvapení nevznikal“... mohu pouze z kontextu usuzovat, že neúspěšná reakce se dala očekávat, autor zatvrzele replikuje *tert*-butoxid (namísto *terc*-butoxid) v celém textu, atd. V disertaci lze dále najít i další obvyklé chyby, např. pro přehlednost Schémat by bylo lépe uvádět pouze hlavní reagenty (odpovědné za příslušnou konverzi) nad šipkami, neboť další detaily se dají dohledat v Experimentální části. Takto mi nebylo zcela jasné, co autor zamýšlel např. ve Schématu 4.1.5 (str. 39), když při přeměně látky **99** na **100** a následné konverzi **100** na **101** uvedl dva reagenty nad šipkou a další údaje pod šipkou, opět očíslované jako 1. a 2. Dále lze zmínit chyby v číslování, např. na str. 57 v textu uprostřed zmíněné aryldeoxyribosidy **7**, správně má být **129**. Přestože se prohřešky tohoto typu se vyskytují ve všech disertacích, jejich kvantitu je žádoucí minimalizovat pečlivým závěrečným pročtením.

Po věcné stránce jsem si s potěšením přečetl o syntéze ferrocenestronu, která je podle mého názoru zcela originálním dílem bez ohledu na to, že disertant mohl čerpat ze zkušeností získaných při předchozí totální syntéze estronu. Celá syntéza, stejně jako řada syntéz v minulosti, ukázala, že zisk efektivity při sestavení základního uhlíkatého skeletu látky bývá často vyvážen nutností zdlouhavé manipulace funkčních skupin. U syntéz nových

aryldeoxyribosidů jsem postrádal zdůvodnění využití Dewarových benzenů, byť lze dovodit, že v tomto případě šlo zřejmě o přípravu látek, nedostupných [2+2+2] cyklotrimerizacemi. V případě pokusu o totální syntézu katalponolu je použitá strategie identická se strategií použitou Kündigem; jediný rozdíl je enantioselektivní allylace aldehydu namísto cyklického ketonu a takto nutnost uzavření dalšího cyklu, která celou syntézu prodlužuje. Cyklizace na pětičlenný lakton, která navržený postup znemožnila, není nic neobvyklého ani neočekávaného. Jde o velmi rychlý proces (zejména v kyselém prostředí), kterému nezabrání ani silylová chránicí skupina. I když laktonizační proces inspiroval autora ke krátké syntéze redukovaného metabolitu flobufenu, bylo by korektní také poznamenat, že jde více či méně o úkrok stranou. Kromě toho, že látek typu profenů je celá řada, flobufen samotný se nikdy nedostal do praxe v humánní medicíně a v současnosti se nepoužívá ani jako veterinární antiflogistikum.

K práci mám následující formální poznámky:

1. Ledabylý vztah kandidáta k názvosloví dochází vyvrcholení v názvu látky **53**, která je pojmenována jako 18-nor-$\Delta^{13(17)}$-androgen (str. 23 a 24, Schéma 3.3.6). Symbol Δ je obsoletní, androgen je obecný název pro mužské pohlavní hormony a steroidní alkohol **53** je derivát estranu. Jinde má autor posunuté číslování, např. v ketonu **109** je oxoskupina na C17, nikoli C16 (str. 46), konjugovaný keton **113** byl deprotonován na C14, nikoli C13 (str. 48).
2. U krystalických látek s uvedeným bodem tání by mělo být vždy uvedeno rozpouštědlo, což je někde splněno, jinde ne. To samé platí pro hodnoty optické otáčivosti; v podkapitole 5.2 jsem u aryldeoxyribosidů a jejich prekursorů nenalezl ani jednu.
3. Nebál bych se uvádět názvy přírodních látek v českém přepisu, tj. katalponol, nikoliv catalponol.

Následující otázky a připomínky mají sloužit jako případný podklad pro diskusi:

1. Jak si autor vysvětluje relativní obtížnost Sonogashirova couplingu s jodferrocenem **102** jako jedním z partnerů?
2. Před zavedením dvojné vazby do ketonu **109** pomocí α-bromace/dehydrobromace autor ochránil oxoskupinu jako ketal s cílem zabránit blíže nespecifikovaným nechtěným vedlejším reakcím, viz text na str. 46. Vzhledem k tomu, že α-bromace ketonů vyžaduje plynulou konverzi oxoformy na enolformu, která je tvorbou ketalu znemožněna, tomu dost dobře nerozumím.
3. Zaujal mě vliv chránicí skupiny u ethynylderivátů ribosy **140** a **143** na možnost další funkcionalizace terminálního uhlíku trojné vazby. Je pro to nějaké vysvětlení?
4. Proč se autor pokoušel o hydrolýzu nepřesmyknutého produktu **146α** (u kterého bylo možné očekávat vedlejší reakce) a nikoliv u přesmyknutého derivátu **147**? U předpokládaného produktu hydrolýzy **149α** navíc uvádí, že jeho výtěžky se pohybovaly v rozmezí 40-50 %, ale látku se nepodařilo získat úplně čistou.

V Experimentální části není uvedeno nic. Domnívám se, že i pro méně čisté látky lze změřit spektra a uvést alespoň základní data, která potvrzují jejich identitu. Jen pro pořádek dodávám, že uhličitan draselný není silnější báze než methanolát sodný, jak tvrdí autor na str. 69.

5. Co se vlastně stalo při hydroboraci látky **174** (str. 81)? Z kontextu to zřejmé není, autor uvádí pouze to, že došlo k hydrolýze acetátů a nebyl izolován požadovaný produkt.
6. Tvorba γ-laktonů je extrémně snadný proces, na který silylová chránicí skupina zpravidla nemá valný vliv. Domnívám se proto, že při transformaci kyseliny **187** na lakton **188** (Schéma 4.3.13, str. 88) byla konverze kyseliny na chlorid a jeho cyklizace působením $AlCl_3$ zbytečně nákladná a pravděpodobně by bývalo postačilo zahřátí v kyselině octové nebo působení Dowexu 50 v MeOH s prostým následným odpařením rozpouštědla.

Závěrem konstatuji, že po věcné stránce oceňuji zejména návrh a syntézu ferrocenestronu, která na mě působila opravdu osvěžujícím dojmem. Rovněž její uveřejnění výsledků v časopise s IF převyšujícím průměrný IF oboru je nutné kladně hodnotit. Celkově příznivý dojem z celé disertace je ale poněkud zastíněn řadou formálních nedostatků, které mohly být lehce odstraněny při korekturách. Předloženou práci lze podle mého názoru použít jako podklad pro obhajobu.

V Hradci Králové 14. 2. 2014

Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.