

Oponentský posudek doktorské disertační práce

**Mgr. Evy Šťastné:**

## **Synthesis of Neurosteroids: Modulators of NMDA Receptor**

Pro studium vlivu struktury steroidních modulátorů NMDA-receptoru byly v této práci připraveny série pregnanových derivátů se substituenty v polohách 3 a 7, derivátů s karboxylovou skupinou vázanou přímo v poloze 3 nebo vzdálenou o několik uhlíkových atomů, a derivátů se substituenty v poloze 3, které nesou dvě karboxylové skupiny. Většina uvedených sloučenin byla připravena v 5 $\alpha$ - i v 5 $\beta$ -řadě pregnanového skeletu. Poslední část práce je věnována studiu preparativně významné redukci nasycených steroidních ketonů působením NaBH<sub>4</sub> v přítomnosti solí trojmocného ceru nebo samaria.

Po věcné stránce je práce sepsána srozumitelně, stručně a přehledně; jazykovou stránku nemohu posoudit (i když některé detaily mě zarazí, např. systematické používání „serie“ místo „series“, „ketone steroid“ místo „keto steroid“). Větší péče mohla být věnována české části autoreferátu, kde se mimo jiné projevuje silný vliv angličtiny v nomenklatuře. Dobrou orientaci v práci umožňuje čtenáři přehledné členění kapitol; syntetické postupy jsou popsány stručně a jasně, bez věcných nesrovnalostí. V rámci práce bylo připraveno více než 100 steroidních derivátů a u cílových sloučenin byl testován vliv na NMDA-receptor.

Struktury připravených látek jsou bezpečně potvrzeny spektrálními daty, především NMR-spektry. Uváděná spektrální data sice souhlasí s příslušnou strukturou, ale ne vždy mohou souhlasit s jejich interpretací – např. s přiřazením pásů v IČ-spektrech jednotlivým skupinám (přehozené absorpce karbonylových skupin esterů a methylketonů, nebo methylových skupin methylesterů a methylketonů, viz např. sloučeniny **51, 54, 57, 58, 59**). V hmotnostních spektrech je problematická eliminace kyslíkového atomu z ketonu nebo formulace fragmentu s pětivazným uhlíkovým atomem (látky **103, 104**), aj.

Z dalších nepřesností stojí za zmínku název látky **1** na str. 35, název látky **30** na str. 87, vzorec E/Z-isomerů ve schématu 12 na str. 27; ve schématu 22 na str. 36 je stejné činidlo uvedeno jako (b) a (h); na str. 58 je uvedena E-konformace místo E-konfigurace; citace 75 a 76 jsou stejné; látky **25** jsou na str. 83 přiřazeny frekvence OSO<sub>3</sub>, ačkoli takovou skupinu nemá.

Autorka prokázala značnou zručnost a velkou trpělivost při syntetické práci, ať už šlo o pracné dělení isomerů nebo hledání reakčních podmínek (např. pro hydrolyzu esterů **81–84**; tady bych upozornila na schéma 36, které vyvolává dojem, že byly získány i kyseliny **97, 99 a 100**). Stejně tak je nutno ocenit přehledné zpracování rozsáhlé literatury.

V diskusi bych uvítala podrobnější informace k těmto bodům:

str. 36: Ester s kyselinou nikotinovou se nevidí často; je tu pro něj nějaký zvláštní důvod? Jak si vysvětlujete, že se nikotínát tak snadno odštěpí a to činidlem (tetrabutylamoniumfluorid), u kterého se hydrolyza esteru asi neočekává?

str. 44–46: Je pro vznik  $3\alpha$ - a  $3\beta$ -isomerních esterů při hydrogenaci podstatná poloha dvojných vazeb (2,3 nebo 3,4)? Není konfigurace produktu spíš závislá na přístupnosti  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -strany?

str. 27, schéma 12: poslední vzorec je chybný – jak podle autorů citované práce probíhá isomerizace ethoxyacetylenového derivátu?

str. 91: Byly pásy v oblasti  $600$  a  $700\text{ cm}^{-1}$  u látky **37** opravdu nalezeny v roztoku v chloroformu, když tam má chloroform totální absorpci?

V práci jsou použity názvy jako pregn-3-yl, pregnan-3-yl nebo cholestane-3-yl (str. 10, Tab. I, str. 24, 25, 27 aj.) Které jsou správné?

Autorka odvedla kvalitní a rozsáhlou syntetickou práci, prokázala schopnost bohatě využívat literaturu i řešit strukturní problémy. Výsledky, z nichž část už byla publikována v odborné literatuře, jsou tu prezentovány přehledně a věcně a předložená práce v každém ohledu splňuje požadavky kladené na disertační práci. Proto ji **doporučuji jako podklad dalšího řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.**

V Praze dne 15. 3. 2009.

Doc. RNDr. Eva Klinotová, CSc.