



Oponenetský posudok na dizertačnú prácu Martiny Wernerovej s názvom „Príprava sacharidových jednotiek D-hexóزامínového typu a ich využitie v syntéze oligosacharidov“.

Predkladaná dizertačná práca sa v prvej časti zaoberá prípravou vhodne chránených derivátov 2-amino-2-deoxyhexopyranóz, ktoré môžu byť využité ako glykozylakceptory pre syntézu dianterných trisacharidov, eventuálne triantenárných tetrasacharidov s definovaným priestorovým usporiadaním glykosidových väzieb. Pre prípravu uvedených východiskových zlúčenín bola veľmi vhodne zvolená metóda *trans*-diaxiálneho otvárania epoxidového kruhu príslušných 1,6:2,3-dianhydrosacharidov azidovým iónom, pretože umožnila získať požadované zlúčeniny v krátkej reakčnej sekvencii a pritom s vysokou stereoselektivitou. Druh časť dizertačnej práce sa zaoberá podrobným štúdiom epoxidovej migrácie a *pseudo*-migrácie 1,6:2,3- a 1,6:3,4-dianhydrohexopyranóz. Výsledky, získané týmto štúdiom, navyše podporené teoretickými výpočtami, umožnili doktorandke navrhnúť pravdepodobný mechanizmus uvedenej *pseudo*-migrácie. Pripravené glykozylakceptory boli potom podrobené reakcii s pripravenými glykozylidnormi, ktoré obsahovali v polohe C-2 buď participujúcu, alebo neparticipujúcu skupinu transformovateľnú na požadovanú acetamidorskupinu. Týmto postupom bolo získaných - v niektorých prípadoch s vyššími, niekedy z nižšími výťažkami - päť typov rozvetvených trisacharidov, kde na centrálnu hexopyranózu boli v polohách C-3 a C-6 pripojené α -, alebo β -glykosidovými väzbami ďalšie dve hexopyranózy, obsahujúce v polohe C-2 buď priamo acetamidorskupinu, alebo substituent, ktorý je na acetamidorskupinu transformovateľný. Pokusy o prípravu triantenárného tetrasacharidu neboli úspešné.

Úvodná časť dizertačnej práce poskytuje veľmi dobrý prehľad jednak o najčastejšie používaných metódach glykozylácie a jednak o možnostiach syntézy 2-amino-2-deoxyhexopyranóz. Celkovo je dizertačná práca napísaná prehľadne, s logickým členením a obsahuje iba minimum formálnych chýb.

K vlastnému riešeniu dizertačnej práce by som mal nasledujúce pripomienky, resp. otázky :

- Na str. 26, 4r zdola v spojení „... ani jedna z vyskúšaných metód však nebola **stereošpecifická**“ by bolo správnejšie použiť výraz „**stereoselektívna**“.
- Pri štúdiu epoxidovej migrácie a pseudomigrácie v kap. 4.1.2. doktorandka stanovovala zloženie rovnovážnych zmesí integráciou NMR signálov. V práci by malo byť explicitne uvedené, signály ktorých protónov boli použité pre stanovenie pomeru sledovaných látok.
- Vo viacerých prípadoch boli látky pripravené ako zmesi anomérov a pre získanú zmes bola zmeraná optická rotácia (napr. pre látky **7, 8, 16, 28, 30, 36**). Aký význam má stanovovať hodnoty rotácie pre zmesi stereoizomérov ?

- Získané zmesi anomérov boli v niektorých prípadoch chromatograficky rozdelené. Čistým anomérom boli v niektorých prípadoch priradené rôzne čísla napr. **17** a **18**, **33** a **34**, **38** a **39**, ale niekedy boli rozlíšené iba ako **29 α** a **29 β** , **37 α** a **37 β** . Prečo ?
- V práci sú uvedené NMR spektrá a špecifická rotácia známej látky **37 α** . Zatiaľ čo NMR spektrá odpovedajú publikovaným hodnotám, rotácie sa významne líšia (lit. ¹⁵⁵: +5.6 (c 0.2, MeOH); dizertácia: - 54.8 (c 0.467, MeOH). Ako si doktorandka vysvetľuje tento rozdiel ?
- Pri pokusoch o prípravu aldehydov **39** a **44** ozonolýzou v metanole boli získané príslušné dimetylacetyly a izolácia čistých aldehydov bola problematická. Je pravda, že získané metylacetyly, reprezentujú aldehydy v „chránenej forme“, ale nedalo by sa v prípade potreby čistých aldehydov reakcii s metanolom zabrániť ?
- Na str. 38 je v poslednej vete uvedené „ U *gulo* derivátu **48** napriek očakávaniam žiadna reakcia neprebehla“. Mohla by doktorandka vysvetliť čo očakávala od uvedenej reakcie ?
- Na str. 42 je uvedené, že bol pripravený tioglykosid **63**, ale jeho azidoskupinu sa nepodarilo transformovať na participujúcu skupinu ani na iné glykozyldonory a ďalej, že pri redukcii azidoskupiny dochádza k migrácii etylsulfanylovej skupiny a aminoskupiny. V experimentálnej časti, ani na inom mieste dizertácie nie sú uvedené žiadne podrobnosti. Mohla by ich doktorandka uviesť a vysvetliť ako môže dochádzať k migrácii uvedených skupín ?

Záverom konštatujem, že ciele predloženej dizertačnej práce boli splnené a že doktorandka preukázala veľmi dobré teoretické znalosti, potrebnú experimentálnu zručnosť, schopnosť samostatne riešiť problémy spojené s interpretáciou spektier a potvrdením štruktúry pripravených zlúčenín, ako aj ďalšie predpoklady pre samostatnú vedeckú prácu. Predložená dizertačná práca splňuje všetky požadované kritéria a doporučujem, aby Martine Wernerovej bola po úspešnej obhajobe udelená vedecko-akademická hodnosť PhD.

V Prahe dňa 22. 6. 2011.

Doc. Ing. Ladislav Kniežo CSc.