

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Tomáše Ručila:

„Synthesis of D-Glucosamine Derivatives and Their Reactivity Study at Position 1, 2, and 3“

.....

Doktorská disertační práce Mgr. Tomáše Ručila, napsaná v anglickém jazyce, se sestává ze 128 stran textu. Disertační práce je členěná do šesti kapitol, seznamu zkratk a 195 literárních odkazů.

Na straně 12 jsou uvedeny cíle práce, ale text spíše připomíná souhrn. Velmi rozsáhlý úvod (str. 14 – 70) je zaměřen na široký přehled metod přípravy amidů následně zaměřených na deriváty D-glukosaminu a jeden, dva a tři dusíky obsahující D-hexapyranosidy.

Vlastní disertační práce se týká nosylace D-glukosaminu a jeho derivátů a následné studium alkylace a cyklizačních reakcí reakčních produktů. Disertace se sestává ze tří projektů: první se týká zejména cyklizačních reakcí dusíku v poloze 2 a uhlíkem 1, v rámci druhého projektu byla studována reaktivita derivátů D-glukosaminu s volnou hydroxylovou skupinou a poslední téma se týká přípravy 2,3-diaminoaltropyranosidů.

První projekt nebyl úspěšně dořešen do očekávaného konce, protože, přesto, že byly připraveny všechny potřebné meziprodukty a studována detailně jejich reaktivita, cyklizační reakce na uhlík 1 ani 3 neproběhly.

Druhý projekt byl úspěšný ve smyslu přípravy látek XXIV a jejich aziridinových derivátů. Oxidací se získá odpovídající ketoderivát, který ale není ochoten kondenzovat s různými aminy ani inter- ani intramolekulárně.

Třetí projekt byl nejúspěšnější ve smyslu reakcí *in situ* připravených aziridinů s různými dusíkatými nukleofily, které byly prováděny za relativně mírných reakčních podmínek a produkty byly získány ve velmi dobrých výtěžcích. Analogické reakce s O- a C-nukleofily probíhají s výtěžky menšími. Navržené syntézy významně zjednodušují dosud známé postupy a představují obecně použitelnou metodu pro přípravu 2,3-diaminoaltropyranosidů.

V Experimentální části jsou uvedeny syntetické postupy připravených látek, které byly charakterizovány zejména pomocí ^1H a ^{13}C NMR spekter, v některých případech i pomocí MS dat.

Z výše uvedených skutečností je zjevné, že Mgr. Tomáš Ručil odvedl velké množství práce. Jeho úsilí nevedlo stoprocentně k naplnění všech očekávaných skutečností, ale to je celkem obvyklá situace v chemii sacharidů při pokusech o nalezení nových syntetických postupů. Třetí projekt byl naopak velmi úspěšný a najde určitě praktické uplatnění.

Doktorskou práci Mgr. Tomáše Ručila považuji, zejména vzhledem k výsledkům třetího projektu, za zdařilou.

K práci mám následující připomínky a komentáře:

- 1) Formální připomínkou je častá prezentace Schémat tak, že nadpis je na konci předchozí strany a vlastní schéma pak na straně následující. Chápu, že Schémata jsou obvykle velká, ale posun vždy o jeden řádek by disertaci příliš neprodloužil.
- 2) Table 1, str. 74. Nepochopil jsem údaj o čistotě látek. Podařilo se zjistit, jakého typu nečistoty jsou a jaké byly použity analytické metody?
- 3) Str. 74, 4. řádek zdola: Co bylo důvodem výběru methyloaminu jako báze?
- 4) Str. 82, 3. řádek zdola: Byly v neznámých produktech kondenzace s aminy přítomny fenyllová nebo methylová skupina jako část činidla?
- 5) V Experimentální části postrádám výsledky elementárních analýz resp. hmotnostních spekter, které jsou uvedeny jen u několika málo látek.
- 6) U chirálních sloučenin bývá zvykem uvádět optickou otáčivost.
- 7) Formálně bych kapitulu Conclusions očekával až za Experimentální částí jako poslední.

Závěr:

Oponovaná disertační práce obsahuje původní výsledky, které byly zveřejněny v J. Org. Chem. **2017**, *82*, 723–730, kde je Mgr. Tomáš Ručil prvním autorem. Je autorem dalších dvou publikací v J. Org. Chem. **2015**, *80*, 7757–7763 a Heterocycles **2015**, *91*, 363–374

Mgr. Ručil prokázal schopnost systematické vědecké práce a splnil většinu cílů disertační práce vytyčených na stranách 12–13. Na základě výše uvedených skutečností se domnívám, že disertant vyhověl požadavkům kladeným na doktorské disertační práce, a proto práci Mgr. Tomáše Ručila

d o p o r u č u j i

jako podklad k dalšímu řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Prof. Ing. Antonín Lyčka, DrSc.

Výzkumný ústav organických syntéz a.s.

Rybitví 296

533 54 Rybitví

V Pardubicích 24.1.2017

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Tomáše Ručila: „Syntéza derivátů D-glukosaminu a studium jejich reaktivity v poloze 1, 2 a 3“.

Ve své doktorské disertační práci se Mgr. Ručil zabývá studiem reaktivity D-glukosaminu se zaměřením na nukleofilní substituce v polohách 1, 2 a 3. Práce je inspirovaná řadou dosud známých přírodních látek odvozených od D-glukosaminu a směřuje k nalezení syntetických přístupů k dalším derivátům s potenciální biologickou aktivitou. Jedná se o převážně synteticky zaměřenou práci, která je doplněná poměrně rozsáhlou literární rešerší.

Práce začíná definicí cílů a pokračuje teoretickou částí. V té nejprve autor na 14 stranách shrnuje způsoby přípravy amidů s důrazem na metody používané v chemii sacharidů. Následuje oddíl týkající se kondenzovaných cyklických derivátů odvozených od D-glukosaminu (celkem 14 stran) a posléze část, ve které je na 29 stranách zmapována příprava vicinálních di- a trisubstituovaných D-hexapyranosidů s důrazem na dusíkaté deriváty. Hlavní část práce představuje 3 projekty směřující ke kondenzovaným bicyklickým derivátům s azocyklem připojeným k cukerné části v polohách 2,3- či 1,2-. První projekt využíval intramolekulární cyklizaci *N*-(2-aminoacetylového) derivátu glukosamidu s aminoskupinou chráněnou 4-nitrobenzensulfonylovou skupinou. Druhý projekt se snažil využít derivát **XXIVb** s volnou hydroxylovou skupinou v poloze 3-, nebo odpovídající 3-oxoderivát **XXIX**. V rámci třetího, nejúspěšnějšího projektu byla vypracována metodika přípravy aziridinového derivátu **XXXVII** a jeho transformace na 2,3-diaminoderiváty α -D-glukopyranosidu a α -D-galaktopyranosidu otevíráním dusíkatými nukleofily. V tomto případě se originální kombinací otevírání aziridinového derivátu a následné „click“ reakce podařilo bicyklický derivát připravit. Kromě toho bylo připraveno 19 nových 2,3-diaminoderivátů. Výsledky třetího projektu byly publikovány v časopisu *Journal of Organic Chemistry*.

Práce je napsaná čtivě s logickým členěním. Výčtu syntetických kroků předchází přehledný retrosyntetický rozbor problému. Všechny procedury jsou dobře popsány v experimentální části. Látky jsou charakterizované pomocí NMR a hmotnostních spekter. V některých případech však není charakterizace plně vysvětlena (viz připomínky). Po formální stránce práce obsahuje poměrně velké množství prohřešků. Závěrečné redakční úpravě by mohl autor věnovat více času. Upozorňuji především na rozdělená schémata a obrázky na dvě stránky (například schémata 14, 26, 28, 30 a mnoho dalších). V práci zabývající se chemií sacharidů bych rovněž očekával správné psaní stereodeskriptorů D a L, které by měly být psány malými kapitálkami. Čísla ve schématech by měla být zvýrazněná. Pokud věta či název kapitoly začíná lokantem (bez ohledu na to, zda je to číslo či písmeno), následující text by měl začínat velkým písmenem. Chybně jsou napsány například názvy kapitol 3.3.1-3.3.3 nebo, 3.3.2.2. Místo R_1 se doporučuje psát R^1 z důvodu možné záměny s počtem alkylových řetězců.

K doktorské práci mám následující dotazy, které představují podklad pro diskusi během obhajoby:

1. Produkt ve schématu 25 (str. 18) není správný. Jedná se o aktivaci karboxylové skupiny aminokyseliny se zbytkem R^1 a ta by tudíž měla být na *N*-konci dipeptidu.
2. Jak byla stanovována čistota produktu VII uváděná v tabulce I na straně 74? Byla pro čištění látky VII zkoušena chromatografie?

3. Jak byla charakterizována látka **XV**? Autor uvádí, že nebyla dostatečně čistá a tudíž nebylo naměřeno NMR. Je uveden výtěžek 38 %. Byl tento údaj vypočten s ohledem na čistotu produktu? Jak byla charakterizována látka **XVI**? Není uvedena ani v experimentální části.
4. Pro přípravu látky **XII** byla používána výhradně Mitsunobuova reakce příslušných derivátů s volnou anomerní hydroxylovou skupinou. Podle výsledků a rovněž podle známých údajů z literatury není tvorba šestičlenných kruhů substitucí v pozici 1 preferovanou reakcí. Přesto by stálo za pokus připravit například velmi dobře odstupující triflát a pokusit se o přímou substituci. Uvažoval autor i tímto směrem?
5. Jak byla charakterizována látka **XXIVb-sp**? Co to znamená, že struktura byla určena s velkou pravděpodobností? Pokud byla použita charakterizace pouze pomocí hmotnostní spektroskopie, jak bylo k analýze přistupováno? Byly prováděné MS-MS experimenty?
6. Při studiu reaktivity ketonu **XXIX** byly testovány různé nukleofily, methylamin, benzylamin, butyllithium a isopropylmagnesiumbromid. Bylo testováno také methyllithium? To bych doporučoval zejména při předpokladu sterických vlivů. Byly testovány velmi reaktivní α -nukleofily, jako jsou hydraziny či hydroxylamin? Běžnou látkou pro testování přítomnosti oxo skupiny je 2,4-dinitrofenylhydrazin.
7. Jaký byl poměr produktů cyklizace znázorněné ve schématu 104?
8. Druhá část teoretické části představuje obsáhlou a ucelenou rešerši. Je uvažováno o jejím opublikování?

Další poznámky:

- Ve strukturách na obrázku 5 chybí R^1 .
- Ve schématu 48 bych doporučoval použití „X“ místo „ R_3 “ zařazeného uprostřed řetězce.
- Doporučuji nepoužívat pro dvě struktury v jednom schématu R s rozdílným významem. Může to být matoucí (viz například schémata 52 a 56). Lepší je substituenty rozlišovat a použít R^1 a R^2 .
- Rozsahy stránek v literatuře by měly mít jednotný formát (viz rozdíly například u odkazu 137 a 138).
- Psaní značky pro interakční konstanty by mělo být jednotné, doporučuji kurzívou. V práci je zkratka psaná někdy normálně a někdy kurzívou (J vs J na str. 97 vs 98).
- Vybírám pouze některé překlepy: „dieqatorial“ (strana 46), „optimization of acylation were done“ (strana 73).

Na závěr konstatuji, že přes uvedené připomínky předložená doktorská disertační práce splňuje všechny náležitosti dané studijními předpisy a zákonem o vysokých školách. Práce se věnuje aktuálnímu tématu a část výsledků byla publikována v impaktovaném recenzovaném časopisu.

Doporučuji proto práci k obhajobě.



V Praze 2. 2. 2017

Doc. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.