

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

Tiago Alexandre Marques Dinis Pinta

### PREPARATION OF NEW ESTERS OF GLYCOSIDES

Disertační práce shrnuje výsledky rozsáhlé experimentální činnosti autora v oblasti organické syntézy. Práce má poněkud netradiční strukturu i záběr. Ve stručném úvodu autor seznamuje čtenáře se svými publikacemi i se zřejmě původním záměrem – věnovat se chemickým modifikacím hyaluronanu, jakožto perspektivního biopolymeru s různorodým využitím. Problémy s modifikací dlouhého polymerního řetězce patrně vedly k logické změně – věnovat se nejprve jednoduchým sloučeninám, které by modelovaly reakční centra hyaluronanu. Teoretická část se tak věnuje hlavně možným reaktivním přeměnám (jednoduchých) cukrů, identifikuje potenciální reaktivní centra hyaluronanu, rozebírá zamýšlené modifikující molekuly a pojednává i o jedné ze zvolených reakčních strategií – tzv. click chemii a možnostem jejího využití v chemii sacharidů.

Jádrem disertace jsou reference o řadě syntéz, které doktorand navrhl a zrealizoval, o jejich výsledcích a charakterizace získaných produktů. Některé postupy byly převzaty z literatury, většina syntéz je originálních. Doktorand důkladně naplnil stanovený (modifikovaný) záměr a opravdu zevrubně prozkoumal nejrůznější varianty chemických přeměn vybraných cukrů, resp. jejich derivátů. Analytická data svědčí o úspěšnosti většiny syntézních postupů včetně zajímavých výtěžků. Více podrobností bylo možno uvést o čistotě produktů, resp. o (ne)snadnosti jejich purifikace. Občas nízké výtěžky jsou důsledkem vlastní reakce, nebo ztrátami při čištění konečného produktu?


Výsledková část tak působí poněkud jednotvárně a není snadné ji diskutovat. Je zjevné, že doktorand odvedl spoustu experimentální činnosti a prokazuje, že předmět organické syntézy skutečně ovládá, a to nejen v oblasti „teoretických“ návrhů, ale i v praktické realizaci.

Práce je psána docela slušnou angličtinou, nicméně překlepy nebo gramatické chyby místy zůstaly (např. str. 15, 1. řádek či popis obr. 1; str. 17, 4. řádek nebo text za obr. 16 na str. 30). V popise syntéz by bylo dobré v textu uvádět odkazy na obrázky ukazující strukturní vzorce.

Po takové spoustě modelových syntéz bych v závěru očekával jejich důkladnější zhodnocení z hlediska jejich významu pro plánované modifikace hyaluronanu, případně jiných biopolymerů, návrhy nejnadhjnějších postupů pro biopolymerní modifikace, upozornění na hlavní možné problémy a diskusi možných způsobů jejich řešení. Do diskuse při obhajobě proto navrhuji připravit zamýšlení na téma jak konkrétně dál v chemických modifikacích hyaluronanu, na co dávat přitom pozor a co s výhodou využít.

Doktorand prokázal schopnost samostatné tvůrčí práce, zejména vynikající syntézní schopnosti, Doporučuji tuto práci přijmout k obhajobě.

Brno, 28.2.2013



prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

**Referee Report to PhD Disertation Thesis**

**PREPARATION OF NEW ESTERS OF GLYCOSIDES**

**Author of the Thesis:** Tiago Alexandre Marques Dinis Pinto

Dr. Petr Kluson, Associate Professor

Institute of Chemical Process Fundamentals, Academy of Sciences of the Czech Republic

The Disertation Thesis entitled Preparation of New Esters of Glycosides addresses an important topic. In the first section of the Thesis the author described preparation of esters from hydroxyl group located at the 6-position of D-glucose. In the next part attention was paid to the "click reaction", in which 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole glucoside was used, and esters derived from this structure obtained. Copper(I) 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition (the mentioned "click reaction") proved itself to be a useful synthetic process to obtain 1,4-dissubstituted 1,2,3-triazole glycosides. The esterification was achieved either with DCC/DMAP, or by reacting the acyl chlorides with alcohol with triethylamine.

Generally, it might be summarized the work deals with the research of methods suitable for chemical modification of natural polysaccharides. Specifically it might be important for functionalization of hyaluronic acid, one of the very promising biomolecules, already available by means of large scale biotechnology processes. Hyaluronic acid is a high molecular weight natural polysaccharide consisting in a linear sequence of a disaccharide unit composed of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine.

The fundamental aim of the Disertation Thesis, to develop processes for esterification of polysaccharide chain units, was, no doubts, successfully achieved.

The disertation work follows standard divisions. The Theoretical part brings enough details on the treated problems, and even for a reader not experienced in the addressed topics represents a substantial knowledge basis. The Experimental part is also quite substantial with many details covering the experiments and analytical methods. The Results and Discussion part is very fundamental, logically organized and well

descriptive. Drawn conclusions are clear, the number and quality of cited references sufficient. Formally, the work was written carefully, used English is sometimes simple, but always clearly understandable.

The student has been a co-author of three published works, one patent and many conference contributions.

In the next part some comments for discussion are summarized:

- In the Experimental section details on used chemicals are missing.
- Were there any novelties and modifications in the synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-alpha-D-methylglucoside, or the synthesis reported [42] was followed. Please comment on the role of sodium hydride in this part.
- 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-acetyl-alpha-D-methylglucoside was obtained with relatively low yield. The same applies for 2',3',4'-tri-O-benzyl-6'-O-benzoyl-alpha-D-methylglucoside. What were the reasons?
- Please provide details on the method of dry flash chromatography.
- Could you explain in more details why salicylic ester derivatives were specifically sought? Are there any practical consequences?
- Could you comment on the use of 1,3-dibromopropane in the preparation of 2-(3-bromo-propoxy)-benzoic acid. What was the reason for choosing Br derivatives?
- Esters from 2,3,4-tri-O-benzyl-alpha-D-methylglucoside are no doubts nice and interesting structures. Could you kindly comment on their analogs with clear practical consequences. Are there any such information available in the literature?
- What are further and future prospects of the work related topics?

I fully recommend the Thesis for their defense.

Prague, 28.2. 2013



Doc. Dr. Ing. Petr Kluson