

Oponentský posudek disertační práce Ing. Markéty Christou:

NMR SPECTROSCOPY STUDIES OF PHOSPHORUS-CONTAINING COMPOUNDS

Disertační práce Ing. Markéty Christou, sepsaná v anglickém jazyce, se sestává ze 69 stran textu, a je členěná do sedmi částí. Seznam literatury obsahuje 169 literárních odkazů. Dále jsou přiloženy kopie pěti publikací zahrnutých do této disertace.

V úvodu disertační práce jsou stručně, ale výstižně popsány charakterizace fosforu jako prvku a jeho vybraných sloučenin, a pak také principy experimentálních i teoretických metod použitelných k jeho studiu se zaměřením na řešení problémů stereochemie.

Cíle práce jsou uvedeny na straně 22.

V kapitole Výsledky jsou komentovány nejdůležitější aspekty pěti publikací, přičemž kompletní výsledky jsou uvedeny v kopiích těchto publikací na konci disertace. Tento způsob presentace považuji za efektivní, protože je, podle mne, zbytečné znovu přepisovat všechny postupy a výsledky uvedené v publikacích.

Ing. Markéta Christou se zabývala hlavně měřením a detailní interpretací ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F a ^{31}P NMR spekter. Velmi oceňuji multinukleární přístup, i když je evidentní, že pro sloučeniny fosforu je jednoznačně první volbou měření ^{31}P NMR spekter, protože data lze efektivně využít při konstituční a stereochemické analýze i při monitorování reakcí v závislosti na čase.

V první a druhé publikaci byla využita ^{31}P NMR spektroskopie ke studiu fragmentace fosfátových spojek iniciované světlem. Po osvětlení tyto fosfátové spojky podléhají intramolekulární cyklizaci následně vedoucí k uvolnění léčiva. K tomuto účelu bylo využito originálního vybavení v rámci ČR, které umožňuje *in situ* ozařování přímo v NMR zkumavce. Výsledkem je optimalizace reakčních podmínek a vhodná volba substituentů.

Ve třetí publikaci byly studovány tři malé modelové sloučeniny s fosforem v cyklu jako stereogenním centrem. K těmto účelům byl získán maximální počet NMR parametrů a ten byl konfrontován s výsledky rentgenostrukturní analýzy a výpočetními metodami.

Ve čtvrté a páté publikaci bylo využito porovnání výsledků molekulárního dockingu a NMR experimentálních výsledků, zejména RDC hodnot. Získané výsledky by pravděpodobně mohly být zpřesněny studiem molekulární dynamiky s cílem získat přesnější struktury použitelné v stereochemické analýze s využitím NMR spektroskopie. Zatím posledním přístupem bylo použití MDOC (Molecular Dynamics with Orientational Constraints) k určení relativních konfigurací studovaných látek a určení konformačních rovnováh. Podle očekávání u vysoce flexibilních molekul s málo omezeným pohybem však zůstávají problémy, které budou vyžadovat další vývoj metodologie NMR.

Je nezpochybnitelným faktem, že Ing. Markéta Christou provedla velké množství pečlivě realizovaných multinukleárních NMR experimentů a provedla detailní analýzy příslušných spekter. V rámci spolupráce s ostatními autory publikací byly efektivně využity další experimentální a výpočetní techniky, které byly při řešení problémů vyžadovány. Veškeré výsledky uvedené v disertační práci jsou experimentálně doloženy odpovídajícím a přesvědčivým způsobem. Práce je sepsána přehledně a logicky s malým množstvím formálních chyb. Použití barevných fragmentů ve vzorcích a spektrech zvyšuje přehlednost a orientaci.

Původní výsledky disertační práce byly publikovány v impaktovaných časopisech Chemistry – A European Journal z roku 2021, Molecules (2021), J. Magn. Reson (2022) a dvě práce v Phys. Chem. Chem. Phys. (obě 2024), kde práce prošly velmi detailním recenzním řízením, a tudíž se nedá předpokládat, že by obsahovaly zásadnější chyby.

K práci mám následující připomínky a náměty k diskusi při obhajobě:

- 1) Název disertační práce je formulován maximálně obecně, a tudíž ne příliš výstižně vzhledem k obsahu.
- 2) Str. 6: v obecné charakterizaci fosforu chybí informace o možnosti zvýšení koordinačního čísla fosforu na šest (typicky například v PF_6^-). Tato vlastnost by se mohla případně uplatnit v mechanismu změny stereochemie.
- 3) Str. 13, Obr. 12: u ClO_4 měla být změněna velikost fontů.

- 4) Podle doporučení IUPAC se mají u interakčních konstant a korelačních metod nejprve uvádět těžší izotopy, např. ${}^nJ({}^{31}\text{P}, {}^1\text{H})$ a nikoliv ${}^nJ({}^1\text{H}, {}^{31}\text{P})$, ale i opačné uspořádání je obecně tolerováno, jak je zjevné podle přiložených publikací.
- 5) Bylo zvažováno použití 2D korelací mezi izotopy ${}^{31}\text{P}$ a ${}^1\text{H}$, resp. ${}^{13}\text{C}$, heteronukleární NOE mezi izotopy ${}^{31}\text{P}$ a ${}^1\text{H}$, případně měření NMR spekter v pevné fázi?
- 6) Které ze studovaných témat považuje disertantka osobně za nejzajímavější a, pokud se nejedná o informaci v režimu utajení, v kterém tématu hodlá disertantka pokračovat?

Závěr:

Původní výsledky disertační práce byly publikovány v pěti mezinárodních impaktovaných časopisech, jak je uvedeno výše. Ing. Markéty Christou je ve dvou případech první autorkou. Vedle těchto prací publikovala disertantka ještě další čtyři publikace a prezentovala výsledky na konferencích.

Ing. Markéta Christou prokázala schopnost systematické vědecké práce a splnila cíle disertační práce vytýčené na straně 22. Prokázala i schopnost spolupracovat s dalšími specialisty, kdy její dominantní příspěvek v publikacích je uveden na str. 57, přičemž hlavním zaměřením disertantky bylo měření a interpretace NMR spekter. Na základě výše uvedených skutečností se domnívám, že disertantka jednoznačně vyhověla všem požadavkům kladeným na doktorské disertační práce jak z hlediska kvantitativního, tak i kvalitativního, a proto práci Ing. Markéty Christou

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. FRSC
Výzkumný ústav organických syntéz a.s.
Rybitví 296, 533 54 Rybitví a

Katedra chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Hradec Králové, Rokitanského 62
500 03 Hradec Králové

V Pardubicích 14.9.2024