

## Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: Terézia Morávková

Název práce: Application of enantioselective allylation for synthesis of compounds isolated from *Streptomyces gramineus*

**A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)**

1. Rozsah DP a její členění	
×	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické nebo rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	<b>N - nedostatečné</b>

2. Odborná správnost	
×	A - výborná, bez závažnějších připomínek
	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	<b>N - nevyhovující, s hrubými chybami</b>

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
×	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	<b>N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)</b>

4. Jazyk práce	
	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
×	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	<b>N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami</b>

5. Formální a grafická úroveň práce	
	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
×	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami
	<b>N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami</b>

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5.

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou fragmentů tří přírodních látek: E-492, aktinofuranonu A a JBIR-108. Práce je v obvyklém členění, v rozsahu 80 stran a je v ní jen minimum překlepů. Úvodní část práce je zpracována přehledně a jsou v ní shrnuty dosavadní poznatky o enantioselektivní krotylaci. Cíle práce jsou jasně formulovány, experimentální část práce je vypracována správně, většina látek je plně charakterizována. Některé menší nedostatky se ale v práci vyskytují a chtěla bych je zde zmínit:

- V práci se objevují občasné jazykové nesrovnalosti a drobné gramatické chyby, způsobené volbou jiného než mateřského jazyka, např. špatný spelling slova acknowledgement, spojení typu „four steps synthesis“ (str. 41), „biological interesting activities“ (str. 3), „previously mention“ (str. 25), „multi-drug-resistant reverser“ (str. 27). Některé věty mají špatný slovosled, kdy je přísudek před podměttem (za všechny např. na str. 35 „At the outset was prepared the protected alcohol...“).
- Na str. 8 jsou popsány typy enantioselektivní syntézy, nicméně u bodu 1) (použití chirální výchozí látky) je označení poněkud diskutabilní, neboť se bude spíše jednat o syntézu diastereoselektivní.
- V citovaném článku (odkaz č. 70) má přírodní látka E-492 jinou strukturu než v odkazu č. 4. V jiné publikaci (*J. Antibiot.* **2019**, 202) jsem zase našla tuto látku pod jménem „actinofuranone C“, bylo by dobré to ještě ověřit. V práci navíc postrádám jasnou informaci, které z uvedených přírodních látek byly již dříve syntetizovány a které ne.
- V retrosyntetické části (str. 31 a 32) by bylo lepší použít klínové vazby, když jde o enantioselektivní syntézu.
- Výsledky obsažené již v bakalářské práci bych zde neopakovala – např. tabulka č. 12 byla uvedena v bakalářské práci pro syntézu racemátu, ale z textu diplomové práce se zdá, že to jsou výsledky při použití enantiomerně obohacených sloučenin. Výtěžek produktu (3*R*,4*R*)-**73** se navíc neshoduje s experimentální částí. Jaký byl tedy správný výtěžek Suzukiho couplingu v enantioselektivní syntéze?
- V experimentální části bych také již znovu neuváděla spektrální data pro syntézu racemátu (látky **69**, **70**, **59**, **71–74** a **4**), protože stejná data jsou součástí bakalářské práce autorky. Bylo by tedy vhodnější se pouze odkázat na data z bakalářské práce. Bakalářská práce je navíc v textu několikrát zmíněna, ale není uvedena v citacích.
- Z formálních záležitostí: Několik tabulek, např. na str. 18 a 22, je uvedeno na samostatných stránkách, které jsou „na šířku“, což trochu komplikuje čtení a také číslo stránky je v tištěné formě práce špatně umístěno. Domnívám se, že po jen malé úpravě tabulek by se vešly na šířku stránky bez nutnosti jejího „otočení“.
- U některých struktur je jistá nekonzistentnost v zobrazení (např. vazba P-O u látek **28** a **30** nebo *N*-oxidů na Obr. 4 ve srovnání s látkou **54**), u některých sloučenin nejsou vidět vazby mezi nabitými atomy (např. látka **30**, **37–42**), u tranzitních stavů na str. 13, 20 a 26 by měly být minimálně vazby mezi karbonylovým kyslíkem a kovem uvedeny čárkovaně.
- V tabulce č. 2 by bylo vhodnější použít M namísto R pro lepší porovnání s úvodními schémata.

I přes výše zmíněné nedostatky práce splňuje požadavky kladené na tento typ prací a doporučuji ji k obhajobě.

## B. Obhajoba

### *Dotazy k obhajobě*

1. Existuje nějaké vysvětlení, proč v Isekiho publikacích (výsledky v Tabulce 5) došlo ke vzniku opačného enantiomeru při snížení množství katalyzátoru (řádek 2)? Je známo, jaký vliv má v této reakci HMPA? V této tabulce je navíc chybně uvedena absolutní konfigurace u produktů v řádcích 5 a 6 a u látky **33** jsou přehozeny substituenty R<sup>I</sup> a R<sup>II</sup>.
2. Byl při enantioselektivní krotylaci (tabulka č. 10) někdy pozorován vznik *syn*-produktu?
3. Neuvažovalo se použití menší silylové skupiny pro ochránění sekundárního alkoholu (Tabulka 11)? I jinou silylovou skupinu by šlo později odstranit pomocí TBAF.
4. Neuvažovali jste o vyzkoušení jiných bází namísto vysoce toxického TlOEt (Tabulka 12)?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **NENÍ** podmínkou přijetí práce

## C. Celkový návrh

Práci doporučuji k přijetí k dalšímu řízení: **ANO**

Navrhovaná celková klasifikace: výborně

Datum vypracování posudku: 1. 7. 2020

Jméno a příjmení, podpis oponenta: PharmDr. Eliška Matoušová, Ph.D.