

Posudek na bakalářskou práci

Název práce: Stereoselektivní syntéza spirosloučenin obsahujících cyklohexenkarboxylovou kyselinu

Jméno autora: Vojtěch Dočekal

Oponent: PharmDr. Eliška Matoušová, PhD.

Předložená bakalářská práce pana Vojtěcha Dočekala se zabývá přípravou spirocyklických kyselin s potenciální biologickou aktivitou. Klíčovým krokem jejich syntézy je tandemová Michael/Michael/aldolová reakce katalyzovaná silylovaným difenylprolinolem, která již byla ve výzkumné skupině doc. Veselého studována dříve a optimalizována pro stejné nukleofily jaké byly použity v bakalářské práci, tj. benzothiofenon a *N*-fenylnhodanin. Cílem kandidáta bylo prozkoumat reaktivitu těchto nukleofilů s jinými nenasycenými aldehydy a po jejich oxidaci na kyseliny připravit sérii spirocyklických sloučenin pro biologické testování. I když se nepodařilo připravit všechny naplánované látky, cíle práce byly splněny.

Rozsah práce je více než dostatečný, členění dobré, v textu je jen minimum překlepů. Literatura je citována správně, v práci je dohromady 101 citací. Výjimkou je odkaz č. 18, který je chybný, neboť je uveden v kapitole Katalýza komplexy kovů, ale v citovaný článek se zabývá katalýzou pomocí polymerních aminokyselin. K citacím bych ještě vytknula, že číslo citace v textu by se mělo uvádět až za tečku za větou (či čárku), jak je správně uvedeno pouze u citací č. 1 a 2, u ostatních už ne.

Největší výhrady mám k teoretickému úvodu bakalářské práce, ve kterém se vyskytuje spousta formulačních nesrovnalostí a formálních nedostatků, z nichž nejdůležitější bych zde chtěla zmínit:

- Formulace „Takovou dvojici atomů nazýváme enantiomery“ je chybná, protože enantiomer není atom, ale označení pro celou molekulu.
- Výraz „štěpení racemátu“ bych doporučovala nahradit lepším pojmem separace enantiomerů.
- Vzhledem k tomu, že v úvodu jsou vysvětlovány základní pojmy, jako třeba zmíněný enantiomer, postrádám zde definici pojmu enantiomerní přebytek (ee), který se přitom v experimentální části využívá.
- Na začátku kapitoly 1.3 Asymetrická syntéza je uvedeno, že substrátem řízená asymetrická syntéza je výhodnější než použití opticky čistých výchozích látek, z textu ovšem není dobře pochopitelné, jaký je mezi těmito metodami vlastně rozdíl.
- V kapitole 1.3.2 Enzymová katalýza je uvedeno, že její hlavní nevýhodou je nedostupnost či nestabilita enzymu v izolovaném stavu, což je celkem problematické tvrzení, protože některé enzymy jsou určitě mnohem dostupnější než synteticky připravené katalyzátory jiného typu.
- Ve stejné kapitole je vysvětlován rozdíl mezi biotransformací a biokatalýzou, který je ovšem vysvětlen nejasně a navíc úplně jinak než ve článku prof. Hudlického, na který se kandidát odkazuje (odkaz č. 23). Zde mi také není jasné, co kandidát myslí uvedenou „částí organismu“ používanou ke katalýze.
- Ve Schématu 12 přebývá u sloučeniny **VI** dvojná vazba.
- Číslování sloučenin ve schématech a obrázcích je značně nekonzistentní, někde tučně, jinde netučně, někde tučně se závorkou, totéž se týká i popisků k nim.
- Název 2-thiobenzaldehyd (str. 26) není správný a je zavádějící, měla by být použita předpona sulfanyl.

Kapitoly Výsledky a diskuse a Experimentální část jsou zpracovány přehledně a vypovídají o nadstandardním rozsahu provedené experimentální práce, zejména co se týče charakterizace nově připravených sloučenin. Je zde diskutován i mechanismus spirocyklizační reakce a Pinnickovy oxidace. K těmto kapitolám mám rovněž několik formálních připomínek:

- V obou kapitolách jsou chyby v číslování sloučenin. V Tabulce 2 je uvedeno, že vznikají produkty **12b, c, d, h**, které jsou ovšem v experimentální části i závěru přejmenovány na **12a-d** a jejich oxidací pak vznikají sloučeniny **15a-d**. Přechíslovat by se měly i sloučeniny **14a-d** v Tabulce 3, neboť vznikají z aldehydů **11l, k, j, b** (v tomto pořadí). Po jejich oxidaci se pak v Tabulce 5 stanou kyselinami **16e-h**, což ovšem neodpovídá experimentální části, kde jsou uvedeny jako **16a-b**.
- Ve schématech se objevují desetinné tečky místo čárek (například 0.2 ekv.), v Úvodu ovšem byly desetinné čárky uvedeny správně.
- V mechanistickém Schématu 37 jsou chybně nakreslené některé zahnuté šipky.
- Hmotnostní spektra v experimentální části jsou psána nekonzistentně, někdy na jedno, někdy žádné desetinné místo, někdy od nejnižší hmoty, jindy od nejvyšší. Zajímavý je výpis spektra u sloučeniny **9**, která by měla mít hmotu 131, ale uvedeny jsou hmoty mezi 242 a 429.
- U IČ spekter není třeba uvádět úplně všechny píky, stačí vybrat ty nejintenzivnější.
- U pevných látek je standardem měřit teploty tání.

K bakalářské práci mám následující otázky:

1. Jak byl proveden výběr nenasycených aldehydů **11** pro reakci s jedním či druhým nukleofilem (benzothiofenonem a *N*-fenylrhodaninem)? Proč byly použity právě uvedené substituenty?
2. V práci je několikrát zmíněno, že připravené látky budou nebo byly testovány na biologickou aktivitu, ovšem nejsou uvedeny žádné výsledky, a není ani uvedeno, na jakou aktivitu budou nebo byly testovány. Byly tedy testovány a na jakou aktivitu?
3. V Tabulce 1 uvádíte poměrně vysoké konverze při přípravě výchozích nenasycených aldehydů, ale o dost nižší izolované výtěžky. Čím to bylo způsobeno?

Závěrem bych ráda konstatovala, že předložená práce i přes zmíněné výhrady splňuje požadavky kladené na tento typ prací a doporučuji ji proto k obhajobě.

Hodnocení: velmi dobře

V Praze dne 3. 6. 2016

.....
podpis oponenta