



# UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

*Přírodovědecká fakulta*  
*Katedra organické chemie*  
Albertov 6, 128 43 PRAHA 2  
tel. 221951326, 221951322  
fax 221951326  
e-mail : orgchem@natur.cuni.cz

## Posudek oponenta na diplomovou práci

Oponent: Ing. Dušan Drahoňovský, Ph.D.

Autor práce: Bc. Jan Blahut

Školitel: Doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Název práce: Regiospecifické deriváty cyklamů pro radiomedicínské a MRI aplikace

Předkládaná diplomová práce se zabývá zejména vývojem a optimalizací syntetických přístupů k derivátům cyklamů potenciálně využitelných v diagnostických metodách PET a  $^{19}\text{F}$ -MRI, jejichž společným jmenovatelem je mimo jiné syntetické využití trifluoracetamidové skupiny. V diplomové práci se Jan Blahut zabývá přípravou dvou typů cyklamových ligandů, kdy v jednom případě je trifluoracetamidová skupina využita jako selektivní chránič skupina a v případě druhé skupiny derivátů cyklamů jako meziprodukt přípravy *N*-trifluorethyl derivátů cyklamů. Součástí práce je také příprava komplexů Cu(II) a Ni(II) se druhou skupinou ligandů, strukturní NMR studie ligandů a měření relaxačních časů připraveného Ni(II) komplexu.

Prvním typem cyklamových ligandů na které se autor zaměřil je *p*-aminobenzylfosfinový derivát **1**, který by měl selektivně koordinovat Cu(II) a zároveň volná primární aminoskupina by měla umožnit napojení dalších molekul, které by zprostředkovaly cílený transport do tkání potenciálně vyšetřovaných pomocí pozitronové emisní tomografie. Syntéza žádané látky vychází z 1,8-dibenzylcyklamů přes 7 reakčních stupňů k produktu, který byl nakonec získán v malém výtěžku kvůli komplikacím spojeným s konkurenčními reakcemi a obtížnému čištění meziproduktů a produktu. Nicméně ligand byl úspěšně charakterizován a pro další studie a publikaci bude ještě potřeba postup optimalizovat, zejména pokud se ukáže být opravdu slibnou strukturou pro zamýšlené využití. Trifluoracetamidová skupina hraje v syntetickém přístupu roli chránič skupiny, která je selektivně zavedena i selektivně odštěpena zatímco benzamidové skupiny zůstávají a umožní tak přípravu žádaného produktu.

Druhá skupina připravených ligandů jsou *N*-trifluorethyl deriváty cyklamů. Byly zkoušeny různé přístupy jak tuto funkční skupinu do molekuly cyklamů nejlépe zavést. Přímá alkylace zcela propadla kvůli nereaktivitě potenciálních alkylačních činidel, reakce s fluoralem a redukce iminu se také nezdařila. Naopak acylace trifluoracetanhydridem poskytla v závislosti na výchozích látkách selektivně bis a tetrakis *N*-trifluoracetylované deriváty cyklamů **7** a **10**, které byly redukovány na žádané *N*-trifluorethyl deriváty **9** a **11**. Příslušný bis derivát **9** byl dále převeden zavedením fosfonomethylových skupin na derivát **13**. U derivátů **7**, **8**, **10** a **11** se podařila rentgenostrukturní analýza, která byla navíc provedena pro Cu(II) komplex ligandu **9** a Ni(II) komplex ligandu **13**. Kapitola 8 diplomové práce pak ukazuje, že NMR

strukturní analýza cyklamových derivátů není triviální kvůli různým druhům atropoisomerie, které komplikují analýzu NMR spekter, což dokumentují například měřené teplotní závislosti amidických derivátů cyklamu.

Tematicky zajímavá diplomová práce Jana Blahuta vypracovaná ve výzkumné skupině Doc. RNDr. Jana Kotka, Ph.D. na Katedře anorganické chemie Př.F. UK splňuje všechny formální náležitosti, jako je rozumný rozsah práce, jsou uvedeny abstrakty v češtině a angličtině, použité zdroje jsou řádně citovány, je uveden seznam zkratk, charakterizace produktů je dostatečná a přiměřená, jsou uvedena klíčová slova a seznam použitých zkratk, jasné definované cíle práce, diskuse výsledků a závěr, přiměřená úvodní část a souhrn výchozích poznatků. Po grafické stránce je práce velmi hezká napsaná v LateX. Po jazykové stránce je práce dobrá a srozumitelná, ikdyž místy působí až příliš neformálně a slangově nebo expresivně.

Práce obsahuje některé překlepy, namátkou; na str. 15 Plancova konstanta místo Planckova, str. 21 transmetalace místo transmetalaci, str. 22 řádek 10 asi něco vypadlo, str. 30 biskvartérní a mělo by být bis-kvartérní, str. 49 de-esterifikace, str. 55 Jahn-Tellerovským (velké písmena), str. 67 zwitteriont psát buď zwitter iont nebo česky obojetný iont, str. 41 má být Schiffova báze – nikoli schiffovská, nebo lze napsat imin, v seznamu zkratk chybí DIPEA atd. Pokud se píše text v češtině tak jsem, jako oponent, občas citlivý na některé přímé přepisy z angličtiny, ikdyž vím, že je to sporné a je to otázka vývoje českého odborného jazyka. Namátkou – targentingová část, kapling (zdá se, že se uchytil), isothiokyanátový kapling, pendantní skupina, opatřené insertem, atd. Chtěl bych zdůraznit, že tyhle věci nepovažuji za chybu, ale pokud existují v češtině adekvátní obraty, tak bych použil pro české verze textu vhodnější výrazy. Na str. 28 když je slovně uvedeno „v review“ by bylo vhodné uvést hlavního autora. Na str. 42 u selektivní deprotektce meziprojektu 14 je to opravdu ammonolýza? V experimentální části na str. 65 je uvedeno hydrolýza což je pravděpodobnější. Na str. 31 *N*-isopropyl nikoli *N*-izopropyl (izopropyl je slovensky). V obecné experimentální části chybí zmínka o typu použitých sorbentech pro preparativní chromatografii, stejně jako konkrétní druhy použitých katexů. Ke zmínce o click reakcích typu Huisgenovy cykloadice bych dodal, že existují i verze, kde není třeba přítomnosti Cu(II) iontů, například verze vypracované Carolyn Bertozzi.

Kromě zmíněných náhodně vybraných nepřesností ať těch skutečných či sporných považuji diplomovou práci za velmi dobrou a doufám, že získané výsledky se stanou částí nějaké budoucí publikace a třeba i aplikace. V tomto smyslu bych si dovolil poznámku, že experimentální část je psána docela detailně a bylo by dobré takový detailní popis zachovat i při převedení textu do angličtiny.

Oponent dále pokládá následující otázky do diskuse:

1. V obrázku 4.10 na straně 30 je uveden vznik dvou isomerů A a B. Vznikají takové isomery i v reakci s formaldehydem nebo vzniká jen jeden isomer, jak je uvedeno na obrázku 4.9 ?
2. V úvodu k plánované syntéze ligandu **1** uvádíte nevýhody ligandu, který jste syntetizoval ve své bakalářské práci a který obsahuje dvě volné primární aminoskupiny. Nevýhody formulujete jako eventuální a proto i vzhledem k tomu, že jsem nečetl bakalářskou práci bych rád věděl jestli se ty problémy ukázaly při pokusech o konkrétní experimenty?
3. Nezkoušeli jste provádět reakci meziprojektu **6** na **15** v jiném prostředí než je kyselina octová?

4. Na straně 46 uvádíte, že při pokusu o redukci v přítomnosti Lewisových kyselin  $\text{AlCl}_3$  a  $\text{CeCl}_3$  nebyl pozorován vznik produktu. Znamená to, že se nedělo nic nebo vznikalo něco jiného?
5. Benzoylderivát **3** se acyluje selektivně narozdíl od benzylderivátu. Je to způsobeno rigidnější amidovou strukturou benzoylderivátu?
6. Bonusová otázka-zamyšlení mimo pořadí. Při pohledu na amidy se mi vybavily různé transamidační reakce katalyzované Lewisovými kyselinami například Stahl et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10003. Zkoušely se tyto typy reakcí na cyklamových derivátech?

**Oponent jednoznačně doporučuje předloženou diplomovou práci k obhajobě.**

V případě, že autor práci prezentuje a obhájí náležitým způsobem navrhuje oponent hodnocení výborně.

V Praze 31.5. 2013

Ing. Dušan Drahoňovský, PhD