

Posudek školitele k Diplomové práci Jana Nekvindy

Syntéza nových karboranových a metallakarboranových strukturních bloků pro vývoj biologicky aktivních látek

Chemie klastrových sloučenin boru patří nesporně k experimentálně obtížným tématikám, a zvláště pak, jde-li o iontové sloučeniny a je-li jejich syntéza zaměřena ke konkrétním aplikacím. Již od počátku bylo zřejmé, že si pan Jan Nekvinda přinesl, již z období Bakalářské práce, řadu cenných zkušeností a dovedností ze syntetické organické chemie získaných díky jeho nespornému zájmu o obor organické a organokovové chemie, na něž bylo možné navázat a dále je rozšiřovat. Se zcela novým tématem práce a praktickými úskalími spojenými s izolací a charakterizací iontových sloučenin boru se dokázal vyrovnat neobyčejně rychle a efektivně a s neobvyklou samostatností. Během práce na diplomovém projektu se Janu Nekvindovi podařilo nalézt nové originální postupy vedoucí k derivátům kobalt bis(dikarbollidového) aniontu, které jsou substituovány na atomu uhlíku karboxylovými a alkylkarboxylovými funkčními skupinami. Kobalt bis(dikarbollid) hraje v chemii metallakarboranů zcela klíčovou úlohu a je možné jej pokládat za iontový a prostorový analog ferrocenu. Výsledky popsané v práci přináší srovnatelné potenciální implikace, které přinesla pro chemii ferrocenů syntetická dostupnost ferrocenyl karboxylové kyseliny. V oblasti sendvičových metallakarboranů takovéto strukturní bloky nebyly doposud dostupné. Chemie karboxylových skupin na skeletu byla dále rozšířena o přípravu aktivních esterů. Na modelových příkladech se podařilo prokázat, že tyto látky slouží jako velmi cenný intermediát pro snadnou přípravu řady derivátů, v nichž je organický substituent připojen amidickou skupinou ke kobalt bis(dikarbollidovému) aniontu. Také je zde třeba podotknout, že předchozí snahy o přípravu klastrových amidických derivátů přinášelo dosud značné potíže, které byly spojeny s nízkou konverzí a schůdností izolace látek z pestrých směsí vedlejších produktů. Ty byly použitím nové metodiky eliminovány. Byly připraveny i sloučeniny se složitější strukturou, které obsahují dva spojené metallakarboránové klastry. Nové typy sloučenin a na nich založená metodika jsou potenciálně využitelné pro přípravu biologicky aktivních látek. V posledně jmenované oblasti připravil a úspěšně charakterizoval dvě nové látky, které byly následně testovány skupinou doc. Jana Konvalinky, CSc. na ÚOChB AV ČR, v.v.i. pro inhibici proteasy z HIV viru. Obě látky vykázaly v testech dobrou účinnost s hodnotami IC_{50} menší než 100 nM. Student se pokusil o nalezení syntetických cest k dalším dvěma typům derivátů se zamýšlenou biologickou aktivitou. Je třeba dodat, že obě tato zadání překročují

svojí obtížností a časovou náročností do značné míry rámec obvyklý pro diplomovou práci. I přes jejich obtížnost se Janu Nekvindovi podařilo v nich pokročit kupředu. Snaha o přípravu klastrových analog penicilinů narazila bohužel na předem neznámou a neočekávanou hydrolytickou labilitu spojenou s délkou propojení, což by bylo možné obejít jen na základě zásadních modifikací celého postupu. Propojení metallakarboranů se sialovou kyselinou selhalo na špatné reprodukovatelnosti v literatuře publikovaných postupů. I tak pokládám dosažené poznatky v daných oblastech za cenné pro další vývoj. Věřím, že obě témata bude Jan Nekvinda schopen úspěšně dokončit, ale až v delším časovém horizontu, při svém dalším působení na ÚACh.

Výsledky z oblasti syntézy látek byly prezentovány jako plakátové sdělení na mezinárodní konferenci Euroboron 6 a byly publikovány v časopise RSC, *Dalton Trans.* Student se na přípravě rukopisu aktivně podílel.

Během diplomového projektu student prokázal schopnost samostatné tvůrčí práce, nesporný zájem o obor, schopnost orientovat se v literatuře, učit se novým metodám přípravy látek v inertní atmosféře, zvládnout značně odlišné postupy izolace aniontových metallakarboranů a na experimentální i teoretické úrovni si osvojit využití pokročilých přístrojových metod k jejich charakterizaci a identifikaci, jako nepř. ¹¹B, MS a HPLC.

Práci Jana Nekvindy během celého diplomového projektu a výsledky diplomové práce hodnotím jako školitel velmi kladně a práci doporučuji k obhajobě.

V Praze 28.5.2014

RNDr. Bohumír Grüner, CSc.