

# OPONENTSKÝ POSUDEK

Diplomová práce Jana Nekvindy

„*Synthesis of new carborane and metallacarborane building blocks applicable in designed of biologically active compounds*“

Fakulta organické chemie

KARLOVA UNIVERZITA PRAHA

Předložená diplomová práce je celkem tradičně členěná a předkládá dostatečné množství stránek k přečtení. Celkově zapadá do konceptu laboratoře vedené Dr. Bohumírem Grunerem. Při čtení bych ale raději přednost klasickému členění: Teoretický úvod, Experimentální část, Výsledky a Diskuse, protože pak by se možná diplomant vyhnul zbytečným chybám, které zmíním později.

„Teoretický úvod“ o víc jak 20 stranách je pro mne velmi obsažný, ale díky opravdu divné angličtině ne moc čtivý. Tato výtka se týká zvláště první části "1.1 CARBORANES " kde některé formulace jsou skoro nesrozumitelné. (str.7 2.odstavec 5. řádek, str. 2 3.odstavec, 4. řádek) Co znamená na př. Salts of this ion thus belong between the most stable molecules known to science. Nejsem zrovna angličtinář, ale více pozornosti při kontrole textu by jistě neuškodilo. To se týká i vysvětlování konceptu *closo*, *nido*-, *arachno*-, který bych asi takto vysvětlovaný nepochopil, kdybych se chemií boranů nezabýval skoro po celý svůj profesní život. Na př. Figure 2 *Open frameworks of 12 vertex carborane* ukazuje 9ti vrcholový *nido* karboranový anion 7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup> a 10ti vrcholový *nido* karboran 5,6- C<sub>2</sub>B<sub>8</sub>H<sub>12</sub> a ne 12ti vrcholové *nido* a *arachno* karborany. V kapitole 1.2.1 bych rozhodně na obrázku 3 doporučil demonstrovat číslování alespoň jedné poloviny karboranového ligandu, ke kterému by pak bylo možné se odvolávat v další části předložené práce. V obrázku 3 uvedené částečné číslování je pro neoborníka zcela matoucí. V kapitole "1:2:2 CHEMISTRY" je několik věcných chyb z nichž mě snad nejvíc mrzí chybné přisouzení autorství sloučeniny **13** na str. 14. První kdo tuto sloučeninu připravil již v roce 1976 byl guru české a světové borové chemie a můj velký učitel Doc Jaromír Plešek (viz Plešek, J.; Heřmanek, S.; Baše, K.; Todd, L. J.; Wright, W. F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, 41, 3509) a ne dívka jménem Chamberlin. U látky **13**, která představuje monoatomový kyslíkový interligandový můstek COSANU, bych si dovolil jednu neskromnou poznámku. První látkou tohoto typu, ale s atomem síry v můstkové poloze připravil rovněž jako první Doc Plešek již v roce 1974 (viz. Plešek, J.; Heřmanek, S.; Janoušek, Z. *Chem. Ind. (Lond.)* 1974, 108 a Janoušek Z., Plešek J., Heřmanek S., Baše K., Todd L. J., and Wright W. F., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1981**, 46, 2818.). A pokud jde o moji osobu, nebyl jsem bohužel u zásadního objevu také Doc. Pleška a sice otevírání kruhu cyklických etherů různými basemi, jak je mi podsouváno na str. 22 citací 94. Tato moje práce z roku 1974 se týká úplně něčeho jiného. Ještě bych si dovolil upozornit na chybu na str15 ve schematu 8. Látka 18 je skutečně ammoniový derivát a ne aminový jak je chybně uvedeno na obrázku. Kapitola 1.3 shrnující medicínální využití karboranů pro mě byla poučením za které děkuji. Poukazuje mimo jiné i na ty největší úspěchy řežského pracoviště na poli využití výsledků základního výzkum, které jsou bezesporu v oboru medicínální chemie.

Kapitola 3. RESULTS začíná nadějně a sice popisem úspěšného zvládnutí lithiace a následné karboxylace působením CO<sub>2</sub> za vzniku mono- a dihydroxy- kyselin ze kterých byly posleze připraveny (zase ta nešťastná angličtina ...were prepared and characterized and synthesis of...) estery s *p*-nitrofenylovou skupinou, poprvé v chemii boronových klastrů a to je jak se zdá nejvýznamnějším příspěvkem diplomanta v této oblasti. Je sice pravda, a diplomant to zmiňuje, že mono i dikarboxy kyseliny byly již publikovány, ale bez jakékoliv charakterizace (vyjma IR), což je pro mne nepochopitelné, vzhledem k tomu že práce byla publikována v *Inorg. Chem.* K tomu mohu přidat osobní zkušenost, neboť jsem se také

několikrát pokoušel reprodukovat práce publikované Rebecou Chamberlain a došel jsem ke stejným výsledkům jako diplomant. Tedy, že to plně reprodukovat nelze! Vcitované práci ref.122 vám ale její jméno chybí!! Nicméně přípravu kyselin popsané v této diplomové práci považuji za veliký úspěch diplomanta. Bohužel další pokračování kapitoly poněkud kazí dojem. Píše se zde, že ...The compounds have shown IC<sub>50</sub> values 70 nM (**XIII**) and 82nM (**XIV**)...,, Co jsou látky **XIII** a **XIV**? Co to je IC<sub>50</sub> ve vztahu k látkám **XIII** a **XIV**? Co je látka **XIII** jsem se dozvěděl až v dalším textu experimentální části, ale co je látka **XIV** jsem se nedozvěděl vůbec, pokud jí není látka **IVX** popisovaná na str. 59. Co to je za číslo **IVX**? Pokud to je číslo?? Této chybě je možné se vyhnout, pokud se ihned s uvedením čísla daná látka definuje přinejmenším chemickou formulí. V kapitole 3.5 oceňuji úspěšné, částečně úspěšné i neúspěšné pokusy o přípravu matallakarboranového analoga penicilinu, které jistě doplní paletu biologicky aktivních látek na bázi matellakarboranů

V experimentální části popsanou přípravu mono a dihydroxy kyselin jsem již ocenil v předchozím odstavci. Za podobně úspěšnou část práce považuji i přípravu aktivních esterů těchto kyselin. Drobné chyby v textu jsem v práci vyznačil tužkou.

Z práce není jasné, která fyzikálně-chemická měření prováděl sám diplomant a která byla měřena na jiných pracovištích (vyjma hodnot IC<sub>50</sub>). Myslím, že tradiční poděkování na začátku či v konci diplomové práce by vše vysvětlilo. I vzhledem k tomu že diplomant děkuje Českým drahám, za to že jezdí z Kralup nad Vltavou bez zpoždění.

Na diplomanta mám dvě zásadní otázky. Proč se rozhodl psát diplomovou práci v angličtině? A když už tak udělal, dal někomu vůbec práci přečíst a zkorigovat? Podle mého názoru to nikdo další už nečetl.

Závěrem chci vyjádřit, že přes uvedené nedostatky je práce dobré úrovně. Tři cíle, které si diplomant stanovil:

1. Připravit soubor karboxylových kyselin na bázi COSANU.
2. Esterifikace takto získaných kyselin resultující v aktivních esterech schopných reagovat za mírných podmínek s amino skupinami
3. Vyhodnocení rozsahu možností tvorby amidické vazby za použití právě aktivních esterů byl splněn. Množství připravených látek pro diplomovou práci dostačuje. Připravené látky jsou plně charakterizovány. Líbí se mi že diplomant nezůstal jen u synthesy nových látek, ale hledá cesty k jejich praktickému využití. Jedna publikovaná práce v časopise s dobrým impaktem (Dalton Trans.) je dobrý výsledek. Práce tak splňuje stanovené zadání.

## ZÁVĚR

*Předložená diplomová práce splňuje všechny odborné podmínky nutné k udělení titulu Mgr, a proto doporučuji, aby byla vzata jako podklad dalšího řízení o udělení hodnosti Janu Někviňovi*

V Praze 28. května 2014

.....  
Ing. Zbyněk JANOUŠEK CSc  
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR