

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Patrik Sedláček**

Vedoucí práce: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Konzultant/ka: -

Oponent/ka: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název práce: **Syntéza chromenopyridinů s novým kvartérním uhlíkovým centrem**

Rozsah práce: 55 stran, 43 číslovaných schémat a obrázků, 1 čísl. tabulek, 24 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | velmi dobré |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Student Patrik Sedláček se ve své práci Syntéza chromeno[3,4-c]pyridinů s novým kvartérním uhlíkovým centrem (název v práci je odlišný od názvu v SIS!) zabýval přípravou jednak pyranopyridinů (neúspěšnou z důvodu selhání různých metod přípravy výchozího 5-hydroxypent-1-yn-3-onu), poté aplikoval reakční sled vyvinutý školitelem k rozšíření palety chromenopyridinů a studiu versatility této karbocyklizace. Vzhledem k potenciálním syntetickým aplikacím jde o práci aktuální a přínosnou.

Práce byla vypracována pod vedením dr. Matouše a organicky zapadá do výzkumu skupiny prof. Poura a předchozího výzkumu školitele. Struktura práce je analogická odbornému článku: úvod (obsahově teoretická část zabývající se vybranými biologicky aktivními ortho-kondenzáty a sloučeninami s kvartérním uhlíkem, ve druhém případě včetně možnosti přípravy a katalýzou vybranými přechodnými kovy), cíle práce, výsledky s diskusí a závěr. Následuje experimentální část týkající se zejm. přípravy dvou cílových chromenopyridinů, seznamy použité literatury (ne vždy formálně jednotné; asi existují "vědecktější" zdroje informací než Encyclopedia Britannica) a zkratk. Uvítal bych seznam obrázků/schémat a tabulek.

Práce je sepsána poměrně hutně, ale čtivě a srozumitelně, s minimem "balastu", na solidní odborné i jazykové úrovni.

Dotazy a připomínky:

V práci se občas vyskytují chyby formálního a typografického charakteru (předložky na konci řádků, chybějící/přebývající znaky - typicky mezery, reference někde před a jinde za interpunkčním znaménkem aj.), jedná se ale o drobnosti, stejně jako občasné překlapy (alkylovat místo alkynylovat, propionovou místo propiolovou atd.) a jazykové lapsy (zejm. interpunkce). Občasné chyby se vyskytují i v názvosloví - anglikanismy typu jodobenzen, bromoaniliny či benzene, dále názvy esterů bez spojovníků (methoxyfenylpropiolát), nepoužívání kurzívy (ortho-kondenzáty, terc, [3,4-c]), ale i názvy koordinačních sloučenin ([AuCl(TFP)], Ag[SbF₆]). Některé obrázky mají nižší kvalitu (např. 1, 2; na obr. 3 je v práci atypicky označena aromaticita). Ve schématech (např. 6, 10) jsou některé šipky naznačující reakční mechanismus "posunuté" (měly by směřovat k atomu uhlíku spíše než π-elektronům násobné vazby), u substituentů je lepší udávat jejich číslo jako horní index (R₂).

Další připomínky:

- citace - optimální je dávat odkaz hned za jména autorů, ne až na konec odstavce; řada odstavců nemá uvedený zdroj; pokud se odvoláváte na práci konkrétních autorů, je vhodnější uvést přímo jejich práci, ne (pouze) přehledový článek (zde nejčastěji 11),
- str. 7 - swertiamarin bych nenazýval alkaloidem,
- str. 10 - obr. 4: chybný substituent na dusíku; ve schématu 2 je uveden dvakrát urotropin,
- str. 13 - produkty 5a a 5b jsou identické,
- str. 15 - u přípravy derivátů 14 má být protické rozpouštědlo (viz uvedený MeOH), produkty nebudou vždy pyrroloindoliny (X může být i O)
- str. 16 - asi lépe hydrochlorace/adice chlorovodíku než hydrochlorinace,
- str. 20 - jak vypadá ortho-anilin?
- str. 23 - schéma 14: vazbu stříbra v dusičnanu bych spíše zakreslil jako iontovou,
- str. 26 - schéma 19 - uveden v.s. chybný monomethoxyisomer,
- str. 33 a 34 - pokud bylo účelem eliminovat kancerogenní benzen, proč byl v reakci použit též? Tabulka 1 naznačuje, že výhodným rozpouštědlem s ohledem na reakční čas je též DCM. Byl zvažován, resp. nebyl vyzkoušen delší reakční čas?
- str. 35 - u benzenového jádra bych nehovořil o dvojně vazbě; na "benzylovém" uhlíku nedochází k protonizaci, ale vzniku karbokationtu; jak jste stanovili stabilitu produktu?
- experimentální část - občasná chemická hantýrka ("byla vysušena na vakuové pumpě"); u některých sloučenin chybí IR spektrum a u pevných látek teplota tání; ad NMR - zbytkový signál není uveden pro všechna rozpouštědla, dále - které sloučeniny byly měřeny v D₂O?
- str. 51 - NMR spektrum neodpovídá uvedené struktuře, z čeho jste usoudili na N-deprotektaci a částečnou aromatizaci?

K obhajobě vznáším následující dotazy k diskusi:

1. V úvodu zmiňujete výhody katalýzy předchodnými kovy v syntéze biologicky aktivních molekul včetně léčiv. Mohl byste, prosím, shrnout i eventuální nevýhody tohoto přístupu?
2. Při adici sulfonamidu na propiolát jste jako katalyzátor použil tributylfosfan. Jaké jsou jeho výhody v porovnání s častěji používanými terciárními aminy (TEA, DABCO aj.)? Jak je to s jeho bazicitou?

I přes uvedené připomínky spíše benigního charakteru hodnotím diplomovou práci Patrika Sedláčka velmi kladně a považuji ji za zdařilou, a to jak z hlediska obsahu, tak zpracování.

Předložená práce tak plně odpovídá požadavkům kladeným na diplomovou i rigorózní práci a rád ji doporučuji k obhajobě.

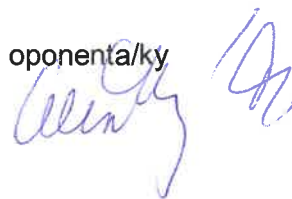
hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

22. května 2023

podpis oponenta/ky

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Alena', written over the text 'podpis oponenta/ky'.