

**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: **Marie Štemberová**

Vedoucí práce: Prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Zbyněk Brůža, Ph.D. (v SIS neuveden)

Oponent/ka: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název práce: **Syntéza a reaktivita vybraných derivátů [3]dendralenů**

Rozsah práce: 52 stran, 42 schémat (obrázků), 5 tabulek, 45 citací

Hodnocení práce:

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Merie Štemberová se ve své diplomové práci, vypracované pod vedením školitele prof. RNDr. Milana Poura, Ph.D. a PharmDr. Zbyňka Brůži, Ph.D. (uveden jako konzultant v textu diplomové práce, ve studijním systému však ne), zabývala syntézou nových derivátů [3]dendralenů s elektron-odtahujícími skupinami. Využitím Migita-Stilleho couplingu stannylovaných akrylátů s jodhexadiendikarboxylátem bylo úspěšně připraveno 5 nových dendralenů, u nichž byla následně zkoumána reaktivita při dien-transmisivní Diels-Alderově reakci. Téma práce vhodně doplňuje dlouhodobý výzkum pracovní skupiny a rozšiřuje poznatky o elektronově-chudých [3]dendralenech, navíc byly výsledky této práce začleněny do nedávno publikovaného článku (Antal, R. a kol. *Org. Chem. Front.* **2023**, v tisku).

Předložená diplomová práce je strukturována způsobem obvyklým pro práce se syntetickou tematikou. V kapitole Úvod diplomantka popisuje problematiku chemie nenasycených sloučenin se zaměřením na konjugované systémy; detailně jsou popsány Diels-Alderovy a dien-transmisivní Diels-Alderovy reakce (DTDA), včetně regio- a stereoselektivity těchto procesů, a téma dendralenů (definice, příprava a

základní reaktivita). Úvod je zakončen zvláštní kapitolou o Migita-Stilleho couplingu, jež byl v rámci experimentálních prací využit. Následuje stručné vytyčení cíle diplomové práce a kapitola Výsledky s diskusí, ve které se autorka detailně zabývá jednotlivými reakčními kroky – přípravou stannylovaných akrylátů a jodhexadiendikarboxylátu jako couplingových partnerů pro syntézu dendralenů pomocí Migita-Stilleho couplingu a následné DTDA reakce s *N*-fenylmaleinimidem jako dienofilem. Závěr práce obsahuje přehled připravených sloučenin. Experimentální postupy včetně charakterizace látek jsou sepsány přehledně a pečlivě (s výjimkou připomínek uvedených níže). Použité literární zdroje jsou aktuální, v dostatečném počtu, avšak jednotnost citačního formátu není u všech referencí dodržena (viz připomínky níže). Součástí práce je i seznam použitých zkratk.

Kvalitu získaných výsledků uvedených v této diplomové práci i fakt, že diplomantka využila při své práci pokročilé syntetické metody (hydrostannylace, Pd-katalyzovaný coupling, DTDA), bohužel rozporuje ne zcela dostatečná formální úprava textu diplomové práce.

Dotazy a připomínky:

Text diplomové práce obsahuje větší množství překlepů, gramatických či stylistických chyb (str. 9 – schmatu; str. 12 – 9, 10,-diethylantracen; str. 13 – ethylakrylát; schéma 22 – Li_2CuCl_4 ; str. 24 – Tyto výhody jsou vyvážené; str. 25 – eliminací; str. 25 – dobrý elektrofilním partnerem; str. 30 – je třeba provádět ji v ledové lázni; str. 31 - ...získali očekávaného biusaduktu...; str- 42 – 2-tributylstannylhex-2-enát), typografických chyb (předložky na koncích řádků, nejednotné použití proloženého písma (např. str. 23, 30, 31), nejednotnost některých termínů (elektron-donorový vs. elektron-dodávající) a u diplomových prací velmi častého nešvaru ve formě anglicismů (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, jododien, m.p., overlap, ...). Zcela chybí stránkování dokumentu, všechny grafické objekty jsou označeny jako schémata, ačkoli se v mnoha případech jedná o obrázky (např. „schémata“ 1–3, 8–10, 17, 18).

Kvalita schémat (resp. obrázků) není bohužel ideální; struktury uvedené v těchto schématech jsou označeny nekonzistentně (uvedení názvů sloučenin vs. číslování struktur). Rozporuplné je také to, že číslování sloučenin není adekvátně používáno v doprovodném textu, a tak jsou některé pasáže textu méně přehledné. U některých schémat (např. Schémata 23, 25, ...) je naopak číslování zbytečné, neboť se v doprovodném textu na dané struktury neodkazuje, a tím se tato schémata stávají méně přehlednými. U schémat vyjadřujících konkrétní příklady syntéz chybí uvedení výtěžku reakce.

Str. 8–9: V úvodní kapitole je uveden zdroj informací až ke konci čtvrtého odstavce. Relevantní reference by však měly být uváděny přímo u předkládané informace.

Str. 9: U schématu 2, které působí jako převzatý obrázek, není uveden zdroj. Uvedené hodnoty hydrogenačních tepel ethanu, ethenu a ethynu spíše odpovídají hodnotám disociační energie vazeb.

Str. 12: Ve schématu 9 neodpovídá čtvrtá struktura názvu (1,3-cyklopentadien vs. 1,3-pentadien).

Str. 13: Schéma 11 mohlo být sloučeno pro lepší srozumitelnost se související tabulkou 1.

Str. 14: V prvním odstavci je zmiňován regiodirektor R' s odkazem na schéma 12. U struktur uvedených na tomto schématu však není žádný substituent takto označen.

Str. 17: Obrázek dendralenu **13** by bylo vhodnější umístit až za následující odstavec.

Str. 23: Ve schématu 29 mohla být pro lepší srozumitelnost procesu Nazarovovy cyklizace ketoesteru **96** uvedena i struktura vznikajícího pentadienolu.

Str. 24: Podkapitola 1.4 o Migita-Stilleho couplingu by se dle mého názoru lépe hodila na konec části 1.3.2.

Str. 26: Reakce uvedené ve schématu 34 nejsou v textu okomentovány. Zřejmě se jedná o doprovodné schéma k předchozímu odstavci, avšak v něm není jednoznačně na toto schéma odkázáno.

Str. 26 a 27: V posledním odstavci je zmiňována příprava rapamycinu pomocí Migita-Stilleho couplingu s odkazem na schéma 35; na tomto schématu však struktura ani syntéza rapamycinu nejsou uvedeny.

Str. 29: U sloučeniny **85** je používáno nejednotné a nejednoznačné označení látky (2-stannylovaný akrylát, stannylovaný 2-akrylát). Vhodnější by bylo tuto látku označit např. jako akrylát stannylovaný v poloze 2 apod.

Str. 30: Schéma 38 by bylo vhodnější umístit až za následující odstavec, případně začlenit do tabulky 2.

Str. 35: V tabulce 5 chybí uvedení reakčních podmínek v řádcích 1 a 4, ačkoli je z následného textu zřejmé, že byly tyto experimenty prováděny.

Str. 38: Označení izotopů prvků se správně uvádí do levého horního indexu (^1H , ^{13}C);

Str. 39: Chybí systematický název a číselné označení připravené sloučeniny.

Od str. 39: Kromě struktury a názvu je vhodné u připravených sloučenin též uvést jejich sumární vzorec, příp. i molekulovou hmotnost.

Další doplňující dotazy k diskuzi:

1. Ve druhém odstavci na str. 12 je zmiňován „1-methyl-2,5-diketo-3-cyklohexenkarboxylát“ – je tato sloučenina pojmenována správně? Mohla byste uvést její strukturu?

2. Jakým způsobem byl generován dehydrobenzen (benzyn) použitý při DTDA uvedené na schématu 16?

3. Můžete uvést konkrétní příklad arylmethanového barviva s cross-konjugovaným systémem dvojných vazeb?

4. Jak se nazývá reakce, při níž se získává dendralen **13** z vinylsulfolenu **50**?

5. Jakým způsobem byly připraveny propioláty **120b** a **120c**, které vám byly dodány ze zásob výzkumné skupiny?

6. V tabulce 5 na str. 36 a v následném textu naznačujete optimalizaci podmínek DTDA (vstup 2 – prodloužení reakční doby, vstup 3 – zvýšení teploty). Vzhledem k tomu, že se jednalo o reakce rozdílných substrátů, vyzkoušeli jste i úpravu reakčních podmínek zvýšením teploty u reakce látky **86b**?

7. Na str. 36 uvádíte, že u DTDA dendralenů **86a** a **86d** jste nebyli schopni získat produkt v dostatečné čistotě pro spolehlivé určení struktury. Mohla byste upřesnit, zda jste očekávali (příp. i detekovali) tvorbu monoadduktu, nebo bisadduktu?

8. Z jakého důvodu se při zpracování reakční směsi po Migita-Stilleho couplingu používá 4% roztok NaF?

9. Str. 46–48: U produktu DTDA nejsou uvedeny systematické názvy sloučenin. Mohla byste se pokusit nastínit název základního skeletu sloučenin **122b** a **122c** (se zanedbáním relativní konfigurace)?

I přes výše uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Marie Štemberové kladně. Konstatuji, že práce odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce, a tudíž práci doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je:

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

21. září 2023

podpis oponenta/ky

