

OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Příprava prekuzorů antikoagulancia Rivaroxabanu s využitím asymetrické Henryho reakce

Autor: Bc. Karel M A C E K

Diplomová práce Bc. Karla Macka se zabývá možnostmi přípravy Rivaroxabanu, orálně dostupného antikoagulancia, jehož podstatnou výhodou je vedle orálního podání i odstranění nezbytnosti průběžného monitoringu koagulace lékařem. Látka obsahuje jedno stereogenní centrum. Autor se zaměřil především na přípravu požadovaného (*S*)-enantiomeru přímo asymetrickou Henryho reakcí. Navázal na výsledky Bakalářské práce Violy Fleixové (2019) a rozvíjí dále téma vhodných chirálních ligandů.

Práce je členěna do pěti kapitol a je doplněna kvalitně zpracovanými Přílohami NMR a IČ spekter a chirální HPLC. Zde postrádám alespoň ^1H NMR spektra všech čtyř připravených chirálních ligandů. V Úvodu je stručně popsána historie vývoje a využití antirombotických léčiv a mechanismus účinku selektivních inhibitorů Xa faktoru, mezi něž Rivaroxaban patří. Teoretická část přehledně shrnuje syntetické možnosti přípravy této API. Rešerše je zpracována velmi kvalitně a podrobně. Vzhledem k tomu, že se jedná o mimořádně úspěšné léčivo, jeho syntézou se zabývala řada komerčních i akademických pracovišť. V praxi se však vzhledem k ceně surovin a bezpečnosti procesu uplatňují výroby založené na postupu dle základního patentu firmy Bayer Healthcare (WO 0147919).

V Experimentální části je v úvodu popsána příprava chirálních ligandů. Diastereoizomery tří derivátů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidinonu byly separovány sloupcovou chromatografií ve velmi uspokojivých výtěžcích. Ke studiu klíčové reakce byly použity (*2R,5S*) – ligandy. Následuje příprava dvou substrátů asymetrické Henryho reakce. Experimenty proběhly s přijatelnými výtěžky. Připravené množství aldehydů **81** a **93** bylo však pouze 1,02 a 0,78 g. Nejasnosti v popisu ^1H NMR spekter vidím u látek **92** a **93**. Katalytická studie asymetrické Henryho reakce byla provedena v mikropreparativním měřítku. Použito bylo 5 ligandů a provedeno bylo 9 typů experimentů. Cílová molekula byla připravena pouze z nitroalkoholu **94** v množství 13 mg. Oceňuji provedení značného množství náročné syntetické práce ve ztížených podmínkách posledního akademického roku.

Kapitola Výsledky a diskuse, psaná v ich formě, velmi pěkně hodnotí provedené experimenty a dosažené výsledky. Zajímal by mne názor autora na snížené výtěžky asymetrické adice na aldehyd **93**. Mohlo by se jednat o sterický efekt objemného

substituentu? Zabýval jste se studiem složení reakční směsi např. hmotnostní spektroskopii? Možnost zvýšení chirální čistoty krystalizací epimerů látky **95** by byla velmi zajímavá, ale vyžaduje poměrně složitou a časově náročnou přípravu většího množství substrátu.


Závěr komentuje stručně možnost využití asymetické Henryho reakce na přípravu Rivaroxabanu a dosažené výsledky.

Práce je doplněna obsáhlým Seznamem literatury.

Po formální stránce je Diplomová práce zpracována velmi pečlivě a přehledně. Nalezla jsem jen minimum chyb.

1. str. 40: V nadpisu je uvedeno číslo látky **88**, jedná se ale o látku **89**.
2. str. 60: chybí „bylo“ ...Pro další zkoumání by **bylo** vhodné připravit amid **95**...

Vzhledem k tomu, že diplomant splnil všechny body zadání a prokázal schopnost samostatné tvůrčí práce, hodnotím jeho diplomovou práci s přihlédnutím k rozsahu a náročnosti provedené experimentální práce a kvalitě zpracování jako ***výbornou*** a doporučuji ji k obhajobě.


MVDr. Ing. Ludmila Hejtmánková, Ph.D.
Zentiva a.s. Praha
Pobočka Pardubice-Doubravice

Pardubice 2.9.2021