

Autor diplomové práce: **Bc. Vojtěch Šimon**

Název diplomové práce: ***Syntéza klíčového meziprojektu entecaviru vycházejícího z chráněného Corey alkoholu-A (-), identifikace nečistot a jejich vliv na průběh procesu.***

Tématem diplomové práce je studium syntézy klíčového meziprojektu léčiva *entecaviru*, což je účinná látka léčiv pro antiretrovirální medikaci hepatitidy B. Z tohoto pohledu je zvolené téma velmi zajímavé, dokonce s možností případného praktického využití. Tedy téma mimořádně vhodné pro studium z pohledu organické chemie a technologie.

V teoretickém úvodu diplomové práce byl dán přehled týkající se tří témat, jmenovitě Corey alkoholu-A (-), *entecaviru* a stávajících syntetických přístupů k (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(hydroxylmethyl)-5-methylencylopentan-1,3-diolu jako klíčového meziprojektu *entecaviru*. V přehledu syntéz Corey alkoholu postrádám popis výhod či nevýhod jednotlivých postupů, zejména s ohledem na ekonomicky únosnou výrobu Corey alkoholu. Metody s Grubbsovými katalyzátory jsou sice teoreticky zajímavé, ale s ohledem na jejich cenu a naopak dostupnost cyklopentadienu a jeho derivátů lze odhadovat co je ekonomicky přijatelným průmyslovým zdrojem Corey alkoholu. Popis postupu dle **Schématu 10** v kapitole **1.2.8** je z mého pohledu zmatečný. Bohužel se to týká některých dalších popisů, např. v kapitole **1.3.1**. Tato zmatečnost ztěžuje pochopení sdělované informace.

Navržena a posléze realizována byla nová chemická syntéza klíčového intermediátu (**6**) probíhající podle Schématu 20. Reakce vedoucí k tomuto intermediátu byly zhruba optimalizovány. Některé parametry této syntetické sekvence, např. vliv UV záření, byly podrobněji diskutovány. K tomuto bodu musím poznamenat, že diskutované závěry jsou opřeny o malý počet experimentů, které navíc nebyly provedeny opakovaně. Závěry lze chápat pouze jako orientační a bylo by vhodné je ověřit. Experimentální práce diplomanta spočívala v přípravě 6 sloučenin a provedení několika optimalizačních pokusů, které umožňují základní orientaci ve studovaném tématu. Připravené látky byly charakterizovány body tání, elementárními analýzami, NMR a MS spektry.

Za zásadní část diplomové práce považuji identifikaci kritické nečistoty (**5**) při přípravě látky (**4**). Poměry produktu **4** (64,62 %), nečistoty **5** (23,62 %) a **2** (2,91 %) ovšem neodrážejí složení v reakční směsi, ale izolovaný výtěžek těchto sloučenin. Vznik kritické nečistoty má patrně zásadní vliv na dosahovaný výtěžek. Pro maximalizaci výtěžku produktu je nutné pomocí změn reakčních podmínek minimalizovat obsah nečistot zejména té kritické. Samotná konverze výchozí látky nemusí být určujícím parametrem. Za určující bych považoval dosažení maximálního obsahu produktu v reakční směsi a to vzhledem k součtu obsahů výchozí látky a nečistot. Nemohu se proto ztotožnit se zjednodušujícím tvrzením, že nebylo možné sledovat obsah kritické nečistoty v čase z důvodu shodné retence s rozkladnými produkty použitého činidla. V takovém případě je nutné podmínky separace optimalizovat (nespoléhat pouze na isokratickou metodu založenou na čistém acetonitrilu jako mobilní fázi) nebo hledat jiné možnosti analýzy reakční směsi, např. NMR (měření v CDCl<sub>3</sub> nebo CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) nebo IČ.

Diplomová práce je sice logicky uspořádána, přesto lze v textu nalézt řadu formálních nedostatků, překlepů či chyb, včetně výše uvedených zmatečných popisů. Autor také občas kombinuje češtinu a angličtinu (např. collidin, lutidine, Favorského vs. Favorskii přesmyk, carvon vs. karvon a řada dalších). Četné gramatické chyby ponechám zcela bez komentáře.

Namátkou uvádím následující:

**Klíčová slova a dále v textu DP...** stereoselektory *R/S* v názvech sloučenin se píší kurzívou.

**Obsah a dále v textu DP...** Corey alkohol, Grubbsovy katalyzátory, Favorského přesmyk a další jmenné reakce se píší vždy s velkým písmenem na začátku.

... *terc*-butyldimethylsilyl chlorid by měl být nahrazen korektním *terc*-butyldimethylsilyl chlorid

**Seznam zkratek...** DMP není přesně vzato zkratka pro Dess-Martinovu oxidaci, ale Dess-Martinovo činidlo

...PBP asi není zkratka pro *p*-fenyl benzoyl chlorid

...PSA patrně nebude zkratka pro dimethoxy propan (navíc scházejí lokanty 2,2-)

Kapitoly **1.2.8 a 1.3.1** ...zmatené popisy syntetických postupů.

**Str. 26 a 30** ...tosilace

**Str. 30** ...poslední odstavec je zmatečný. Zejména dvě počáteční věty tohoto odstavce.

**Str. 40** ...poslední odstavec je zmatečný.

Diplomová práce dle mého názoru splňuje obecně uznávané nároky kladené na práce tohoto typu. Hlavní a poměrně náročný cíl diplomové práce, tj. připravit novým způsobem klíčový intermediát *entecaviru*, byl úspěšně splněn. Navrženy a zkoumány byly i některé parametry syntetické sekvence. Dosud však schází relevantní optimalizace postupu, který by v případě úspěchu měl splňovat kritéria industriální syntézy.

**Diplomovou práci doporučuji k obhajobě a hodnotím ji známkou C.**

V Pardubicích dne 26.5.2019

Posudek vypracoval:



Ing. Aleš Halama, Dr.  
Apigenex, s.r.o.