

Oponentský posudek diplomové práce

Příprava prekurzorů antibiotika Linezolidu s využitím asymetrické Henryho reakce

Autor práce: Bc. Martin Vrbický

Oponent: Ing. Petr Funk

Diplomová práce Bc. Martina Vrbického se zabývá přípravou vhodného intermediátu pro antibiotikum Linezolid s využitím asymetrické Henryho reakce. Příprava opticky čistých látek je jedním z trendů dnešní organické chemie, ale i problematikou současného farmaceutického průmyslu. Protože možnosti přípravy opticky čistých látek jsou omezené, přináší asymetrické reakce zajímavou alternativu s řadou výhod.

Autor diplomové práce nejprve připravil pětistupňovou syntézou *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl) karbamát (**42**) podle popsaných postupů, ovšem s optimalizací některých kroků, které vedly ke zvýšení výtěžku. Připravený aldehyd **42** byl podroben asymetrické Henryho reakci s jedenácti různými komplexy. Z toho sedm chirálních ligandů pro tyto komplexy autor připravil sám podle popsaných postupů. Na základě získaných výsledků byly navrženy a připraveny další dva aldehydy **60** a **62**, které byly rovněž podrobeny asymetrické Henryho reakci se čtyřmi nejúčinnějšími katalyzátory z předešlé studie.

Oponovaná diplomová práce je sepsána v rozsahu 70ti stran plus přílohy a je standardně členěná do čtyř hlavních kapitol. V Úvodní části nás autor seznamuje se záměrem své práce, která plyne přechází v Teoretickou část. Tato část srozumitelně a celistvě popisuje možnosti přípravy antibiotika Linezolidu a není zde ani opomenuta asymetrická Henryho reakce s vysvětlením výhod měďnatých komplexů, které autor následně používá. V Experimentální části je popsána příprava chirálních ligandů, příprava aldehydů a samotná studie asymetrické Henryho reakce. Připravené sloučeniny jsou dostatečně charakterizovány (výtěžek, vzhled, bod tání, ^1H a ^{13}C NMR spektra, HRMS, optická otáčivost). V kapitole Výsledky a diskuze jsou podrobně zhodnoceny syntézy připravených sloučeniny a především uceleně a přehledně zpracovány výsledky studie asymetrické Henryho reakce pro jednotlivé aldehydy s různými chirálními komplexy.

Diplomová práce Bc. Martina Vrbického je sepsána srozumitelně, přehledně, jazykově korektně s minimem chyb, které lze označit jako překlepy např.:

- v seznamu použitých zkratk – ve zkratce pro sloučeninu HATU 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxid hexafluorofosfát, by písmo „H“ mělo být kurzívou.
- str. 29 ... vede pouze oxim 50. - označení sloučeniny **50** by mělo být tučně
- str. 35 ... deriváty s isopropylou a terc-butylovou skupinou... označení *terc* by mělo být kurzívou
- str. 37, 41 a 42 ... je uvedena práce s roztokem NaKCO₃, předpokládám, že se jedná o NaHCO₃. Pokud by se jednalo skutečně o draselno-sodnou sůl, zápis vzorce by měl vypadat takto KNaCO₃.
- str. 38 ... chybně označený ligand **56b** na místo **56a**

K práci bych jen měl několik drobných připomínek a dotazů:

Nejprve bych si dovilil upozornit na drobnou formalitu tj. používání „pevné mezery“ v práci občas dochází k dělení čísla a jednotek na dva řádky (např. str. 46).

Při přípravě sloučeniny **58** byla látka izolována pomocí extrakce 3x 40 ml EtOAc a 10 ml CH₂Cl₂. Zajímá by mne důvod změny rozpouštědla při čtvrtém „vytřepu“.

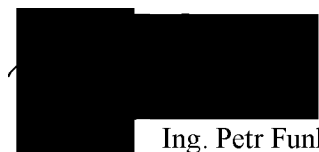
Při přípravě látky **62** byla reakční směs ochlazena na -78 °C. Jaký způsob byl použit a jaká by byla další alternativa?

Obecně by mne zajímalo, jak bylo určeno při chirální separaci na HPLC, který pík odpovídá *R*-enantiomeru a *S*-enantiomeru. Rozeberme si tuto otázku např. u látky **42**.

Bc. Martin Vrbický bezesporu splnil všechny body zadání diplomové práce, projevil vysokou schopnost organizace své práce v laboratoři a získané výsledky přehledně zpracoval. Student navíc prokázal, že jimi vytypované komplexy zvýšily enantiomerní přebytek a to o více než 10 % ee oproti dosud publikovaným výsledkům. Na základě těchto skutečností tuto diplomovou práci doporučuji k obhajobě a uděluji

hodnocení A

V Olomouci dne 18.8. 2020



Ing. Petr Funk

Katedra organické chemie
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci