



CHARLES UNIVERSITY
Faculty of Pharmacy
in Hradec Králové

V Hradci Králové, dne 6. 5. 2020

Oponentský posudek na disertační práci Ing. Gabriely Novákové

Název práce: Recyklovatelné katalytické systémy pro asymetrickou Henryho reakci

Oponovaná práce se zabývá přípravou a využitím katalytických vlastností imobilizovaných katalyzátorů založených na měďnatých komplexech chirálních 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů pro Henryho reakci. Vychází z dříve publikovaných výsledků vědecké skupiny vedené prof. M. Sedlákem, DrSc. a je pokračováním diplomové práce autorky. Část získaných výsledků týkající se přípravy a aplikace recyklovatelných komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů v asymetrických Henryho reakcích je obsahem dvou publikací v renomovaných časopisech s impakt faktorem (Advanced Synthesis and Catalysis 2016 a Tetrahedron: Asymmetry 2017), kde je doktorandka první autorkou. Další část práce se zabývá využitím připravených katalyzátorů pro syntézu sfingosinových bází Clavaminolu A a Xestoaminolu C, obsahujících dvě centra chiraloty. V teoretické části je po úvodu zaměřenému na sfingolipidy a jejich funkci uveden přehled metod, kterými byly obě dané sloučeniny připravovány. V porovnání s literárně získanými postupy příprav vyvinula autorka poměrně jednoduchou metodu za využití nově syntetizovaných katalyzátorů s poměrně vysokou enantiomerní čistotou. Získané stereoizomery sfingoidních bází byly separovány pomocí sloupcové chromatografie a testovány na cytotoxickou aktivitu na čtyřech nádorových buněčných liniích se zajímavým zjištěním vlivu konfigurace na aktivitu. Práce je členěna obvyklým způsobem, obsahuje 107 stran textu včetně 165 literárních odkazů a v příloze je doplněna NMR spektra jednotlivých sloučenin.

K práci mám několik drobných připomínek, popř dotazů:

Přesto, že je napsána velice pečlivě, v prohlášení, které bylo patrně převzato od nějakého kolegy je hned v prvních dvou větách použit mužský rod.

Na str. 19 jsou inzerovány selenové deriváty, ale selen chybí. O jaké sloučeniny se tedy jedná?

Na str 24 prosím o srozumitelnější vysvětlení důvodu poklesu enantioselektivity,...“působením nějakého nespécifického achirálního ligandu“...

Struktura sfingolipidů- str. 29, obr. 9 – vyšší mastná kyselina má skutečně 17 uhlíků? Na téže straně píšete u všech 12 v přírodě nalezených derivátů Clavaminolů (A-N), je jich skutečně dvanáct? U schémat, kde vyjadřujete délku alifatického řetězce násobky bych sjednotila opakující se methylenovou skupinu na desetkrát, např. str 37, na další straně je zase $C_{11}H_{23}$. Co jsou to edukty Henryho reakce? Str. 45.

Na straně 48 Z tabulek 6-8. je patrné Tabulka 8 se vztahuje na výtěžky v recyklačních krocích, zatímco tab. 6 a 7 se zabývá rozdílnými aldehydy, jak to spolu souvisí?

U příprav a jednotlivých charakteristik sloučenin by se měla uvádět teplota tání, ne bod tání, většinou se jedná o teplotní rozmezí.

U některých obecných postupů je nešťastně zvoleno „Směs chirálního ligandu 2,4, L*1- L*4 a $Cu(OAc)_2$, nebo.....” Působí to dojmem, že byla použita směs všech ligandů.

Literární odkazy jsou prezentovány ve zkrácené formě, což nebývá u těchto typů prací obvyklé, měly by se uvádět plné citace. Jaká je povinná norma na Univerzitě Pardubice? Mezi lit. odkazy jsem našla pouze 2 z r. 2018, novější práce neexistují?

Co vás vedlo k výběru aplikace vašich katalyzátorů pro syntézu právě sfingoidních sloučenin?

Proč nebyly porovnány aktivity vašich opticky čistých sloučenin s racemickými formami?

Dají se využít vaše recyklovatelné katalyzátory pro přípravu některých dalších farmakologicky aktivních molekul? Zamýšlíte nějaké další využití v této oblasti?

I přes některé drobné připomínky mohu konstatovat, že se mně práce líbila, je sepsána pečlivě, je čtivá a přináší poznatky použitelných recyklovatelných katalyzátorů, využitelných i pro syntézu přírodních látek s farmakologickým využitím.

Závěrem si dovoluji konstatovat, že Ing Gabriela Nováková prokázala syntetickou erudici a tvůrčí schopnosti. Oponovaná Ph.D. práce splňuje všechny požadavky kladené na tento druh odborných prací, a proto ji **doporučuji k obhajobě.**

prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Farmaceutická fakulta UK

Hradec Králové