

Posudek oponenta diplomové práce

Příjmení a jméno studenta: Velecký Radim
Studijní program: N2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek
Zaměření
(pokud se obor dále dělí):
Ústav: Ústav chemie
Vedoucí diplomové práce: Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
Oponent diplomové práce: Ing. Roman Kimmel, Ph.D.
Akademický rok: 2019/2020

Název diplomové práce:

Mikrovlnami asistovaná syntéza biologicky aktivních látek na bázi 6,9-disubstituovaných purinů.

Hodnocení diplomové práce s využitím klasifikační stupnice ECTS:

Kritérium hodnocení	Hodnocení dle ECTS
1. Splnění zadání diplomové práce	A - výborně
2. Formální úroveň práce, včetně jazykového zpracování	C – dobře
3. Množství, aktuálnost a relevance použitých literárních zdrojů	A - výborně
4. Popis experimentů a metod řešení	C – dobře
5. Kvalita zpracování výsledků	C – dobře
6. Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze	C – dobře
7. Formulace závěrů práce	C – dobře

Předloženou práci **doporučuji** k obhajobě a navrhuji hodnocení

C – dobře

Komentáře k diplomové práci:

Diplomová práce Radima Veleckého si kladla za cíl syntetizovat sérii doposud nepopsaných 6,9-disubstituovaných purinů a získané purifikované látky charakterizovat běžnými metodami strukturní analýzy.

V rešeršní části, kde jsou na 24 stranách zapracovány informace z 52 odborných literárních zdrojů, student, po seznámení čtenáře s popisem konstrukčního uspořádání mikrovlnných reaktorů a se základními principy vlivu mikrovlnného záření na reakční směsi, vyzdvihuje výhody mikrovln oproti konvenčnímu ohřevu, přičemž jejich přednosti a rozdíly demonstruje pouze na dvou typově odlišných nukleofilních substitucích purinových sloučenin. Jelikož komparované experimenty byly prováděny za různých teplot a tlaků, tudíž za nejednotných reakčních podmínek, jsou závěry z nich vyvozené irelevantní. Dále postrádám smysl následujících dvou kapitol, v nichž je věnována pozornost mikrovlnami asistovaným syntézám rozmanitých purinových sloučenin, u kterých jsem neshledal žádnou souvislost nejen s místem substituce purinového skeletu, ale ani s typem experimentálně prováděných reakcí. Poněkud vydařenější se mi jeví poslední část rešerše zabývající se biologickou aktivitou purinových látek. Taktéž se v textu vyskytuje několik více či méně hrubších pochybení, z nichž uvedu např. tyto:

- na str. 15 v tabulce Obr. 5 (čas konvenčního ohřevu) je chybně uvedena jednotka.
- na str. 17 v popisu k Obrázku 8 je chybně uvedený název výchozího derivátu purinu (adenosin-6-yn). Je-li v dotyčném obrázku správně uvedený vzorec, tak se jedná o 6-ethynyl-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-D-ribofuranosyl)purin.
- na str. 19 v reakčním schématu Obrázku 9 není ve struktuře produktu uvedený obecný substituent „R“ a současně není možné psát, že „R = primární/sek./cyklické alkoholy a cyklické ethery“. Dále pak není možné z přiložené tabulky ani z doprovodného textu k dané reakci zjistit, s jakými reagenty byly prováděné optimalizační reakce.
- dále napříč teoretickou částí, ale hlavně na straně 22 a 23, se vyskytuje řada nešikovně formulovaných vět či souvětí (např. str. 22 – „Purin byl objeven v roce 1884 Emilem Fischerem, jako heterocyklický systém imidazo[4,5-d]pyrimidin.“), neobratných spojení (např. str. 22 – „purin je nejvíce všudypřítomný heterocyklus obsahující dusík v přírodě“), nečekaně ukončených vět (např. str. 22 odst. 2.1 – „V roce 2018 zemřelo téměř 9,5 milionu osob ve světě a přibylo 18 milionů nových případů a .“), vět začínajících malým písmenem (např. str. 22 odst. 2.1 – „5-fluoruracil (5-FU, Obrázek 13), který je derivátem nukleové báze s atomem fluoru, je často preferovaným protirakovinným léčivem.“), vět se špatně skloňovanými slovy (např. str. 23, ř. 6 – „..., je nezbytné identifikovat nová terapeutická léčiva.“) a vět s více slovesy (např. str. 23, ř. 10 – „..., u nichž byly studovány jejich cytotoxické účinky byly na lidských epitelových rakovinových buňkách jater (Huh7), ...“).
- taktéž je možné naleznout několik nakreslených strukturních vzorců sloučenin, kde nejsou dodrženy vazebné úhly (např. str. 26, Obrázek 16).

Experimentální část zahrnuje, po obvyklé deskripci přístrojového vybavení a instrumentálních metod, srozumitelné laboratorní postupy zahrnující molární poměry všech reaktantů a použitých činidel, způsob izolace surových reakčních směsí včetně jejich purifikace vedoucí k syntetizovaným sloučeninám a společně s uvedenými experimentálními daty (IR, MS, NMR) umožňují výsledky reprodukovat. Průběhy jednotlivých chronologicky seřazených experimentů jsou následně dostatečně popsány, avšak postrádám sebemenší diskusi nad získanými výsledky. Na tomto místě by se měl student alespoň pokusit vysvětlit, proč např. je úspěšná aminolýza chlorovaného purinu pouze bez přídavku druhé báze, nebo proč ve všech případech, kdy je cyklopentylový substituent vázaný k purinu v poloze 9, je dosaženo výrazně lepších výsledků, atd. Nicméně na základě poznatků získaných ze své bakalářské práce a z diplomových prací svých předešlých kolegů tematicky spadajících do stejné či podobné oblasti chemie purinů, případně jeho bioisosterů, se studentovi podařilo připravit 10 dosud nepopsaných 6,9-disubstituovaných purinů, čímž nejen rozšířil portfolio látek již několik let systematicky schraňovaných k uvažovaným testům biologické aktivity, ale i svými dosaženými výsledky usnadnil, nebo minimálně zracionalizoval, přístup k derivátům adeninu. Ovšem i k této části, zahrnující 21 stran, mám několik výtek. V experimentální i v diskusní části mám převážně výhrady k částem týkajících se NMR a k několika málo dalším nepřesnostem.

- na str. 35 je uvedeno, že některá ^1H NMR spektra byla kalibrována na signál reziduálního $\text{DMSO}-d_6$. Ovšem typický pentet (neboli quintet) viditelný ve spektrech sloučenin měřených v $\text{DMSO}-d_6$ charakterizuje molekulu $\text{DMSO}-d_5$.
- referenční teploty tání uvedené u sloučeniny **2** (str. 36) nejsou v souladu s citovanou literaturou.
- hodnoty signálů ve výpisu ^1H NMR spektra sloučeniny **2** na str. 36 nejsou shodné s hodnotami uvedenými v textu diskusní části na str. 46.
- u sloučenin **6** a **12** (str. 39 a str. 42) jsou tvary signálů charakterizující $-\text{CH}_2-$ ethoxylových substituentů namísto kvartetů chybně uvedeny jako dublet dubletů a ještě k tomu s jednou interakční konstantou.
- signály atomů vodíku nesubstituovaného fenylu jsou obvykle 3 multiplety, méně často je možné vidět jednodušší signály, a to dd ($J^1 \neq J^2$; pro H2 a H6), dd ($J^1 = J^2$; pro H3 a H5) a t (pro H4), ovšem není možné psát, jako je tomu v případech sloučenin **4** (str. 38) a **10** (str. 41), že atomy vodíku monosubstituovaného benzenu poskytují v NMR jeden dublet a dva triplety.
- při výpisech naměřených NMR spekter je obecnou zvyklostí, že se u neurčitých signálů píše rozmezí začátku a konce multipletu a ne jeho střed.
- z dostupných údajů není jasná doba potřebná k alkylaci purinu do polohy 9. V obecném postupu přípravy sloučenin **2** a **3** je uvedena jednotná doba 8 h (str. 36) a na Obrázku 24 na str. 45 je čas reakce v rozmezí 4–6 h.
- na str. 47 v úvodním textu k nukleofilním aromatickým substitucím je nesprávně napsáno, že byl vybrán anilin jako modelový substituent. V pravidlech názvosloví organických sloučenin je jasně definované, že každá skupina atomů vázaná

k základní molekule musí v názvu obsahovat koncovku „yl“.

- dále mi, obzvláště když se všechny naměřené hodnoty m/z shodují s teoretickými, uniká význam vložené Tabulky 1 na str. 51. Navíc je v tabulce teoretická hodnota m/z pro sodný adukt derivátu **6** špatně a současně v textu popisujícím Obrázek 31 je pro změnu chybně uvedena naměřená hodnota m/z sodného aduktu derivátu **6**.

Celkově bych diplomovou práci zhodnotil jako úspěšné dílo, které naplnilo zadání. Autorovi bych doporučil, aby příště věnoval více pozornosti při psaní, případně při zpětné revizi již dokončeného dokumentu. V textu je mnoho chybějících čárek mezi větami, řada překlepů nebo nepříliš smysluplně spojených jednoduchých vět do souvětí, což čtenáře často mate a nutí jej ona inkriminovaná místa textu číst opakovaně. Po grafické stránce oceňuji zejména schématické zobrazení studovaných chemických reakcí a také zdařilé obrázky ESI-MS a NMR spekter. Po formální stránce nelze práci vytknout žádná významná pochybení, snad jen, že by měl autor, při případné tvorbě podobně členěného díla, v diskusní části více rozebírat příčiny úspěchů, nebo nezdarů a neskouzl pouze k tomu, že uvede pouhý popis provedených experimentů a jejich výsledků.

Otázky oponenta diplomové práce:

- 1) Na str. 14–16 jste se pokoušel srovnávat reakce prováděné za podmínek konvenčního a mikrovlnného ohřevu. Ovšem podmínky, ve smyslu použité teploty a tlaku, těchto reakcí nebyly shodné. Podařilo by se Vám v literatuře najít nějaký experiment, v němž byla reakční směs zahřívána běžným způsobem a s využitím mikrovln a poté jejich výsledky vzájemně porovnat?
- 2) U sloučenin **5–8** a **11–14** jste uvedl, že atomy vodíků fenylového substituentu v ^1H NMR spektrech se jeví jako dva dublety, ovšem u sloučenin **9** a **15** píšete, že jste viděl jeden dublet dubletů a jeden triplet. Mohl byste tuto skutečnost vysvětlit?
- 3) Z jakého důvodu máte u sloučeniny **4** (str. 37) teplotu tání minimálně o 50 °C nižší, než je uvedena v literatuře?
- 4) Pro alkylaci purinu do polohy 9 jste reakční směs míchal několik hodin při teplotě 15–18 °C. Jaké okolnosti Vás vedly k tomu, že reakce nebyla dělána při běžné laboratorní teplotě?
- 5) Z jakého důvodu chybí u látek **10–15** jejich charakterizace infračervenou spektroskopií?

Ve Zlíně dne 26. 5. 2020

Podpis oponenta diplomové práce