

Oponentský posudek bakalářské práce

SYNTÉZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA NOVÝCH 2,6,9-TRISUBSTITUOVANÝCH 8-AZAPURINŮ

Autor: Gabriel Gonzales

Studijní obor: Bioorganická chemie

Předložená práce je zaměřena na oblast studia inhibitorů cyklin-dependentních kináz, tedy problematice dlouhodobě a úspěšně rozvíjené na pracovišti školitele. Konkrétním cílem je syntéza vybraných 8-azapurinů a vyhodnocení jejich CDK2 inhibiční a cytotoxické aktivity ve srovnání s analogickými, dříve studovanými deriváty.

Bakalářská práce je standardně členěna do jednotlivých kapitol a je přiměřeného rozsahu. V kapitolách Úvod a Cíl práce autor přehledně shrnuje motivaci a konkrétní záměry pro řešení daného tématu. Rešeršní část je zaměřena na základní charakteristiku cyklin-dependentních kináz, stručný přehled hlavních typů dosud známých CDK inhibitorů se zaměřením na puriny a také syntetický přístup k jejich 8-aza analogům. Tato část je poměrně pečlivě a přehledně sepsaná a obsahuje zanedbatelné množství formální chyb.

Těžiště práce bezpochyby spočívá v části Výsledky a diskuze, kde se autor zaměřuje na popis optimalizace jednotlivých reakčních kroků vedoucích k cílovým derivátům. Z této části je zcela patrný autorův zápal pro organickou syntézu, o čemž svědčí i množství provedených experimentů. Na druhou stranu musím obecně konstatovat, že v popisu jednotlivých optimalizací je mnohdy těžké se zorientovat a některé pasáže jsou pro nezasevěného čtenáře doslova zmatečné (např. optimalizace Cyklizace I. a II.). Číslování meziproduktů také není optimální, některé sloučeniny nejsou zobrazeny strukturními vzorci (např. meziprodukty Va a Vb), což k přehlednosti příliš nepřispívá. Diskutabilní jsou také některá tvrzení, např. na str. 33 se hovoří o zajímavém zvýšení výtěžku o 4%, což považuji v daném případě za objektivně nehodnotitelný údaj. Navzdory tomu je zřetelně patrné, že snaha o optimalizace byla úspěšná a to zejména díky pracovitosti a houževnatosti řešitele. Byly připraveny celkem 4 cílové deriváty, jejichž inhibiční a cytotoxická aktivita byla porovnána s analogickými puriny. Cíl práce se tedy jednoznačně podařilo splnit. Proto předloženou práci hodnotím kladně a **doporučuji** ji k obhajobě, během níž by řešitel měl zodpovědět níže uvedené dotazy.

- 1) V komentáři k Tab. 2 uvádíte „značný potenciál tlakové ampule“, který mi však z výsledků není jasný. Prosím o vysvětlení.
- 2) Při přípravě derivátu 4.3.7 jste po krystalizaci a filtraci získal „viskózní olejovitou kapalinu“, což nedává moc smysl. Prosím o komentář.
- 3) Odstavec na str. 43, kde naznačujete „antiproliferační efekt skrze jiné enzymy“, mi není moc jasný. Prosím o názorné vysvětlení na základě hodnot IC_{50} .

doc. RNDr. Miroslav Soral, Ph.D.

V Olomouci 23. 5. 2014