

Posudek disertační práce

Solid-Phase Synthesis of New Purine Derivatives and Study of Their Properties

Autor: Barbora Lemrová (Vaňková)

Oponent: Doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

Předložená práce v rozsahu 104 stran, napsaná v anglickém jazyce, byla vypracována ve studijním programu Organická chemie na Katedře organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Je zaměřena na vývoj syntéz na pevné fázi čtyř skupin heterocyklických sloučenin a studium fluorescenčních vlastností sloučenin, které mají v molekule dva heterocyklické skelety, purinový a 3-hydroxychinolin-4-onový a které tvoří nejpočetněji zastoupenou skupinu. Zájem o efektivní syntézy a studium vlastností sloučenin, které jsou předmětem práce, je založen na poznatcích o biologické účinnosti dosud známých derivátů purinu a chinolin-4-onu a potřebě blíže v těchto skupinách sloučenin prozkoumat vztah mezi strukturou a biologickou účinností.

Název práce neodpovídá přesně jejímu obsahu, neboť v jedné ze zmíněných skupin, která je zastoupena druhým nejvyšším počtem připravených sloučenin, nejsou sloučeniny s purinovým skeletem. Práce má obvyklou strukturu – cíle, současný stav problematiky, výsledky a diskuse, závěr, experimentální část, seznam zkratk, seznam autorčiných publikací a seznam citovaných položek literatury.

Současnému stavu problematiky je věnováno 20 stran s 96 odkazy na literární prameny, hlavně na původní sdělení ve vědeckých časopisech a také na několik patentů. Obsah této kapitoly odpovídá cílům práce a je dobrým východiskem pro experimentální práci provedenou k jejich dosažení. Je rozdělena do podkapitol. Škoda, že vyhledání informací vztahujících se k jednotlivým cílům neusnadňují ve všech případech názvy podkapitol; odstavce týkající se 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-onů jsou skryty v subkapitole s názvem "4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoic acid as a starting material for the synthesis of heterocycles".

Kapitola "Results and discussion" je přehledně rozčleněna do podkapitol. Text týkající se syntetických postupů a jejich výsledků je doplněn přehlednými schématy a obrázky. Vhodnými obrázky jsou dokumentovány také komentáře k výsledkům měření spekter a provedených analýz. Výsledky jsou shrnuty do přehledných tabulek. Kapitola zahrnuje také výsledky biologického screeningu připravených sloučenin, který byl proveden Laboratoří experimentální medicíny UP v Olomouci.

Většina výsledků již byla publikována a odkazy na tyto publikace jsou uvedeny pod názvy podkapitol. V případě podkapitoly "4.1.3 Fluorescent properties" je uveden odkaz na publikaci, která má kromě doktorandky, školitele a konzultanta ještě dva další autory a z textu

není jasné, jakou část práce vykonala doktorandka. Ostatně, na mnoha místech v celé disertační práci používá autorka osobní zájmeno pro 1. osobu množného čísla a naopak žádná pasáž není napsána v 1. osobě čísla jednotného. To neodpovídá skutečnosti, že disertační práce je práce doktoranda.

Experimentální část je uspořádána tradičním způsobem. Poněkud netradičně jsou formulovány nadpisy popisů postupů příprav jednotlivých produktů – sestávají z charakteristiky reakce následované číslem produktu v závorce. Například arylace meziproductů **2** 2,6-dichlorpurinem, jejichž výsledkem jsou meziproducty **3**, má nadpis "Arylation with 2,6-dichlorpurine (**3**)", podle něž by číslem **3** měl být označen 2,6-dichlorpurin, protože číslo sloučeniny je zvykem umísťovat za její název.

V práci se autorka dopustila několika chyb v chemické terminologii. Na str. 36, 2. ř. zdola pro propan-1,3-diamin použila název propylendiamin, který odpovídá propan-1,2-diaminu. Termín esterifikace odpovídá kondenzaci kyseliny s alkoholem a není správné jeho použití pro přípravu esteru **8** alkylací soli karboxylové kyseliny **7** (str. 37). Rozkladu esteru methanolem (str. 82, 7. ř. zdola) neodpovídá použité sloveso hydrolyzovat reps. hydrolyze.

Uvedené výtky a chyby nejsou z hlediska celkové kvality práce závažné.

Do diskuse kladu autorce tyto otázky:

1. Je metoda acylace primární aminoskupiny kyselinou 4-(4-formyl-3-methoxy-fenoxy)máseľnou použita k přípravě meziproductu **1** převzata z literatury nebo byla poprvé popsána autorkou disertační práce se školitelem a konzultantem? Jaký význam má při této acylaci přítomnost 1-hydroxybenzotriazolu?
2. Jaký je princip zkoušky na přítomnost aminoskupiny bromfenolovou modří?
3. Proč nebyla alkylace meziproductu **3** prováděna hned poprvé v THF?
4. Jak autorka pokračuje nebo jakou má představu o pokračování studií syntézy purinů a deazapurinů na pevné fázi.

Je zřejmé, že dosažení výsledků bylo podmíněno soustředěnou a vytrvalou experimentální prací. O jejich kvalitě svědčí, že byly publikovány v šesti původních sděleních v renomovaných časopisech. Celkově považuji předloženou disertační práci za velmi zdařilé dílo a bez výhrad ji doporučuji k obhajobě.

Ve Zlíně dne 9. 8. 2013


Doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.