

Oponentský posudek bakalářské práce

STUDIUM SYNTÉZY VYBRANÝCH KONJUGÁTŮ 2,6,9- TRISUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ PURINU S POLYAMINY

Autor: Kristýna Hanáková

Studijní obor: Bioorganická chemie

Předložená práce je zaměřena na oblast vývoje inhibitorů cyklin-dependentních kinás, tedy problematice dlouhodobě a úspěšně rozvíjené na pracovišti školitele. Konkrétním cílem je syntéza konjugátů vybraných 2,6,9-trisubstituovaných purinů pro polyaminový transportní systém za účelem možného zvýšení selektivity dříve vyvinutých CDK inhibitorů.

Bakalářská práce je standardně členěna do jednotlivých kapitol a je přiměřeného rozsahu. V kapitole Cíl práce bych pro větší přehlednost uvítal zjednodušené schéma zamýšlené syntézy, nebo alespoň strukturu cílových derivátů. Rešeršní část je vhodně zaměřena na popis problematiky cyklin-dependentních kinás a aktuální stav v oblasti vývoje CDK inhibitorů na bázi derivátů purinu a bioisosterních analog. Kromě toho autorka předkládá přehled nejvýznamnějších možností cíleného transportu léčiv. Celkově je teoretická část je velmi dobře sepsána a poskytuje všechny potřebné informace k pochopení řešené problematiky. Obsahuje jen zanedbatelné množství chyb (např. na str. 16 je derivát **19** prezentován jako imidazo[4,5-*d*]pyridin, nicméně jde o imidazo[4,5-*b*]pyridin, v některých schématech není zcela vyznačená stereochemie), které nijak nesnižují její úroveň.

Bohužel, o něco méně přehlednější je schematické znázornění a číslování reakcí a sloučenin v kapitole Dosažené výsledky, kde nezasvěcenému čtenáři chvíli trvá, než se zorientuje. Je zde (snad až příliš) zevrubně popsána sekvence vedoucí k cílovým derivátům. Objevují se zde drobné nepřesnosti, například mylné tvrzení o použití 4-(methyaminobutan)-1-olu jako výchozí látky, „butoxykarbonylová skupina“ apod.

V experimentální části jsou pak shrnuty postupy pro jednotlivé reakční kroky. I zde se objevují drobné chyby, např. NMR data prezentovaná u sloučeniny **55** očividně náleží sloučenině **56**. Podstatné však je, že množství provedené experimentální práce je (alespoň z mého pohledu) nadstandardní a svědčí o autorově zájmu o řešenou oblast a jeho pracovitosti. Kromě známých intermediátů připravených pomocí dříve vyvinutých postupů bylo připraveno šest nových sloučenin včetně požadovaného konjugátu modelového derivátu. Cíle práce tak byly de facto splněny a problematika byla velice slušně rozpracována pro navazující výzkum. Proto práci hodnotím kladně a **doporučuji** ji k obhajobě, během níž by však řešitel měl zodpovědět na níže uvedené dotazy.

- 1) Na straně 46 uvádíte, že průběh reakce byl sledován pomocí TLC a NMR. Sledování průběhu reakcí pomocí NMR není příliš běžné. Jak to bylo v daném případě prakticky prováděno?
- 2) Domnívám se, že struktura produktu **71** neodpovídá realitě. Prezentujte podrobný mechanismus přípravy amidů pomocí karbodimidů i HATU a s ohledem na tyto mechanismy zdůvodněte vznik sloučeniny **71**.

doc. RNDr. Miroslav Soral, Ph.D.