

Posudek oponenta diplomové práce

Jméno studenta: Bc. David Gergela
Studijní program: 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: 2012/2013

Název diplomové práce:

Příprava 6,9-disubstituovaných purinů s adamantanovým skeletem

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	A - výborně
3. Množství, aktuálnost a relevance použitých literárních zdrojů	A - výborně
4. Popis experimentů a metod řešení	A - výborně
5. Kvalita zpracování výsledků	B - velmi dobře
6. Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze	A - výborně
7. Formulace závěrů práce	B - velmi dobře

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

A - výborně

Komentáře k diplomové práci:

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

V rešeršní části, kterou student rozdělil na dva hlavní tematické celky, jsou uvedeny poznatky získané z literatury, a to jak z odborných knih, ze článků uvedených v renomovaných časopisech, ale i z různých diplomových a disertačních prací. V prvním a svým obsahem nejrozmanitějším oddílem je problematika purinových sloučenin, ve které se převážně autor zaměřil jak na substituce atomu halogenu v poloze 6, tak i na substituce atomu vodíku na N9 a v závěru seznamuje čtenáře s biologickými účinky 6,9-disubstituovaných purinů. V souvislosti s tématem DP navazuje kapitola pojednávající o terapeutikách obsahujících v molekule aktivní látky adamantanový skelet. Přehledné a dostatečné uvedení do problematiky purinových a adamantanových sloučenin dokresluje grafické znázornění komentovaných sloučenin. V rešeršní části jsem nenalezl žádná významná pochybení a tudíž nemám k ní prakticky žádných připomínek. Snad jen, že na str. 15 nesouhlasí doba ohřevu reakční směsi uvedená ve Schématu 6 a v jeho popisu (4 h × 48 h). Mám také pro studenta jedno doporučení týkající se popisu několika stupňové syntézy s nízkým výtěžkem finálního produktu. Na str. 24 je uvedena pěti kroková příprava adamantanu, který byl ve finále izolován s celkovým výtěžkem 6,5 %. V takovýchto případech by bylo vhodné uvést i výtěžky jednotlivých mezikroků, aby bylo na první pohled viditelné, který ze syntetických kroků dělá problémy.

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. Z uvedených experimentálních dat zahrnující u všech připravených sloučenin výpis IR, MS a NMR spekter mám několik připomínek, ze kterých uvedu pouze jen ty závažné. Prakticky ve všech výpisech ¹H-NMR spektrech látek obsahujících fenylový substituent student milně navozuje představu, že některé signály protonů vázaných na benzenovém kruhu jsou triplety, u kterých uvádí pouze jednu ze dvou interakčních konstant (jedná se o sloučeniny 3, 7, 9–11, 15–18, 22–24 a 26). Dále se také u nerozlišených signálů, označovaných jako multiplet, běžně uvádí rozmezí hodnot ppm a ne, jak je tomu v DP, pouze jedno číslo. Poslední a současně nejzávažnější výtku mám k výpisu ¹³C-NMR spekter sloučeniny 5 (str. 34) uvedené v této DP a identické sloučeniny 8 uvedené v DP Evy Achbergerové na str. 39, respektive k výpisu ¹³C-NMR spekter sloučeniny 8 (str. 36) uvedené v této DP a identické sloučeniny 11 uvedené v DP Evy Achbergerové na str. 40. Jelikož by se mělo jednat o naprosto identické sloučeniny, musí atomy uhlíku rezonovat při stejných hodnotách ppm, nicméně při porovnání těchto hodnot ppm některé signály chybí, nebo se od sebe liší. Tato skutečnost, která je ve druhém zmiňovaném případě ještě podpořena rozdílným bodem tání (o cca 65 °C), ve mne vzbuzuje dojem, že studenti nezávisle na sobě za téměř shodných reakčních podmínek připravili rozdílné látky.

Výsledky a průběhy jednotlivých chronologicky seřazených experimentů jsou následně logicky diskutovány. Nejprve je rozebírána dvoustupňová redukce nitroketonů na odpovídající aminoalkoholy a jejich transformace přes 1,2-dithiolanové deriváty na nepolární (1-adamantylmethyl)anilinium-chlorid. Takto získané adamantanové deriváty obsahující primární aminoskupinu student nechal reagovat s předem připraveným 6-chlor-9H-purinem

za podmínek nukleofilní substituce, které byly zvoleny na základě úspěšných experimentů s anilinem, resp. s benzylaminem. V této části mne zarazilo, při redukci karbonylové skupiny na skupinu hydroxylovou (slouč. 1, resp. 2 na slouč. 5, resp. 6), pouze ohromný rozdíl reakční doby bez udání důvodů, který činil 5–192 h (Schéma 13, str. 52).

Celkově bych diplomovou práci zhodnotil jako úspěšné dílo, které naplnilo zadání. Po grafické stránce oceňuji zejména schématické zobrazení studovaných chemických reakcí a také zdařilé obrázky GC-MS spekter, které doprovází výstižné komentáře. Po formální stránce nelze práci vytknout žádná významná pochybení a výše uvedené výhrady nesnižují úroveň a kvalitu práce.

Otázky oponenta diplomové práce:

1. Na str. 15 ve Schématu 5 je uvedena reakce ribofuranosidu nesoucího v poloze 6 purinového kruhu atom chloru ($X = \text{Cl}$), který je za podmínek cross-couplingových reakcí substituován anilinovým zbytkem. Při této reakci uvádíte dvě různé reakční doby (14 h a 20 h). Přijde mi nelogické, že po 14 h byl izolovaný produkt s výtěžkem 90 % a při prodloužení reakční doby na 20 h byl izolován identický produkt s výtěžkem 70 %. Mohl by jste to prosím objasnit?
2. Vlevo na Obrázku 5 (str. 21) a vlevo na Obrázku 6 (str. 22) jsou uvedeny dvě prakticky stejné sloučeniny, které se navzájem od sebe liší pouze typem atomu halogenu (na Obrázku 5 je v molekule F a na Obrázku 6 je v molekule Cl). Závisejí na druhu diskutovaného halogenu typ biologické aktivity a jejich síla účinku? Pokud ano, uveďte prosím u zmiňovaných sloučenin nějaké dostupné příklady.
3. Na str. 57 jste uvedl, že reakce sloučeniny 13 s 2-jodpropanem za daných podmínek poskytla směs N9 a N7 izomerů, které byly pomocí sloupcové chromatografie rozděleny. Zajímalo by mě, na základě jakých strukturních dat jste přiřadil 60% výtěžek sloučenině 14a?
4. Na str. 65 v Tabulce 6 jsou uvedeny výtěžky alkylačních reakcí sloučenin 16–19 a 21, které u třech reakcí nepřekročily hranici 50 %. Mohl by jste nám prosím sdělit co tvoří tu druhou polovinu? V žádném z uvedených případů nebyl z reakční směsi izolován N7 derivát?
5. Z reakce 6-chlor-9H-purinu se sloučeninou 8, uvedenou na str. 62 ve Schématu 22, jste z reakční směsi izoloval pouze jeden neočekávaný produkt 20 s vysokým výtěžkem. Myslíte si, že by bylo možné sloučeninu 20 převést na Vámi původně očekávanou sloučeninu 21? Pokud ano, tak se prosím pokuste uvést za jakých podmínek.

podpis oponenta diplomové práce