

## Posudek oponenta diplomové práce

<b>Příjmení a jméno studenta:</b>	<b>Bc. Tichavská Vendula</b>
<b>Studijní program:</b>	Chemie a technologie potravin
<b>Studijní obor:</b>	Chemie potravin a bioaktivních látek
<b>Zaměření</b> (pokud se obor dále dělí):	
<b>Ústav:</b>	Ústav chemie
<b>Vedoucí diplomové práce:</b>	Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
<b>Oponent diplomové práce:</b>	Ing. Zdeňka Prucková, Ph.D.
<b>Akademický rok:</b>	2017/2018

### Název diplomové práce:

Syntéza nových derivátů s pyrrolo[2,3-d]pyrimidinovým skeletem

### Hodnocení diplomové práce s využitím klasifikační stupnice ECTS:

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

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

**A - výborně**

### **Komentáře k diplomové práci:**

Diplomová práce studentky Venduly Tichavské se zabývá syntézou derivátů pyrrolo[2,3-d]pyrimidinovým skeletem. Diplomová práce je standardně členěna dvou kapitol na teoretickou část a praktickou část.

Teoretická část se dle zadání zabývá různými postupy syntézy pyrrolo[2,3-d]pyrimidinových sloučenin a to se zaměřením na konvenční syntézu, syntézu na pevné fázi a mikrovlnnou syntézu. Další kapitola v teoretické části je zaměřena na biologickou aktivitu pyrrolo[2,3-d]pyrimidinových sloučenin. Teoretická část je zpracována pečlivě, je doplněna celou řadou schémat a obrázků. Studentka se velice dobře vypořádala s popisem několikastupňových syntéz v první kapitole teoretické části. Bohužel v této části postrádám syntézu základního skeletu pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu, všechny syntézy zmíněné v diplomové práci vychází již z připraveného pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. V podkapitole Syntéza na pevné fázi v úvodu popisuje studentka postup syntézy peptidů dle Merrifielda. Oceňuji snahu a úsilí autorky, že obrázek překreslila sama, bohužel se ve schématu dopustila chyby. Ve 2. řádce chybí karbonyl v karboxylové skupině příslušné aminokyseliny s chránicí skupinou. Také by bylo vhodné doplnit toto schéma vedlejšími produkty. Kapitola o biologické aktivitě je psána velmi detailně, vyskytuje se zde celá řada zkratk, což kapitolu činí celkem nepřehlednou a nesrozumitelnou. U některých zkratk (např. FLT3, ERK, AKT, STAT5) chybí komentář, co daná zkratka znamená. Objasnění zkratk není uvedeno ani v přehledu zkratk v závěru diplomové práce. Možná by bylo vhodnější tuto kapitolu napsat více obecně a tím srozumitelněji. V teoretické části je citováno z 38 článků od českých i zahraničních autorů, což považuju za dostačující.

Praktická část diplomové práce je rozdělena na experimentální část a na diskuzi výsledků.

Experimentální část popisuje syntézy jak konvenčními postupy, tak mikrovlnami asistované syntézy. Kapitola je přehledná, uvedené postupy jsou jasné a srozumitelné, každá připravená sloučenina je charakterizována NMR spektry, IČ spektry, GC-MS a elementární analýzou. Možná by pro přehlednost a úplnost bylo vhodné ke každé popisované sloučenině uvést její strukturní vzorec.

V diskuzi a výsledcích studentka nejprve vystihuje přípravu isopropylového derivátu pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. Zmiňuje a popisuje zde hmotnostní spektrum připravené isopropylové sloučeniny pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu, bohužel ke komentáři obrázek spektra chybí. V dalším reakčním kroku studentka vystihuje přípravu modelové sloučeniny N-fenyl-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminu a to konvenčním způsobem, syntézou za zvýšeného tlaku a mikrovlnami asistovanou syntézou. Stěžejní část diskuze a také celé diplomové práce je věnována mikrovlnami asistované syntéze. Zde studentka optimalizovala postup přípravy modelové sloučeniny, kdy v celé diskuzní části uvedla cca 50 reakcí provedených za různých podmínek. Za těch nejefektivnějších podmínek připravila sérii šesti nových sloučenin pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. Veškeré výsledky jsou vhodně doplněny přehlednými tabulkami. K diskuzní části nemám žádných výhrad, snad jen u obrázků 29, 36 a 37, které znázorňují GC-MS a ESI-MS analýzu vybraných sloučenin by mohla být fragmentace sloučeniny doplněna i vzorci, ve kterých by bylo naznačeno štěpení studované molekuly.

V celé práci jsem našla několik překlepů a chybek, např. v abstraktu pyrrolo[2,3-d]pyrimidinum, v úvodu zaměněné slovo pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu za purinu, v rešerši překlep u podmínek reakcí u obrázku 14, v diskuzní části je u dvou obrázků špatné číslování, v závěru chyba v předložce a v jednom případě je odkaz na literaturu uveden v hranatých závorkách, ač odkazy na literaturu jsou

v celé práci psány pomocí horního indexu.

Přes výše uvedené drobné výtky považuji diplomovou práci Venduly Tichavské za velmi kvalitní. Teoretická úroveň práce, způsob prezentace dosažených výsledků jsou na velmi dobré úrovni, po formální stránce je diplomová práce zpracována velmi pečlivě, je přehledná, uvedené obrázky i grafy jsou ucelené a jednotné.

Hlavní přínos diplomové práce je nalezení a optimalizace pracovních postupů za použití mikrovlnného reaktoru a nalezení nových, dosud nepublikovaných látek.

Diplomová práce odpovídá zadání. Diplomovou práci doporučuji k obhajobě a navrhuji hodnocení A výborně.

#### **Otázky oponenta diplomové práce:**

1. V teoretické části jste neuvedla syntézu skeletu pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. Prosím, mohla byste toto doplnit?
2. Všechny reakce, které jste prováděla, vychází z pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu substituovaného v poloze 7 isopropylem. Proč jste při alkylaci zvolila právě tuto skupinu?
3. V experimentální části pro sloučeninu N-fenyl-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminu (sloučenina 3) uvádíte hodnotu bodu tání a hodnotu výtěžku syntézy konvenčním postupem naprosto stejnou jako pro syntézu prováděnou pomocí mikrovlnného reaktoru. Skutečně vyšly výtěžky obou syntéz a body tání totožné?
4. Máte nějakou hypotézu, proč reakce prováděné za zvýšeného tlaku neproběhly ani v jednom z vámi zkoušených reakcí dle očekávání?

V Zlíně dne 1. června 2018

Podpis oponenta diplomové práce