Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Vavrečkova 275
760 01 Zlín

Posudek oponenta diplomové práce

Příjmení a jméno studenta:	Luža Michal
Studijní program:	N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek
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:	2020/2021

Název diplomové práce:

Mikrovlnami asistovaná syntéza 2,6,9-trisubstituovaných purinů.

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

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

C - dobře

Vavrečkova 275
760 01 Zlín

Komentáře k diplomové práci:

Hlavním úkolem Michala Luži bylo optimalizovat nukleofilní substituce 2-chlor-6,9-disubstituovaných purinů vybranými primárním aminy a syntetizovat tak sérii několika doposud nepopsaných derivátů purinu.

V úvodních kapitolách rešeršní části na 3,5 stranách včetně doprovodných Obrázků 1–5 zabírajících cca 1,5 strany student seznamuje čtenáře s problematikou purinů a jejich tautomerních forem, bioisosterů a s jejich biologickou aktivitou (jen 12 řádků textu). Dále se pak mnohem podrobněji věnuje problematice nukleofilních substitucí na purinovém skeletu za asistence mikrovln. Tento úsek je již zpracovaný přehledně, čtivým textem a s dostatečnou důležitostí k danému tématu.

Michal Luža za účelem naplnit vytýčené cíle DP, po přípravě dostatečného množství výchozího 2,6-dichlor-9-isopropyl-9*H*-purinu (**2a**), s pomocí mikrovln syntetizoval 4 purinové sloučeniny (**3–6**) téměř s kvantitativním výtěžkem a v „super“ kvalitě. Nicméně, jak sám autor v různých částech práce uvedl, že atom chloru vázaný k poloze 2 purinových sloučenin neochotně podléhá substituci, si zpočátku student vyzkoušel na vlastní kůži sám. Po překonání krize se v mikrovlnném reaktoru podařilo připravit 8 nových trisubstituovaných půrinů (**7a–10a**, **7b–10b**), ovšem pouze jeden z nich (**7a**) byl izolován z reakční směsi a to s výtěžkem 17 % (relativní zastoupení v reakční směsi bylo dle GC-MS 47 %, str. 44). Vznik zbylých sedmi (**8a–10a**, **7b–10b**) byl potvrzen pouze pomocí GC-MS a představa o jejich množství byla udána pouze jako poměr relativního zastoupení výchozí látky (**3–6**) a očekávaného produktu v jejich směsi. V tomto kontextu je dle mého názoru škoda, že student dal přednost kvantitě připravených derivátů před jejich kvalitou a dostatečnou charakterizací.

Celkově bych diplomovou práci zhodnotil jako úspěšné dílo, které naplnilo zadání. Michalovi bych doporučil, aby byl příště více pozorný při psaní, případně při zpětné revizi již dokončeného dokumentu. V textu je relativně dosti více či méně hrubých pochybení, které uvádím v posudku níže. Popisovaný text napříč celou prací doprovází řada obrázků znázorňujících struktury sloučenin, reakční schémata či spektra instrumentálních analýz (GC-MS, ^{1}H NMR spektra). Po formální stránce nelze práci vytknout žádná významná pochybení a níže uvedené výhrady nesnižují úroveň a kvalitu práce.

- První věta na str. 10 říká, že purinové sloučeniny mohou ve své základní struktuře obsahovat např. atomy „dusíku, kyslíku, síry, fosforu, ale i jiné.
- Z druhé věty na str. 10 je zřejmé, že se puriny skládají ze dvou vzájemně spojených cyklických jednotek, imidazolu a pyrimidinu. Ovšem Obrázek 1, který tento text popisuje, milně nabádá čtenáře k představě, že purin lze připravit vzájemnou kondenzací pyrimidinu a imidazolu. Nebo snad ano?
- Na str. 10 v Obrázku 2 je uvedena neobvyklá tautomerní forma guaninu.
- U pěti z 12 uvedených strukturních vzorců na str. 12 (Obrázek 4) neodpovídá daný název základního heterocyklu nebo je neúplný (na vyžádání poskytnu bližší

informace).

- Na str. 19 v popisu k Tabulce 3 týkající se optimalizace S_NAr chloru na purinu v poloze 2, není možné dohledat, s jakým aminem byla optimalizace prováděna.
- Popis Tabulky 3 na str. 19 je identický s popisem Tabulky 4 na str. 20.
- Na str. 23 v Tabulce 7 není možné uvádět jako substituci R_2 rib**osu**, ale ribos**yl**
- Na str. 26 v popisu přípravy **2a** oproti textu k Obrázku 15 (i pod šipkou reakčního schématu) nesouhlasí doba reakce.
- Na str. 26 nesouhlasí vypsané hodnoty ppm signálů ^{1}H NMR spektra látky **2a** s hodnotami uváděnými v diskusi tohoto spektra na str. 36. Proč?
- Na str. 26 (GC-MS spektrum látky **2a**) a na str. 27 (GC-MS spektrum látky **2b**) mají chybně uvedenou hodnotu *m/z* pro $M^+(^{37}Cl_2)$.
- Na str. 29 ve výpisu ^{1}H NMR spektra látky **5** nemůže být signál vyskytující se při 3,45 ppm, který byl přiřazen protonům vázaným k sekundárnímu uhlíku ethylové skupiny, označován jako singlet.
- Nejasné odlišnosti relativních výtěžků sloučenin **8b**, **9a**, **9b**, **10b** uvedených v popisech strukturních charakteristik jednotlivých látek (str. 32–34) a v Tabulce 11 (str. 44, slouč. **9a**) a v Tabulce 12 (str. 45, slouč. **8b–10b**). Na vyžádání opět poskytnu bližší informace.

Otázky oponenta diplomové práce:

1) Na **str. 18** je představena dvoustupňová reakce 2,6-dichlorpurinu s aminem a následně s benzylbromidem bez izolace monohalogenovaného meziproduktu. Příprava sloučeniny **IIIe** (5. řádek Tabulky 2) vedla i při vyšší reakční teplotě a za dvojnásobnou dobu k výrazně nižšímu výtěžku. Je možné v literatuře najít, zdali někdo provedl reakce 2,6-dichlorpurinu (II) s *p*-nitroanilinem a jejich produktu s benzylbromidem nezávisle na sobě?

2) Na **str. 44** a **45** jsou popisovány aminolýzy sloučenin **3–6** velkým nabytkem anilinu a benzylaminu v přítomnosti ekvivalentního množství TFA. Reakce sloučenin **4–6** s benzylaminem byly provedeny i bez zmíněné organické kyseliny, což mělo za následek zvýšení relativního zastoupení požadovaného produktu ve směsi. A proto se ptám, proč za těchto podmínek nebyly vyzkoušeny přípravy látek **7a–10a** a **7b**? Mohl byste nám blíže představit, jakou měla hrát roli TFA v reakční směsi?

3) Na **str. 46** na Obrázku 30 je zobrazeno ^{1}H NMR spektrum látky **7a**, která má v poloze 2 a 6 navázané fenylaminové substituenty, jejichž atomy vodíku aminové skupiny jsou v ^{1}H NMR spektru charakterizovány dvěma signály při 7,04 ppm a 7,64 pmm. Jak si vysvětlujete posun signálu atomu vodíku aminové skupiny derivátu **3** k výrazně vyšším hodnotám ppm (10,23 ppm; str. 28 nebo Příloha P I)?

Ve Zlíně dne 3. 6. 2021

Podpis oponenta diplomové práce