Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Vavrečkova 275
760 01 Zlín

Posudek vedoucího bakalářské práce
(EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE)

Příjmení a jméno studenta: Radim Velecký

Studijní program: B2901 Chemie a technologie potravin

Studijní obor: Chemie a technologie potravin

Zaměření
(pokud se obor dále dělí):

Ústav: Ústav chemie

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Oponent bakalářské práce: Ing. Roman Kimmel, Ph.D.

Akademický rok: 2017/2018

Název bakalářské práce:
Syntéza 4,7-disubstituovaných pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinů.

Hodnocení bakalářské práce s využitím klasifikační stupnice ECTS:

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

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

B – velmi dobře

Komentáře k bakalářské práci:

Bakalářská práce Radima Veleckého si kladla za cíl nejen nalézt vhodnou metodu pro přípravu 4-chlor-7-cyklopentylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinů, ale i pokusit se je v poloze 4 substituovat vybranými aminy a na základě instrumentálních metod potvrdit očekávanou strukturu jednotlivých produktů.

V závislosti na zadání práce student vypracoval na 14 stranách literární rešerši, kterou rozdělil do tří hlavních tematických celků zahrnujících základní charakteristiku purinu a jeho bioisosterů, syntézu a biologickou aktivitu derivátů 7-deazapurinu. Tento oddíl, ve kterém zapracoval informace z 22 literárních zdrojů, je sepsaný vcelku smysluplně a čtivě. Nepříliš hezký pocit mám z různé velikosti nakreslených strukturních vzorců. Pravděpodobně je to způsobeno kopírováním reakčních schémat z různých prací. Ovšem u žádného obrázku jsem odkaz na primární zdroj nenašel, ani v případě **Obrázku 5** (str. 13), který je bezesporu zkopírován z DP Filipa Zatloukala (Obrázek 10, str. 21) i včetně chyby ve vzorci triazolo[1,5-*a*]pyrimidinu, kde je 4-vazný atom dusíku a atom uhlíku je 5-vazný.

Podstatnější připomínku bych měl k textu na str. 17 vztahujícímu se k **Obrázku 10**, kde je velmi neurčitě uvedeno, že se čtyři velmi podobné triazolové deriváty 7-deazapurinu podařilo získat ve výtěžcích 29–80 %. Bylo by vhodné, alespoň naznačit, které z derivátů činily jisté problémy, a které byly získány s vysokým ziskem. V ideálním případě uvést vysvětlení, proč tomu tak bylo.

Dále na str. 19 je demonstrována, bohužel nebo možná bohudík pouze na jednom příkladu, mocná síla mikrovlnného reaktoru. Student tvrdí, že jeho využitím při nukleofilní substituci atomu chloru v poloze 4 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu, lze reakční čas z původních 24 h snížit na 5 min a současně ještě získat tak produkt s výtěžkem o přibližně 20 % vyšším. Reakční směsi srovnávaných experimentů se shodují pouze v reaktantech (substituovaný 7-deazapurin a piperidin) s neurčitým molárním poměrem a v reakční teplotě. Reakční prostředí, tím mám na mysli typ použitých bází, aktivačních činidel a rozpouštědel, je absolutně jiné. Je opravdu možné tyto pokusy vzájemně konfrontovat a vyzdvihovat jeden před druhým?

Na str. 21, je uvedeno, že biologická aktivita derivátů 7-deazapurinu **I** a **II** byla srovnávána s nynějším kandidátem pro léčbu rakoviny Forentinibem, ovšem v tabulce, jež je součástí **Obrázku 14**, jeho hodnoty inhibiční koncentrace uvedené nejsou. Místo něj je uveden tofacitinib, o kterém v textu vztahujícím se ke zmiňovaným sloučeninám není ani zmínky.

Našel jsem i několik více či méně závažných chyb v názvosloví uvedených sloučenin. Myslím, že nemá smysl je zde komentovat. Chtěl-li by si student vyhotovit do BP opravný lístek, na požádání mu seznam poskytnu. Snad jen bych uvedl, že výchozí sloučenina na **Obrázku 7** (str. 15) není 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidin, ale 2,6-diaminopyrimidin-4(3*H*)-on. Taktéž, jelikož v názvosloví aldehydů je funkční skupina zahrnována, je-li to možné, do názvu základního uhlovodíku, ke kterému se přidá přípona „-al“, je obecný název „3-arylpropylaldehyd“ uvedený na str. 18 nesprávný. Není ovšem možné si také nepovšimnout, že uvedené číslování, obzvláště když je i barevně zvýrazněno, základního skeletu pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu je chybné.

V druhé polovině práce autor po deskripci přístrojového vybavení a podmínek měření uvádí syntetické postupy vedoucí k přípravě požadovaných sloučenin a výpisy jejich spektrálních charakteristik. Dále jsou experimenty komentovány, a to jak z pohledu úspěšnosti provedených reakcí, tak i z hlediska výsledků poskytnutých převážně

hmotnostní spektrometrií. Text v diskusní části je provázen třemi schématy, nepříliš vhodně označovanými jako obrázky (**Obrázek 19**, **21**, **23**), a čtyřmi ESI-MS spektry sloučeniny **5**. Je zde také stručně popisováno jedno ^{1}H NMR spektrum (**Obrázek 20**), kterým student demonstruje zavedení cyklopentylového substituentu do polohy 7 deazapurinového skeletu. Praktická část se mi jeví jako dobře napsaná, ovšem mám k ní taktéž několik kritických připomínek:

- na str. 27 v popisu pracovního postupu **Metody A** není u potaše ani u bromcyklopentanu uvedeno látkové množství. Jelikož chemikálie uvedena druhá v pořadí je kapalina a dodává se v různé čistotě, která taktéž uvedena není, je pro mne jakožto čtenáře, prakticky nemožné tento údaj zjistit.
- na str. 32 v komentáři k ^{1}H NMR spektru je uvedeno, že „Atom vodíku cyklopentylového kruhu (označen písmenem d) byl pozorován jako penten.“ Autor měl nejspíše na mysli pentet. Současně u tohoto inkriminovaného signálu ve výpisu ^{1}H NMR spektra (na str. 28) není uvedena interakční konstanta.

Dále se zde vyskytuje taktéž několik nevhodných formulací typu:

- „Reakční směs byla zahřívána …, čímž **docházelo k refluxu pod zpětným chladičem** …“ (str. 28, odst. 4.2.2)
- „Pevné podíly (přesněji řečeno olejovité podíly) …“ (str. 33, pátý řádek zdola)

I přes uvedené výtky považuji bakalářskou práci Radima Veleckého za zdařilou, proto ji doporučuji k obhajobě.

Otázky oponenta bakalářské práce:

1. Na str. 11 je napsáno, že Emil Fischer v roce 1884 pojmenoval purin. Nicméně jeho prvotní syntéza byla provedena až o 14 let později. Mohl byste dohledat, kde se E. Fischer s purinem setkal a dle čeho jej pojmenoval?
2. Na str. 18 uvádíte, že zahraniční autoři připravovali několik derivátů 2-aminopyrrolopyrimidinů, znázorněných na **Obrázku 12**, za účelem inhibice proteinu tepelného šoku. Co je protein tepelného šoku? Proč je dobré jej inhibovat?
3. Na str. 28 tvrdíte, že teplota tání sloučeniny **2** je 25 °C. Jakým způsobem jste tuto teplotu stanovil?
4. Na str. 36 komentujete výsledky z reakcí sloučeniny **2** se sedmi různými aromatickými aminy. Ve všech případech konstatujete, že výchozí deazapurin **2** byl absolutně spotřebován, ovšem ve třech případech, tj. kdy reagoval s *p*-halogenovaným anilinem, nebylo možné očekávaný produkt izolovat v dobré kvalitě. Mohl byste ukázat nějaký důkaz podporující tvrzení, že je v reakční směsi pouze nezreagovaný derivát anilinu a produkt **7**, **8** nebo **9**? A jak vypadal surový produkt na TLC?

Ve Zlíně dne 31. 5. 2018

Vavrečkova 275
760 01 Zlín

podpis oponenta bakalářské práce