

Oponentský posudek disertační práce

Autor disertační práce:	Ing. Jana Rudolfová
Školitel:	doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.
Název disertační práce:	Syntéza a studium biologických účinků purinových nukleosidů substituovaných 1-adamantylem

Předložená disertační práce je zaměřena hlavně na syntézu nových 9-D-ribofuranosylpurinů substituovaných 3- nebo 4-(adamantan-1-yl(hydroxy)methyl)fenylaminoskupinou v poloze 6 a nesubstituovaných nebo 3-hydroxypropylaminoskupinou substituovaných v poloze 2, okrajově pak se práce zabývá biologickými účinky připravených sloučenin a tvorbou jejich inkluzních komplexů s β -cyklodextrinem. Práce je napsána v českém jazyce a její hlavní části jsou kapitoly Teoretická část, Experimentální část a Diskuze a vyhodnocení výsledků, a seznam použité literatury.

První z uvedených kapitol, jež obsahuje přibližně 200 odkazů na literaturu, přináší dobrý přehled o významných skutečnostech vztahujících se k tématu práce. Autorka se v ní dopustila nekorektních formulací, jako jsou „Nejvýznamnějšími dusíkatými glykosidy jsou tzv. nukleové báze, z nichž se skládá páteř nukleových kyselin.“ (s. 16) či „nahrazení oxoskupiny odpovídajícími aminy“ (s. 25). Chyba je ve vzorci XXX (s. 29), který představuje pentahydroxyhexyldenovou skupinu odpovídající D-galaktose, nebo v textu, podle něž je to řetězec L-galaktosy. Nejsou možné jen čtyři tautomery purinu, jak se chybně uvádí v textu, a na Obrázku 5 (s. 31) nejsou tedy vzorce všech.

Základní informace o samotné disertační práci jsou podány v kapitole Diskuze a vyhodnocení výsledků. V syntéze cílových glykosidů nesubstituovaných v poloze 2 purinového uskupení byl jednou z výchozích látek hypoxanthin, který autorka převedla popsanou reakcí s chloridem fosforily na 6-chlor-9H-purin. Pro syntézu glykosidů se substituentem v poloze 2 purinového skeletu provedla autorka několik neúspěšných pokusů o převedení adeninu na 2-amino-6-chlor-9H-purin a pak místo něj jako výchozí látku použila komerční 2,6-dichlor-9H-purin. Jak v monochlorderivátu, tak v dichlorderivátu, byla provedena nahrazení atomu chloru v poloze 6 fenylaminoskupinou nesubstituovanou a substituovanou v poloze 3 nebo v poloze 4 adamantan-1-karbonylovou skupinou a následovala redukce karbonylových skupin na sekundární alkoholické skupiny. Ke glykosylacím připravených látek byla použita 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosa, přičemž k pokusům zaměřeným na vybrání vhodného postupu byly použity látky s nesubstituovanými fenylovými skupinami. Glykosylace nebyly úspěšné u látek s hydroxylovou skupinou v řetězci navázaném v poloze 6 purinového skeletu. Po deprotekcí byly karbonylové skupiny v aglykonech zredukovány na sekundární alkoholické skupiny a neredukované i redukováné glykosidy s atomem chloru v poloze 2 purinového skeletu byly podrobeny reakci s 3-aminopropan-1-olem. Ve všech případech proběhla očekávaná substituce atomu chloru 3-hydroxypropylaminoskupinou a v karbonylových skupinách byl současně atom kyslíku nahrazen 3-hydroxypropyliminoskupinou.

Autorka dále referuje o potvrzení schopnosti tvořit inkluzní komplex s β -cyklodextrinem u deseti připravených sloučenin s adamantylovou skupinou pomocí ESI MS, u jedné z nich také pomocí spektroskopie NMR, a o testech těchto sloučenin na cytotoxicitu a inhibici cytokinin oxidasy/dehydrogenasy. Žádná ze sloučenin nevykázala v těchto testech významnou biologickou aktivitu.

Podstatným výsledkem disertační práce je příprava 16 nových 9-D-ribofuranosylpurinů s adamantan-1-ylou skupinou v molekule (s chráněnými i volnými hydroxylovými skupinami dohromady) s uspokojivými výtěžky z preparativního hlediska; dosud nepopsaných byla také řada

meziproduktů a vedlejších produktů jejich syntéz. Složení a struktura nejen nových sloučenin, ale i známých meziproduktů jsou prokázány kombinací elementární analýzy a spektrálních metod. Krystal jednoho z glykosidů s neodstraněnými chránicími skupinami byl podroben rentgenové difrakční analýze, která potvrdila, že cukerná složka je navázána na aglykon β -glykosidickou vazbou.

Mám výhrady k termínu „oxoskupina“ (na více místech) a k obecně nesprávnému vyjadřování, kam patří slovní obraty „nebyl na tenkovrstvé chromatografii ... pozorován“ (s. 85), „na obou ribosách“ (s. 101), „dvojnásobný molární přebytek“ (s. 102), „pomocí jednokrokové ... metody“ (s. 103), „jednou tak dlouho“ (s. 103) a „nepurifikovatelné směsi“ (s. 104).

Postupy použité k přípravě sloučenin a charakteristiky připravených sloučenin jsou uvedeny v předřazené Experimentální části, v níž čtenáři usnadňují orientaci uvedené strukturní vzorce, avšak není bez chyb a nedostatků. V popisu nitrace (1-adamantyl)(fenyl)methanonu nejsou blíže specifikovány koncentrace kyselin, ani přívlastkem "koncentrovaná"; alespoň v případě kyseliny dusičné by měla být uvedena koncentrace, neboť do nitračních směsí se používá různě koncentrovaná. Také není dostatečně popsán způsob izolace jednotlivých nitrosloučenin **1** a **2** – měla zde být uvedena hmotnost směsi reakčních produktů, kterou autorka nazvala nepřesně surovým produktem, a způsob jejího dělení. V postupu 7.1.2 (redukce nitroketonů) není uvedeno celkové množství železa použitého k redukci. Podle doporučení IUPAC a IUBMC se název monosacharidového zbytku odvozeného ztrátou anomerní OH tvoří náhradou koncového '-a' v názvu monosacharidu příponou '-yl' bez lokantu, proto monosacharidový zbytek ve sloučeninách **17-37** má být v jejich názvech vyjádřen předponou 'ribofuranosyl', nikoliv 'ribofuranos-1-yl'. Jiné chyby jsou v názvech sloučenin **8,19,35-38**; název „fosforyl chlorid“ (na více místech) a předpona 'fluoro-' (s. 59) jako vyjádření substituce atomem fluoru neodpovídají pravidlům českého názvosloví. Schází standardní citace teplot tání známých sloučenin a relativní molekulové hmotnosti, které se uvádějí spolu se sumárními vzorci a elementárními analýzami. Narazil jsem zde na nestandardní pojem „krystalická pěna“ (na více místech), a v oblasti organické syntézy neobvyklý termín „purifikace“.

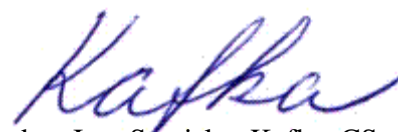
Celkově disertantka odvedla dostatečné množství práce a dosáhla výsledků odpovídajících vědecké úrovni. Proto, přes shora uvedené kritické připomínky,

předloženou disertační práci hodnotím kladně a doporučuji ji k obhajobě.

K obhajobě mám pak následující dotazy:

1. Na základě čeho jsou v protonových spektrech sloučenin **10**, **11** a **14** vyobrazených v Příloze 1 přiřazeny signály protonů fenylenových skupin a v polohách 2 a 8 purinového uskupení a proč nejsou rozlišeny signály methylenových skupin v adamantantylu?
2. Pokusila jste se o přípravu 6-chlor-9H-purin-2-aminu z *N*-(6-chlor-9H-purin-2-yl)formamidu způsobem popsáným v literatuře? Pokud ano, s jakým výsledkem?
3. Je možné určit, zda glykosidy s adamantan-1-yl(hydroxy)methylovou skupinou (**30-33,35,36**) jsou v podstatě ekvimolární směsi diastereomerů nebo jeden diastereomer převládá?

Ve Zlíně dne 26. srpna 2022


doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
pověřený oponent