

Oponentský posudek diplomové práce **Bc. Filipa Kalčice: „Synthesis of polysubstituted pyrimidines with potential antiinflammatory properties“.**

Cílem diplomové práce je příprava nových polysubstituovaných pyrimidinů s protizánětlivými účinky. Práce vychází z výsledků, které byly již dříve získány ve skupině dr. Janeby na UOCHB AVČR. Konkrétně byla modifikována látka, která nese označení WQE-134 (2-amino-5-butyl-4-(4-methoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin), a která vykazovala velmi slibné vlastnosti. Cílem předkládané diplomové práce bylo strukturními změnami zvýšit protizánětlivé účinky této látky a připravit deriváty s vyšší rozpustností. Za účelem studia mechanismu účinku získaných derivátů byla dalším cílem příprava derivátu nesoucí biotin vázaný polyethylenglykolovou spojkou. Všechny tyto cíle se diplomantovi podařilo splnit. Byly připraveny analogy s modifikovanou fenylovou skupinou v poloze 4 pyrimidinového jádra. Zde se především (benzyloxy)fenyl deriváty ukázaly velmi účinné, nejúčinnější látka byla o tři řády aktivnější než výchozí WQE-134.

Dále byla syntetizována řada derivátů nesoucích místo butylové skupiny atom vodíku nebo methylovou skupinu v poloze 5 původní struktury WQE-134. Oproti očekávání nedošlo ke ztrátě aktivity, a některé látky vykazovaly vyšší aktivitu než odpovídající analogy nesoucí butylovou skupinu.

Zvýšení rozpustnosti WQE-134 náhradou butylové skupiny v poloze 5 pyrimidinového jádra hydrofilním zbytkem se ukázalo synteticky nejobtížnější. Po vyzkoušení mnoha přístupů se podařilo i tento cíl splnit a získat deriváty, které jsou až o dva řády rozpustnější než výchozí WQE-134. Zavedení těchto substituentů však vedlo ke ztrátě aktivity.

Derivát WQE-134, nesoucí biotin vázaný polyethylenglykolovou spojkou, byl úspěšně připraven „click“ reakcí.

Po formální stránce je práce sepsána obvyklým způsobem anglicky. Úvodní část přehledně popisuje současné znalosti o zánětlivých procesech a principy metod a reakcí využitých v diplomové práci. Rovněž část výsledky a diskuse je sepsána přehledným způsobem.

Experimentální část je sepsána způsobem, který je obvyklý u publikací, získané látky jsou obvyklým způsobem charakterizovány. Práce obsahuje úctyhodných 152 citací. Diplomová práce byla sepsána velmi pečlivě, v podstatě bez formálních chyb. Jedinou výhradu mám k jazyku. Po gramatické stránce je text v pořádku, ale používání složitých souvětí a rozvinutých vět je někdy na úkor srozumitelnosti.

Dotaz:

Heckova reakce elektronově bohatých alkenů obvykle probíhá obtížně, s nízkou převážně  $\alpha$ -selektivitou. V práci je uvedeno, že Heckova reakce ethyl-vinyletheru poskytla ve vysokém výtěžku pouze  $\alpha$ -izomer. Byl pozorován i vznik druhého regioizomeru? Byla zkoušena varianta s přidavkem thalné, případně stříbrné soli a bidentátního fosfinového ligandu?

Bc. Filip Kalčic odvedl velké množství syntetické práce a připravil řadu nových látek pro SAR studie. Prokázal, že si osvojil základy moderní organické syntézy, oceňuji využití řady nových syntetických metod založených na katalýze přechodnými kovy. Jeho práci proto bez výhrad **doporučuji k obhajobě.**

V Praze 19. 5. 2017

Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.