

INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY  
ACADEMY OF SCIENCES OF THE CZECH REPUBLIC

Flemingovo nám.2, 166 10 Prague 6, Czech Republic

From: Miroslav Ledvina, Ph.D.  
Phone: +420 2 20 183 370  
Fax: +420 233 331 733  
E-mail: ledvina@uochb.cas.cz

**Oponentský posudek diplomové práce slečny Petry Bašové „Příprava dendrimerních derivátů biologicky aktivních látek“**

Předmětem diplomové práce slečny Petry Bašové je studie zaměřená na vývoj vhodných dendrimerních systému umožňujících násobnou prezentaci antineoplastika 9-hydroxyellipticinu. Bohaté zkušenosti školícího pracoviště v oblasti aplikace PAMAM dendrimerů a přítomnost OH skupiny v molekule zmíněného neoplastika, a tedy možností jeho ligace esterovou vazbou, iniciovaly volbu výchozího postupu, založeného na zmíněné dendrimerní struktuře prezentující jako povrchové skupiny karboxylové funkce. Vzhledem k tomu, že pokusy o navázání 5-hydroxyindolu jako modelové struktury k molekule 9-hydroxyellipticinu za použití standardních kondenzačních činidel (DCC a CDI) nevedly k cíli, byly hledány alternativní přístupy. Jako neúspěšný se rovněž ukázal postup založený na transformaci PAMAM dendrimeru presentovaných alkoxykarbonylových funkcí, přes jejich redukci na OH skupiny, na alkylbromidové funkce. Tento problém se nakonec autorce podařilo zvládnout zavedením alkylhalogenidové funkce na OH skupinu modelové „biologicky aktivní látky“ a její následnou reakcí s povrchovými aminoskupinami presentovanými na PAMAM dendrimeru. Tento postup byl úspěšně ověřen na reakci 5-(6-bromhexyloxy)indolu s mono BOC derivátem ethylendiaminu.

Posuzovaná práce je poznamenána některými nedůslednostmi, to zejména v oblasti prezentace a interpretace s předmětem práce související literatury a interpretace a deklarace připravených látek. K práci mám k několik následujících připomínek a dotazů:

- V kapitole 3.7. věnované principu použitých reakcí, považuji za zbytečné popisovat (resp. diskutovat) průběh obecně známých reakcí. Navíc, některá z uváděných konstatování jsou více než sporná, např.: (a) Str. 29: Pyridin není typickým představitelem terciárního aminu. (b) Str. 30: Michaelova adice je adicí C-kyselin na vinylogy karbonylových sloučenin a nikoliv jak je uvedeno adicí nukleofilu na terminální dvojnou vazbu. Při přípravě PAMAM dendrimerů se jedná o adici aminu na aktivovanou C=C vazbu derivátu kyseliny akrylové. (c) Mechanismus tvorby amidů reakcí esterů s aminy je celkem dobře znám. (d) Str. 31: Uvedená struktura není N-acylmočovina.
- Poněkud nestandardní je uvádění výtěžků reakcí (příprava látek **6** a **7**) formou „bylo získáno 99% produktu **6** jako bílé látky ve směsi s chloridem sodným“. Výtěžek stejně provedené reakce zpracované iontoměničem je výrazně nižší.
- Za poněkud nestandardní považuji též doložení struktury některých připravených látek výpisem NMR spekter bez přiřazení signálů, nebo pouhou jejich grafickou formou.
- V práci popsany postup látky **8** je známý, a proto postrádám příslušný odkaz.
- V textu uvádíte, že látky **1-7** a **14** byly detekovány UV lampou při 254 nm, přitom tyto látky nemají vhodný chromofor.
- Při přípravě látky **1** (str. 42) postrádám specifikaci roztoku 1,6-diaminohexanu.
- Látka **10** (str. 48) není kyselina ( DCC promotovaná esterifikace kyseliny **6**), ale její ester který je navíc shodný s látkou **11** (CDI promovaná esterifikace kyseliny **6** na str. 49).
- U přípravy látky **14** (str. 65) postrádám skupenství produktu jakož i jeho NMR spektra, a to v jakékoliv formě.
- Nazývat DCC spojovacím činidlem a BOC (t-butyloxykarbonyl) chemikálií je poněkud zavádějící. Prvním případem se jedná o kondenzační činidlo a v druhém případě o radikál.

- Nebyla při přípravě látky **3** pozorována tvorba produktu cyklizační reakce?
- Nebyla by Mitsunobuova reakce řešením problému jak navázat 5-hydroxyindol (tj. modelovou strukturu k molekule 9-hydroxyellipticinu) na PAMAM dendrimer modifikovaný karboxylovými funkcemi?

Závěrem konstatuji, že k posouzení předložená diplomová práce, přes uvedené připomínky, splnila svůj cíl a přinesla nové originální poznatky. Je zřejmé, že v práci vypracované postup pro násobnou prezentaci hydroxylovou skupinou modifikovaných heterocyklických sloučenin idolového typu otevírá cestu jak pro prezentaci antineoplastika 9-hydroxyellipticinu, tak i dalších jemu strukturně příbuzných biologicky aktivních molekul. Předpokládám, že dosažené výsledky v oblasti syntézy budou následně zhodnoceny v příslušných biochemických studiích. Na základě výše uvedených skutečností doporučuji diplomovou práci slečny Petry Bašové k obhajobě.

V Praze 19. 5. 2006



Miroslav Ledvina