

## **Posudek školitele na diplomovou práci Bc. Lukáše Marka s názvem "Syntéza inhibitorů kináz s 3-[amino(aryl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-onovým skeletem"**

Pan **Bc. Lukáš Marek** vypracoval svou diplomovou práci na Ústavu organické chemie a technologie, Fakulty chemicko-technologické, Univerzity Pardubice v rámci studia 2. ročníku navazujícího magisterského studia. V poměrně omezeném časovém období dokázal velmi úspěšně zrealizovat velký kus syntetické práce při řešení originální syntézy látek s prokázanou biologickou aktivitou. Přestože uvedené sloučeniny, obsahující 3-[amino(aryl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-onový skelet, jsou již dobře známy, jejich dosavadní syntéza – popsána navíc pouze v patentové literatuře – byla realizována pouze s velmi neuspokojivými výtěžky (max. 30%). Téma diplomové práce tak představovalo velkou výzvu a to i přesto, že v rámci řešení předchozích kvalifikačních prací v mé výzkumné skupině se již řadu souvisejících aspektů podařilo objasnit.

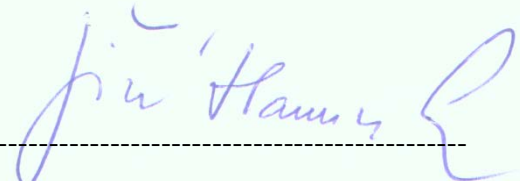
Diplomant při svém řešení vyšel z předchozího poznatku, že reakce 3-bromoxindolu s primárními aromatickými thioamidy v závislosti na podmínkách překvapivě poskytuje produkty *Eschenmoserovy* reakce, přestože je známo, že primární thioamidy v této reakci vystupují jen zcela výjimečně. Správná volba podmínek se jevila jako klíčová, protože periferní substituce 3-bromoxindolu, teplota, přítomná báze a rozpouštědlo významně ovlivňují jeho reaktivitu a to nejen ve smyslu kinetickém, ale především ve smyslu chemoselektivity. To se při řešení jasně projevilo – námi původně publikované podmínky *Eschenmoserovy* reakce se pro syntézu účinných inhibitorů tyrosin kinázy použít nedaly – vznikaly při nich směsi neidentifikovatelných produktů, resp. produkty se zcela jinou strukturou (thiazoly). Při hledání nových podmínek se diplomantovi podařilo uspět a jejich další optimalizací dosáhl velmi dobrých až vynikajících výtěžků (až 97 %) požadovaných sloučenin. Kromě toho vyvinul i velmi účinný postup separace produktů z reakční směsi od nečistot (subst. isoindiga), které sice byly přítomny jen ve stopách – nicméně nebyly jednoduše odstranitelné. Diplomant se rovněž nespokojil jen s optimalizací finálního kroku přípravy inhibitorů tyrosin kinázy, ale provedl a optimalizoval i kompletní a mnohdy originální víceřadovou přípravu výchozích sloučenin. Jím vyvinutá víceřadová syntéza tak vychází ze snadno dostupných sloučenin (převážně subst. isatinů) a celkově poskytuje velmi dobrý výtěžek. O její inovativnosti není pochyb – takto pojatá syntéza inhibitorů kináz není v literatuře doposud zmíněna.

Při své práci diplomant prokázal svou kreativitu, schopnost řešit aktuálně vyvstálé problémy a především svůj laboratorní um (tzv. "chemické ruce"), což velmi oceňují a ve svém hodnocení

vyzdvihují na první místo. Kromě toho oceňuji práci diplomanta s literaturou – schopnost hledat a správně vyhodnocovat všechny dostupné informace a také je při své práci adekvátně používat. Samotná diplomová práce je i po formální stránce zpracována velmi zdařile a prokazuje diplomantovu schopnost své výsledky správně prezentovat.

Závěrem tedy konstatuji, že **Bc. Lukáš Marek** zcela naplnil zadání diplomové práce a hodnotím tuto diplomovou práci stupněm A.

V Pardubicích dne 10.5. 2019



prof. Ing. Jiří Hanusek, Ph.D.