

Posudek na bakalářskou práci

Název práce: Syntéza proléčiv glutaminového antimetabolitu 6-diazo-5-oxo-L-norleucinu

Jméno autora: Kateřina Novotná

Školitel: RNDr. Pavel Majer, CSc.

Předložená bakalářská práce Kateřiny Novotné se zabývá syntézou proléčiv 6-diazo-5-oxo-L-norleucinu (DON), jenž je antimetabolitem glutaminu. Při návrhu proléčiva byl použit koncept takzvaných reverzních ProTides a díky tomu podstatnou část práce tvoří chemie derivátů kyseliny glutamové a kyseliny fosforečné.

V úvodu předložené práce jsou velmi kvalitně popsány vlastnosti DONu a jeho analogů. Stejně kvalitně jsou uvedeny známé přístupy k tomuto glutaminovému antimetabolitu. Logicky a přehledně je vysvětlen koncept ProTide, jenž má svůj původ ve farmakochemii nukleosidových analogů. Velmi zdařile je napsána i kapitola popisující design dvou cílových molekul a způsob jak by tato proléčiva měla fungovat.

Bakalářská práce svým rozsahem jednoznačně splňuje nároky kladené na tento typ práce. Kateřina Novotná zjevně odvedla kus poctivé práce a podařilo se jí vyřešit několik netriviálních problémů vyplývajících z kombinace chemie diazoketonů a fosfátů.

V bakalářské práci je minimum překlepů a chyb ve strukturách. Pouze Obrázek 3 se tomuto konstatování vymyká, tím, že struktura DONu je nakreslena špatně (chybí jedna methylenová jednotka) a tato chybná struktura je poté uvedena několikrát. V kapitole Závěr se o sloučeninách 50 a 58 hovoří jako o fosfonátech. Domnívám se, že se jedná také jen o drobný překlep.

K práci mám několik komentářů a doporučení. Termíny jako „racemická směs“ a „isopropanol“ nejsou v pořádku a na jejich místě by měly být uvedena slova „racemát“ a „isopropylalkohol“. Na několika místech např. Schéma 18 je místo šipek vratného děje (chemická přeměna) použita šipka indikující rezonanční formy stejné látky. Ve Schématu 4 jsou naopak rezonanční struktury odděleny šipkami naznačujícími chemickou rovnováhu. Ve zmíněném schématu 18 popisujete migraci trimethylsilylové skupiny v poměrně složitém a dosti spekulativním mechanismu. TMS skupina je nejprve na atomu uhlíku, pak má migrovat na atom kyslíku a dále na atom dusíku. Pokud pro tento mechanismus nemáte nějaké důkazy, tak bych Vám radil, abyste pouze konstatovala, že po hydrolýze reakční směsi je produkt prostý TMS skupiny. Pravděpodobně největší moje výtka spojená se schématy (15, 17, 22, 25, 26) se týká popisu substitucí na karboxylových a fosfonátových funkčních skupinách. Způsob, který jste zvolila, naznačuje, jakoby substituce probíhaly mechanismem S_N2 a nikoliv adičně-eliminacním mechanismem. Při popisu mechanismů doporučuji nešetřit se slovem „atom“. Vyhněte se tak formulacím typu „nukleofilní substituce bromu dusíkem...“. V Experimentální

části mojí pozornost upoutal změřený bod tání látek, které nebyly krystalizovány a byl měřen pouze bod tání odparů. Přesto byl interval bodu tání dost úzký; to je velmi zajímavé.

Rovněž mám i několik otázek.

- 1) Na straně 16 uvádíte cituji: „látky byla nejprve ochráněna pomocí methylesteru kyseliny trifluoroctové a reakcí s tetramethylguanidinem (TMG) byla karboxylová skupina převedena na methylester 15. Domnívám se, že jde o nevhodný popis. Sloučenina TMG figurovala při chránění aminoskupiny, zatímco esterifikace byla provedena diazomethanem. Jak by mohla být provedena esterifikace karboxylové kyseliny pomocí TMG? Jaké sloučeniny by v takovém případě byly vhodným methylačním činidlem? Jak silnou bázi TMG je?
- 2) Na obrázku 3 je popsán vznik aduktu DONu s glutaminázou bakterie *Pseudomonas*. Je tento adukt opravdu tak stálý? Není možné, aby se funkce glutaminázy obnovila hydrolýzou aduktu?
- 3) Ve Schématu 23/25 popisujete odchránění TMS skupiny z alkoholové funkční skupiny. Odchránění je provedeno 1M HCl a TMS skupina podle Vašeho popisu odchází ve formě TMS-Cl. S tím bych si dovolil nesouhlasit. Jaký jiný nukleofil než chloridový ion může atakovat TMS skupinu?
- 4) Cílové sloučeniny a některé pokročilé intermediáty obsahující atom fosforu ve své struktuře mají dle výpisu v ^{31}P NMR spektru dva signály. Můžete vysvětlit proč?

Vypracovanou bakalářskou práci doporučuji k obhajobě.

Hodnocení: Výborně

V Praze dne 4. 6. 2018

Ing. Aleš Machara, Ph.D.