

## Posudek na bakalářskou práci

Název práce: *2-(Fosfonomethoxy)ethyl deriváty 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu*

Jméno autora: Lucie Josefa Lamačová

Oponent: Ing. Ondřej Baszczyński, Ph.D.

Posudek oponenta:

Paní Lucie Josefa Lamačová se ve své práci zabývá přípravou acyklických nukleosid fosfonátů odvozených od heterocyklické báze 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu. Tato, látka zvaná favipiravir (T-705), vykazuje silnou antivirální aktivitu například proti viru chřipky, a zvláště jejím rezistentním mutantům.

Cílem práce bylo prozkoumat vhodné metody pro přípravu 2-(fosfonomethoxy)ethyl derivátů favipiraviru za účelem studia nové skupiny potenciálních antivirotik. Teoretická část práce je velmi čtivá a uvádí čtenáře do problematiky chřipkového viru a antivirotik používaných k jeho léčbě, na kterou navazuje kapitola o acyklických nukleosid fosfonátech, jejich přípravě a modifikacích.

V rámci praktické části se autorce podařilo připravit postranní řetězec diisopropyl [(2-chlorethoxy)methyl]fosfonát, který byl použit pro alkylaci dusíkatých bází T-1105 a T-705. Nejprve byla provedena optimalizace alkylační reakce na bázi T-1105, která je stabilnějším analogem T-705, s výtěžkem 18%, za použití systému DMSO/NaH/120 °C. Tyto podmínky pak byly použity pro alkylaci báze T-705 (15%). Snaha o zvýšení výtěžku reakce pomocí příslušného trifluormethansulfonátu odvozeného od postranního fosfonátového řetězce nebyla úspěšná. Podařilo se také připravit volnou fosfonovou kyselinu odvozenou od báze T-1105. Snaha o její převedení na příslušné proléčivo nevedla ke kýžené látce, pravděpodobně z důvodu přítomnosti nečistot ve výchozí látce.

K práci mám následující dotazy a připomínky:

V experimentální části chybí HRMS spektra, hmotnostní spektra zde uvedená, jsou pouze v nízkém rozlišení. U látky **14** chybí NMR spektrum, či alternativně odkaz na literaturu.

Str. 12, 13. – obrázky 2 a 3 jsou dílem autorky nebo jsou reprodukovány z odborných publikací? V druhém případě by toto mělo být uvedeno pod obrázkem.

Str. 24. – slovo “synthon“ se nepoužívá pro reagenty, ale v jiném kontextu jako strukturní jednotka či část molekuly například u retrosyntéz.

Str. 40. – co může být nečistota (30%) pozorována v NMR spektru látky **13**?

Str. 42. – u separace látky **4** bylo zjištěno že produkt obsahuje až 25% neznámé nečistoty. Co může být hypotetickou nečistotou při syntéze látky **4**?

Celkově, je práce zdařile napsaná a i přes mírné nedostatky paní Lamačová prokázala tvůrčí činnost a experimentální zručnost.

Konstatuji, že předložená práce splňuje požadavky kladené na tento typ prací. Tuto práci doporučuji k obhajobě a hodnotím ji stupněm, **v ý b o r n ě**.

V Praze

dne 28.05.2019

.....  
Podpis oponenta