

## Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: Bc. Milan Štefek

Název práce: Příprava fluorovaných karbocyklických derivátů nukleosidů jako potenciálních inhibitorů virové replikace

**A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)**

<b>1. Rozsah DP a její členění</b>	
X	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické nebo rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	<b>N - nedostatečné</b>

<b>2. Odborná správnost</b>	
	A - výborná, bez závažnějších připomínek
X	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s čtenějšími drobnými závadami
	<b>N - nevyhovující, s hrubými chybami</b>

<b>3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů</b>	
	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
X	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	<b>N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)</b>

<b>4. Jazyk práce</b>	
	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
X	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, čtenější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	<b>N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami</b>

<b>5. Formální a grafická úroveň práce</b>	
	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
X	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo čtenějšími drobnými chybami
	<b>N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami</b>

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5.

Diplomová práce Bc. Milana Štefka se zabývá přípravou fluorovaných karbocyklických nukleosidů.

Rešeršní část je rozdělena do dvou částí. První přehledně popisuje flaviviry a jejich proteiny. Druhá se zabývá obecně fluorací organických molekul. Tato část je poměrně obecná, chybí mi v ní zaměření na fluoraci nukleosidů a jejich derivátů, která je předmětem samotné diplomové práce. Také bych uvítal alespoň zmínku o známých inhibitech virové replikace flavivirů, protože připravené látky mají sloužit právě k tomuto účelu. U některých ze zde zmiňovaných látek chybí čísla (Schéma 1), definice obecného symbolu R (Schéma 2) nebo chybí čísla látek v textu, ačkoliv ve schématu jsou (látky **26, 27, 28, 29**).

Kapitola Diskuse a výsledky je sepsána přehledně a srozumitelně. Jasně ukazuje, jak složité je cíleně zavést fluorový atom na polyfunkční molekulu jako je karbocyklický derivát nukleosidu. Diplomant prokázal chemickou zdatnost při řešení tohoto problému, a i když nedošlo k úplnému splnění zadání diplomové práce, lze ji zcela jistě hodnotit jako zcela vyhovující.

Experimentální část je oproti tomu sepsána velice ledabyle. U známých látek je deklarována jejich identifikace shodou s publikovanými NMR spektry. Odkaz na literaturu ale CHYBÍ (látky **30, 31, 32, 33**). Identifikace nových látek je v několika případech také nedostatečná. Je postavená pouze na NMR spektrech, ve kterých ale nejsou ani jednotlivé signály přiřazeny konkrétním protonům nebo uhlíkům (látky **46, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 64, 69**). Alespoň HRMS by mělo být samozřejmostí.

Není ustálen zápis množství použitých rozpouštědel. V textu se objevuje „10 ml DCM; DCM (10 ml); nebo jen DCM bez udání objemu (např. příprava látky **30**). Autor používá v textu jak zkratky, tak plné názvy (např. DCM a dichlormethan). Někdy chybí i udání množství použitých činidel (BH<sub>3</sub>.DMS na straně 51 při přípravě látky bez čísla) nebo látkové množství činidel v případě jejich dodatečného přidání do reakce (příprava látky **35, 68, 69, 74**).

Co je však naprosto nevyhovující je názvosloví použité v Experimentální části diplomové práce. Autor se rozhodl naprosto ignorovat jím samým nastavené pravidlo o číslování karbocyklických derivátů nukleosidů a vzorce čísluje téměř pokaždé jinak. Navíc zcela ignoruje používání apostrofů u jednotlivých lokantů pro odlišení, ke kterému řetězci vlastně patří. Samotné názvosloví je zcela nevyhovující. Jako kmeny názvů jsou často používané chránící a odstupující skupiny (estery, amidy) přičemž je zcela ignorován přirozený základ názvu sloučeniny (karbocyklus, nukleosid...). Například látka **32** je methansulfonát, látka **47** je benzamid, látka **53** je benzoát a tak dále.

Celá diplomová práce obsahuje řadu drobných překlepů, což je ale u takto rozsáhlého textu celkem pochopitelné a nijak zásadně to neovlivňuje jeho kvalitu nebo srozumitelnost.

Závěrem bych rád řekl, že předložená diplomová práce je nadprůměrná z hlediska chemie a podprůměrná co se týče vlastního zpracování textu, zejména Experimentální části. Diplomant osvědčil své experimentální schopnosti a prokázal pro organického chemika tolik potřebnou houževnatost, schopnost čelit negativním výsledkům a nenechat se jiny odradit.

## B. Obhajoba

### *Dotazy k obhajobě*

Fluorace organických látek se v medicíně velmi často používá až pro vylepšení vlastností molekul s již prokázanou bioaktivitou. Jak je tomu v případě připravených karbocyklických derivátů nukleosidů a viry rodu Flavivirus na které tyto látky cílí? Jaký je předpokládaný účinek těchto látek?

Zaujalo mě použití t-butylmethyletheru na extrakci látky **64**. Jaký byl důvod použít takto na extrakci netypické rozpouštědlo?

Při přípravě látky **33** byl k eliminaci mesylové skupiny využit TBAF. Reakce trvala několik dní. Nebyly zkoušeny nějaké obvyklejší báze využívané na eliminaci, jako třeba tBuOK?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **JE** / **NENÍ** (zakroužkujte) podmínkou přijetí práce

## C. Celkový návrh

Práci doporučuji k přijetí k dalšímu řízení: **ANO** / **NE**

Navrhovaná celková klasifikace: Velmi dobře

Datum vypracování posudku: 10.9.2019

Jméno a příjmení, podpis oponenta : Ing. Ondřej Šimák, Ph.D.