

**Posudek oponenta na diplomovou práci studenta Milana Dejmka nazvanou
“Syntéza nových konformačně uzamčených karbocyklických nukleosidů odvozených od
2-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptanu”**

Diplomová práce se zabývá syntézou purinových a pyrimidinových nukleosidových analogů se zaměněnou molekulou cukru za norbornanový skelet. Tyto deriváty následně posloužily jako modelové látky s omezenou konformační flexibilitou, kdy byla studována jejich cytotoxická a antivirová aktivita. Posluchač v práci zvolil dva syntetické přístupy pro tvorbu nukleosidové vazby, a to:

- 1) nukleofilní substituci hydroxyskupiny norbornanových alkoholů za podmínek Mitsunobuovy reakce,
- 2) vybudování heterocyklického jádra *de novo* z norbornanových aminů pro ty deriváty, kdy MR nebylo možné použít z důvodu nízké nebo žádné reaktivity.

Vlastní bicyklický skelet byl připraven Dielsovou-Alderovou cykloadicí a následnou derivatizací do formy alkoholu nebo aminu. V rámci své práce posluchač připravil 12 nových látek a řadu intermediátů jejich syntézy. Diplomovou práci lze považovat za adekvátní co se týká obsahu i rozsahu práce. K vlastní řešení tématice nemám žádné připomínky. V práci se ovšem vyskytuje řada nepřesností, překlepů a nomenklaturních nedostatků, na které bych rád upozornil:

- Hned v obsahu práce je chybně uvedený název pro allylový substituent (alyl), v souhrnu zkratk (ale i jinde v textu) jsou nesprávně názvy s předponou “iso” (izobutyl, izokyanát apod.).
- Symboly prvků označující připojení substituentů, stereodeskriptory a symboly označující polohu substituentu v benzenovém jádře by měly být psány kurzívou (*N*, *p*, *endo* ...)
- Názvy enzymů a sacharidů **nemají** koncovku **-áza** respektive **-óza**!
- Strana 10 a dále – rozlišení syntézy produkující racemát od syntézy čistých enantiomerů. Přiznávám se, že jsem zprvu nepochopil, co posluchač míní termíny “dvojité” a “klasický” klínek. Je to sice praktické řešení, nicméně existují doporučení IUPAC, která toto řeší jinak. Posluchač by se před obhajobou s nimi měl seznámit.
- Strana 13, obrázek 16 – skutečně probíhá substituce se 100% racemizací? Není vyznačena konfigurace na vzniklé vazbě v produktu 16.
- Strana 13, schema 6 – Co je to “silylovaný uracil”?
- Strana 15 – “triethylorthoformát” je “triethylorthoformiát”.
- Strana 18 – je zarážející nulová *endo*-selektivita DA reakce. Je v literatuře popsána i jiná varianta provedení této reakce s vyšší selektivitou?
- Strana 26 – negativní výsledek Mitsunobuovy reakce. Byly zkoušeny i alternativní systémy MR pro substituce málo kyselých vodíků? (např. Bu₃P a ADDP)

Otázky do obhajoby:

- 1) Vysvětlíte podrobněji (nejlépe s využitím prostorových vzorců), co je míněno termíny “konformačně bráněný” a “konformačně uzamčený” analog nukleosidu. Kterých vazeb se omezení rotace týká? Jak použitý bicyklický skelet tuto rotaci omezí?
- 2) Vysvětlíte proč a jak vznikne jodlakton použitý k separaci *endo*-/*exo*-isomerů produktů DA reakce.

Na závěr svého posudku konstatuji, že předložená práce splňuje předpoklady pro její uznání jakožto práce diplomové. Doporučuji proto její přijetí k dalšímu řízení.

RNDr. Jiří Kroutil, PhD.

V Praze 13. 5. 2007