

Posudek oponenta:

Paní Iryna Listakhava se ve své práci zabývá přípravou série nukleosidů, modifikovaných na cukru i heterocyklické bázi, s potenciální účinkem proti *Mycobacterium tuberculosis* či parazitu *Toxoplasma gondi*.

Cílem práce bylo prozkoumat vhodné metody pro přípravu nukleosidů modifikovaných v poloze 6- a 7- na bázi a v poloze 5'- na cukru, které jsou zajímavými molekulami pro své potenciální protinádorové, antivirální a antimikrobiální účinky. Látky takto modifikované by měly vykazovat inhibiční účinky na adenosin kináze, enzymu působícího při syntéze purinových nukleosidů mykobakteria.

Teoretická část práce je přehledně sepsaná a uvádí čtenáře do problematiky návrhu nukleosidových inhibitorů mykobakteriální adenosin kinázy, na kterou navazuje kapitola popisující strategii přípravy modifikovaných nukleosidů. V rámci praktické části se autorce podařilo připravit dvě série 7-modifikovaných nukleosidů na základě glykosylace 5'-modifikované D-ribózy s 4-chloro-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinem, tj. celkem 8 finálních sloučenin. Pro přípravu těchto látek bylo využito strategie konvergentní syntézy kde: a) nejprve byly připraveny cukerné části a modifikované báze vhodné pro glykosylace, b) dále pak byly studovány vhodné glykosylační reakce, a c) a nakonec došlo k post-glykosylační úpravě nukleosidů pomocí cross-couplingů.

Během glykosylačních reakcí byla optimalizována nová metoda, která nevyžaduje použití chránicích skupin. Zde autorka čelila problémům se separací meziproductů od směsi výchozí látky (báze) a vedlejších produktů, které částečně vyřešila chromatografií, změnou poměru reagentů či separací v dalším kroku. Pak byly tyto izolované meziproducty použity pro syntézu finálních látek, které byly detailně charakterizovány pomocí analytických metod NMR, IČ, HRMS a HPLC.

K práci mám následující dotazy a připomínky:

Str. 6. Seznam zkratk: chybí písmeno "e" ve zkratce Tol – p-methylfenyl

Str. 10. ke slovu "prodrug" bych možná použil český ekvivalent "proléčivo"

Str. 32. slovní spojení "aminovaný nukleosid" bych radši nahradil vhodnějším výrazem jako třeba "aminoderivát"

Str. 33. amonolýzy 6-chloroderivátů nukleosidů se často provádějí v nevodném prostředí (NH<sub>3</sub>/EtOH) aby se zabránilo nežádoucí hydrolýze na příslušné hypoxanthiny. Ve vašem případě byla amonolýza prováděna pomocí směsi vodného amoniaku a dioxanu. Pozorovala jste vznik také příslušných 6-oxoderivátů (viz. nečistota <0.5%)?

Str. 39. Experimentální část: při přípravě látky **9** uvádíte že v kroku 3, přidáváte roztok z kroku 1 po zformování příslušného epoxidu. Jak (by) jste kontrolovala vznik takového reaktivního epoxidu?

Celkově je práce zdařile napsaná a i přes mírné gramatické nedostatky paní Listakhava prokázala tvůrčí činnost, invenci a značnou experimentální zručnost.

Konstatuji, že paní Iryna Listakhava splnila zadání bakalářské práce. Tuto práci doporučuji k obhajobě a hodnotím ji stupněm **1, výborně**.