

Posudek doktorské disertační práce Mgr. Václava Vaňka
Synthesis of Prolinol-Based Phosphonate Nucleotide Analogues

Fosfonátová analoga nukleotidů jsou již po desítku let středem zájmu biochemiků a chemiků, protože relativně velký těchto sloučenin má významné biologické vlastnosti jako účinná antivirotika pro řadu virových chorob včetně HIV, hepatitidy B, leukemie aj. U analogů nukleotidů byly modifikovány také nukleové báze i cukerná složka mnoha způsoby, ale všechny možnosti těchto modifikací nebyly zdaleka vyčerpány. Autor disertace byl inspirován kromě jiného také výsledky disertačních prací doktorandů, které již byly vypracovány ve skupině Ing. Ivana Rosenberga, CSc., a zaměřil se na přípravu nového typu fosfonátových analogů nukleotidů s prolinolovým cyklem, které lze formálně považovat za azaanaloga karbafuranos. Smyslem a vytčeným cílem doktorské práce bylo vypracování přípravy monomerů takových fosfonátových nukleotidů, které by byly vhodné pro syntézu modifikovaných oligonukleotidů na pevné fázi. Dosažení tohoto cíle vyžadovalo mít obecně použitelnou metodu pro přípravu čtyř prolinolových prekursorů nového typu a prostudovat jejich chemické a konformační vlastnosti. V tomto směru byla zjištěna zajímavá flexibilita prolinolového cyklu související se změnou konfigurace na chirálním atomu dusíku.

Předložená disertační práce je srozumitelně napsána v angličtině a má standardní požadovanou úpravu. Má rozsah 123 stran, z něhož 25 stran je věnováno výstižně sepsanému přehledu o modifikovaných nukleotidech, 32 stran je věnováno diskusi výsledků a zbytek stran zaujímá velmi rozsáhlá a pečlivě zpracovaná experimentální část zahrnující fyzikální údaje pro důkazy struktur připravených sloučenin. Podrobná analýza NMR dat byla pro svou náročnost svěřena RNDr. M. Buděšínskému, CSc.

Disertační práce je vysoké odborné úrovně, přináší zajímavé a podnětné výsledky pro celou oblast analogů nukleotidů a zaslouží si velmi dobré hodnocení jak po stránce formální, tak i obsahové. Drobné připomínky uvedené níže nijak nesnižují její celkovou vysokou kvalitu. K práci přiložený souhrn poskytuje dostatek informací o jejím obsahu.

Připomínky a dotazy

Str. 20, obr. 12: V tabulce chybí sloučeniny 34f a 34g.

Str. 27, obr. 19: Uvedené vzorce jsou vlastně zwitterionty fosfonátů. Lze uvažovat o intramolekulární vodíkové vazbě a v jakém prostředí?

Str. 45 a 49 obr. 23: Vzorce jsou různé.

Str. 47, ř. 2: Činidlo je dimethyl phenoxycarbonylphosphonate.

Str. 67: L-76 a D-76; jaké jsou jejich hodnoty $[\alpha]_D$? To platí i pro sloučeniny L-79 a D-79.

Namátková kontrola citací: U všech českých jmen chybí diakritická znaménka. Cit. 129:

správně Van Aerschot; cit. 133: správně Dalla Croce P.; cit. 144: správně 2544-2546.

Seznam zkratk: Chybí pro acetonitril, v textu se užívá nepřesně AcCN (CH_3COCN ?).

Závěr

Doktorská disertační práce Mgr. Václava Vaňka má požadovanou formální i odbornou úroveň. Přináší cenné poznatky zvláště z oblasti chemie nových modifikovaných přírodních nukleotidů. Autor disertační práce prokázal schopnost a připravenost k samostatné vědecké činnosti v oblasti chemického výzkumu. Na základě výše uvedených důvodů doporučuji přijetí předložené disertační práce k obhajobě podle § 47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a dle Studijního řádu PřF UK v Praze.

V Praze dne 30. července 2008

Prof. RNDr. Miloslav Černý, DrSc.

