

Oponentní posudek disertační práce Mgr. Václava Vaňka „Synthesis of Prolin-Based Phosphonate Nucleotide Analogues“

Cílem disertační práce byla příprava analogů nukleosidů, v nichž furanosový kruh je nahrazen kruhem pyrrolidinovým, atom dusíku alkylován skupinou methylfosfonovou, v poloze 2 je hydroxymethylová skupina vždy v konfiguraci *R* a v poloze 4 je připojena nukleobáze a to tak, že uhlík C-4 má konfiguraci *R* nebo *S*. U vybraných látek byly studovány jejich konformace a připraveny oligonukleotidy. Cíle disertační práce byly jednoznačně splněny. Disertant připravil celkem 15 nových sloučenin, které byly podrobeny biologickému testování a dvě z nich mají výbornou inhibiční aktivitu proti thymidinfosforylasam. Připravil čtyři oligomery, které jsou v současné době testovány na hybridizační vlastnosti. Vypracoval řadu originálních postupů a odevzdal obrovský objem experimentální práce.

Hned v úvodu bych chtěla zdůraznit, že tak hluboký zásah do struktury nukleosidu, kde cukerná část už fakticky není, si vyžaduje opustit cukerné názvosloví a nazývat sloučeniny jako příslušné deriváty základního heterocyklu. Jak by potom vypadal název např. látky **D-74**? Ale ani použité názvosloví není úplně bez chyb, v angličtině se v názvu esteru nepoužívá spojovník (správně je methyl acetate a ne methyl-acetate).

Práce je napsána úsporně s rozsáhlou experimentální částí, Po formální stránce postrádám v disertační práci souhrn, který je ale fakticky obsažen v závěru, takže vlastně postrádám závěr. Seznam literatury nerespektuje pravidla psaní odkazů a navíc je nedodrženo stejné formátování písma. Objevují se chyby i ve jménech autorů, např. cit. 113. Občas se v textu objeví nesprávná formulace jako např. substituce mesylové slupiny na s. 28 nebo *cis* konformace na s. 54. Oceňuji, že práce je napsána v anglickém jazyce. Ačkoliv jsou všechny připravené látky excelentně charakterizovány pomocí MS a NMR měření, měla by být rovněž uvedena optická rotace.

V diskusi při obhajobě disertační práce bych přivítala hlubší komentář ke studiu konformací vybraných fosfonátů. Z jakého důvodu byly použity právě uvedené hodnoty pH? Je představa, při jaké hodnotě pH dochází k protonaci dusíku v pyrrolidinovém kruhu? Za jakých podmínek byla měřena spektra, z nichž vyplynula preferovaná konfigurace protonovaného pyrrolidinového kruhu? Na s. 53 je zmíněna rychlá rovnováha mezi dvěma konformacemi. Jakým způsobem byla zjištěna?

Mgr. Vaněk prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce. Na odpovídající vědecké úrovni vypracoval velmi kvalitní disertační práci, jejíž výsledky publikoval v jednom článku v respektovaném časopise a rukopis další je do redakce zaslán.

Z tohoto důvodu doporučuji podle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb, aby předložená práce byla přijata k obhajobě a dalšímu řízení pro udělení vědecké hodnosti PhD.

V Praze dne 1.9.2008

Prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.