

Posudek na doktorskou disertační práci Petry Dolákové

Název práce Synthesis and Properties of Chiral Acyclic Nucleoside Bisphosphonates and Phosphonomethylphosphinates dostatečně jasně vypovídá, o čem práce pojednává. Zatímco biologické vlastnosti acyklických fosfonátů nuklesidů jsou dostatečně známy a řada sloučenin tohoto typu je již používána v humánní medicíně, o vlastnostech bisfosfonátů nuklesidů bylo dosud známo podstatně méně. Tuto mezeru v poznání vztahu struktura – biologické vlastnosti u zmíněné kategorie sloučenin měla za cíl doplnit posuzovaná doktorská práce.

Disertace představuje mimořádný objem experimentální práce, v rámci této studie bylo připraveno odhadem více než 100 nových sloučenin. Přesný počet látek, které Mgr. Doláková připravila jsem nepočítal a rád bych věděl, zda autorka má přesnou inventuru svých produktů.

Motivací pro zadání tohoto tématu byly nepochybně i vysoce slibné výsledky testování dvou symetrických bisfosfonátů odvozených od 2-amino-4,6-dihydropyrimidinu. Tyto sloučeniny byly připraveny dříve na školicím pracovišti přímou alkyací uvedené sloučeniny 2-(diisopropoxyfosforylmethoxy)ethylchloridem. Tato reakce dává nízké výtěžky, navíc je nutné dělit směs *O*- i *N*-alkylovaných produktů. Proto použila P. Doláková alternativní přístup, založený na nukleofilní aromatické substituci z 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu. Bohužel vysoká antiretrovirální aktivita dříve připraveného bisfosfonátu nebyla potvrzena, a jako předpokládaný důvod pozitivních výsledků testování látek připravených původní metodou je uváděna možnost jejich kontaminace podstatně aktivnějším produktem monoalkylace.

Druhá část práce je věnována přípravě acyklických analogů difosfátů nuklesidů s purinovými a pyrimidinovými bázemi a přípravě analogů dUDP dUTP s fosfonomethylfosfinátovou skupinou.

Všechny látky byly podrobeny testování na cytostatickou a antivirovou aktivitu, bohužel výsledky ani u jednoho typu nespĺnily očekávání.

Práce členěná klasickým způsobem je doplněná značně obsáhlým seznamem citované literatury. Seznam obsahuje 104 odkazů, z nichž každý citace na několik prací, takže celkový počet citovaných publikací je několik set. Zajímalo by mě, zda opravdu autorka všechny citace četla, pokud ano, proč například v části Výsledky a diskuse alespoň některé literární odkazy nekonfrontuje se svými poznatky.

Práce je sepsána s nevídanou pečlivostí, prakticky bez překlepů a formálních chyb. Všechny nově připravené sloučeniny jsou plně charakterizovány, včetně elementárních analýz a specifických otáčivostí. Domnívám se však, že Mgr. Doláková mohla tak rozsáhlý experimentální materiál zhodnotit podstatně lépe, zejména ve zmiňované kapitole Výsledky a diskuse. Tato kapitola pouze popisuje metodiku přípravy cílových sloučenin, ale diskusi v pravém slova smyslu tam postrádám. Jako příklad lze uvést kvantověchemické výpočty, prováděné v rámci této studie. V práci jsou však uváděny jaksi nezávisle, bez vztahu k disertační práci.

Na práci je patrné, že byla napřed psána jako publikace a z částí publikací byla pak složena disertace. To je vidět i na kondenzované formě vzorců a schémat, kde pro několik sloučenin je jeden vzorec s indexy a-x.

Z připomínek uvádím:

- v seznamu zkratk postrádám některé v práci používané zkratky (*cycloSal*, *cycloAmb*, DIAD aj.).
- V úvodu k experimentální části postrádám popis uspořádání některých používaných metod, např. sonochemické experimenty,
- V experimentální části není popsána příprava látky 6

- Jak lze chápat sdělení na str. 44, že látka 42 byla připravena dříve popsanou metodou a zakoupena od Aldriche.
- Umístění vzorců v textu není nejvhodnější, takže čtenář je nucen v práci stále listovat
- Proč nebyly provedeny komplexační studie, které mohou značně ovlivnit biologickou aktivitu a o kterých se autorka zmiňuje na straně 29.

Závěrem bych rád konstatoval, že doktorská disertační práce představuje velmi kvalitní dílo, které svým rozsahem výrazně převyšuje obvyklé disertace v oboru Organická chemie. Výsledky disertace jsou z části publikovány v kvalitním časopise (Eur.J. Med. Chem). zatím je práce přístupná pouze v internetové verzi, další část byla tímž časopisem akceptována. Z uvedených důvodů plně doporučuji práci k obhajobě.

V Praze dne 25. 11. 2008

Tomáš Trnka