

Fosfonáty alkylovaných nukleosidů mají dnes výjimečné postavení v terapii závažných virových onemocnění a jejich syntéza, testování biologické aktivity a vývoj lékových forem byly a jsou bez sporu největším přínosem skupiny prof. Antonína Holého světové medicínské chemii. Pokračováním studia těchto mimořádně zajímavých sloučenin je i předložená disertační práce Petry Dolákové. Zaměřila se na dvě základní skupiny látek: bisfosfonáty hydroxyalkylpyrimidinů se stejnými či různými řetězci jak chirálními tak achirálními a hydroxyalkylderiváty purinů a pyrimidinů s terminální fosfinofosfonofosfátovou skupinou. Optimalizovala řadu syntetických postupů, vypracovala postupy nové a všechny cílové sloučeniny a jejich meziprodukty identifikovala a charakterizovala obvyklým způsobem. Cílové látky byly testovány na protivirové účinky, bohužel ani jedna z nich nevykazovala dostatečně perspektivní aktivitu.

Předložená disertační práce se vymyká všem, které jsem měla možnost posuzovat., a to zejména díky obrovskému objemu experimentální práce. Na testování disertantka připravila cca 50 sloučenin, pokud přičteme všechny meziprodukty syntézy, lze se dostat bohatě nad sto nových sloučenin. Tento fakt svědčí o její velké pracovitosti, pečlivosti, trpělivosti a zálibě v laboratorní práci. Jednoznačně a ráda konstatuji, že cíle disertační práce z tohoto pohledu splnila s měrou nebývalou.

Stejně příznivé hodnocení ale nemohu vystavit disertační práci jako takové. Disertace obsahuje všechny obvyklé kapitoly (dokonce dva závěry); díky výše uvedenému faktu je rozsah části experimentální prakticky dvojnásobný oproti součtu stran všech ostatních kapitol, což nepovažuji za chybu. Výsledkům a diskusi je ale věnováno pouze 23 stran textu a musím konstatovat, že nepředstavuje pro čtenáře snadné počtení. Číslování sloučenin bohužel orientaci v textu neusnadňuje a navíc není text logicky uspořádán. Příkladem může být syntéza bisfosfonové kyseliny **6**, pro kterou je hned v prvním odstavci na s. 16 zamýšleno použít nový postup založený na alkylyci 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu příslušným alkoholem, čímž by se zamezila nežádoucí *N*-alkylace. Pak následuje několik stran textu a až na s. 19 se čtenář doví, že alkylace běží jen do prvního stupně. V kapitole nazvané „*Synthesis of biphosphonates from 4,6-dihydroxy-2-(methylsulfanyl)pyrimidine*“ (s. 21) je pak překvapivě popsána alkylace pyrimidinu **5** chlorfosfonátem **43a**. Příslušný difosfonát **44** má deklarovaný výtěžek 5 nebo 12 % podle použitého postupu (Schema 13) a na difosfonovu kyselinu **6** se ještě musí převést další reakcí, nicméně v textu se uvádí, že celkový výtěžek cílové látky **6** je 18 %. Další příprava látky **6** je zmíněna na s. 22 ale bez porovnání s předchozími. Text v této kapitole je pouhým doprovodem reakčních schémat, chybí mi kritický komentář o výtěžcích jednotlivých kroků, účinnosti zvolených postupů a nutných separačních metodách. Podobně experimentální část je značně nepřehledná; zde může být příkladem příprava látky **22a** (s. 50). I když vezmu do úvahy vskutku obrovské množství experimentálních dat, které se jistě zpracovává obtížně, a dále, že vědec ponořený hluboko do problému může považovat text za jasný, vědecká práce má být srozumitelná i poučenému odborníkovi. Disertant má přesvědčit oponenta, že umí logicky řadit výsledky a diskutovat je z pohledu současné úrovně znalostí.

Z formálních nedostatků bych uvedla neúplný seznam zkratk, nejednotné názvosloví (trimethylsilyl bromide vs bromotrimethyl silane; sodium methylate vs sodium metoxide), *m/z* podobně jako *c* u otáčivosti se píšou kurzívou. U některých sloučenin chybí v experimentální

části názvy. Pokud se používá částečné „cukerné“ názvosloví, pak správný název je 1,2-*O*-isopropyliden... U práce popisující tolik sloučenin bych uvítala jeden úplný seznam včetně vzorců vložený např. na konec disertace, aby se zamezilo opětovnému listování v disertaci.

Za chyby považuji, že u všech opticky čistých sloučenin není uvedena jejich specifická rotace. Označení konfigurace chirálních činidel a látek, jaké bylo zvoleno např. v tabulce 1 a na dalších místech, je naprosto špatně. Přece nelze konfiguračním symbolem označovat substituent.

Pro diskusi mám následující náměty:

- fosfor ve fosfinátech je chirální. V připravených fosfinátech není chiralita vyznačena. Jednalo se o racemické směsi?
- je jistě škoda, že se nepotvrdila aktivita znovu připraveného bisfosfonátu **6**. Bude se pokračovat v identifikaci dosud neznámé aktivní látky?

### ***Závěr:***

Mgr. Petra Doláková odevzdala disertační práci, která přesvědčivým způsobem dokumentuje její schopnost pracovat s literaturou a plánovat experimenty. Cíle disertační práce splnila a odevzdala nebývalé množství experimentální práce. Její výsledky jsou předmětem jedné publikace v renomovaném časopise, která už je v současné době dostupná v elektronické podobě, a jednoho rukopisu zasláno do tisku. Ke kvalitě disertační práce jako jedné z forem písemné vědecké práce mám výhrady uvedené výše.

Po celkovém zvážení doporučuji pokračovat v řízení k udělení titulu Ph.D. podle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. (zákon o vysokých školách) a přijmout předloženou práci k obhajobě.

V Praze dne 26.11.2008

Prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.