

Souhrn dizertační práce: Syntéza nových typů C-nukleosidů

V rámci předložené dizertační práce byla vyvinuta obecná metodika pro přípravu disubstituovaných pyrimidin a pyridin C-2'-deoxynukleosidů a také způsob přípravy benzylových homo C-ribonukleosidů. V první části práce byl ze snadno dostupného TBS-chráněného glykalu ve třech krocích syntetizován klíčový intermediát – 2,4-dichlorpyrimidin C-2'-deoxyribonukleosid. V následujících reakcích byla za použití mírných podmínek prokázána výrazná regiosektivita substituce v poloze 4. Pokud byly reakce prováděny při vyšší teplotě a byl použit nadbytek činidla, docházelo k disubstituci v polohách 2 i 4. Série derivátů nesoucích substituent v poloze 4 a chlor v poloze 2 byla použita pro syntézu 2D knihovny 2,4-disubstituovaných pyrimidin C-nukleosidů nesoucích různé substituenty. Heckova reakce brom-chlor-jodpyridinu s TBS-chráněným glykalem byla využita pro syntézu 2,6-disubstituovaných pyridin C-deoxyribonukleosidů. Pro další transformace byly připraveny dva klíčové intermediáty – 2-brom-6-chlor- a 6-brom-2-chlorpyridin-3-yl C-2'-deoxyribonukleosid. Chemoselektivní cross-coupling reakce probíhaly u těchto intermediátů přednostně s atomem bromu. Nukleofilní aromatická substituce naopak probíhala neselektivně a vznikaly směsi produktů. Připravené monosubstituované deriváty byly použity pro další cross-coupling nebo nukleofilní substituce a umožnily vznik knihovny 2,6-disubstituovaných pyridin C-2'-deoxyribonukleosidů. Z vybraných pyridin C-nukleosidů byla připravena série trifosfátů, které budou testovány jako kandidáti na nové umělé páry bazí. Série benzylových homo C-ribonukleosidů byla vytvořena jako potenciální inhibitory PriA isomerázy – klíčového enzymu v biosyntéze tryptofanu u *Mycobacterium tuberculosis*. Adice (2-brombenzyl)magnesium bromidu na TBS-chráněný ribonolakton a následná redukce poskytly klíčový intermediát 2-brombenzyl C-ribonukleosid. Atom bromu byl poté substituován a reakcemi katalyzovanými paladiem byla připravena široká série derivátů. Několik vybraných 2-substituovaných benzyl homo C-ribonukleosidů bylo převedeno na odpovídající trifosfáty. Všechny odchráněné finální sloučeniny byly testovány na antivirální a cytostatické účinky bez výrazných aktivit.