

**Posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Tomáše Kubelky
„Synthesis of novel types of C-nucleosides“**

Posuzovaná práce se zabývá, jak název napovídá, přípravou dosud nepopsaných C-nukleosidů, potenciálně využitelných v lékařství i v základním biochemickém výzkumu. Autor se věnoval přípravě 5-(2-deoxy- β -D-ribosyl)-2,4-disubstituovaných derivátů pyrimidinu, 3-(2-deoxy- β -D-ribosyl)-2,6-disubstituovaných derivátů pyridinu a jejich trifosfátů. Jako hlavní syntetický nástroj využil autor v prvním případě Heckovu reakci, pomocí níž připravil dichlorpyrimidin-C-nukleosid, z něhož neoklfinními substitucemi a couplingovými reakcemi získal 4-substituované-2-chlorpyrimidin C-nukleosidy a jejich 2,4-disubstituované obdoby. Druhá část práce je věnována přípravě C-nukleosidů odvozených od isomerních 2,6-bromchlorpyridinů, z nichž byly obdobně jako v první části substitučními reakcemi připraveny finální produkty.

V poslední části práce se autor připravil analogický 2-brombenzyl C-nukleosid, z něhož palladiem katalyzovanými reakcemi získal sérii 2-substituovaných derivátů, ze kterých pak připravil 5-monofosfáty. Tyto látky byly vytipovány jako potenciální inhibitory PriA isomerázy *M. tuberculosis*, což bohužel testy prováděné na cizím pracovišti nepotvrdily.

Negativní výsledky prokázaly i testy všech připravených látek na antivirální a cytostatickou aktivitu.

Anglicky psaná doktorská práce T. Kubelky je značně rozsáhlá, přičemž více než sto stránek činí experimentální práce. Jsem přesvědčen, že i takto rozsáhlý experimentální materiál lze prezentovat podstatně úspornější formou, například pomocí tabelárního uvádění spektrálních dat atd. Neobvyklý je i počet citací, odhadem čítací kolem 500 publikací. Zajímalo by mne, kolik z nich autor opravdu četl. Pochvalu ale bezesporu zaslouží Mgr. Kubelka za pečlivě sepsanou práci s minimem tiskových chyb a překlepů. Ocenění zaslouží i originální způsob číslování produktů, složený z číslice, která vystihuje základní skelet a dvou písmen reprezentujících substituenty.

K práci mám několik připomínek, z nichž uvádím:

str. 24 „unsaturated glycals“ existují také nějaké nasycené glykaly?

str. 26. Hoffer's chlorosugar - citace?

str. 40, 6.ř. zdola: Jak lze pomocí 2D NMR a X-ray ověřit regioselektivitu?

str. 66, legenda ke schématu 41, vzorce 41 a-j, ve vzorci ribosy má být místo R TBS a místo Br na arom. jádře R

str. 92: V textu chybně – místo 5dc a 6dc má být 8dc a 9dc

Z dalších připomínek uvádím:

Z celkového počtu kolem 200 nově připravených sloučenin byla dělána elementární analýza u jediné látky, proč?

Všechny látky jsou dostatečně charakterizovány NMR, HRMS a IR, i když u těchto sloučenin jsou z uváděných IR pásů charakteristické pásy pouze OH, NH. Rozhodně by ale uváděné IR spektrum nemělo být v rozporu s deklarovanou strukturou, jak je tomu například u látek 8bb na str. 79, 9de (92), 25b (122), kde ve spektru nejen že nejsou vidět OH či NH vibrace, ale ani C-H.

K čemu byla pořizována krystalová data několika sloučenin? Jak a z čeho byly látky pro snímkování krystalovány?

Názvosloví C-nukleosidů by mělo respektovat článek 2-Carb-33.7 doporučení IUPAC z roku 1996, podle kterého základem názvu je aglykon, nikoliv cukerná část (například 8-(2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)adenin, nikoliv adenin-8-(2-deoxyribosid). I kdyby bylo možno Mgr. Kubelkou připravené látky pojmenovávat jako cukerné deriváty, muselo by zakončení

názvu být -side a ne -ose (riboside, nikoliv ribose). Označení anomerní konfigurace 1β se v cukrné nomenklatuře nepoužívá vůbec.

Z více důvodů je naprosto nesprávný název sloučeniny 11 na str. 107 XXX-1,2,3-trideoxy-3-oxo-D-ribofuranose, dtto i název l.14, aj. Zvláštní je i název látky 50b. na str. 150: 1β -(2-benzyl)1-deoxy-D-ribofuranose.

Závěrem bych rád konstatoval, že posuzovaná doktorská disertační práce Mgr. Tomáše Kubelky splňuje požadavky kladené na PhD práce – sleduje aktuální tematiku na velmi dobré úrovni a přináší řadu metodických poznatků. Autor prokázal i schopnost samostatné vědecké práce i schopnost svoje výsledky prezentovat. Doporučuji proto, aby podle §47, odst. 4 zákona č. 11/98 Sb. o vysokých školách byla práce postoupena k obhajobě.

Prof. RNDr. Tomáš Trnka, CSc

V Praze dne 1. října 2013