

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Tomáše Kubelky s názvem „Synthesis of novel types of C-nucleosides“

Disertační práce Tomáše Kubelky je dalším pokračováním výzkumu skupiny Michala Hocka zaměřeného na přípravu analogů nukleosidů s potenciální biologickou aktivitou, při které je šikovně využíváno cross-couplingových reakcí. Disertant se zaměřil na dva originální typy C-nukleosidů odvozených od 2-deoxy-D-ribosy: 2,4-disubstituované 5-(deoxyribofuranosyl)pirimidiny a 2,6-disubstituované 3-(deoxyribofuranosyl)pyridiny, z nichž některé byly převedeny na trifosfáty. Třetí skupinu látek tvořily ribofuranosylmethylbenzeny substituované v poloze 2 aromatického kruhu. Celkem připravil na 100 nových sloučenin s využitím vlastní vypracované modulární syntézy postavené zejména na různé reaktivitě halogenů připojených k heterocyklu. Připravené analogy byly testovány na protivirovou a cytostatickou aktivitu a ribofuranosylmethylbenzeny i jejich fosfáty na aktivitu proti isomerase z *Mycobacterium tuberculosis*. Žádná z připravených sloučenin bohužel neměla významnou biologickou aktivitu. Téma disertační práce Tomáše Kubelky je aktuální a výsledky byly publikovány ve 4 originálních článkách v renomovaných časopisech. Ráda konstatuji, že cíle disertační práce splnil disertant beze zbytku a přispěl tak významnou měrou k rozšíření znalostí v oblasti organické chemie analogů přírodních látek.

Po formální stránce splňuje disertace všechny nároky na ni kladené. Teoretická část mi poskytla kvalifikované, logicky utříděné informace o současném stavu výzkumu ve studované oblasti. Tato část disertace jednoznačně dokládá, že disertant výborně analyzoval údaje z literatury a uspořádal je do čtivého odborného textu. Kapitola Výsledky a diskuse je uspořádána přehledně, text je doprovázen přiměřeným počtem schémat v dobré grafické úpravě. Obsáhlá Experimentální část je zpracována pečlivě a jednotlivé sloučeniny jsou charakterizovány a identifikovány způsobem obvyklým. Nicméně pokládám za chybu, že ani u jedné chirální sloučeniny není uvedena její optická otáčivost.

Dále se neubráním dvěma poměrně zásadním připomínkám. První je k použitému názvosloví, jak jistě disertant očekával. 1,2-Dideoxy-D-ribose už není žádná aldosa, ale musí být nazývána jako deoxyanhydroalditol s označením příslušné konfigurace, pokud má být používána nomenklatura sacharidů. Název látky **50a** (a dalších podobných) 1 β -(2-bromobenzyl)-1-deoxy-D-ribofuranosa rovněž odporuje zásadám nomenklatury. V podstatě tak skoro všechny názvy použité v disertaci nejsou správné. Na tom nic nemění ani ta skutečnost, že tyto špatné názvy byly akceptovány renomovanými časopisy a prošly tam recenzním řízením. Bohužel tato situace je čím dál tím běžnější, neboť v článku se často použijí zkrácené názvy a čísla sloučenin a názvy se objeví třeba až v Supporting Information. Při obhajobě bych ráda slyšela správné názvy minimálně sloučenin **46**, **50k** a **29b** vytvořené podle nomenklatury sacharidů. Ani jeden český název uvedený v Souhrnu také není v pořádku. Název 7-propynylisocarbostryl pro sloučeninu **PICS** (s. 18) asi taky není úplně dobře. Do budoucí vědecké práce bych disertantovi doporučila, aby věnoval dostatečnou pozornost i tak „nepříjemné“ záležitosti, jakou je správné názvosloví. Tím spíše, že se jistě stane vedoucím nějakého týmu. Druhá připomínka se týká inovativního způsobu malování vzorců použitých v disertaci, který tvůrčím způsobem spojuje zásady Haworthovy a Millsovy projekce, takže ve výsledku vznikne slepenina jako např. struktura **13** na s. 59. Je opravdu s podivem, že se toto grafické znázornění struktury dostalo i do publikace. Z drobných chyb bych

upozornila na Schéma 41 (s. 66), kde v produktu má být R a ne Br, a na s. 50, kde v textu má být **8ab** místo **5ab**.

Spíše ze zvědavosti bych se ráda dověděla odpovědi na následující otázky:

V disertaci se uvádí, že látky neměly protivirové a/nebo cytostatické účinky. Zajímalo by mě, které připravené sloučeniny byly testovány a které testy byly použity.

S tím souvisí obecnější otázka. V teoretické části není příliš nových informací o biologických aktivitách analogických látek a ještě se spíše týkají analogů s ribosovým skeletem. Je to tím, že doposud byla testována jenom malá sada C-analogů 2'-deoxyribonukleosidů, protože například jejich syntéza byla dříve obtížná?

Závěr

Na disertační práci Mgr. Tomáše Kubelky vysoce hodnotím vědeckou kvalitu výsledků, perfektní práci s literaturou i diskusi vlastních výsledků. Po obsahové i formální stránce s výjimkou názvosloví tak splňuje práce všechny požadavky. Disertant jednoznačně prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce, proto podle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách jednoznačně doporučuji přijmout disertační práci Mgr. Kubelky k obhajobě.

V Praze dne 4.10.2013

Prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.