

## Abstrakt

Nukleosidy jsou jako stěžejní složka DNA a RNA považovány za základ života. Na bázi nukleosidů je také založeno množství protinádorových a protivirových léčiv. Efektivnější metody pro získání těchto důležitých molekul by proto měly dopady, které přesahují rámec práce syntetického chemika a zasahují až do medicínální chemie a lékařského výzkumu. Jedním z nejnáročnějších kroků syntézy nukleosidů je glykosylační krok mezi heterocyklickým akceptorem (nukleobáze) a donorem na bázi sacharidu. Pro zabránění nežádoucích reakcí dalších reaktivních skupin a získání uspokojivých výtěžků s dobrými regio- a stereochemickými vlastnostmi je často nutné použít chránicí skupiny. Tento proces protekce–glykosylace–deprotektce je pracný, neefektivní a často vyžaduje použití toxických činidel. Nová metoda, která by snižovala nebo odstraňovala potřebu použití protektivních skupin při glykosylaci, a přesto regio- a stereoselektivně poskytovala dostatečný výtěžek nukleosidů, by proto byla nanejvýš vítána. Tato disertační práce představuje moji snahu dosáhnout tohoto cíle. Bylo zjištěno, že za použití modifikovaných podmínek Mitsunobuovi reakce je možné bez potřeby chránění ostatních skupin přímo a stereoselektivně glykosylovat nukleobázi D-ribosou za vzniku  $\beta$ -ribopyranosyl nukleosidů. Použití 5-O-monochráněné ribosylové jednotky bylo možné postupovat tzv. „dvoustupňovém, one-pot“ procesem, který poskytoval medicínsky a fyziologicky relevantní ribofuranosyl nukleosidy. Tento proces má však určité nedostatky, které budou dále diskutovány. V naší druhé studii jsem optimalizoval reakční podmínky a objasnil pravděpodobný mechanismus reakce. Ten probíhá přes *in situ* připravený  $\alpha$ -1,2-anhydrocukr (tzv. anhydrosa), který se nukleofilním působením nukleobáze stereoselektivně. Reakci je možné provést rovněž v gramových navážkách s velmi dobrým výtěžkem. Tento klíčový intermediát v podobě anhydrosy je stabilní *in situ* a může být vytvořen i za použití dalších C5-modifikovaných sacharidových jednotek. Při zachování stereoselektivity reakce pro  $\beta$ -anomer mohou otevření cyklického intermediátu zajišťovat i další substráty, které nejsou založeny na nukleobázích. Zde demonstrujeme, že tato anhydrosa je silný elektrofilní intermediát, schopný glykosylovat širokou škálu nukleobází a dalších nukleofilů za zisku řady  $\beta$ -ribosyl glykosidů. Tento výzkum poskytuje základ pro novou stereoselektivní reakci, kterou mohou medicínální chemici využít při návrhu nových léků a terapeutik.