

Abstrakt

Tato práce popisuje syntézu, fotofyzikální vlastnosti a biologické testování několika sérií polycyklických hetero-fúzovaných 7-deazapurinových nukleosidů.

Modifikované 7-deazapurinové ribonukleosidy vykazují různé biologické účinky. Např. nukleosidy nesoucí 7-deazapurin anelovaný s malými (hetero)aromatickými kruhy vykazovaly submikromolární cytostatické účinky nebo antivirové aktivity. Proto byly navrženy a připraveny dvě izomerní řady nových benzothieno-fúzovaných deazapurinových nukleosidů jako objemnější analogy cytotoxických thieno-fúzovaných nukleosidů a heteroanalogy antivirových nafto-fúzovaných nukleosidů. Cílem první části mé práce bylo syntetizovat tyto cílové sloučeniny. Klíčové kroky zahrnují Negishiho kapling pyrimidinylzinku s jodobenzothiofenem, tepelnou nebo fotochemickou cyklizaci, glykosylaci a konečnou derivatizaci. Furylové a benzofurylové deriváty vykazovaly mírné protirakovinné a anti-HCV aktivity. Většina volných nukleosidů vykazovala střední až silnou fluorescenci a odpovídající 2'-deoxyribonukleosidtrifosfát byl inkorporován do modifikované DNA a byly studovány její fluorescenční vlastnosti.

Tri- a tetracyklické kondenzované nukleobáze mohou být syntetizovány buď vícestupňovým heterocyklizačním přístupem nebo cross-couplingem pyrimidinylzinku s hetarylhalogenidy, ale pro některé heterocykly jsou odpovídající halogenidy nedostupné, drahé nebo nereaktivní. Druhá část mé práce měla za cíl tento syntetický problém překonat. Byl vyvinut nový přístup k syntéze polycyklických hetero-kondenzovaných 7-deazapurinových heterocyklů a odpovídajících nukleosidů založený na C-H funkcionalizaci různých (hetero)aromátů s dibenzothiofen-*S*-oxidem a následně Negishiho cross-couplingu s bis(4,6-dichlorpyrimidin-5-yl)zinkem. Tato nová reakce poskytla řadu (het)arylpyrimidinů, které byly použity k získání odpovídajících 2'-deoxyribo- a ribonukleosidů klasickým přístupem jako v prvním projektu. Většina deoxyribonukleosidů vykazovala dobrou cytotoxickou aktivitu, zejména proti buněčné linii CCRF-CEM. Fenyl- a thienyl-thieno-fúzované 7-deazapurinové nukleosidy byly fluorescenční a první z nich byl převeden na 2'-deoxyribonukleosidtrifosfát pro enzymatickou syntézu značených oligonukleotidů.