

Posudek disertační práce mgr. Pavla Turka „Příprava 6-aryl- a 6-heteroarylpurinů [2+2+2]-cyklotrimerizacemi“

Předložená disertace je strukturována jako odborná publikace, tj. zahrnuje úvod do problematiky, formulaci cíle, výsledky s diskusí, experimentální část, závěr a seznam literatury. Součástí je i seznam publikací, podle kterého je uchazeč spoluautorem šesti publikací v časopisech s IF, čímž je splněna podmínka § 47 odst. 4 zákona č.111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů i předpisy UK.

Tématicky je disertace zaměřena na systematické zkoumání podmínek konstrukce arylového, resp. heteroarylového kruhu v poloze 6 purinového skeletu pomocí sekvence Sonogashirův coupling/[2+2+2]-cyklotrimerizace. Volba tohoto tématu je odůvodněná známou biologickou aktivitou purinů substituovaných v poloze 6.

Po formální stránce je disertace napsána relativně pečlivě a srozumitelně, s minimem překlepů a jiných formálních nedostatků. Její členění umožňuje čtenáři rychlou orientaci v textu a k přehlednosti přispívá i uvádění nejdůležitějších výsledků ve formě tabulek. Jediné, co mi připadá poněkud zvláštní, byl zvolený systém číslování sloučenin, při kterém má jedna látka v různých kapitolách různá čísla. Použitý jazyk je na mnoha místech až zbytečně hovorový (chápu např., že „vymalovaná digestoř“ zanechala v nitru autora nesmazatelné stopy, ale nepochybně lze tento výraz opsat např. spojením „explozivní/extrémně bouřlivý průběh reakce“) nebo připomíná doslovný překlad z angličtiny (názorný příklad je věta „Proto byla následně naše pozornost soustředěna na druhý přístup, který se ukázal být schůdným“ na str. 52, výraz „bezmědné podmínky“ na str. 53 je ohavná gramatická neoplatie).

Jak bylo řečeno výše, po věcné stránce se mgr. Turek zabýval konstrukcí aromatického kruhu s využitím alkynového zbytku v poloze 6 purinu. Hlavní náplní jeho práce tak byl především výběr vhodných katalyzátorů a podmínek pro zprostředkování klíčového kroku, tj. [2+2+2] cyklotrimerizace. Vlastní práce se dá rozdělit podle struktury připravených látek na přípravu 6-arylpurinů kocyklotrimerizací 6-alkynylpurinů s diyny, přípravu vysoce substituovaných 6-arylpurinů analogickou reakcí 6-alkynylpurinů se zirkonacyklopentadieny a přípravu 6-(pyridin-2-yl)purinů. V prvním případě autor zjistil, že pro úspěšné provedení reakce 6-alkynylpurinů s diyny je nutné použít komplex Ni^0 , což je v souladu i s výsledky uvedenými v disertaci dr. Nováka ze stejné pracovní skupiny. Výtěžky bylo možné dále zvýšit použitím polárnějšího rozpouštědla. Určitě je zajímavé, že reakci lze, i když s poněkud nižšími výtěžky, aplikovat i na volný nukleosid. Příprava 6-arylpurinů s vysoce substituovaným arylovým zbytkem byla realizována pomocí transmetalace zirkonacyklopentadienů na odpovídající nikelnaté metalocykly, které reagovaly s výchozími 6-alkynylpuriny. Výtěžky těchto reakcí se pohybovaly okolo 20 %, což autor zřejmě správně připisuje možným vedlejším reakcím, neboť vysoce substituovaná povaha reaktantů je pravděpodobně brzdou požadovaného cyklotrimerizačního procesu. Při zavádění pyridinového jádra do polohy 6 purinu se pak osvědčila příprava (purin-6-yl)diynů a jejich reakce s nitrily, katalyzovaná komplexem Co^I . Výtěžky se podařilo významně zvýšit ozařováním reakční směsi nebo provedením reakce v mikrovlnném reaktoru, tj. za podmínek, které urychlují odštěpení molekuly CO a tedy koordinaci substrátu k atomu kovu. Ve všech případech se tak podařilo stanovené cíle splnit. Výsledky vedou k celkovému závěru, který je platný pro celou řadu katalytických reakcí tranzitních kovů, tj. že podmínky reakce je téměř vždy nutné připravit na míru použitému substrátu. Od autora jinak kvalitní práce bych jen očekával více argumentace a zdůvodňování, proč to či ono nefungovalo a jiné naopak ano.

Řada připravených látek byla podrobena testům na cytostatickou aktivitu na třech leukemických liniích a jedné linii pevného nádoru. Je škoda, že získané výsledky příliš optimismu nevzbuzují, neboť nejlepší dosažené hodnoty IC_{50} dosahují maximálně několika jednotek $\mu mol/L$. Určitě by bylo zajímavé otestovat vybrané látky i na jiné typy pevných

nádorů (např. kolorektální karcinom HT 29 aj.), neboť leukemie v současnosti představují pouze ca 4 % maligních nádorů.

K práci mám následující formální připomínky:

1. Drobné chyby v názvosloví a vzorcích. Např. výrazem „halogen(aryl) zinky“ (str. 11) má autor pravděpodobně na mysli arylzinkiumchloridy, ze vzorce konečného produktu ve Schématu 2.3.16 se vytratila toluensulfonylová skupina, atd.
2. Příprava výchozích 6-alkynylpurinů je podrobněji diskutována až v kap. 4.2, ačkoliv jsou stejné látky používány jako výchozí i v kap. 4.1.
3. Nepovažuji za vhodné dávat jedné látce jiná čísla resp. kódy v jiných kapitolách (např. derivát **1aa** z kap. 4.1 má kódové označení **2ba** v kap. 4.2, atd.), protože to poněkud znesnadňuje rychlou orientaci v textu.
4. Číslování Schémat, Obrázků a Tabulek, které se odvíjí od číslování kapitol (např. první Obrázek v disertaci je označen číslem kapitoly, tj. 2.1.1) mi rovněž připadá zbytečně komplikované, jednodušší je začít od jedné a na číslování kapitol se neohlížet.

Následující dotazy mají sloužit jako podklad pro diskusi:

1. Jak si autor vysvětluje vyšší výtěžky cyklotrimerizace látek **1xd** získané při použití $\text{Ni}(\text{cod})_2/2 \text{PPh}_3$ ve srovnání s $\text{NiBr}_2(\text{dppe})/\text{Zn}$? Byl studován i systém $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{Zn}$?
2. Při přípravě výchozích alkynylpurinů Sonogashirovou reakcí at' už v kap. 4.2 nebo 4.3 se autor držel trifenylfosfinu jako ligandu Pd. Byly vyzkoušeny i jiné fosfiny, např. tris(2-furyl)fosfin?
3. Může uchazeč obecně komentovat vliv purinového skeletu na reaktivitu trojné vazby 6-alkynylpurinů při cyklotrimerizačních reakcích (tzn. proč je např. nutné použít relativně reaktivní katalyzátory na bázi Ni^0 , zatímco jinak (v řadě případů) postačující Wilkinsonův katalyzátor neposkytuje uspokojivé výsledky)?

Závěrem rád konstatuji, že celkově se jedná o slušnou disertační práci, zaměřenou na moderní problematiku a přinášející řadu nových výsledků. Vzhledem k tomu, že jsou splněny všechny zákonné podmínky ji doporučuji k obhajobě a dalšímu řízení.

V Hradci Králové 4. září 2009

Milan Pour, PhD.