Posudek disertační práce

Název: C-H activations of deazapurine heterocycles

Autor: Ing. Martin Klečka

Oponent: prof. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.

Předložená disertační práce se zabývá modifikací sloučenin purinového a 7 či 9-deazapurinového typu pomocí aktivace C-H vazby za účelem přípravy různě substituovaných analog s potenciální biologickou aktivitou. Téma práce navazuje na dosavadní výsledky dosažené ve skupině prof. Hocka, který je školitelem autora. Zvolené téma je velmi perspektivní, jelikož se u řady deazapurinových derivátů již dříve objevila velmi zajímavá biologická aktivita. Rozvoj syntetických metod pro modifikaci těchto látek je tak podle mého názoru velmi důležitý a výsledky mohou mít významné uplatnění v oblasti nukleosidové chemie.

Samotná práce je standardně členěna do pěti hlavních kapitol zahrnujících Úvod, Cíle práce, Výsledky a diskuzi, Závěr a Experimentální část. Tyto kapitoly jsou pak doplněny více než 120 literárními odkazy, abstraktem, seznamem zkratek a seznamem prací publikovaných autorem. Práce je psána v anglickém jazyce, který je na dobré úrovni.

V úvodní části autor podává přehled dosavadních poznatků z literatury popisující metody přípravy 7-deazapurinových bazí a nukleosidů a následně pak shrnuje obecné poznatky o C-H arylaci a C-H borylaci, přičemž v závěru klade důraz na přehled literárních poznatků z oblasti chemie purinů a deazapurinů. Tato část je sepsána velmi přehledně, její rozsah a informační obsah je adekvátní požadavkům na disertační práci.

Další část disertační práce zahrnující vlastní výsledky autora je rozdělena do dvou hlavních částí. V první z nich disertant shrnuje své výsledky v oblasti C-H borylace purinů a deazapurinů. Hlavním přínosem této části je vyvinutí efektivní využití této metody pro přípravu 8-arylovaných derivátů 7-deazapurinu. Autor vedle vyvinutí úspěšné metodiky popsal i její limitace pro analogické 9-deazapuriny a nevhodnost pro deriváty purinu, které rovněž studoval. Série připravených látek byla testována na protinádorovou aktivitu in-vitro, přičemž některé z nich se jeví jako velmi perspektivní.

V druhé části kapitoly Výsledky a diskuze autor shrnuje své výsledky studia katalyzované C-H sulfenylace 7- a 9-deazapurinů. Opět se mu i zde podařilo vyvinout efektivní metodiku pro přípravu 7- resp. 9-substituovaných (arylasulfanyl)-deazapurinových derivátů. C-H sulfenylace se podařilo provést i na 6-chlor(deaza)purinech, což bylo úspěšně využito pro kombinaci s klasickými cross-couplingovými reakcemi pro syntézu různě substituovaných derivátů určených pro biologické testování. I v tomto případě se pak ukázalo, že připravené sloučeniny jsou perspektivní z hlediska vývoje nových protinádorových sloučenin.

Práce je celkově sepsána velmi přehledně, s minimálním množstvím formálních či gramatických chyb. Vytknout bych mohl snad jen chybějící zmínku o směrodatných odchylkách u hodnot IC_{50} a dále pak upozornit na některé nepřesnosti jako jsou ve Schématu 8, kde příprava látky **28i** jemu neodpovídá nebo na str. 66 (poslední věta), kde volná NH skupina není v poloze 7, ale 9. Do jiných presentací pak doporučuji si lépe pohlídat tabulky s výsledky biologického testování, kde se nešťastně rozdělily názvy linií do dvou řádků.

Autor odvedl velký kus práce při optimalizaci reakčních podmínek, prokázal svou schopnost řešit problémy vzniklé při syntéze cílových sloučenin a hledat alternativní cesty k dosažení cílů vytýčených v kapitole 2. Tyto cíle se podařilo splnit a výsledky pak publikovat ve čtyřech velmi dobrých impaktovaných časopisech, ve kterých je disertant vždy prvním autorem.

K samotné práci mám následující dotazy:

1. Na str. 57 se uvádí, že při přípravě sloučenin **26a-h** k úplné konverzi mnohých látek byla reakční doba prodloužena na 18 hodin. Nicméně jsou přesto některé výtěžky příliš nízké (**26g** (39%); **26f** (50%)). Můžete blíže popsat tento problém?

2. Při substitucích diskutovaných na str. 60 se jako komplikující faktor, vysvětlující nižší výtěžky, uvádí protodeborylace. Z mechanismu této reakce popsaného v JACS 2010, 132, 17096-17098 vyplývá důležitost fluoridových iontů pocházejících z CsF nebo TBAF. Tato činidla však při přípravě látky **32l** (výtěžek 34%) použita nebyla. Naopak při přípravě sloučeniny **32m** (58%) byl použit CsF. Máte představu o mechanismu této reakce při přípravě vašich látek?

3. Může autor blíže objasnit pojmy protodeborylation a sulfenylation? Neměly by se spíše používat pojmy protodeboronation a sulfanylation ?

S ohledem na velmi dobrou kvalitu práce a množství dosažených výsledků doporučuji práci k obhajobě.

V Olomouci dne 13.1.2016 prof. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.