

Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Miroslavy Čerňové: “Functionalization of pyrimidine nucleobases by direct C-H arylations“**.

Předkládaná disertační práce je věnovaná funkcionalizaci uracilu a je zaměřena na vypracování metodiky pro syntézu nových derivátů s potenciální biologickou aktivitou. Využívá přímé C-H aktivace, což je téma vysoce aktuální.

Práce má několik dílčích cílů. Prvním bylo využít přímé C-H arylace pro praktickou syntézu 5- a 6-aryluracilů a prozkoumat možnosti využití této reakce pro arylaci derivátů uridinu. Pro nalezení reakčních podmínek byl jako modelová sloučenina zvolen 1,3-dimethyluracil. Při reakci byla pozorována zajímavá selektivita. V přítomnosti octanu palladnatého vznikl reakcí s aryljodidy převážně 5-arylovaný produkt, zatímco tatáž reakce s přídavkem CuI vedla převážně k tvorbě 6-aryluracilů. V přítomnosti samotného CuI pak vznikal výlučně 6-arylovaný produkt, ale v nižším výtěžku než při současné přítomnosti palladia. Tyto rozdíly byly vysvětleny rozdílným mechanismem. V případě nepřítomnosti CuI reakce probíhá CMD mechanismem, zatímco v přítomnosti CuI přes kuprát. Elektronově chudé aryljodidy, stejně tak jako elektronově bohaté i chudé heteroaromatické jodidy však nereagovaly. Vznik 5,6-diarylovaných produktů pozorován nebyl. Po vypracování metodiky C-H bylo provedeno testování několika chránících skupin pro chránění atomů dusíku v polohách 1 a 3 (TMS, TBDMS, BOM, MEM, PMB a Bn). Z nich se nejvýhodnější ukázala benzylová skupina, která poskytovala vysoké výtěžky jak při arylaci, tak při odchránění transfer hydrogenolýzou. Pro odchránění derivátů nesoucích objemné arylové skupiny bylo nutné použít BF₃. Vypracovaná metodika byla použita pro syntézu řady 5-arylovaných a 6-arylovaných 1,3-benzyluracilů a příslušných volných bází. Testování cytostatické aktivity získaných bází neprokázalo významné aktivity. Pokusy o rozšíření vyvinuté metodiky na jak volný, tak chráněný uridin byly neúspěšné.

Druhým dílčím cílem disertační práce bylo využít „cross-coupling“ reakcí pro regioselektivní syntézu 2,4-diarylpyrimidinů. Jako výchozí látka byl zvolen 2-thiouracil a byla studována jeho reakce s 4-jodtoluenem. Vzhledem k jeho nízké reaktivitě byl 2-thiouracil nejprve převeden na 2-methylsulfanyl derivát. Následně byl proveden Suzukiho kapling v přítomnosti PyBroPu, který proběhl s vysokým výtěžkem na místě karbonylové skupiny. Následnou Liebeskind-Šroglovou reakcí pak byla methylsulfanylová skupina nahrazena druhou arylovou skupinou. Takto bylo dosaženo úplné selektivity a výborných výtěžků. Vypracovaná metoda byla dále využita pro syntézu několika 2,4-disubstituovaných

pyrimidinů – analogů combrestatinu. Získané produkty byly proto testovány na cytostatickou aktivitu, ale žádná nebyla nalezena. Pokusy o další C-H arylaci získaných 2,4-diarylpurinů byly neúspěšné a pokud k arylaci došlo, bylo to na jedné z již zavedených arylových skupin. Posledním dílčím cílem práce byla trifluormethylace a následná C-H arylace 1,3-dimethyluracilu vedoucí k derivátům uracilu, nesoucím trifluormethylovou a arylovou skupinu. Byla provedena řada pokusů o trifluormethylaci 1,3-dimethyluracilu různými typy trifluormethylačních činidel, které byly vesměs neúspěšné. Schůdným se nakonec stal postup využívající reakce s CF_3SO_2 za radikálových podmínek, který poskytl selektivně 5-trifluormethyl derivát. Další možnost využívaná v chemii heterocyklů, postupná Ir-katalyzovaná C-H borylace následovaná reakcí s Togniho činidlem, zde vedla v prvním kroku k nedělitelné směsi 5-borylovaného a 5,6-diborylovaného 1,3-dimethyluracilu. Následná reakce této směsi s Togniho činidlem poskytla, poněkud překvapivě v nízkém výtěžku, směs 5-trifluormethyl a 6-trifluormethyl-1,3-dimethyluracilu. Jedná se o první případ trifluormethylace uracilu do polohy 6. Pokusy o C-H arylaci získaného 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracilu 4-jodtoluenem byly vesměs neúspěšné, výsledek silně závisel na povaze použité báze a nejlepší dosažený výtěžek byl 25%. Reakce je provázena řadou vedlejších reakcí, především ztrátou trifluormethylové skupiny, o které disertantka prokázala, že je způsobena hydrolýzou trifluormethylové skupiny a následnou dekarboxylací. Tuto reakci se nepodařilo rozšířit na další aryljodidy.

Práce je napsána anglicky a je členěna klasickým způsobem. V úvodu jsou přehledným způsobem probrány biologické vlastnosti arylovaných pyrimidinů, jejich syntéza, metody C-H arylace a trifluormethylace aromátů a heteroaromátů (41 stran) a jasně jsou vytyčeny cíle práce. Následuje část výsledky a diskuse (40 stran), experimentální část je uspořádána způsobem obvyklým v publikacích. Získané látky jsou odpovídajícím způsobem charakterizovány. Literatura obsahuje úctyhodných 186 odkazů.

Text je podle mého názoru sepsán velmi pečlivě s minimem překlepů a formálních pochybení. Snad jenom jazyk by místy mohl být vytříbenější, např. poslední odstavec části 3.2.3. (Str. 84) je poněkud hůře srozumitelný. Lepší srozumitelnosti by podle mého názoru rovněž prospěla podrobnější schémata v úvodní části práce. Několik dalších připomínek uvádím dále:

Str. 12: Člověk, který nepracuje v oblasti složek nukleových kyselin, by uvítal strukturu pseudouridinu.

Str. 16: Ph je zkratka pro fenyl (C_6H_5) ne fenylene (C_6H_4). Redoxní značky obsahují 1,4-fenylene - C_6H_4 - ne fenyl.

Str. 51: Část 2.1. “Rationale of the specific aims“ připomíná spíš přehled toho, co se udělalo než zdůvodnění cílů práce.

Prosím o zodpovězení následujícího dotazu:

Máte představu o tom, proč elektronově chudé aryljodidy nereagují při C-H arylacích 1,3-dimethyluracilu? Je to způsobeno pomalou transmetalací nebo jsou příčiny jiné? Je známo podobné chování z literatury?

Za největší přínosy předkládané práce považuji vypracování metodiky pro selektivní syntézu 5- a 6-aryluracilů přímou C-H arylací a elegantní chemoselektivní syntézu 2,4-diarylpyrimidinů. Všechny tyto metody jistě najdou využití při hledání nových biologicky aktivních pyrimidinů. Na základě předložené disertační práce proto rád konstatuji, že se podařilo vytyčené cíle splnit. Mgr. Miroslava Čerňová prokázala schopnost samostatné vědecké práce a její disertace je kvalitním vědeckým dílem, což dokumentují čtyři práce v renomovaných časopisech oboru, kde je prvním autorem. Práci proto bez výhrad **doporučuji k obhajobě.**

V Praze 6. 8. 2015

Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.