

Oponentský posudek doktorské disertační práce

**„Funktionalizace pyrimidinových nukleobází přímými C-H arylacemi“**

Autor disertace:

Mgr. Miroslava Čerňová

Oponent:

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

---

Disertační práce Miroslavy Čerňové „*Funktionalizace pyrimidinových nukleobází přímými C-H arylacemi*“ představuje příspěvek k výzkumu analogů pyrimidinových a purinových derivátů prováděný ve skupině prof. Hocka na UOCHB/PF UK v Praze.

Cíl práce je výstižný a jasně definuje plánované syntetické strategie. Dalším cílem práce bylo zjevně také otestování syntetizovaných látek (viz poděkování v úvodu), což v této části není zmíněno.

V první části Úvodu/Introduction je diskutováno využití arylovaných pyrimidinů s důrazem na jejich využití v terapii. K uvedeným příkladům by asi stálo za to podotknout, že se jedná nutně o subjektivní výběr; kromě imatinibu, nilotinibu a dabrafenibu mají uvedený strukturní rys i další klinicky užívané iniby. V širším slova smyslu sem patří např. i fenobarbital. Poněkud zavádějící je informace týkající se rosuvastatinu, který je prodáván firmou AstraZeneca jako Crestor a je dostupný jako generické léčivo pod řadou názvů (např. Rosucard firmy Zentiva). Firma Zydus Cadilla ho prodává jako Zyrova nejen v Indii. Obecně je v odborných textech zvykem účinné látky uvádět nechráněným, takzvaným generickým názvem (INN popř. v USA USAN).

V následující části jsou poměrně detailně diskutovány syntetické přístupy vedoucí k pyrimidinům s důrazem na syntézu oxoderivátů a arylovaných pyrimidinů. Tady byl zvláště diskutován přístup zahrnující C-C kaplingy a přestože byl v další části aplikován pro syntézu 4-arylpyrimidinů poměrně nový postup vycházející z tautomerizovatelného 4-oxoderivátu aktivací C-OH vazby pomocí PyBroP místo příslušného halogenderivátu, nebyl v této části vůbec zmíněn. Vzhledem k účelu této části se domnívám, že je diskuse v mnoha ohledech příliš podrobná. Na druhou stranu postrádám zmínku o ANRORC mechanismu, který je typický právě pro deriváty arylpyrimidinu s vhodnou odstupující skupinou. V části 1.3 prezentovaná diskuse přímé C-H arylace zahrnuje i vysvětlení mechanismu této reakce. V části 1.4. se pak zabývá disertantka problematikou zavádění CF<sub>3</sub> skupiny do (hetero)aromatických jader. Opět začíná výčtem významných léčiv obsahujících tento strukturní motiv. Poměrně obsažná diskuse kupodivu nezmínila možnost využití dekarboxylativního kaplingu trifluoracetátů s arylhalidy (jodidy) ani zřejmě nejperspektivnější podmínky (cena, bezpečnost) pro zavedení trifluormethylové skupiny kaplingem arylboronových kyselin s CF<sub>3</sub>Cu získatelným přímou kuprací fluorofornu.

V části 3. Výsledky a diskuse jsou pak popsány hlavně syntetické přístupy, které byly naznačeny v části 2. Cíle. Nejprve jsou shrnuty výsledky přímých C-H arylací 1,3-dimethyluracilu. Modifikací podmínek bylo dosaženo selektivní arylace buď do polohy 5 (maximální selektivita 88:12), nebo do polohy 6, a pozorované chování bylo vysvětleno navrženým mechanismem. Aplikací vyvinuté metodiky bylo dosaženo také možnosti syntézy N-substituovaných 5- a 6-aryluracilů záměnou dimethyluracilu za dibenzyluracil a finální debenzylací. Pokusy o aplikaci uvedené metodiky k arylaci nukleosidů nebyly úspěšné ani v případě chráněných (cukerné OH, N) derivátů. Dalším zajímavým cílem dizertace byl vývoj

syntézy 2,4-diarylpyrimidinů založený na kombinaci C-H arylace do polohy 4 využívající již zmíněnou PyBroP aktivaci a na následném Liebeskind-Šroglově kaplingu do polohy 2. Posledním příspěvkem disertantky je snaha o vyvinutí postupu trifluoromethylace 1,3-dimethyluracilu do poloh 5/6 následovaná C-H arylací. Přes vyzkoušení řady přístupů ale nedošlo k objevení selektivního postupu poskytující preparativně zajímavé výtěžky.

Experimentální část podává všechny důležité informace o provedení a výsledcích prováděných experimentů a je celkem logicky členěna. U syntetizovaných sloučenin jsou uvedena příslušná data, elementární analýza je nahrazena daty HRMS. Pro posouzení skutečné čistoty produktů by bylo vhodné uvádět i výsledky HPLC měření.

Odkazy na literaturu jsou velmi bohaté a velmi dobře zpracované s využitím odpovídajících zkratk časopisů. Odpovídající jsou také odkazy na relevantní přehledné práce. Snad jedinou připomínku mám k tomu, že v anglických textech se jména začínající na Ch, např. Charles, zkracují „C.“ a ne „Ch.“.

Práce je psána solidní angličtinou, i když si myslím, že hlavně v otázce členů a interpunkce by rodilý mluvčí měl některé oprávněné připomínky. V odborných textech je obvyklejší používání trpného rodu, a to i v dizertacích. Formální úroveň práce je velmi dobrá, našel jsem jen minimum chyb/překlepů. Např. „Raked Pohl“ (str. 3), „acide“ a „acides“ (str. 25 a 26), „wich“ (str. 28), 3 x „Myaura“ (str. 31). V ojedinělých případech jsem měl problém s porozuměním, např. „In recent literature of heterogenous catalysts are also likely to be used“ (str. 39).

V seznamu zkratk bylo několikrát použito zjednodušení, např. HeLa S3 nebo HepG2 by měly být zřejmě označeny jako „buněčné linie ...“. Vysvětlení zkratky hGnRHR (odvozené od GnRH) zcela chybí.

Součástí práce je i přiložený autoreferát, který shrnuje podstatné rysy disertace. Ten je vypracován odpovídajícím způsobem a obsahuje všechna klíčová data nutná k pochopení disertace.

Při hodnocení faktického přínosu práce je významné, že disertantka vyvinula několik metodik aplikovatelných v syntéze arylpyrimidinových derivátů. Připraveno bylo několik desítek nových látek, jejichž biologické hodnocení nepřineslo žádnou výrazně účinnou látku.

Přes výše uvedené připomínky konstatuji, že předkládaná disertační práce je svým výběrem a experimentálním provedením na velmi dobré úrovni a splňuje požadavky kladené na disertační práci a že disertantka předkládanou původní prací přispěla k poznatkům daného vědního oboru.

Proto **doporučuji** práci k dalšímu řízení.

Věcné připomínky a dotazy:

1. Tvrzení, že při použití heterogenní katalýzy se získá produkt beze stop příslušného kovu je zjednodušené. Máte představu, jaké jsou např. limity pro Pd v API?
2. Obecně je opravdu N-methylová skupina nevhodná k jako chránicí skupina. U některých heterocyklů, např. u pyrazolu je často používána jako chránicí skupina, kterou lze odstranit zahříváním s Py.HCl, někdy i selektivně. Domnívám se, že jádro u derivátů uracilu je poměrně stabilní a např. použití Py.HCl by stálo za odzkoušení. Jsou v literatuře popsány příklady N-demethylací v pyrimidinové řadě?
3. Na str. 63 diskutujete přesmyk 2,4-dimethoxypyrimidinu na 1,3-dimethyluracil, přičemž na str. 53 zmiňujete tvorbu směsi O- a N-alkylderivátů při alkylaci 1-alkyluracilu objemnými alkylskupinami. Dala by se takto vzniklá směs zahříváním převést na 1,3-dialkyluracil?
4. V případě pokusů o C-H arylaci nukleosidů jste použila poměrně omezený set chránících skupin jak na N, tak na cukerném zbytku. Poněkud překvapivě jste nezkoušela žádný N-methyl nebo N-benzylovaný derivát. Proč?
5. Na str. 73 uvádíte odkazy na „phosphonium-mediated“ Suzukiho kapling s použitím PyBroP, který dále používáte s 2-(methylsulfanyl)-4-oxo(3*H*)pyrimidinem jako substrátem. U reakce pyrimidin-2-onů v literatuře je u této reakce popsána také tvorba minoritních O-arylderivátů. Nepozorovala jste v případě některých reakcí s nižším výtěžkem C-arylderivátů vznik takových O-arylderivátů?

V Praze 28.7.2015