

Posudek školitele k doktorské disertační práci Mgr. Petra Čapka

Synthesis of Purine - Amino Acid Conjugates

Mgr. Čapek vypracoval disertační práci, jejímž cílem byl vývoj metodiky syntéz konjugátů purinových bází a nukleosidů s aminokyselinami připojenými do poloh 6 a 8 na purinovém skeletu. Zvolená strategie spočívala ve využití cross-coupling reakcí halogenpurinů s organokovy odvozenými od aminokyselin.

V první části shrnuje výsledky syntéz (purin-6-yl)alaninů, které byly připraveny Pd-katalyzovanými reakcemi 6-halogenpurinů s organozinečnatým reagentem připraveným z chráněného jodalaninu. Optimalizací podmínek a katalytických systémů dosáhl velmi dobrých výtěžků. Odstranění chránících skupin bylo poměrně komplikované kvůli omezené stabilitě zejména 2'-deoxyribonukleosidů v kyselém prostředí, ale i tento problém úspěšně vyřešil. Druhá část se zabývá syntézou (purin-6-yl)fenylalaninů, které byly připraveny dvěma způsoby: Suzukiho reakcemi 6-halogenpurinů s chráněnými 4-boronofenylalaniny a Stilleho reakcemi s 4-(trimethylstannyl)fenylalaniny. Ukázalo se ovšem, že při Suzukiho reakcích dochází k částečné racemizaci, zatímco při Stilleho reakci vznikají diastereomerně čisté produkty. Rovněž u těchto látek byla vypracována i metodika štěpení chránících skupin. Třetí část disertace je věnována syntéze (adenin-8-yl)fenylalaninů - tato skupina látek je nejzajímavější, protože ji v principu lze zabudovat do DNA duplexů a připravit tak funkcionalizované DNA nebo konjugáty oligonukleotidů a peptidů. Pro jejich přípravu byly napřed vyzkoušeny Stilleho a Suzukiho reakce 8-bromadeninů s chráněnými stannany nebo boronovými kyselinami za analogických podmínek jako při předchozí studii, ale tyto reakce byly neúspěšné. Až aplikace Suzukiho reakcí nechráněných 8-bromadeninových bází, nukleosidů, ale i nukleotidů a nukleosid trifosfátů s nechráněným 4-boronofenylalaninem ve vodném prostředí s využitím hydrofilních sulfatovaných fosfinových ligandů vedly úspěšně k jedнокrokové syntéze cílových látek. Příslušné funkcionalizované deriváty dATP budou dále studovány jako možné substráty pro PCR.

Při své práci musel disertant zvládnout širokou paletu reakcí a technik, např. přípravu velmi reaktivních organozinečnatých reagentů, Pd-katalyzované cross-coupling reakce, manipulace s chránícími skupinami i poměrně obtížné izolace velmi hydrofilních výsledných látek. V rámci zadaného tématu si počínal velmi samostatně a pracoval s vysokým nasazením a iniciativou. Z jeho disertace zatím rezultovaly 2 publikace v prestižním časopise *J. Org. Chem.*, jedno předběžné sdělení v *Synlett* a jeden rukopis, který je právě v recenzním řízení v *Org. Biomol. Chem.* - u všech těchto prací je disertant prvním autorem a velmi aktivně se účastnil i sepisování rukopisů (vždy trvám na tom, aby první verze rukopisů publikací, které se potom dále optimalizují, napsali studenti samostatně). Výsledky byly prezentovány disertantem formou 3 přednášek na mezinárodních konferencích v angličtině a dále formou několika posterů. Disertant získal *Cenu za katalýzu* v roce 2004 udělovanou ČSCh a byl již přijat od podzimu 2006 na postdoktorskou stáž na prestižním Scripps Research Institutu v La Jolla, USA do skupiny Prof. F. Romesberga.

Z výše uvedených údajů vyplývá, že Mgr. Čapek velmi úspěšně zvládl řešení zadaného projektu a prokázal schopnost samostatné vědecké práce v oblasti organické chemie. Rovněž splnil všechny své studijní povinnosti. Jeho doktorská práce splňuje požadavky a proto ji doporučuji k obhajobě a k dalšímu řízení k získání titulu Ph.D..

V Praze 5. 4. 2006

Ing. Michal Hocek, CSc.
školitel