



## Oponentský posudek

**Typ práce:** Disertační

**Název práce:** Cílená modifikace biologicky aktivních látek na bázi chinolinu

**Autor/pracoviště:** Ing. Zuzana Kozubková/Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Předložená disertační práce se zabývá syntézou a studiem organických sloučenin na bázi chinolinu. Cílem bylo integrovat adamantanový substituent do chinolinového skeletu. Chinolinový a adamantanový skelet jsou základem celé řady biologicky aktivních sloučenin přírodního i syntetického původu. Adamantanový skelet může dále sloužit jako prostředek pro zvýšení biodostupnosti biologicky aktivních sloučenin pomocí tvorby inkluzních komplexů s cyklodextriny, samotná lipofilita adamantanu může vést k lepšímu transportu derivátů přes buněčnou membránu. Výše uvedené skutečnosti byly hlavní motivací pro přípravu cílových derivátů chinolinu s potenciálně zajímavými farmakologickými vlastnostmi.

Disertační práce je standardně členěna do pěti hlavních kapitol: Úvod, Teoretická část, Experimentální část, Výsledky a diskuze, Závěr. Její rozsah je 127 stran. Teoretická část je vhodně zaměřena na chemii a biologii látek na bázi chinolinu a adamantanu. V případě adamantanu je podán přehled biologických vlastností látek obsahujících daný skelet. V případě chinolinu je rešerše v oblasti biologických vlastností zaměřena víceméně na skupinu derivátů chinolin-4-onu. Nejdůležitější chemické přístupy jsou pak sumarizovány jak pro chinolinový, tak i chinolin-4-onový skelet. Po obsahové části považují rešeršní část za dobře zpracovanou. Objevují se zde ale formální chyby a překlepy, např.:

Str. 37, Schéma 3: nejednotný strukturní formát (Me vs. CH<sub>3</sub>), nejasný údaj o reagentu (99,85% AcOH)

Str. 38: tributyletynstananu, Schéma 6: BU<sub>3</sub>

Str. 41: v jedené

Str. 42, obr. 25: nikoliv chlorchin, ale chlorochin

Str. 43: dyhydrochinolinů

Str. 44:  $\alpha, \beta$  nenasycenými (chybí pomlčka)

Str. 48 a 49, Schémata 23, 24, 27: CoMe, Co<sub>2</sub>Et

Str. 50, Schéma 30: v posledním kroku podivný reagent „karbonyl“

Str. 51, Schéma 33: NaOM

Str. 53, Schéma 39: špatná zkratka (TBP)

Chyby podobného charakteru se pak objevují i dále v textu (např. str. 93: amananu, láek, str. 99 hetrocyklických, závisloti atd.). Formální nedostatky se objevují v každém textu, zde jejich množství nepřekračuje únosnou úroveň a celková formální úroveň práce je proto dobrá. Přesto bych do budoucna doporučil autorce věnovat větší pečlivost revizi svých textů.



V navazující Experimentální části jsou sumarizovány postupy pro přípravu cílových sloučenin a jejich analytická data. Originální sloučeniny jsou zde standardně charakterizovány pomocí  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  NMR, IČ, MS, T<sub>T</sub>. Od vybraných sloučenin jsou dále v práci prezentována i data z RTG analýzy.

Těžištěm práce je bezpochyby část Výsledky a diskuse. Zde jsou popsány přístupy k syntéze výchozích látek a následná snaha o modifikaci chinolinového skeletu adamantanovým substituentem. Byly zvoleny dva přístupy: inkorporace do polohy č. 3 a substituce adamantylem v poloze č. 4. První zmíněná oblast, tedy příprava chinolin-2,4-dionů s adamantylaminoskupinou v poloze č. 3, byla úspěšná jen zčásti vlivem sterických omezení, díky kterým se podařilo nakonec připravit pouze 2 deriváty tohoto typu. Za nejzajímavější výsledek z této podkapitoly považuji nečekanou tvorbu derivátu **26** a oceňuji detailní průkaz jeho struktury. Úspěšnější byla oblast přípravy chinolinů s adamantylovým substituentem v poloze č. 4, kde byla vyvinuta vhodná metoda a následně použita pro přípravu 22 derivátů. U derivátů připravených z cyklických ketonů pak byla studována fluorescenční aktivita, resp. její vztah s konstitucí jednotlivých látek. K diskusní části mám následující připomínky:

Str. 91: Tvorbu indolového skeletu nepovažuji za „neočekávanou“, spíše bych řekl, že v daném případě jde o dost předvídatelnou reakci, zejména v kyselém prostředí.

Str. 99: Domnívám se, že pasáž „složitějších heterocyklických sloučenin **19** a **20** (Schéma 48)“ měla obsahovat spíše čísla **24** a **25** ze schématu 50, jinak text nedává smysl. Každopádně, obě látky se nepodařilo připravit a proto by šipky v tomto schématu měly být přeškrtnuté.

Str. 101: R<sup>1</sup> nemůže být adamantylový substituent

Str. 101, Tabulka 1: Symbol R<sup>3</sup> nemá oporu v žádném strukturním vzorci a přestože je z kontextu jasné, kde se adamantylový zbytek nachází, jde o zmatečný symbol.

Str. 101: pasáž o benzo[*b*]azepinech by zasloužila vlastní schéma a více podrobností o provedení (podmínky, redukční prostředí apod.)

Str. 100: Oceňuji upřímnost autorky, ale argumentaci typu „neměli jsme zrovna žádné jiné využití pro výchozí sloučeniny, proto jsme z nich zkusili připravit cílové sloučeniny XY“ bych se na této úrovni opravdu raději vyhnul.

Kapitola Závěr pak stručně sumarizuje dosažené výsledky. Následuje souhrn citované literatury, jehož rozsah považuji za velmi dobrý.

Obecně vzato považuji výsledky disertační práce za zajímavé a dosažené výsledky za přínosné pro medicínskou chemii látek na bázi chinolinu. Množství provedené experimentální práce je nezanedbatelné i s přihlédnutím ke skutečnosti, že autorka (dle přiloženého CV) pracovala na disertační práci při zaměstnání. Dosažené výsledky byly publikované v několika impaktovaných časopisech a prezentované ve formě konferenčních příspěvků. Z výše uvedených důvodů proto práci **doporučuji** k obhajovacímu řízení, během něhož by autorka měla odpovědět na následující dotazy:

- 1) Existuje značné množství různých derivátů chinolinu a také řada možností, jak modifikovat skelet chinolinu adamantanem. Adamantanový skelet může být na chinolin inkorporován do poloh 1-8. Prosím vysvětlíte, proč byly pro modifikaci vybrány zrovna polohy 3 a 4. Jakou biologickou aktivitu očekáváte u cílových derivátů?



- 2) Prezentujte prosím skutečný/navržený reakční mechanismus, na jehož základě mělo dojít k transformaci látek **19-20** na produkty **24** a **25**.
- 3) Na str. 100 klasifikujete postup z literatury *Bioorgchem. Med. Chem.* **2007** jako „poněkud obskurní“ a dále uvádíte, že tento postup je aplikovatelný pouze pro zavedení 1-adamantylového zbytku. Prosím o vysvětlení.
- 4) V kapitole 6.2.1 uvádíte, že ze sterických důvodů bylo možné připravit pouze 3-methylderiváty **19** a **20**. Produkt **23** je však rovněž 3-methylderivát a přesto nevzniká. Čím si to vysvětlujete?
- 5) Jaké byly excitační vlnové délky pro studium fluorescence? Čím si vysvětlujete posun maxima fluorescence při začlenění heteroatomu do kruhu C?

Doc. RNDr. Miroslav Sural, Ph.D.  
Katedra organické chemie  
PřF UP Olomouc