

Oponentský posudek doktorské disertační práce

„Syntéza a biologická aktivita 2-substituovaných-3-hydroxy-4(1H)-chinolonů“

Autor disertace:

Mgr. Veronika Králová

Oponent:

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

Disertační práce Veroniky Králové „Syntéza a biologická aktivita 2-substituovaných-3-hydroxy-4(1H)-chinolonů“ je pokračováním série prací založených na syntéze těchto látek publikované Hradilem před 25 lety. Jedná se hlavně o rozšíření strukturní variability derivátů 3-hydroxychinolin-4(1H)-onů majících vybrané heterocyklické kruhy v poloze 2.

Práce má všechny požadované součásti, včetně rozsáhlé Teoretické části (21 str.) a části Výsledky a diskuse (45 str.), zvláště jsou pak pojednány Výsledky biologického testování (12 str.). Součástí práce je i soubor článků, kde je disertantka spoluautorkou.

V kvalitní teoretické části se autorka neomezuje pouze na syntézu 2-substituovaných-3-hydroxy-4(1H)-chinolonů, ale pokrývá i syntézu dalších 4(1H)-chinolonů substituovaných v polohách 1, 2, nebo 3 heterocyklickými zbytky. Poměrně podrobně je diskutována i syntéza alkynylchinolinů (hlavně chinolonů), naopak metody jejich následného převedení na příslušné v práci syntetizované pětičlenné heterocykly (1,2,3-triazoly, isoxazoly, pyrazoly) nebyly v rámci této části probírány. Vzhledem k tomu, že cílové látky byly vždy také 3-hydroxy deriváty, měla být dle mého názoru obecně diskutována i příprava 2-nesubstituovaných-3-hydroxy-4(1H)-chinolonů, Uvědomuji si ale, že vzhledem k očekávanému rozsahu práce se musí vždy jednat o subjektivní výběr.

K části popisující vlastní jádro disertační práce nemám závažnější připomínky. Jak již bylo řečeno, práce zahrnuje hlavně analoga 2-heteroaryl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onů. Práce se zaměřila hlavně na látky, které se nedařilo připravit již zmíněnou metodou objevenou na pracovišti disertantky. Většina v disertaci nově připravených látek byla syntetizována tak, že byly 2-heteroarylové zbytky konstruovány z 2-ethynyl, nebo 2-formylderivátů s využitím známých metod syntéz cílových pětičlenných heterocyklů. Určitým oživením pak byla syntéza série látek majících v poloze 2 1,2,3-tetrazolové jádro substituované cukernými zbytky, prováděná ve spolupráci s kolegy z Bratislavy. Kromě derivátů majících zmíněné heterocyklické substituenty vázány přímo na chinolinové jádro byla syntetizována i některá analoga mající mezi oběma heterocyklickými skelety C1 nebo C2 linker. Neočekávaným výsledkem práce bylo i objevení nové syntézy furo[3,2-*b*]chinolin-4(1H)-onů při pokusu o kyselou deprotektci 2-ethynyl-3,4-methylendioxychinolinu.

Poměrně rozsáhlý je popis výsledků biologického testování (12 stran), které zahrnovalo screening antibakteriálního a antivirového účinku, a také hodnocení cytotoxicity. Tady se bohužel projevil nedostatek většiny našich pracovišť, který spočívá v nedostatečné provázanosti syntetické části s biologickým hodnocením. Tedy něco, co jsme tady před 50 lety měli.

Experimentální část podává všechny důležité informace o provedení a výsledcích prováděných experimentů a je celkem logicky členěna. Z popisu většiny experimentů není zřejmé, zda byly produkty získány závěrečnou krystalizací, srážením, nebo triturací. Obvykle disertantka používá nic neříkající formulaci typu „Látka XY byla izolována z (uvedeno rozpouštědlo) ve formě (uvedena barva) prášku.“

Závěr celkem přehledně uvádí dosažené výsledky jak chemické, tak výsledky biologického hodnocení. Výsledky biologického hodnocení jsou pak uspořádány v přehledných tabulkách uvedených v části 5.

Odkazy na literaturu jsou zpracovány velmi dobře, disertantka používá důsledně zkratky doporučené Chem. Abstr. a uvádí všechny autory. Není divu, že se při tak velkém množství autorů může vloudit chybička, v ref. 82 citovaný kolega se nejmenoval Holoubek, ale Holubek.

Po odborné stránce působí práce celkem rovnoměrně a v řadě ohledů se mi líbila. Trochu horší je situace s formální stránkou práce, která byla zřejmě trochu podceněna. Z tohoto hlediska působí asi nejlépe schémata a vzorce, i tady si ale neodpustím poznámku. U lineárních heterocyklických látek se v literatuře vyskytuje jak uspořádání s heterocyklem „nahore“ tak „dole“, v rámci jedné práce by ale mělo být zvoleno jedno z možných uspořádání. Poměrně často je v této práci orientace výchozí látky odlišná od orientace produktu (např. ve schématech 4, 12, 17, ...). Ve schématu 3 buď atom N chybí (u látek **V** a **VIIb**), nebo přebývá (u látky **VIIa**). Disertantka zjevně převzala data ze 2 tabulek a nezohlednila rozdílné výchozí látky. Ve schématu 45 je jako R uveden propargylalkohol, což je sloučenina a ne substituent.

Jazykové prohřešky nebo překlady typu Michealova adice uvádět nebudu, zůstanu jen u názvoslovných. Snad jen poznámku k použití koncovek jmenných reakcí, které by měly být normálně skloňovány (Sonogashirův). Podobně se mi nelíbí použití Bestmann-Ohira (modifikace, činidlo). V současné době jsou v českém textu tolerovány dvě názvoslovné možnosti, takzvané klasické (např. methanol) a moderní (metanol) názvosloví. Kombinovat oba přístupy by se ale v jednom dokumentu neměly (na str. 22 je uveden metanolát sodný v ethanolu, na str. 26 pak je uveden ethanolát sodný). Disertantka často do českých názvů vkládá mezery tam, kde by být neměly (trimethylsilyl acetylen), ale i jinde (pěti členný). Podobně se v českém textu užívá chlor-, brom-, ..., a ne chloro-, bromo- (str. 39). V případě existence českých ekvivalentů by měly být tyto ekvivalenty používány (např. isatoový anhydrid). Na druhou stranu, při neexistenci českého ekvivalentu bych doporučoval používat zaběhlá anglická označení a při neodolatelném nutkání vytvořit český ekvivalent se držet známých pravidel počestění. Na str. 30 použitý název quinolactacid odvozený od anglického quinolactacide by při převodu do češtiny zřejmě měl být chinolaktacid (obdoba **quinacrine** – **chinakrin**).

Následuje několik faktických připomínek:

- Při deprotektaci látky CXVI se v žádném případě neeliminuje tert. butanol, jak je uvedeno na str. 39.
- Na str. 54 je uvedeno, že reakcí látky 6 s diazomethanem byly na LC-MS detekovány 2 signály se stejnou m.h. a jsou jim přisouzeny struktury **21A** a **21B**. Jelikož se jedná o tautomery, zdá se to podivné. Pokud by došlo k následné N-methylaci (což bych předpokládal), pochopitelně by vznikaly 2 isomery, ale o jiné m.h.

Při hodnocení faktického přínosu práce je významné, že byla připravena řada nových látek ze skupiny 2-substituovaných-3-hydroxy-4(1*H*)-chinolonů a to, že jejich biologické hodnocení rozšířilo znalosti o vztahu struktura-účinek v této oblasti. Celkově je předkládaná práce svým výběrem, rozsahem a experimentálním provedením na velmi dobré úrovni. Bohužel některé aspekty zpracování do určité míry kazí celkový dojem z práce.

Přes výše uvedené námitky konstatuji, že disertantka předkládanou původní prací přispěla k poznatkům daného vědního oboru a prokázala schopnost samostatné vědecké práce, čímž splnila podmínky kladené na disertační práci.

Proto **doporučuji** práci k dalšímu řízení.

Následuje několik dotazů k předkládané práci:

1. Zkoušeli jste při problémech s katalytickou debenzylací využít Pd-katalyzovanou transferovou hydrogenaci (mravenčan, hydrazin, dříve cyklohexen)?
2. Mohla by disertantka stručně vysvětlit mechanismus reakce ve schématu 21?
3. Při problémech s kyselou deprotekcí 3,4-methyldioxyderivátů jste přešli k O-benzylderivátům. Proč jste nezkoušeli příslušný 2-fenyldioxolanový derivát, často používaný v chemii cukrů?
4. Na str. 45 popisujete vznik 13 % monobenzylderivátu. Proč nebyl identifikován?
5. Při pokusech o převedení pyrazolových esterů **22** na příslušné amidy (název pyrazolo amid se mi nelíbí) jste zkoušeli řadu katalyzátorů. Bohužel jste nezkoušeli použít MgBr_2 nebo MgCl_2 , o nichž je známo (Guo Z., *et al.* Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 1843), že v podobných případech fungují excelentně. Například při syntéze rimonabantu se klasickým způsobem nepodařilo ester převést na rimonabant a Sanofi to dělalo oklikou přes kyselinu. My jsme to vyřešili uvedenou katalýzou, kde příslušný ester reagoval dokonce i za laboratorní teploty:

