

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra anorganické a organické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2015

Autor/ka práce: **Petr Průša**

Název práce:

Návrh a syntéza potenciálních dualsterických modulátorů M1 muskarinového acetylcholinového receptoru

Rozsah práce: počet stran: 71, počet grafů: 0, počet obrázků: 10 + 25 schémat,

počet tabulek: 0, počet citací: 21

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Diplomová práce je věnována syntéze dualsterických látek, u kterých se předpokládá selektivní účinek na muskarinový acetylcholinový M1 receptor.

Předložená práce je sepsána v anglickém jazyce, s minimálním počtem překlepů, a obsahuje rozsáhlý úvod, oddíly s cílem práce a plánem jeho řešení, experimentální část s popisem jednotlivých reakcí a oddíl se závěrem a diskuzí.

Autor v úvodu své práce shrnuje roli různých podtypů muskarinových acetylcholinových receptorů a způsoby jejich aktivace, popisuje vznik, symptomy, rozvoj, diagnostiku a léčbu Alzheimerovy choroby. V dalším oddílu je stanoven cíl práce a návrh plánu jeho řešení. Následuje samotná experimentální práce, ve které jsou popsány jednotlivé postupy pro přípravu cílových látek a jsou uvedena HNMR spektra získaných sloučenin. Autorovi se podařilo připravit fluorovaný derivát benzyl chinolon karboxylové kyseliny, napojit na nej hydroxyalkylový řetězec a převést ho na bromalkylový analog. Dalším cílem byla syntéza derivátu oxotremorinu-M, druhé části finalní látky. Přestože autor zkusil mnoho různých postupů, nepodařilo se mu ho připravit.

Je zřejmé, že si diplomant osvojil problematiku moderních postupů v organické syntéze a separaci organických látek a předloženou práci i z těchto důvodů hodnotím kladně a doporučuji ji k obhajobě.

Dotazy a připomínky: K předložené práci mám několik připomínek.

Bylo by vhodnější a především přehlednější označovat sloučeniny čísly, nikoli autorovými kódy, a ty pak používat v celém dokumentu.

Ve struktuře BQCA chybí methoxy skupina (obrázek 7, stránka 17).

V žádném popisu reakčních podmínek není uvedeno množství použitého rozpouštědla. Pro větší přehlednost by bylo lepší uvádět množství použitých reaktantů přímo v popisu metody. Například: 4-fluoroaniline (11.11 g, 9.47 ml, 0.1 mol) and diethyl 2-(ethoxymethylene) malonate (26.19 g, 24.25 ml, 0.12 mol) were dissolved in 30 ml dry toluene.

K práci mám následující dotazy:

Proč místo 1-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinoline-3-karboxylového fragmentu pro cílovou látku byl vybrán 1-benzyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinoline-3-karboxylový fragment?

Syntéza diethyl 2-(((4-fluorfenyl)amino)methylen)malonátu (oddíl 6.1.1): reakce probíhá s vysokými výtěžky, ale trvá poměrně dlouho – 72 hodiny. Nezkoušelo se použít jiné rozpouštědlo, s vyšší teplotou varu (například, zmíněný v práci difenyl ether) nebo provádět reakce bez rozpouštědla (teplota varu diethyl 2-(ethoxymethylene)malonátu je 279°C)?

Reakce nukleofilní substituce 1-benzyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu s aminoalkoholy (oddíl 6.2.1, 6.2.3, 6.2.5): Bylo by dobré uvést teploty tání použitých amino alkoholů. Proč jsou tak nízké výtěžky cílových N-alkyl karboxy amidů PP-3-1, PP-4-1 a PP-5-1? Nezkoušel-li jste provádět reakce za nižší teploty?

Co znamená "The organic phase was neutralized with K₂CO₃" v popisu syntézy 1-benzyl-N-bromalkyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamidů (oddíl 6.2.2, 6.2.4 a 6.2.6)?

Z jakého důvodu se přidává TBAI k reakční směsi při syntéze N-propargyl-2-pyrrolidinonu (oddíl 6.3.1.2)?

Syntéza 1-(4-chlorbut-2-yn-1-yl)pyrrolidin-2-onu (PP-2-5): isolovaly jste zpátky výchozí látky?

V závěru uvádíte, že ethyl 6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (PP-1-2) se rozpustil po hodině zahřívání za varu v methanolu a předpokládáte, že došlo k hydrolýze.

Nedošlo k výměně ethyl esteru za methyl ester? Zkoušel jste izolovat produkt a zkusit změřit NMR spektra? Také by se dalo ověřit strukturu produktu PP-1-2 pomocí CHNS analýzy.

V závěru navrhuje, že zvýšení molárního množství dimethylaminu by mohlo vést ke vzniku 4-chlor-N,N-dimethylbut-2-yn-1-aminu (PP-2-4). Nevznikl by tam spíše N₁,N₁,N₄,N₄-tetramethylbut-2-yn-1,4-diamine?

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 25.5.2015


.....
podpis oponentky / oponenta