

Oponentský posudek doktorské disertační práce

**Mgr. Davida Biedermanna:**

## **Příprava kvarterních amoniových solí triterpenoidů**

Předložená práce je součástí rozsáhlého výzkumného projektu na Katedře organické a jaderné chemie PŘF UK v Praze, který je zaměřen na modifikaci dobře dostupných přírodních triterpenoidů s cílem připravit nové sloučeniny, u nichž je možno očekávat biologickou aktivitu. V úvodní části autor přehledně shrnuje dosavadní znalosti o různých biologických aktivitách terpenoidů; zvláště se zaměřuje na tetracyklické a pentacyklické triterpenoidy a jejich nejruznější deriváty a na jejich cytotoxickou účinnost. Výsledky dosud provedených testů této aktivity shrnuje v přehledné tabulce.

Vlastní výsledky zahrnují vypracování nebo modifikaci metod pro přípravu výchozích sloučenin a pro syntézu amoniových solí. Autor připravil sérii amoniových solí a dalších dusíkatých derivátů, odvozených od kyselin betulinové a dihydrobetulinové, platanové, 3 $\beta$ -hydroxy-21-oxo-lup-18-en-28-ové, oleanolové a ursolové, a dále několik derivátů založených na betulinu a allobetulinu. Celkem během disertační práce připravil 40 dosud nepopsaných sloučenin a kromě toho řadu meziproductů syntéz a dalších derivátů pro biologické testy. Za významné považují, že v některých případech optimalizoval reakční podmínky pro přísun výchozích látek a vypracoval metody pro použití ve velkých kvantech, potřebných pro rozsáhlé testy biologické aktivity. V závěru práce jsou shrnuty výsledky testů anti-HIV, protizánětlivé a antimikrobiální aktivity některých sloučenin a cytotoxické aktivity všech připravených sloučenin. Vlastní výsledky práce jsou prezentovány přehledně a zcela srozumitelně a bez formálních chyb. Práce je doplněna rozsáhlým souborem literárních odkazů (168 citací). Upozorňují, že jména autorů by měla být uváděna i s diakritickými znaménky, tak jak jsou v originální literatuře; citace 159 je chybná.

Struktury nově připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními údaji, především  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektry a dále infračervenými a hmotnostními spektry; v jednom případě autor použil i krystalografickou analýzu. Interpretace NMR spekter a prezentace jejich údajů je zcela v pořádku, až na několik nedopatření nebo spíše numerických neshod v údajích mezi teoretickou a experimentální částí. Nepochybují o tom, že hmotnostní spektra rovněž potvrzují uvedené struktury, ale v jejich prezentaci se objevuje řada nejasností a nepřesností:

Např. ionty  $[\text{M}-\text{halogen}]^+$ , uváděné u amoniových solí, by měly mít sudou hmotnost, což v několika případech souhlasí, ale ve většině případů je uváděna hmotnost lichá (**4a,b, 6b,d,e,f,g, 7a, 8b, 9c, 11c,d,e,f,h, 12c,d, 14b,c,d, 15b,c**) a někdy se data v teoretické části

neshodují s údaji v části experimentální. U terciárních aminů **11i** (str. 64), **14e** (str. 71) a **12f** (str.108) by naopak měla být hmotnost  $M^+$  lichá a navíc se z molekul **11i** a **12f** nemůže ztrácet Br, když brom neobsahují. Na str. 55 je pro dvě zcela různé amoniové soli **6b** a **6d** uveden stejný ion  $[M-Cl]^+$  611, obdobný ion u soli **6f** (m/z 584) neodpovídá struktuře. Z aminu **9c** (str.60) se nemůže ztrácet trimethylamin, když toto uskupení ve struktuře není. U aminu **15e** musí mít  $M^+$  jinou hodnotu, než je uvedeno na str. 75 a 115. Ion 618 u soli **4d** (str. 51) musí být  $[M-Cl]^+$  a ne  $[M-Br]^+$  a navíc tyto typy iontů, které jsou součástí solí, lze těžko označovat jako „molekulární ionty“. Bylo by vhodné, aby se autor během diskuse při obhajobě k uvedeným problémům vyjádřil.

K názvům sloučenin v experimentální části uvádím několik připomínek:

- mezi -yl a acetát apod. patří spojovník (**3a, 3c, 3d**),
- lokant 2' patří asi před bis(2-hydroxyethyl)amino (**4f, 12f, 15e, 14e**),
- názvy by měly končit hlavní skupinou, tj. u **8a, 9a, 9b, 9c** diyl-diacetát, event. yl-acetát,
- názvy **11b,d,f,h, 12b,c,d,e** by měly končit lupan-28-oát, ne lup-28-oát, podobně u **13d** a **13f** oleanan-28-oát,
- předpona 20-oxo patří před norlupan (**11d,f,h,j**),
- v názvu oleanan je zahrnuta  $\beta$ -konfigurace na C18, není třeba udávat 18 $\beta$ -oleanan apod.,
- název **acetoxy**oleanolová kyselina není správný,
- v názvu **11j** chybí skupina ethyl,
- terciární aminy **11j, 14e** a **15e** neobsahují brom, z názvů je třeba vypustit „bromid“.

V rámci diskuse by se měl autor vyjádřit k následujícím problémům:

1. Nestabilita aminu **9c** (str. 59) v roztoku je překvapující. V jakém rozpouštědle dochází k rozkladu? Je známo, na co se amin rozpadá?
2. Byly provedeny také pokusy o přípravu kyseliny bez 21-oxoskupiny (3 $\beta$ -hydroxy- nebo acetoxy-lup-18-en-28-ové) a analogických amoniových solí?

Závěrem mohu konstatovat, že cíle disertační práce byly splněny; celkově práce přináší nové a zajímavé výsledky a splňuje požadavky kladené na disertační práce. Proto ji **doporučuji jako podklad dalšího řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.**

V Praze dne 14. 11. 2008.

  
Prof. RNDr. Jiří Klinot, CSc.