

# OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

## Syntéza inhibitorů kináz s 3-[amino(aryl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-onovým skeletem

Autor: Bc. Lukáš M A R E K

Diplomová práce Lukáše Marka se zabývá využitím *Eschenmoserovy* reakce pro přípravu látek obsahujících oxindonový skelet, které se mimo jiné uplatňují v medicíně jako inhibitory tyrozin-kináz. Autor se věnoval jejich syntéze, charakterizaci a vlivu substituce aromatických jader na průběh reakce. Značnou pozornost věnoval průběhu reakce a podmínkám ovlivňujícím její chemoselektivitu včetně studia předpokládaného mechanismu. Práce navazuje na autorovu bakalářskou práci a je součástí probíhajícího výzkumu reakce 3-bromoxindolů s thioamidy ve skupině prof. *Hanuska*.

Celá práce je napsána velmi čtivým jazykem, je rozdělena do šesti kapitol a doplněna kvalitně zpracovanými Přílohami. Bohužel v průběhu zpracování textu zřejmě došlo ke změně členění a odkazy v textu neodpovídají skutečným číslům kapitol (str. 19, 20, 22, 24, 28, 30, 33, 34, 55, 57, 58, 59, 64, 67-70). Úvod seznamuje čtenáře s historií a významem přípravy oxindolů v chemické praxi. Teoretická část nejprve stručně popisuje význam a chování kináz v živém organismu. Dále je podrobně a přehledně zpracována rešerše *Eschenmoserovy* reakce. Na této kapitole oceňuji podrobnou a logicky zpracovanou sumarizaci publikovaných informací (více než 30 literárních odkazů).

Experimentální část začíná soupisem technik využitých pro čištění a kvalitativní hodnocení připravených látek. Kapitola pokračuje popisem přípravy výchozích látek pro provedení *Eschenmoserovy* reakce: substituované 3-bromoxindoly byly připraveny z odpovídajících isatinů třístupňovým procesem přes hydrazony – reakcí s *p*-toluensulfonylhydrazidem – a příslušné diazooxindoly; substituované thioamidy byly připraveny thiolózou příslušných aromatických nitrilů. V této části bylo připraveno a identifikováno celkem 24 látek. *Eschenmoserovou* reakcí bylo pak připraveno čtrnáct (Z)-3-[amino(fenyl)methyliden]oxindolů (tato část by si zasloužila samostatnou kapitolu v členění experimentální části diplomové práce, nepatří mezi syntézy výchozích látek). Jak vyplývá z následné diskuze výsledků, autor provedl ještě další značný objem experimentální práce při optimalizaci průběhu reakce. Produkty jsou charakterizovány body tání,  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektry, HRMS a elementární analýzou. V souvislosti s interpretací NMR analýz bych se ráda zeptala na  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrum látky **4e**. Aromatických -CH signálů by mělo být 6,

v uvedeném spektru jich je 7, publikovaný obrázek  $^1\text{H}$  NMR látky také není jednoznačně interpretovatelný (str. 101). Jak hodnotíte neshodu ve vypočítaných a naměřených HRMS spektrech pro látky **4g** a **4h** (str. 113)?

Kapitola Výsledky a diskuse v první části komentuje syntézu výchozích látek. Podrobněji je řešena otázka konformačních izomerů připravených hydrazonů. Rozbor reakce 3-bromoxindolů s thioamidy z hlediska reakčních podmínek, složení produktů a možných mechanismů jejího průběhu v závislosti na podmínkách je zpracován velmi podrobně na mimořádně vysoké odborné úrovni včetně podrobné interpretace NMR spekter. Zde bych se ráda zeptala, zda jste neuvažoval o využití dvoudimenzionální NMR spektroskopie NOESY pro potvrzení (*Z*)-izomerie.

Závěr shrnuje získané poznatky a srovnává dosažené výtěžky syntézy známých derivátů s dříve publikovanými daty. Srovnání je více než optimistické, ale látky byly připraveny pouze v množství do 1 g. Pro praktické využití nalezeného syntetického postupu by bylo třeba do budoucna vypracovat izolaci produktů bez chromatografického čištění, které by neúměrně zvyšovalo výrobní náklady, a v případě látek pro farmaceutické využití dosahovat jejich vysoké čistoty (>99,5 %) na základě HPLC analýz.

V celkově velice kvalitní práci jsem našla následující nesrovnalosti, které přisuzuji nedostatečným korekturám textu:

1. str. 24: Nadpis kapitoly 2.4.1.1 „acetylendikaroxylátu“ chybí „b“.
2. str. 26 a 27: V názvu sloučenin 2-(fenylehynyl)fenylisokyanát chybí „fenyl“ 5x.
3. str. 36 a 56: Jinak psané odkazy na literaturu, než v celé práci „[číslo]“.
4. str. 38 Tabulka: Chyba v substituentu, „3-Cl“, má být 3-I.
5. str. 40 a 55: Špatně vytvořena dvojná vazba ve vzorci **1a-e**, resp. **1a-f**.
6. str. 42 Tabulka: Chyba v označení látky 5-NO<sub>2</sub> „**2e**“, má být **2f**, výtěžek 75 % není zahrnut ve schématu.
7. str. 43: Látka **2c** pro  $^{13}\text{C}$  NMR zapsáno 9 chemických posunů, má být 8.
8. str. 44: Látka **2e** pro  $^1\text{H}$  NMR v zápisu chybí proton s chemickým posunem 6,9 ppm.
9. str. 45 Tabulka: Chybně zapsán výtěžek derivátu **3-d** „77“, v textu i ve schématu je 71 %.
10. str. 46: Látka **3c** pro  $^{13}\text{C}$  NMR zapsáno 7 chemických posunů, má být 8.
11. str. 52: Látka **4i** pro  $^{13}\text{C}$  NMR zapsáno 13 chemických posunů, má být 14.
12. str. 53: Látka **4k** pro  $^1\text{H}$  NMR v zápisu chybí jedna -CH<sub>3</sub> skupina, ve spektru na str. 107 není ani zintegrována.

13. str. 56: Chybně uveden rozsah výtěžků pro látky **1a-e** „75 – 98 %“, má být 75 – 89 %.

14. str. 60: V názvu sloučeniny 3,5-**di**bromoxindolu chybí „di“ 2x.

15. str. 70 Tabulka: Chyba v odkazu na literaturu „(lit.<sup>57</sup>)“, má být (lit.<sup>56</sup>).

Vzhledem k tomu, že diplomant splnil všechny body zadání a prokázal schopnost samostatné tvůrčí práce, hodnotím jeho diplomovou práci jak po stránce rozsahu a kvality provedených experimentů, tak po stránce zpracování jako *výbornou* a doporučuji ji k obhajobě.

Její mimořádná kvalita by si zasloužila ocenění v některé ze soutěží o nejlepší diplomovou práci.



MVDr. Ing. Ludmila Hejtmánková, Ph.D.  
Zentiva a.s. Praha  
Pobočka Pardubice-Doubravice

Pardubice 20.5.2019