Oponentský posudek disertační práce

Název práce: Návrh a příprava nových inhibitorů chřipky
Autor: RNDr. Róbert Reiberger
Pracoviště: Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd České Republiky

Předložená disertační práce se zabývá návrhem, syntézou a studiem nových antivirotik působících různými mechanismy proti viru chřipky. Inspirací byly sloučeniny získané předchozím výzkumem. Nejprve byl jako templát pro strukturní modifikaci zvolen flavonoidový skelet. Prvním, dílčím cílem byla jeho thioanaloga s arylovou modifikací v poloze C7, kdy se podařilo připravit sérii inhibitorů a stanovit jejich inhibici endonukleázy IAV. V navazujícím podprojektu byla pozornost zaměřena na deriváty luteolinu s cílem modifikovat skelet v polohách C7 a C8, následně byl flavonoidový skelet s použitím přístupu scaffold hopping nahrazen jinými karbocyklickými či heterocyklickými skelety za účelem zvýšení biodostupnosti. Další část práce byla věnována syntéze a studiu analogů kyseliny dihydroxypikolinové, přičemž nejúčinnější objevená látka z této série byla připravena i ve formě proléčiv. Práce je zakončena přípravou potenciálních heterocyklických inhibitorů PB2 podjednotky RNA dependentní RNA polymerázy.

Rozsah disertačního spisu je úctyhodných 216 stránek (bez příloh) a text je standardně členěn na jednotlivé kapitoly. Práce je sepsána pečlivě, z grafického hlediska je dle mého názoru na opravdu velmi vysoké úrovni a rovněž obsahuje pouze nevýznamné množství formálních nedostatků (např. str. 15: „s ohledem na tomu“, str. 18: „vykazovali“, str. 20: „osletamivir“, str. 26: „interakcema“, str.: 46: „pyridonovýho“, str. 76: „byla začala“). Teoretická část je pro organického chemika trochu náročnější na vstřebání, protože je zaměřená spíše biologicky/biochemicky a mnohdy velmi detailně popisuje strukturu a funkci biologických cílů pro připravované deriváty. Z pohledu celkového zaměření práce to však určitě nepovažuji za závadu. Těžištěm spisu je diskuzní část, kde mimo jiné oceňuji detailní popis racionálního návrhu struktur podaný na začátku každé podkapitoly, stejně tak jako návrh a popis vyvinutých syntetických cest. V experimentální části jsou pak k dispozici veškeré postupy a standardní analytická data od připravených sloučenin.

Výsledky řešení jednotlivých podprojektů jasně demonstrují, že všechny vytyčené cíle byly splněny. Musím jednoznačně ocenit velké množství odvedené syntetické práce: experimentální část obsahuje data k téměř dvěma stovkám originálních, strukturně rozmanitých látek. Autor se musel při mnohastupňové přípravě žádaných derivátů vypořádat s pestrou škálou reakcí a problémů, některé souvisely i se separací a čištěním produktů. O významu dosažených výsledků pro vědeckou komunitu pak svědčí fakt, že část práce zabývající se luteolinovými analogy již byla publikována v zahraničním impaktovaném časopise. Ing. Reiberger je hlavním autorem a článek byl 7x citován zahraničními výzkumnými skupinami. Další výsledky byly dle deklarace autora

Katedra organické chemie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
17. listopadu 1192/12 | 771 46 Olomouc | T: 585 634 406
orgchem@orgchem.upol.cz
www.orgchem.upol.cz

Department of Organic Chemistry
Faculty of Science | Palacký University Olomouc | Czech Republic
17. listopadu 1192/12 | CZ 771 46 Olomouc | T: +420 585 634 406
orgchem@orgchem.upol.cz
www.orgchem.upol.cz

zaslány k hodnocení do impaktovaných časopisů ve formě čtyř samostatných manuskriptů, v jednom případě je kandidát opět hlavním autorem.

Ze všech výše uvedených důvodů hodnotím předloženou práci velmi pozitivně. Autor prokázal schopnost řešit multidisciplinární projekty, dosažené výsledky přehledně a kriticky diskutovat a získaná fakta formulovat do výstupů, které mohou být využity v navazující výzkumu v dané oblasti. Disertační práci proto **doporučuji k obhajobě**.

Dotazy a náměty k diskuzi:

1) Na str. 49 jsou při štěpení *t*-Bu esterových derivátů a přípravě produktů **54a**,**b**,**d**,**e** používány relativně dlouhé reakční časy (3h až 48 dní), což příliš není v souladu s obecně nízkou stabilitou tohoto typu esterů v kyselém prostředí. Jak si to vysvětlujete?
2) Jak si vysvětlujete nereaktivitu tetrazolového derivátu při přípravě látky **60c**?
3) Sirouhlík je relativně oblíbené rozpouštědlo pro Friedel-Craftsovy reakce, ale v určitých případech může do těchto reakcí vstupovat. Můžete z literatury uvést nějaké příklady takové interference? Nemohl být tento jev příčinou nižšího výtěžku derivátu **58**? Mimochodem, tato látka je v textu označena jako isatin, což není úplně správně…
4) Jakým způsobem lze s pomocí strukturní analýzy prokázat, že při selektivní deacetylaci došlo k tvorbě derivátu **64**? Můžete nějak zdůvodnit, proč v tomto případě probíhá reakce regioselektivně?
5) Prosím zdůvodněte výběr aminů pro Mannichovu reakci (str. 61): na straně 51 se argumentuje zvýšením potenciálu tvořit vodíkové vazby, nicméně domnívám se, že žádný z produktů v tomto ohledu nemá vyšší potenciál než samotný orientin.
6) Na str. 77 je popisována neúspěšná aniontová aromatická anelace. Jaké rozpouštědlo zde bylo použito a proč?
7) Str. 80: jak přesně si vysvětlujete výrazně nižší aktivitu látky **101** ve srovnání s luteolinem? V textu se argumentuje koordinací s molekulou vody, což však umožňují oba deriváty. Dále nikde v textu není naznačena interakce dotyčné polohy v aktivním místě (byť zprostředkovaná vodou). O interakci s kterou aminokyselinou se má jednat?
8) Na straně 81 je uvedena úspěšná konverze **122** na **123**, ovšem s poměrně nízkým výtěžkem. Vznikají nějaké vedlejší produkty? Uveďte prosím mechanismus konverze.
9) V Závěru práce postrádám kromě sumarizace výsledků výhled do budoucna, tedy jak konkrétně mohou být dosažené výsledky dále použity. Můžete prosím rámcově nastínit další postup?

doc. RNDr. Miroslav Soural, Ph.D.
Katedra organické chemie
PřF UP Olomouc

V Olomouci 31. 10. 2024