



Posudek na disertační práci Mgr. Pavla Horkého
„Nové deriváty přírodních látek s biologickým účinkem“

V disertační práci *Nové deriváty přírodních látek s biologickým účinkem* se Mgr. Pavel Horký věnoval dvěma tématům. V první, rozsáhlejší části disertační práce připravil několik sérií různě substituovaných 3,4-diaryl-2,5-dihydrofuran-2-onů (3,4-diarylfuran-2(5H)-onů). Tyto butenolidy představují bioisostery kombretastatinů, derivátů *cis*-stilbenů, které vykazují antineoplastické účinky. U připravených látek byly testovány jejich cytotoxické a apoptotické účinky a rovněž u nich byl proveden základní screening antimikrobiální a antifungální aktivity. V druhé části své práce se Mgr. Horký zaměřil na klíčový stupeň syntézy laktamových analogů zmíněných sloučenin, tj. na Seyferth-Gilbertovu homologaci a optimalizoval její podmínky s cílem potlačit racemizaci, k níž při této reakci ve významné míře docházelo.

V úvodu práce doktorand podává velmi pěkný přehled antineoplastik včetně stručného vysvětlení mechanismů jejich účinků. Škoda jen, že často jsou zmíněny pouze názvy cytostatik a nejsou uvedeny jejich struktury. Práce by sice byla o něco delší, nicméně k čtenáři by byla vstřícnější. Namátkou: z anthracyklinů (str. 14) je uveden pouze doxorubicin, nejsou uvedeny struktury raltitrexedu a dalších antimetabolitů (str. 15), struktury inhibitorů topoisomeras kamptothecinů a podofylotoxinů (str. 15) a další.

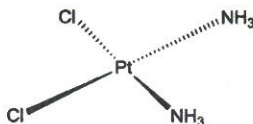
Cíle práce jsou jasně a srozumitelně formulovány a je vysvětlena logika obměňování substituentů na základním skeletu 3,4-diarylbutenolidu. Doktorand syntetizoval více než 40 nových 3,4-diarylbutenolidů. Syntézy byly popsány a diskutovány v kapitole Výsledky s komentářem. Popis jednotlivých postupů, identifikaci a charakterizaci připravených sloučenin (^1H a ^{13}C NMR, elementární analýza, popř. HRMS) a popis testování jejich biologické aktivity uvádí Experimentální sekce.

Byla získána řada poznatků, které bezpochyby ovlivní a nasměrují další vyhledávací výzkum v této oblasti. Např. nezbytnost 3,4,5-trimethoxyfenylu v poloze 3 oxygenovaných butenolidů pro zachování jejich cytotoxicity, možnost kombinované substituce arylů halogeny a alkyly (3-(4-fluorfenyl)-4-(4-methylfenyl)butenolid **89j**). Dvojnásobná hydroxymethylace v poloze 5 butenolidu (látko **89a**) vede k zajímavé antibakteriální aktivitě vůči *Staphylococcus aureus*.

Výsledky práce byly předmětem 2 původních sdělení v recenzovaných impaktovaných časopisech a několika prezentací na tuzemských i zahraničních konferencích. Zmíněné opublikování dosažených výsledků lze považovat za nezávislé posouzení kvality disertační práce.

Dotazy a komentáře oponenta k předložené práci:

1. Busulfan (str. 13) není *sulfonát*, nýbrž *sulfát*.
2. *cis*-Platina na str. 13 je diammin-komplex. A znázornil bych ji spíše takto, aby bylo zřejmé, že jde o čtvercově planární komplex:



Nepěkně je také nakreslen vzorec chloridu Mosherovy kyseliny (str. 77 a 79).

3. Myoseverin **22** (str. 20) bych asi nezařadil mezi makrolidy.
4. Na str. 56 je uvedeno, že u látek **92**, **94** a **97** byla stanovena jejich cytotoxická aktivita s použitím (*S*)-(+)-kamptothecinu jako vnitřního standardu. Jak se to prakticky provádí? V analytické chemii se vnitřní standard v definovaném množství přidává přímo do analyzovaného vzorku;

samožřejmostí je, že signál(y) vnitřního standardu a analytu nesmějí interferovat. Zde si to však neumím představit. Prosím o vysvětlení.

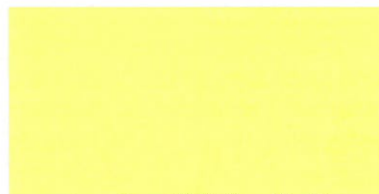
5. Mannichova reakce látky **89b** s paraformaldehydem a ethylaminem resp. isobutanalem a piperidinem.

Mannichovu reakci jsem zatím vždy vídal provádět pouze se sekundárním aminem; mohlo by to tedy jít v případě isobutanalu a piperidinu. Nicméně reakce potřebuje mírně kyselé prostředí (pro odštěpení vody z primárně vzniklého aduktu sekundárního aminu na aldehyd). Pokud byl v reakční směsi pouze amin, očekával bych problém. Co zkusit tuto reakci s Eschenmoserovou solí (je komerčně dostupná)?

Uvedené připomínky a komentáře nikterak nesnižují kvalitu předložené práce. Závěrem rád konstatuji, že předložená práce rozsahem experimentů, závěry z nich vyvozenými i formou zpracování splňuje nároky na disertační práce kladené. Mgr. Pavel Horký prokázal, že je schopen samostatné vědecké činnosti ve výzkumu i ve vývoji.

Doporučuji proto disertační práci Mgr. Pavla Horkého k obhajobě.

V Praze dne 6. května 2019



doc. Ing. František Hampl, CSc.