

Téma diplomové práce	Syntéza derivátů 2-aryl-4-methylcyklopent-2-en-1-onu s potenciální antifungální aktivitou
Jméno studenta, studentky	Eliška Matoušová
Jméno oponenta	Doc. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.

II. Posudek oponenta

Slečna Eliška Matoušová vypracovala diplomovou práci na téma „Syntéza derivátů 2-aryl-4-methylcyklopent-2-en-1-onu s potenciální antifungální aktivitou“. Jedná se o další z prací skupiny vedené prof. Pourem a zabývající se syntetickými obměnami pětičlenných nenasycených laktonů. Tyto práce se vyznačují vysokou náročností kladenou na studenty z hlediska laboratorní techniky a preciznosti provedení. Nejinak je tomu i v předložené práci. Jako předloha tedy sloužil incrusporin – nenasycený pětičlenný lakton. Toho, kdo je obeznámen s pracemi této syntetické skupiny a ví tedy, které obměny struktury předlohy sloučeniny byly již připraveny, nepřekvapí, že další práce se zabývají syntézou karbanalog inkruaporinu tedy příslušným způsobem substituovaného cyklopentenonu, neboť je to jedna z mála obměn, které ještě nebyly provedeny. Výběr konkrétních struktur byl proveden dle Toplissova schématu – osvědčeného postupu farmaceutické chemie při hledání základních vztahů mezi strukturou a účinkem.

K tomuto úkolu byly školitelem vybrány reakce využívající palladiový coupling dle Negishiho, který skupina aplikuje s úspěchem již řadu let a s jehož provedením má značné zkušenosti.

Cíl práce je formulován zcela jasně. Úkolem diplomantky bylo připravit 5 sloučenin typu substituovaných cyklopentenonů.

Práce má veškeré náležitosti, které má elaborát tohoto typu mít. Je sepsána pečlivě, přehledně a s minimem formálních chyb a překlepů. Přesto k ní mám několik připomínek a na diplomantku několik dotazů.

- Seznam zkratk – proč je zkratka „dba“ jako jediná psána malými písmeny?
Je „M“ symbolem nebo je zkratkou pro označení látkového množství?
- Citace nejsou uváděny podle pořadí, ve kterém jsou použity. Např. po cit. 3 je rovnou 11.
- V úvodu, který je výčtem používaných antimykotik, nejsou některá konstatování příliš jasná
str. 10 - kaspofungin a ostatní „funginy“ – jsou syntetické nebo polosyntetické
str. 11 – jaká je struktura pradimicinů
str. 13 – optickou aktivitu sloučenin potvrzujeme jejich syntézou a spektrálními metodami?
Proč se při srovnávání aktivit inkruaporinu s ostatními léčivými odvoláváte na griseofulvin?
- Řadu připomínek mám k té části práce, kterou diplomantka nazvala „Výsledky s komentářem“
- proč se nepodařilo zreprodukovat popsanou syntézu (str. 16)?
- co rozumí diplomantka pod pojmem „silné vakuum“ (str. 18)?
- k práci skutečně používala tetrachlormethan?
- jak vysvětlí změnu průběhu reakce v závislosti na velikosti šarže?
- jak nazvete činidla $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$? Jsou vzorce formálně správně napsány?
- V experimentální části se valná část již vytčených chyb opakuje. K této kapitole bych měl spíše několik dotazů:
- byla při Negishiho couplingu skutečně používána vodní vývěva?
- jaká forma chloridu palladnatého byla používána? Krystalický nebo bezvodý?
- K seznamu literatury bych pouze zmínil, že citace 12 a 17 by patrně měly být přesnější (přesnější webová adresa) a nejsem si zcela jist, zda citovat v diplomové práci přehledný článek z časopisu Praktické lékařství je zcela v pořádku.

Závěrem musím konstatovat, že stanovený cíl diplomové práce nebyl splněn, neboť místo 5 cílových sloučenin byly připraveny pouze 4. Diplomantka tuto skutečnost v části Výsledky s komentářem sice zmínila, ale její vysvětlení na str. 20 je zcela nedostatečné. Uvádí doslova: 4-methoxyderivát se připravit nepodařilo, protože při couplingu vznikla směs látek, mezi nimiž požadovaný produkt vůbec nebyl“. V Závěru diplomové práce tato skutečnost zůstává nadále zcela nepovšimnuta.

Práce je sepsána velmi pečlivě a svědčí o zvládnutí zadané problematiky. Získané výsledky dokázala logicky interpretovat a vyvozené závěry, které, bohužel, hovoří o neperspektivnosti tohoto typu cyklopentenonů z hlediska antimykotické a cytotoxické aktivity, jsou asi správné.

Práci navrhuji k obhajobě v případě, že se diplomantce podaří seriózně vysvětlit, proč nebyl cíl práce splněn.

Navrhovaná klasifikace

V Hradci Králové dne

Podpis oponenta diplomové práce

