

Téma diplomové práce **Syntéza prekursorů biologicky aktivních laktonů II.**

Jméno studenta, studentky **Lenka Finková**

Jméno oponenta **doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.**

II. Posudek oponenta

Diplomová práce Lenky Finkové je věnována biologicky aktivním laktonům a přípravě prekursorů pro syntézu sloučenin tohoto typu. Práce má 56 stran, je sepsána pečlivě s občasnými překlepy a chybami v transliteraci cizích názvů do češtiny (např. entecavir - str. 13, abacavir - str. 15). V seznamu literatury je uvedeno 29 prací. Práce je součástí výzkumného programu Výzkumného centra Nová antivirotika a antineoplastika, o němž je stručně pojednáno v úvodu. Cíl diplomové práce je jasně formulován. První polovina Teoretické části je věnována virovým onemocněním a možnostem jejich léčby. K této části mám následující připomínky:

- nejednotný pravopis názvů enzymů (-asa x áza)
- zvláštní způsob uvádění odkazů na literaturu. Odkaz se zpravidla uvádí za jménem citované autora nebo na konci odstavce. V této práci odkaz často chybí nebo je uveden uprostřed odstavce, takže není jasné na základě čeho autorka odstavec dokončila.
- sachinavir, indinavir a ritonavir nejsou inhibitory reverzní transkriptasy - str. 15
- u schémat má vždy být uveden odkaz na literaturu, pokud schéma není dílem autorky - str. 16

Druhá polovina teoretické části pojednává o potenciálních antivirotických s laktonovým kruhem v molekule. Je zřejmé, že pro zpracování této části musela autorka provést poměrně rozsáhlou rešerši a kriticky vybrat nejdůležitější fakta. Přehlednosti této části by prospělo, kdyby byly nejdříve probrány všechny sloučeniny izolované z hub a potom sloučeniny izolované z vyšších rostlin. Nejsou také vždy přesně rozlišeny jednotlivé strukturální typy laktonů např.- 3-epi-litsenolid D2 (31) a cis-litsenolid D1 (32) nejsou butenolidy (str. 22 a 23) a sloučeniny 42, 46 a 47 nejsou alfa-methylen-gamma-laktony (str. 25 a 26). Větší pozornost mohla také být věnována odstranění některých nevhodných formulací, např. Jauch představil syntézu (str. 24), aktivita vykazovala stejnou účinnost (str. 25). V části věnované syntetickým sloučeninám jsou uvedeny jednak laktony použité jako prekurzory pro syntézu dalších antivirotik, jednak antivirotika ze skupiny gamma-alkylidenbutenolidů a dále prekurzory, v nichž slouží esterově vázaný butenolid pro zvýšení lipofility nukleotidů. U těchto sloučenin není zřejmé, zda se na konečném účinku podílí jen uvolněný nukleotid nebo i butenolid. Kromě toho tato část obsahuje řadu nepřesností např.

- štěpením sloučenin 63b, 64b a 65b vzniká (2-hydroxyethyliden)-2,3-dimethoxybutenolid, nikoliv (2-hydroxyethylidenyl)-2,3-dimethoxybutenolid -str.33
- sloučenina 65a je jednou označena jako dinukleotid-5'-monofosfát, podruhé jako nukleotid-5'-monofosfát - str. 33

- je fosforylován na difosfonát - str. 34

- k rozpadu na aktivní prekursory (lépe by bylo na aktivní nukleotidy) a již zmiňovaný gamma-2-hydroxyethylidenbutenolid (nikoliv jenom gamma-ethylidenbutenolid) - str. 34

- nad sloučeninou 66 má být zřejmě napsáno „produkt hydrolýzy dinukleotid-5'-monofosfátu 65a"- str. 35

V experimentální části bylo nejprve připraveno bromační činidlo, potom potřebný meziprodukt a nakonec tři finální produkty, přičemž některé reakce byly několikrát opakovány za stejných nebo modifikovaných podmínek. K experimentální části mám tyto dotazy a připomínky:

- při přípravě methyl-(E)-dibromakrylátu (str. 39) byl výtěžek 105 % a v diskusi (str. 45) uvádíte, že mohly být přítomny znečištěniny. Bylo nějaké znečištění pozorováno při NMR analýze?
- proč v pracovních postupech uvádíte hustoty používaných reagentů?
- proč neuvádíte použité množství všech reagentů v mmol, jak je obvyklé, a používáte i mol. % nebo počet mol ekv.?
- proč se při Sonogashirově couplingu přidává do reakce triethylamin
- proč se nakonec zbytek rozpuštěný v ethyl-acetátu protřepává nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (str. 40, 41, 42) nebo vodou (str. 43 a 44)? Nehrozí při protřepání hydrogenuhličitanem částečné zmýdelnění esteru?
- proč jste vodnou fází (str. 44) nejprve okyselila kyselinou octovou a pak extrahoval ethyl-acetátem?
- při hledání optimálních podmínek reakce (str. 41 a 42) bych doporučovala měnit vždy jen jeden faktor, aby bylo možné rozhodnout, co je pro průběh reakce rozhodující (rozpuštědlo, katalyzátor, reakční doba)

Seznam literatury je sepsán pečlivě, jsou uvedeny všechny údaje požadované normou ČSN ISO 690, formální úprava citací odpovídá databázi PubMed. Práce Myerse a spolupracovníků je omylem citována dvakrát (25 a 27).


Diplomová práce Lenky Finkové odpovídá požadavkům kladeným na diplomové práce v magisterském studiu farmacie a doporučuji ji k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace

v ý b o r n ě

V Hradci Králové dne

2008-05-28

 Podpis oponenta diplomové práce