

Téma diplomové práce	Syntéza a biologické hodnocení vybraných polysubstituovaných furanů
Jméno studenta, studentky	Jiří Kratochvíl
Jméno oponenta	doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

II. Posudek oponenta

Jiří Kratochvíl předložil k obhajobě diplomovou práci, jejímž cílem bylo:

1. Připravit 5-[(benzyloxy)methyl]-3-(4-bromfenyl)furan-2(5*H*)-on jako potenciální antineoplastikum. Při syntéze této sloučeniny vyzkoušel 3 různé metody, avšak žádná z nich nevedla k získání požadovaného produktu. Místo toho byly izolovány a charakterizovány dvě nepředpokládané sloučeniny, jejichž biologická aktivita (antifungální, cytostatická a antibakteriální) nebyla zajímavá.
2. Připravit analoga 3-(4-bromfenyl)-5,5-bis(hydroxymethyl)-4-fenylfuran-2(5*H*)-onu, resp. jeho diacetylderivátu, v nichž by 4-bromfenyl byl nahrazen jinými aromatickými zbytky. Navrženým postupem získal šest 3-(aryl)-5,5-bis(hydroxymethyl)-4-fenylfuran-2(5*H*)-onů a šest odpovídajících 3-(aryl)-5,5-bis(acetoxymethyl)-4-fenylfuran-2(5*H*)-onů. V případě 3-(1-naftyl)- a 3-(4-methoxyfenyl)-derivátu izoloval také monohydroxymethylované produkty a jejich acetylací získal odpovídající monoacetoxymethyl deriváty. Většina připravených sloučenin byla biologicky neaktivní. Pouze v případě [4-(4-methoxyfenyl)-5-oxo-3-fenyl-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl-acetátu byl zaznamenán antifungální účinek vůči *Absidia corymbifera* a *Trichophyton mentagrophytes*, cytostatická aktivita vůči některým nádorovým liniím a protistafylokoková účinnost.

K práci mám několik připomínek a dotazů:

Str. 9 – a) v tabulce chybí MIC vůči *C. parapsilosis*; b) bylo by vhodné uvést také MIC vůči *T. mentagrophytes*, protože sloučeniny připravené v diplomové práci byly testovány i proti této houbě; c) správné označení pro *T. beigelii* je podle současné klasifikace *T. asahii*.

Str. 12 a 13 – v tabulkách 3 a 4 by měly být uvedeny také inhibiční koncentrace sloučenin použitých při testování jako pozitivní kontroly.

Str. 12 – bylo by možné připravit potřebný methyl-(4-bromfenyl)acetát i jiným způsobem? Pokud ano, jaké výhody má použitá metoda?

Str. 23 – pro sloučeniny označené v práci jako (2-oxo-3-aryl-3-fenyl-2,5-dihydrofuran-5,5-diyl)bis(methyl)-diacetáty uvádějí běžně dostupné názvoslovné programy odlišné názvy (*AutoNom*: [4-(4-bromfenyl)-5-oxo-3-fenyl-2,5-dihydrofuran-2,2-diyl]bis(methylen)-diacetát; *ACD/Name*: [4-(4-bromfenyl)-5-oxo-3-fenyl-2,5-dihydrofuran-2,2-diyl]dimethandiyl-diacetát. Podle mého názoru je správný název utvořený pomocí programu *ACD/Name*.

Str. 24 – rofekoxib a sloučeninu **29** nelze považovat za deriváty tetronové kyseliny, protože nemají v poloze 4 furan-2(5*H*)-onu hydroxylovou skupinu.

Str. 25 – v tabulce by mělo být uvedeno jenom a, b, c atd., protože takto označené aryly nejsou obsaženy pouze ve sloučeninách obecného vzorce 14.

V experimentální části by bylo vhodnější uvést nejprve syntetické postupy a teprve potom metody použité při biologickém hodnocení. Na str. 40 je chybně uvedeno označení sbírkových kmenů. Správné je označení uvedené na str. 35, kde zkratka CCM znamená Česká sbírka mikroorganismů, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno.

Str. 13, 35 a 40 – v případě antibakteriálních testů prováděných na Katedře biologických a lékařských věd FaF UK je MIC rovna koncentraci, která vyvolá 95% inhibici růstu (nikoliv 80% inhibici).

Na str. 18 je uvedeno, že vznik bicyklického produktu **22** nebyl očekáván, ale v experimentální části se uvádí, že jeho charakteristiky odpovídají údajům uvedeným v disertační práci M. Špuláka (ref. 15), která byla vypracována rovněž na Katedře anorganické a organické chemie. Byl již tedy dříve tento produkt připraven nebo je chybně uveden odkaz na literaturu? Na str. 19 je totiž u produktů **22** a **23** odkaz na ref. 16. Sloučenina **26** je patrně nová, v literatuře dosud nepopsaná sloučenina. Proč u ní nejsou kromě NMR spektra uvedeny i další charakteristiky a proč nebyla biologicky testována?

Názvy esterů na str. 46 a 47 jsou chybné.

V názvech finálních sloučenin jsou chybně uvedeny substituenty naft-1-yl a thien-2-yl, u sloučenin **28b** má být ...3-(4-methoxyfenyl)...

Seznam literatury má jednotnou úpravu, která však neodpovídá platné normě ISO 690 (chybí názvy prací a rozsah stran). Časopisy jsou až na výjimky (citace 19a,20, 24-26) uvedeny správnými zkratkami. Citace 19a a 26 jsou totožné, ale pokaždé jsou uvedeni jiní autoři.

Po formální stránce je práce napsána pečlivě s minimálním množstvím překlepů. Z častěji se vyskytujících chyb je možno zmínit nejednotný pravopis methoxy a metoxy a ponechání předložek a spojek psaných jedním písmenem na koncích řádků.

Diplomová práce J. Kratochvíla plně vyhovuje požadavkům kladeným na diplomové práce na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové a doporučuji ji k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace **výborně**

V Hradci Králové dne 25. 5. 2010

Podpis oponenta diplomové práce