

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra anorganické a organické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Lukáš Novotný**

Název práce:

Synthesis and characterisation of flavonoids as potential anticancer agents

Rozsah práce: počet stran: 54, počet grafů: 0, počet obrázků: 18+13 schémat,

počet tabulek: 5, počet citací: 43, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Diplomová práce Lukáše Novotného byla vypracována v rámci programu ERASMUS+ ve Francii na Farm. fakultě Univerzity v Limoges v Laboratoři chemie přírodních sloučenin.

V teoretické části je popsána epidemiologie rakoviny, je uveden výčet přírodních cytostatik, včetně jejich semisyntetických obměn a mechanismus účinku protinádorových chemoterapeutik. Dále je charakterizováno postavení chalkonů v rostlinné říši, jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a biologické účinky se zaměřením na protinádorovou aktivitu. Teoretický úvod je doplněn popisem polyaminů a jejich funkcí v buňce a také příkladem bichalkonů, potažmo biflavonoidů.

Úkolem studenta byla syntéza a charakterizace dvou chalkonů, přičemž vycházel ze substituce chalkonu připraveného dříve na dotyčném pracovišti, u něhož byla nalezena protinádorová aktivita (v práci označen jako struktura 16). Prvním typem žádoucího produktu byl bichalkon chalkonu 16, který byl syntetizován Suzukiho couplingem dvou připravených chalkonů anebo Claisen-Schmidtovou kondenzací subst. bifenyl-3,3'-dikarbaldehydu se subst. acetofenonem. Druhým typem chalkonu byl chalkon 16 demetylovaný v poloze 4, který byl v této poloze substituován přes spojovací můstek spermidinem. Spermidin je savčí fyziologický polyamin, který by mohl modifikovat (potencovat) protirakovinné působení. Oba cíle se podařilo naplnit. Bichalkon je v procesu biologického hodnocení a chalkon substituovaný spermidinem bude po odchránění aminoskupin také podroben biologickému testování.

Dotazy a připomínky:

Dotazy:

1. Na str. 12 (odst. 2) uvádíte obecné principy terapie rakoviny. Můžete přesněji vysvětlit mechanismus účinku antimetabolitů?
2. Které Vinca-alkaloidy jsou přírodního původu a které jsou semisyntetické (str. 12 předposlední odst.)?
3. Na str. 13 na obr. 3 jsou prohozené struktury taxanů. Jsou obě látky produkty izolace z tisu?
4. Byla pro syntézu bichalkonu uvažována také Ullmannova kondenzace (popsaná na str. 20, cit. 36)?
5. Bylo nutné chránění hydroxyskupiny 4-hydroxybenzaldehydu (str. 35)?
6. Podle čeho byla volena báze pro Claisen-Schmidtovu kondenzaci (NaOH u synt. chalkonu 20 na str. 41, Ba(OH)₂ u synt. chalkonu 34 na str. 46)?
7. Spermidin s ochráněnými aminoskupinami byl pro zakoupen nebo připraven?
8. Co chybí v názvu chalkonu 39 na str. 49?

Připomínky:

1. V citacích 9 a 10 jsou špatně uvedeny roky publikování (má být 2014 a 2002).
2. Na str. 15 na obr. 5 jsou prohozené vzorce etoposidu a látky 8 od něj odvozené.
3. Na str. 15 v kap. Polyaminy nesouhlasí v textu popis uvedených polyaminů s obrázkem.
4. Na str. 20 je u ochnaflavonu chybně uveden typ biflavonoidu (má být BB místo AA).
5. U mikrovlnné syntézy by bylo vhodné uvést typ reaktoru.

Přes výše uvedené připomínky je práce sepsána na velmi vysoké úrovni s minimem překlepů. Teoretická část představuje vhodné a komplexní uvedení do problematiky. Kapitola Results and Discussion zahrnuje velké množství experimentů, které byly nutné pro optimalizace syntéz. V diplomové práci jsou vysvětleny všechny reakční mechanismy, vč. vzniku nežádoucího produktu.

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 20. 9. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta