

**Hodnocení disertační práce Mgr. Ivana Šnajdra  
„Využití Pd-katalyzovaných reakcí v syntéze laktonů“**

Disertační práce Mgr. Ivana Šnajdra má 142 stran a je doplněna 134 odkazy na literaturu.

Na začátku je uveden obsáhlý seznam zkratk, v němž se vyskytují drobné chyby

- padesátiprocentní má být psáno 50%
- zkratka SAR neznamená analýza struktury a účinku, ale vztah mezi strukturou a účinkem, viz <http://goldbook.iupac.org/ST06845.html> nebo <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/ix.html#s5>).

V úvodu je podán přehled pentenolidů vyskytujících se v přírodě. Hlavním nedostatkem této části jsou chyby v zoologickém a botanickém názvosloví, např.

- str. 9, odst. 2 – místo „... izolovaný z japonské houby *Didemnidae* sp.“ má být „... izolovaný ze sumek čeledi *Didemnidae*“. Nejedná se totiž o houby, ale drobné mořské živočichy říše *Animalia* – živočichové, kmene *Chordata* – strunatci, podkmene *Tunicata* – pláštěnci, třídy *Ascidiacea* – sumky, řádu *Aplousobranchia* – pospolitky, čeledi – *Didemnidae* – didemnovití, rodu *Didemnum* – pospolitka.
- str. 9. poslední odstavec - ... z rostlin druhu *Ravensara* – *Ravensara* označuje rod a druhové jméno není uvedeno.
- str. 10, odst. 1 - ... rostliny druhu *Tetradenia* (*Lamiaceae*) – *Tetradenia* je rod, *Lamiaceae* čeleď, ale přesný druh uveden není atd.

Kromě toho tato část obsahuje další nevhodné a někdy i věcně nesprávné formulace, např.

- str. 8 – místo *nejvíce biologicky aktivní* má v češtině být *biologicky nejaktivnější*
- str. 9 – do procesu fotosyntézy nevstupují jako výchozí látky uvedené sloučeniny (acetylkoenzym A atd.)
- str. 10 – u indomethacinu je  $IC_{50}$  vůči COX-1 188  $\mu\text{g/ml}$  a  $IC_{50}$  vůči COX-2 = 3.1  $\mu\text{g/ml}$   $\Rightarrow$  indomethacin je účinnější proti COX-2 než COX-1, což není pravda, protože indomethacin inhibuje oba izoenzymy ve srovnatelných koncentracích
- str. 11 – prakticky celá část věnovaná monakolinu K a jeho analogům je chybná, protože monakolin K a lovastatin jsou synonyma (CAS No. 75330-75-5) a dihydromonakolin nemá jednu dvojnou vazbu a postranní butanoylový řetězec (CAS No. 86827-77-2).
- str. 11 dole – opravdu byla cytotoxicita passifloricinu A testována na *P. falciparum*?

Další část je věnována možnostem syntézy pentenolidů. V této části postrádám především vysvětlení chemického charakteru některých katalyzátorů (Lindlarův – str. 21, Carreirův – str. 24). Na str. má být „na schématu 21“, nikoliv 20.

Cíl práce je jasně definován a byl splněn. Navíc byla vyvinuta metodika pro přípravu  $\beta$ -substituovaných  $\gamma$ -alkyildenpentenolidů.

Kapitola 3 – Výsledky s diskusí by měla být psána v pasivu nebo v singuláru, protože práce má jediného autora. Užití jazyka typického pro originální práce ve vědeckých časopisech působí v kvalifikačních pracích nepřírozně. Předpokládám, že většinu experimentů autor prováděl sám, nezasvěcenému čtenáři však nemusí být jasné, kdo prováděl antifungální testy. V poděkování není nikdo uveden a v experimentální části je na str. 76 uvedeno, že houby byly získány z depozitu Katedry biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty UK, ale ne, kdo testy provedl. MICs uvedené na str. 70 pro amfotericin B a ketokonazol jsou podle mého názoru chybné. Především není uvedeno, zda se jedná o inhibiční aktivity vůči *C. albicans* ATCC 44859 nebo *C. albicans* ATCC 90028. Dále není zřejmé, zda se jedná hodnoty odečtené po 24 nebo 48 hodinách. Navíc je nepravděpodobné, že by ketokonazol byl proti kandidám účinnější než amfotericin B. Ani číselně neodpovídají uvedené hodnoty skutečnosti (MIC proti *C. albicans* ATCC 44859: amfotericin B – MIC<sub>24</sub> ≈ 0.025 μmol/l a MIC<sub>48</sub> ≈ 0.057 μmol/l; ketokonazol – MIC<sub>24</sub> ≈ 0.061 μmol/l a MIC<sub>48</sub> ≈ 0.122 μmol/l).

K práci mám ještě několik dalších dotazů:

- Na str. 39 je uvedeno, že jedním z výchozích alkynů byl propargylalkohol. Pro přípravu produktu **41n** byl ochráněn *tert*-butyldifenylsilylovou skupinou a výtěžek Yamaguchi-Hiraovy alkylace byl 68 %. Na str. 42 je zmínka i o jiných chránicích skupinách (TBS, MOM, THP). Byly výtěžky při použití těchto skupin srovnatelné s TBPSilylovaným derivátem?
- Str. 44 – jak byl stanovován jodovaný alken (**48a**) a jemu analogické deriváty?
- Byla protinádorová aktivita připravených sloučenin srovnávána s některými v praxi používanými antineoplastiky? Jaká byla jejich cytotoxicita pro zdravé buňky?
- Seznam literatury je zpracován pečlivě, ale řazení údajů neodpovídá ani platné normě ČSN ISO 690, ani časopisům vydávaným Americkou chemickou společností (JOC, JACS), ani analogickým časopisům vydávaným v Evropě. Co vedlo autora k tomuto neobvyklému uspořádání referencí, proč neuvedl časopisy odpovídajícími zkratkami a kde by v případě potřeby mohl správné zkratky najít.

Na předložené dizertační práci je třeba ocenit především velké množství provedených experimentů. Pokud jde o formální stránku práce, mohla být větší pozornost věnována sjednocení tradičního a progresivního pravopisu, odstranění izolovaných číslic, předložek a spojek psaných jedním písmenem na koncích řádků a některým dalším chybám, které jsem vyznačila v textu.

I přes výše uvedené nedostatky splňuje dizertační práce Mgr. Ivana Šnajdra požadavky kladené na práce v oboru Bioorganická chemie a doporučuji ji k obhajobě.