



**Michal Hocek, Ph.D., D.Sc.**

Associate professor

Head of Research Team in Bioorganic and Medicinal Chemistry

Oponentský posudek na disertační práci

Mgr. Lucie Tichotové

***Koincidence antifungální a cytostatické aktivity u derivátů koruskanonu A a analog přírodních laktonů***

Mgr. Tichotová ve své disertační práci shrnuje výsledky své vědecké práce v oblasti přípravy nových derivátů a analogů přírodních antifungálních laktonů a studium jejich biologické aktivity. Syntetická část zahrnuje přípravu derivátů koruskanonu A pomocí Wittigovy reakce následované přesmykem (připraveny 3 deriváty), Knoevenagelovu kondenzaci cyklopentendionu s aldehydy (14 derivátů), Heckovu reakci aryl jodidů s dihydroxycyklopentenem (3 deriváty), Knoevenagelovu kondenzaci dalších dionů s aldehydy (10 derivátů) a syntézu substituovaných maleinimidů (15 derivátů). Většina použitých reakcí byla rutinní aplikace známé chemie. Z chemického pohledu si pozornost zaslouží studium katalýzy Lewisovými kyselinami při Knoevenagelových kondenzacích a průběh Heckových reakcí vedoucích k enonům. Oceňuji, že látky byly krystalizovány a charakterizovány kromě spektroskopii i elementární analýzou. Celkově ale rozsah i originalita syntetické části jsou spíše skromnější.

Důležitou částí disertace je ovšem studium biologické aktivity a zde je třeba vyzdvihnout fakt, že disertantka osobně prováděla všechny testy antifungální a cytostatické aktivity, jakož i následné imedanční testy buněčné proliferace, průtokovou cytometrii a stabilitní studie připravených derivátů. To samozřejmě celý projekt posouvá na vyšší úroveň.

Disertantka musela zvládnout širokou paletu metodik od organické syntézy, přes analytické techniky až po biologické studie.

Vlastní disertace je napsána ve stručném stylu, ale v několika místech by se dala vylepšit logická struktura při diskuzi podobných reakcí (Knoevenagelovy kondenzace) na jednom místě a přehlednost (spojením mnoha izolovaných minitabulek aktivit do několika souhrnných). Možná by vůbec nejlepší bylo oddělit syntetickou a biologickou část a diskutovat každou zvlášť. Co se týče hodnocení aktivit připravených nových látek, cytostatické aktivity v mikromolárních koncentracích jsou pravděpodobně pod hranicí aplikovatelnosti. Několik maleinimidů vykazovalo submikromolární aktivitu a mohly by stát za další studium. Antifungální aktivity byly vesměs nízké v porovnání s přírodní látkou a komerčními léky.

Pro diskuzi u obhajoby bych si dovolil disertantku požádat a zevrubnou diskuzi antifungální aktivity látky **11**, kterou podle mého názoru nelze uspokojivě vysvětlit vznikem rozkladných produktů, které jsou oba neaktivní.

Přes výše uvedené nedostatky lze celkově hodnotit disertační práci jako dostatečnou a odpovídající nárokům na tento typ prací (zejména s přihlédnutím k mezi- a multioborovému charakteru projektu a nechemické fakultě). **Proto doporučuji přijmout disertační práci Mgr. Tichotové k obhajobě a k dalšímu řízení k udělení titulu Ph.D.**

V Praze 9. 2. 2011

Doc. Ing. Michal Hocek, DSc.