

OPONENTSKÝ POSUDEK
na disertační práci Mgr. Marty Chlupáčové:
„Chalkony a jejich analogy jako potenciální léčiva“

Disertační práce Mgr. Marty Chlupáčové je strukturována obvyklým způsobem tj. na úvod, cíl práce, teoretickou část, metodickou část, experimentální část, diskusi, souhrn a seznam použité literatury. Práce je doplněna o seznam publikovaných prací (celkem 5, z toho 3 v impactovaných časopisech), seznam prací publikovaných v recenzovaných sbornících (celkem 4) a abstraktů ze symposií (celkem 15).

Předložená disertační práce navazuje na dlouholetý výzkum pracovní skupiny farmaceutické chemie Katedry farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. V úvodu je naznačeno téma práce. V cíli práce jsou vytyčeny úkoly, které si Mgr. Marta Chlupáčová předsevzala splnit. Teoretická část se zabývá chalkony a jejich biologickými účinky. Následuje metodická část, kde jsou uvedeny syntetické cesty přípravy chalkonů a jejich derivátů. Experimentální část je napsána jasně s uvedením nezbytných údajů. Popisuje jednak syntetické postupy při přípravě cílových sloučenin, a jednak i biologické hodnocení připravených látek. Kapitola „Diskuse“ shrnuje dosažené výsledky, a to jak v syntetické části, tak i v části biologické. Souhrn již pouze sumarizuje dosažené syntetické výsledky.

Práce sl. Mgr. Chlupáčové je, co do obsahu a množství informací, velmi bohatá, zejména v teoretické části, což má za následek horší orientaci a celkově sníženou čtivost práce, jelikož se autorka musela omezit pouze na výčet obrovského množství faktů, z nichž některé jsou, podle mého názoru, až příliš detailní. Osobně si myslím, že někdy „méně znamená více“. K přehlednosti by zcela jistě přispělo i doplnění některých struktur, např. na str. 13, kde se autorka zmiňuje o chalkonech, patentovaných jako potenciální léčiva. Na str. 32 je uvedeno, že cissampeloflavon ukázal dobrou aktivitu; co si má čtenář pod tímto pojmem představit. V celé teoretické části autorka popisuje účinky chalkonů; trochu se tomu vymyká samostatná kapitola 3.2 2-benzyl-2-hydroxybenzofuran-3(2H)-on.

V metodické části na str. 69 je uvedeno, že: „kondenzace probíhá za dobrých výtěžků ...“, toto vyjádření je poněkud neurčité.

Na str. 69 jsou uvedeny různé podmínky Claisen-Schmidtovy kondenzace. Osobně si myslím, že psát, že reakce probíhá v methanolickém roztoku hydroxidu sodného a o 6 řádků níže, že dobrých výtěžků je dosaženo i v ethanolickém roztoku hydroxidu sodného je zbytečné.

Na str. 70 je popsán způsob přípravy thiofenových analogů chalkonů Friedel-Craftsovou acylací. Jsou popsány i přípravy diaryl chalkonů touto metodou?

Na str. 71 je uvedena příprava chalkonů Friesovým přesmykem za fotochemických podmínek. Byl při přípravě těchto látek popsán tento přesmyk za přítomnosti Lewisovy kyseliny?

Na str. 72 je uvedeno Schema 16, toto ale není schema.

Podkapitolu 4.2.1.2 bych pro lepší orientaci doplnil obecným schématem.

Experimentální část: Na str. 77 je uvedeno, že při měření NMR byl použit TMS jako vnitřní standard, bylo tomu skutečně tak?

U sloučenin S11, S12 a S13 chybí teplota tání.

U sloučeniny S21 (str. 84) je chybný název, rovněž i název u sloučenin S78 a S85 není nomenklaturně správný.

Byla u sloučeniny S31 měřena teplota tání na dvě desetinná místa?

U sloučenin S26 a S41 chybí elementární analýza.

Mám připomínku k zápisu ^1H NMR spekter, chemické posuny se zpravidla zapisují sestupně, případně vzestupně, zde ale autorka popisuje nejprve posuny dvojně vazby, poté kruhu A a nakonec kruhu B, čímž je snížena přehlednost zápisu. Lepší by bylo držet se zavedeného schématu.

Na str. 96 u látky S44 je u NMR spektra odkaz [547], chybí zde ale uvedení multiplicity signálu; analogická situace je u látky S50 na str. 99. U látky S69 (str. 109) zase chybí interakční konstanta. U některých elementárních analýz je větší odchylka než akceptovatelných 0.5 % u hodnot pro uhlík (látky S54, S67, S78).

U podkapitoly 5.1.1.4 by bylo vhodné uvést schema reakce.

Na str. 108 u sloučeniny S67 u ^1H NMR je uveden signál 9.80 s odkazem na literaturu [507], čemu tento signál náleží.

Na str. 120 a 121 uvedené NMR interpretace jsou uvedeny jinak než v předchozích případech, bylo by bývalo vhodné tento zápis sjednotit.

Na str. 120 je popsána rovnováha mezi sloučeninami S88 a S88a, jaká z forem převažovala?

Na str. 145 je uvedeno, že při měření v DMSO byla pozorována pouze sloučenina S88 a při měření v CDCl_3 směs obou, jak si tento fakt autorka vysvětluje?

V diskusi je uvedeno, že výtěžky látek S1-S4 jsou 34-76 %, a u sloučenin S5-S11 výrazně nižší, 17-47 %. Jak si to lze vysvětlit?

Na str. 142 jsou sloučeniny S57-S62 chybně označeny.

Na str. 144 je u přípravy sloučeniny S101 uvedeno, že výsledkem byly krystaly, které s největší pravděpodobností odpovídaly výchozímu thiosemikarbazidu. Na základě čeho byl tento závěr vysloven?

Reakce naznačené ve schématu 27 byly provedeny, či nikoliv?

Na str. 147 je chybné označení sloučenin; 1-fenyl-3-(3hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on není sloučenina S50 a sloučenina S58 je pyrazinový analog.

Mechanismus protituberkulózního účinku aduktů chalkonů s thioley asi nebyl studován; dalo by se však případně odhadnout, která část molekuly by mohla být za tuto aktivitu odpovědná?

Čím si autorka vysvětluje vyšší antimykotickou aktivitu u derivátů S33 a S34 ve srovnání s ostatními tzn. S23, S29, S31.

Nemohu souhlasit s tvrzením, že sloučenina S67 má srovnatelnou aktivitu se standardy, tzn. ketokonazolem a flukonazolem.

Rovněž s tvrzením, že sloučeniny DP11 a S81 jsou aktivní na *Aspergillus fumigatus*, lze polemizovat, protože, až na sloučeninu DP10, může být rozdíl v hodnotách MIC v rámci statistické chyby.

V celé práci jsem našel minimum překlepů (str. 19, 22, 35, 95, 108 a 110), které jsem vyznačil v textu.

Závěr: Autorka ve své práci vykonala veliký kus práce, jak na poli rešeršním, tak i experimentálním. Získané výsledky jsou součástí publikovaných prací. Předložená disertační práce Mgr. Marty Chlupáčové „Chalkony a jejich analogy jako potenciální léčiva“ splňuje v celém rozsahu požadavky na tyto práce kladené, a proto ji **doporučuji** přijmout jako podklad k získání vědecké hodnosti Ph.D..

V Hradci Králové 28.8. 2006


Doc. PharmDr. Jirí Kuneš, CSc.