

| | |
|---------------------------|--|
| Téma diplomové práce | Synthese von funktionalisierten Malonsäure-Derivaten als Bausteine für Elastase-Inhibitoren |
| Jméno studenta, studentky | Marie Hrušková |
| Jméno oponenta | Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D. |

II. Posudek oponenta

Diplomová práce studentky Marie Hruškové je napsána v německém jazyce a byla vypracována v rámci programu Erasmus na Fakultě matematických a přírodních věd Univerzity v Bonnu, pod vedením profesora Gütschova. Práce je sepsána na 89 stranách a zabývá se syntézou funkčních derivátů kyseliny malonové, které by měly sloužit jako stavební kameny pro inhibitory elastasy. V teoretické části se studentka zabývá popisem lidských elastáz, mechanismem jejich účinku a možnostmi jejich inhibice. Dále pak látkami, které by mohly být aktivními inhibitory lidské leukocytární elastázy (HLE). V experimentální části jsou podrobně popsány provedené reakce. Hlavním cílem práce bylo připravit azetidín-2,4-diony jako HLE inhibitory, jmenovitě 3-(benzyloxykarbonylamino)-3-ethyl-N-fenyl-azetidín-2,4-dion. Při syntéze této sloučeniny bylo vyzkoušeno několik postupů při kterých byly optimalizovány reakční podmínky. Bohužel žádná reakce nevedla k získání požadovaného produktu. Místo toho byl izolován a charakterizován karbamoylhydantoinový derivát 4-ethyl-2,5-dioxo-N,1-difenylimidazolidin-4-karboxamid.

K práci mám několik poznámek a dotazů:

Str. 9 - zde uvádíte, že v literatuře je popsána látka peptidylpentafluoroethylketon jako inhibitor HLE. Struktura této látky byla modelována pomocí "Docking" metody. Byla tato látka někdy připravena i synteticky, a jsou známy hodnoty IC₅₀?

Byla izolovaná látka 4-ethyl-2,5-dioxo-N,1-difenylimidazolidin-4-karboxamid testována na inhibiční aktivitu vůči HLE? V závěru práce píšete, že v budoucích experimentech by měly být syntetizovány další karbamoylhydantoiny, pokud by však získaná látka neměla žádnou aktivitu, asi by syntéza dalších analog nebyla zajímavá.

Na několika místech uvádíte, že vzhledem k izolovanému množství látky nebylo možné provést NMR analýzu. Např. str. 43, první a druhá frakce získaná sloupcovou chromatografií nebyla podrobena NMR analýze z důvodu izolace malého množství. Nemyslím si, že 80 mg resp. 100 mg je nedostatečné množství pro strukturní analýzu pomocí NMR.

Při izolaci čistých látek jste používala výhradně krystalizaci, nebylo možné použít i jiné metody a tím získat látky v čistém stavu s vyšším výtěžkem (např. HPLC či preparativní TLC; str. 55)?

Po formální stránce je diplomová práce Marie Hruškové napsaná pečlivě a 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 19.5.2011

Podpis oponenta diplomové práce