

## **Posudek na disertační práci Mgr. Jana Pokorného s názvem „Modification of double bonds of lupane triterpenoids with anticancer activity“**

Předložená disertační práce je zaměřena na modifikaci kyseliny 30-oxobetulinové s cílem zvýšit její selektivitu pro nádorové buňky a zlepšit její rozpustnost ve vodných roztocích. V práci je důkladně shrnuta literatura věnující se danému oboru a v samotné vědecké části disertace jsou uvedeny celkem čtyři syntetické přístupy k modifikaci 30-oxobetulinové kyseliny. Jedná se o problematiku velice aktuální a výsledky popsané v předložené disertační práci mohou v budoucnosti pomoci při přípravě nových derivátů betulinové kyseliny s významnými protinádorovými vlastnostmi.

Autor disertační práce se během svého studia stal autorem 7 prací v renomovaných recenzovaných časopisech jako například PLOS ONE, Eur. J. Med. Chem. a Current Med. Chem. Jeho práce byly 95krát citovány. Je možné konstatovat, že výčet publikační aktivity plně dostačuje kvantitativním požadavkům kladeným na kvalitní disertační práci.

Disertační práce je strukturována klasickým způsobem a je logicky uspořádána. V úvodní části práce je důkladně zpracována literární rešerše, autor zde poskytuje čtenáři ucelený pohled na problematiku týkající se chemie pentacyklických triterpenoidů. V další části, věnované vlastní vědecké práci, autor představuje čtyři základní přístupy, které využil v rámci disertační práce pro modifikaci betulinové kyseliny. Byly studovány azinové deriváty, byla využita Wittigova reakce, dále mědí katalyzovaná azid-alkin cykloadiční reakce a rovněž modifikace dvojných vazeb na kruhu A. V těchto čtyřech částech věnujících se jednotlivým syntetickým přístupům bylo připraveno téměř 70 derivátů 30-oxo betulinové kyseliny a tyto deriváty byly charakterizovány fyzikálně-chemickými metodami a většina z nich i na poměrně široké paletě nádorových linií pro zjištění jejich biologické aktivity.

Z práce je zřejmé, že byla provedena úctyhodná syntetická práce a každý připravený derivát byl důkladně charakterizován. K práci nemám zásadnějších připomínek. K předložené práci mám jen několik dotazů a poznámek, které bych navrhoval prodiskutovat v rámci diskuze u obhajoby. Jedná se o následující body:

- 1) Na str. 13 jsou odkazy na literaturu číslo 78-81 chronologicky seřazeny od roku 2020 do roku 2015, očekával bych řazení spíše vzestupné. Obdobně pro odkazy číslo 248-268.

- 2) Autor zmiňuje v závěrech, že deriváty připravené pomocí Wittigovy reakce mají vyšší stabilitu, podobnou protinádorovou aktivitu a vysokou selektivitu vzhledem k azinovým derivátům. Při porovnání tabulky 1. a 2. se mi nicméně zdá, že selektivita obou typů derivátů byla obdobná. Z čeho autor čerpal informaci o vyšší selektivě u systémů připravených Wittigovou reakcí?
- 3) Připravené deriváty 30-oxobetulinové kyseliny by mohly být zajímavými kandidáty pro protinádorovou léčbu. Jak vidí autor disertace využití jím připravených sloučenin v reálné medicíně?

V rámci formální stránky předložené práce je nutné podotknout, že vlastní disertace je psána čtivým stylem a obsahuje jen velmi málo tiskových chyb.

Výše zmíněné připomínky nejsou zásadního významu a nemají vliv na vědeckou úroveň předložené disertační práce. Disertant splnil požadavky, které jsou předpokladem úspěšné obhajoby disertační práce. Disertační práci Mgr. Pokorného jsem prostudoval a vzhledem k tomu, že zcela jednoznačně prokázal schopnost kvalitní, samostatné a systematické vědecké práce, doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě.

V Praze dne 19.4.2022

  
RNDr. Tomáš Etrych, PhD., DSc.