

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Michaela Hariková**

Vedoucí/školicitel/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: -

Oponent/ka práce: PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Název práce:

Deriváty amidoximů jako syntetické intermediáty a potenciální léčiva

Rozsah práce: počet stran: 64, počet obrázků: 0 (nepočítaje chemické vzorce a schémata), počet tabulek: 9, počet citací: 63

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: velmi dobré
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: V úvodu práce studentka v rámci literární rešerše shrnuje dosavadní poznatky o biologických účincích amidoximů, N-hydroxykarbimidoylchloridů a jejich „aminoderivátů“ s důrazem, v souladu se zaměřením DP, na antimikrobní aktivitu. Dále je správně popsán význam N-hydroxykarbimidoylchloridů jako intermediátů pro syntézu isoxazolu a z něj odvozených heterocyklů. Za nadbytečnou považuji rešerši o biologických účincích těchto isoxazolů, neboť a) tato rešerše v rozsahu DP nemůže být kompletní, b) jejich struktury jsou již většinou velmi vzdálené derivátům připravovaným v této DP. Uvedení této části je sice zajímavé, ale činí rešerši méně přehlednou a studentka se v této části nevyvarovala chyb.

Z hlediska syntéz byly používány reakce standardně prováděné na pracovišti či reakce dříve popsané v literatuře. Experimentální popis je stručný, jasný a s minimem chyb. Biologické výsledky jsou správně diskutovány, chybí mi jen srovnání s aktivitou dříve připravených amidoximů. Celkově se jedná o pečlivě zpracovanou DP co do obsahové úrovně i prezentace výsledků.

Dotazy a připomínky:

Připomínky – překlepy, nepřesnosti:

- V seznamu zkratk – prohozeny definice LD50 a IC50.
- V práci nejsou u obrázků a reakčních schémat užívány číslované titulky, což snižuje přehlednost – schémata nemohou být specificky odkázána v textu. Tabulky jsou číslované, ale bez názvů.
- Číslované nadpisy až do páté úrovně – nepřehledné.

- Substituenty R1, R2, atd. – horní indexy – např. v reakčních schématech na str. 9, 22.
- V poděkování – výraz „antituberkulotické aktivity proti *M. smegmatis* a *M. aurum*“ – není vhodný. Antituberkulotická aktivita znamená schopnost potlačovat tuberkulózu jako klinický projev, tj. nemá smysl hovořit o ní u druhů, které TBC obvykle nezpůsobují. Lépe použít výraz „antimykobakteriální“.
- v AJ abstraktu – karbimidoyl s „k“, správně má být s „c“
- str. 12 uprostřed, správně ant(h)ryl, nikoliv „antracyl“

Připomínky – věcně obsahové:

- Názvosloví – nepřijde mi vhodné o sloučeninách, které mají strukturu jako produkt MOR, hovořit jako o aminoderivátech a to z několika důvodů. Zaprvé výraz „aminoderiváty“ používáte na mnohých místech DP samostatně a není tedy jasné, čeho že to mají být deriváty. Zadruhé, označování sloučenin této struktury není v rámci DP jednotné, v rešeršní části je popisujete jako substituované methanon-oximy nebo (na str. 33) jako hydroxyamidiny. Chápu, že pro složitější struktury je pro lepší přehlednost vhodné zvolit zjednodušující označení. Nicméně označení by mělo být jednotné. Označení aminoderiváty je dle mého názoru značně nepřesné, protože diskutovaný dusík není kvůli přítomnosti oximové skupiny bazický. Je to podobně nepřesné, jako kdybychom označovali amidy karboxylových kyselin jako jejich aminoderiváty.
- str. 18, schéma nahoře, 1. reakce – nejedná se o isoxazolopyrazoly (to by byl název pro ortho kondenzovanou sloučeninu obsahující pyrazolové a isoxazolové jádro). Navíc pyrazolové jádro je již přítomno ve výchozí látce jako R. Spíše by se tedy mělo hovořit o využití N-hydroxykarbimidoylchloridů pro syntézu substituovaných isoxazolů (R může být variováno, nemusí to být pouze pyrazol).
- V DP několikrát uvádíte, že identita připravených sloučenin byla ověřena mj. srovnáním teploty tání s údaji v literatuře, ale nikde tyto hodnoty z literatury neuvádíte.

Otázky:

- str. 18, schéma nahoře – 1. a 2. reakce mají stejné výchozí látky, stejné reaktanty, stejné podmínky, ale odlišné produkty (polohové isomery). Jak si toto vysvětlujete? Podívejte se znovu na citovaný článek. I v něm jsou obsaženy chyby, ale pokud jsem ho správně pochopil, 3,5-disubstituovaný isoxazol nebyl izolován (v reakci nevznikal) a vznikl pouze 3,4-disubstituovaný isoxazol (který se dále cyklizoval hydrazinem).
- Ke stejné reakci – jaký je mechanismus cyklizační reakce a kam mizí dimethylaminoskupina?
- str. 20, schéma dole, 2. reakce – reakcí aminoskupiny isoxazolu s chloridem karboxylové kyseliny nebude vznikat sekundární amin, jak máte uvedeno, ale jiný produkt. Ověřte v původní literatuře a opravte vzorec (v textu produkt popisujete správně).
- Popište prosím (pokud je znám) podrobněji mechanismus vaší stěžejní reakce – tedy přípravy N-hydroxykarbimidoylchloridů z karboximidamidů (amidoximů).
- Je v literatuře něco známo o tom, jak se v organismu metabolizuje amidoximová skupina či N-hydroxykarbimidoylchloridové uskupení? Jaká je jejich chemická reaktivita, resp. cytotoxicita? Jsou např. N-hydroxykarbimidoylchloridy natolik reaktivní, že by po podání do organismu mohly již za běžných teplot reagovat s endogenními dusíkatými nukleofily?
- Uvedte prosím srovnání biologické aktivity vašich N-hydroxykarbimidoylchloridů s jejich prekurzory-amidoximy, pokud tyto byly v minulosti, např. v rámci předcházejících DP, hodnoceny.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 25. 5. 2018

.....
podpis oponentky / oponenta