

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické botaniky

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Filip Pidaný**

Vedoucí/školitel/ka práce: Doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: Doc. PharmDr. Jiří Kuneš, CSc.

Název práce:

Deriváty Amaryllidaceae alkaloidů a jejich biologická aktivita:

Deriváty tazettinu I

Rozsah práce: počet stran: 69, počet obrázků: 24, počet tabulek: 13, počet citací: 94

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: vyberte zhodnocení
- b) Jazyková a grafická úroveň: vyberte hodnocení
- c) Zpracování teoretické části: vyberte hodnocení
- d) Popis metod: vyberte hodnocení
- e) Prezentace výsledků: vyberte hodnocení
- f) Diskuse, závěry: vyberte hodnocení
- g) Teoretický či praktický přínos práce: vyberte hodnocení

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Diplomová práce pana Filipa Pidaného se zabývá polosyntetickými deriváty tazettinu, jejich přípravou a studiem jejich biologické aktivity. Je psána ve slovenském jazyce. Práce je členěna obvyklým způsobem. Po krátkém úvodu následuje cíl práce, který je zformulován v pěti bodech. V teoretické části (22 stran) se autor zabývá alkaloidy z čeledi Amaryllidaceae a jejich biosyntézou. V experimentální části je popsána příprava 10 derivátů tazettinu a jejich hydrochloridů. Připravené estery jsou charakterizovány pomocí MS, NMR a optickou otáčivostí. V kapitole „Výsledky“ autor popisuje screening biologických aktivit připravených sloučenin. Následuje diskuse a závěr (2 strany), kde jsou shrnuty výsledky celé práce. V samotném závěru je seznam zkratk, seznam použité literatury, čítající 94 odkazů, a abstrakt v českém a anglickém jazyce.

Dotazy a připomínky: Práce je sepsána poměrně pečlivě s minimem překlepů. Měl bych k ní několik připomínek a dotazů.

V úvodu je drobná nepřesnost, kde je uvedeno, že alkaloidy vznikají z aminokyselin. Toto je pravda, ale jsou alkaloidy, které z aminokyselin nevznikají.

Na str. 8 je jedna věta prakticky uvedena 2x hned za sebou.

Na str. 12 je detailně popisována biosyntéza 4'-O-methylnorbelladinu, jakožto prekurzoru dalších alkaloidů. Měl bych zde několik připomínek a dotazů. U kyseliny trans-skořicové, označení trans se píše kurzívou, stejně tak i označení polohového izomeru para. Postrádám zde strukturu protokatechového aldehydu 6. Na jakou stranu bude posunuta rovnováha Shiffovy báze a proč?

Na str. 15 je nepřesné označení základního skeletu alkaloidů tazettinového typu.

Na str. 22 je popsáno významné zvýšení aktivity u pretazetin-O-ethyl esteru. Název je zcela chybný, zobrazená struktura D se takto v žádném případě nedá nazvat. Estery jsou látky, které jako léčiva mají velice omezené použití. Nejsou popsány studie, jde by tato esterová vazba byla nahrazena stabilnější, např. etherovou?

Struktury A, B a C jsou popisovány jako hydrochloridy, ale ve strukturách tento fakt není zobrazen.

Sloučeninu F bych nenazval deoxytazettin.

V kapitole 3.3.3.3 Protinádorová aktivita jonquailinu postrádám jeho strukturu.

K jakému alkaloidu se vztahují kapitoly 3.3.3.4-3.3.3.6?

U přípravy hydrochloridů (str. 34) by mě zajímalo, proč jste striktně dodržovali 1M koncentraci vzorku.

Jaký měla smysl následující operace: „...připravený hydrochlorid v diethylethery vo vodnom kúpeli (40 °C) prevetrávaný prúdom vzduchu do úplného odparenia rozpúšťadla.“ A následně přidání etheru a odpaření, vše celkem 2x. Podle mého by stačilo diethylether odpařit a hydrochlorid vysušit v sušící pistolí.

V experimentální části se opakuje tentýž návod pro přípravu všech derivátů. Daleko přehlednější by bylo uvést obecný postup, a konkrétní navážky a reakční doby poté u jednotlivých látek.

Jaké máte vysvětlení pro relativně nízký výtěžek u látky LC-212, str. 37, když u podobné sloučeniny (LC-210) je výtěžek o 23% vyšší?

Z jakého důvodu do reakční směsi přidáváte DMAP.

Jakým uhlíčkům náleží posun 164.1 a 160.6 ppm v ¹³C-NMR spektru u sloučeniny FP-6 (str. 45)?

Na str. 54 uvádíte, že k přípravě esterů byly použity různě substituované benzoylchloridy. V práci jsou popsány sloučeniny i s furoylem. Jak by se název pro tuto skupinu sloučenin dal zobecnit?

V práci jsou popisovány přípravy esterů, nicméně tyto látky nejsou z terapeutického hlediska příliš vhodné. Myslím si, že by nebylo od věci, a za zkoušku by to rozhodně stálo, připravit alespoň 1 nebo 2 deriváty, kde by esterová skupina byla nahrazena skupinou etherovou. Myslím si, že by to diplomovou práci zcela jistě významně obohatilo.

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

V Hradci Králové dne 7. května 2020

.....
podpis oponentky / oponenta