

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Mojmír Vaněk**

Vedoucí/školitel/ka práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh,  
Ph.D.

Rok obhajoby: 2019

Konzultant/ka práce: PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.,  
PharmDr. Vendula Hepnarová, Ph.D.

Oponent/ka práce: PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název práce:

**Syntéza a biologické hodnocení nového nekvarterního reaktivátoru  
cholinesteras proti otravám nervově paralytickými látkami**

---

Rozsah práce: počet stran: 50, počet obrázků: 13 čísl., počet tabulek: 14, počet citací: 48

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Student Mojmír Vaněk se v práci Syntéza a biologické hodnocení nového nekvarterního reaktivátoru cholinesteras proti otravám nervově paralytickými látkami zabývá syntézou a bioevaluací nového reaktivátoru AChE (oproti názvu práce, kde jsou vytyčeny cholinesterasy obecně), což je s ohledem na nevýhody doposud využívaných reaktivátorů téma potřebné. Práce byla vypracována pod vedením konzultantů (dr. Korábečný, dr. Hepnarová) na FVZ UO, školitelem z FaF byl doc. J. Roh. Členění je klasické: úvod, teoretická část, cíl, praktická část s výsledky, diskuse, závěr, seznam použité literatury. Teoretická část je sepsána úsporně, avšak výstižně a s logickou strukturou. Spolu s diskusí ji považuji za nejvíce povedenou stať. Cíl je stanoven správně, neměl by být ale formulován v minulém čase. Experimentální část je svým zpracováním na zřetelně nižší úrovni (místa příliš stručná až heslovitá, jinde naopak zabíhající až do banalit typu elementární chemické výpočty, chybí v ní odkazy na obrázky a schémata, další připomínky viz níže). Za nejzávažnější problém považuji nedostatečnou/neúplnou charakterizaci připravených sloučenin - pouze NMR (někde dokonce jen <sup>1</sup>H spektrum). Proč nebyly změřeny teploty tání, IR spektra? Jak byla verifikována čistota? Pouze u finálního produktu 11 je vložen obrázek s výsledkem LC-MS analýzy. Student se také nijak nevypořádal s faktem, že řada sloučenin již byla připravena dříve (deriváty 2, 3, 4, 5, 10) - nikde v experimentální části nejsou uvedeny reference a působí tak dojmem původních sloučenin. Pouze následně v diskusi porovnává výtěžky některých z těchto sloučenin s jednou předchozí prací (Mercey et al., 2011).

Připomínky mám i k názvosloví - organickému (např. část názvu oxim se odděluje od názvu příslušného aldehydu spojovníkem, hydroxid palladnatý místo "palladium hydroxid", isochinolin vs. isochinolon, lépe pent-4-yn-1-ol místo "4-pentyn-1-ol", raději vinan draselno-sodný než "vinan sodno-draselný", používání závorek) i léčiv (anglikanismy typu benactyzin, edrophonium). V seznamu literatury oceňuji množství cizojazyčných zdrojů, vyskytují se ojedinělé chyby/nejednotnosti, polovina zdrojů je stará 10 a více let.

Dotazy a připomínky:

V práci se vyskytují chyby jazykové, formální a typografické (chyby v interpunkci, předložky na konci řádků, "volné" konce některých řádků, chybějící/přebývající písmena/znakemena, desetinné tečky/čárky, používání kursivy, záměna spojovníku s pomlčkou, překlepy typu "toulen", "refence", "cen" v AJ abstraktu aj., stylistické neobratnosti typu "V cholinergním nervovém systému je ACh součástí centrálního nervového (CNS) a periferního nervového systému" atp.). Není také nutno dávat referenci za každou větu, pokud je celý odstavec převzat ze stejného zdroje. Někde je odkaz na literaturu před tečkou na konci věty, jinde až za ní. Některé tyto nedostatky dány pochopitelnou nezkušeností s tvorbou odborného textu. Další připomínky:

- seznam zkratk - je PE opravdu diethylether?
- jednotlivým podtypům ACh receptorů mohla být věnována větší pozornost, zejména v kontextu intoxikace OF (spojit receptory s účinky danými jejich hyperstimulací),
- str. 9 - popisované aminokyseliny v anionickém místě odpovídají myši AChE, nikoli druhu *Torpedo californica* (viz ostatně obr. 4); obecně by asi bylo vzhledem k zaměření práce vhodnější referovat o lidském enzymu,
- str. 10 - uhlík, který je součástí esterové skupiny, bych neoznačoval za karbonylový,
- str. 13 - chybný vzorec tabunu,
- str. 18, schéma 3 - kam "mizí" při reaktivaci kyslík mezi atomem P a substituentem R<sub>2</sub>?
- str. 19, obr. 12 - má oximová OH skupina v levém horním vzorci správnou stereochemii?
- str. 23 - kam mizí jeden uhlík při reakčním kroku 6 → 7? Opět se objeví o dva kroky dále.
- str. 24 - proč byla klasická Fischerova esterifikace prováděna pod argonem, když při reakci vzniká voda?
- str. 24 a násl. - destilace je metoda určená k dělení směsi dvou a více kapalin, nikoli k oddělení kapaliny od pevné látky, vhodnější by tedy bylo psát o odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku, nikoli o oddestilování filtrátu,
- str. 25 a násl. - množství kapalin použitých do reakce je zvykem uvádět i v jednotkách objemu,
- str. 29 - uvádíte, že během reakce byla inertní atmosféra několikrát přerušena a obnovena - proč?
- str. 30 - postrádám údaj, jak dlouho reakce probíhala,
- str. 31 - zmatečný popis reakce, namátkou: Seignettova sůl je kapalina ("bylo přidáno 90,0 ml")? Pokud smísíme MeOH a DCM, resp. vytřepeme směs DCM a MeOH pomocí DCM (?), vydělí se nějaké fáze? Dále např. nedokončená věta. Doplňující dotazy - jaká je role zmíněné Seignettovy soli v prvním reakčním kroku? K čemu slouží TBAF ve druhém reakčním kroku? Proč byl meziprodukt při třetím reakčním kroku rozpuštěn v absolutním EtOH, když k němu byl vzápětí přidán vodný roztok hydroxylaminu? Jak byla určena stereochemie na oximové skupině?
- str. 33 - chybí údaj o výkonu MW reaktoru během reakce,
- str. 35 - bude mít opravdu chromofor uvedenou strukturu se záporným nábojem lokalizovaným na síře?
- ad biologické hodnocení - postrádám popis metodiky (či odkaz na literaturu), jak byla AChE inhibována organofosfáty.

K obhajobě vznáším následující dotazy k diskusi:

1) V minulosti byl připraven a studován nekovarterní reaktivátor zvaný "pro-PAM", chemicky 1-methyl-1,6-dihydropyridin-2-karbaldehyd-oxim, de facto derivát pralidoximu. Tušíte, jaký byl "osud" této sloučeniny, zda dosáhla uplatnění?

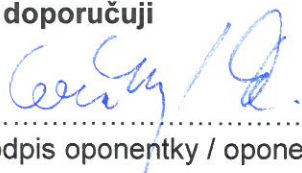
2) Byl Vámi připravený finální derivát testován na inhibici cholinesteras? Byla inhibice cholinesteras reaktivátory již někdy popsána?

3) Jakým způsobem by bylo možné experimentálně ověřit průnik Vašeho reaktivátoru do CNS, resp. účinnost v CNS? S ohledem na design sloučeniny by se mělo jednat o její největší výhodu.

I přes uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Mojžíra Vaňka pozitivně, zejména realizovanou syntetickou část a zjištěné výsledky biologického hodnocení. Práce tak odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a doporučuji ji k obhajobě.

**Celkové hodnocení, práce je: velmi dobrá, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci králové dne 31. 5. 2019

  
.....  
podpis oponentky / oponenta