

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické botaniky

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Aneta Ritomská**

Vedoucí/školicel/ka práce: doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D

Konzultant/ka práce:

Rok obhajoby: 2019

Oponent/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Název práce:

Derivatives of Amaryllidaceae alkaloids as drugs

Rozsah práce: počet stran: 91, počet obrázků: 39, počet tabulek: 18, počet citací: 130

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- 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:

Studentka Aneta Ritomská předložila práci, jejíž syntetická část byla vypracována pod vedením doc. L. Cahlíkové na Katedře farmaceutické botaniky a část výsledků biologické aktivity byla naměřena pod vedením prof. Vincenzny Andrisany na Boloňské Univerzitě v Rimini v rámci programu Erasmus+.

Ambelin, který byl na katedře dříve izolován z rostlinného materiálu, byl použit do reakce s anhydridy alifatických kyselin či chloridy aromatických kyselin a bylo připraveno celkem 11 acylovaných derivátů. Tyto byly popsány NMR a MS spektry a specifickou optickou otáčivostí.

Všechny připravené sloučeniny byly podrobeny testování protinádorové aktivity, inhibice acetyl- a butyrylcholinesterasy a inhibice glykogensynthasakinasy 3beta.

Práce je na velmi vysoké vědecké úrovni. Oceňuji především množství literatury, kterou studentka prostudovala a také objem laboratorní práce. Diplomová práce je sepsána v angličtině, je velmi čtivá, doplněná různými přehledy a obsahuje minimum překlepů.

Hodnotím velmi dobře propojení vědecké spolupráce katedry s programem Erasmus+.

Práce prošlo kontrolou podobnosti s jinými dokumenty v systému Theses a míra podobnosti byla shledána menší nebo rovna 5 %.

Dotazy a připomínky:

K práci mám následující připomínky:

1. Při uvádění biologické aktivity sloučenin v Teoretické části by měla být vždy uvedena pro srovnání biologická aktivita použitého standardu. Našla jsem ji jenom v tab 8. Obzvláště

zavádějící je to v tab. 11 (str. 34), kde je ambelin uveden jako druhá nejaktivnější látka v antiplasmodiálním screeningu, ale není uvedena aktivita standardu. Dále bych ocenila zahrnutí inhibičních koncentrací ambelinu a standardů do tabulek v Experimentální části (IC50 standardu je uvedena pouze u protinádorové aktivity).

2. V podkapitole Alkaloidy lykorinového typu na obr. 7 (str. 17) by mohla být uvedena struktura amarbelisinu. Není nutné uvádět vyčerpávající substituce všech alkaloidů určitého strukturního typu, ale tato látka je uvedena na další str. v tabulce se zajímavými výsledky biologického testování.

3. V práci jsou chybně uvedené některé jednotky veličin, např. koncentrace montaninu (str. 23), specifická optická otáčivost (str. 40, také vypadlo slovo specifická) a dále poměr m/z (str. 40).

4. Pokud uvádíte různě substituované deriváty ambelinu na str. 34 ad., bylo by vhodné uvést také číslování molekuly.

5. Acyl odvozený od kyseliny nikotinové se označuje jako nikotinoyl - součást folifolinu (str. 34).

6. V postupu přípravy látky LC-90 (str. 49) zůstal uveden chybný anhydrid, pravděpodobně i odměřený objem.

7. Na str. 66 by bylo vhodné uvést definici logBB.

8. Kapitoly z knih (ref. 15 a 16) by měly být citovány ve shodném formátu. U konference citované v ref. 130 by mělo být uvedené také místo konání.

9. Z hlediska jazykového je práce velmi kvalitní a konzistentní. Občas došlo k přehození podmětu a přísudku (např. str. 6, ad.).

Prosím o zodpovězení následujících dotazů:

1. Na straně 15 píšete o alkaloidech galanthaminu a chlidantinu, které se liší pouze polohou methoxy- a hydroxysubstituce, ovšem vykazují řádově odlišnou inhibici acetylcholinesterasy. Dokážete říci, jak jsou tyto funkční skupiny zapojeny do interakce v aktivním místě enzymu?

2. Objasněte prosím strukturní rozdíly mezi hemantaminovým a krininovým typem alkaloidů. Na obr. 12 (str. 23) to vypadá jako polohové izomery.

3. Jsou vzorce epoxyderivátů ambelinu na str. 35 správně?

4. Pokud jste připravila v rámci Experimentální části sloučeninu, která již byla popsána v literatuře, měla by být uvedena např. Vámi naměřená teplota tání a v závorce referenční, ev. specifická optická otáčivost nebo ¹H-NMR spektrum. Proč nebyla u produktů pevného skupenství měřena teplota tání? Jedná se o první dva produkty. U některých produktů není uvedeno skupenství a vzhled (str. 57 a 59).

5. V jakém molárním poměru reagovaly výchozí látky vašich reakcí? V postupu máte uvedeno látkové množství u ambelinu, u anhydridů a chloridů jen objem, resp. váhu.

6. V jakém poměru byla rozpouštědla použita k vymytí produktů z materiálu seškrabaného z TLC desky (ethanol:chloroform)?

7. Podařilo se Vám identifikovat látku z druhé skvrny při syntéze produktu LC-98 (str. 53)?

8. Podle jakého principu byla volena reakční teplota pro reakce s acylchloridy?

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

V Hradci Králové dne 6. 9. 2019

.....
podpis oponentky / oponenta