

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

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

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: Pavlína Dzámová

Název práce:

Oxadiazoly jako potenciální léčiva

Rozsah práce: počet stran: 58, počet grafů: 0, počet obrázků: 0,

počet tabulek: 5, počet citací: 66, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

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

Případné poznámky k hodnocení: Předložená práce ve své teoretické části uvádí rešerši na téma oxadiazolů jako fragmentů biologicky aktivních látek a to především látek s anti-infektivní aktivitou. Praktickým výsledkem diplomové práce je syntéza šesti nových, v literatuře dosud nepopsaných, derivátů kombinujících pyrazinové a 1,2,4-oxadiazolové jádro. Při syntéze byly využity reakce známé a na pracovišti prověřené. Připravené finální produkty byly testovány na antibakteriální a antifungální aktivitu proti vybraným kmenům a dále vůči *Mycobacterium smegmatis*. Nebyla zjištěna výrazná aktivita, mírná aktivita byla zjištěna u derivátů s delším či objemnějším alkylovým substituentem v poloze 5 pyrazinového jádra.

Dotazy a připomínky:

PŘIPOMÍNKY:

- meziprodukt 4.1.2.1 – teoretický obsah N má být 28,85 %, nikoliv 28,65%, jak je nesprávně uvedeno
- antifungální aktivita – *Absidia corymbifera* lépe nazývat dle posledních taxonomických doporučení *Lichtheimia corymbifera*
- Proč je v práci popsána syntéza 5-propylpyrazin-2-karbonitrilu, když poté není následována syntézou příslušného amidoximu? Amidoxim byl v laboratoři k dispozici?
- V teoretické části práce se často vyskytují spojení jako „skvělá aktivita“, „největší antibakteriální aktivita“, „slabá aktivita ... proti enzymu“ – lépe uvést řádově hodnotu MIC nebo jiného parametru vyjadřujícího účinnost látky

DOTAZY:

1. V teoretické části popisujete velké množství různorodých struktur obsahujících 1,2,4-oxadiazol a majících anti-infektivní aktivitu. Na úvod své prezentace prosím vyberte ty studie, které mají nejbližší k vašemu tématu a ze kterých jste přímo vycházeli při návrhu vašich sloučenin (případně s příklady aktivit).
2. Oxazolidinon nemůže být v úzkém slova smyslu považován za isoster 1,2,4-oxadiazolu (i když vím, že v publikaci, kterou citujete, je to skutečně tak napsáno). Uveďte definici isosterie a uveďte některé příklady. Co je to bioisosterie? Oxadiazoly jsou užívány jako bioisostery některých funkčních skupin. Kterých?
3. Při přípravě amidoximu z karbonitrilu mohou teoreticky vznikat dva isomery, (E)-amidoxim a (Z)-amidoxim. Zachytili jste oba isomery? Je mezi nimi rozdíl v reaktivitě při následném cyklizačním kroku?
4. Překvapilo mě, že jste při alkylationi pyrazinového jádra do reakce přidávali pouze 0,8 molárního ekvivalentu peroxidisíranu amonného. Vzhledem ke skutečnosti, že vznik alkylových radikálů není kvantitativní, obvykle se užívá mírný nadbytek peroxidisíranu. Mělo to nějaký důvod? A vůči kterému reaktantu jste potom počítala teoretický výtěžek alkylace? Vůči pyrazinkarbonitrilu nebo vůči peroxidisíranu?
5. str. 35 – syntéza oxadiazolu – „zahříváno pod zpětným chladičem“. Při jaké teplotě? Při teplotě varu xylenu (tedy cca 140 st. C)? Jak vypadal reakční zbytek po odpaření xylenu? Kapalný? Pevný? Jakým způsobem byl vzorek uváděn na kolonu pro sloupcovou chromatografii?
6. Jaká byla čistota produktu po sloupcové chromatografii? Byla následná rekrytalizace, kterou jste snížila výtěžek obvykle na polovinu až třetinu výtěžku po sloupcové chromaografii, nutná?
7. str. 41 – příprava 3-(5-hexylpyrazin-2-yl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazolu – skutečně jste odměřovala přesně 21,38 ml xylenu? Pokud ano, bylo to nutné? Jedná se jen o rozpouštědlo, které po reakci je stejně kompletně odpařeno.
8. Na str. 27 ze struktury 1b vyplývá, že k přípravě oxadiazolů lze využít kromě halogenidů, anhydridů či esterů karboxylových kyselin i samotnou kyselinu (X=OH). Je tomu tak? Případně za jakých podmínek?
9. str. 29 nahoře – Nerozumím schématu. Co ve struktuře 5b je míněno substituentem X?
10. str. 11 – deriváty cefotaximu – máte v textu označeny jako (Z)-isomery. Kde v jejich struktuře je zdroj E/Z isomerie? Máte ve vzorcích zakreslen (Z)- nebo (E)-isomer?
11. Máte nějaké návrhy na obměnu struktury vašich látek pro dosažení lepších aktivit? Například ohledně substituentu v poloze 5 oxadiazolového jádra (vy máte methyl).

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 24.5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta