

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

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Miroslava Hozová**

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

Rok obhajoby: 2017

Konzultant/ka práce: RNDr. Dávid Maliňák, Ph.D.

Oponent/ka práce: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Název práce:

**Syntéza nových reaktivátorů acetylcholinesterázy izochinolinového typu**

---

Rozsah práce: počet stran: 60, počet obrázků: 14 obrázků + 8 schémat, počet tabulek: 1, počet citací: 36

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: dobrá
- f) Diskuse, závěry: dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: velmi dobrý

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Miroslava Hozová se ve své diplomové práci zabývala syntézou nových sloučenin na bázi oximů s předpokládaným účinkem jako reaktivátory acetylcholinesterázy. V prvním kroku převedla isochinolin-5-karbaldehyd na jeho oxim, který potom sloužil jako výchozí látka pro další syntézy. Celkově se podařilo připravit dvě samostatné látky a dvě skupiny látek a to monokvarterní sůl odvozenou od výchozího oximu, biskvarterní sůl s oxapropylovým řetězcem, skupinu připravenou spojením dvou molekul oximu pomocí různě dlouhého spojovacího řetězce a skupinu vzniklou spojením výchozího oximu s isonikotinamidem. Připravené látky by v budoucnu měly být otestovány na jejich schopnost reaktivovat acetylcholinesterázu.

Diplomová práce je členěna klasickým způsobem, vyzdvihl bych rozsáhlý a podrobný úvod. Zásadním přínosem této práce je popis a charakterizace dosud neznámých látek s potenciálem reaktivovat acetylcholinesterázu.

Dotazy a připomínky: K diplomové práci mám několik připomínek a poté několik dotazů

Připomínky:

- Str. 5 – Abstract - obecný vzorec oximu psaný s mezerami nevypadá na první pohled dobře
- Str. 6 – Obsah – strana číslo 1 se většinou do obsahu nedává
- Str. 8 – Cíl práce není skoro vůbec definován, chtělo by to lépe definovat cíle práce
- Str. 9 – Obrázek 2 – určitě by vypadalo lépe, kdyby se srovnaly velikosti struktur na obrázcích. V každém obrázku jsou molekuly jinak veliké.

- Str. 10 a 19 – seminář z farmakologie podle mě není ideální zdroj informací pro citování v odborné publikaci typu diplomové práce, určitě by se dala najít jiná literatura, kterou by bylo možné v tomto místě citovat
- Str. 13 – zkratka pro organofosfáty (OP) – bylo by dobré ji zmínit při prvním použití, ne až v půlce textu. Když už je zkratka zavedena, bylo by dobré ji používat (sjednotit v celém textu) a znovu neopakovat (viz str. 15 dole, str. 18 dole)
- Str. 26 – výchozí látka 2 nemá správný název
- Str. 47 – u monokvarterní soli se odkazujete na špatný obrázek

#### Dotazy:

- V abstraktu tvrdíte, že biologická dostupnost v současnosti používaných reaktivátorů je nedostatečná a terapie málo účinná – daly by se aktivity těchto dlouhodobě používaných látek kvantitativně srovnat s látkami, které na pracovišti vyvíjíte?
- Str. 8, obrázek 1 – struktura trimedoximu je ve výrazně horší kvalitě. Byl tento obrázek celý vytvořen autorkou nebo je odněkud kopírován? Toto se opakuje u více obrázků v diplomové práci (např. obrázek 7).
- Str. 13 dole – jak rychle se enzym AChE syntetizuje de novo? Za jakou dobu by bylo možné doplnit hladinu zablokovaného enzymu na normální úroveň?
- Str. 23 dole – dá se dohledat, čím je způsobena rozdílná účinnost reaktivátorů AChE na rozdílné živočišné druhy? Jiná struktura enzymu? Jiný metabolismus?
- Str. 27 – syntéza výchozího oximu - výtěžek reakce v procentech neodpovídá uvedenému (navíc je chyba i v jednotce). U látky 4 – výtěžek 130 mg neodpovídá 55%. Stejně tak u látek 15-24 – výtěžek neodpovídá. Jakým způsobem byl výtěžek u jednotlivých reakcí počítán? Stejná situace nastává i u látky na str. 46.
- Str. 28 – jak byla reálně postavena aparatura, která umožňovala 24 hodin refluxovat objem 1 ml ethanolu? Nedošlo k odpaření celého objemu rozpouštědla?
- Str. 30 – využíváte spojení dvou stejných molekul oximu pomocí spojovacího řetězce. Jak si představujete, že to napomůže zvýšení aktivity, když do kavity enzymu se vejde pouze jediná molekula oximu?
- Str. 30 – syntéza biskvarterních solí – proč byla použita zrovna teplota 73 °C v DMF, který umožňuje i vyšší? Stejně i dále – pro přípravu látek 29-31, proč byla použita zrovna teplota 77 °C v DMF?
- Str. 39 – čím si vysvětlujete, že látky se spojovacím řetězcem 3-10C jsou převážně bílé krystalické látky (teplota tání přes 240 °C) a při prodloužení na 11C vznikne žlutá kapalina (teplota tání nižší než laboratorní) a při dalším prodloužení o 1C je teplota tání kolem 70 °C? Podobná situace nastává i u látek 29-31, kde je opět propad teploty tání u prostřední látky. Mohl by se v tomto případě uplatňovat například even-odd efekt?
- Str. 41 – jaký byl výtěžek prvního ze dvou kroků syntézy? Tzn. reakce isonikotinamidu s alkylhalogenidem? Uvedený výtěžek platí pro oba kroky dohromady nebo pouze pro druhý krok? Není jasně uvedeno.
- Str. 45 – je uvedeno, že sloučeniny byly na NMR měřeny v DMSO, ale v zápisech spekter dále se objevuje chloroform. V čem tedy byly látky měřeny? A ve kterém rozpouštědle se pro měření lépe rozpouštěly? U některých látek byla poznámka o špatné rozpustnosti v chloroformu, proč byl tedy nadále používán?
- Str. 47 – na začátku experimentální části uvádíte, že pro sloupcovou chromatografii byl použit normální silikagel, ale v závěru tvrdíte, že se nejprve eluoval nejpolárnější produkt. Jak je toto možné, když by to mělo být právě naopak?

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

V Hradci králové dne 14.9.2017

.....  
podpis oponentky / oponenta