

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Lucie Kolčárková**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: Doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Název práce:

Oxadiazoly jako potenciální léčiva II.

Rozsah práce: počet stran: 61, počet obrázků: 2, počet tabulek: 4, počet citací: 75

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Předložená práce je experimentálního charakteru a zabývá se skríníngem některých přístupů k syntéze oxadiazolových heterocyklů. Úvod práce je věnován rešeršnímu přehledu syntetických postupů, které lze najít v literatuře pro syntézu zamýšlených heterocyklů. Následně studentka aplikovala některé z těchto postupů při syntéze derivátů obsahujících 3-pyrazin-2-yl-1,2,4-oxadiazolový fragment. Zde zkoušela různé alternativní cesty, protože ne vždy vedly syntetické pokusy k úspěchu, což je ovšem snadno pochopitelné při vývoji nové metody, která se bude dále v laboratoři využívat. Ve finále se jí povedlo připravit celkem 5 derivátů, které nechala otestovat na antifungální a antimikrobiální aktivitu. Celkově je práce sepsána relativně pečlivě, víceméně bez překlepů, i když se studentka nevyvarovala některým chybám např. ve vzorcích, případně označení látek (viz níže). Práci proto doporučuji k obhajobě.

Dotazy a připomínky:

- v celé práci nejsou schémata a obrázky očíslovány (tím pádem na ně není ani odkazováno v textu), což mírně horšuje čtení a vyhledávání příslušných obrázků a schémat.
- prosím vysvětlete (uveďte na příkladu), jak kyslík vystupuje jako odstupující skupina (viz str. 8)
- str. 10, reakce B - nejedná se o "O-acetylující" činidla, nýbrž o acylující.
- str. 10 - píšete, že reakce lze rozdělit do 4 skupin, ale zmíněny jsou pouze 3.
- celkově by možná ta rešeršní část mohla být pojata trochu systematictější a reakce by bylo vhodné rozdělit podle výchozích látek na dvě velké skupiny - zdroj alkyly/arylu v poloze 3 (většinou amidoximy nebo nitrily) a k němu příslušný reaktant jako zdroj alkyly/arylu v poloze

- 5 oxadiazolového cyklu. Takhle tam dochází k míchání reakcí, kdy např. reakce na str. 19 a 20 jsou zařazeny pod "aldehydy", ale ne pod nitrily (např. kapitola 2.1.6.).
- str. 12- čištění asi neprobíhalo pomocí hmotnostní spektrometrie (MS).
 - str. 16 - látka 8c není keton. Jak by byl správný název této funkční skupiny "schované" v oxadiazolovém cyklu?
 - str. 18 - druhý odstavec zmiňuje vznik oxadiazolů z esterů přes amid jako meziprodukt. Kde je v tom schématu ten amid jako meziprodukt? Amidová vazba ve schématu sice je, ale již od začátku, tzn. už ve výchozí látce 11a.
 - str. 24 - název kapitoly 2.1.7. by měl být spíše "z karbodiimidů" a ne imidů.
 - str. 25 - vysvětlíte prosím mechanismus reakce z výchozí látky 23a. Podle vašeho schématu tam musí docházet zřejmě k nějakému přesmyku, což ale není v textu diskutováno.
 - z hlediska analýz připravených látek bych doporučil spíše postup nejprve provést NMR analýzu a až poté v případě jasně potvrzeného čistého produktu teprve analýzu elementární. V mnoha případech je podle textu nejprve udělána elementární analýza a až poté (pokud vůbec), se přistoupilo k analýze NMR. Elementární analýza slouží spíše k potvrzení čistoty než k analýze složení produktů, které evidentně jsou směsí látek, navíc z hlediska elementárního složení velice podobných (oxadiazol x Schiffova báze se liší pouze dvěma vodíky). Navíc je také řádově dražší.
 - str. 34 - jsou zde zmíněny dvě elementární analýzy, není ovšem jasné, k čemu se váží - u obou je stejný text.
 - v některých případech jsou vzorce látek namalovány špatně - např. str. 33 (spodní reakce), str. 35 (obě reakce).
 - str. 41 - výtěžky v tabulce jsou evidentně spočítány špatně. Nelze mít přibližně stejný výtěžek, pokud je produktu přibližně dvakrát víc při stejném množství výchozích látek (metoda B a D).
 - str. 51 - první odstavec diskuse je naprosto nesrozumitelný a postrádá smysl. Řada vět si zde odporuje. Např. píšete že "... byl použit komerčně dostupný pyrazin-2-karbonitril" a hned poté že jste jej připravila jako meziprodukt navíc radikálovou alkylací, přičemž tato látka žádný alkyl neobsahuje.
 - str. 51 - konec třetího odstavce - předpokládám, že výchozí látka nebyla pyrazin-2-karbonitril.
 - odkazy na literaturu 9 a 43 mají špatně název časopisu. Elsevier Ltd. je vydavatelství, ne časopis.

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

V Hradci králové dne 22.5.2018

.....
podpis oponentky / oponenta