



Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra chemie



Hodnocení diplomové práce

Posudek oponenta



Jméno autora: Lukáš Fresser

Rok obhajoby: 2023



Název práce: Syntéza 5-substituovaných pyridinium-2-aldoximů jako potenciálních reaktivátorů organofosfátů inhibovaných cholinesteras



Vedoucí práce: RNDr. Dávid Maliňák, PhD.

Oponent práce: RNDr. Miroslav Psoška, PhD.



Téma práce:	aktuální
Téma bylo v literatuře:	již dostatečně probráno
Zaměření práce:	původní vědecká práce
Práce je zaměřena:	empiricky
Jazyková a stylistická úroveň práce:	velmi dobrá úroveň
Rozsah práce:	přiměřený
Použitá literatura:	aktuální
Počet uváděných titulů:	dostatečný
Citace v textu:	přiměřená
Statistické zpracování výsledků:	na dobré úrovni
Formální stránka práce:	odpovídá
Využitelnost pro praxi:	vysoká
Cíl práce:	splněn
Úroveň práce:	odpovídá požadavkům

Konkrétní náměty, připomínky nebo otázky vyžadující doplnění u obhajoby:

Diplomová práce je vypracovaná na 70 stranách a začína štrukturovaným obsahom a cez zoznam skratiek prechádzado úvodu, ktorý približuje problematiku organofosfátov (pesticídy) v poľnohospodárstve a taktiež nervovo paralytických látok (NPL). V skratke sa spomína pralidoxim (monokvartérny reaktivátor) ako jediný komerčne dostupný reaktivátor OP inhibovanej AChE, jeho výhody voči biskvartérnym reaktivátorom. Okrajovo je spomenutý cieľ práce a očakávané zlepšenia fyzikálno-chemických vlastností.

Teoretická časť popisuje dva typy ChE u cicavcov, ktorými sú AChE a BChE. Približuje ich miesta účinku a funkciu v tele. Nasledujú podrobné popisy štruktúr oboch ChE, u ktorých

sú farebne vyznačene jednotlivé časti/miesta a aminokyselinove zvyšky. Teoreticky aj štruktúrne je vysvetlený mechanizmus hydrolýzy ACh. Nasleduje podkapitola o organofosfátoch, kde je na začiatku obecný vzorec, nasleduje popis mechanizmu účinku a predstavenie niektorých hlavných zástupcov. Koniec podkapitoly je venovaný mechanizmu inhibície AChE vplyvom OP a proces "starnutia" fosforylovanej AChE. V ďalšej kapitole je spomenutá terapia otráv organofosfáty, kde sú spomenutí zástupcovia symptomatickej a kauzálnej liečby. Zo zástupcov používaných antidót sú spomenuté oxímové reaktivátory ChE, u ktorých je následne popísaný mechanizmus účinku reaktívácie a faktory ovplyvňujúce reaktíváciu. Ďalšia kapitola je venovaná pralidoxímu, jeho syntéze a známym derivátom/izomérom. Posledná kapitola teoretického úvodu je venovaná metódam zvýšenia prestupu reaktivátorov do mozgu.

Design približuje návrh troch finálnych derivátov 41-43 odvodených od pralidoxímu z naviazanými aromatickými cyklami cez amidickú väzbu v polohe C-5.

Ciele práce popisujú retrosyntetickú analýzu prípravy navrhnutých derivátov 41-43 vedúcu cez sedem krokov k Methyl 6-methylnikotinátu (44).

Výsledky a diskusia podrobne popisujú teoreticky aj štruktúrne reakčné mechanizmy jednotlivých krokov retrosyntetickej analýzy.

Experimentálna časť následne podrobne popisuje prípravu finálnych látok 41-43 a intermediátov 45-49/53-58.

V závere práce autor zhrnul dosiahnuté ciele práce finálne výťažnosti látok 41-43 po siedmych syntetických krokoch a budúce plány (in vivo/in vitro testovanie) s danými derivátmi.

Na záver len zhrniem, že k práci mám tieto výhrady:

- 1.) Obrázok 9 (str. 22) - dať pod tretí odstavec kde je spomenutý.
- 2.) Schéma 11 (str. 37) - škrtnúť šípku na konci riadku
- 3.) Schéma 11 (str. 37) - po SN2 ataku DMSO na jód derivát (tretí krok) nám vo vzniknutej štruktúre niekde chýba napísaný I-.
- 4.) Schéma 13 (str. 38) - štruktúru po nukleofilnom ataku (druhý krok) by som opravil. Mohla by vyzeráť ako tá po následnej protonizácii.
- 5.) Schéma 15 (str. 40) - posunúť pod prvý odstavec kde je spomenutý.
- 6.) Schéma 18 (str. 42) - posunúť za zátvorku (61).
- 7.) Schéma 20 (str. 43) - posunúť za zátvorku, v ktorej je spomenutá
- 8.) Schéma 22 (str. 44) - posunúť za zátvorku, v ktorej je spomenutá
- 9.) Schéma 24 (str. 46) - posunúť za zátvorku, v ktorej je spomenutá.
- 10.) Schéma 25 (str. 47) - Cl- by som písal v schéme od druhého až po predposledný krok, kde štiepi H+.

Otázky:

- 1.) Ako ste kontrolovali pH pri príprave látky 45 (str. 50)?

- 2.) Neskúšali ste látku 46 pripraviť pri vyššej ako laboratórnej teplote (str. 51)?
- 3.) Aky je rozdiel v príprave kolóny na čistenie pomocou Al_2O_3 voči SiO_2 (str. 51)?
- 4.) Ako ste v priebehu 120 hodín postupne pridával 11 ekv. metyljodidu (str. 56)?

Výsledné hodnotenie:

B

V Hradci Králové dne 04.08.2023

Podpis oponenta