

Oponentský posudek diplomové práce
Bc. Hany Kozubíkové:

**Příprava karbamátů (R)-1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-
ethanaminu a stanovení jejich inhibičních aktivit vůči
enzymům**

V rámci své diplomové práce Bc. Hana Kozubíková připravila a charakterizovala celkem osmnáct nových karbamátů, u nichž stanovila inhibiční účinnost vůči acetylcholin esteráze a butyrylcholin esteráze a dále rozdělovací koeficient oktán-1-ol voda.

Oponovaná diplomová práce sestává z 83 číslovaných stran, členěna je standardním způsobem. V Úvodu a Teoretické části je čtenář nejprve seznámen s karbamáty, možnostmi jejich syntézy, jejich chemickými a biologickými vlastnostmi. Je zde zdůrazněn význam karbamátů z hlediska inhibice cholin esteráz s ohledem na reverzibilitu inhibice. Z literární rešerše řady uvedených karbamátů je patrné využití těchto látek v medicíně a zemědělství.

Velká část Experimentální části je věnována charakterizaci připravených látek s využitím NMR spektrometrie, elementární analýzy, bodu tání, resp. optické otáčivosti. Je zde uvedena obecná metoda přípravy nových karbamátů reakcí opticky čistého (1R)-1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethanamin-4-methylbensulfonátu s příslušnými chlorformiáty. Je tu obecně popsáno spektrofotometrické stanovení aktivity enzymů (acetylcholin esterázy a butyrylcholin esterázy) a inhibiční aktivity připravených karbamátů vůči těmto enzymům. Je zde rovněž uveden postup stanovení hodnot rozdělovacího koeficientu.

Výsledky jsou uvedeny v přehledné tabulce. Následná diskuse shrnuje přípravu karbamátů, analýzu jejich NMR spekter a kvalitativně pak inhibiční aktivitu a rozdělovací koeficient.

Diplomová práce Bc. Hany Kozubíkové je sepsána srozumitelnou češtinou s minimem pravopisných chyb a vzhledem k jejímu rozsahu lze tolerovat občasné překlepy, bez kterých se snad žádná podobná práce neobejde. V oponované diplomové práci však lze nalézt rovněž řadu vážnějších chyb, které mne vedou k několika otázkám/komentářům:

1. V teoretické části kap. **2.2 Možnosti syntézy karbamátů** je schematicky pomocí rovnic nevalné kvality nastíněno pět postupů. Ze sedmi zde uvedených rovnic jsou první tři špatně. Nejenže geometrie uvedených vzorců neodráží skutečnost, ale některé atomy nesplňují požadavky oktetového pravidla. Vystává zde otázka: „Proč nejsou uvedené rovnice slovně komentovány co do reakčních podmínek a případného mechanismu“? Chyby ve vzorcích by pak byly bezpochyby odhaleny.
2. Látka **Obr. 11 Fysostigmin** zcela jistě není tak jak je v práci uvedena karbamátem. „Proč není vzorec této látky vytvořen shodným programem pro kreslení chemických struktur jako další v práci uvedené struktury, které jsou v pořádku“?
3. Je **Eptastigmin** (str. 29) stále ještě klinicky testován? Citovaná práce je devět let stará.
4. Jak by autorka vysvětlila větu (**Str. 37 pod Obr. 27**): „Vyskytuje se v R a L stereoisomerii.“
5. Str. 40 Elementární analýza „Vypočteno N(7,60) Stanoveno N(17,51)“.
6. Str. 73 „Výchozí 4-toluensulfonát byl připraven o obsahu 97 % (optická čistota 99.9%)“. Myslí autorka číslem 97 % čistotu? Jak byla stanovena optická čistota?
7. Proč v práci nejsou uvedeny záznamy UV-Vis spekter v čase? Jaká je spolehlivost uvedených hodnot IC_{50} v tab. 2? Je obvyklé udávat tyto hodnoty bez směrodatné odchylky nebo rozptylu? Závisí stanovení aktivity enzymů a inhibiční aktivity karbamátu na teplotě? Bylo spektrofotometrické měření prováděno za definovaných podmínek?
8. Kapitola **7 Seznam literatury** nelze zůstat bez povšimnutí. Nepokládám za vhodné založit jakoukoli odbornou, natož pak Diplomovou práci, na literárních pramenech z WWW stránek. Nechci tím samozřejmě znevažovat roli internetu při rešeršní práci. Je však bezpodmínečně nutné, citovat původní literární prameny, ať již se jedná o primární, sekundární nebo terciární literaturu.
Skriptu je nutno citovat jako knihy. Lépe je uvést rozsah citovaných stran než jejich počet v knize. Je jen málo pravděpodobné, že se kniha věnuje tématu celá. (Odkazy 1, 2, 5, ...)
Není nutné uvádět, odkud byla elektronická verze knihy získána. (Odkaz 3)

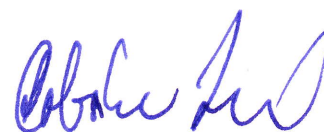
Najdu-li na internetu soubor (.pdf) s původním sdělením (článek, patent, kniha, ...), lze jej citovat standardním způsobem. Jen stěží se však lze odvolávat na www stránky nějaké univerzity s vystavenými materiály k výuce. (<http://www.chtf.stuba.sk/~...cokoli>). (Odkazy 4, 7, 8, ...)

Ještě horší je uvádět jako zdroj umístění .pdf souboru na vlastním počítači někde v temporary files. (Odkaz 11). Dle této www.adresy s jistotou nikdo jiný požadované informace nezíská.

Závěr:

Bc. Hana Kozubíková ve všech bodech splnila zadání diplomové práce. Přes výše uvedené výhrady prokázala dostatečnou orientaci v odborné literatuře. Diplomantka prokázala svou schopnost samostatné experimentální laboratorní práce a to jak syntetického tak i analytického charakteru. Velmi dobře si poradila s charakterizací připravených látek spektrometrií NMR. Získané výsledky dokázala v rámci možnosti zhodnotit. Na základě těchto skutečností jednoznačně doporučuji diplomovou práci Bc. Hany Kozubíkové k obhajobě a hodnotím ji známkou

Velmi dobře



Ing. Jan Svoboda, Ph.D.
Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.
Studentská 84
532 10 Pardubice

V Pardubicích dne 25. 5. 2011