

Oponentský posudok na habilitačnú prácu PharmDr. Ivana Malíka, PhD., odborného asistenta Katedry farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave pod názvom: "Syntéza a štúdium derivátov kyseliny fenylylkarbámovej s *N*-fenylpiperazínovým fragmentom v bázičkej časti".

Predložená habilitačná práca PharmDr. Ivana Malíka, PhD., s názvom: "Syntéza a štúdium derivátov kyseliny fenylylkarbámovej s *N*-fenylpiperazínovým fragmentom v bázičkej časti" bola vypracovaná na Katedre farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave ako aj viacerých študijných pobytov habilitanta na ústave chemických liečiv VFU Brno.

Príjmenie a priezvisko	Malík
Uradná funkcia	Odborný asistent
Dátum: 14. MAJ 2014	
Číslo	1678
Príh	

Po formálnej stránke prácu tvorí 140 strán textu a približne rovnaký rozsah majú aj prílohy - kópie originálnych prác predkladateľa. Pojednáva o Súčasnom stave riešenej problematiky doma a v zahraničí v zvolenej problematike, Cieľoch práce, Metodike práce a metódach skúmania. Jadro práce tvoria Výsledky práce s uvedením nových poznatkov v rozsahu ca. 30 strán, kde sú kriticky hodnotené získané výsledky z pohľadu syntetika, analytika ako aj farmaceuta. Záver práce tvoria Závěry pre prax a ďalší rozvoj vednej disciplíny, Literatúra (22 strán, ca.300 odkazov !) a Prílohy v už spomenutom rozsahu. Podľa môjho názoru Súčasný stav mohol byť rozsahom menší (má 45 strán) a podkapitoly Rozdeľovací koeficient, Chrom. metódy..., Acidobázické vlastnosti a Molekulová spektroskopia mohli byť komprimovanejšie.

Habilitačná práca je orientovaná na syntézu, štúdium základných fyzikálno-chemických vlastností a hodnotenie biologického pôsobenia súboru nových originálnych zlúčenín, ktorých molekula je tvorená alkoxyfenylkarbamoyloxyčasťou s 2-hydroxypropán-1,3-diylovým linkerom a 4-(subst. fenyl)piperazín-ylovým fragmentom. Bolo vykonané štúdium ich fyzikálno-chemických parametrov pripravených potenciálnych liečiv ako aj počítačová predikcia (aj keď dodatočná) niektorých deskriptorov (napr. log P), hodnotená bola aj antiarytmická, antiizoprenalínová a antimikrobiálna aktivita.

K predloženej práci mám nasledovné pripomienky:

- glycidol (Abstrakt, str. 60 a ďalej) je triviálny názov, od ktorého by sme mali upúšťať a používať názov systematický
- podobne lokanty orto-/meta-/para- (v celej práci od Abstraktu) by mali byť nahradené lokantami 2-/3-/4-, ktoré sú pri polysubstitúcii či počítačovom spracovaní nevyhnutné (viď. XV na str. 28, XXVI na str. 33, 34,37,41 ai.)
- nepoužívajú sa zavedené skratky Me, Et, , iPr, Pr, Bu ai., ktoré by sprehľadnili text (napr. str. 42 ai.)
- geometria molekúl nie je vždy oprímálne zobrazovaná, k čomu asi prispelo aj zvolenie neúmerne veľkých benzénových jadier v pomere k substituentom, zlúč. napr. XIII, XIV určite nie sú planárne ako sú nakreslené a pod.

- presnosť NMR experimentu pre prócium sú stotiny ppm a teda aj štandard musí byť vyjadrený ako 0,00 ppm (str. 61)
- Prekuzory sú nie oxiranylestery ale oxiranylmetylestery (str. 64 a i.)
- drobné preklepy (Predhovor, s. 10, 14, 113), nepresnosti (chloroform je  $C^2HCl_3$  - str. 61 - 2x, NMR záznam - str. 87), či neobratné vyjadrenia (napr. s. 15, 16, 29) alebo nesklonovanie viacmenných názvov: Lambert-Beerov zákon (str. 55), laboratórny slang (lieh - str. 88, látka - str. 88) nepresahujú obvyklý počet, skôr by som povedal, že práca je napísaná veľmi starostlivo a pozorne

Zároveň mám k práci nasledovné otázky:

1. Popisovaný experiment v druhom odstavci odspodu na str. 66 prebiehal 9+5/48 h a pre takéto reakcie s neskorým tranzitným stavom je vhodné použiť mikrovlnné žiarenie, neskúšaliste ho použiť na urýchlenie reakcie či zvýšenie výťažkov? (výťažok vyzerá ako konštanta  $80 \pm 5\%$  a bol funkciou rozpustnosti a nie reaktivity)
2. Novopripraveným zlúčeninám **6a-c** nebola stanovená elem. analýza? tým by sa určite vyriešil dohad o mono/dichloridoch (str. 87).
3. Na str. 89 spodný odstavec: "molekula-sumácia častí" - Zo štruktúry napr. biopolymérov poznáme až kvartérnu úroveň štruktúry, ako sa napr. konformácie podieľajú na vysvetlení získaných výsledkov, ktoré "znamenali určité prekvapenie"? Súvisí to možno aj s vetou na str. 90: Zároveň nebola pozorovaná lineárna závislosť medzi  $pK_a$ -údajmi a zvyšujúcou sa  $M_r$ .
4. Ako sa vysvetlí veta "So zvyšujúcim sa....." na str. 115, po aké alkyly alkoxylového substituenta platí?
5. Syntéza študovaných zlúčenín prebieha dvojstupňovo, v prvom stupni vznikajú oxiranylmetyl estery, v druhom stupni dochádza k otvoreniu oxiránového kruhu. Tu sa vynára otázka: aká je konfigurácia použitého oxiranylmetanolu (glycidolu)? Bol použitý racemát? Ak nie, aký je stereochemický výsledok otvorenia oxiránového kruhu? (jednalo sa o bázické otvorenie oxiránového kruhu - str. 66). Aká je regioselektivita tejto skupiny reakcií - vzniká jediný regioizomér, či boli pozorované aj iné produkty?

Predkladateľ habilitačnej práce sa mi javí ako odborník, ktorý získal viaceré pobyty v zahraničí, granty a aj ocenenia a pracuje aktívne v odbornej komunite. Z priložených materiálov habilitanta vyplýva, že vo všetkých ukazovateľoch prekračuje požiadavky pre získanie vedecko-pedagogického titulu "docent" stanovených FaF UK, čo poukazuje na to, že sa jedná o vyhranenú osobnosť, ktorá vie analyzovať problém, navrhnúť jeho riešenie a správne vyhodnotiť získané výsledky, používa odpovedajúce moderné metódy a postupy riešenia a so získanými výsledkami sa dá jednoznačne súhlasiť. Preto verím, že po

zodpovedaní otázok a úspešnej obhajobe mu bude v zmysle vyhlášky MŠ SR č. 6/2005 Z.z. uvedený titul udelený, čo doporučujem.

V Bratislave, 12. mája 2014.

prof. Ing. Viktor Milata, DrSc.