

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021

Autorka práce: **Katarína Brezinová**

Vedoucí práce: PharmDr. Karel Palát, CSc.

Oponent: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název práce: **Syntéza substituovaných arylguanidinů jako potenciálních léčiv
XV**

Rozsah práce: 63 stran, 18 obrázků, 3 tabulky, 42 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | velmi dobrá |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | velmi dobrá |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Katarína Brezinová se ve své diplomové práci zabývala syntézou a charakterizací potenciálních antimikrobiálních léčiv na bázi arylguanidinů s alkylsulfanylovou substitucí. S přihlédnutím k celosvětovému problému s rezistencí mikroorganismů a potřebě nových účinných látek lze považovat studovanou problematiku za téma přínosné a aktuální.

Předložená diplomová práce je členěna následovně: úvod a cíle práce (které jsou sepsány stručně, ale výstižně), teoretická část, za kterou lze považovat kapitulu diskutující o nových antimikrobiálních a antifungálních látkách a kapitulu o biologické aktivitě guanidinů (v obou částech však chybí vzájemné propojení a nastínění souvislostí; navíc antibakteriální a antifungální aktivita guanidinů je popisována pouze jednou větou, ačkoli připravované látky jsou na tyto aktivity testovány). Dále následuje metodika práce, kde jsou detailně popsány jednotlivé syntetické kroky a nastíněno biologické testování, experimentální část (zahrnující obecnou část, kde chybí detailnější informace o použitých chemikáliích, popis jednotlivých syntéz a přehledné výsledky biologického hodnocení), stručná diskuse, shrnující a kriticky hodnotící výsledky syntetické části i měření biologických aktivit, a velmi krátký závěr. „Použité citace, uvedené v závěrečné kapitole "použitá literatura", jsou adekvátní studovanému tématu, avšak není použito jednotného citačního formátu (např. citace [8], [17] a [37]). V práci zcela chybí přehled použitých zkratk, popis nebo číslování obrázků, schémat a tabulek.

Dotazy a připomínky:

Text obsahuje mnoho překlepů, stylistických, formálních i typografických chyb – např. na str. 13 není použito kurzívy u písmenných lokantů (N-methylpyrrol, 1H-pyrrol), některé latinské názvy jsou psány stojacím písmem (*Plasmodium falciparum*), u jiných je nesprávně používáno malých/velkých písmen (*Ocimum Basilicum*). Dále často chybí mezery mezi číselnými hodnotami a jednotkami (2,45g), u názvů některých sloučenin jsou pak mezery navíc nebo je používán nejednotný či nesprávný zápis jednotek (ml/mg, $\mu\text{mol.l}^{-1}$, cm^1).

Kvalita obrázků a schémat není ideální (nejednotná velikost, nesprávně použité klínové a šrafované vazby u vyjádření relativních konfigurací látek I a K, chybějící rozpouštědla a další charakteristiky reakce). U schémat je běžnější uvádět činidla a katalyzátory nad reakční šipku, odpadní produkty pod šipku. Postrádám též běžně používané číslování látek s odkazy v textu – zejména v experimentální a výsledkové části.

V celém textu práce je bohužel používána směs slovenského (např. str 31: hexan, etanol), českého (např. str. 31: *N,N*-dimethylformamid, ethanol) i anglického (str. 19: 2-(4,6-diphenyl)...) názvosloví organických sloučenin. V některých případech jsou používány názvy, které neodpovídají pravidlům žádného z jazyků (triethylamín, ethylacetát,...).

Str. 11: Je označení látky „B“ za hybrid 1,2,4-triazolu s chinolonem přesné?

Dále na str 11 uvádíte, že (anti)mikrobiální aktivita je zvýšená u derivátů s navázaným pyrazolidinem na pyrazolovém kruhu chinolinu. Můžete upřesnit, kde se ve struktuře nachází pyrazolový kruh chinolinu?

Na str. 14 je uvedena stať o aktivitě látek získaných z *Ocimum basilicum*. Postrádám zde větší propojení se zbytkem textu a uvedení slovenského (příp. českého) názvu této rostliny. Z jakého důvodu byla tato část do diplomové práce zařazena?

Str. 16: *Crambeidae* je s největší pravděpodobností čeleď a ne druh, do které patří uvedená houba *Crambe crambe*.

Str. 21: v odstavci 3 jsou uváděny látky 3–6, ačkoli v předešlém seznamu je vyjmenováno pouze pět sloučenin.

Str. 19: Vzhledem k zařazení látky „N“ pod guanidiny s antimalarickým účinkem mohla byste u této struktury označit (ukázat) guanidinový fragment?

Str. 21: Uvádíte, že na rozdíl od etherů jsou u sulfidů valenční elektrony síry vzdálenější od jádra a volněji vázány. Jaká z této informace vyplývá reaktivita sulfidů? Demonstrujte prosím tento rozdíl na příkladu.

Str. 24 a dál: Sůl anilinu s chlorovodíkem se nazývá anilinium-chlorid. V textu je užíváno nesprávných výrazů: amonium-chlorid, anilium-chlorid apod.

Str. 25, 36: Jsou uvedené struktury produktu anilinium-chloridu a dimethylkyanamidu správné?

Na str. 27, v odstavcích 2 a 4 jsou nesprávně použity jednotky pro vyjádření koncentrace: místo $\mu\text{mol l}^{-1}$ jsou uvedeny μmol^{-1} .

Str. 31: Patří opravdu singlet při 1.23 ppm (9H) připravené sloučenině?

Str. 35, 36, 42, 43, 45, 47: Uvedené procentuální výtěžky neodpovídají praktickým výtěžkům produktů uvedených v gramech.

Str. 43: Uvedená molekulová hmotnost sloučeniny je chybná.

U látek na str. 33 a 50 nejsou uvedena ^{13}C NMR spektra. Z jakého důvodu?

U vzorců látek A a B na str. 53 chybí aniontová část (nitrát).

Str. 57: Bakterie rodu *Staphylococcus* má druhové označení *epidermidis* (v textu uvedeno chybně *epidermis*).

Str. 58: Seznam látek uvedených v závěru nekorresponduje s řazením v experimentální části; názvy látek na 3. a 5. řádku jsou stejné.

Další doplňující dotazy k diskuzi:

1. Můžete vysvětlit na jednoduchém příkladu mechanismus reakce anilinium-chloridů s kyanamidy?

2. V experimentální části, např. na str. 31, je uvedeno, že do reakce bylo přidáno 15,00 g 4-chlor-3-nitrotoluenu. Bylo opravdu naváženo přesně 15,00 g? Na jakých vahách?

3. Jakou roli přisuzujete bezvodému uhličitanu draselnému při přípravě sulfidů z chlortoluenů?

4. Reakcí nitrovaných alkyl(aryl)sulfidů s chloridem cínatým dochází k redukci nitroskupiny na aminoskupinu. Jaká látka je při reakci zdrojem vodíkových atomů?

I přes výše uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Kataríny Brezinové jako práci odpovídající požadavkům kladeným na daný typ práce, a tudíž práci doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové 15. září 2021

podpis oponenta