

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Tomáš Khajl**

Vedoucí práce: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Konzultant/ka:

Oponent/ka: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Název práce: **Syntéza aza-analogů sloučenin s vysokou antimykobakteriální aktivitou**

Rozsah práce: 68 stran, 33 obrázků, 5 tabulek, 62 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| 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: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Tomáš Khajl sepsal svou diplomovou práci na základě výsledků, které získal v rámci působení na Katedře organické a bioorganické chemie. Práce se věnuje syntéze nových heterocyklických látek s potenciálním účinkem proti tuberkulóze a navazuje na dříve získané výsledky pracovní skupiny v této oblasti. Cílem práce bylo nahradit atom síry v dinitrobenzylsulfanylovém fragmentu předlohových látek z atom dusíku, který by případně mohl být dále substituován. V rámci této práce se podařilo připravit a charakterizovat 5 nových látek skupiny 5-alkyl/aryl-N-(3,5-dinitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-aminů a následně je nechat otestovat na jejich účinnost proti čtyřem vybraným kmenům Mykobakterium. Navíc byla ještě připravena další látka s dodatečnou benzylovou substitucí na atomu dusíku v postranním řetězci. Testované látky vykazovaly mírně sníženou aktivitu in vitro oproti předlohovým, avšak jsou stále vysoce účinné.

Diplomová práce je z větší části psána srozumitelně a její členění je standardní, nicméně některé kapitoly jsou navzájem obsahově mírně promíchané, kdy experimentální část obsahuje z části popis výsledků a jejich diskusi. Musím zároveň konstatovat, že diplomová práce obsahuje poměrně velké množství překlepů a pravopisných chyb. Postupy přípravy

jednotlivých látek jsou dobře zdokumentované a srozumitelné, výsledné látky jsou pečlivě charakterizovány.

Dotazy a připomínky:

K diplomové práci mám několik komentářů a následně několik dotazů.

Komentáře:

- V experimentální části mi chybí základní popis použitých technik, materiálu a přístrojového vybavení.

- Kapitola výsledky a diskuse by si zasloužila své shrnující schéma k celé syntéze, aby se čtenář v této kapitole mohl jednodušeji orientovat a nemusel se stále vracet do experimentální části.

Dotazy:

- Na straně 14 popisujete vznik rezistence mykobakterií k léčivům. Jsou jednotlivé mechanismy vzniku rezistence pro jednotlivá léčiva známá? Dalo by se ukázat na několika příkladech, jak tyto rezistence vznikají a fungují?

- V tabulce 1 je etambutol a pyrazinamid zařazen do 2. linie antituberkulotik, avšak později jsou tyto látky popisovány v první linii. Je toto rozdělení zažité a univerzálně využívané?

- Byly i N-substituované látky (nebo alespoň ta jedna) hodnoceny in vitro proti mykobakteriím? Jaké byly největší problémy u jejich přípravy a přemýšleli jste nad jinými možnostmi jejich přípravy, případně čištění?

- Látka 16 má poměrně velké odchylky v elementární analýze, jste si jisti její čistotou?

- V diplomové práci mi chybí zmínka o nějakém celkovém výtěžku syntézy. Dalo by se spočítat, jakého nejlepšího nebo jakých stabilních výtěžků je možné celkově dosáhnout od začátku do konce syntézy?

- Některé produkty nebyly na závěr čištěny chromatograficky nebo krystalizací - byly dopředu nastaveny požadavky na čistotu připravených látek? Na základě jakých informací bylo rozhodnuto o dostačující čistotě?

- Bylo by možné dusík v postranním řetězci kvarternizovat? Tato úprava by určitě zvýšila rozpustnost výsledných látek. Dokázal byste na základě znalostí o dříve připravených podobných látkách odhadnout, jestli by si zachovaly svou aktivitu?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

13. září 2022

podpis oponenta/ky