

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Bioanalytická LDZ

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Bc. Adéla Šimková**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Konzultant/ka:

Oponent/ka: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název práce: **Syntéza a hodnocení potenciálních biologicky aktivních derivátů a analog rhodaninu**

Rozsah práce: 65 stran, 19 obrázků, 2 schémata, 4 tabulky, 2 grafy, 38 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| 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): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Bc. Adéla Šimková se ve své diplomové práci zabývala syntézou amidických a kondenzačních derivátů rhodaninu a jejich následným biologickým hodnocením. Předložená diplomová práce je členěna obvyklým způsobem, který odpovídá práci s medicíně-chemickým zaměřením, tj. na části úvod, teoretickou část, experimentální část, výsledky s diskusí a závěr. V teoretické části se Bc. Šimková věnuje podrobnému popisu úlohy inhibitorů cholinesteras, a to jak z hlediska biochemického, tak z pohledu jejich terapeutického využití (léčba Alzheimerovy choroby a myasthenie gravis). Následuje přehled významných skupin inhibitorů cholinesteras. Teoretická část je ukončena designem připravovaných molekul v rámci této práce. Cíl práce je jasně definován. V experimentální části je přehledně popsána použitá metodologie syntézy i biologického testování a sloučeniny jsou charakterizovány adekvátním způsobem. V předkládané práci nechybí seznam obrázků, schémat, tabulek a grafů, použitá literatura (citace recentní, předloženy v jednotném formátu) a příloha s kopiemi IČ spekter vybraných sloučenin.

V rámci práce bylo připraveno 17 nových sloučenin, které byly následně otestovány na acetylcholin- a butyrylcholinesterázovou inhibiční aktivitu, antibakteriální, antimykobakteriální a antimykotickou aktivitu vůči vybraným kmenům patogenů. Ačkoli biologické hodnocení

neprokázalo významné aktivity testovaných látek proti bakteriím a plísním, podařilo se nalézt sloučeninu s trichlorfenylovou substitucí (**A 7**) se zajímavou inhibiční aktivitou vůči AChE ($IC_{50} = 34,42 \mu M$) a BuChE ($IC_{50} = 2,91 \mu M$).

Dotazy a připomínky:

Text práce je psán velmi pečlivě a čtivě, bez význačných stylistických chyb s minimem překlepů – výběrem např. „propionycholin“ (str. 2); „... fenserin je i tolserin je...“ (str. 13.); „na základě přechozích poznatků“ (str. 17); „účinek na oba enzymy byl jistěn“ (str. 55). Formátování textu a typografická úprava jsou takřka bezchybné (výjimka – str. 2, D- β -methylacetylcholin; str. 19 – 8ml).

Str. 2 – Výrazy „scavenger“ a „non-cholinové“ by zajisté mohly být napsány pomocí českých výrazů, příp. lepším formulováním celé věty.

Změřené hodnoty teplot tání připravených látek jsou uváděny mnohdy s přesností na desetiny. Byly opravdu při měření pozorovány ostré přechody mezi pevným a kapalným skupenstvím?

Str. 25 a 26 – U látek **A 5** a **A 6** jsou uvedeny hodnoty $R_f = 0$. Byla mobilní fáze pro TLC analýzu vhodně vybrána? Je možné s jistotou tvrdit, že byla čistota těchto sloučenin ověřena pomocí tenkovrstvé chromatografie?

Str. 32 a 34 – Čím si vysvětlujete u látek **A 12** a **A 14** tak vysokou teplotu tání ($> 400 \text{ }^\circ\text{C}$)? Oproti ostatním sloučeninám z připravované série se uvedená hodnota liší i o více než $200 \text{ }^\circ\text{C}$.

Str. 36 – Je hodnota retenčního faktoru látky **K 2** uvedena správně ($R_f = 0,84$)? Byla při tomto stanovení použita stejná mobilní fáze jako u ostatních sloučenin?

Str. 45 – Graf 1 by bylo pro přehlednost vhodnější umístit přímo za příslušný odstavec textu.

Doplňující otázky:

- Mohla byste osvětlit mechanismus karbodiimidového couplingu a roli použitých činidel (HOBt, EDC)?

- Pro terapii kterého z diskutovaných onemocnění (Alzheimerova choroba, myasthenia gravis) by byly připravené sloučeniny vhodnější a z jakého důvodu?

I přes výše uvedené drobné připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Bc. Adély Šimkové velice kladně; konstatuji, že práce odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce, a tudíž rád práci doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

23. května 2023

podpis oponenta/ky

