

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Daniela Mészárosová**

Vedoucí/školitel/ka práce: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Konzultant/ka práce:

Rok obhajoby: 2019

Oponent/ka práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název práce:

Syntéza substituovaných oxadiazolov s predpokladanou antimykobakteriální aktivitou

Rozsah práce: počet stran: 76, počet obrázků: 24 čísl., počet tabulek: 8, počet citací: 33

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: dobrá
- c) Zpracování teoretické části: velmi dobré
- d) Popis metod: dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Daniela Mészárosová se v práci Syntéza substituovaných oxadiazolov s predpokladanou antimykobakteriální aktivitou zabývá přípravou a výsledky evaluace nových potenciálních antimikrobních léčiv, což je s ohledem na rezistenci mykobakterií a plánům WHO téma vysoce aktuální a potřebné.

Práce byla vypracována pod vedením Ing. Karabanovich na KOBCH, téma organicky "zapadá" do výzkumu zde řešeného. Členění je klasické: úvod zabývající se tuberkulózou a antituberkulotiky, teoretická část (rešerše antimykobakteriálních heterocyklů dříve připravených na KOBCH; zde bych uvítal doplnění i o podobné sloučeniny popsané jinými autory než školitelkou), cíle (kde se opakují fakta z teoretické části), experimentální část (syntéza a charakterizace připravených sloučenin), výsledky a diskuse, závěr, seznamy, použitá literatura. Úvod a teoretická část jsou sepsány adekvátně, naopak abstrakt by mohl být úspěšnější a údernější. Cíle jsou stanoveny správně. Experimentální části chybí obecný popis metod v chemické části, následně i pak v biologické (u testování aktivity nejsou vyjma tuberkulózy zmíněny metodika testování, pracoviště, kde testy probíhaly, osoby, které je prováděly - nebo snad autorka sama?; u bakterií a hub se nedozvíme, jaké přesně kmeny byly testovány). Byly popisované reakce vyvinuty autorkou? Pokud ne, bylo by přinejmenším vhodné uvést odkaz na literaturu. Připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí teploty tání a NMR spekter. Byla změřena i IR spektra? Jak byla stanovena čistota (elementární analýza, MS)? Autorka se také nijak nevypořádala s faktem, že některé sloučeniny již byly připravena dříve (namátkou 8 a 14) - nikde nejsou uvedeny reference a působí tak dojmem zcela původních sloučenin. Některé změřené teploty tání mají široké

rozmezí (až 5 °C), v některých 13C spektrech neodpovídá počet signálů (sloučeniny 9, 17). V seznamu literatury oceňuji množství cizojazyčných zdrojů, řadu z nich recentních, vyskytují se drobné chyby/nejednotnosti. U e-zdrojů citační norma vyžaduje uvedení data citace.

Dotazy a připomínky:

V práci se vyskytují hojně chyby jazykové, formální a typografické (chyby v interpunkci, předložky na konci řádků, chybějící/přebývající znaky, desetinné tečky/čárky, některé navážky nejsou v.s. uvedeny na poslední platnou číslici, solvent se uvádí pod šípkou, (ne)používání kursivy - názvy patogenů, in vitro, N,N- aj., záměna spojovníku s pomlčkou atp.), také v názvosloví (nejednotné např. u ethyl-acetátu, chybná pozice deskriptoru H, nejednotné používání závorek, názvy léčiv psány velkými písmeny, léčivo bedachilin je uváděno jako anglikanismus bedaquilin bez transkripce), je používána chemická hantýrka typu "bylo odpařeno na silikagel". V teoretické části je řada odstavců bez reference. Graficky jsou některé obrázky bez odkazu v textu (str. 29), velikost vzorců se místy liší. Některé tyto nedostatky jsou dány pochopitelnou nezkušeností s tvorbou odborného textu.

Další připomínky:

- obsah - čísla stránek se uvádí až od úvodu,
- v úvodu jsou uváděna data WHO z r. 2016, existují již novější,
- u sloučenin ve vývoji bych uvítal konkrétní hodnoty MIC pro lepší komparaci,
- obr. 1 nepopisuje výskyt MDR-TB či rezistence na rifampicin,
- str. 19-20 - uvádíte, že přesný mechanismus účinku ethambutolu je neznámý - reference je z r. 1989. Jaké jsou, prosím, modernější poznatky? A co jsou to nespecifické mykobakterie?
- str. 22 - u fluorochinolonů se hovoří o 3. a 4. generaci (nikoli linii),
- str. 44 - uvádíte neúspěšnou reakci s methoxidem sodným - co vznikalo místo očekávaného produktu? Podle čeho jste navrhla reakční podmínky?
- str. 45 - nebylo k přípravě thionu vyzkoušeno i jiné činidlo, např. P4S10?
- str. 49 - uvádíte výtěžek 31 % - co tvořilo "zbytek"? Byla na TLC konverze po zahřátí úplná?
- str. 56 - proč byl připravován 3,4-dichlorderivát? Ve vztahu k předchozí sérii by se nabízel spíše 4-chlorbenzyl analog.
- str. 64 - přímé srovnání aktivit mezi sériemi nepovažuji za zcela adekvátní, v sérii reverzních analog je pouze jedna sloučenina, navíc má odlišnou substituci aromátu,
- str. 65 - zkuste lépe popsat, co je HepG2 za buněčnou linii (co je "kaukazský karcinom"?!).

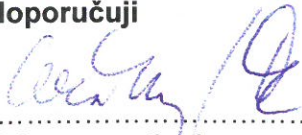
K obhajobě vznáším následující dotazy k diskusi:

- 1) V textu hovoříte vždy o mykolové/methoxymykolové aj. kyselině. Existuje vždy jen jedna taková kyselina? Pojednejte, prosím, obecně o struktuře a vlastnostech mykolových kyselin.
- 2) Na str. 37 (obr. 23) uvádíte strukturu cílových sloučenin. Proč byla k substituci vybrána poloha 4 benzenového jádra? Neuvažovala jste i nad dalšími substituenty k pokrytí celého spektra elektronových efektů (typicky alkyl, CF₃, NO₂)?
- 3) Na str. 39, 46, 50 a 54 popisujete vznik N'-hydroxybenzamidoximů. Ty mohou existovat ve dvou stereoisomerech (jakých?). Podle čeho jste určila, že vzniká vždy uvedený isomer?

I přes uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Daniely Mészárosové pozitivně, zejména syntetickou část a s ohledem na výsledky biologického hodnocení. Kvalitu práce významně snižuje poněkud nedbalé zpracování, avšak i přesto odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a doporučuji ji k obhajobě.

Celkové hodnocení, práce je: velmi dobrá, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 23. 9. 2019


.....
podpis oponentky / oponenta