

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Jan Kubeš**

Vedoucí/školitel/ka práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh,  
Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: PharmDr. Hana Jansová, Ph.D.

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

Název práce:

**Synthesis and in vitro evaluation of novel iron chelators based on  
salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone**

---

Rozsah práce: počet stran: 39 + příl., počet obrázků: 14, počet tabulek: 4, počet citací: 34

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- 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:

Student Jan Kubeš se v práci Synthesis and in vitro evaluation of novel iron chelators based on salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone zabývá syntézou, charakterizací a hodnocením chelátorů železa, což je s ohledem na jejich potenciální využití téma závažné a přínosné. Práce byla vypracována pod vedením doc. Roha na KOBCH, konzultantem byla dr. Jansová (KBV). Členění odpovídá původnímu článku: úvod věcně odpovídající teoretické části (Fe a oxidační stres, chelátory, salicylidene isonicotinoylhydrazide jako výchozí molekula práce), výsledky a diskuse (chemická část - syntéza analog SIH, biologická část - chelatační účinnost, toxicita, cytoprotekce, antiproliferativní účinky), experimentální část (obecný popis, dílčí syntézy, charakterizace + stručný popis biologie), závěr a reference. Literatura je adekvátní a aktuální, vyskytují se zde jisté nejednotnosti a drobné chyby. Přílohou je manuskript stavící na této diplomové práci, který byl odeslán k recenzi do časopisu s IF; na tuto publikaci se autor také v textu vhodně odkazuje. Text je poměrně stručný, avšak plně dostačující a velmi výstižný. Kvituji též, že se student rozhodl práci sepsat v anglickém jazyce, jazykové chyby i překlepy se vyskytují ojediněle.

Dotazy a připomínky:

V práci se vyskytují formální a typografické chyby (předložky na konci řádků, absence mezery za pomlčkou, mezi číslicí a °C aj.), některé jsou dány pochopitelnou nezkušeností s tvorbou odborného textu. Uvítal bych číslování kapitol a podkapitol pro snazší orientaci. Na některé tabulky i obrázky chybí průběžné odkazy v textu, není vytvořen jejich seznam.

Nedostatky se vyskytují v českém abstraktu (psán v ich formě, termín "analogy" místo správného tvaru analoga, ne zcela obratná formulace "ionty železa jsou klíčovými mikroelementy" - spíše železo je klíčový mikroelement aj.). Anglický abstrakt plně nekoreluje s českým, čestné prohlášení formálně ne zcela respektuje tvar uvedený na webu fakulty.

Další jednotlivé připomínky:

- není zvykem psát výtěžky pod reakční šipku,
- stereodeskriptory E/Z i interakční konstanta J se píšou kursivou (není vždy),
- první odstavec části Results and discussion je zde nabytečný a opakuje jen to, co již bylo řečeno v teoretické části,
- str. 16 - zde by mne zajímalo, jak se autor pokoušel dělit směs isoniazidu (INH) a produktu 6 (INH je rozpustný ve vodě, kdežto u sloučeniny 6 bych totéž neočekával),
- u benzofenonových derivátů mne překvapuje, že se autor spokojil s dosaženými výtěžky a zejména dlouhým reakčním časem (14-18 dní) a nepokusil se o optimalizaci syntézy (jiný katalyzátor, solvent, přídavek dehydratačního činidla, využití mikrovln...),
- str. 18 - podle uvedeného popisu a popisu NMR spektra se nedomnívám, že došlo k náhradě nitro skupiny isoniazidem,
- str. 21 - struktura 23 rozhodně nemá "aliphatic alkanoyl moiety",
- str. 25 - domnívám se, že i sloučenina 7 a ev. 28 významně zvýšily viabilitu (minimálně srovnatelně jako sloučenina 16, která je zde přímo jmenována),
- str. 29 - nesouhlasí údaje u výpočtu indexu selektivity v nadpisu tabulky (TC50/IC50) s popisem pod tabulkou (EC50/IC50) - jak by to mělo být správně a co pak tento údaj říká?,
- str. 30 - látkové množství tetrahydridohlinitanu lithného je chybně uvedeno v mol místo mmol.

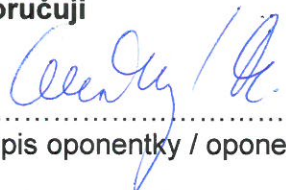
K obhajobě vznáším tyto doplňující dotazy:

- 1) Na str. 15 uvádíte, že disulfid je pro reakci s INH výhodný, neboť předchází nežádoucí interferenci -SH skupiny s INH. Jakou interferenci/reakci jste očekával?
- 2) Uvádíte nízký výtěžek sloučeniny 9 v porovnání s analogy. Máte pro to nějaké vysvětlení?
- 3) Proč a na základě čeho byly pro syntézu různých hydrazonů voleny odlišné molární poměry isoniazidu a karbonylové sloučeniny? Oponent přiznává, že v prezentovaných údajích nenachází vnitřní logiku.
- 4) Součástí Vašich molekul je INH, což je esenciální antituberkulotikum. Kdyby se prezentované molekuly dostaly do klinické praxe, nemohlo by toto způsobovat nějaké nežádoucí efekty (u jednotlivce i populačně)?

I přes uvedené nezávažné připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Jana Kubeše vysoce pozitivně z pohledu syntetického i biologického hodnocení. Koncizní a ucelená práce zcela jednoznačně odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a rád ji doporučuji k obhajobě. Navíc tvoří součást publikace odeslané do impaktovaného časopisu.

**Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci králové dne 13. 9. 2018

  
.....  
podpis oponentky / oponenta