

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Adam Anthony Needle**

Vedoucí práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Petr Šlechta

Oponent/ka: PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.

Název práce: **Syntéza a hodnocení derivátů benzoxaborolu jako potenciálních antimikrobních sloučenin antimikrobních sloučenin**

Rozsah práce: 88 stran, 28 obrázků, 11 tabulek, 100 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): | velmi dobré |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| 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): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předkládaná diplomová práce se zabývá sloučeninami odvozenými od benzoxaborolu. Práce má typické členění, kdy po vytyčení cíle, student v teoretické části podrobně popisuje současný stav poznání ohledně tuberkulózy a její léčby. Dále je popsán předpokládaný cíl účinku připravených sloučenin, a to enzym Leucyl-tRNA synthetasa. Teoretická část je završena popisem klinicky používaných nebo experimentálních derivátů benzoxaborolu. V experimentální části je popsán mechanismus reakce, která je využita pro přípravu finálních sloučenin, tj. amidace aromatického aminu pomocí aktivované kyseliny (přes 1,1'-karbonyldimidazol -> CDI). Poté 13 "one-pot" syntéz, kdy 10 bylo úspěšných a 3 neúspěšné. Následuje popis in silico studie, která byla provedena s připravenými sloučeninami. Poslední podčástí experimentální sekce je popis biologického hodnocení, které prováděli kolegové ze spřátelených kateder. V kapitole Výsledky a diskuse je podrobně popsán vztah mezi účinkem a strukturou připravených sloučenin. Diplomovou práci ukončuje Závěr a Seznam použité literatury, který obsahuje 100 odkazů. Dle systému Theses má práce kumulativní shodu 13% (16 dokumentů) a dle systému Turnitin je shoda 32% (114 dokumentů), ale při bližším zkoumání se jedná pouze o shody v ustálených spojeních či povinných frázích.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

Citace v horním indexu se píšou zpravidla až za diakritické znaménko. Na obrázek 4 není odkaz v textu. Rossmann fold se do češtiny překládá jako Rossmannův záhyb. Multiplet v ^1H NMR se zapisuje jako rozsah hodnot a ne pouze středová hodnota. Nekonzistentní způsob zápisu mobilních fází (někde 1:9 jinde 10:90). Zápis z hmotnostního spektrometru v negativu obsahuje pomlčky místo znaménka mínus. Použití řádku filtru, který v PDF/na papíře nefunguje u tabulek (4, 5, 6, 7,9), která v PDF/na papíře nefunguje, je zbytečné. Tabulky 6 a 7 jsou rozděleny na dvě stránky. Obrázek 11 se nachází až o 2 stránky dál než první odkaz na něj.

Dotazy:

- 1) str. 11 – Co si má člověk představit pod navazujícím hodnocením nejučinnějších sloučenin? (nakonec se biologicky hodnotili všechny připravené sloučeniny)
- 2) str. 40 – věta: "Metoda procentuálního obsahu při vlnové délce 250 nm byla použita tam, kde se potvrdila více než 95% čistota." Co si představit pod pojmem metoda procentuálního obsahu a její použití jen při hodnotách vyšších než 95%?
- 3) str. 40 – Co to znamená metoda ASAP – jak princip, tak zkratka?
- 4) str. 41 – Opravdu bylo navažováno 356,74 mg? Jaká je přesnost vah, na kterých bylo navažováno?
- 5) str. 41 – Proč jste zahřívali směs CDI a aromatické kyseliny na 70 °C? V diskusi na str. 62 píšete, že tam není žádná závislost.
- 6) CHNS analýza – splňují všechny uvedené hodnoty požadovanou odchylku (0,4%)?
- 7) str. 47 – Syntéza sloučeniny PS-BZX-7. Proč je zde uveden časový rozsah v reakčním schématu?
- 8) str. 62 – Když tedy tvrdíte, že vlastnosti aminobenzoxaborolu-HCl ovlivňovala vlhkost, zkoušeli jste ho vysoušet před reakcí?
- 9) str. 62 – věta: "Dalším důvodem nižšího výtěžku mohlo být proplachování produktu destilovanou vodou, kdy se mohla část precipitátu rozpustit." Zkoušeli jste tedy stanovit rozpustnost – protože pokud jste proplachovali studenou vodou, tak si nemyslím, že by se vám produkt rozpustil.
- 10) str. 63 – věta: "Flash chromatografie jako čisticí metoda se neosvědčila. Je možné se domnívat, že silikagel způsobuje další rozklad látky. Rekrystalizace jako izolační metoda nebyla použitelná, látky se v teple rozložily ještě ve větším rozsahu, což bylo patrné ze změny barvy produktu." Jakým způsobem byly tedy čištěny finální sloučeniny? PS-BZX-7,12,14,17 čištěné pomocí flash chromatografie (výtěžky 72% a více), což nevypadá na nefungující metodu čištění. Pokud se sloučeniny rozkládají teplem (viz zmíněná rekrystalizace), jak si můžete být jistí naměřenými teplotami tání?
- 11) str. 70 – Jakou hodnotu WlogP má PS-BZX-21, což je pyridinový analog sloučeniny PS-BZX-20, která Vám nesplňuje Ghoseovo pravidlo.
- 12) str. 71 – Nemůže být způsobena nejvyšší účinnost sloučeniny PS-BZX-12 na Mtb H37Rv její obecnou cytotoxicitou?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

27. května 2024

podpis oponenta/ky