

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Eszter Gyurkovicsová**

Vedoucí práce: PharmDr. Karel Palát, CSc.

Konzultant/ka: -

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

Název práce: **Syntéza substituovaných arylguanidínů jako potenciálních léčiv XVI.**

Rozsah práce: 65 stran, 7 obrázků, 3 tabulek, 39 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |             |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | dobrá       |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | výborná     |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):   | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat:                     | velmi dobrá |
| 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:                   | velmi dobré |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň):          | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Eszter Gyurkovicsová se v práci Syntéza substituovaných arylguanidínů jako potenciálních léčiv XVI. zabývá syntézou a charakterizací potenciálních antimikrobních sloučenin na bázi guanidinu, což je s ohledem na celosvětový problém s rezistentními houbovými i bakteriálními patogeny téma aktuální, závažné a přínosné.

Práce byla vypracována pod vedením dr. Paláta na KOBCH, členění je následující: abstrakty (ty by mohly být více zaměřeny na vlastní práci a výsledky), úvod a cíle (ty se však dozvídáme až v metodické části), pojednání o antifungálních guanidinech (zde bych uvítal více příkladů, viz např. přehledový zdroj 6, který by se dal lépe "vytěžit"), guanidinových solích, molekulovém modelování a inhibici aktivátoru plazminogenu deriváty guanidinu. Dohromady je možné tyto statě považovat za teoretickou část, je však poměrně nekonzistentní, bez vnitřní souvislosti. Následuje zřetelně lépe sepsaná metodická část popisující dílčí syntetické kroky a biologické testování, experimentální část (molekulový docking, obecný popis, jednotlivé syntézy, kdy studentka aplikovala zavedené metody přípravy, a charakterizace sloučenin pomocí IR a NMR spekter, teplot tání, výsledky externího testování antimikrobní aktivity), zdařilá diskuse zejm. chemické části, závěr a

konečně přehled použité literatury (oceňuji množství cizojazyčných zdrojů, vyskytují se občasné chyby a nejednotnosti, mnoho zdrojů je starší 20 let a jsou identické s předchozími pracemi na stejné téma). Chybí seznam zkratk, obrázků (na některé chybí odkazy v textu, schémata pak nejsou číslována) a tabulek (2 nečíslovány a chybí na ně odkazy v textu).

V práci se vyskytují chyby jazykové, formální a typografické (překlepy, předložky na konci řádků, chybějící/přebývající znaky, velká písmena - "Amfotericín", "Aureus" apod., interpunkce, stylistická neobratnost, psaní v 1. os. j. č., skloňování latinských názvů, odkazy na zdroje by měly být až za tvrzením, nikoli v jeho polovině, nestejný formát vzorců, mnohdy s nerealistickými vazebnými úhly, netypický způsob kreslení polymeru apod.), některé jsou dány pochopitelnou nezkušeností s tvorbou odborného textu a překladem z angličtiny (drog místo léčiv). Občasné nedostatky jsou i v názvosloví (např. používání spojovníku či název sloučeniny v obr. 4).

Dotazy a připomínky:

- v řadě případů jsem ve zdrojích nenašel informaci, na kterou se práce odkazuje (např. informace o PHMGH v ref. 6, pyridin-2-ylguanidinech v odkazu 19 či mechanismus redukce zinkem v ref. 29),
- orientaci v práci by pomohlo kontinuální číslování struktur a odkazování se na ně čísla v textu stejně, jak je tomu v kap. 1,
  - str. 11 - nesrozumitelná věta začínající "Odolnost' voči azolu medzi druhmi...",
  - str. 16 - guanidin je součástí postranního řetězce argininu, nikoli naopak; mohla byste, prosím, lépe popsat, jaká je role argininu ve stabilizaci peptidů a jejich prostorového uspořádání? Má přídavek guanidinium-chloridu k peptidům/bílkovinám již nějaké praktické uplatnění?
  - str. 19 - není uvedeno, jací autoři a v jaké práci začali považovat při modelování receptor za "pevné tuhé telo", odkaz na celý odstavec je review,
  - str. 21 - obr. 4 a ukázka dockingu - o jaký enzym se jedná, jaké má dockovaná sloučenina biologické vlastnosti a jak oboje souvisí s tématem práce? Jaké guanidinové deriváty se používají na léčbu svalové bolesti či zhoubných nádorů, jak je zde uvedeno?
  - str. 22 - v práci by se neměla objevovat spojení typu "Veľkým zázrakom [19] bola identifikácia derivátov...",
  - str. 24 - jsou thioily nukleofilní jen v zásaditém prostředí? Co je vlastním nukleofilem v případě thiolů v zásaditém prostředí?
  - str. 26 - pětivazný dusík ve schématu B; opravdu uvedená reakce proběhne spontánně (tj. pouze v přítomnosti zinku a NaOH) až na anilin?
  - str. 27 - předpokládám, že reference z r. 2016 není nejnovější,
  - str. 28 - schéma 1 - kam "mizí" OH skupina a chlor? Přidává se redukční činidlo současně s HCl a NaOH? Schéma 2 - chybí dusičnanový aniont u soli,
  - str. 29 - jde u uvedených kmenů hub opravdu jen o plísně? Které z nich jsou nepatogenní? Testované kmene by měly být více charakterizovány (číslo kmene, původ); jinak bylo použito buněčné (nikoli "tkaninové") médium s glutaminem,
  - str. 29 a 34 - u popisu instrumentace a použitých chemikálií se uvádí i výrobce a jeho sídlo (místo, stát),
  - str. 30-33 - kapitolu bych lépe zařadil až za syntézy a biologické hodnocení; na str. 32 jde patrně o Gly216; bylo by jistě přínosné uvést i tabulku s hodnotami E\_score2 pro kvantitativní porovnání afinity zkoumaných molekul k enzymu,
  - str. 34 - firmy Adrich, posléze Sigma-Aldrich jsou nyní součástí firmy Merck, Lachema již řadu let neexistuje; není uvedeno, jak byly stanoveny teploty tání, silikagel by měl být více

specifikován, složení mobilní fáze by stačilo uvést v obecné části a neopakovat jej pak vždy u jednotlivých sloučenin,

- str. 36 a násl. - jak byla ověřena čistota připravených sloučenin? Látková množství není třeba uvádět na šest desetinných míst; výtěžky se obvykle zaokrouhlují na celá procenta,

- str. 36 - opravdu v dané reakci reaguje volný thiol a uvolňuje se HCl? Katalyzátor se píše nad šipku a vedlejší produkt pod ní, ne naopak,

- str. 38 a násl. - destilace je metoda určená k dělení směsí dvou a více kapalin, ne pevné látky od rozpouštědla (tedy lépe "rozpuštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku"), dále vhodněji než vytřepána do ethyl-acetátu by bylo použít slovo extrahována; v jaké formě byl do reakce přidán chlorid cínatý?

- str. 41 a 51 - bylo pro reakci s kyanamidem použito nějaké rozpouštědlo? Jaký má význam okyselení části reakční směsi a odlišné zpracování druhé části bez okyselení?

- str. 43 a 53 - chybný vzorec dimethylkvanamidu,

- str. 44 - spektra jdou identická jako u předchozí sloučeniny (!),

- str. 46 a násl. - v uhlíkových spektrech chybí vždy signál(y), na str. 50 se u překryvu tří signálů asi nebude jednat o dq,

- str. 59 - pokud jsou hodnoty MIC v rozmezí plus minus jedno ředění, lze je považovat za srovnatelné.

K obhajobě vznáším tyto doplňující dotazy k diskusi:

1) V experimentální části uvádíte zajímavé výsledky dockingové studie guanidinových derivátů s dlouhým alkylem navázaných na aktivátor plazminogenu. Mohla byste, prosím, vysvětlit, jak tento enzym souvisí s antimikrobními guanidiny, které jste připravovala? Nebylo možné zvolit nějaký enzym, který je validovaným targetem pro antifungální aktivitu?

2) Jaký je mechanismus reakce příslušných anilinium-chloridů s kvanamidy?

3) Máte, prosím, nějaké vysvětlení pro nízké výtěžky finálních derivátů?

I přes uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Eszter Gyurkovicsově kladně, a to především z pohledu syntetického i identifikace biologicky zajímavého derivátu. Práce v souhrnu odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a doporučuji ji k obhajobě.

**hodnocení, práce je: velmi dobrá**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

14. září 2021

podpis oponenta/ky