

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra KOBCH

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Lukáš Bartoš**  
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.  
Konzultant/ka: -  
Oponent/ka: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.  
Název práce: **Syntéza nitroheteroaromátů s potenciální antimykobakteriální aktivitou**

Rozsah práce: 51 stran, 26 obrázků, 7 tabulek, 47 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |         |
|--|---------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | výborná |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | výborná |
| 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:                | 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): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce je sepsána velmi pečlivě, přehledně, bez formálních nedostatků. Zabývá se rozšířením portfolia sloučenin za účelem studia vztahů mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou nitrovaných derivátů obsahujících 1,3,4-oxadiazol a 1H-1,2,3,4-tetrazol jako nosnou strukturu. Obě sloučeniny byly ze dvou stran substituovány aromátem, substituovaným fenylem a 2-nitrofuranem s využitím sulfidového můstku. Celkem bylo připraveno 12 finálních produktů u nichž byla změřena antimykobakteriální aktivita vůči kmenu *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*. I když v porovnání s aktivitou modelových látek obsahujících dinitrofenylový substituent, tyto připravené sloučeniny vykázaly daleko nižší aktivitu (MIC 1-4  $\mu\text{mol/l}$ ) nejedná se o zanedbatelné hodnoty a stále je lze považovat za velmi dobré.

V úvodní část diplomové práce jsou sumarizována a popsána léčiva I a II linie, používaná při léčbě tuberkulózy včetně naznačeného mechanismu účinku, popř i dávkování, dále nová potenciální léčiva poslední doby. Speciální pozornost je věnována přehledu sloučenin, připravených výzkumnou skupinou doc. Roha a nitrofuranovým derivátům, vykazujícím antimykobakteriální aktivitu. Obr. 23 uvádí čtyři příklady sloučenin, obsahujících ve své

molekule zabudovaný koncový 2-nitrofuránový cykl. U čtvrtého příkladu chybí MIC, mohl by, prosím diplomant tuto hodnotu doplnit.

V závěru diplomant usuzuje, že vliv substituce na benzenovém jádře ovlivňuje fyzikálně-chemické vlastnosti, především lipofilitu. Zde mě napadá otázka - Jak se liší logP u jednotlivých sloučenin?

Dotazy a připomínky:

Další otázky:

Čím byl dán výběr substituentů na fenylu? Použili jste brom, chlor a methoxy skupinu, neuvažovali jste o CF<sub>3</sub> nebo NO<sub>2</sub> skupině?

Prosím, vysvětlete mechanismus cyklizace oxadiazolového cyklu.

Čím vysvětlíte rozdíl T.t. (153-155 °C) 5-nitrofurán-2-karbohydrazidu (9), oproti literárnímu údaji (171-172 °C), který je vyšší téměř o 20 °C?

Vzhledem k tomu, že je sirouhlík vysoce toxický, jedná se o nervový jed, jaká pravidla bezpečnosti se musí dodržovat při práci se sirouhlikiem, respektive jak jste s ním pracoval.

U některých hodnot CHNS analýzy se tyto liší od teoretických o více než je přípustné, tedy o 0.5%, např. sloučenina 5, 11, 13. Byly opravdu tyto látky bez příměsí, nebo jak si to vysvětlujete.

Proč nebyla změřena také IČ spektra, když je máme na katedře?

U poslední série při cyklizaci 5-nitropyridin-3-karbohydrazidu se sirouhlikiem v přítomnosti KOH byl získán příslušný oxadiazol-2-thiol, který, jak píšete obsahoval nečistoty. Proč nebyl purifikován, aby se odstranily? Možná by po vyčištění jeho další využití vedlo k požadovaným produktům.

Závěrem si dovoluji konstatovat, že předložená diplomová práce obohatila studovanou tematiku výzkumné skupiny doc. Roha o dalších 12 nových derivátů s antimykobakteriální aktivitou a plně splnila požadavky, kladené na diplomové práce. Práci doporučuji k obhajobě.

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

27. května 2021

podpis oponenta/ky