



**ÚOCHB** AV  
**IOCB PRAGUE** ČR

Ústav organické chemie a biochemie  
Akademie věd České republiky, v. v. i.  
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry  
of the Czech Academy of Sciences

## Posudek oponenta diplomové práce

### Nová potenciální antituberkulotika se strukturním motivem pyrimidinu

Autor práce: Bc. Ondřej Kovář  
Vedoucí práce: Ing. Jan Bartáček, Ph.D.

Předložená diplomová práce se zabývá přípravou dosud nepopsaných derivátů 4,6-dichlorpyrimidinu a 2,4,6-trichlorpyrimidinu, které by mohly, dle předchozích výzkumů, vykazovat antimykobakteriální aktivitu. Jedná se o poměrně aktuální téma vzhledem ke vzniku nových kmenů *Mycobacterium tuberculosis* rezistentních vůči současným léčivům a zároveň k vysokému množství případů nákazy a úmrtí spojené s tuberkulózou, především v rozvojových zemích.

Práce je členěna klasicky do čtyř částí, a to úvod (29 stran), experimentální část (9 stran), výsledky a diskuze (11 stran) a závěr. Je doplněná o přílohy, které obsahují spektra pro charakterizaci všech připravených sloučenin ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IČ, HPLC).

Autor v úvodu představuje problematiku onemocnění tuberkulózou – přenos infekce, imunitní odezvu organismu, diagnostiku a především způsoby současné léčby. Tato část je následovaná poměrně podrobnou rešerší zabývající se antimykobakteriální aktivitou dosud popsanych derivátů pyrimidinu.

Experimentální část detailně popisuje postup přípravy jednotlivých sloučenin a jejich kompletní charakterizaci pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR, IČ spekter, HPLC, HRMS a bodů tání.

V kapitole „Výsledky a diskuze“ je představen design nových potenciálních antituberkulotik. Podrobněji je pak diskutována syntéza látek a problematika vzniku regioizomerů, které od sebe byly odlišeny pomocí 1D NOESY.

Celkem bylo připraveno 12 látek, z toho 11 dosud nepopsaných finálních sloučenin, což předčilo vytyčené cíle. Je patrné, že autor odvedl velké množství práce v laboratoři, a to při syntéze, purifikaci i charakterizaci připravených sloučenin.

Biologická aktivita připravených sloučenin byla testována (ve spolupráci se Zdravotním ústavem v Ostravě) na 3 typech mykobakterií: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*. Většina připravených látek měla dobrou selektivitu a aktivitu pouze vůči netuberkulóznímu kmeni *M. kansasii*. Vůči ostatním kmenům byly neúčinné.

Diplomová práce je sepsána s minimem stylistických chyb nebo překlepů a poměrně srozumitelně a přehledně. Přesto musím podotknout, že pro větší přehlednost by bylo vhodné rozdělit „Úvod“ do 2 kapitol (Úvod a Teoretická část). V experimentální části byla také často za desetinnou čárkou mezera, případně nebylo číslo a jednotka odděleny pevnou mezerou, což znesnadňovalo orientaci v textu.

Práce uvádí celkem 38 referencí, což nepovažuji za úplně dostačující. V úvodní části by mohlo být, dle mého názoru, citováno více literárních zdrojů, např. práce:

Inoyama, D.; Paget, S. D.; Russo, R.; Kandasamy, S.; Kumar, P.; Singleton, E.; Occi, J.; Tuckman, M.; Zimmerman, M. D.; Ho, H. P.; Perryman, A. L.; Dartois, V.; Connell, N.; Freundlich, J. S. Novel Pyrimidines as Antitubercular Agents, *Antimicrob Agents Chemother.*, **2018**, *62* (3), 1–12.

Liu, P.; Yang, Y.; Tang, Y.; Yang, T.; Snag, Z.; Liu, Y.; Zhang, Z.; Luo, Y. Design and Synthesis of Novel Pyrimidine Derivatives as Potent Antitubercular Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *163*, 169–182.

Citace nejsou rovněž uvedeny v jednotném stylu (např. vypisování celého jména vs. iniciály). Autor také využívá citační styl, který omezuje počet autorů na 8 osob. V případě většího počtu autorů jsou uvedeni pouze 3 a „et al.“, což nepovažuji za úplně vhodné vzhledem k možnému vynechání korespondující osoby.

K práci mám pár připomínek a otázek:

Z jakého důvodu si autor vybral zrovna tento netradiční citační styl, který je přinejmenším poměrně nepřehledný? Doporučila bych raději zvolit již zavedený styl některých z významných chemických časopisů (např. *Angewandte Chemie*, *Journal of the American Chemical Society*).

Proč byly pro přípravu zvoleny tyto konkrétní deriváty odvozené od 4,6-dichlorpyrimidinu a 2,4,6-trichlorpyrimidinu? Neuvažovali jste o zavedení fluoru do molekul pro zvýšení antimykobakteriální aktivity? Vzhledem k výsledkům v tabulkách 2, 3 a 9 v teoretické části práce i vzhledem k tomu, že více než 30 % v současnosti připravených biologicky aktivních látek obsahuje fluor, by mohla mít v tomto ohledu tato derivatizace pozitivní vliv.

V charakterizaci připravených sloučenin není uvedena elementární analýza. Byla tato charakterizační technika provedena? Vzhledem k následným biologickým testům bych její

využití očekávala s ohledem na možnou přítomnost zbytkových rozpouštědel, solí, případně silikagelu.

Závěrem lze konstatovat, že Bc. Ondřej Kovář splnil všechny body zadání diplomové práce. I přes výše uvedené připomínky považuji práci celkově za velmi zdařilou, **doporučuji** k obhajobě a hodnotím známkou **B**.

Ing. Gabriela Nováková, Ph.D.  
Syntéza radioaktivně značených sloučenin  
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i.

V Praze 27. 5. 2022