

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Magda Vavrečková**

Název práce:

Syntéza potenciálně fotodynamicky aktivních derivátů tetrapyridoporfyrazinů

Rozsah práce: počet stran: 49, počet grafů: 3, počet obrázků: 18,

počet tabulek: 1, počet citací: 38, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka vypracovala diplomovou práci zaměřenou na syntézu potenciálních fotosenzitizérů pro fotodynamickou terapii (PDT) ze skupiny tetrapyridinoporfyrazinů s periferními hydrofilními skupinami. Teoretická část konzistentně a výstižně pojednává o teorii PDT a je podložena aktuální literaturou. V práci je naprosté minimum překlepů. Syntetická část zahrnuje přípravu prekurzorů, jejich cyklotetramerizaci a přípravu zinečnatých komplexů. U těchto komplexů byla změřena absorbní spektra a kvantové výtěžky fluorescence a komplexy byly hodnoceny na cytotoxicitu.

Dotazy a připomínky:

Názvoslovné připomínky:

1. V českém abstraktu je uvedena reakce sloučeniny 1 s 2-merkaptoethanolem. V českém názvosloví se pro SH-skupinu dává přednost předponě sulfanyl-.
2. Diethylaminoethoxy substituent má být psáno dohromady (český abstrakt), hexyl ester se spojovníkem (str. 15).
3. V češtině se terciární butyl označuje jako terc-butyl (synt. 5.4 str. 27). Označení tert-butyl se používá v angličtině.

Dotazy:

1. V teoretické části na str. 14 ve druhém odstavci píšete o tom, že fotosenzitizér musí mít určitou lipofilitu, aby pronikl do tkání. Zabýval se někdo např. kritickou hranicí logP pro ideální fotosenzitizér?

2. Na závěr teoretické části uvádíte přehled fotosenzitizérů. Víte, které z nich jsou v současné době registrovány v ČR a v jakých indikacích?
3. Jsou správně spočtena procenta teoretického výtěžku u meziprojektu 1 na str. 25 s ohledem na látkové množství, které je menší u výchozího ketonu? Ev. je možné, že v jsou v postupu chybně uvedena množství výchozích látek, protože v citaci 29 přidávali autoři do reakce 5 mmol tetrakvanoethyleny a 6 mmol butanonu. U prvního pokusu syntézy 5.4 na str. 27 poměr výchozích látek už zhruba odpovídá publikované syntéze, v dalších uvedených experimentech je keton v nadbytku nad tetrakvanoethylenem.
4. U mikrovlnné syntézy (kap. 5.4) by měl být uveden typ reaktoru a kromě teploty se v publikacích obvykle uvádí také nastavený výkon.
5. Může různé nařazení výchozích látek při cyklotetramerizaci v butanolátu hořečnatém ovlivnit průběh reakce? U syntéz 5.6 a 5.9 je stejné množství butanolátu a různé látkové množství prekurzorů.
6. Je obvyklý vznik dihydrátů u zinečnatých komplexů jako je tomu u látky 4Zn (kap. 5.8, element. analýza)?
7. Bude u produktu 5.12 také měřeno MS spektrum podobně jako v případě prvního zinečnatého komplexu 4Zn (synt. 5.8)?
8. Byla přítomnost čtyřech izomerů po cyklotetramerizaci uvedených na str. 38 pozorována i u analogické sloučeniny 5Zn (synt. 5.11)?
9. Co se týká neúspěšné syntézy pyridinového prekurzoru s objemným substituentem, nebyl by jako výchozí keton pro syntézu vhodnější 4,4-dimethylpentan-2-on nebo 2,2-dimethylpentan-3-on? V metodické části na str 19 uvádíte, že keton musí disponovat vodíkem na alfa-uhlíku, což 3,3-dimethylbutan-2-on nespĺňuje. Alfa-uhlík, resp. C3 se začleňuje podle obr. 7 do pyridinového kruhu, nemůže tedy nést na C3 tři methylové skupiny. Uhlík v poloze 5 nebo 6 teoretického produktu v kap. 5.4 by pak podle použitého výchozího pentanonu měl být substituován methylem, protože koncové methyly butanonu po cyklizaci substituují pyridinové jádro, jak je uvedeno v citaci 28.

Bez ohledu na výše uvedené připomínky, udělala diplomantka velké množství práce. Při nezdaru syntéz optimalizovala podmínky reakcí, zkoušela nové postupy a podařilo se jí připravit nové sloučeniny jako potenciální fotosenzitizéry. Cíl práce byl tedy splněn.

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 23. 5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta