

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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Michaela Beranová**

Vedoucí/školitel/ka práce: doc. PharmDr. Miroslav Miletín,
Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: -

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

Název práce:

Příprava fluorescenčních azaftalocyaninů pro značení oligonukleotidových sond I.

Rozsah práce: počet stran: 73, počet obrázků: 14, počet tabulek: 0, počet citací: 49

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Michaela Beranová se zabývala syntézou sloučenin ze skupiny asymetrických azaftalocyaninů, které by mohly sloužit jako fluorescenční látky pro značení oligonukleotidových sond využitelných v molekulární biologii.

V teoretické části jsou shrnuty syntetické přístupy, vlastnosti azaftalocyaninů a jejich využití. Experimentální část byla zaměřena na přípravu prekurzorů pro cyklotetramerizaci na pevné fázi za účelem získání azaftalocyaninů typu ABBB, kde prekurzor B má obsahovat polární skupiny a prekurzor A má být substituován tak, aby stericky bránil nechtěné agregaci cílových azaftalocyaninů, a aby mohl být navázán na nosič a zároveň na oligonukleotid. Hlavní náplní laboratorní práce byla příprava prekurzorů A - derivátů pyrazin-2,3-dikarbonitrilu dále substituovaných. Substituenty byly přes kyslík navázány amidy 4-hydroxy-3,5-diisopropylbenzoové kyseliny substituované dále v postranním řetězci azidoskupinou. Připravené prekurzory A se povedlo navázat na pevnou fázi, ale asymetrická cyklotetramerizace se povedla jenom ve stopovém množství. Dále byl připraven pětikrokovou syntézou ještě alternativní prekurzor AP-7.

V rámci této práce bylo provedeno opravdu velké množství reakcí a také různé optimalizace syntéz a předložená práce jistě představuje dobrý odrazový můstek pro pokračování dalšího výzkumu v této oblasti.

Práce je sepsána velmi přehledně i přes pětiúrovňový systém dělení kapitol v teoretické části. Ačkoli obsahuje některé níže uvedené nepřesnosti, je práce velmi čtivá.

Dotazy a připomínky:

Dovolila bych si nesouhlasit s některými nepřesnými tvrzeními uvedenými v teoretické části, např. str. 12 "... se budeme soustředit na tetrapyrazinoporfyraziny, ve kterých dusíky nahradily methinové skupiny v benzenovém kruhu v pozicích 1,4 a jejichž centrální část představuje porfyrazin." - přesnější by bylo napsat, že jde o ftalocyaniny, což je molekula, kde už jsou benzenové kruhy přikondenzované na rozdíl od porfyrazinu;

str. 13 "AzaPC vznikají cyklotetramerizační reakcemi substituovaného nebo nesubstituovaného prekursoru, kterým je ve většině případů pyrazin-2,3-dikarbonitril." Vzhledem k tomu, že jste na předchozí straně uvedla v obr. 1 šest struktur AzaPC, z nichž pouze jedna jde připravit ze pyrazin-2,3-dikarbonitrilu, tak mi to tvrzení připadá nadnesené. Na str. 35 u hydrolýzy methyl-esteru je asi nerelevantní mluvit o výrobě prekursoru (poslední odstavec). Jedná se o přípravu či syntézu.

U experimentální části postrádám popis vzhledu produktů (až na výjimky např. SPP-05 na str. 40) a také teploty tání. Dále v praktické části nejsou uvedeny systematické názvy jednotlivých produktů, našla jsem je až v závěru práce. Prefix pro substituci chlorem je chlor-. U sloučeniny na str. 41 je v IČ spektru uvedený signál interpretovaný jako n-propyl, asi to má být isopropyl.

V posledním řádku na str. 65 je uvedena pro odštěpení látky z pryskyřice kyselina trifluorvodíková. Měla jste zřejmě na mysli kyselinu trifluorocetovou.

U citace 3 chybí ročník a čísla stran. Pokud citujete na jednom místě více referencí, tak by měly být seřazeny vzestupně, např. str. 18, 1. odstavec a str. 22 1. odstavec. U ref. 17 není uvedený časopis, ale vydávající společnost. V referenci 19 je uvedena habilitační práce, měla by u ní být uvedena univerzita, kde habilitační řízení probíhalo. U ref. 31 chybí časopis, ročník a stránky. Na str. 26 v předposledním odstavci není třeba vkládat citaci k oběma větám po sobě následujícím, když tam není jiná reference. Citování patentů v ref. 38, 39, 41 by mělo být ve shodném formátu. V ref. 47 je uveden plný název časopisu, měla by tam být zkratka jako u ostatních referencí.

Z hlediska pravopisu je v práci obsažena gramaticky nesprávná shoda podmětu s přísudkem na str. 29 (spektra byly/byli).

Dotazy:

1. Na str. 13 označujete první výchozí látku v obr. 13 jako dichloroethanal. Jaký by byl její správný systematický název? Můžete vysvětlit poslední větu na téže stránce? Dále ještě prosím o vysvětlení poslední věty v podkapitole Asymetrie na str. 16.
2. Na str. 18 popisujete vliv centrálního atomu kovu na absorpční pásy v UV/VIS spektrech. V komplexu je pouze kovový kation anebo sůl, jak píšete např. $ZrCl_2$?
3. Na str. 21 v podkapitole píšete o připojení substituentů na tetrapyrazinoporfyraziny přes síru, jak by se obecně jmenoval substituent (uvádíte "alkylsulfonylové substituenty"). Sulfonové skupiny zmiňujete také na str. 24 na konci 3. odstavce. Byl zde míněn alkylsulfonylový substituent nebo volná sulfonová skupina (kyselina)? A jak byste správně systematicky pojmenovala druhý reaktant na str. 53?
4. Na str. 24 se uvádí jako jeden z principů inhibice agregace také navázání substituentů na čtyřvázný centrální atom. Mohla by tato modifikace ovlivnit fotochemické vlastnosti látky?
5. Proč je u prekursoru SPP-01 v IČ spektru signál karboxamidu?
6. Jak byste správně pojmenovala derivát pyrazinu, na který navazujete svoje prekurzory (str. 40-44)?
7. Proč jste si vybrali jako aktivační činidlo pro karboxylové kyseliny právě EDCI?

Výše uvedené připomínky nijak nesnižují kvalitu práce Michaely Beranové, její diplomová práce splňuje veškeré požadavky kladené na diplomové práce.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 28. 5. 2018

.....
podpis oponentky / oponenta