

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Norbert Palša**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Název práce:

Syntetické štúdie vedúce k látkam interagujúcim s CAR receptormi

Rozsah práce: počet stran: 97, počet obrázků: 11 (10 schémat), větší počet vzorců, počet tabulek: 8, počet citací: 96

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: velmi dobré
- d) Popis metod: velmi dobrý
- 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: Diplomová práce Norberta Palši popisuje přípravu série substituovaných chinazolinů s potenciálním agonistickým účinkem na CAR receptory. Úvodní část diplomové práce, konkrétně kapitola 1.1, pojednává právě o CAR receptoru a jeho funkcích. Tato část je zpracována velmi detailně a dle názoru oponenta zbytečně podrobně vzhledem k synteticko-chemickému zaměření práce, s mnoha biochemickými či molekulárně biologickými detaily (viz kterýkoli odstavec na stranách 11 až 22). Následuje popis ligandů tohoto receptoru a konečně i charakteristika látek připravených ve skupině školitele práce s výraznou afinitou k CAR receptoru. Tyto látky posloužily jako předlohové struktury pro design připravovaných látek. Následuje cíl práce, výsledky a experimentální část. Ačkoli připravené látky nevykázaly afinitu k CAR receptoru, výsledky předložené práce jsou důležité pro pochopení vztahů mezi strukturou a aktivitou potenciálních CAR modulátorů a pro design dalších látek.

Dotazy a připomínky: K práci mám několik formálních připomínek.

1. Na některé obrázky (1,2,6 a 7) není v textu odkaz a čtenář tak těžko dohledává, v jakých odstavcích je popisován jejich obsah.
2. Občas pokulhává větná skladba, např. poslední odstavec na str. 30.
3. Na straně 39 je chloroform se třemi deuterii
4. Graf na obr. 11 má tak špatné měřítko, že z něj prakticky nelze nic vyčíst.
5. V zápise spekter LRMS asi není potřeba zapisovat všechny přítomné signály (s intenzitou např. 1% molekulového píku), které vůbec nemusí k dané látce patřit.

6. Ve schématu 2 by se vznikající chlorovodík navázal na bazický dusík pyridinu
7. Mechanismus vzniku amidu z acyl chloridu a aminu asi není třeba rozepisovat na celou stranu A4. I tak je ve schématu uveden diskutabilní krok, kdy je vedle sebe proton a záporně nabitý atom kyslíku.

Dále mám k práci několik dotazů

1. Předložené látky s vysokou afinitou k CAR receptoru mají v poloze 2 chinazolinu 3-methoxyfenylovou skupinu. Proč nebyly mezi připravovanými látkami rovněž další methoxyfenyl deriváty? Dle čeho se vybíral substituent v poloze 2 chinazolinu?
2. Proč je na obr. 7 molekula CITCO ve vazebném místě zobrazena 2x?
3. K mechanismu ve schématu 4 mám víc dotazů. Jaká je role hydroxidového aniontu, který je zde uveden, ale nijak ve schématu neinteraguje. Co se stane s peroxy skupinou v posledním kroku reakce? Ve schématu prostě zmizí...
4. V experimentální části i popisu v diskusi se uvádí, že roztok aminu v pyridinu byl přidáván k navážce chloridu kyseliny. To se opravdu lilo amin v pyridinu přímo na čistý chlorid?
4. Str. 40. U připravených amidů se objevil charakteristický signál. Jaký signál?
5. Vyhodnocení C NMR spekter u sloučenin obsahujících fluor je složité a diplomant měl toto lépe konzultovat se školitelem. Spektrum látky 9 obsahuje nepravděpodobný dublet s 133.7 (d, J = 85.3 Hz); sloučenina 17 pak chybně signál 150.3 (d, J = 332.3 Hz). Uhlík sousedící s fluorem bude mít jiný posun a i interakční konstanta bude nižší. Sloučenina 15 pak dublet signálu uhlíku vedle fluoru nemá označen vůbec.
6. Proč bylo při methylaci použito až 50 ekvivalentů methyljodidu?

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

V Hradci králové dne 12.9.2018

.....
podpis oponentky / oponenta