

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Pavel Kruchkou**

Vedoucí práce: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Konzultant/ka:

Oponent/ka: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Název práce: **Syntéza analog chelátoru SIH se zvýšenou stabilitou vůči hydrolýze**

Rozsah práce: 47 stran, 50 obrázků, 0 tabulek, 47 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | velmi dobré |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Pavel Kruchkou sepsal svou diplomovou práci na základě výsledků, které získal v rámci působení na Katedře organické a bioorganické chemie pod vedením Ing. Galiny Karabanovich, Ph.D. Práce se věnuje syntéze nových analog chelátorů železa odvozených od struktury látky známé jako SIH. Tato práce navazuje na dříve získané výsledky v této oblasti. V rámci této práce se podařilo připravit několik nových látek se schopností chelátovat železo, jejichž struktura je odvozena od N¹-(2-hydroxy-4,6-dimethoxybenzyliden)-hydrazidů a dále několik zástupců série látek založených na 1H-pyrazolu, které by měly vykazovat vyšší stabilitu v organismu, avšak v tuto chvíli se nejedná o konečné produkty. V rámci práce bylo rovněž ve spolupráci s Katedrou biochemických věd provedeno testování vybraných připravených látek na životaschopnost buněk ve stresových podmínkách.

Diplomová práce je psána velmi stručně a její členění není úplně standardní, kdy kapitola s výsledky je rozložena mezi kapitoly s experimentální částí a diskusí. Postupy přípravy jednotlivých látek jsou dobře zdokumentované a srozumitelné, výsledné látky jsou pečlivě charakterizovány.

Dotazy a připomínky:

K diplomové práci mám několik komentářů a následně několik dotazů.

Komentáře:

- V diplomové práci se objevuje velké množství překlepů v textu
- Elementární analýza u některých látek (5,6,9,17,18,20) má vyšší odchylky než je doporučeno, obzvláště u látky 18 by bylo dobré ověřit její čistotu
- U přípravy látky 20 se rozpouštědlo v postupu neshoduje s rozpouštědlem uvedeným ve schématu
- U citací by bylo dobré sjednotit počet uvedených autorů, kde v některých případech je uveden pouze první a zbytek je shrnut jako et al., u jiných jsou vypsáni všichni autoři
- Obrázek 27 s výsledky životaschopnosti buněk by si zasloužil důkladnější komentář

Dotazy:

- Je známa konkrétní koncentrace volného železa ve zdravých buňkách a následně v buňkách při sekundárním přetížení železem například po transfuzi u pacientů s anémií? Dokáže potom chelátor železa tyto koncentrace vrátit do normálních hodnot?
- Máte představu, jak selektivní je SIH a vámi připravené deriváty k chelataci kationtů železa a do jaké míry jsou schopné chelatovat jiné kovové kationty?
- U strukturního typu látek 3-7 byla použita pouze para substituce, zvažovali jste použití i jiné substituce na aromatickém kruhu?
- Na straně 36 u přípravy esterů, které jste chtěli podrobit Friesově přesmyku uvádíte, že u všech těchto reakcí docházelo ke spontánní eliminaci a jako alternativu zmiňujete použití 4-chlorbutyryl chloridu namísto 3-chlorpropionyl chloridu. I v tomto případě docházelo k eliminaci i přesto, že vznikající dvojná vazba není v konjugaci s karbonylovou skupinou?
- Byla posuzována stabilita nově připravených látek nebo se toto teprve plánuje?
- Na straně 39 tvrdíte, že látky 7 a 10 vykazovaly významně lepší ochranné vlastnosti než SIH, avšak z grafu to není příliš patrné, bylo by možné tyto výsledky prezentovat v tabulce? Pokoušeli jste se o statistické porovnání jednotlivých látek mezi sebou?
- Jak si vysvětľujete, že u většiny látek testovaných na viabilitu je při koncentraci 1 μM prakticky nulová odezva, ale při koncentraci 10 μM je odezva buněk maximální a dále se už nemění, i když dále zvyšujete dávku chelátoru, přičemž viabilita se pohybuje pouze kolem 50%? Dochází v takovém případě k chelatování veškerých volných iontů železa?

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

15. září 2021

podpis oponenta/ky

