

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek vedoucího / konzultanta diplomové práce

Rok zadání: 2019

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Kruchkou Pavel**

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 experimentální práce:

- | | |
|---|-------------|
| a) Zvládnutí metodických postupů: | velmi dobré |
| b) Zručnost v laboratoři nebo při získávání experimentálních dat: | velmi dobrá |
| c) Samostatnost: | velmi dobrá |
| d) Iniciativa a péle: | velmi dobrá |
| e) Pečlivost a svědomitost: | velmi dobrá |

Hodnocení zpracování výsledků a sepisování práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Zpracování výsledků (pečlivost a samostatnost): | velmi dobré |
| b) Interpretace a diskuse výsledků (pečlivost a samostatnost): | velmi dobrá |
| c) Literární rešerše: | dobrá |
| d) Zpracování textu (stylistická úroveň): | velmi dobré |
| e) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Slovní hodnocení, výrazné rysy autora/ky a práce:

Student Pavel Kruchkou se ve své práci "Syntéza analog chelátoru SIH se zvýšenou stabilitou vůči hydrolýze" zaměřil na přípravu dvou typů derivátů SIH (Salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazonu): 1) 2-hydroxy-4,6-dimethoxybenzyliden derivátů s potenciálně lepšími chelatačními a cytoprotektivními schopnostmi; 2) derivátů 4,5-dihydro-1H-pyrazolu, které by mohly prokazovat zvýšenou stabilitu vůči hydrolýze.

Syntéza derivátů druhého typu je obzvláště zajímavý směr práce, protože hydrolýza hydrazonové vazby SIH a kvůli tomu jeho krátký plazmatický poločas je jeho nevýhodou.

Práce má klasické členění: abstrakt, úvod, teoretická část (role železa v těle člověka, přehled známých chelátorů železa), cíl práce, experimentální část (syntéza a charakterizace připravených sloučenin), diskuse, závěr, seznam použité literatury. Avšak chybí kapitola výsledky, kde by mohly být shrnuty provedené reakce, výtěžky reakcí a popsána úspěšná cesta pro syntézu 1-acyl-3-(2-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolů. Případně mohlo být toto zahrnuto v diskusi.

Liknavější přístup studenta k sepsání závěrečné práce vedl k tomu, že teoretická část diplomové práce neúplně odpovídá požadavkům, které byly školitelkou stanoveny při zadání

této práce. Teoretická část je až moc stručná a chybí podkapitola poposující známé metody syntézy 4,5-dihydro-1H-pyrazolů. Navíc student nepopisuje výsledky předchozí práce Viktorie Haltuchové (projekt SOČ), v rámci které byl připraven N'-(2-hydroxy-4,6-dimethoxybenzyliden) isonikotinohydrazid, u kterého byl studován jeho cytoprotektivní potenciál.

Cíle práce jsou stanoveny správně.

Experimentální část obsahuje popisy syntetických postupů a charakterizace připravených sloučenin. K této části mám několik připomínek:

- 1) Jsou syntetické postupy (syntéza 4.4.2; 4.6; 4.8.1; 4.8.2) vyvinuty autorem? Pokud ne, bylo by přinejmenším vhodné uvést odkaz na literaturu.
- 2) N,N-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)-3-oxopropanammonium-chlorid, látky 13-15 a 19 jsou v literatuře popsány a proto je vhodné uvést odkaz na literaturu.
- 3) Podkapitola 4.8.2.3 by měla být oddělena od ostatních reakcí kapitoly 4.8.2; podmínky, uvedené ve schématu 11 (s. 29) neodpovídají tomu, co je popsáno v této podkapitole. Proto pak vzniká chyba při popsání výsledku na stránce 38.
- 4) Schéma 11 (s. 29): co se schovává pod označením RCOR₂ (reakční podmínky)? Obecná struktura látek 16-18 není správná.
- 5) Schéma 12 (s. 33): podmínky nad šipkou od látky 19 k látce 20 neodpovídají tomu, co je popsáno v kapitole 4.9.2.
- 6) Výsledky CHNS-analýzy pro látky 6, 18 a v menší míře pro látky 4, 9 a 17 se liší od teoretických hodnot více než o 0,4 %. Proč látky nebyly dočištěné?

Diskuze je dobře sepsána a obsahuje informace jak o povedených, tak i o neúspěšných pokusech při syntéze 1-acyl-3-(2-hydroxyfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolu.

Výsledky biologického testování (s. 38-40) by bylo lepší sumarizovat v samostatné kapitole.

K obhajobě vznáším následující dotazy k diskusi:

- 1) Proč N,N-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)-3-oxopropanammonium-chlorid (s. 26, 28) a jeho methoxy deriváty (látka 15 a 19) nebyly charakterizovány aspoň pomocí NMR spektroskopii?
- 2) Podkapitola 4.8.2.2 (s. 31) - Jaký je důvod přidání hexanu do reakční směsi?
- 3) Stranka 32: Jak byla určena molární hmotnost látek: pomocí HPLC-MS anebo TLC-MS?
- 4) Popis syntézy 3-(2-hydroxyfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolu (s. 37): 4.1) Jak byl upraven postup I převzatý z článku M. Dora Carrión? 4.2) Postup II - je syntetický postup vyvinut autorem? Pokud ne, bylo by vhodné uvést odkaz na literaturu. 4.3) Schéma 18 - chybí rozpouštědla v reakčních podmínkách.

I přes uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Pavel Kruchkou pozitivně, zejména syntetickou část. Kvalitu práce významně snižuje poněkud nezodpovědné zpracování, avšak i přesto odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a doporučuji ji k obhajobě

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

17. září 2021

podpis vedoucí/ho