

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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Daniel Mikula**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.
Konzultant/ka: Mgr. Michaela Kolářová
Oponent/ka: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.
Název práce: **Príprava fluorescenčných ftalocyanínov pre značenie oligonukleotidových sond IV**

Rozsah práce: 92 stran, 27 (bez strukturur a rakčních schémat) obrázků, 25 tabulek, 103 citací

Hodnocení práce:

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou axiálně disubstituovaných křemičitých komplexů ftalocyaninů (SiPcs) a pokusy o jejich navázání na oligonukleotidové sondy. Rešerše stavu poznání na toto téma byla provedena pečlivě a dostatečným způsobem z hlediska syntetického i z hlediska aplikací zamýšlených sloučenin. V rámci vlastní experimentální části bylo provedeno enormní množství experimentů (převážně syntetických) a byla použita plejáda rozličných chemických reakcí (dehydratace, nukleofilní substituce, alkylace, příprava azidů, click reakce azid-alkyn, templátová cyklotetramerizace). Kladně hodnotím uvedení celkových plánů syntéz na str. 42 a 43. Tato schémata značně zjednodušují orientaci v syntetické části DP, která je jinak velmi rozsáhlá. Ne všechny reakční kroky byly úspěšné. Velmi kladně hodnotím závěrečnou diskusi, kde student byl schopen rozebrat možné důvody selhání jednotlivých syntetických kroků. Cíl práce byl plně splněn.

Systém kontroly podobnosti Theses.cz zjistil kumulativní podobnost 4 %. V kontrole systémem Turnitin byla kumulativní podobnost 17 %, maximální shoda u jednotlivého

dokumentu 2 %. Po podrobném prozkoumání obou protokolů konstatuji, že nebyly zjištěny podstatné shody s ostatními dokumenty.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- typograficky - opakovaně rozmezí čísel se spojovníkem a mezerami (má být bez mezer),
- obr. 20, 22–27 – autorská práva? – Pokud nebylo v původní publikaci zveřejněno pod licenci Creative Commons či obdobnou, tak je nutno pro použití žádat o svolení (obvykle vydavatele časopisu).
- tabulky v části 6.2. nejsou odkazovány v textu, pro přehlednost v těchto tabulkách mohly být uvedeny i výtěžky reakcí

Dotazy:

1. Na str. 31, první odstavec popisujete, jak substituenty na makrocyklu Pc a AzaPc ovlivňují posun absorpčního maxima Q-pásu a u objemných substituentů (heterocyklů) tento efekt vysvětlujete stericky. Předpokládám, že u stericky malých substituentů budou roli hrát především elektronové efekty. Rozvedte a uveďte příklady.
2. Stěžejními sledovanými veličinami ve vaší práci jsou tzv kvantové výtěžky (fluorescence, singletového kyslíku). Definice těchto veličin však v práci není uvedena. Doplněte.
3. Str. 38, druhý odstavec – chybí definice Stokesova posunu. Doplněte.
4. Jakým způsobem jste pro přípravu sloučeniny 1 získal plynný amoniak?
5. Dle popisu na str. 44 jste získal celkem 33 mg + 36 mg prekurzoru 1. V následujícím tetramerizačním kroku ale do reakce vchází 453 mg. Dále při přípravě sloučeniny 3 používáte dokonce více než 2 g (!) prekurzoru 1. Vysvětlíte.
6. Jak jste při přípravě sloučeniny 3 – druhý postup – vypočítal výtěžek reakce 44 %, když záhy uvádíte, že požadovaný produkt nevznikal? (a neznáte tedy molekulovou hmotnost toho, co vám vznikalo).
7. Podívejte se prosím znovu na NMR spektra azidů 11 a 12. V interpretacích ¹H NMR neodpovídá počet vodíků (ve sloučenině 11 výrazný nadbytek). V ¹³C NMR spektrech je výrazný nadbytek signálů a vyskytuje se i signál kolem 162 ppm – příliš vysoko na vaši strukturu. Ve světle vámi uvedeného zpracování reakce (neúplné odpaření), není možné, že ve spektrech máte i rozpouštědla?
8. Po selhání cyklotetramerizační templátové reakce jste byl nucen SiPcs zakoupit. Můžete ekonomicky porovnat (odhadem) nákup hotového SiPcs vs chemická syntéza?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

12. září 2022

podpis oponenta/ky