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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Barbora Koutníková**

Vedoucí práce: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Konzultant/ka: Daria Elzbieta Nawrot

Oponent/ka: doc. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.

Název práce: **Syntéza fluoroforových sond na bázi kumarinu**

Rozsah práce: 63 stran, 50 obrázků, 2 tabulek, 39 citací

Hodnocení práce:

a)	Odborná úroveň a zpracování teoretické části:	výborná
b)	Náročnost použitých metod:	výborná
c)	Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):	velmi dobré
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:	dobrá
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):	vyberte zhodnocení
l)	Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování):	velmi dobrá

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní ☒

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce Barbory Koutníkové se zabývá přípravou inhibitorů topoizomerázy IIalfa značených fluorescenční značkou. V Teoretické části studentka velice zdařile shrnula problematiku DNA topizomeráz, popsala základní apsekty fluorescence a fluorescenčních senzorů založených na struktuře kumarinů a výstižně shrnula vztah mezi strukturou a účinkem N-fenyl-pyrrolamidů jako inhibitorů topizomerázy IIalfa. Následující kapitola (Experimental part) popisuje prováděné rekace současně se stručným popisem problémů, které se při syntéze objevily. Následuje kapitola shrnující připravené sloučeniny (Obtained compounds) a popis některých metod (např. podmínky HPLC-MS, protokol pro biologické hodnocení). Práce je zakončena krátkým srhnutím (Cunclusions) a seznamem literatury (Literature). Bohužel, studentka nezvolila optimální formu jakou své výsledky zpracovat do diplomové práce. Chybí kapitola Diskuze, která je považována za vůbec nejdůležitější část experimentálních kvalifikačních prací. U většiny reakčních postupů chybí zmínka, zda se jedná o úplně nové rekace, odkud byly případně převzaty reakční podmínky. Nedostatečná je diskuze o principech používaných reakcí, případně srovnání s podobnými reakcemi prováděnými v literatuře. Všechny tyto informace mohly být zmíněny právě v kapitole Diskuze. Nicméně studentka provedla velkou škálu reakcí, včetně náročnějších postupů jako např. reakce v bezvodém prostředí, osvojila si práci s HPLC-MS, poprala s neúspěšnými

postupy a získala velice cenné zkušenosti i vzhledem k tomu, že práci vykonala v zahraničí. Program Theses našel 35% shodu s jinými dokumenty, jedná se ovšem pouze o drobné shody např. v popisu reakčních postupů.

Dotazy a připomínky:

Poznámky: zkratku je potřeba nadefinovat při prvním použití v textu, až pak lze v textu používat; při použití převzatých obrázku je obvykle nutno požádat vydavatelství o svolení; číslování obrázku by mělo být chronolické (přehozena Fig. 6 a 5); výtěžky nelze uvádět v případě "nečistého" produktu(!); je dobré uvádět i hodnoty retenčních faktorů (pro danou mobilní fázi).

1) V Teoretickém úvodu jste se věnovala fluoroforům odvozeným od kumarinu, ve vlastní práci jste pak plánovala i využití BODIPY. Podle čeho jste zvolili část molekuly, která měla mít funkci fluoroforu, ať už v případě IBK-12, tak v případě zamýšelené cílové molekuly na Schématu 17?

2) V Teoretickém úvodu (konkrétně kap. 2.4.) popisujete vztahy mezi strukturou a účinkem N-fenyl-pyrrolamidů, které sloužily k návrhu struktury dvou Vámi zamýšlených sloučenin. Podle čeho byla ale navržena struktura IBK-11, což byla třetí cílová sloučeniny, která je strukturně odlišná od výše zmíněných?

3) Jakým způsobem byla potvrzována struktura a čistota meziproduktů a finálních látek?

4) Podle čeho jste volili podmínky pro HPLC-MS? Byly modifikovány pro každou konkrétní sloučeninu?

5) Výtěžek IBK-4 je pouze 10%. Bylo to způsobeno tím, že reakce neprobíhala nebo až ztrátami při čištění produktu?

6) Co si myslíte, že bylo důvodem neúspěšného pokusu přípravy IBK-11 (kap. 3.2.6)? Máte nějaké nápady, co by mohlo být zmiňovanou nečistotou? Zvažovali jste jiné možosti přípravy sloučeniny IBK-11?

7) Při přípravě IBK-5 popisujete různé postupy přípravy této sloučeniny. Mohla byste tyto přístupy přehledně shrnout (např. do tabulky) a okomentovat čím se lišily a kde podle Vás byl důvod jejich neúspěchu?

8) Při přípravě IBK-8 (kap. 3.1.4) uvádíte, že výchozí látka i produkt měly na TLC stejné "retenční časy". Jaký je správný termín v případě TLC? Zkoušeli jste i jiné mobilní fáze než pouze kombinaci DCM a MeOH?

9) Výtěžek reakce při přípravě IBK-12 byl 1%? Jaký alternativní postup byste navrhla pro přípravu tohoto amidu?

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

V Hradci Králové 18. května 2022 podpis oponenta/ky