



KATEDRA ANORGANICKÉ CHEMIE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA, UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

17. listopadu 12, 771 46 Olomouc, tel.: 585 634 354; fax: +420 585 634 357;
e-mail: ivan.nemec@upol.cz, <http://agch.upol.cz>

Oponentský posudok na diplomovú prácu Bc. Lucie Hanouskové:

„Deriváty hypoxantínu jako ligandy v komplexních sloučeninách platiny s potenciální cytotoxickou aktivitou“

Bc. Lucie Hanousková vypracovala diplomovú prácu na aktuálnu tému z oblasti výskumu protinádorových liečiv na báze cisplatiny. Za skúmaný objekt si autorka vybrala koordinačné zlúčeniny Pt(II) s N-donorovými ligandmi (derivátmi biologicky aktívnej zlúčeniny hypoxantín) a s halogenidovými a oxalátovými aniónmi.

Predložená práca má 66 strán a je štandardne delená na Úvod, Teoretické časti, Experimentálnu časť, Výsledky a diskusiu a Záver. Vo všeobecnosti je práca napísaná na veľmi dobrej úrovni, je dobre čitateľná a zrozumiteľná, pekne graficky spracovaná s minimom preklepov. Miernym nedostatkom formálnej stránky práce je nejednotnosť v štýle písania literárnych odkazov, občasná duplicita ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ vs. diammin-dichloridoplatnatý komplex, str. 8, pomer reakčných zložiek, str. 34 a 35), nepresnosť vo vyjadrovaní („hydratovaná Pt častice“, str. 13), či v jednom prípade organizácia textu a obrázku (napríklad o liečivách gancyklovír a acyklovír sa prvýkrát čitateľ dozvedá na strane 2, štruktúrne vzorce sú uvedené až na strane 22, obrázok 25).

Ako hlavné ciele práce sú vytýčené (zapísané v skrátenej forme): a) literárna rešerš na tému využitia komplexov platiny v medicíne a ich bioaktivity a taktiež hypoxantínu a jeho derivátov, b) príprava derivátov hypoxantínu (L) a cis komplexov typu $[\text{Pt}(\text{L})_2\text{X}_2]$ a $[\text{Pt}(\text{L})_2(\text{ox})]$, c) fyzikálno-chemická charakterizácia pripravených látok, d) biologické testovanie vybraných látok.

V úvode autorka čitateľa uvádza do problematiky a histórie výskumu platnatých komplexov so špeciálnym zameraním na ich použitie v protinádorovej terapii. Autorka stručne a výstižne charakterizuje históriu, rôzne štruktúrne typy biologicky aktívnych Pt komplexov, mechanizmus ich účinku a v neposlednej rade liečivá schválené k používaniu celosvetovo a aj regionálne. Ďalej je v teoretickej časti diskutovaný purín a jeho deriváty a deriváty hypoxantínu vykazujúce biologickú aktivitu.

V experimentálnej časti autorka popisuje všeobecnú prípravu sedemnástich derivátov hypoxantínu z ktorých bolo desať vybratých na prípravu komplexných zlúčenín (celkovo 23). Je nutné podotknúť, že autorka sa veľmi zručne vysporiadala s veľkým počtom rôzne substituovaných ligandov a veľkým počtom rôznymi spôsobmi pripravených koordinačných zlúčenín tabuľkovou formou a tým zabránila neprehľadnosti.

V časti Výsledky a diskusia autorka analyzuje výsledky fyzikálno-chemickej charakterizácie. Autorke sa nepodarilo dopestovať vhodný monokryštál na RTG difrakčnú analýzu, avšak treba poznamenať, že pre tento typ výskumnej práce to ani nie je nevyhnutné, pretože nepriamymi metódami (IČ a NMR) je možné získať všetky potrebné informácie ako napríklad konfigurácia chromofóru a spôsobe koordinácie ligandu na centrálny atóm, tak ako autorka popisuje v tejto kapitole. Výsledky autorka interpretuje správne a vyvodzuje z nich zodpovedajúce závery. V záverečnej časti diskusnej časti sú diskutované výsledky in vitro toxicity na vybraných nádorových líniiach. Bohužiaľ, vybrané izomerický čisté a dostatočne rozpustné diiodido a dibromido komplexy nevykazovali žiadnu významnú bioaktivitu.



KATEDRA ANORGANICKÉ CHEMIE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA, UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

17. listopadu 12, 771 46 Olomouc, tel.: 585 634 354; fax: +420 585 634 357;
e-mail: ivan.nemec@upol.cz, <http://agch.upol.cz>

Dovoľujem si navrhnúť, aby sa kandidátka počas obhajoby diplomovej práce vyjadrila k nasledovným otázkam.

- 1) V teoretickej časti autorka spomína možnosť liečby nádorových ochorení pomocou Pt(IV) komplexov, ktorých biologická aktivita je indukovaná (a teda ľahko kontrolovateľná) elektromagnetickým žiarením, t.j. sú fotoaktívne. Vie autorka priblížiť praktické aspekty takéhoto perspektívneho spôsobu liečby?
- 2) Z celkového vysokého počtu pripravených derivátov hypoxantínu (17) bolo vybraných na syntézu koordinačných zlúčenín len 10 z nich. Mohla by autorka vysvetliť, prečo boli vybrané práve tieto? Boli pripravené ligandy testované na bioaktivitu? Ak áno, aké je porovnanie ich bioaktivity s následne testovanými komplexmi?
- 3) V experimentálnej časti je napísané pri spôsobe prípravy ligandov A, B, C a D, že: „Reakční směs byla ponechána reagovat pod refluxem na olejové lázni po dobu jednoho až čtyř dní podle povahy použitého alkoholu.“ Mohla by autorka priblížiť bližšie, čo je konkrétne myslené povahou alkoholu? Je možné vyvodit' nejaký zovšeobecňujúci záver ohľadom reaktívnosti pripravených alkoholátov v tomto type reakcie?
- 4) Viaceré pripravené ligandy obsahujú v svojej štruktúre primárnu (aromatickú) alebo imidazolovú amino skupinu. Obsahujú IČ spektrá valenčné vibrácie týchto skupín?
- 5) ^{195}Pt NMR spektrá komplexov obsahujúcich halogenidové ligandy vykazujú posun zjavne závislý na type halogenidu naviazaného na centrálny atóm. Ako by ste to vysvetlili? Je možné na základe tohto posunu priamo identifikovať typ naviazaného halogenidu aj v neznámej vzorke?
- 6) Spôsob koordinácie ligandov bol zisťovaný na základe chemických posunov vypočítaných porovnaním z ^{13}C a ^1H NMR spektier. Prečo nebolo využité takisto aj meranie chemických posunov u $^{14/15}\text{N}$ NMR spektier?

Záverom s potešením konštatujem, že predložená diplomová práca Bc. Lucie Hanouskovej spĺňa všetky požiadavky kladené na diplomovú prácu v odbore Anorganická Chémia a prácu odporúčam prijať k obhajobe s navrhovaným hodnotením A.

Ing. Ivan Nemeč, PhD.
Katedra anorganické chemie
PF UP Olomouc