

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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Ivan Mocák**

Vedoucí/školicitel/ka práce: prof. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Konzultant/ka práce: -

Oponent/ka práce: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Název práce:

Příprava a studium aminorftalocyaninů II

Rozsah práce: počet stran: 57, počet obrázků: 20 (nepočítaje chemická schémata), počet tabulek: 1, počet citací: 42

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Cílem práce byla příprava nových azaftalocyaninů (AzaPc) s objemnými periferními dialkylamino substituenty a studium jejich fotofyzikálních vlastností v závislosti mimo jiné na jejich agregaci. V teoretické části DP student popisuje teoretické principy fluorescence, fotofyzikální vlastnosti AzaPc a možnosti jejich průmyslového i lékařského využití. Stručně také popisuje metody syntéz substituovaných AzaPc.

V experimentální části student popisuje přípravu potřebných prekurzorů (nukleofilní substitucí dichlorpyrazindikarbonitrilu sekundárními aminy), vznik AzaPc makrocycly tetramerizační reakcí a dále zavedení centrálního Zn²⁺. Celkem byly připraveny dva finální kovové AzaPc a byly změřeny jejich fotofyzikální vlastnosti (kvantový výtěžek fluorescence, kvantový výtěžek singletového kyslíku) a hodnocena jejich schopnost tvořit dimery v různých rozpouštědlech. Meziprodukty a finální produkty byly řádně charakterizovány (absence ¹³C spekter z důvodu nízké rozpustnosti u některých látek nebyla v rámci DP vyřešena). Slabinou DP jsou občasné nepřesnosti v popisu metod a v diskusi výsledků (bude rozebráno dále).

Systém kontroly podobnosti Theses.cz nezjistil významné shody (vše <5 %). Turnitin reportuje kumulativní podobnost 22 % (včetně seznamu literatury), nicméně po podrobném prozkoumání protokolu konstatují, že shody k jednotlivým dokumentům jsou nevýznamné a jsou lokalizovány především do experimentální části (popis instrumentace a metod) a do seznamu literárních zdrojů, kde jsou pochopitelné a přijatelné.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- V Schématu 1 mohlo být explicitně uvedeno, co je X, tím spíše že písmeno X se obvykle užívá pro obecné označení halogenů.
- V DP nejsou uvedeny některé jednotky - chemické posuny NMR (ppm), vlnočty u IČ spekter (cm⁻¹), nm u absorpčních maxim, jednotky u extinkčních koeficientů – nejsou uvedeny ani v obecné experimentální části ani u jednotlivých spekter.
- Na str. 40 – příprava sloučeniny 1 – 2,98 ml piperidinu je přibližně 30 mmol, nikoli 7,65, jak je chybně uvedeno.
- U klíčové výchozí látky 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu mohl být uveden konkrétní dodavatel.
- U cyklotetramerizační reakce při přípravě 3 a 4 není uvedena teplota reakce (předpokládám reflux v BuOH).
- Na str. 41 je nepřesně uvedeno, že „Disociační konstanta byla pak vypočtena nelineární regresí z grafu závislosti množství monomeru na koncentraci pyridinu“. V grafu není vyneseno množství monomeru, ale absorbance v absorpčním maximu monomeru (ze které je množství monomeru vyvozováno).
- Obr. 18 je v textu odkazován dříve než obr. 17.

Jazykově:

- Práce obsahuje malé množství typografických chyb (1H a 13C na str. 39 – chybí horní indexy; mikromol – „u“ místo řeckého „mí“; „ethylacetát“ – správně psáno se spojovníkem).
- Místy hovorové vyjadřování („lithný kation jako centrální atom v molekule AzaPc NEDRŽÍ“; „piperidinylové substituenty nezabraňovali tvorbě agregátů MOC DOBŘE“, „ICT je HODNĚ inhibován“; „NEJVĚTŠÍ tvorba“ místo nejvyšší tvorba) a nespisovné výrazy („pak“- poté, „tenhle“- tento, „tahle částice“- tato částice).
- Místy neobratný až nesprávný slovosled vzniklý pravděpodobně překladem z angličtiny, např.: „Počátečním krokem PDT je ozáření PS světlem, který je nakumulován v tkáni.“

Dotazy:

1. Str. 37 – uvádíte, že templátová metoda přípravy AzaPc dává nižší výtěžky oproti využití alkoholátů, ale „někdy je použití této metody nezbytné“. V jakých případech?
2. V části 7.1: uvádíte, že k měření teplot tání byl použit přístroj ELECTROTHERMAL IA9200. Vzhledem k tomu, že existuje několik různých provedení bodotávek (vyjmenujte ty základní), bylo by vhodné doplnit, v jakém uspořádání pracoval váš přístroj.
3. Proč byla nukleofilní substituce při přípravě sloučeniny 2 (nukleofil je dipropylamin) prováděna při teplotě 90 °C, když obdobná reakce při přípravě 1 (nukleofil je piperidin) probíhala s dobrým výtěžkem při laboratorní teplotě? V obou případech jsou nukleofily sekundární aminy, kde lze předpokládat podobnou reaktivitu.
4. Na str. 17 uvádíte, že „U většiny substituovaných Pc a AzaPc však dochází k snížení stability v porovnání s jejich nesubstituovanými protějšky.“ Upřesněte, jakou stabilitu máte na mysli.
5. Na str. 40 – příprava sloučeniny 1 – upřesněte: co bylo sraženinou vznikající v průběhu reakce po přidání piperidinu, vysvětlete a přeformulujte spojení „po rekrystalizaci byl produkt přefiltrován“.
6. Při popisu zpracování reakce při přípravě 2 na str. 41 uvádíte, že „Produkt byl třikrát vytřepán do ethylacetátu“. Co bylo druhou fází?
7. Obr. 20 – Nedává mi smysl, že absorbance látky 5, která byla měřena v koncentraci 5 uM, se pohybuje v rozmezí desetín (panel a), kdyžto absorbance látky 6, která byla měřena v koncentraci 1 uM, se pohybovala v jednotkách (panel b). Není chyba v jednotkách (nebo měřítku) na ose y? Nebo mají látky 5 a 6 vzájemně velmi odlišné extinkční koeficienty? Ovlivnila by případná chyba v jednotkách absorbance hodnotu vypočtené disociační konstanty K_p?

8. V metodice Hodnoty kvantového výtěžku fluorescence Φ_F a Hodnoty kvantových výtěžků singletového kyslíku Φ_Δ na str. 46 je uvedeno, že měření probíhalo v triplikátu. Nerozumím, proč tedy v tab. 1 nejsou uvedeny konkrétní směrodatné odchylky (a místo toho je v metodice uveden pouze odhad, že chyba je asi 10 %).

9. Jedním z hlavních závěrů práce je konstatování, že tvorba J-dimerů (u AzaPc 6) inhibuje proces intramolekulárního přenosu náboje (ICT) a preferuje tak uvolnění energie v podobě fluorescence či singletového kyslíku. Toto tvrzení je založeno na tom, že v podmínkách, které by měly zajistit přítomnost monomerní formy (toluen + 1 % pyridinu), dochází ke zvýšení fluorescence a tvorby singletového kyslíku. Jedná se tedy o nepřímý důkaz. Je možné, že nárůst fluorescence a produkce singletového kyslíku je způsoben jiným mechanismem? Postuloval už někdo před vámi, že tvorba dimerů AzaPc inhibuje ICT? Pokud ano, jakým mechanismem?

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

V Hradci králové dne 4. 9. 2020

.....
podpis oponentky / oponenta