

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: **Denisa Janišová**
Vedoucí práce: prof. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.
Konzultant/ka: Mgr. Lucia Rychvalská
Oponent/ka: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.
Název práce: **Příprava substituovaných aminoadamantylů**

Rozsah práce: 57 stran, 15 obrázků, 7 tabulek, 56 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: | velmi dobrá |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi 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): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Práce se zabývá syntézou aminoadamantylů s volnou thiolovou skupinou v postranním řetězci, a jejich nukleofilní substitucí na ftalonitril. Vzniklé fragmenty jsou zamýšleny jako výchozí monomery pro přípravu substituovaných ftalocyaninů. V rešeršní části práce se studentka zaměřuje na popis ftalocyaninů, fotosensitizerů obecně (PS) a jejich využití pro fotodynamickou terapii (PDT). Konečné vyznění této diplomové práce je, jak je správně uvedeno v poslední větě v sekci Cíl práce na str. 9, optimalizace syntéz výše zmíněných thiolových prekurzorů. K finální syntéze ftalocyaninů, potažmo k hodnocení jejich fotofyzikálních či biologických vlastností práce z pochopitelných důvodů nedospěla. Vzhledem k tomuto bych teoretický úvod očekával zaměřen alespoň částečně na metodiku syntéz thiolů – což byl klíčový úkol, na němž studentka strávila většinu experimentálního času. V experimentální části oceňuji velké množství provedené práce v rámci optimalizačních reakcí. V diskusi mi chybí detailnější zamyšlení nad tím, proč většina prováděných pokusů o reakce selhala. V podstatě jediným uváděným důvodem je možná polymerizace 2-bromethanthiolu. V práci byl často volen přístup, kdy i v případně nevyhovující analýzy meziproductu bylo s pokračováním v navazující reakci – z tohoto důvodu nelze často spolehlivě určit, ve kterém reakčním kroku syntéza selhala. I přes tyto nedostatky jsou získané poznatky cenné a budou jistě využity v navazujících pracích

podobného zaměření. Z jazykového hlediska práce obsahuje malé, ale nezadatelné množství chyb, nejčastěji ve skloňování.

Kontrola podobnosti práce v systému Turnitin indikuje kumulativní shodu ve výši 26 % (včetně shod v seznamu literatury). Systém Theses indikuje kumulativní shodu ve výši 21 % (včetně shod v seznamu literatury), shoda k jednotlivým dokumentům nepřesahuje 5 %. Po podrobném prostudování protokolů o kontrole konstatuji, že nalezené shody mají charakter krátkých a ojedinělých úseků především v podobě ustálených formulací. Práci proto hodnotím jako originální.

Dotazy a připomínky:

- V DP se mohla objevit alespoň obecná struktura finálních ftalocyaninů, které jsou konečným cílem.
- V tab. 1 uvádíte 5-aminolevulonovou kyselinu ve skupině porfyrinových fotosenzitizérů. Tato kyselina ale nemá strukturu porfyriu. Vysvětlíte, prosím.
- str. 13 dole, bod a), uvádíte „pro maximální penetraci do nádorové tkáně“. Upřesněte penetraci čeho máte na mysli.

Drobné a typografické (není třeba komentář):

- str. 13, Tab. 1 – chybný titulěk, nejedná se o Jablonského diagram
- str. 16 – „cíle viru“ je nevhodný překlad, z této formulace není jasné, zda se hovoří o virových strukturách nebo naopak o strukturách buněk, které jsou cílem viru. Je to jen jazykový problém, z doprovodného obrázku je již jasné.
- - str. 29 - Odpařování zbytkových rozpouštědel probíhalo na rotační vakuové odparce“ – nevhodná formulace – odpařujete rozpouštědla celého objemu reakční směsi, nikoliv pouze zbytkové rozpouštědlo.
- Advion Plate „Expres“ má být Advion Plate Express
- Sigma-Aldrich, Acros, TCI Europe nebo Merck, A.KRÜSS Optronik GmbH – chybí sídlo firmy
- Text na str. 22 vs v Tab. 3 – je správně „-aren“ nebo „arén“?
- v nadpisu 4.1 – „2-((ADAMANTAN-1-YL)-AMINO)ETHAN-1-OLU“ – spojovník navíc
- str. 9, 3. řádek zdola – v chemickém názvu 3-((adamant-1-yl)amino)alkyl-1-thioly má být správně -alkan-1-thioly, nikoliv alkyl
- V sekci 4.18 jsou uvedeny dva postupy k téže reakci – na první pohled mezi nimi žádný výrazný rozdíl nevidím. Update – v Diskusi se následně dočítám, že druhý postup byl pod argonem. Toto však mělo být uvedeno již v popisu metody, nikoliv až v diskusi.

Otázky:

1. Není zcela jasný design substituentů. Role heteroatomu na spojovacím linkeru mezi adamantylem a budoucím ftalocyaninovým jádrem. Jaké jsou výhody sirného spojovacího můstku? V práci máte na str. 42 jednou větou zmíněno, že „Spojovací atom mezi Pc jádrem a linkerem a poloha substituce mají vliv na absorpční a fotofyzikální vlastnosti Pc (např. alkylsulfanylové deriváty mají vyšší produkci singletového kyslíku a absorpci při vyšších vlnových délkách).“ Není zde ovšem jasné, odkud čerpáte (chybí citace) a s čím alkylsulfanylové deriváty porovnáváte. Doplňte. V práci se opakovaně snažíte methylovat dusík aminoadamantylu, ale nikde neuvádíte, proč by terciární amin měl zde být výhodnější než sekundární. Vysvětlíte.

2. Pro finální nukleofilní substituce jste použila v jednom případě nitroftalonitril, ve druhém případě dichlorftalonitril. Komentujte výběr funkčních derivátů ftalonitrilu – z hlediska odštěpitelnosti funkční skupiny během nukleofilní substituce a také z hlediska toho, zda z hlediska finálních zamýšlených ftalocyaninů jsou výhodnější sloučeniny s jedním nebo se dvěma adamantylovými substituenty na periférii (na jedno benzenové jádro).
3. Doplňte v rámci prezentace možnosti syntéz thiolů. Lze vámi pokoušený 2-bromethanthiol získat komerčně (třeba v chráněné podobě)?
4. Pokusy o syntézu thioesteru 3 pomocí Mitsunobu reakce (str.31-32) - Jakým způsobem byly při pokusech o optimalizaci voleny ekvivalenty azodikarboxylátu DEAD, resp. DIAD? Poměry PPh₃ (2 mmol), alkohol 2 (1,4 mmol), thiooctová kys. (2,8 mmol) zůstávaly přibližně konstantní, ale množství DEAD/DIAD jste variovala jako 6,37 mmol, 2,84 mmol, 3,02 mmol. Proč při prvním pokusu bylo DEAD poměrově dvakrát více než v dalších dvou pokusech? Doplňte mechanismus reakce a určete z něj, jaké jsou teoreticky ideální poměry thiooctová kyselina vs alkohol vs DEAD/DIAD vs PPh₃. Jak byla v pokusech o Mitsunobu reakci volena rozpouštědla? THF je poměrně typické pro tuto reakci, jak jste zvolila DMF?
5. Při třetím pokusu o Mitsunobu reakci – reakční doba 3 dny – jaká byla hlavní motivace pro použití inertní atmosféry? Jakou nestabilitu předpokládáte u vašich reaktantů?
6. Z popisu pokusů o Mitsunobu reakci to vypadá, že první pokusy o analýzu reakční směsi (ať už formou TLC, MS, či NMR) jste dělala až po zpracování reakce. Je tomu tak nebo jste reakce sledovala i v jejích průběhu? Pokud až po zpracování (případně čištění), můžete vyloučit, že chyba nastala právě až při zpracování (tj. produkt vznikl, ale nepodařilo se ho izolovat)?
7. Proč byl při pokusu o reakci 4.7. přidáván dvojnásobný nadbytek (domnělé) sloučeniny 4 než by odpovídalo molárnímu ekvivalentu? U této reakce rovněž nerozumím tomu, proč DTT (dithiothreitol) byl do reakce přidán až po skončení reakce. Toto činidlo má, jak správně uvádíte v diskusi, zabránit oxidaci thiolové výchozí látky (4). Ale vy ho do reakce přidáte v době, když už by v ní teoreticky žádný thiol neměl být (protože měl zreagovat).
8. V reakci 4.9. při pokusu o přípravu 2-bromthiolu (6) jste použila subekvimolární množství bromovodíku (méně než 0,5 ekvivalentu). Domnívám se tedy, že ani v teoretické rovině nemohlo touto reakcí vzniknout 42 mmol látky 6, se kterými počítáte v navazujícím kroku. Komentujte. Domnělý produkt 6 jste čistila pouze spontánním oddělením fází. Pokud by ve spodní olejové fázi zbyly zbytky HBr, což je pravděpodobné, tak by to snižovalo výtěžky reakce s aminoadamantanem. Zdůvodněte, jakým mechanismem by ke snižování výtěžku došlo, případně zdůvodněte nesouhlas s mým tvrzením.
9. Komentujte prosím ¹³C NMR spektrum látky 10 v části 4.13. Očekával bych 4 aromatické signály z fenylových fragmentů tritylového substituentu (díky jeho symetrii). Vy máte 8 signálů. U sloučeniny 11 pak již ¹³C spektrum tritylového fragmentu vypadá dle očekávání.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

10. září 2023

podpis oponenta/ky