

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Petera Urbanovského:

COMPLEXES OF CYCLEN-BASED MACROCYCLIC LIGANDS WITH A PHOSPHINATE PENDANT ARM

Doktorská disertační práce Mgr. Petera Urbanovského, sepsaná v angličtině, představuje velmi rozsáhlý materiál, který se sestává ze 106 stran textu a dalšího materiálu děleného na Appendix A – I. Souhrně se jedná o kopie tří publikací a velký rozsah dosud nepublikovaných materiálů.

Appendix A: je kopií publikace Urbanovsky, P.; Kotek, J.; Cisarova, I.; Hermann, P. Selective and clean synthesis of aminoalkyl-*H*-phosphinic acids from hypophosphorous acid by phospho-Mannich reaction. *RSC Adv.*, 10, **2020**, 21329–21349,

Appendix B: údaje o Reactions of *H*-phosphites and *H*-phosphinates with amines,

Appendix C: je kopií publikace Urbanovsky, P.; Kotek, J.; Carniato, F.; Botta, M.; Hermann, P. Lanthanide complexes of DO3AP–(dibenzylamino)methylphosphinate: effect of protonation of the dibenzylamino group on the water-exchange rate and the binding of human serum albumin. *Inorg. Chem.*, 58, **2019**, 5196–5210.

Appendix D: údaje o Interaction of protonable MRI CAs (with (4-*t*-butyl)benzyl group) with HSA

Appendix E: je kopií publikace Urbanovsky, P.; Kotek, J.; Cisarova, I.; Hermann, P. The solid-state structures and ligand cavity evaluation of lanthanide(III) complexes of a DOTA analogue with a dibenzylamino)methyl-phosphinate pendant arm. *Dalton Trans.*, 49, **2020**, 1555–1569

Appendix F: údaje o X-ray structures of complexes with *N*-((4-*t*-butyl)benzyl) group

Appendix G: údaje o Complexes of DO3APR with aminomethyl- and acetyl-amidomethylphosphinic acid pendant arms

Appendix H: údaje o X-ray structures of DO3APR with aminomethyl- and acetyl-amidomethylphosphinic acid pendant arms

a **Appendix I:** údaje o Mono- and dimetallic complexes of the DO3A–P–DO3A.

Doktorská disertační práce je rozdělena na Úvod, Cíle disertační práce, Výsledky a diskusi a Závěr, Literatura je uváděna průběžně pod čarou na jednotlivých stránkách a je citováno 144 zdrojů. Data odpovídající Experimentální části jsou pak uvedena v přílohách A-I.

V Úvodu jsou komentovány dosavadní znalosti o makrocyclických ligandech obsahujících cyklen a jejich aplikacích v tomografii z hlediska syntézy, relaxometrie, MRI, MRA a charakterizace pomocí ¹H a ³¹P NMR spekter. Cíle dizertační práce jsou detailně popsány na stranách 53 - 54.

Téma disertační práce je aktuální a navazuje na předchozí výsledky získané na školícím pracovišti. V kapitole Výsledky a diskuse (43 strany) jsou nejprve zmíněny výsledky phospho - Mannichovy reakce, jejichž cílem je zavést do molekuly substituovaného cykvenu fragment $-\text{CH}_2\text{N}-$. Byly optimalizovány reakční podmínky pro různé kombinace aminů a aldehydů (rozpouštědlo, reakční teplota, molární poměry a reakční doba). Byly studovány reakční mechanismy v deuteriované kyselině octové s použitím ^1H a ^{31}P NMR spektroskopie.

Dalším studovaným problémem je Kabachnik–Fieldsova reakce s použitím pyridinu jako rozpouštědla, aby mohly být získány látky s fragmentem $\text{C}-\text{P}-\text{C}$. Použití pyridinu redukuje množství vedlejších reakčních produktů a umožňuje získat žádané produkty ve výtěžcích obvykle 75 – 85%. Opět byly studovány reakční mechanismy

Byly připraveny ligandy DO3APAM a DO3APAcAM a jejich Ln komplexy vykazující závislost na pH a specifickou hydrataci. Naopak pro Gd–DO3APAM bylo zjištěno, že většina relaxometrických parametrů je na pH nezávislá. Ln–DO3APAM komplexy se ukázaly být použitelné pro ^{31}P MRS imaging *in vivo* bez ohledu na to, že nevykazují literárně optimální pK_A použitých aminů. Nejvhodnějšími kandidáty se zdají být Pr– a Yb–DO3APAM komplexy.

Poslední částí je nová syntéza unikátních ditopických ligandů DO3A–P–DO3A, které mohou vytvářet komplexy s jedním kovem nebo homo- a heteronukleární komplexy se dvěma kovy s rigidním fosfinátovým můstkem.

Připravené látky byly charakterizovány hmotnostními spektry, 1D a 2D NMR spektry (v případě potřeby při několika teplotách), NMR titracemi a luminescencí. V rámci zahraniční spolupráce byla změřena VT ^1H NMR a VT ^{17}O NMR data a relaxometrická data. Autor připravil monokrystaly pro rentgenostrukturní studie. Byla charakterizována série 17 rentgenových struktur Ln–DO3APDBAM komplexů, což představuje dosud největší sadu Ln(III) komplexů odvozených od DOTA ligandů.

Doktorskou disertační práci Mgr. Petera Urbanovského považuji za zdařilou, což lze dokumentovat publikováním tří prací ve velmi kvalitních časopisech s vysokým IF (viz níže). Získané výsledky jsou v doktorské disertační práci doložené odpovídajícími experimenty. Práce se poměrně obtížně čte, což je dáno množstvím zkratk používaných v této oblasti chemie místo velmi dlouhých systematických názvů látek. To ale nelze vyčítat autorovi jako chybu, protože ten se snažil barevným rozlišením klíčových atomů resp. funkčních skupin ve vzorcích dosáhnout větší přehlednosti.

Výsledky disertační práce prošly velmi detailním recenzním řízením v časopisech s vysokým IF. Proto mám k práci pouze několik následujících připomínek:

- 1 Zvažovali jste použití ^{31}P MAS NMR u látek, u kterých jste provedli jak rentgenostrukturní analýzy tak měření ^{31}P NMR v roztoku pro srovnání?
- 2 Bylo by u ditopických ligandů možné, aby postupem času heteronukleární komplexy disproportionovaly na dva homotopické?
- 3 Na základě čeho byly rozlišeny signály SA a TSA jak v ^1H tak ^{31}P NMR spektrech na stranách 92-94?
- 4 V tabulce B6 je komentován vliv kyselin na výtěžek reakce. Po 1 až 5 hodinách je konverze 0%, zatímco po 18 hodinách je konverze 70-85%. Čím lze vysvětlit tento nezvyklý kinetický průběh reakce?
- 5 Uvítal bych detailnější komentář týkající se měření relaxace u ^{17}O NMR. Byly použity ^{17}O obohacené sloučeniny? Kolik pulsů resp. jaký experimentální čas bylo nezbytně aplikovat k získání použitelného spektra?
- 6 Obecně by bylo velmi vhodné u prakticky všech NMR spekter změnit fonty u stupnic, které jsou mimořádně malé, za větší, kvůli okamžitému přehledu o velikosti chemických posunů.

Závěr:

Oponovaná disertační práce obsahuje původní výsledky, které byly zveřejněny ve třech publikacích (RSC Adv., Inorg. Chem. a Dalton Trans.). Ve všech případech se jedná o časopisy s vysokým IF a ve všech publikacích je Mgr. Peter Urbanovský první autorem. Z textu dizertace je zjevné, že disertant má ještě značné množství dalších výsledků, které zatím publikovat nestihnul. Mgr. Peter Urbanovský jednoznačně prokázal schopnost systematické vědecké práce, schopnost spolupráce v rámci domácích i zahraničních týmů a splnil cíle a záměry disertační práce vytyčené na stranách 53 - 54.

Na základě výše uvedených skutečností jsem přesvědčen, že Mgr. Peter Urbanovský splnil požadavky kladené na doktorské disertační práce, a proto práci Mgr. Petera Urbanovského

d o p o r u č u j i

jako podklad k dalšímu řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Prof. Ing. Antonín Lyčka, DrSc. FRSC
Výzkumný ústav organických syntéz a.s.
č. p. 296
533 54 Rybitví

V Pardubicích 29.8.2020