

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

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Milan Rydrych**

Vedoucí práce: prof. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Konzultant/ka: -

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

Název práce: **Syntéza derivátů BODIPY pro fotodynamickou terapii**

Rozsah práce: 73 stran, 64 obrázků, 2 tabulek, 92 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:                     | velmi dobrá |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost):          | výborné     |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy:              | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:                | výborná     |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů:            | velmi dobrá |
| 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:

Předložená DP se zabývá dipyromethenovými barvivy (BODIPY) a jejich potenciálním využitím ve fotodynamické terapii. V teoretické části student nejprve popsal principy fotodynamické terapie. Dále se zaměřil na popis struktury BODIPY, jejich využití a provedl rešerši na téma vztahů struktura-fotofyzikální vlastnosti. V metodické části student provedl krátkou rešerši ohledně zamýšlených syntetických postupů. V experimentální části byly tříkrokovou syntézou připraveny celkem tři finální styrylované-jodované deriváty BODIPY a bylo získáno několik prekurzorů využitelných pro syntézy dalších derivátů. Získané sloučeniny byly správně charakterizovány (nicméně některá MS spektra nebyla správně interpretována co do charakteru detekovaného iontu). Bylo provedeno základní fotofyzikální měření připravených derivátů. Kladně hodnotím Diskusi, kde student logicky hodnotí své výsledky jak chemické, tak fotofyzikální.

Dotazy a připomínky:

- V obr. 18 – pro molekulový elektrostatický potenciál by bylo vhodné zobrazit barevnou škálu (obvykle v eV). V původní publikaci bylo popsáno v titulku obrázku.

- V sekci 5.1. je uvedeno, že MS spektra byla měřena za ionizace APCI, u jednotlivých sloučenin je však uvedena ionizace ESI.
- Nesrovnalosti v interpretaci MS spekter. U sloučeniny 2, isotopická relativní molekulová hmotnost 575,95, ion 576,10 je vyhodnocen jako  $[M+H]^+$ . Sloučenina 3 – m.h. 812,04, ion 810,90 vyhodnocen jako  $[M+H]^+$ , spíše se jedná o  $[M-H]^-$ .
- Pro monostyrylovaný produkt 4a nejsou v DP doložena žádná analytická data, neměla by tedy být prezentována ani fotofyzikální data.
- Popis metodiky testování in vitro na buněčných kulturách je nadbytečný, protože tyto výsledky nejsou v práci uvedeny (pravděpodobně netestováno kvůli špatné rozpustnosti).
- Drobné a terminologické chyby: Obrázek 56 chybí; „nitro- skupina“ má být správně nitroskupina; „seriózní“ problém má být vážný problém.
- Graficky: V nadpisech je použit bezpatkový font, jinak v celém dokumentu patkové písmo.
- Reference 90 (v titulku obr. 9) a reference 91 (v titulku obr. 10) jsou vloženy mimo pořadí.
- Přehlednější by bylo reakční schémata označovat jako Schémata a nikoliv jako obrázky.

Dotazy:

1. V sekci 3.5.3.2 na str. 26 a v sekci 3.5.4.1 na str. 30 uvádíte, že při halogenaci BODIPY jsou nejprve substituovány polohy 2 a 6 a poté polohy 3 a 5. Může halogenace probíhat i do poloh 1 a 7? K tomu jste se nevyjádřil.
2. V titulku k obr. 19 uvádíte, že  $\lambda_{max}$  zobrazeného BODIPY je 652 nm, v textu ale máte uvedeno „posun absorbance až k 750 nm“. Opravte nebo vysvětlete.
3. V části 4.1.1 – Kondenzační reakce benzaldehydu s dimethylpyrrolem – není jasné, odkud čerpáte informace o mechanismu reakce. Je to z literatury (pokud ano, chtělo lépe citovat), nebo jsou to vaše informované dedukce?
4. V diskusi uvádíte, že prvotní připravená sloučenina 3 (4-OCH<sub>3</sub>) byla špatně rozpustná ve vodě a jako alternativu jste připravil látku 4 (3,5-diOCH<sub>3</sub>). Jaká byla její rozpustnost? Z mé zkušenosti zavedení methoxyskupiny většinou rozpustnost ve vodě spíše zhorší. Derivát s karboxylovými skupinami na benzenovém jádře se vám nepodařilo připravit. Myslíte, že by Knoevenagelova reakce fungovala s hydroxybenzaldehydy (eventuálně s chráněnou fenolickou skupinou) a že by tak šlo připravit deriváty s fenolickými skupinami přímo na benzenovém jádře?
5. Na str. 58 dole hodnotíte podmínky prováděné nukleofilní substituce hydroxybenzaldehydu bromalkany a uvádíte: „Množství vedlejších produktů se snížilo po použití Schlenkovy techniky práce pod ochrannou atmosférou, patrně díky zamezení oxidace výchozí látky. Výtěžky u reakcí probíhajících pod ochrannou atmosférou a bez ní se významně nelišily.“ Nejsou tyto dvě věty v rozporu? Pokud se sníží množství vedlejších produktů, tak se zvýší výtěžek. Dovysvětlete, prosím.
6. V jaké mobilní fázi byl vyvíjen chromatogram na obr. 60? V práci uvádíte obvykle směs hexan:DCM a silikagel, tedy přímé uspořádání. Nepřijde mi však možné, aby distyrylovaný derivát 4 byl méně lipofilní (nižší R<sub>f</sub>) než monostyrylovaný derivát 4a. Prosím vysvětlete.
7. Mám metodologické výhrady ke způsobu provedení testu stability, jehož výsledky jsou prezentovány na Obr. 62. Měření mělo být uskutečněno v triplicátech a ne jako jednotlivá měření. Časové body měly být lépe rozmístěny – v časech 5 minut a 35 minut se očividně nic neděje, u některých látek paradoxně absorpce v absorpčním maximu naroste,

což je pravděpodobně chyba měření. Uvažovali jste o tom měření prodloužit? V posledním panelu obr. 62 mělo být uvedeno, že se jedná o absorbanci v absorpčním maximu. V kontextu výše uvedeného je, domnívám se, příliš odvážné tvrdit, že látka 5 vykazuje vyšší stabilitu – tím spíše, že jako jediná byla měřena v MeOH. Prosím o komentář.

Cíl práce byl splněn. Systém Theses reportuje 7 podobných dokumentů, u všech je shoda menší než 5 %. Systém Turnitin našel 17 podobných dokumentů s maximální shodou 1 %. Po prozkoumání protokolů konstatuji, že nalezené shody jsou nevýznamné.

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

26. května 2021

podpis oponenta/ky