

Contact / Email:

Jiri Pinkas

jpinkas@chemi.muni.cz

Place / Date

Brno, Czech Republic

10 Sept 2021

OPONETSKÝ POSUDEK

na disertační práci paní RNDr. Lucie Pazderové

Complexes of macrocyclic ligands with phosphonate and phosphinate pendant arms for molecular imaging

Komplexy makrocyclických ligandů s fosfonátovými a fosfinátovými pendantními rameny pro molekulární zobrazování

Školitel: Doc. RNDr. Vojtěch Kubíček, Ph.D.

Předložená disertační práce se zabývá přípravou a charakterizací nových makrocyclických ligandů na bázi TACN, cyclenu a cyclamu a jejich komplexů s ionty měďnatými, zinečnatými, nikelnatými a lanthanoidy. Hlavní úsilí bylo směřováno na syntézu přemostěných makrocyclických ligandů a fosfonátovými, fosfinátovými pendantními rameny a geminálními bisfosfinátovými můstky. Tyto strukturální modifikace měly za cíl zvýšit termodynamickou stabilitu a inertnost komplexů, které by mohly sloužit jako nosiče radioisotopů pro diagnostiku a terapii zhoubných nádorů. Téma předložené disertace velmi dobře zapadá do aktuálních směrů výzkumu nových ligandů pro molekulární zobrazovací metody a terapeutické systémy, jež jsou dlouhodobě intenzivně studovanou oblastí na akademických i komerčních pracovištích. Velký význam syntézy nových ligandů tvořících komplexy s vysokou termodynamickou stabilitou a kinetickou inertností vyplývá ze všeobecného zájmu o rozvoj nových efektivních, spolehlivých a bezpečných látek pro lékařskou diagnostiku a terapii.

Disertační práce je napsána v angličtině na 83 stranách hlavního textu a dalších 101 stranách příloh obsahujících tři autorčiny publikace a jeden rukopis odeslaný k publikaci. Práce je rozčleněna na úvod, dvě hlavní výsledkové části a čtyři přílohy obsahující publikace.

Teoretický úvod podává přehled o principech a metodách molekulárního zobrazování (MRI, PET a SPECT) a představuje hlavní příklady komplexů používaných v těchto technikách. Dále systematizuje typy chelatujících ligandů a třídí je do logických skupin: azamakrocycly, cykly s pendantními rameny na bázi fosfonátů, bisfosfonátů a fosfinátů. Lze ocenit značný počet citací (213) v seznamu použité literatury a jejich strukturu z hlediska časového rozložení, která ukazuje na dobrý přehled a orientaci autorky ve studované problematice.

Poznámky k teoretické části:

Z hlediska jazykového je práce napsána s minimem chyb. Drobné překlepy a chyby byly označeny přímo v tištěné kopii disertační práce (množné číslo, členy, špatná volba slov, chybějící slovo, nevhodné předložky, indexy, interpunkce, chybějící čárka za i.e. a e.g. Str. 12 a dále: Gallium je správný název

Masaryk University, Faculty of Science, Department of Chemistry

Kotlarska 267/2, 611 37 Brno, Czech Republic

T: +420 549 49 6493, www.sci.muni.cz

Bank account: KB Brno, Ref. No.: 85636621/0100, ID: 00216224, Tax ID: CZ00216224

prvku 31. Str. 14: Ligand v Tc-MIBI je ve skutečnosti isonitril, ne nitril (Figure 3). Str. 22: Zkratku Ph a Py nepoužívat pro fenylen a disubstituovaný pyridin. Jednotku mol l⁻¹ nezkracovat jako M. V práci by měl být uveden seznam použitých zkratk. V disertační práci jsou používány zkratky ligandů s velkými písmeny, zatímco v publikacích s malými (H5TE1P – H5te1P).

Obvyklá kapitola následující po Teoretické části, tedy Cíle práce, v této disertaci zcela chybí. Čtenář musí specifické záměry práce a pojmenování očekávaných výsledků vydedukovat z Abstraktu a příloh.

V práci dále chybí Experimentální část, kde by byly představeny obecné postupy v oblasti syntézy, charakterizační metody, přístroje a použité parametry měření a vysvětleny postupy analýzy dat. Pro detailní návody a popis použitých instrumentálních metod a charakterizační data produktů je třeba jít do publikací a jejich příloh. V některých případech je i v publikaci v příloze uveden jen odkaz na předchozí publikaci skupiny. Alespoň stručný popis principů metod by určitě nebyl na škodu.

Výsledková část práce je rozdělena na dvě kapitoly. Každá z těchto kapitol je založena na výsledcích dvou publikací.

První z těchto částí se zabývá geminálními bis(fosfinátovými) můstkovými ligandy na bázi TACN a cykvenu. Pro reakce byly připraveny dva nové ligandy s bočními můstky. Byla stanovena molekulová struktura dvou jejich komplexů s Cu²⁺. Stabilita měďnatých komplexů na bázi TACN je poměrně nízká z důvodu rigidity ligandů a monodentátní vazby bis(fosfinátu). Komplexy Cu²⁺ cyklenového ligandu jsou naopak dosti stabilní. Stabilita komplexů lanthanoidů je nízká patrně z důvodu specifických sterických nároků rigidního ligandu.

Druhá část disertace popisuje chemii čtyř nových derivátů cyklamenu a jejich vlastnosti z pohledu komplexace měďnatých iontů. Byly syntetizovány tři přemostěné ligandy s fosfonátovou, bis(fosfinátovou) a fosfinátovou pendantní skupinou a jeden nepřemostěný ligand s fosfinátovou bis(fosfonátovou) pendantní skupinou. Byla stanovena krystalová struktura fosfinátového a fosfinato-bis(fosfonátového) ligandu a měďnatého komplexu s ligandem oxidovaným na fosfonát. Bazicitu komplexů je vysoká a konstanty stability měďnatých komplexů jsou vysoké, nicméně menší než u komplexu nepřemostěného ligandu, který vykazuje i vysokou selektivitu pro Cu oproti Ni a Zn. Důvodem nižší stability je rigidita přemostěných ligandů. Komplexy jsou vysoce inertní a jejich tvorba je dostatečně rychlá. Fosfinato-bis(fosfonátový) ligand umožňuje dobrou vazbu na HAp a kostní vzorky. Komplexy s ⁶⁴Cu vykazovali v PET experimentech dobré vlastnosti pro radioaktivní metody zobrazování kostních tkání a ligand se jeví jako velmi perspektivní pro aplikace v radiomedicině.

Poznámky k výsledkové části:

Str. 49: v textu nejsou přemostěné ligandy značeny stejně jako na Obr. 21 a Schématu 4 – chybí cb.

Str. 54: chybné označení ligandu v komplexu [Cu(HTE1P^{BP})]²⁻ - HTE2P^{BP}

Str. 65: chybné označení pendantních skupin ligandů, správně phosphinate, ne phosphine.

K výsledkům této disertační práce mám následující **dotazy**:

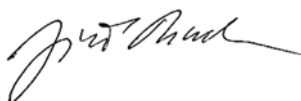
- V teoretické části jsou zmíněny isotopy mědi 61, 62 a 64. Proč nejsou uvedeny i isotopy 60 a 67? Můžete uvést relativní důležitost všech isotopů Cu pro jejich praktické použití v zobrazovacích metodách a radioterapii.
- Můžete popsat koordinační okolí měďnatých iontů v komplexech jejichž struktura byla stanovena rtg. strukturní analýzou vhodnými parametry, např. tau nebo Continuous Shape Measures.
- Jak velké množství krystalů Na_{0.5}(H₅bpbcen)H_{3.5}bpbcen)Cl.20H₂O bylo získáno? Odpovídá to navrženému původu Na⁺ iontů ze skla?

Shrnutí a celkové hodnocení

Předložená disertační práce se zabývá velice aktuální a důležitou oblastí návrhů, syntézy a charakterizace nových ligandů pro radiodiagnostiku a radioterapii. Práce přináší množství nových a důležitých poznatků. Uvádí optimalizované přípravy řady nových makrocyclických ligandů na bázi TACN, cyklenu a cyklamu a jejich komplexů s ionty měďnatými. Komplexní studium těchto systémů vyžadovalo použití celé řady fyzikálně-chemických technik. Autorka tyto metody použila účelně a správně interpretovala výsledky svých měření. Prokázala, že je schopna zpracovat dané téma do uceleného souboru originálních výsledků. Předložená práce vyústila do 3 zveřejněných prvoautorských publikací v impaktovaných časopisech. Dále je doktorandka spoluautorkou dvou publikací na jiné téma a tří konferenčních přednášek na domácích konferencích.

Práce je psána srozumitelným jazykem a po formální stránce obsahuje jen malý počet drobných chyb a překlepů, které jsem označil přímo v textu. Z hlediska grafického zpracování je práce vypracována pěkně. Barevné obrázky, grafy, tabulky a schémata účinně předávají informaci čtenáři.

Na závěr konstatuji, že doktorandka vykonala množství experimentální práce a předvedla své vědecké a tvůrčí schopnosti na požadované úrovni. Předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na kvalitu a rozsah disertační práce, a proto ji **doporučuji k obhajobě**.



.....
prof. RNDr. Jiří Pinkas, Ph.D.
Masarykova univerzita
Přírodovědecká fakulta
Ústav chemie
e-mail: jpinkas@chemi.muni.cz