

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Název rigorózní práce **Vliv periferní substituce u aminoazaftalocyaninů na tvorbu J-dimerů**
Uchazeč **Mgr. Radek Machan**
Oponent **doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.**

Posudek oponenta rigorózní práce

Předložená rigorózní práce má 51 stran, obsahuje 19 obrázků (včetně reakčních schémat) a 2 tabulky. Práce cituje celkem 41 zdrojů, převážně se jedná o články v odborných zahraničních časopisech. Členění práce odpovídá požadavkům na experimentální práce farmaceuticko-chemického zaměření.

Cílem práce byla příprava nových tetrapyrazinoporfyrazinů (TPyzPz) s objemnými periferními dialkylamino substituenty a studium jejich fotofyzikálních vlastností v závislosti mimo jiné na jejich agregaci. V teoretické části rigorozant popisuje teoretické principy fluorescence, fotofyzikální vlastnosti AzaPc obecně a možnosti jejich průmyslového i lékařského využití. Stručně také popisuje metody syntéz substituovaných AzaPc.

V experimentální části student popisuje přípravu 3 potřebných prekurzorů (nukleofilní substitucí dichlorpyrazindikarbonitrilu sekundárními aminy), vznik TPyzPz makrocyklu tetramerizační reakcí a dále zavedení centrálního Zn^{2+} . Celkem byly připraveny tři finální kovové TPyzPz 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 charakterizovány pomocí NMR a HRMS.

Diskuse výsledků je stručná a jasná, ale chybělo mi srovnání výsledků s podobnými pracemi ze stejného pracoviště (např. Ivan Mocák, 2020).

Práce obsahuje malé množství gramatických nepřesností, nefunkční křížový odkaz na str. 44 zobrazující chybovou hlášku mohl být opraven pečlivější kontrolou finálního textu.

Systém kontroly podobnosti Theses.cz zjistil kumulativní shodu 50 %, s nejvyšší shodou ve výši 21 % k diplomové práci Ivana Mocáka (Hradec Králové, 2020) ze stejného pracoviště. Věnoval jsem proto patřičnou pozornost porovnání hodnocené rigorózní práce a DP Ivana Mocáka. Porovnáním plných textů prací jsem zjistil, že shody, které jsou v protokolu o kontrole zaznamenány (např. doslovná shoda celých odstavců), ve většině případů reálně neexistují. Vysvětluji si to selháním algoritmu srovnávání. Turnitin reportuje kumulativní podobnost 24 % (včetně seznamu literatury), nicméně po podrobném prozkoumání protokolu konstatuji, 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.

Připomínky:

- ojedinele strojový překlad z AJ, např. na str. 29, „spektra byla měřena na přístroji Shimadzu UV-2600 spektrofotometr“
- typograficky – chybně uváděné rozmezí čísel, J-dimery s „J“ kurzivou i bez (jak má být správně?)
- str. 17 – „alkyloxy“, lépe alkoxy

Dotazy:

1. Tušíte, proč pro UPLC analýzu vašich sloučenin byla zvolena kolona Acquity UPLC Protein BEH C4, která je dle dokumentace výrobce určena především pro analýzu proteinů? (QC tested and optimized to separate proteins based on size, hydrophobicity and isoelectric point).
2. Nukleofilní substituce 5.1.1 a 5.1.2 – Co (pokud něco) bylo při zpracování reakce odstraněno filtrací?
3. Jak si vysvětlujete nižší reaktivitu (potřebu vyšší reakční teploty) dibutylaminu při v reakci 5.1.2 v porovnání s dimethylaminem?
4. U látky 2 je chybně uveden sumární vzorec a chybně vypočtena molekulová hmotnost, resp. m/z pro $[M+H]^+$. Máte uvedeno m/z cca 329, má však být cca 385. Vaše hodnoty odpovídají dipropylamino derivátu, nikoliv dibutylamino-. Při výpočtu výtěžku jste ovšem použil správnou MW. Vysvětlíte vznik chyby.
5. Reakce 5.1.3. – „Směs byla poté přefiltrována, propláchnuta pomocí acetonu...“ Co přesně bylo propláchnuto acetonem, popište.
6. Bylo při cyklotetramerizačních reakcích (zahřívání v bezvodém butanolu s Li^+ pod zpětným chladičem) nějak bráněno přístupu vzdušné vlhkosti?
7. Na str. 32 uvádíte, že při sloupcové chromatografii sloučeniny 1Zn měla počáteční mobilní fáze složení DCM/MeOH (2500 : 1). Předpokládám správně, že se jedná o překlep a mělo být 25:1? Neumím si představit, že 1 ml MeOH v 2,5 litrech DCM (tedy méně než 1 promile), by udělal nějaký rozdíl v retenci. Nebo ano? Stejně pro chromatografii látky 2Zn na str. 34.
8. U kvantových výtěžků tvorby singletového kyslíku a fluorescence (Tabulka 2) na str. 43 a v příslušném komentáři uvádíte, že J-dimery měli několikanásobně vyšší kvantové výtěžky oproti monomerům. Dejte získané hodnoty kvantových výtěžků do souvislostí – jaké jsou hodnoty kvantových výtěžků pro látky prakticky použitelné ve PDT či jako fluorescenční sondy? Větší váhu by výsledky měly, pokud by byly provedeny např. v triplicátech a statisticky zpracovány.
9. Tabulka 1 (Fotofyzikální parametry připravených TPyzPzs.) na str. 43 je v textu téměř nekomentována. Prosím o upřesnění/vysvětlení, zda hodnoty pro látku 1Zn v části DMF jsou měřené skutečně v DMF nebo v pyridinu, jak naznačuje poznámka pod tabulkou.
10. Pro dosažení monomerizace vašich sloučenin jste používal přídavek pyridinu do toluenu a koncentraci pyridinu jste v části práce vyjadřoval v procentech (1 %, 5 %) a v jiné části práce jako molární koncentraci (0–1,74 M, 0–0,002 M). Připravte, prosím, tabulku, která umožní snadné srovnání obou způsobů vyjádření koncentrace pyridinu.
11. V části Závěr – odstavec 2 rekapitulujete, že kvantové výtěžky vašich sloučenin byly vyšší u J-dimerů, což zdůvodňujete inhibicí kompetujícího ICT u J-dimerů. Hned v následující větě ovšem udáváte, že nárůst kvantových výtěžků u J-dimerů považujete za “velice ojedinělý”. Nejsou tvrzení v rozporu? Vysvětlíte/upřesněte.
12. Závěrem prosím diskutujte výsledky své práce s výsledky v DP Ivana Mocáka (2020), který studoval velice podobné sloučeniny (např. oktakis(dipropylamino) derivát).

Předložená práce splňuje požadavky na rigorózní práce na Farmaceutické fakultě UK. Práci doporučuji k obhajobě.