

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

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

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Anna Málková**

Název práce:

Syntéza arylsulfanyl ftalocyaninů a jejich aza-analogů

Rozsah práce: počet stran: 55, počet grafů: 0, počet obrázků: 24,

počet tabulek: 3, počet citací: 31, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Velmi pěkně psaná práce navazující na dlouhodobě řešenou tematiku výzkumné skupiny. Dobrá teoretická část, věnující se využití ftalocyaninů (Pc) a azaftalocyaninů (AzaPc) ve fotodynamické terapii a dalších, i nemedicínských oblastech. Rovněž je zde rešerše ohledně užívaných chemických postupů. Praktickým cílem bylo připravit Pc/AzaPc s velmi objemnou substitucí na periférii, která by omezovala nežádoucí agregaci těchto molekul. Deriváty byly úspěšně připraveny a předpoklad snížené agregace byl u nich potvrzen. Výsledky jsou řádně diskutovány.

Dotazy a připomínky:

PŘIPOMÍNKY:

- Zdá se mi, že chemický název ftalocyaninu, který máte uveden na str. 10 dole, neodpovídá číslování, které máte uvedeno v obr. 2.
- str. 13. Nesouhlasil bych s tvrzením že „Rozpuštěnost AzaPc ve vodě lze také zlepšit navázáním na nosič – lipofilní AzaPc může být například zabudován do lipidové dvojvrstvy liposomů“. Tímto určitě dojde ke zlepšení biodostupnosti, ale pokud se molekuly AzaPc nachází v lipidové dvojvrstvě liposomu, nelze hovořit o tom, že AzaPc je rozpuštěn (tj. solvatován) ve vodě.
- str. 25, sekce 6.1.2 - „přeměna p-substituovaných S-karbamothioátů na O-karbamothioáty“, má být opačně O- na S-
- str. 25, sekce 6.1.3 - „tímto se sníží překážky nukleofilní substituce síry na arylovém jádře“ - zřejmě nevhodný překlad - asi mělo být něco ve smyslu snížení energetické bariéry či aktivační energie

- U některých sloučenin nejsou uvedeny výsledky elementární analýzy pro síru, u dalších sloučenin pak již ano. Chybí uvedení přístroje, na kterém byla elementární analýza prováděna.
- Meziprodukty 2, 3 a 4 byly dříve popsány v literatuře. Hodilo by se proto uvést srovnání NMR spekter a teplot tání (zvláště když je to v souladu).
- str. 46, sekce 8.2, 1. odstavec - 200–0,0977 mM, správně má být mikroM
- Škoda, že se v DP neobjevil obrázek 3D struktury vašich derivátů. Velmi názorně by to ukázalo ony stericky objemné periferní substituce.

DOTAZY:

- str. 11, obr. 3. Z vašeho barevného znázornění vyplývá, že hexadecimálně substituovaný Pc je takový, který má 4 substituenty na jednom isoindolovém jádře. Z označení hexadecimální bych však jako laik usuzoval, že se jedná o derivát, který má všechna 4 isoindolová jádra takto substituována ($4 \times 4 = 16$). Je to tak?
- Na str. 13 dole uvádíte, že statistická kondenzace se využívá pro získání tetrameru AAAB. Je to tedy derivát, který ve směsi převažuje? Jaké je zastoupení ostatních variant? Lze zobecnit nebo závisí na podmínkách kondenzace, periferních substituentech či něčem jiném?
- na str. 22 pojednáváte o využití Pc/AzaPc jako pigmentů a barviv a uvádíte, že „Díky aromatickému charakteru rozšířeného π -systému je intenzita barvy ve viditelné oblasti ($\lambda \approx 650 - 750$ nm) vyšší. Rozsah 650-750 nm by odpovídal červené barvě, Pc/AzaPc barviva jsou však modrá až zelenomodrá. Vysvětlíte tento zdánlivý rozpor. Co přesně udává vámi uvedené rozmezí vlnových délek?
- V metodické části hovoříte v rámci Newman-Kwartově přesmyku o karbamothioátech. Jaké je další (a možná častěji užívané) označení této funkční skupiny?
- V NMR spektrech je zajímavé, že u látky 2 (O-aryl-dimethylkarbamothioát) nejsou signály methylů na dusíku ekvivalentní, jak v ^1H tak ^{13}C spektru má tato skupina 2 oddělené signály. Oproti tomu u látky 3 (S-aryl-dimethylkarbamothioát) je signál pouze jeden. Literatuře to odpovídá (Yu et al, Dyes and Pigments 2015, 114, 231-238). Máte pro to vysvětlení?
- V diskusi zmiňujete, že Pc 6a-Mg byla při zpracování a čištění reakce rozkládána světlem. Na základě čeho je vyslovena tato domněnka? Co ostatní možné vlivy? Je fotolýza častým problémem u Pc/AzaPc? Je to popsáno v literatuře? Pokud ano, ví se, jaké vlnové délky se nejvíce podílejí na rozkladu? Bylo by takovouto látku teoreticky možno použít pro fotodynamickou terapii? (Byla by chráněna přes světlem a pro excitaci in vivo by se užívaly vlnové délky, které molekulu nerozkládají).
- Jakým způsobem byly voleny vlnové délky pro nepřímé měření agregace? Předpokládám, že nejprve byla změřena absorpční spektra a poté byly zvoleny vlnové délky lokálních maxim.
- Uvádíte, že agregace Pc/AzaPc se projevuje mimo jiné nárůstem absorbance v oblasti, kde se projevují dimery. Lze tuto oblast vlnových délek blíže specifikovat, nebo je to příliš proměnlivá? Překvapilo mě, že u látky 9a-Zn (Pc) jste zvýšení absorbance detekovali na 476 nm a u látky 9b-Zn (AzaPc) na 690 nm (velký rozdíl).
- Co je to normalizované absorpční spektrum?
- Obrázky 17–24. Osa x je sice v logaritmickém měřítku, ale číselné hodnoty nikoliv - proto nemůže být osa x označena jako log c (nebo musíte změnit popisy hodnot). Také jednotky koncentrace (M) jsou (vzhledem k hodnotám) chybně. Dejte do souladu. Vzhledem k tomu, že se pohybujete ve stejných rozmezích koncentrací jako na obr. 15 a 16, tak by to mohlo vypadat podobně.
- Většinu finálních Pc/AzaPc máte popsány dle elementární analýzy jako mono- až hexahydráty. V jakých částech struktury jsou tyto vody koordinovány? Jak moc si jste jistí počtem vod v jednotlivých derivátech? Spočítal jsem, že například pro látku 6a-Mg je rozdíl mezi dihydrátem a monohyrátem 0,54 % C. To také může být chyba měření nebo jiné nečistoty. Jak pevně jsou jednotlivé vody vázány? Jinými slovy, je to tak, že všechny

molekuly dané látky jsou hydratovány do stejného stupně, nebo se jedná o statisticky průměrné zastoupení s tím, že počet vod na jednotlivých molekulách se může lišit?

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 25.5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta