

Posudek oponenta na diplomovou práci **Bc. Vladimíra Cesneka** s názvem
„Příprava dvojjadrových biologicky aktivních komplexů makrocyclického ligandu“
(obor Bioanorganická chemie, školní rok 2019/2020)

Předložená diplomová práce o rozsahu 75 stran se zabývá přípravou 19členného pyridinového makrocyclického ligandu (dále označeného zkratkou 19-pyN₃O₂) a jeho několika derivátů (včetně dvojnásobně velkého 38členného makrocyklu) a přípravou a charakterizací jednojaderných komplexů těchto ligandů s přechodnými kovy a lanthanoidy a snahou o přípravu komplexů dvojjaderných/vícejaderných. Bc. Cesnek tak navazuje na svou bakalářskou práci, která se zabývala optimalizací syntézy ligandu 19-pyN₃O₂.

V kapitole *Úvod* je popsána důležitá role makrocyclických ligandů v oblasti koordinační chemie a příklady různorodého využití jejich komplexů. Cíle práce jsou v další kapitole nastíněny velmi obecně až vágně. Následuje kapitola *Teoretická část*, která se ze široka věnuje popisu makrocyclických ligandů obsahujících pyridinové jádro ve svém různě velkém makrocyclickém skeletu (12-, 14-, a 15členné cykly) a jejich komplexů s různou biologickou aktivitou nebo potenciálním využitím v medicíně. Také je zde uvedena kapitola o dvojjaderných komplexech těchto ligandů. Teoretická část ovšem obsahuje celou řadu faktických chyb, nepřesností a formálních nedostatků: 1) V kap. 3.1 je uvedeno, že stabilita komplexů roste s rostoucí velikostí makrocyklu v pořadí 9,12,15členné, což ovšem platí jen pro Mn(II) komplexy (alespoň pokud platí odkaz na ref. č. 7); 2) špatná reference na str. 10 u komplexu [Mn(L1)Cl₂], str. 22 reference 48 – špatně uvedený název časopisu v referenci 48 – má být Eur. J. Inorg. Chem.; 3) Desinterpretace komplexů [Mn(L2)Cl]⁺ a [Mn(L10)OH]⁺ na str. 11 (navíc špatně uveden náboj komplexu, druhý komplex obsahuje Mn(III)), protože krystalové struktury nepopisují přímo studované komplexy, které správně mají být [Mn(L2)(H₂O)]⁺ a [Mn(L10)(H₂O)]. 4) překlad MEMRI raději – manganem zesílená tomografie magnetické rezonance; 5) Na str. 27 reference 65 popisuje jen část diskutovaných ligandů; 6) Na Obr. 17 je useknutá část vzorce; 7) při popisu komplexů s ligandem L46 na str. 31 se nejedná o komplexy tohoto ligandu, ale jeho Schiffovy báze. Dle mého názoru je *Teoretická část* zpracována zbytečně ze široka, tj. zabývá se i malými makrocykly na úkor toho, aby byl čtenář seznámen s oblastí výzkumu týkající se větších makrocyklů, např. 16- nebo 17členné, které se více blíží struktuře dále studovaného ligandu. Proto zde některé informace chybí, tj. rešerše by měla být zaměřená na užší oblast problematiky a provedená více podrobně a kompletně.

Experimentální část srozumitelně popisuje syntézu osmi makrocyclických ligandů i jejich komplexů s ionty kovů první přechodné řady (Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) a DyCl_3 , jsou v ní uvedeny metody charakterizace, ovšem postrádám seznam použitých chemikálií. Všechny ligandy i komplexy byly standardně charakterizovány, popis uvedený v práci je dostatečný, jen se zde opět vyskytují různé drobné chyby (např. Obr. 25 – chybně uvedený vzorec ftalimidu draselného; Obr. 26 – v popisku obrázku chybí reflux; u některých produktů nesedí počet vodíků pozorovaný v ^1H NMR spektrech s molekulovou strukturou – viz dále; strana-řádek: 49-4 – chybně uvedený poměr ligand ku kovu 3:1; v kapitole 4.3.1 chybí čištění 19-pyN₃O₂, které je popsáno v části diskuze na str. 57-2; množství připraveného 19-pyN₃O₂MePy v experimentální části (85 mg) nesouhlasí s množstvím uvedeným v diskuzi (75 mg)). Psaní vedlejších produktů do reakčních schémat v této části práce snižuje její přehlednost (vedlejší produkty by měly být zmíněny v rámci části Diskuze). V části *Výsledky a diskuze* jsou stručně prezentovány především dosažené výstupy syntéz připravených ligandů i komplexů, částečně je diskutována i charakterizace komplexů (dvě molekulové struktury komplexu **6** a **8** získané rentgenostrukturní analýzou). Tato část mohla být doplněna příklady NMR, MS nebo IR spekter ilustrující např. čistotu připravených látek. Opět se zde vyskytuje menší množství chyb (např. 57-4 – vzorce dvojjaderných komplexů nejsou správně). V *Závěru* je stručně shrnuto, čeho bylo v rámci práce dosaženo. Na konci je zařazen *Seznam použitých zkratk* a *Seznam použité literatury*.

Protože je práce psána slovensky, nedovolím si hodnotit množství pravopisných chyb, ale některé části mi nepřijdou v pořádku (např. 9-25: spomedzi; 29-16 a 29-21 – chybí čárky; atd.) Zvolené téma práce pokládám za zajímavé a přínosné pro oblast bioanorganické chemie. Práce se ale mohla více zaměřit na prostudování samotného systému 19-pyN₃O₂ s různými kovy. Z uvedených výsledků totiž není vyloučené, že mohlo docházet k tvorbě dvojjaderných komplexů (MS a EA nemusí být průkazné, MS využívající ESI ionizaci poskytuje informace o komplexech v roztoku, jejichž složení může být odlišné od složení v pevné fázi. Škoda, že se nepodařilo získat více molekulových struktur pomocí RTG difrakce). Například strukturně podobný ligand 17-pyN₃O₂ (analogický ligand, který obsahuje ethylenový můstek mezi makrocyclickými kyslíkovými atomy) vytváří dvojjaderný měďnatý komplex s můstkujícími chlorido ligandy $[(17\text{-pyN}_3\text{O}_2)\text{Cu}-(\mu\text{-Cl})_2\text{-Cu}(17\text{-pyN}_3\text{O}_2)]\text{Cl}_2$. Na druhou stranu oceňuji snahu o přípravu derivátů s pendantními rameny předurčených pro vznik vícejaderných komplexů. Takové syntézy především heterometalických komplexů bývají velmi složité a časově náročné (především z hlediska velkého počtu stupňů volnosti v pořadí kroků, kterými se k danému komplexu lze dopracovat). Velkou škodou je pouze to, že se žádný takový ani

homometalický systém nepodařilo kompletně připravit a charakterizovat. Z toho vyplývá, že nedošlo ani k žádnému testování na biologickou aktivitu. Obecně mám pocit, že bylo rozpracováno velké množství cílů, které ale bohužel nebyly dotaženy do konce a dostatečně dokončeny. Nikde nebylo uvedeno, že by např. vzniklé olejovité nebo práškové produkty byly rekrystalizovány (i třeba neúspěšně) a byla zde snaha o nějakou optimalizaci.

Závěrem bych konstatoval, že vytyčené cíle práce se podařilo naplnit jen z části (např. literární řešerše se zabývala na úkor dvojjaderných komplexů celou řadou dalších jednojaderných komplexů s pyridinovými makrocyclickými ligandy nebo nebyl připraven ani jeden dvojjaderný komplex, jak avizuje název práce). Literární řešerše je poměrně obsáhlá, ovšem výsledky syntéz v experimentální části by si zasloužily, aby jim bylo věnováno větší množství času v rámci důslednější optimalizace (řídil bych se heslem méně je někdy více), navíc některé ligandy (19-pyN₃O₂ a 38-pyN₆O₄) dle přiložených NMR spekter nelze považovat za zcela čisté látky (což mohlo způsobovat problémy při následných reakcích a krystalizacích). Celkově diplomová práce působí dosti nekonzistentním dojmem, nejsou zřejmé důvody, proč byly připravovány konkrétní sloučeniny, a výslednou kvalitu práce dále snižuje nemalé množství faktických a formálních nedostatků a chyb.

Autora prosím o zodpovězení následujících otázek:

- 1) Jednoduše shrňte potenciální využití makrocyclického ligandu 19-pyN₃O₂ a jeho derivátů. Jaké konkrétní výhody přináší využití makrocyklu oproti necyklickým analogům? Jaké vidíte výhody použití 19-pyN₃O₂ oproti menším makrocyclům typu 15-pyN₃O₂, 17-pyN₃O₂ apod.? Bakalářská práce byla zaměřená na syntézu 19-pyN₃O₂, v čem je postup popsán v diplomové práci jiný, vylepšený? Bakalářská práce by měla být uvedena v referencích.
- 2) Bylo zkoušeno připravit Fe(III) komplexy s 19-pyN₃O₂ a jiné komplexy Ln(III) s 19-pyN₃O₂ než s DyCl₃ (oxofilnější charakter iontů, větší pravděpodobnost koordinace makrocyclického atomu kyslíku, a v případě Fe(III) i tvorba vícejaderných komplexů).
- 3) Prosím přiložte a okomentujte výsledky 2D NMR spekter (¹H–¹³C gs-HMQC a ¹H–¹³C gs-HMBC od ligandu 19-pyN₃O₂), např. jak byly rozlišeny signály atomů H7 a H8 v molekule 19-pyN₃O₂.
- 4) Proč byl při přípravě 6-bromhexylftalimidu použit i nadbytek K₂CO₃, když by reakce měla probíhat i bez jeho přítomnosti?

- 5) V charakterizaci produktu v kapitole 4.3.3. (^1H NMR) je uvedeno 52 alifatických atomů vodíku, ale v molekule jich je jen 48. Prosím vysvětlete. Obdobně v kapitole 4.3.10. je uvedeno 50 alifatických atomů vodíku, molekula 38-pyN₆O₄ jich však obsahuje pouze 48.
- 6) Při přípravě produktu v kapitole 4.3.5 byla reakční směs pouze refluxována a odpařena do sucha. Výtěžek byl jen 83 %, kam se ztratilo těch 17 %?
- 7) Proč bylo použito zrovna hexylové pendantní rameno? Z jakého důvodu byla amino skupina v hexylovém pendantním rameni modifikována zrovna na Schiffovy báze?
- 8) Čím si vysvětlujete velmi malý výtěžek při přípravě ligandu 19-pyN₃O₂MePy?
- 9) Proč je na str. 27 a 39 ligand L45 pospaný pomocí histidinu, když obsahuje benzimidazolové rameno?
- 10) Na str. 23 je uvedeno, že v ligandu HL26 se protonizuje amino skupina, ze struktury komplexu $[\text{Cu}(\text{HL26})]^{3+}$ na Obr. 12 vyplývá, že je protonizovaný imidazolový dusík. Prosím vysvětlete.
- 11) Byl zkoumán a studován pětidusíkatý analog ligandu L46, který je uveden na Obr. 14? Pokud ano, proč není také uveden?
- 12) Proč není uvedena molekulové struktura komplexu **6**?

Na závěr mohu konstatovat, že předložená práce i přes výše uvedené nedostatky celkově splňuje kritéria kladená na diplomové práce studentů oboru Bioanorganická chemie, a proto ji **doporučuji k obhajobě**.

Hodnocení: **D**

V Olomouci, dne 21. 8. 2020

.....
RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.
Katedra anorganické chemie
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci