

## Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Lenky Váchové.

### Oponent:

**doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.**

Ústav organické chemie a technologie

Fakulta chemicko-technologická

Univerzita Pardubice



Studentská 573

532 10 Pardubice

Česká Republika

Předložená disertační práce s názvem „Syntéza a studium fotofyzikálních a fotochemických vlastností ftalocyaninů a azaftalocyaninů“ byla vypracována Mgr. Lenkou Váchovou v rámci doktorského studijního programu Farmacie, Obor: Farmaceutická chemie. Stěžejní část práce byla vypracována pod vedením školitele doc. PharmDr. Petra Zimčíka, Ph.D. na Oddělení farmaceutické chemie, Katedry farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy. Je zaměřena na syntézu, charakterizaci a popis některých fotofyzikálních vlastností analogů ftalocyaninů. Část práce je věnována studiu fluorescenčních vlastností dendritických molekul na bázi poly (amidoaminu) a byla vypracována na univerzitě v Cardiffu pod vedením Prof. Neil McKeowna.

Disertační práce je standardně dělená a je založena na třech příložených, již publikovaných studiích v impaktovaných časopisech (Vachova, L.; *et. al. Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 1165 - 11656 [P2], Vachova L.; *et. al. Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5608 - 5612 [P3]. El-Betany A. M. M., Vachova L., *et. al. Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8439-8445 [P4]). Práce v textu označovaná jako [P1] (Novakova V., Zimcik P., Miletin M., Vachova L.; *et. al. Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 11, 2555 - 2563) navazuje na diplomovou práci uchazečky, není zahrnuta do podkladů disertační práce, ale v práci jsou její výsledky správně uvedeny.

Přehled současného stavu řešené problematiky je přehledně zpracován a věnuje se základům fotofyzikálních a fotochemických procesů vhodně zaměřených na cílové molekuly. Popisovány jsou zde elementární procesy nastávající po absorpci fotonu organickou sloučeninou, jako jsou Jablonského diagram, Stokesův posun, zhášení fluorescence apod. Autorka se podrobněji věnuje intramolekulárnímu přenosu náboje, fotoindukovanému přenosu náboje a některým dalším jevům. Popsány jsou také principy fotodynamické terapie, vysvětleny základní pojmy a terapeuticky již využívané sloučeniny a to včetně některých jejich vlastností hrajících důležitou roli ve fotodynamické terapii. Samostatnou kapitolu tvoří teoretický popis vlastností využití a syntéz syntetických nanosloučenin, dendrimerů jejichž základem je poly (amidoamin).

Cíle práce jsou přehledně stanoveny a zahrnují syntézu nesymetrických tetrapyrazinoporfyrazinů a tribenzopyrazinoporfyrazinů s odlišnými periferními substituenty nesoucí volnou karboxylovou skupinu. Dále pak bylo cílem syntetizovat dosud nepopsané aza-analogy ftalocyaninů tzv. tetrapyridoporfyraziny a sledovat jejich fotofyzikální vlastnosti. Stanovení fluorescenční aktivity vodorozpustných dendritických materiálů bylo stanoveno jako poslední cíl předkládané disertační práce.

Kapitola Výsledky a diskuze shrnuje výsledky, publikací [P1] až [P4]. První část je zaměřena na syntézu, charakterizaci a porovnání fotochemických vlastností nesymetrických tetrapyrazinoporfyrazinů a tribenzopyrazinoporfyrazinů a od nich odvozených hořečnatých, zinečnatých a bez kovových komplexů. V další části se autorka zaměřila na heteroatom – substituované tetra-(3,4-pyrido)-porfyraziny, jejichž syntéza a fotofyzikální vlastnosti představovali dosud neprobádanou oblast. Tyto nesymetrické molekuly byly získány jako směs očekávaných izomerů, i když jejich zastoupení neodpovídalo teoretickým předpokladům. Následně byly připravené sloučeniny, v předběžné studii, testována s použitím buněčné linie lidského karcinomu děložního čípku HeLa, která demonstrovala určitý potenciál připravených sloučenin pro fotodynamickou terapii. Samostatnou studii tvoří v rámci posuzované práce studie fluorescenčních vlastností ve vodě rozpustných dendrimerů na bázi poly(amidoaminu) a to ve spojitosti s různými hodnotami pH, pro různé generace těchto nanostruktur.

V závěru práce jsou pak komplexně popsány dosažené výsledky.

Metodická část práce pak detailně popisuje použité chemikálie, metody k potvrzení struktury a čistoty připravených sloučenin, případně jejich fotofyzikálních vlastností. Příprava potřebných prekurzorů a následné cyklizační reakce jsou zahrnuty v kapitole 7.4. Teoreticky jsou zde popsány mimo jiné syntetické přístupy k nesymetrickým analogům připravovaných porfyrazinů označovaným v odborné literatuře jako „statistická kondenzace“. Syntéza konkrétních dosud nepřipravených meziproductů a cílových molekul, včetně kompletní charakterizace připravených sloučenin, je popsána v kapitole 8 - Experimentální část.

K předložené práci, která je celkově pečlivě sepsána a zahrnuje výsledky výše zmíněných publikací, mám několik poznámek k vypracování práce a několik dotazů, na které by autorka práce mohla reagovat:

V práci se ojediněle vyskytují formální chyby a překlepy, kde vybrané popisují níže:

- str. 12 – překlep v Názvu kapitoly 3.2.
- str. 47 – „N,N'-diaryl“ má být psáno „N,N'-diaryl“

- str. 55 – Schéma 2 by bylo vhodné označit jako obrázek
- str. 56 – v textu by mělo být uvedeno na „**Schématu 4**“ nebo viz „**Schéma 4**“
- str. 57 – struktury ve **Schématu 4** mají jinou velikost, než ostatní schémata v práci. Pravděpodobně je způsobeno velikostí poslední reakční sekvence popisující syntézu meziprojektu **5**. Schéma bylo pravděpodobně vkládáno jako vykopírovaný obrázek.
- str. 58 – literární odkaz 273 by měl být psán horním indexem
- str. 61 – zápis podmínek na **Schématu 6** je odlišný od všech ostatních schémat prezentovaných v práci
- str. 61 – název sloučenin „tetra(3,4-pyrido)porfyrázy“ je psán odlišným stylem než ve zbytku práce, kde je psáno tetra-(3,4-pyrido)-porfyrázy
- str. 96 – 2. odstavec – spojení „látka byla přečištěna kolonou“, by bylo vhodné psát „látka byla přečištěna za využití sloupcové chromatografie“ apod..
- autorka používá rozdílné značení rozsahů výtěžků, teplot tání při charakterizaci připravených sloučenin, stejně tak je rozdílně značen rozsah stran v literárních odkazech (krátká pomlčka vs. „dlouhá pomlčka“ = mínus)

Vyskytují se též věcné nepřesnosti, které mohou mírně komplikovat prvotní orientaci v práci:

- str. 13 – popis **Obr. 4**. Je chybně popisována periferní a neperiferní substituce dusíkatých analogů ftalocyaninů
- str. 56 – na konci textu prvního odstavce jsou chybně číslovány symetrické sloučeniny (**8-10**), i když symetrické sloučeniny jsou dle předchozího textu a **Schématu 2** sloučeniny **9-11**.
- str. 57 – ve **Schématu 4** chybí dusíky heterocyklu u výchozího 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu.
- str. 73 – bylo by vhodné doplnit literární odkaz pro tvrzení, že délka fluorescence studovaných sloučenin odpovídala hodnotám charakteristickým pro podobné sloučeniny.

Dotazy k problematice posuzované práce:

- Na straně Str. 57, **Schéma 4** je popisována syntéza prekurzoru **2**, kde i přes zlepšení výtěžnosti oproti literatuře, zůstává výtěžek na 36 % oproti teoretickému výpočtu. Můj dotaz/návrh zní, jestli by zvýšení reakční teploty (s ohledem na

možný rozklad DMF) a prodloužení doby reakce nemělo další pozitivní vliv na výtěžnost reakce?

- Na straně 67 autorka diskutuje zastoupení jednotlivých regioizomerů u připravených sloučenin **17Mg**, **18Mg** a **19H**, kdy zdůvodňuje rozdílné zastoupení jednotlivých izomerů sterickým bráněním, nicméně to nevysvětluje proč je množství stericky bráněného izomeru C<sub>s</sub> přibližně dvojnásobné oproti nejméně stericky bráněnému izomeru. Dá se množství izomerů zdůvodnit i jinak? Např. teoretickými výpočty zmíněných elektronových efektů? Navíc by bylo vhodné sladit pořadí izomerů na **Obr. 34**, tak aby uvedená sekvence derivátů odpovídala následné **Tab. 5**.
- Další dotaz směřuje na fotofyzikální vlastnosti připravovaných sloučenin v pevné fázi. Zajímalo by mě, jestli autorka nepozorovala některé fotochemické jevy u svých sloučenin v pevné fázi např. fluorescence v pevné fázi (SSF), případně zda-li se setkala s touto problematikou v odborné literatuře, zda-li byly popsány kvantové výtěžky fluorescence v pevné fázi, v jaké oblasti spektra byly tyto vlastnosti pozorovány. Byly někdy popsány tyto vlastnosti na podobných sloučeninách? Jak byly tyto sloučeniny rozdílné, oproti autorkou studovaným derivátům ftalocyaninů?

Předložená disertační práce je komplexním dílem, které v dostatečné šíři popisuje studovanou problematiku. Jediný drobný nedostatek bych viděl v kapitole „Přehled stavu řešené problematiky“, kde bych uvítal popis vývoje ftalocyaninových barviv v současné odborné literatuře a to jak z pohledu syntézy, tak i z hlediska uplatnění těchto velmi zajímavých molekul. V závěru by mohl být uveden i návrh návaznosti budoucího výzkumu na provedené studie autorky. Při celkovém náhledu na práci i při jednoduché rešerši studované problematiky je patrné, že výzkum v této oblasti nejen v rámci domovské výzkumné skupiny autorky dále pokročil, a že provedené studie přispěli k tomuto pokroku.

Mgr. Lenka Váchová prokázala během svého studia dostatečné znalosti a schopnosti práce v syntetické a fotofyzikální laboratoři. Prokázala také schopnost svou vizi uspořádat do grantových přihlášek a to tak kvalitně, že se studovaná problematika stala součástí třech projektů Grantové Agentury UK. Prokázala také dostatečnou erudici při kompletaci svých výsledků a to jak formou konferenčních výstupů, tak formou publikací v odborných časopisech (v rámci disertační práce je autorkou tří publikací, celkem pak pěti) a samozřejmě také předkládanou disertační prací. Výsledky zahraniční stáže jež jsou součástí předkládané práce svědčí o tom, že je autorka práce schopna začlenit se do nového kolektivu a být jeho platným členem, stejně tak jako o jejích jazykových znalostech. Výše uvedené komentáře ke

zmiňovaným nepřesnostem, nijak nesnižují celkovou kvalitu práce a mají spíše charakter doporučení.

Předkládaná práce splňuje všechna požadovaná kritéria a doporučuji tuto práci k obhajobě. Po jejím úspěšném obhájení navrhuji, aby byla Mgr. Lence Váchové udělena vědecko-akademická hodnost „*philosophiae doctor*“ – Ph.D.

V Pardubicích dne 23. srpna 2017

doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.