



Posudek na dizertační práci **RNDr. Hany Charvátové** s názvem
„Fosfinoferrocenové ligandy s polárními amidovými substituenty“

Předložená dizertační práce vznikla na Katedře anorganické chemie, Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze pod odborným vedením prof. RNDr. Petra Štěpničky, Ph.D. Práce o rozsahu 155 stran textu včetně obrázků, schémat, tabulek, seznamu použité literatury a zkratk je rozčleněna na kapitoly *Teoretický úvod* (o rozsahu 22 stran), *Cíle* (1 strana), *Výsledky a diskuze* (48 stran), *Závěr* (3 strany), *Experimentální část* (61 stran), *Seznam zkratk* (1 strana), *Grafický seznam sloučenin* (2 strany) a *Literatura* (195 citací). Práce je pak doplněna o elektronickou verzi příloh (PDF soubor) obsahující základní krystalografické údaje studovaných monokrystalů, vybrané vazebné parametry a nekovalentní kontakty.

Dizertační práce se zabývá syntézou amidových a hydrazidových derivátů kyseliny 1'-(difenylfosfino)ferrocen-1-karboxylové, které pak ještě byly vhodně substituovány/modifikovány močovinou nebo guanidinem, a jejich palladnatých a ruthenatých komplexů, a následným studiem jejich možného aplikačního potenciálu v oblasti katalytické, resp. *in vitro* protinádorové aktivity. Možnost úspěšné realizace práce pak byla finančně podpořena granty Grantové agentury České republiky (projekt č. 13-08890S) a Grantové agentury Univerzity Karlovy (projekt č. 643012).

Většinové výsledky práce již byly publikovány v uznávaných mezinárodních časopisech a to *Journal of Organometallic Chemistry*, 802 (2016) 21-26 (IF₂₀₁₄ = 2,173, kvartil Q2 dle WoS), *Optical Materials*, 42 (2015) 39-46 (IF₂₀₁₄ = 1,981, kvartil Q2 dle WoS), a *Organometallics*, 33 (2014) 4131-4147 (IF₂₀₁₄ = 4,126, kvartil Q1 dle WoS). Tento fakt pak oponentovi nesporně usnadňuje jeho práci, neboť vědecké výstupy práce již prošly důkladným a nezávislým expertním hodnocením.

K vlastní dizertační práci mám pak následující komentáře a připomínky:

1/ V obecné rovině je dizertační práce po stránce grafické zpracovaná přehledně. Uvedené již nelze konstatovat pro stránku obsahovou, neboť pořadí kapitol se jeví jako poněkud nelogické a hlavně obsahově nevyvážené. Příkladem pro uvedené může být rozsah a informační obsah jednotlivých kapitol *Teoretického úvodu* práce, kdy kapitola 1.2 *Katalýza* je vypracována v příliš obecné rovině v rozsahu 11ti stran, zacházející do elementárních vědomostních informací, dle mého nepatřících do prací tohoto typu, ale spíše do prací kvalifikačních na úrovni bakalářského a magisterského studia. Kapitola 1.3 *Protirakovinné účinky komplexů přechodných kovů* pak jen cíleně popisuje známé strukturní typy protinádorově účinných komplexů platiny a ruthenia, případně ferrocenových analogů, aniž by byla použita jediná konkrétní hodnota popisující míru cytotoxicity, tedy hodnota IC₅₀, ve srovnání s vhodným standardem, např. cisplatinou. Cytotoxicita sloučenin je pak jen subjektivně interpretována a srovnávána v duchu konstatování, citují: „ ... že vykazovaly protinádorovou aktivitu v rozmezí slabé až relativně dobré“ (str. 27). Kapitola je doprovázena 24 citacemi časopisecké literatury (ref. 114-148), absentují však citace vhodných přehledových článků a hlavně knižní literatury přehledně zpracovávající protinádorové vlastnosti komplexů nejen přechodných kovů, jako např. *Metallotherapeutic Drugs & Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, Editors M. Gielen and E. R. T. Tiekink, Wiley, 2005; *Novel Anticancer Agents. Strategies for Discovery and*

Clinical Testing, Editors A. A. Adjei and J. K. Boulamwini, Elsevier, 2006; *Metals in Medicine*, J. C. Dabrowiak, Wiley, 2009; *Medicinal Applications of Coordination Compounds*, Ch. J. Jones and J. R. Thornback, RSC Publishing, 2007, atd.

Zařazení kapitoly 1.4 *Nelineární optické vlastnosti* v rozsahu 1 strany a 4 citací literatury pak nerozumím vůbec, a to mimo jiného i v kontextu kapitoly 2 *Cíle*, ve které využití či plánované studium těchto vlastností není vůbec zahrnuto.

Již výše zmíněná rozsahová i obsahová „nevyváženost“ dizertační práce se pak projevuje i v celé kapitole 3 *Výsledky a diskuze*, ve které je cca 35 stran věnováno přípravě a charakterizaci sloučenin, cca 8 stran je pak věnováno katalytické účinnosti, ale pouze 1 strana protinádorovým účinkům. Za zásadní pochybení pak ale vnímám srovnávání a hodnocení cytotoxicity Ru(II)-komplexů v kapitole 3.7, kde jsou sice uvedeny hodnoty IC₅₀ pro studované komplexy a cisplatinu jako standard, ale není nijak komentována inkubační doba (standardně 24h, 48h a/nebo 72h), která má zásadní vliv na výslednou interpretaci cytotoxicitních dat a její nezahrnutí pak může vést k nesprávné interpretaci.

2/ Kapitola 4 *Závěr* je psána v příliš obecné a nevědecké rovině, v textu se čtenář velmi těžko orientuje a absentuje explicitní vyjádření těch nejvýznamnějších výsledků, tedy uvedení konkrétních závěrů v číselných hodnotách (např. grafických nebo tabelovaných) zřetelně demonstrujících fakt, do jaké míry se podařilo naplnit cíle práce, či vyjádření, jaké ze získaných výsledků mohou vyplývat závěry pro případné další studium.

3/ U většiny syntéz popsaných v kapitole 5 *Experimentální část* pak v obecných popisech absentují standardní chemické operace jako je *filtrace, promytí pevné fáze na filtru a sušení*. Vcelku překvapivě je pak hlavně u komplexů reakční směs odpařena dosucha a poté rekrystalizována z vhodného rozpouštědla. Tento postup se jeví u přípravy komplexů jako poněkud překvapující, třebaže vedoucí ke kýženým produktům získaným ve formě chemických individuů. Co je však z výsledků CHN analýz zřejmé je fakt, že produkty byly analyzovány v ne zcela vysušených formách. Svědčí o tom zlomkové podíly solvatových molekul přítomných v pevné fázi, např. 1/10, 1/5, 1/2, 1/6, 2/5, 7/3, atd.. Z toho je pak nepřímě zřejmé, že se autorka při porovnávání experimentálních a teoretických hodnot obsahů prvků C, H a N snažila „naladit“ množství krystalosolvátu na hodnotu akceptovatelnou pro rozdíl v procentových hodnotách zastoupení jednotlivých prvků. Využití metod termické analýzy (kombinace TG/DTA nebo TG/DSC) by pak poskytlo další nepřímý důkaz o přítomnosti krystalosolvátových molekul.

4/ Jak je patrné nejen z předložené dizertační práce a publikačních výstupů, a současně také potvrzeno konstatováním samotné autorky v sekci *Poděkování a Vyjádření ke spoluautorství*, doktorandka jednoznačně zvládla zrealizovat značné množství chemických experimentů a odvedla kus poctivé syntetické práce, neboť bylo připraveno přes 90 sloučenin, současně se však také naskýtá otázka, do jaké míry pak doktorandka zvládla experimentální a interpretační techniky použité ke studiu, když provádění experimentů jako je CHN analýza, Ramanova spektroskopie, hmotnostní spektrometrie, monokrystalová rentgenová strukturní analýza a testování nelineárních optických a biologických vlastností, a v mnohém i interpretace výsledků získaných využitím těchto technik či metod, byly vnímány jako servis či byly realizovány jinými spolupracovníky a/nebo spoluautory publikací. Tímto konstatováním samozřejmě nechci nijak snižovat podíl doktorandky na publikačních výstupech, jen si dovoluji požádat o její bližší komentář k uvedenému při vlastní obhajobě práce.

5/ Po formální stránce se autorka nevyhnula jisté míře chemického slangu, primárně v oblasti názvosloví a popisu obrázků krystalových struktur, překlepům v textu, používáním desetinné tečky namísto desetinné čárky, a také chybně použitým zkratkám některých časopisů, např. *Dalt. Trans.*, *Inorganica Chim. Acta*.

Závěrem lze konstatovat, že předložená dizertační práce, a to i přes své nedostatky uvedené výše, po stránce rozsahu, vědeckého přínosu a publikačních výstupů splňuje podmínky kladené na disertační práce v oboru anorganická chemie, a proto ji **doporučuji** k obhajobě. Současně si však autorku dovoluji požádat, aby v průběhu obhajoby adekvátně reagovala na výše vznesené dotazy či připomínky.

Olomouc, 3. 2. 2016

Prof. RNDr. Zdeněk Trávníček, Ph.D.
oponent