

Oponentní posudek disertační práce

## **Syntéza fotoaktivních derivátů ftalocyaninů a štúdium ich biologickej aktivity**

autorky Mgr. Lucie Rychvalské

Autorka předkládá k obhajobě práci složenou ze čtyř projektů, jejichž společným jmenovatelem je syntéza látek s ftalocyaninovou, nebo odvozenou tripyrrolovou, strukturou a/nebo studium jejich interakce s biologickými systémy. Toto členění je důsledně reflektováno v kompozici předloženého textu, což významně přispívá k přehlednosti a srozumitelnosti. Až na drobné výjimky specifikované níže je text sepsán na odpovídající jazykové a odborné úrovni. Rovněž grafická podoba práce je zdařilá. Zpřístupnění všech relevantních primárních dat (zejména mám na mysli spektrální charakterizace připravených sloučenin a záznamy titračních experimentů) považuji za přínosné. Škoda jen, že se tak stalo pouze u dvou ze čtyř popisovaných projektů, tedy u těch, které již byly publikovány. Výsledky prvních tří projektů považuji za zajímavé a přínosné pro rozvoj poznání v dané oblasti. Oceňuji, že autorka v závěru prvního projektu navrhuje perspektivní řešení nečekané neochoty 4:1 komplexu vstupovat do buněk použitím ftalocyaninového skeletu jen s jednou jednotkou modifikovanou pro hostitel-host interakce s CB7. Nabízí se ovšem také ke zvážení optimalizace poměru CB7 a ftalocyaninu u již připravených látek. V závěru druhého projektu autorka konstatuje neprůkazný vliv přídatku CB7 ke studovaným látkám, ovšem pouze na základě fluorescenčních měření. Možná by stálo za zvážení použít k popisu interakce s CB7 i další doplňující metody, například NMR. Ve třetí části práce autorka popsala zajímavé chování připravených  $\alpha$ -persubstituovaných ftalocyaninů v závislosti na pH prostředí. V poslední části autorka popisuje studium fotoindukovaného uvolňování modelových léčiv z lipozomů v přítomnosti sedmi strukturálně odlišných ftalocyaninů. Zde si nejsem jistý, zda byly zjištěny nějaké překvapivé poznatky či zda získané výsledky pouze potvrdily předpokládané vlastnosti použitých ftalocyaninů.

K formální a jazykové stránce práce mám následující připomínky a komentáře:

- Na straně 25 v prvním řádku Tabulky 1 je uvedena struktura komplexu texafyrinu s  $\text{Lu}^{3+}$  centrálním iontem. Spočítáním nábojů uvedených u N-atomů makrocyklu, dvou acetátů a centrálního atomu, vyjde celkový náboj struktury  $2-$  přičemž žádné protiony nejsou uvedeny (tak jako například v třetím řádku u struktury talaporfinu).
- Na Obrázku 21a uvádí autorka jeden ze způsobů agregace ftalocyaninových makrocyklů. Je toto zobrazení v pořádku? Neměly by být jednotlivé vrstvy vůči sobě posunuty? I klasický  $\pi \cdots \pi$  stacking benzenových jader s nulovým posunem je velmi nepravděpodobný.
- Na straně 39 začíná autorka popisovat subftalocyaniny. Všechny zde uváděné struktury až po stranu 70 jsou však v nesouladu s těmi na Schématu 23. V základním skeletu, zdá se, chybí jedna  $\pi$  vazba.
- Na straně 39 autorka zmiňuje, že subftalocyaniny obsahují aromatický cyklus se 14  $\pi$  elektrony a že tato skutečnost způsobuje speciální vlastnosti, například možnost mít jako středový atom bor. Této kauzální konstrukci nerozumím a případně prosím o objasnění.
- Na straně 43 začíná stručná kapitola popisující strukturu cucurbiturilů, dále jsou zde uvedeny struktury a asociační konstanty některých typických hostujících molekul. Z Tabulky 5 (a nějaké doplňující poznámky jsem si v textu nevšiml) ale může čtenář lehce nabýt dojmu, že uvedený 1-adamantylamin je, z hlediska hodnoty asociační konstanty, nejvýhodnější host pro CB7. To ale není pravda. Nejpevnější známý komplex, a to platí pro množinu všech známých umělých i přírodních 1:1 komplexů, tvoří 4,9-bis(trimethylamonio)diamantan právě s CB7. Hodnota asociační konstanty tohoto komplexu ve vodě je o pět řádů (!) vyšší než pro 1-adamantylamin. Dokonce i jen oddálení amonného kationtu o jeden methylenový můstek od adamantanové klece má na následek přibližně stonásobné zvýšení afinity k CB7. Vzhledem k tomu, že struktura vazebného místa, a s tím související afinita k CB7 jsou klíčové pro dva ze čtyř řešených projektů, čekal bych trochu podrobnější rozbor vztahu struktura-afinita a minimálně nastínění celé škály hodnot vazebných konstant pro zvoleného makrocyclického hostitele.
- Ledaskde v textu autorka mluví o AdNH– substituentu jako o „aminoadamantylu“. Neměl by to spíše být „1-adamantylamino“ substituent?

- Na straně 57 pojmenovává autorka látku ADT, tedy 1-adamantyl**methy**l(trimethyl)amonium), nesprávně. Nebo je nesprávně uvedena její struktura na Obrázku 38.
- V popisku Obrázku 40 na straně 59 chybí počet přidanych ekvivalentů CB7 pro spektrum G.
- Na straně 83 popisuje autorka odstranění  $Mg^{2+}$  iontu z makrocyklu v kyselém prostředí jako „demetyláciu“ (zmíněno několikrát). Ve skutečnosti se ale spíše jedná o „demetalaci“.
- V Tabulce 11, ale i jinde, jsou nadbytečně uváděny platné číslice u směrodatných odchylek. Správný postup je zaokrouhlit směrodatnou odchylku na dvě platné číslice v intervalu 2-19 a na příslušný počet desetinných míst pak zaokrouhlit danou hodnotu. Například  $0,072 \pm 0,038$  je správně  $0,07 \pm 0,04$ ;  $22,6 \pm 25,6$  pak  $20 \pm 30$ , atd.

Jako příspěvek do diskuze mám k práci následující otázky:

- 1) Na straně 47 popisuje autorka návrh struktury cílových adamantanem modifikovaných ftalocyaninů, přičemž uvádí, že pro propojení 1-adamantylamino substituentu a ftalocyaninového skeletu byl vybrán linker se třemi atomy v řetězci tak, aby bylo zajištěno dostatečné místo pro interakci CB7 s vazebným místem. Myšleno tak, aby nedocházelo k nežádoucímu bránění navázání CB7 interakcí s ftalocyaninovým makrocyklem. U subftalocyaninů pak byla se stejným odůvodněním zvolena čtyř-atomová spojka (str. 71). Tomuto argumentu nerozumím. Například na straně 38 autorka sama uvádí odkaz na literaturu, kde je doloženo pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu, že benzenové jádro ftalocyaninového kruhu může být vnořeno do kavity CB7. Mohla by autorka, prosím, podrobněji vysvětlit výběr linkerů pro oba typy uvedených sloučenin?
- 2) Na straně 49 popisuje autorka syntetické komplikace, kdy namísto požadované nukleofilní substituce probíhala eliminace. Zkoušeli jste omezit tento nežádoucí směr reakce například snížením reakční teploty?
- 3) Na straně 51 popisuje autorka neúspěšné snahy o převedení 2-sulfanylacetaldehydu reduktivní aminací s 1-adamantylaminem a  $NaCNBH_3$  na příslušný sekundární amin. Reakce byla prováděna tzv. „one pot“ přestože zahrnuje dva reakční stupně. Byly učiněny nějaké experimenty s cílem prokázat

úspěšnost alespoň prvního kroku, tedy kondenzace aldehydu a aminu za vzniku iminu?

- 4) Na straně 65 v Tabulce 10 nerozumím významu čísel v posledním sloupci (nárůst  $\Phi_F$  ve vodě). Prosím o vysvětlení.
- 5) Na straně 83 popisuje autorka nesnáze s cyklizací ftalonitrilu se dvěma objemnými substituenty v  $\alpha$  pozicích. Také zde uvádí, že podobně neúspěšné byly pokusy jiných autorů s podobnými látkami s diarylaminovými substituenty. Byly před samotnou syntézou učiněny nějaké kroky (molekulové modelování, například) naznačující, že takto objemné substituenty lze mít na ftalocyninovém skeletu přítomné?

I přes výše uvedené připomínky považuji předloženou práci po věcné i formální stránce za odpovídající podklad pro obhajobu, kterou tímto **doporučuji** autorce umožnit.

V Loučce, 18. března 2024