

Souhrn

Tato doktorská disertační práce se zaměřuje na návrh, syntézu a charakterizaci nových polymerních materiálů citlivých na fyzikální a chemické podněty. Předkládané výsledky mohou pomoci zejména k vylepšování systémů pro cílenou dopravu a řízené uvolňování léčiv („drug delivery systems“, DDSs) a k vývoji budoucích teranostik – materiálů kombinujících terapeutické a diagnostické aplikace v rámci jediného systému. Důraz je v této práci kladen zejména na „bottom-up“ přístup – tj. na návrh a syntézu nových malých molekul zahrnujících foto- a/nebo redoxně-responzivní sloučeniny, na využití foto- a/nebo redoxně-responzivních monomerů pro přípravu dobře definovaných responzivních polymerů pomocí kontrolovaných polymerací, a také na řízení monomerního složení podél polymerních řetězců pro zvýšení obsahu účinné látky v nanočásticových/micelárních DDSs.

Pyrazinaceny patří do skupiny heteroacenů, které jsou tvořeny lineárně spojenými 1,4-pyrazinovými jednotkami. Pyrazinaceny jsou redoxně aktivní, intenzivně barevné a fluorescenční sloučeniny, jež by v budoucnu mohly být využity pro nové upkonverzní materiály (tzn. přeměna dvou či více fotonů s nižší energií na foton s vyšší energií) a jejich komplexy s rutheniem by se mohly interkalovat do DNA podobným způsobem jako již používaná DNA próba $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{dppz}]^{2+}$. V této práci je prezentována nová robustní „one-pot“ syntéza pyrazinacenu s kondenzovaným fenanthrolinovým skeletem vycházející z dobře dostupných výchozích látek. Fenanthrolinový motiv v molekule takto připraveného pyrazinacenu byl dále využit pro tvorbu příslušných komplexů s Ru^{2+} . Také byla vyvinuta jednoduchá metoda spočívající v *N*-alkylaci pyrazinacenu, která umožňuje budoucí konjugaci upkonverzních materiálů na bázi pyrazinacenu s polymery.

Za účelem přípravy fotoresponzivních nanočásticových/micelárních DDSs jsme následně studovali modelový amfifilní blokový kopolymer založený na poly(2-nitrobenzyl)akrylátu (PNBA). UV záření rozkládá hydrofobní PNBA blok na poly(akrylovou kyselinu), což vede k hydrofilizaci systému a rozpadu micel. Uvádíme první řízenou polymerizaci (2-nitrobenzyl)akrylátu za pomoci „single-electron transfer“ živé radikálové polymerace (SET-LRP) vedoucí k vysoce uniformním polymerům. Pomocí SET-LRP jsme úspěšně připravili poly(ethylenoxid)-*block*-PNBA kopolymery tvořící micely/nanočástice podobné micelám, které se rychle rozpadají pod UV-zářením. Tyto blokové kopolymery by mohly posloužit pro modelové fotoresponzivní vyloučitelné DDSs.

Dále jsme se věnovali responzivním fluorovaným polymerním systémům založeným na dvou odlišných třídách polymerů – na poly[(*N*-(alkyl)akrylamidech] a poly(2-oxazolinech) (POx).

Zde popsané fluorované polymery byly navrženy jako potenciální teranostické materiály využitelné pro rezponzivní DDSs sledovatelné *in vivo* pomocí ^{19}F magnetické rezonance (^{19}F MRI). Studované termo-/pH-responzivní polymery založené na poly[*N*-(2,2-difluorethyl)akrylamid]u (PDFEA) vykazovaly výbornou biokompatibilitu a velmi vhodné fyzikální vlastnosti pro zobrazování ^{19}F MRI. Následně jsme také připravili termo-/redox-responzivní nanočásticový/micelární systém tvořený kopolymerem PDFEA obsahujícím ferrocenové skupiny v termoresponzivním/hydrofobním PDFEA bloku. Nanočástice skládající se z tohoto kopolymeru se v oxidačním prostředí rozpadají díky hydrofilizaci vznikajícími kladně nabitými ferroceniovými skupinami (Fc^+). U kopolymerů na bázi PDFEA obsahujících ferrocenové skupiny nicméně nedochází po oxidaci k pozorovatelným změnám v ^{19}F MRI signálu. U těchto systémů a podobných DDSs tedy není možné sledovat jejich redoxní stav pomocí ^{19}F MRI zobrazovacích metod.

Za účelem přípravy redoxně-responzivních polymerních DDSs s redoxním stavem monitorovatelným pomocí ^{19}F MRI jsme navrhli a syntetizovali dva nové fluorované deriváty ferrocenu nesoucí aminoskupinu. Obsažená aminoskupina posloužila pro amidový kaplink s volnými karboxylovými skupinami poly{[2-methyl-2-oxazolin]-*block*-[2-methyl-2-oxazolin-*stat*-2-(2-karboxyethyl)-2-oxazolinu]}. Takto připravené blokové amfifilní kopolymery s fluorovanými ferrocenovými jednotkami (Fc) tvoří ve vodném prostředí nanočástice, jež se po oxidaci rozpadají na unimery díky tvorbě nabitých Fc^+ skupin. Dále je díky transformaci diamagnetických Fc skupin na paramagnetické Fc^+ možné redoxní stav polymeru sledovat pomocí ^{19}F MRI vzhledem ke změně relaxačních časů a chemických posunů ^{19}F signálů.

Tato práce také předkládá syntézu nových 2-aryl-2-oxazolinových monomerů a první přímé srovnání analogických amfifilních gradientových a blokových oxazolinových kopolymerů obsahujících 2-aryl-2-oxazolinové monomery. DDSs na bázi gradientových polyoxazolinů vykazovaly vyšší obsah účinné látky a vyšší hydrataci/mobilitu jádra micely (potenciálně výhodná vlastnost pro ^{19}F MRI a návrh nových teranostických materiálů).

Tato disertační práce přináší nové poznatky v oblasti polymerních materiálů pro DDSs citlivých na vnější fyzikální a chemické podněty. Výsledkem této práce je jednoduchá syntéza nových konjugovatelných materiálů na bázi pyrazinacenů pro upkonverzní systémy a první kontrolovaná polymerizace NBA a syntéza kopolymerů na bázi PNBA, jejichž micely disociují působením UV záření. V rámci této práce jsou prezentovány nové pH-, termo- a redoxně-responzivní fluorované polymery pro zobrazování pomocí ^{19}F MRI. K vytvoření redoxně citlivých polymerních sensorových systémů sledovatelných pomocí ^{19}F MRI byly

použity nové fluorované deriváty ferrocenu. Dalším výsledkem je také syntéza nových 2-aryl-2-oxazolinových monomerů a prokázání výhodných vlastností jejich gradientových kopolymerů pro DDSs. Tato práce poskytuje cenné poznatky pro budoucí vylepšení responsivních polymerních systémů.

Klíčová slova: Pyrazinaceny, poly[(2-nitrobenzyl)akrylát], fotoresponsivní, poly[N-(2,2-difluorethyl)akrylamid], ¹⁹F MRI, termoresponsivní, ferrocen, redoxně-responsivní, poly(2-alkyl-2-oxazolin), poly(2-aryl-2-oxazolin), cílená doprava a řízené uvolňování léčiv.