

## **Příprava a studium vlastností azaanalogů ftalocyaninů**

Tato disertační práce se zabývá přípravou a studiem fyzikálně chemických vlastností nových makrocyclických sloučenin, které by mohly najít použití v medicíně například při fotodynamické terapii nádorů. Vybrané téma je tedy velmi aktuální.

Práce se skládá z literární rešerše a části, kde je popsána příprava sloučenin a fyzikálně chemická měření jejich vlastností, který je doplněn krátký souhrn výsledků (1 strana). Přílohy tvoří ucelený soubor 9 původních článků (6 již vyšlých, 1 v tisku, 2 v recenzním řízení), ve kterých je uchazečka prvním autorem a které byly uveřejněny postupně v letech 2008–2011 v mezinárodních především chemických časopisech. Protože se jedná o publikace několika autorů (zpravidla 4 a více), bylo by vhodné specifikovat podíl uchazečky. Kromě toho je uchazečka i spoluautorkou dalších 11 článků, které úzce souvisí s tématem disertace. Takováto publikační aktivita není obvyklá ani pro zkušené vědecké pracovníky.

Těžiště práce vidím v synthese několika řad nových derivátů azaftalocyaninů, na nichž byl studován vliv struktury na některé fotofyzikální jevy např. především intramolekulární přenos náboje (ICT) a tvorbu singletového kyslíku. Práce **2** ukazuje vliv dusíkových donorů v terciálních aminoskupinách na ICT, v práci **1** je potlačen vliv ICT dimerizací azaftalocyaninu, v práci **3** a **7** protonizací dusíkových donorů, práce **4**, **8** studuje alkoxyderiváty azaftalocyaninů, práce **5** effect benzenového cyklu, práce **6** a **9** strategie synthesy konjugátů. Tomu odpovídá i čtenářské auditorium časopisů, ve které jsou výsledky práce publikovány, které tvoří spíše organičtí chemici a fotofyzici než potenciální uživatelé výsledků – lékaři a fotobiologové.

V “přehledu současného stavu problematiky“ bych upozornil na drobné nepřesnosti. Relaxační procesy, které nazývá autorka vnitřní konverze (obr.10) jsou obvykle označovány jako dva procesy - vibrační relaxace (v rámci jednoho elektronového stavu) a interní konverze (nezářivé přechody mezi elektronovými stavy se stejnou multiplicitou spinu), Zpožděná fluorescence aktivovaná teplem je běžná např. u fullerenu, u podobných makrocyclických sloučenin (porfyriny, ftalocyaniny) má zpravidla jiný mechanismus. Mezisystémový přechod je aromatických sloučenin běžný. Doba života singletního kyslíku (str. 21) může být až několik ms (např v chlorovaných rozpouštědlech). Není jasné, jak je definován akční radius (str. 21).

Výsledky práce byly již prověřeny časopisech s kvalitním recenzním řízením (impact faktor u všech časopisů je větší než 1). Následující tři dodatečné připomínky tedy jsou spíše námětem na hlubší diskusi nad výsledky než kritikou používaných metod a jejich interpretace:

(1) Kvantové výtěžky singletního kyslíku jsou stanoveny “chemickou“ metodou“ za použití 1,3-diphenylisobenzofuranu, který reaguje se singletním kyslíkem. Objemné *tert*-butylsulfanylové substituenty sice zabraňují agregaci, ale také pravděpodobně reagují se singletovým kyslíkem za vzniku sulfoxidů a sulfonů, což může snižovat kvantový výtěžek měřený tímto způsobem a zároveň mění strukturu sloučenin.

(2) Azaftalocyaniny sensitivní na pH: ačkoliv práce 7 zcela jasně prokazuje různou afinitu vodíkových iontů k různě substituovaným terciálním aminoskupinám, není jasné, jaký je fyzikální význam hodnoty  $pK_a$  v liposomálních systémech. Koncentraci vodíkových iontů v pufru nelze použít pro výpočet, neboť bude jiná než v liposomech (heterogenní prostředí).

(3) Většina klinicky používaných fotosensitizerů pro fotodynamickou terapii obsahuje polární substituenty (COOH, OH, SO<sub>3</sub>H ...), které zajišťují rozpustnost ve vodě a polárních rozpouštědlech. Azaftalocyaniny připravené autorkou jsou lipofilní a rozpustné v organických rozpouštědlech. Určité zvýšení hydrofility může přinést syntéza konjugátů azaftalocyaninů s biomolekulami (práce 6 a 9) např. s cukry.

Formální zpracování disertační práce je na vysoké úrovni s minimem pravopisných chyb a překlepů.

### **Závěr**

Domnívám se, že disertační práce Mgr. Veroniky Novákové obsahuje původní vědecké poznatky, jejichž množství, originalita i vysoká odborná úroveň je dokumentována i nadprůměrnou publikační aktivitou autorky odborných časopisech s náročným recenzním řízením.

Tato práce vyhovuje podmínkám kladeným na disertační práce, a proto doporučuji, aby byla s kladným hodnocením přijata.

V Praze dne 18.6.2011

RNDr. Pavel Kubát, CSc.  
Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR