

## Oponentský posudek disertační práce

Ing. Ivy Honzíčkové s názvem

### **Příprava a charakterizace biologicky aktivních cyklopetadienylových sloučenin vanadu, niobu a molybdenu**

#### a) Aktuálnost tématu

Disertační práce se věnuje syntéze koordinačních sloučenin vanadu, niobu a molybdenu, jako ligandy byly použity deriváty cyklopentadienu, jejichž syntéza byla rovněž prováděna autorkou práce. Syntéza nových koordinačních sloučenin s protinádorovou aktivitou patří mezi aktuální témata oboru anorganické chemie.

#### b) Cíle práce a jejich splnění

Cíle práce nejsou explicitně zmíněny v Úvodu, tuto skutečnost však nelze hodnotit jako výrazný nedostatek vzhledem k charakteru práce zaměřené na syntézu nových látek, jejich charakterizaci a aplikaci. V rámci práce bylo nasyntetizováno 81 převážně nových látek, provedena jejich detailní charakterizace a studována cytotoxicita.

#### c) Použité metody

Podrobná charakterizace získaných komplexů byla prováděna zejména spektroskopickými (NMR, EPR, IR) technikami a XRD analýzou. Protinádorová aktivita získaných komplexů pak byla testována pomocí buněčné kultury MOLT-4 (lidská T-lymfocytární leukemická buněčná linie). Tato stránka práce svědčí o adekvátním zvládnutí interpretace výsledků širokého spektra různých technik.

#### d) Výsledky disertační práce, nové poznatky a přínos k současnému vědeckému poznání

Z disertační práce je zřejmé, že autorka rozsáhlým a systematickým studiem dosáhla cenných původních poznatků v oblasti koordinační chemie. Počet publikovaných impaktovaných prací

(6), u nichž je I. Honzíčková uvedena jako hlavní autorka (tři práce) či spoluautorka, překračuje obvyklá kritéria kladená na postgraduální studium. Výsledky byly prezentovány též na řadě mezinárodních konferencí.

### Otázky a připomínky

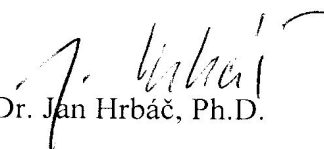
1. V teoretické části práce je na str. 19 uveden chlorid olovnatý jako oxidační činidlo, podobně je na straně 20 uvedena jako oxidační činidlo kyselina chlorovodíková (případně chlorovodík). Je uvedený fakt (který by předpokládal vznik elementárního olova resp. plynného vodíku při reakci) pravdivý?
2. V práci není diskutován výběr buněčné linie pro testování cytotoxicity. Proč byly zvoleny buňky MOLT-4?
3. Cytotoxicita připravených sloučenin byla srovnávána s „cisplatinou“ a nejvyšší účinky měly sloučeniny obsahující molybden jako centrální atom a jako ligand kromě cyklopentadienu i o-fenanthrolin. Jsou známy protinádorové účinky komplexů molybdenu s o-fenanthrolinem?
4. Jaká je rozpustnost studovaných látek ve vodném prostředí při pH použitého kultivačního média pro buňky MOLT-4? Byla u některých látek pozorována hydrolýza?

### Závěr:

Závěrem lze konstatovat, že studentka prokázala tvůrčí vědecké schopnosti v dané oblasti výzkumu. Práce splňuje požadavky kladené na disertační práce v oboru Anorganická chemie jak po stránce odborné úrovně, tak i svým rozsahem.

**Proto bez výhrad doporučuji, aby se předložená disertační práce stala podkladem pro řízení ve věci získání titulu Ph.D. v oboru Anorganická chemie pro Ing. Ivu Honzíčkovou.**

V Olomouci dne 10. 11. 2014

  
Doc. RNDr. Jan Hrbáč, Ph.D.

Na disertační práci Ing. Ivy Honzíčkové

***Příprava a charakterizace biologicky aktivních cyklopentadienylových  
sloučenin vanadu, niobu a molybdenu***

Studium metalocenových sloučenin, především titanocenu, niobocenu a vanadocenu, a jejich uplatnění při potlačování a léčbě nádorových onemocnění je téma stále aktuální a intenzivně studované. Proto i téma této disertační práce zabývající se přípravou vanadocenových, niobocenových a polosendvičových molybdenových sloučenin a testováním jejich cytostatické aktivity je velmi zajímavé a přínosné.

Předložená disertační práce je sepsána v klasickém formátu v délce 117 stran bez příložených publikací, které tvoří přílohu práce. Práce je rozdělena na obecný úvod kde jsou popsány přípravy metalocenových komplexů prvků 4, 5 a 6 skupiny přechodových prvků (Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Mo a W). Práce dále obsahuje popis výsledků, jejich diskusi, závěr, experimentální část a citovanou literaturu. Z provedených experimentů vznikly 2 publikace v recenzovaných časopisech, které se přímo týkají disertační práce. Další 4 publikace Ivy Honzíčkové, opět v zahraničních recenzovaných časopisech, jsou svým zaměřením velmi blízké tématu disertační práce, ale nejsou v práci přímo obsaženy. Celkově na mě předložená disertační práce působí velmi dobrým dojmem. Práce je psána bez překlepů a velmi čtivou formou. Provedené experimenty jsou podrobně popsány a vzniklé produkty pečlivě charakterizovány dostupnými metodami (elementární analýzou, infračervenou spektroskopií, rentgenostrukturní analýzou, NMR a EPR). Je patrné, že Ing. Iva Honzíčková v rámci své disertační práce zvládla velké množství experimentů a seznámila se s celou řadou spektroskopických technik užívaných k přípravě a charakterizaci organických a organometalických sloučenin. Celkově bylo připraveno 44 nových organometalických sloučenin vanadu, niobu a molybdenu. Zkoumání cytostatické aktivity přineslo některé zajímavé výsledky, které jsou v rámci disertační práce pouze popsány, avšak jejich vysvětlení a případné využití pro další výzkum v této oblasti by podle mého soudu vyžadovalo další experimenty a měření.

Závěrem bych rád konstatoval, že na základě prostudování disertační práce Ing. Ivy Honzíčkové mohu prohlásit, že tato práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci a **jednoznačně ji doporučuji k obhajobě.**

K disertační práci mám následující poznámky a dotazy:

- 1) Můžete komentovat stabilitu nově připravených sloučenin vůči teplotě, světlu a práci bez inertní atmosféry dusíku?
- 2) Na základě Vámi prováděných experimentů je možné porovnat stabilitu a chování (chemické a fyzikální) sloučenin obsahující vanad, niob a molybden mezi sebou.
- 3) Jak se připravené a testované sloučeniny chovají ve fyziologickém prostředí a zůstane v tomto prostředí zachován metallocenový fragment?
- 4) Je možné najít nějakou spojitost mezi hodnotami parametrů  $A_{iso}$  a  $g_{iso}$  z EPR měření, geometrickou strukturou molekul a cytostatickou aktivitou?
- 5) Můžete komentovat proč a z jakého důvodu byly vybrány jednotlivé typy substituentů na cyklopentadienylových a indenylových ligandech popsané v disertační práci. Např. jaký byl očekávaný přínos zavedení esterů na cyklopentadienylový kruh?

V Praze, 21. 11. 2014



Mgr. Michal Horáček, Ph.D.

## Recenzní posudek na disertační práci Ing. Ivy Honzíčkové

### PŘÍPRAVA A CHARAKTERIZACE BIOLOGICKY AKTIVNÍCH CYKLOPENTADIENYLOVÝCH SLOUČENIN VANADU, NIOBU A MOLYBDENU

Místo vzniku disertace: Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická  
Obor disertace: **Anorganická chemie**  
Školitel: Doc. Ing. Jaromír Vinklárka, Dr.  
Recenzent: Prof. RNDr. Jiří Příhoda, CSc., Ústav chemie, PŘF MU, Brno

---

Disertační práce Ing. Ivy Honzíčkové svými výsledky úspěšně navazuje na výzkumnou problematiku pardubické anorganické výzkumné skupiny, která se již delší dobu věnuje chemii organokovových sloučenin. Tentokrát pod vedením doc. Vinklárka vznikla velmi zajímavá studie z oblasti cyklopentadienylových komplexů vanadu, niobu a molybdenu. Bohužel jsem nenašel v práci formulované cíle práce, takže se nedá konstatovat, jak byly tyto cíle naplněny. V každém případě však jde o velmi zajímavou a perspektivní problematiku, jejímž výsledkem mohou být sloučeniny s biologickou aktivitou, která byla v rámci řešení této disertační práce také řešena.

Disertační práce Ing. Ivy Honzíčkové je věnována přípravě cyklopentadienylových sloučenin, v první části vanadu a niobu. Byla připravena řada substituovaných vanadocenových a niobocenových sloučenin typu  $Cp^*MCl_2$ , kde substituce byla realizována esterovými nebo benzylovými substituenty na cyklopentadienylových kruzích. Druhá část práce je věnována přípravě a charakterizaci směsných monocyklopentadienylových komplexů molybdenu, kde se vedle allylem substituovaného cyklopentadienylového cyklu vyskytuje jako další ligand oxid uhelnatý.

Připravené sloučeniny byly charakterizovány relevantními fyzikálně chemickými metodami, uplatnily se především infračervená, NMR a EPR spektroskopie, v případě úspěšného pěstování monokrystalu i rentgenová strukturní analýza.

U vybraných sloučenin byla testována cytotoxicita. Provedení *in vitro* testy na lidských leukemických liniích MOLT-4. Výsledky testů ukázaly na nižší aktivitu u derivátů substituovaných esterovými skupinami ve srovnání s nesubstituovanými vanadocen- a niobocen dichloridy. V ojedinělém případě ke zvýšení cytotoxické aktivity (u sloučeniny 11). Další výsledky zkoumání cytotoxicity u sloučenin s niobem ukázaly, že tento typ sloučenin vykazuje vyšší cytotoxicitu u sloučeniny 38, která byl vyšší než srovnávací standard (*cis*-DPP). Nejlepších výsledků, pokud jde zkoumání cytotoxicity, bylo dosaženo u sloučenin s molybdenem.

**Práce sama** představuje souhrn získaných výsledků o celkovém objemu 117 stran, včetně seznamu literatury (108 citací), součástí práce jsou na konci práce v 6 přílohách kopie publikací, které se vztahují nejen k tématu práce, výčet příspěvků na konferencích (celkem 6 příspěvků). Podstatnou část práce představují detaily přípravy 82 (?) sloučenin, včetně jejich charakterizace (spektroskopické metody, elementární analýza, resp. rtg strukturní analýza. Zde v jejich číslování poněkud zmatek, u některých sloučenin, zvláště pak na počátku výčtu připravených sloučenin číslování chybí často. Nepochopil jsem, proč byly některé přípravy sloučenin nečíslovány. Zvláště pak, když se v závěru praví, že vanadocenových sloučenin bylo připraveno 6, niobocenových sloučenin 20 a nových sloučenin s molybdenem je 18. Znamená to, že ostatní sloučeniny již byly dříve připraveny?

**Teoretická část práce** na cca 33 stranách je v souladu s tématem disertace věnována syntézám obecných metallocenových komplexů (Zr, Hf, V, Nb, Ta, Mo, W) včetně jejich základních charakteristik a zajímavostí, které ze studia vlastností vyplynuly. V některých případech je zmíněna i jejich cytotoxická aktivita, což bylo zřejmě inspirací i pro vlastní rukou připravené sloučeniny.

V práci lze nalézt tzv. **experimentální část** v podobě kapitoly výsledky a diskuse, následované kapitolou o použitých fyzikálně-chemických metodách. V závěru experimentální části jsou popsány syntézní postupy a výsledky charakterizace připravených sloučenin.

Poměrně obsáhlá je kapitola věnovaná **diskusi výsledků** (30 stran) a zamyšlení nad možnými mechanismy vzniku jednotlivých sloučenin. Diskuse výsledků, zvláště pak struktur, je vedena seriózně a poskytuje dodatek informací o molekulových strukturách komplexů. Kladem této kapitoly je to, že se pokouší shrnout a ohodnotit skupinové informace plynoucí ze syntézy jednotlivých sloučenin a jejich charakterizace.

Použitá literatura je citována v hojném počtu velmi dobře, skýtá tak pro potenciální uživatele této disertace a případné pokračovatele slušný základ pro další studium.

Samotná práce je psána pěkným jazykem. Je prakticky prosta překlepů. Občas je v práci použit chemický slang, např. chybí slovo atom, ion, apod., což však chemikům určitě nevádí, protože se všichni v podstatě vyjadřují podobně. K práci nemám jinak žádné další připomínky.

#### **Dotazy:**

1. Bylo by dobré vysvětlit, jak je to tedy s číslováním sloučenin a konstatováními v závěru práce ohledně počtu nových sloučenin.
2. Byla syntetizována řada sloučenin přechodných kovů 15. Skupiny PS, tedy V a Nb. Byl nějaký důvod se nevěnovat tantalu?
3. Domníváte se, že bude mít smysl pokračovat v řešení podobné problematiky, ovšem s jinak substituovanými cyklopentadienylovými deriváty?
4. Je možné nějaká očekávat i jiné biocidní účinky připravených sloučenin?

**Závěrem** lze konstatovat, že Ing. Iva Honzíčková předložila k obhajobě velmi solidní a obsáhlé dílo, k jehož vzniku bylo nutno vykonat mnoho poctivé práce. Výsledky syntéz a charakterizace nových sloučenin působí přesvědčivě. Řada výsledků již byla publikována a prošla tudíž recenzním řízením. Řešená problematika je nepochybně velmi aktuální a vyplatí se v zadaném tématu pokračovat. Práce svědčí o svědomitém a odpovědném přístupu disertanda k vědecké práci. Cíle práce byly základě konstatování školitelem splněny. Občasné drobnosti nijak nesnižují odbornou úroveň práce, **a proto doporučuji práci k obhajobě.** Po úspěšné obhajobě pak udělení titulu Ph.D.

V Brně 10.11.2014

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'I. Honzíčková', written in a cursive style.