

Posudek školitele diplomové práce Anny Kohoutové

Téma: Příprava a optimalizace syntézy, trifunkčních metabolických konjugátů na bázi merkapturové kyseliny pro využití v radioterapii.

V předkládané diplomové práci studentky Anny Kohoutové byla úspěšně provedena příprava dvou různých typů prototypových konjugátů s inovativním zavedením konjugační komponenty na bázi bifunkčního chelátoru a heterobifunkčního linkeru, lišících se navzájem v příslušném prvku větvení. V rámci přípravy jednotlivých funkčních složek konjugátů byla provedena optimalizace redukčního kroku syntézy bifunkčního chelátoru na bázi substituované DTPA. Byly tak zavedeny dva nové redukční systémy využívající vlastností dostupného borohydridu sodného. Pro zefektivnění a možnost zavedení syntézy v semitechnologickém měřítku, byla také zavedena nová metoda přípravy bifunkčního chelátoru na bázi substituované 1-Bn-DTPA s využitím *O*-mesylem aktivovaných a chráněných substituovaných fenylalaninů. Tato metoda navzdory většímu počtu reakčních kroků dává srovnatelné výtěžky a díky nenáročnosti jednotlivých reakčních stupňů poskytuje plnohodnotnou alternativu syntézy bez nutnosti použití chromatografie.

Pro potřeby výzkumu biodistribučního chování konjugátů s modulovanou délkou uhlíkatého řetězce linkeru, byla připravena také série heterobifunkčních linkerů na bázi aktivovaných esterů maleimidových kyselin. Provedená reexaminace literárně popsaných moderních postupů přípravy jejich prekurzorů, ukázala, že spektrální charakteristiky látek v diskutovaných uveřejněných člancích byly nesprávně vyhodnoceny, nebo že jsou postupy syntéz nereprodukovatelné. Klíčovým cílem práce bylo zavedení nové funkční jednotky do molekuly prototypového trifunkčního konjugátu. Touto jednotkou určenou k odstranění nežádoucí úrovně radioaktivity z necílových orgánů byl zvolen fragment merkapturové kyseliny. Merkapturové prekurzory byly navázány k molekule chelátoru za použití redukční aminace a příslušné *N*-alkylace. Byla také zkoumána optimalizace podmínek redukční aminace

Na závěr bych rád dodal, že Anička Kohoutová věnovala svému výzkumu téměř tři roky. Zvláště poslední rok dokončení DP byl po pracovní stránce velmi intenzivní. Společně semnou a naším týmem absolvovala také celkem tři kompletní stěhování laboratoře, kdy musela rozdělanou práci zakonzervovat. Navzdory těmto okolnostem neztratila entuziazmus do práce, očemž svědčí právě její výsledky. V rámci jejího snažení byla připravena série přibližně 40 látek z toho dva prototypy unikátních vícefunkčních konjugátů. Provedla také řadu reakčních optimalizačních studií. Tyto výsledky jsou v současné době převáděny do technologické praxe a dalšího farmaceutického výzkumu na pracovištích našich spoluřešitelů. Za pečlivé vedení laboratorního deníku, zvláště v poslední fázi výzkumu jí patří velký dík. Za dobu

jejího studia a přípravy se tak naučila organickou syntézu nejen bezpečně a správně provádět, ale také i plánovat a vyhodnocovat. Samostatně například naměřila a interpretovala přes 230 NMR spekter! Naučila se pracovat s literaturou a elektronickými zdroji. Na základě těchto indicií jsem přesvědčen, že se za tuto dobu z Aničky Kohoutové stal plnohodnotný mladý organik syntetik.

Z výše uvedených důvodů proto předkládanou DP práci hodnotím velmi pozitivně a doporučuji ji k dalšímu řízení.

Ladislav Drož, PhD.

Zákolany 27.5. 2007

