

Název rigorózní práce **Synthesis of cardioprotective ion chelators derived from diethylenetriaminepentaacetic acid**

Uchazeč

Mgr. Jan Šūs

Oponent

PharmDr. Marcel Špulák, PhD.

Posudek oponenta rigorózní práce

Cílem rigorózní práce Mgr. Jana Šúse byla syntéza analog dexrazoxanu a dále příprava jednoho z metabolitů této sloučeniny. Práce je sepsána anglickým jazykem, a to na velice solidní úrovni, s naprostým minimem překlepů. Formálně je členěna na teoretickou část (v podstatě úvod) zabývající se problematikou anthracyklinových cytostatik, jejich kardiotoxicitou a rolí dexrazoxanu v eliminaci tohoto závažného vedlejšího účinku. Následuje cíl práce, experimentální část, závěr s krátkou diskuzí a seznam použité literatury.

K vlastní práci mám následující připomínky a dotazy:

- 1) Bylo by vhodné, aby kódy sloučenin (např. str. 4), popř. tabulky (např. str. 25) se nacházely na jednom řádku, resp. stránce. Taktéž názvy kapitol by nemusely okupovat poslední řádek na stránce (např. str. 21).
- 2) Teoretická část se dala vzhledem k zaměření práce pojmout i úsporněji, zato bych uvítal, kdyby se na začátku experimentální sekce vyskytl odstavec komentující zamýšlené syntézy, výběr daných reakcí včetně patřičných odkazů, a to pro všechny tři dílčí cíle syntéz.
- 3) Str. 13: Epimerizace hydroxyly na C-4 se týká acyklické formy daunosaminu (v textu není vzorec uveden), jaký lokant bude přiřazen zmíněnému uhlíku ve struktuře epirubicinu?
- 4) Obrázky 5, 6 a 11 mohly být pro lepší přehlednost zvětšeny.
- 5) Str. 24: Je pKa dexrazoxanu vskutku 2.1? Který strukturní fragment přispívá k aciditě molekuly?
- 6) Str. 27: Vzhledem k uvedenému faktu "However, also DEX itself is capable of chelating iron ions.", jak by vypadala struktura tohoto komplexu? Vztahuje se deklarovaný literární odkaz k tomuto tvrzení?
- 7) V experimentální části by mělo být zmíněno, které ze syntetizovaných sloučenin jsou již v literatuře popsány (a zde uvést odkaz), a které nikoliv.
- 8) Str. 50: Je zde zmíněn 2-bromoethanol, který ovšem v předchozí reakci nefiguruje.
- 9) Mohl by autor vysvětlit zvolený postup hydrolyzy v kapitole 4.3.1.4. včetně vzniku zmíněných produktů?
- 10) Str. 63: V prvním odstavci je zmíněna výhoda využití ethylesteru oproti methylesteru z hlediska toxicity vzniklých sloučenin při hydrolyze v organismu, je tento fakt při uvažovaném dávkování těchto sloučenin relevantní?

I přes uvedené připomínky splňuje předkládaná práce požadavky kladené na rigorózní práce a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové, dne 26.10.2020

Podpis oponenta rigorózní práce