

Téma diplomové práce	<b>Syntéza nových potenciálních léčiv aterosklerózy</b>
Jméno studenta, studentky	<b>Josef Vaníček</b>
Jméno oponenta	<b>PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.</b>

## II. Posudek oponenta

Diplomová práce Josefa Vaníčka je psána v angličtině. Obsahuje celkem 77 stran, včetně 19-ti příložených spekter (NMR, UV-vis) a 55-ti odkazů na původní literaturu. Ve velice rozsáhlé teoretické části se student zabývá nejprve porfyriny, které byly cílem syntéz. Rozebírá proto podrobně jejich výskyt v přírodě, nomenklaturu, chemické vlastnosti, způsoby přípravy syntetických porfyrinů. Dále se zaměřil na jejich použití ve fotodynamické terapii (PDT) a uvádí výčet a vlastností používaných látek v PDT a dále rozvádí základní principy PDT. Zařazení látek používaných v PDT před vlastní kapitolou o principech PDT se mi zdá poněkud nevhodné a je jistě lepší, když se v práci nejprve zmíní o tom, co to PDT je a až pak se rozebírají používané látky. Dále je zde zařazena kapitola zabírající se aterosklerózou (principy vzniku) a možností její léčení pomocí PDT lutecium motexafinem. Následuje experimentální část se schématem syntéz a popisem jednotlivých syntéz látek. Diskuse závěrem je poněkud kratší a jistě by snesla rozšíření, diskutovatelných problémů je během syntézy poměrně dost. K práci mám následující dotazy:

- K možnostem syntézy porfyrinových cyklů. Dají se použít "statistické přístupy" při výstavbě porfyrinových cyklů tetramerizací s následnou chromatografickou separací jednotlivých látek? Tzn. reakce s více než jednou stejnou jednotkou (ať již pyrrolovou nebo aldehydickou)? Jsou nějaké zmínky v literatuře?
- str.17 - chybí mi schéma u syntézy porfyrinů z dipyrromethanů - jistě by to dost osvětlilo průběh reakce.
- str. 20 - pojem "proper photobleaching" se používá spíše ve tvaru "true photobleaching"
- Mezi používanými PS zmiňujete i motexafin gadolinium (str.26). Je to opravdu PS? Jaký je jeho mechanismus účinku?
- Na str. 25 tvrdíte, že rostoporfin již je **schválen** FDA a bude expandovat do Evropy. Je to pravda?
- Co jsou to atropoizomery a kolik by jste jich u látky **7** (str. 52) očekával? Povedlo se je oddělit alespoň na TLC? Dají se očekávat atropoizomery i u jiných vašich derivátů (např. látky **5** a **6**)?
- Při přípravě látky **1** (vlastně prekurzor) se dá jistě očekávat i vznik porfyrinového (nebo spíše asi phlorinového) cyklu. Detekoval jste (např. TLC) vznik tohoto makrocyklu? Dá se nějak ovlivnit vznik převážně látky **1** bez vzniku makrocyklu (reakční podmínky, doba, ...)?

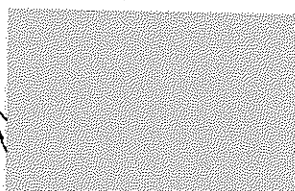
- Proč jste u velice podobných látek (**5, 6, 7**) pokaždé použili jiné odmínky sloupcové chromatografie (oxid hlinitý x silikagel, různé mobilní fáze - jednou s amoniakem podruhé bez). Jak jste připravili soustavu dichlormethan:hexan s amoniakem?
- Str. 54 – Proč jste používali detekci černatými ionty? Produkt by měl být intenzivně barevný sám o sobě.
- Jak jste počítali extinkční koeficienty? Např. u látky **11** je velmi vysoká hodnota u vlnové délky 423 nm přes 850.000 dost podezřelá.
- Jaké změny jste očekávali v UV-vis spektrech při interakci porfyrinů s LDL?
- Neuvažovali jste o syntéze esterově vázaného cholesterolu již na prekurzor (benzaldehyd, čili obdoba např. látek **2-4**) a pak následnou cyklizaci s analogem dipyrromethanu?

Dále mám drobné poznámky k úpravě diplomové práce:

- Mezi číslem a zkratkou jednotky se píše mezera (např. 425 mg a ne: 425mg).
- U připravených látek chybí charakterizace teplotou tání a IČ spektra.
- Nejednotné psaní odkazů – polovina odkazů je psána i s názvy článku, polovina bez nich. Navíc u některých odkazů jsou použity celé názvy časopisů a u některých pouze jejich zkratky.

Práci považuji i přes výše uvedené připomínky za velmi kvalitní a s velice dobrým přínosem do budoucnosti, i když se některé syntézy nepovedly úplně dokonale. I přesto, uvedený princip možnosti léčby aterosklerotických plátů je logický a pokud se syntézy povedou, mají látky jistě velkou perspektivu do budoucna.

Navrhovaná klasifikace **výborně**  
 V Hradci Králové dne 22.5.2006

  
 Podpis oponenta diplomové práce