

Téma diplomové práce	<b>Development of peptidomimetics on alpha(v)beta(3) integrin receptor for tumor imaging</b>
Jméno studenta, studentky	<b>Jiří Fuxa</b>
Jméno oponenta	<b>PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.</b>

## II. Posudek oponenta

Diplomová práce Jiřího Fuxy je sepsána v anglickém jazyce na 46 stranách. V úvodní, velice stručné, části autor uvádí čtenáře do problému integrinů, jejich vztahu k nádorovým onemocněním a použití k vizualizaci nádorových ložisek. Podle mého názoru by si toto téma zasloužilo trochu podrobnější rozpracování než 4 částečně popsané strany. Jedna z klíčových reakcí, které autor využíval při své práci, byla Mitsunobuho reakce, a proto je jí věnována kapitola v metodické části. Podle mého názoru by si i tato část zasloužila být o něco delší, např. o diskuzi nad použitými chránícími skupinami. Následuje Experimentální část s popisem jednotlivých syntéz, kterých je opravdu velice mnoho a jsou z hlediska chemického velmi rozmanité. Je jasné, že student byl veden za účelem syntézy předem navržených struktur několikastupňovými reakcemi, což si myslím, bylo pro něj zajímavé. Většina produktů byla charakterizována pouze hmotnostními spektry, přesněji jednou hmotou vlastního produktu. Sice se jednalo vždy o již dříve popsané látky, syntetizované dle publikovaných postupů, přesto si myslím, že by alespoň charakterizace pomocí teplot tání a případně  $R_f$  hodnot z TLC byla vhodným doplněním a potvrzením struktury. Kompletní analytická data (mimo  $^{13}\text{C}$  NMR) jsou uvedena až u finálních látek (taktéž publikovaných). Výraznější výtka mám k anglickému textu celé diplomové práce. Student velice často opouští anglickou stavbu věty (podmět-přísudek) a text je pak doslovným přeložením českých vět do angličtiny i se spoustou nevhodných výrazů (za mnohé elementary analysis x elemental...). V některých případech není smysl věty vůbec pochopitelný (např. str. 39). Také spousta předložek pojících se s určitými výrazy nemá správný tvar. Z tohoto pohledu mi není jasné, proč je práce psána v angličtině, když student s ní má trochu problémy. Spolupracujícímu pracovišti v Heidelbergu by určitě stačila krátká zpráva v cizím jazyce, navíc pokud již všechny látky byly dříve publikovány.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

- Hned na přebalu DP je psán rok 2008 místo 2009.

- Str. 9 – nevhodně použit termín „glycoside“. Glykosid je to co vznikne glykosilací a ne samotný sacharid k tomu použitý.

- Str. 11 – k čemu obecně lze použít Mitsunobuho reakci? V reakci je také důležité, že dochází k inverzi na chirálním centru. Toto je důležité zdůraznit také v použitém schématu, kde se tomu nevěnuje žádná pozornost.

- Str. 14 – v obecné části Experimentální sekce popisujete, že hmotnostní spektra byla měřena pomocí techniky MALDI-TOF a nezmiňujete žádnou matici. MALDI-TOF není nevhodnější metoda pro hmotnostní spektrometrii malých molekul, protože dochází k výrazné interferenci s použitou maticí. Navíc u všech látek je v zápise použita metoda ESI. Co je teda správně?

- Na str. 19, 20, 26 Vám v reakci vzniká hydrochlorid. Je potřeba to vyznačit i ve schématu a navíc s tím počítat v navážkách reaktantů, což se nedělo. To samé platí pro sůl s kyselinou trifluoroctovou na str. 21, 28, 37.

- Str. 19 – v zápise máte uvedeny další hmoty, kromě  $[M+H]^+$  a není to nikde vysvětleno. Můžete blíže vysvětlit, co to znamená? Taktéž na str. 20 jsou uvedeny hmoty  $[M_1+H]^+$  a  $[M_2+H]^+$ . Můžete se k tomu také vyjádřit?

- U látek charakterizovaných NMR je použita pouze protonová NMR, ne  $^{13}\text{C}$  NMR. Proč? U  $^1\text{H}$  NMR chybí interakční konstanty.

- Str. 20 – špatný název 4-I-benzen-sulfonyl chloride v tabulce. Prosím o správný název.

- Str. 23 – do reakce jste přidával HCl. Nedocházelo také ke štěpení karbamátové skupiny, která je labilní v kyselém prostředí?

- Str. 27 – Co znamená  $\text{NH}_3$  u mobilní fáze pro sloupcovou chromatografii? Byl tam přidáván? Pokud ano, tak zde není napsáno použité množství.
- Str. 30 – špatný výraz „acidified to pH 7,0“. Správněji spíše „neutralized“
- Str. 31 – po probublání HCl (g) určitě vznikl hydrochlorid příslušného aminu. Nikde se o tom nezmiňujete. Může to být určitý problém, pokud tuto látku dále použijete do reakcí zahrnujících amidaci této aminoskupiny. A navíc to samozřejmě opět změni molekulovou hmotnost. Neřešili jste tento problém?
- Str. 35 – ten samý problém jako na str. 31. V tomto případě by ale vzniklý hydrochlorid mohl být spíše pozitivem, protože Vám může zabránit případné polymeraci v následné reakci (str. 36). S tím souvisí další otázka – nepozorovali jste polymeraci látky JF 3-7 během amidace (str. 36)?
- Str. 37 – proč jste k vypočítané hodnotě při elementární analýze připočítával 1,1 násobek TFA a ne pouze 1 molekulu TFA nebo 2 molekuly TFA (v molekule produktu JF 3-9 jsou 2 bazická centra)?
- Str. 38 – V diskuzi je použito některých nepřesných popisů reakcí a chemických zbytků – „*methylation with MeOH*“, „*acetylated with 4-iodobenzoyl chloride*“, „*benzoyl group was removed*“, „*4-iodine-sulfonyl chloride*“, „*demethylated with LiOH*“. Můžete uvést správné termíny?
- Na závěr bych se chtěl zeptat jaký byl Váš přínos k řešení problematice na daném pracovišti, vzhledem k tomu, že veškeré látky byly již dříve připraveny a opublikovány.

V práci se kromě anglických gramatických chyb vyskytuje také dost formálních chyb (např. mezi číslem a jednotkou se píší mezery, angličtina používá desetinné tečky a ne čárky, prefixy *L-*, *D-* apod. se píší kurzívou, nejednotné psaní odkazů na literaturu, zejména u zkratk časopisů)

Na závěr bych chtěl ohodnotit práci z hlediska chemického jako určitě velice zajímavou. Student jistě „přičichl“ ke spoustě syntetických přístupů a naučil se používat vhodné chránící skupiny a různé syntetické postupy. Kvalitu práce snižuje horší angličtina a poměrně krátké úvodní části. Práci doporučuji k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace

V Hradci Králové dne 26.5.2009

Podpis oponenta diplomové práce