

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor práce: **Juraj Kavuljak**

Vedoucí práce: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Veronika Ondřejčková

Oponent: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název práce: **Syntéza ceramidů odvozených od 6-hydroxysfingosinu**

Rozsah práce: 53 stran, 11 obrázků, 17 schémat, 4 tabulky, 70 citací

Hodnocení práce:

| | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborná |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Juraj Kavuljak se ve své diplomové práci, vypracované pod vedením PharmDr. Lukáše Opálky, Ph.D. a Mgr. Veroniky Ondřejčkové, zabýval optimalizací klíčových kroků syntézy 6-hydroxysfingosinu pro dosažení vyšších výtěžků reakcí a možné syntézy ve větším rozsahu. Z připravené sfingoidní báze byly následně syntetizovány 3 finální ceramidy. Zvolené téma je aktuální a přínosné vzhledem k soustavnému studiu biologických vlastností ceramidů.

Předložená diplomová práce je strukturována klasickým způsobem. Kapitulu Úvod a cíl práce, stručně popisující problematiku ceramidů a vymezení cílů práce v kontextu výzkumu celé pracovní skupiny, následuje teoretická část, ve které jsou podrobně diskutovány stavba a složení kůže, význam kožních lipidů, úloha ceramidů včetně jejich *de novo* biosyntézy, různých přístupů totální syntézy a přehled významu 6-hydroxyceramidů v kožních onemocněních. V kapitole Výsledky a diskuze se diplomant detailně věnuje provedeným syntetickým krokům, včetně popisu principu reakcí, přehledu rozličných reakčních podmínek využitých pro optimalizaci alkynylace Garnerova aldehydu a redukce trojné vazby a popisu finálních syntéz připravovaných ceramidů. Experimentální postupy včetně charakterizace látek jsou sepsány velmi přehledně a pečlivě. Použité literární zdroje jsou aktuální, v dostatečném počtu a jsou citovány v jednotném citačním formátu.

Ačkoli jedna z kontrol na podobnost vykázala 39% shodu s diplomovou prací dr. Majchera, konstatují, že v předkládané práci je jednoznačně prokázána kvalita a originalita výsledků získaných Jurajem Kavuljakem.

Dotazy a připomínky:

Text diplomové práce je čtivý, obsahuje jen málo překlepů či stylistických chyb (str. 9 – nbariéru; str. 14 – úvodní stať o Stratum corneum; str. 17 – bazickm), a proto nemalé množství typografických chyb (předložky na koncích řádků, nesprávné použití proloženého písma) nijak nekazí celkově kladný dojem z práce. Z dalších, obecně se opakujících nešvarů je nutné zmínit, že pro označení konfigurace aminokyselin a cukrů se správně užívá kapitálek (D, L); v textu je nesprávně užíváno označení kurzivou (*D*, *L*). Vyjádření procent se správně píše s mezerou („Přibližně až 50 % intercelulárných lipidov“), což není v celém textu konstantně dodržováno.

V textu je občas nesprávně používáno „dvojitě“ skloňování číslovek: „... v 10-tich krokov, v 9-tich krokov“ – tato forma je nespisovná, správně by mělo být uvedeno: „... v 10 krokov, v 9 krokov, ...“, jelikož číslovky jsou tvarem ohebným.

Kvalita obrázků a schémat je dostatečná, až na obrázek 10 (str. 19); tabulka 1 by zasloužila o trochu lepší formátování a u tabulek 2 a 4 by bylo vhodné v popisu uvést význam zkratk.

Str. 17: V tab. 1 je nesprávně uveden vzorec ω -esterifikované kyseliny (vyobrazen ether).

Str. 21–22: V přehledu syntéz 6-hydroxyceramidů by bylo vhodné uvést schémata (zejména klíčových kroků reakce), která by doplnila průvodní text.

Str. 23: Ve schématu 2 jsou nesprávně použity šipky vyjadřující pohyb jednoho elektronu.

Str. 24: V textu je nejednotně použita zkratka pro ligand 1,5-cyklooktadien (COD vs. cod).

Str. 36: V postupu přípravy chráněného alkynolu je uvedeno použití přesně 5,720 mmol alkynolu a 14,300 mmol imidazolu. Uvedená přesnost navážky látek v gramech však neodpovídá (1,54 g; 1,12 g).

Str. 37: Chyba v názvu sloučeniny **3** – správně je -1,4-dihydroxy-...

Str. 49–50: V seznamu zkratk jsou nadbytečně uvedeny vzorce sloučenin (AgOTf, *tert*-BuLi, *p*-TsOH); naopak některé použité zkratky uvedeny nejsou (Nu, Cer NH, Cer EOH, Cer EOS, ...).

Další doplňující dotazy k diskuzi:

1. Na str. 22 popisujete jako jednu ze syntéz 6-hydroxysfingosinu metodiku dle Yadava a kol. Dle textu byl vzniklý epoxid převeden na epoxychlorid působením PPh₃ a NaHCO₃. Jaká látka tedy byla zdrojem atomu chloru? Jaký je mechanismus této reakce a je možné tuto reakci nějak pojmenovat?

2. Jaký rutheniový katalyzátor byl během redukce trojné vazby ve skutečnosti používán? V textu se nejednotně objevují komplexy s cyklopentadienylovým (Cp) a pentamethylcyklopentadienylovým (Cp*) ligandem (str. 24, 30, 38, ...)

3. Z jakého důvodu bylo při redukce trojné vazby použito 6,6 ekv. Li[AlH₄]?

4. Očekávaný produkt reakce 6-hydroxysfingosinu s (*R*)-cerebronovou kyselinou nebyl jednoznačně identifikován a potvrzen. Máte nějakou ideu, o jakou látku by se mohlo jednat?

I přes výše uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Juraje Kavuljaka velice kladně, konstatuji, že práce plně odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce, a tudíž rád práci doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

V Hradci Králové 15. září 2022

k obhajobě: doporučuji

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Petr K.', written over a horizontal dashed line.

podpis oponenta