

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra anorganické a organické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Daniel Obrdlík**

Vedoucí/školitel/ka práce: doc. PharmDr. Kateřina Vávrová,
Ph.D.

Rok obhajoby: 2017

Konzultant/ka práce: Mgr. Andrej Kováčik

Oponent/ka práce: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Název práce:

Syntéza ceramidu NS pomocí Grubbsovy metateze

Rozsah práce: počet stran: 39, počet obrázků: 7+ 4 schémat, počet tabulek: 1, počet citací: 35

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Předložená diplomová práce je sepsána v českém jazyce, s minimálním počtem překlepů a obsahuje oddíly s cílem práce a plánem jeho řešení, oddíl s teoretickou částí, experimentální částí s popisem jednotlivých reakcí a také oddíl s výsledky a diskuzí.

Autor v teoretické části své diplomové práce seznámí čtenáře se strukturou lidské kůže, místem, kde se vyskytují ceramidy, vztahem mezi množstvím ceramidů ve svrchní vrstvě kůže a kožními onemocněními a strukturními typy ceramidů. Následuje popis Grubbsovy metateze, klíčové reakce pro syntézu finálního produktu, popis mechanismu této reakce a katalyzátorů v ní používaných. V následující kapitole Experimentální část jsou popsány jednotlivé postupy pro přípravu cílových látek a jsou uvedena ^1H NMR a ^{13}C NMR spektra, infračervená spektra získaných sloučenin a teplota tání u krystalických produktů.

Autorovi se podařilo připravit pentadec-1-en z pentadekan-1-olu s výtěžkem 72 % a vinylový analog (S)-Garnerova aldehydu s výtěžkem 44%, které byly podrobeny Grubbsově metatezi za vzniku požadovaného analogu sfingosinu. Autor provedl optimalizace této klíčové reakce, avšak nejvyšší dosažený výtěžek byl 58%. Následovaly reakce odstranění chránících skupin a acylace sfingosinu za vzniku požadovaného finálního produktu Cer24 s výtěžkem 51 %.

Je zřejmé, že si diplomant osvojil problematiku moderních postupů v organické syntéze a separaci organických látek a předloženou práci i z těchto důvodů hodnotím kladně a doporučuji ji k obhajobě.

Dotazy a připomínky: K předložené práci mám několik připomínek a dotazů

- 1) Doporučovala bych v abstraktu anebo v kapitole „Cíl práce“ uvést strukturu cílového produktu, jelikož se dozvíme o jako látku jde až na stránce 19
- 2) V podkapitole „3.2 Syntéza“ a dále u konkrétních syntéz a připravených látek chybí odkazy na literaturu. Jak jsem zjistila, látky připravené v rámci diplomové práce jsou popsány, kromě látek 3 a 6. Například to, že pentadecyl-4-methylbenzensulfonát (2) byl dříve připraven obdobnou reakcí, se z diplomové práce nedozvíme. Odkazy na postupy z literatury najdeme až v diskuzi.
- 3) Ceramid 1-O-ENS (Obr. 3, str.11) má na C2 jinou konfiguraci než ostatní. Jakou konfiguraci mají ceramidy vyskytující se v lidské kůži? Má to být (2S, 3R)-stereoizomer nebo může být i jiná konfigurace na chirálních centrech?
- 4) Bylo by vhodné přečíslovat sloučeniny ve schématu 15 (Str. 15) - jsou očíslované jako v článku, ze kterého tato tabulka je převzata.
- 5) Na stránce 16 píšete: „Eliminace alkoholu (1) byla opakována třemi různými způsoby“. Avšak z popisu vyplývá, že eliminace byla provedena jenom jedním způsobem, a to ze selanu (3). Jestli byla eliminace provedena jenom jedním způsobem, pak přeškrtnutá šipka od pentadecyl-4-methylbenzensulfonátu (2) k pentadec-1-enu (4) nemá být. Takto to vypadá, že reakce neprobíhá (v diplomové práci je však uvedeno, že reakce nebyla vůbec provedena)
- 6) Jak jste zahříval reakční směs na 70 °C (postup na str. 20), když teplota varu CH_2Cl_2 je 39 °C? Proč jste nezkusil provést reakci při laboratorní teplotě nebo zahřívat reakci delší dobu? Zkusil jste i jiné rozpouštědlo, např. s vyšší teplotou varu? V reakčním schématu je uvedeno, že reakce probíhala 24 hodiny při teplotě 0 °C, zatímco v popisu dozvíme, že reakce byla míchaná 22 hodiny při 0°C a pak zahřívána k varu 2 hodiny. Jak to tedy bylo ve skutečnosti?
- 7) V kapitole „Výsledky a diskuze“(str. 30) dozvíme, že reakce 3.2.1 (str. 20) byla provedena dvakrát – za běžných a bezvodých podmínek, a že toto ovlivnilo výtěžek produktu. Byla reakce za běžných podmínek provedena úplně stejně jako reakce v bezvodém CH_2Cl_2 ? Doporučovala bych taková data uvádět při popisu reakce, a ne v diskuzi. Stejně jako popis přípravy pentadec-1-enu (4) v malých množstvích nebo použití jiného katalyzátoru pro reakci 3.2.5 patří do experimentální části.
- 8) Čím je reakce pentadekan-1-olu s p-toluensulfonovou kyselinou výhodnější než reakce příslušného alkoholu s tosylchloridem? Uvádíte v reakčním schématu 3.2.2. (Str. 21), že reakce byla zahřívána v toluenu 24 hodin, zatímco v popisu je napsáno, že reakce byla míchaná přes noc a pak další 2 hodiny – jaký tedy byl reakční čas?
- 9) Ne vždy lze názvy reaktantů zkrátit. Nelze místo vinylmagnesium bromid použít jen vinylmagnesium (Str. 25). Opět se neshodují reakční časy – v popisu je uvedeno, že reakce probíhala 2,5 hodiny, zatímco v reakčním schématu jsou uvedeny 4 hodiny. Jak jste oddělil vznikající diastereomery? Podařilo se kompletně oddělit látky od sebe nebo jste získal požadovaný isomer 8 a směs dvou diastereomerů? Jak jste ověřil, že máte právě ten izomer, který jste potřeboval?

- 10) „Překlep“ v pořadí provedení práce (Str.28): „Chloroformové frakce byly spojeny, odpařeny a vysušeny bezvodým Na_2SO_4 “. Neověřoval jste aspoň pomocí hmotnostní spektrometrie, že máte ten produkt, který potřebujete?
- 11) Jaký reaktant nazýváme katalyzátorem? Jsou pyridin v reakci 3.2.1 a tributylfosfin v reakci 3.2.3. katalyzátory, jak to píšete v kapitole „Výsledky a diskuze“?
- 12) Můžete vysvětlit mechanismus reakce pentadekan-1-olu s 2-nitrofenyl selenokyanátem za přítomnosti tributylfosfinu?
- 13) V kapitole „Výsledky a diskuze“ na stránce 31 uvádíte, že na reakci Cer18 se stilbenem za přítomnosti Grubbsova katalyzátoru 2.generace má vliv jenom množství rozpouštědla. Podle mého názoru nelze přímo porovnávat výtěžky reakcí a dělat závěr o vlivu rozpouštědla, když porovnáváte svou reakci s reakcí popsanou v literatuře a provedenou na jiném substrátu.
- 14) Teplotní podmínky reakce Garnerova aldehydu s vinylmagnesium bromidem (po druhé) jsou: 1.5 hodin při -30°C , ohřátí na 0°C , 1 hodina při -20°C (Str.32). Proč byl takový teplotní režim zvolen?

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 25.5.2017

.....
podpis oponentky / oponenta