

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra anorganické a organické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Oponent/ka: **PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2013

Autor/ka práce: **Andrej Kováčik**

Název práce:

**Syntéza a studium ceramidů odvozených od 6-hydroxysfingosinu**

---

Rozsah práce: počet stran: 40, počet grafů: 0, počet obrázků: 3 + 33 schémat,

počet tabulek: 0, počet citací: 21

Práce je: experimentální

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

Případné poznámky k hodnocení: Autor v úvodu své práce shrnuje roli ceramidů v kožní bariéře s důrazem na ceramidy odvozené od 6-hydroxysfingosinu. Následuje popis známých metod syntézy 6-hydroxysfingosinu, ze kterých byla zvolena metoda umožňující přípravu obou diastereomerů na uhlíku 6.

Následuje samotná experimentální práce, při které se autorovi pravděpodobně podařilo připravit oba cílové diastereomery 6-hydroxysfingosinu. Specifická optická otáčivost produktů však bohužel nebyla ověřena. Autor navíc připravil jeden nepřírozený diastereomer ceramidu typu NH a otevřel cestu k syntéze přirozených ceramidů odvozených od 6-hydroxysfingosinu. Je zřejmé, že si diplomant osvojil problematiku moderních postupů v organické syntéze a separaci organických látek a předloženou práci i z těchto důvodů hodnotím velice kladně a doporučuji ji k obhajobě.

Dotazy a připomínky: K předložené práci mám několik připomínek. Zřejmě by bylo moudřejší psát diplomovou práci v rodném jazyce, jelikož je zřejmé, že čeština není autorův mateřský jazyk.

Zásadním problémem, který se vyskytuje v celé práci, je chybné zobrazování jednotlivých diastereoizomerů: obr. 2 - nesprávně 6-hydroxysfingosin i fytosfingosin ve všech vzorcích, obr. 3., schéma 1 - vyobrazen diastereomer 6S namísto 6R, str. 27 - struktura 8 vyobrazena jako 1S, struktura 9 vyobrazena správně, označena však chybně jako 1S, 4S, str. 28. struktura vyobrazena dle názvu správně jako 1S,4S, avšak má být 1R, 4S.

Dále se v práci vyskytuje poměrně hodně překlepů a věcných nepřesností. Z těch nejvýraznějších: autor používá předponu tert- i terc-, s kurzívou i bez, a to dokonce i v rámci jednoho názvu (str. 26, 27, 28, seznam zkratk); dále NMR spektroskopii a NMR

spektrometrii (str. 12); str.13 - redukcí pentadecynolu vznikl pentadecynol; TBSCI je několikrát rozepsáno jako terc-butylsilyldimethylsilylchlorid (str. 13,14), pokud je rozepsán správně, tak jednou s pomlčkou, jednou s mezerou a nebo dohromady; DIBAL nenazýváme jako diisobutylhydrid hlinitý; N-bromsukcinimid je psán s "c" nebo "k" či jako "sukcimid" (str. 15); trifenyfosfin Ph<sub>3</sub>P i PhP<sub>3</sub> (schema 2); látka 3 je nazvána dvěma způsoby, druhý název je chybný (str. 20,21); časté je též kombinování mezinárodních názvů s českými, především koncovek -e (př. oxazolidine) či písmene -c- namísto -k- (př. octadecen); název sloučeniny 6 je nesprávný (str. 25); sloučenina 9-S je na straně 30 zobrazena jinak než na straně 31; v seznamu zkratk je několik nepřesností (především chybí lokanty); str.14, schéma 1., 2. reakce - matoucí zápis reakční teploty.

Dále se v práci vyskytují jisté nevhodné formulace, především třetí odstavec v cílech práce nevhodně využívá slova "analog" a odstavec tak zcela nedává zamýšlený smysl. Dále pak věta "zabraňuje nadměrným ztrátám vody z organismu před dehydratací" tamtéž.

Garnerův aldehyd je několikrát zmiňován v celé teoretické části, proto by bylo vhodné ho namalovat již v úvodu a ne až v experimentální sekci. Schéma 1, str. 14. - popis schematu by měl být lépe formulován. Str.19, schéma 5 - slovo analog je zde opět zavádějící.

Uhlíkové NMR spektrum látky 3-R (str. 22) je zmatečné, 2 signály se i dublují.

H NMR: látka 8 - signál 1.59 je 3H, látka 9 - signál 0.89 je 3H, netradičně působí zápis 1.69-1.55 a hned poté 1.59, ještě s chybnou integrací.

K práci mám následující dotazy:

Co si má čtenář představit pod asymetrickou redukcí trojné vazby pomocí LiAlH<sub>4</sub> (str. 14)?

Reakce alkyridu s Garnerovým aldehydem v přítomnosti HMPA probíhá stereoselektivně.

Jaký je pravděpodobný mechanismus této stereoselektivity?

Signál koncového methylu alifatického řetězce je u většiny sloučenin napsán jako multiplet či singlet. Nebyl v žádném spektru patrný jako triplet? (Látky 2 - 9)

Str. 24: Jak mám chápat, že reakce v DMF byla ukončena promytím vodou (3x100ml)? Str. 26 rovněž velmi podobná formulace.

U sloučeniny 6 chybí v obou NMR spektrech signály terc-butylsilylové skupiny, ale methylsilylové jsou přítomné. Jak je to možné?

U sloučeniny 10 je signál koncového methylu (18-CH<sub>3</sub>) prezentován u 0.59-0.54 ppm. To je dost odlišné ve srovnání se všemi ostatními látkami. Navíc když prezentujete signál jako triplet, je nutná interační konstanta (tento problém se objevil častěji např. u signálů dd slouč.11).

Je známo, jaké je zastoupení ceramidů odvozených od 6-hydroxysfingosinu v kůži?

**Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové dne 31.5.2013

.....  
podpis oponentky / oponenta