

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Adam Hošek**

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

Konzultant/ka: Dr. Georgios Paraskevopoulos, Ph.D.

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

Název práce: **Vývoj spolehlivé metody glukosylace a laktosylace sfingolipidů**

Rozsah práce: 55 stran, 20 obrázků, 0 tabulek, 55 citací

Hodnocení práce:

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Práce studenta Adama Hoška je věnována syntéze glukosylovaného ceramidu a optimalizaci postupů. Práce má klasické členění. Po abstraktu a uvedení cílů práce následuje teoretická část, která popisuje vrstvy kůže a funkce každé z nich, základní ceramidy, strukturu a nepostradatelné funkce glykosfingolipidů. Dále pak jde kapitola Výsledky a diskuse, kde jsou probrány syntézy glykosfingolipidů známé v literatuře a diskutovány jednotlivé reakce provedené v práci. Dále následuje experimentální část, závěr a seznam použité literatury.

Poznámky

1. Str.5 a 26: Není vhodné nepoužívání zkratky el.pár – je lepší psát celé slovo „elektronový“
2. Str. 9 a potom v Experimentální části: špatné číslování kapitol 5.2.6→5.2.6→5.2.1, 5.2.2→5.2.1, 5.2.2.
3. Nejsem spokojena s popisem metod, které jsou známe v literatuře a byly použité v diplomové práci. Více informací lze najít při diskusi výsledků studenta, ale ne ve všech případech je uvedeno, s jakým výtěžkem reakce probíhala podle literatury.
4. Str. 29, 34: podkapitoly 4.2.1 a 4.2.3 jsou jenom pro schéma 4 a 10?

5. Chybějící odkazy na literaturu u známých látek a postupů: například, látka 1 je známá, ale není uveden odkaz na charakterizace této látky ani na postup. Nebo je uveden Rf pro látku 8 (str.46), je uvedeno, že hodnota odpovídá literatuře, ale není uveden jaké.
6. V celé experimentální části: byl použit bezvodý Na₂SO₄ a je to podstatné
7. Str. 31: „Výhodná je možnost čištění produktu pouze extrakcí a rekrystalizací při větších objemech“ – v experimentální části uvádíte, že produkt (5 g) byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie. Byla vyzkoušena rekrystalizace?
8. Str. 32: Nejsou uvedeny výchozí látky pro syntézu na schématu 9
9. Str. 34: nahrazení OH skupiny jodem – nahrazení OTMS skupiny
10. Str. 37: etanol → ethanol
11. Str. 37: Směs byla zahřívána na 100 °C pod refluxem – pod zpětným chladičem?
12. Str. 37: „Po dalších 15 minutách reakce byla ukončena a po klesnutí teploty na pokojovou byla ukončena přidáním vody“. Předpokládám, že bylo myšleno „Po dalších 15 minutách zahřívání bylo ukončeno“. Pokud se mýlím, prosím o komentář
13. Str. 39: Bylo by vhodné buď na schématu znázornit meziproduct nebo v popisu syntézy uvést název vznikající látky
14. Bylo by vhodné nepoužívat zkratku „h“ a „Ar“, ale psát celé slovo „hodina“ a „argon“ a mít to sjednocené v celé experimentální části
15. Bylo by vhodné napsat reakce v podkapitolách 5.2.5 a 5.2.6
16. Kontrola a pečlivější sepsání postupů by bylo opravdu vhodné: „Látka 1 byla umístěna do ochranné atmosféry“; „reakce byla ukončena (přidáním) 10 ml vodného roztoku“; „organická fáze byla vysušena Na₂SO₄, přefiltrována a vysušena za sníženého tlaku“ – je myšleno „zahuštěna“?; „produkt zakoncentrován sušením za sníženého tlaku“.
17. Pokud jedním z cílů práce byla optimalizace reakčních podmínek, uvítala bych rozšíření experimentální části o nepovedené pokusy nebo experimenty s horšími výtěžky, aby se to dalo lépe pochopit, jak byla optimalizace provedena.
18. U syntetizovaných sloučenin by bylo vhodné změřit teplotu tání a provést CHNS-analýzu

Dotazy a připomínky:

1. Stereoselektivita reakcí: V kapitole 4 Výsledky a diskuse a v kapitole 5 Experimentální část na schématech a názvech sloučenin uvádíte, že látka 2 až 6 a 8 až 10 jsou β-anomery, ohledně látek 1 a 7 nejsem si jistá – v názvu je uvedeno, že jsou β a α-deriváty, ale na reakční schématech jsou namalovány jako směs anomerů. Mohl byste okomentovat stereoselektivitu vašich reakcí? Pokud v reakcích vznikala směs, jak se podařilo rozdělit anomery?
2. Str. 29: v experimentální části uvádíte, že látka 1 byla získána ve výtěžku 53 % (1,15 g), látka 2 – ve výtěžku 59 % (0,32 g) a látka 3 – ve výtěžku 73 % (5 g). Předpokládám, že pokud bylo získáno až 5 g látky 3, tak první dvě reakce byly opakovány. Však na stránce 29 píšete, že při provedení této reakce (syntéza látky 1) byl výtěžek pouze 50 % a to kvůli vlastní chybě, avšak v literatuře se výtěžek pohubují ke 100 %. Proto bych chtěla zeptat jaká to byla chyba, která se zdá vyskytla opakovaně?
3. Str. 31: jaký je důvod výměny acylu jako chránicí skupiny za PMB skupinu? Proč reakci odštěpení acylové skupiny říkáte „trans esterifikační“?
4. Str. 32: S jakou výchozí látkou má látka 5 podobné separační vlastnosti?
5. Str. 38: Jaký je důvod odpaření DCM, následné rozpouštění zbytku v CHCl₃ a následné odpaření rozpouštědla se silikagelem?

6. ^{13}C NMR spektrum látky 3 (str. 40) obsahuje o 5 signálů uhlíku více; NMR spektrum látky 4 (str. 41) je úplně stejný NMR spektru látky 3 – prosím o kontrolu a upravení spektra. Proč signál 65.17 ppm v ^{13}C NMR je tučně zvýrazněn?
7. Ve spektru látky 6 (str. 44) chybí jeden signál vodíku. Jakému vodíku patří signál 7.63-7.49 (m, 1H)?
8. Z jakého důvodu do reakční směsi byl přidán anisol (syntéza látky 6, str. 44)?
9. Název látky 7 (str. 45) zdůrazňuje, že byl připraven nebo izolován jeden α anomer. ^{13}C NMR spektrum však obsahuje o dost více signálů uhlíku. Jak lze vysvětlit záporné hodnoty ppm v ^{13}C NMR spektru této látky?
10. Jaký je podstata ukončení reakce přidáním benzenu? (str. 46)

Syntéza glukosylovaného ceramidu je náročná a proto věřím, že se student naučil veškeré techniky nezbytné pro vícestupňovou syntézu. Proto práci doporučuji k obhajobě

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

13. září 2022

podpis oponenta/ky