



Oponentní posudek disertační práce, kterou předložil Mgr. Miroslav Kašpar „*Syntéza steroidních modulátorů pro receptory žlučových kyselin (Synthesis of Steroidal Modulators for Bile Acid Receptors)*“, v roce 2024 na Přírodovědecké fakultě UK Praha.

Disertační práce Mgr. Miroslava Kašpara, představuje 132 stran vlastní práce a seznam literatury, který čítá dalších 314 položek. Disertace je podepřena 4 publikacemi autora, z nichž 2 se přímo dotýkají tématu disertace, vesměs v časopisech s podstatným IF. Publikované práce, i práce předložená představují dobrou úroveň dosažených výsledků.

Těžištěm disertační práce je viditelná snaha autora pokračovat dále v cestě nastoupené zbytkem steroidního společenství na ÚOCHB AV ČR a přispět k výzkumu syntézy a studia biologicky aktivních steroidů. Jak uvádí autor v abstraktu, předložené dílo reprezentuje tvorbu knihovny pregnanových derivátů a syntézu sérií nových látek připravených parciální syntézou, klasickou „steroidní“ chemií a přispívá i k obecné chemii organické. Podrobný popis dosažených výsledků nebudu uvádět, lze odkázat na zmíněný abstrakt, který bych jen citoval. Literární přehled v úvodu práce je zpracován obsírně a citační aparát uvádí široký přehled až do doby současné.

Práce je značně objemná a je zpracována s velikou péčí. Zejména hodnotím bezchybné strukturální vzorce steroidů a homogenitu uspořádání práce.

Leč oponent je povolán k tomu nalézt v ní alespoň nějakou tu chybu.

Pokud je něco nazváno „Pregnane Library“ pak mne trochu vadí, že obsahuje i steroidy s jiným skeletem.

LC-MS nelze použít jako kritérium čistoty látky, i když při použití detekce s rozptylem světla mohou nad tímto svým názorem poněkud přimhouřit oči.

Termín „A/D *cis*-junction“ je nejednoznačný, protože může, ryze teoreticky být $\alpha\alpha$ či $\beta\beta$.

Látka 89 v Tab. 10 chiralitu uvedenou má, nicméně na str. 78 a dalších se tato vytrácí.

V úvodu u citované práce Sato, postrádám citaci.

Nejsem přítel excesivního užívání zkratk, třeba označení steroidů bych raději vypisoval slovy, neb tak je text čitelnější. Naopak zkratky, použité v obrázcích HPLC nejsou uvedeny v kapitole 8.

U citovaných URL bývá vhodné uvést datum použití.

Dílo obsahuje několik typografických nepřesností a chyb. Spojovník bychom neměli nalézat na konci řádky, neb tam reprezentuje rozdělovací znaménko. Naopak jména autorů, např. v pojmenování reakcí oddělujeme spojovníkem (*divis*) a nikoli pomlčkou. Tu používáme vždy pro vyznačení intervalu „od do“. Znak minus není ekvivalentní se znakem *divis*. Termíny jako *in silico* píšeme kursivou.

Pokud se týče názvosloví, to chválím, leč použitá předpona *n-* je poněkud obsoletní. Stereodeskriptory, jako *R* a *S* mají být vždy vyvedeny kursivou. „Pregnanediol“ je neunikátní název a tudíž nepřesný.

V Obr. 31 nalézám nedeklarovaný „product placement“ s reklamou na firmu Ace Glass.



Chci samozřejmě zdůraznit, že uvedené formální nedostatky nemají vliv na výrok o hodnotě této velmi kvalitní práce samotné, spíše hovoří o zřejmém „laboratorním žargonu“ či jisté nepozornosti.

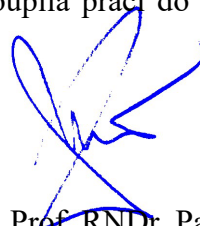
Jako dotazy do diskuse bych chtěl položit otázky:

- a/ Chtěl bych, aby autor zaujal stanovisko k tomu, že uvádí v práci výsledky, na kterých zřejmě nemá autorský podíl. Měl by vysvětlit „in collaboration with“ a „helped me with“ za situace, kdy na 1,5 strany děkuje mnoha lidem, že k práci přispěli. U publikace bych se této poznámky zdržel, ale disertační práce je autorské dílo, kde by autor měl uvést pouze výsledky, na kterých skutečně pracoval „hands on“ a ostatní iluminace by měl řádně označit, což připouštím, v některých případech udělal.
- b/ V druhém dotazu bych rád slyšel interpretaci údaje z obrázku 29, kde je čárkovanou čarou (kterou IUPAC vyhrazuje pro vazby řádu menšího než 1) ukázána „interakce“ dvou kyslíků vzdálených 1,9 Å (když už tuto nelegální jednotku použijí také), navíc bez kroužku na A. Zdá se mi, že to je interakce divná, pokud vodíková vazba čítá obvykle 2,5 až 3,3 Å a sigma vazba O-H 0,9 až 1 Å. Navíc mi připadá podivné označit (jako v Obr. 6 a 9) vztah mezi dvěma kyslíky jako „polární interakci“, když zobrazení pomíjí samotné vodíky. Taktéž kyslík interagující se třemi dalšími centry mi přijde jako trochu odvážné tvrzení. Argument, že v literatuře to tak je použito, ovšem neberu.

Aspekt vědecké a výzkumné práce požadovaný od disertační práce považuji za splněný, stejně jako požadavky Budapešťských deskriptorů.

Autor je odborníkem v oboru chemie steroidů a jejich analogů, je připraven na samostatnou práci v oblasti výzkumu a vývoje tak, jak požaduje §47, odst. 4, Zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění. Se sepsáním práce disertační se vyrovnal dle příslušných požadavků a já tímto navrhuji udělení plného absolutoria a doporučuji, aby komise přešla k dalším systémovým krokům dle Studijního a zkušebního řádu UK Praha a postoupila práci do dalšího řízení. Práci tímto doporučuji přijmout k obhajobě.

V Praze dne 16/4 2024.



Prof. RNDr. Pavel DRAŠAR, DSc.