

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Isabela Whelanová**

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

Konzultant/ka: MSc. Sorina Hirbod, MSc. Panagiota Velissari

Oponent/ka: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název práce: **Syntéza acylceramidů modifikovaných na jejich linoleátové části**

Rozsah práce: 54 stran, 12 obrázků, 12 schémat, 1 tabulka, 79 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| 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: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Isabela Whelanová se ve své diplomové práci, vypracované pod vedením školitele PharmDr. Lukáše Opálky, Ph.D. a konzultantek MSc. Soriny Hirbod a MSc. Panagioty Velissari, zabývala syntézou neepoxidovaného a epoxidovaného acylceramidu různými syntetickými postupy. Jednotlivé kroky syntézy sestávaly z přípravy sfingosinu, jeho acylace a následné O-acylace navázané mastné kyseliny. Zvolené téma je v kontextu soustavného studia biologických vlastností ceramidů přínosné pro výzkumnou skupinu Skin barrier research group.

Předložená diplomová práce je strukturována klasickým způsobem. Po kapitole Úvod a cíl práce, stručně popisující problematiku acylceramidů a vymezení cílů práce v kontextu výzkumu celé pracovní skupiny, následuje teoretická část, ve které jsou podrobně diskutovány struktura kůže, korneocytární obálka, struktura ceramidů včetně popisů biosyntézy acylceramidů a přehled možností chemické syntézy studovaných molekul. V kapitole Diskuze a výsledky se diplomantka věnuje popisu provedených syntetických kroků. Experimentální postupy včetně charakterizace látek (R_f , 1H a ^{13}C

NMR) jsou sepsány přehledně a výstižně. Použité literární zdroje jsou aktuální, v dostatečném počtu a jsou ocitovány v jednotném citačním formátu.

Kontrola podobnosti práce v systému Turnitin vykazuje kumulativní shodu 27 % s nevyšší shodou k jednotlivému dokumentu 3 %. Systém Theses indikuje kumulativní shodu ve výši 18 %. Shodnými oblastmi jsou zejména ustálená slovní spojení syntetických postupů v experimentální části práce. Na základě těchto skutečností hodnotím práci jako zcela originální.

Dotazy a připomínky:

Text diplomové práce obsahuje značné množství překlepů, gramatických či stylistických chyb (str. 9 – bylo plánováno otestován; str. 10 – *granulosm*; str. 13 – Ceramidy obsahují sfingosin..., označované...; str. 14 – lipidy jsou syntetizovány ... **a následné modifikace** ... , str. 20 – splayed konformací; str. 28 – acylceraidu; str. 29 – rozštěpem; str. 30 – požita PTSA; str. 32 – Reaktanty a rozpouštědla využita v této práci byla zakoupena; fosfosomolydenové; str. 26 – frakce byly odpařeny a přečištěné; str. 38 – *p*-toluentsulfonát; str. 41 – došlo **se** ztrátě; str. 48 – **estrefikace**) i chyb typografických (předložky a spojovníky na koncích řádků, nejednotné použití proloženého písma, nesprávné označení konfigurace aminokyselin – správně se užívá kapitálek (D, L)). Odkazy na obrázky a schémata jsou také psány různým způsobem (malými i velkými písmeny, před i za interpunkcí).

Text diplomové práce je v určitých pasážích méně přehledný a obtížně čitelný, což se odráží zejména v kapitole Diskuze a výsledky, ve které jsou jinak kvalitní experimentální výstupy zmatečně prezentovány. Přehlednosti této práce by zajisté prospělo očíslování kapitol, a především číslování struktur, které v celém textu (vyjma části experimentální) chybí. Dále je používáno hovorových a slangových výrazů (deprotektce, sfingosin se nechal reagovat, od C26 až do C30, normální linolová kyselina, ...).

Abstrakt práce tvoří samostatnou jednotku; schémata, obrázky a tabulky v něm uvedené nejsou běžně číslovány, a pokud ano, tak bez návaznosti na vlastní text práce (první schéma v práci na str. 19 začíná číslem 3).

Str. 13: Doprovodný text k tabulce 1 by bylo vhodnější uvést před tabulkou.

Str. 23–25: Ve schématech 5–9 chybí uvedení reakčních podmínek a výtěžky jednotlivých produktů.

Str. 24: Ve schématu 8 mohl být uveden vzorec Grubbsova katalyzátoru 2. generace (po vzoru schématu 6).

Str. 24: Ke schématu 9 bych ocenil stručný komentář k jednotlivým reakčním krokům. Dále by bylo lepší u této syntézy uvést konkrétní reakční podmínky a nejen názvy jmenných reakcí.

Str. 27: Poslední věta prvního odstavce je lehce zavádějící. Vzhledem k tomu, že je uvedena v podkapitole „Metoda chránění sfingosinu v podobě trimethylsilyletheru“, její znění evokuje, že byly prozkoumány tři možnosti této reakce.

Str. 27: Diskutované reakční podmínky chránění hydroxylových skupin pomocí trimethylsilylové skupiny by mohly být pro přehlednost shrnuty v doprovodné tabulce.

Str. 27 a dál: Zmiňované výsledky kolegů z laboratoře, které doplňují vámi objevené skutečnosti, by měly být ocitovány (např. Velissari, P. nepublikované výsledky).

Str. 29: Pod pojmem „menší hydrofilnější substituent“ si lze představit mnoho. Vhodné by bylo uvést konkrétní příklad.

Str. 29: U výtěžku epoxidace linolové kyseliny (55 %) není zcela jasné, o jaký výtěžek se jedná – jednak je zmiňováno, že výtěžek je daný částečnou koelucí mCPBA a produktu, jednak, že v dalších krocích byla použita pouze čistá frakce produktu. Vhodné by bylo uvést, že se např. jedná o výtěžek čisté frakce produktu.

Str. 30: Chybí schéma(ta) s dalšími kroky syntézy epoxidovaného acylceramidu.

Str. 49: Seznam zkratk je zapsán nejednotně a jsou zde navíc uvedena činidla, která zkratkami nejsou (Olahovo a Yamaguchiho).

Další doplňující dotazy k diskuzi:

1. Str. 20 – Existuje český ekvivalent termínu „splayed konformace“? Pokud ne, dal by se tento termín vhodně přeložit?

2. Na str. 23 je jako jedna z metod tvorby ultradlouhé nenasycené mastné kyseliny popisována Wittigova reakce a produkt je zakreslen jako směs izomerů. Lze nějakým způsobem ovlivnit stereoselektivitu přípravy alkenů (obecně) u této reakce?

3. Pokusy o dvojitou trimethylsilylaci sfingosinu (str. 27), při kterých došlo k ochránění pouze jedné hydroxylové skupiny, nejsou zdokumentovány v experimentální části práce. Je nutné se tedy dotázat, jakými metodami byl tento nechtěný produkt charakterizován a v jakých výtěžcích reakce proběhly? Nebyly provedeny pokusy o ochránění obou hydroxylů 2 následnými reakcemi?

4. Na str. 29 je uvedeno, že při poslední sloupcové chromatografii (po ochránění acetonidu) „došlo ke ztrátě určitého množství materiálu“. Co konkrétně je touto formulací myšleno a na jakém podkladu je doloženo tvrzení, že by „při eliminaci lidské chyby byl výtěžek reakce pravděpodobně vyšší“?

5. Jaké konkrétní podmínky byly použity při acetylaci sukcinimidylesteru 32-hydroxydotriakontanové kyseliny pomocí acetanhydridu? V textu diplomové práce není tato informace uvedena. Co mohlo být příčinou, že tato reakce neproběhla?

6. Při zpracování reakce Garnerova aldehydu s pentadecynem byl použit „vinnanový roztok v ethylacetátu“. Prosím o specifikaci roztoku vinnanu a jaký je smysl jeho použití?

I přes výše uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Isabely Whelanové kladně, konstatuji, že práce odpovídá kladeným požadavkům, a tudíž práci doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

13. září 2024

podpis oponenta/ky