



Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra chemie



Hodnocení diplomové práce

Posudek oponenta



Jméno autora: Šalamonová Kateřina

Rok obhajoby: 2022



Název práce: Syntéza a testování stereoizomerů odvozených od inhibitoru cyklofilinu D s dvěma chirálními centry



Vedoucí práce: PharmDr. Benek Onřej, PhD.

Oponent práce: Ing. Jana Svobodová, PhD.



Téma práce:	aktuální
Téma bylo v literatuře:	již dostatečně probráno
Zaměření práce:	původní vědecká práce
Práce je zaměřena:	empiricky
Jazyková a stylistická úroveň práce:	velmi dobrá úroveň
Rozsah práce:	přiměřený
Použitá literatura:	aktuální
Počet uváděných titulů:	dostatečný
Citace v textu:	přiměřená
Statistické zpracování výsledků:	na dobré úrovni
Formální stránka práce:	odpovídá
Využitelnost pro praxi:	vysoká
Cíl práce:	splněn
Úroveň práce:	odpovídá požadavkům

Konkrétní náměty, připomínky nebo otázky vyžadující doplnění u obhajoby:

Cílem diplomové práce studentky Kateřiny Šalamonové byla devíti-kroková syntéza 4 stereoizomerů odvozených od inhibitoru enzymu cyklofilinu D a následné testování biologické aktivity připravených sloučenin. V teoretické části diplomové práce autorka přibližuje obecnou charakterizaci cyklofilinů, jejich rozdělení na jednotlivé typy CypA, CypB a CypD, přičemž se nejvíc zaměřuje na popis CypD, jeho funkci v lidském organismu a možném využití při léčbě určitých nemocí. Krátce se autorka zmiňuje o makrocyclických inhibitech a v závěru teoretické části se odkazuje na studii autora

Shore a jeho kolektivu, kteří navrhli a optimalizovali podmínky pro syntézy analog inhibitorů CypD na bázi malých molekul o struktuře močoviny.

Experimentální část je velmi obsáhlá a skládá se ze dvou kapitol. První kapitola je zaměřena na přípravu a charakterizaci přibližně 20 meziproductů a 4 finálních sloučenin. Druhá kapitola experimentální části popisuje stanovení aktivity CypD a její postup práce, což zahrnuje přípravu pufrů, přípravu RNAsy T1, přípravu enzymu a reakční směsi a atd. Je až úctihodné kolik práce v laboratoři studentka za dva roky studia odvedla.

V diskusi autorka teoreticky i schematicky vysvětluje jednotlivé reakční kroky celé syntézy a zároveň srovnává výtěžnost s výtěžky v původním postupu práce dle Shora a jeho kolektivu. Na konci diskuse je krátce zmiňováno o biologickém testování aktivity enzymu CypD.

Vzhledem k velkému množství experimentálních výsledků, bych doporučila závěr více rozepsat a vyvarovat se chybného označení sloučenin.

Připomínky:

- seznam využitých zkratk v textu je neúplný (chybí např. TFA, Boc, DMF, CDI)
- str. 61 - v textu chybí odkaz na obrázek 27, kde popisujete strukturu sloučeniny 4, přičemž v textu se zmiňujete o sloučenině 5
- v části Diskuze chybí u jednotlivých reakčních schémat označení těchto schémat a jejich odkaz v textu
- v závěru práce píšete, že jste připravila sloučeniny 19, 20, 21, 22, ale v kapitole Cíle práce a v Diskusi popisujete jako finální produkty 18, 19, 20, 21. Rovněž v závěru práce je zmínka o inhibitoru 20 jako nejúčinnějším inhibitoru, což se neshoduje s diskusí, kde popisujete nejúčinnější inhibitor 19.
- na začátku experimentální části píšete, že všechny látky byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie, ale u meziproductů 33-41 NMR spektra chybí.

Otázky:

1. V druhém kroku syntézy u meziproductů 23 a 24 byla stanovena enantiomerní čistota chirálního uhlíkového centra, kde se zjistilo, že v reakci nevzniká čistý enantiomer, ale směs enantiomerů, což následně v diskuzi zmiňujete, že to bylo způsobeno nedokonalou chirální redukcí. Zkoušela jste optimalizovat tento krok k dosažení čisté látky?

I přes připomínky studentka splnila zadané cíle práce. V laboratoři dosáhla velké množství vědeckých výsledků, které mají potenciál pro další testování a vývoj a tuto diplomovou práci schvaluji k obhajobě.

Výsledné hodnocení:

vyberte hodnocení

V Hradci Králové dne 10.01. 2022

Podpis oponenta