Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Vavrečkova 275
760 01 Zlín

Posudek oponenta diplomové práce

Příjmení a jméno studenta:	**Kristýna Bradáč**
Studijní program:	Chemie a technologie potravin
Studijní obor:	Chemie potravin a bioaktivních látek
Zaměření (pokud se obor dále dělí):	
Ústav:	Ústav chemie
Vedoucí diplomové práce:	Ing. Roman Kimmel, Ph.D.
Oponent diplomové práce:	Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
Akademický rok:	2018/2019

Název diplomové práce:

Studium reaktivity 3-(3-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Hodnocení diplomové práce s využitím klasifikační stupnice ECTS:

	Kritérium hodnocení	**Hodnocení dle ECTS**
1.	Splnění zadání diplomové práce	**B - velmi dobře**
2.	Formální úroveň práce, včetně jazykového zpracování	**C - dobře**
3.	Množství, aktuálnost a relevance použitých literárních zdrojů	**B - velmi dobře**
4.	Popis experimentů a metod řešení	**C - dobře**
5.	Kvalita zpracování výsledků	**C - dobře**
6.	Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze	**C - dobře**
7.	Formulace závěrů práce	**B - velmi dobře**

Předloženou práci **doporučuji** k obhajobě a navrhuji hodnocení

C - dobře

Komentáře k diplomové práci:

Diplomová práce Kristýny Bradáč svojí povahou zapadá do oblasti syntézy sloučenin na bázi chinolin-2,4-dionu, což je oblast, jíž je dlouhá léta věnována pozornost ve dvou výzkumných skupinách toho času působících na Ústavu chemie, kdy tato práce byla vypracována ve výzkumné skupině doc. Stanislava Kafky.

V teoretické části se Kristýna postupně věnuje deskripci benzodiazepinů a oxazinů se zaměřením se na využití sloučenin nesoucích tyto heterocyklické skelety ve farmaceutickém průmyslu a možnosti jejich syntézy. Tato část práce je sepsána na 15 stranách a je doplněna 30 odkazy na odbornou literaturu, přičemž se domnívám, že při troše snahy mohlo být při sepisování těchto dvou kapitol použito větší množství odborné literatury. Netuším, jak se to Kristýně podařilo, ale číslování literatury uvedené v rukopisu nekoresponduje s číslováním uvedeným v seznamu použité literatury, a to počínaje zdrojem 11 a konče citací číslo 19. V této části práce je textová část vhodně doplněna obrázky se strukturními vzorci vybraných sloučenin, případně schématy popisujícími přípravu komentovaných sloučenin. Na druhou stranu se v ní vyskytuje řada nepřesných formulací a pochybení formální povahy (překlepy, špatné skloňování, chybějící slovesa apod.). Na tomto místě si dovolím zmínit několik, z mého pohledu, významnějších nedostatků. Na Obrázku 3 (str. 12) je ve struktuře Cloxazolamu uvedeno „X, R = H“, kdy ale pod „X“ by se měl nacházet atom Cl. Strukturní vzorec Midazolamu je v práci uveden, poněkud zbytečně, dvakrát (Obrázek 2 a 5). Ve struktuře Lorazepamu (Obrázek 5, str. 14) je nesprávně uveden jako jeden ze substituentů atom F (správně má být atom Cl). Ve Schématech 1 a 2 (str. 16) nejsou u žádného z chinazolin-*N*-oxidových a benzodiazepinových derivátů uvedeny kladné či záporné náboje na atomech N, resp. O. Ve Schématu 4 (str. 18) je opakovaně použita zkratka „PMP“, bohužel se čtenář nemá možnost dozvědět, co se pod ní skrývá, dále jsou nevhodně uvedeny výtěžky některých reakčních kroků pod šipkami (měly by být pod předmětnou sloučeninou). Na str. 18 je, s odkazem na Schéma 5, uvedeno, že „se může jednat o reakci benzylaminu s roztokem ethandialu v methanolu“, při nejlepší vůli se mi však v předmětném schématu žádný ethandial nalézt nepodařilo. Poslední reakční krok ilustrovaný na tomtéž schématu, je v textu komentován poněkud plytce. Ztotožnit se nemohu ani s nejednotně používanými symboly některých funkčních skupin, např. Me vs. CH_3 (Schéma 4, Obrázek 8 a 10). Ve struktuře Moricizinu (Obrázek 11, str. 22) jsou namísto dvou uvedeny čtyři CH_2 skupiny. V textu náležícímu této sloučenině se Kristýna znenadání, bez náznaku jakéhokoliv dalšího objasnění, zmiňuje o Preludinu. Když už nic, uvítal bych alespoň strukturní vzorec tohoto léčiva, o jehož aplikaci v dnešní době mám jisté pochybnosti. Mohu-li se k této kapitole (2.1, str. 21–22) vyjádřit v obecné rovině, pak jsem toho názoru, že popis jednotlivých léčiv je poněkud strohý. Vhodnější by, dle mého názoru, bylo vybrat si jednoho zástupce a toho rozebrat „od A do Z“, včetně metod jeho přípravy. Ve Schématu 11 (str. 24) je jako odstupující skupina uveden „$PhN^+NH_3Cl^-$“ namísto „$PhN^+H_3Cl^-$“. Na Schématu 12 (str. 25) je nevhodně namalovaná struktura alkynu, která by měla býti lineární.

Následuje praktická část, v níž jsou, pro mě osobně poněkud neobvykle, nejprve komentovány výsledky, kterých bylo při řešení této práce dosaženo, následované výčtem použitého přístrojového vybavení, popisem pracovních postupů a výpisy spektrálních charakteristik připravených látek. Diskuzní část je sepsána logicky a je vhodně doplněna schématy a obrázky NMR spekter. Domnívám se však, že se Kristýna mohla v některých pasážích více rozepsat a dopřát případnému čtenáři trochu více informací. Rovněž bych uvítal přiřazení signálů atomů vodíku v obrázcích NMR spekter, které jsou součástí diskuzní části. K této části práce mám následující připomínky. Na str. 28 a 29 se v textu hovoří o „propanolaminu“, ale na Schématu 14 i v experimentální části je jako reaktant uveden ethanolamin. Za nevhodnou považuji formulaci „výsledné produkty byly získány snadnou chromatografií…“ (str. 32). Písmenné označení reakčních kroků na Schématu 19 (str. 34) považuji za

nešťastné, netuším (vlastně tuším – Kristýna tímto navazuje na Schéma 15 – opakovaně si kladu otázku „proč?“) z jakého důvodu jsou uvedeny pod písmeny „d–f“, namísto „a–c“. Naprosto postrádám jakýkoliv komentář k výsledkům spektrálních metod (NMR, MS, IČ) týkajících se sloučenin 6 a 7. Ve výčtu použitých přístrojů je sice uveden typ hmotnostního spektrometru, na němž byla předmětná spektra změřena, bohužel zde není ani zmínka o použitých parametrech měření, což by mělo býti standardem. U některých sloučenin (2a, 3a, 3b) jsou ve výpisu spektrálních charakteristik poněkud nadbytečně uváděny zároveň výsledky získané pomocí HRMS a EA (stačí přeci jen jedna z těchto analýz), v jiných případech (2b, 4a, 4b, 8a) není pro změnu uvedena ani jedna z nich. Je sice pěkné, že se čtenář na konci práce může podívat na ^{13}C NMR spektra připravených sloučenin, proč se o tom (např. prostřednictvím odkazů) nedozví v samotném rukopisu, je mi záhadou.

Přes výše uvedené výtky si dovolím konstatovat, že Kristýna Bradáč připravila rukopis svojí povahou splňující podmínky na práce tohoto typu kladné. Proto její diplomovou práci doporučuji k obhajobě a hodnotím ji klasifikačním stupněm C – dobře.

Otázky oponenta diplomové práce:

1) Na Obrázku 5 uvádíte strukturní vzorce vybraných benzodiazepinů používaných v klinické praxi. Jsou tyto látky podávány pacientům ve formě racemátů, jak je uvedeno na obrázku?

2) Na straně 19 (Schéma 5) uvádíte Ugiho kondenzaci. Mohla byste, prosím, navrhnout mechanismus vzniku finálního benzodiazepinového derivátu, k němuž dochází reakcí sloučeniny vzniklé v prvním reakčním kroku s Ph_3P v toluenu?

3) Na straně 23 je schematicky znázorněna reakce alifatického 1,3-dienu s nitrosobenzenem. Ve výsledném produktu jsou znázorněny dva aromatické substituenty. Odkud pochází ten v poloze 3?

4) Na straně 29 popisujete výsledky HC-HSQC a HC-HMBC NMR experimentů, bohužel předmětná spektra v rukopisu uvedena nejsou. Mohla byste nám je, prosím, ukázat a přiblížit nám závěry, které jste z nich vyvodila?

5) Při redukci sloučeniny 6 jste použila 1,5 ekviv. $NaBH_4$. Přesto probíhala redukce selektivně v poloze 4. Proč nedocházelo k redukci oxo skupiny na C2? Z jakého důvodu byla tato reakce provedena jen s látkou 6a?

6) V rukopisu postrádám 2D NMR spektrum dokládající úspěšně provedenou cyklizaci za vzniku sloučeniny 8. Mohla byste toto spektrum doložit a přiblížit nám závěry, které jste z něj vyvodila?

7) Ve výpisu spektrálních charakteristik nejsou u sloučenin 2a, 6a a 7a uvedeny výpisy NMR spekter. Z jakého důvodu nebyla měření provedena?

Ve Zlíně dne **04. 06. 2019**

Podpis oponenta diplomové práce