

Posudek oponenta diplomové práce

Příjmení a jméno studenta:	Bc. Khilchenko Mariia
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. Zdeňka Prucková, Ph.D.
Akademický rok:	2019/2020

Název diplomové práce:

Studium možností přípravy 1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepintronů vycházející z 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	C - dobře
2. Formální úroveň práce, včetně jazykového zpracování	C - dobře
3. Množství, aktuálnost a relevance použitých literárních zdrojů	C - dobře
4. Popis experimentů a metod řešení	C - dobře
5. Kvalita zpracování výsledků	D - uspokojivě
6. Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze	C - dobře
7. Formulace závěrů práce	C - dobře

Předloženou práci **Vyberte doporučení** k obhajobě a navrhuji hodnocení

C - dobře

Komentáře k diplomové práci:

Mariia Khilchenko předložila diplomovou práci, která se zabývá přípravou benzodiazepinových a pyrrolbenzodiazepinových sloučenin. Syntéza jmenovaných látek měla vycházet z chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, které tvoří podstatu výzkumné činnosti řešitelského kolektivu. Diplomová práce je standardně členěna dvou kapitol na teoretickou část a praktickou část.

Teoretická část se dle zadání zabývá biologickými vlastnostmi a syntézou benzodiazepinových sloučenin a pyrrolbenzodiazepinových sloučenin. Diplomantka se zde zaměřila na historii a mechanismy působení léčiv. Syntézy benzodiazepinových léčiv jsou uvedeny celkem tři a ani jedna nevychází z požadovaných sloučenin, resp. z podobných sloučenin. Syntéza pyrrolbenzodiazepinových léčiv je uvedena pouze jedna, více se autorka zaměřila na dimerní a konjugované pyrrolbenzodiazepiny. Očekávala bych větší rozsah příprav těchto látek, kdy největší zájem by měl být o syntézy vycházející z chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, případně by měla být nějaká zmínka, zda se již někdo o tyto reakce pokusil. Také bych očekávala větší přehled a výčet léčiv s benzodiazepin a pyrrolbenzodiazepinovým skeletem spolu s jejich strukturními vzorci. Celá kapitola se relativně obtížně čte, obsahuje celou řadu cizích slov a odborných názvů. Dle mého názoru, diplomantka zcela dobře nevystihla podstatu práce stran syntéz benzodiazepinových a pyrrolbenzodiazepinových látek. Teoretická část je uvedena na 15 stranách bez pravopisných či jiných chyb. Diplomantka cituje 38 článků od českých i zahraničních autorů.

Praktická část bakalářské práce je rozdělena na diskuzi výsledků, popis přístrojového vybavení a syntetický postup příprav jednotlivých sloučenin. Tady oceňuji zařazení diskuzní části před zbylé kapitoly, jelikož tak čtenář získá větší přehled v jednotlivých experimentech, jejich zdarech či nezdarech a pak logičtěji navazuje popis syntéz a charakteristika připravených sloučenin.

V diskuzi výsledků diplomantka na dvou stranách rozebírá syntézy předešlých diplomantů, kteří připravili benzodiazepinové resp. pyrrolbenzodiazepinové látky vycházející z chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu substituovaného propargylem (str. 27 až 29). Tyto syntézy bych očekávala v rešeršní části diplomové práce. V další části diskuzi výsledků studentka předkládá reakce, kterými by měla dospět ke kým benzodiazepinovým a pyrrolbenzodiazepinovým sloučeninám (schéma 13). Možná by bylo vhodné při komentáři reakcí se opírat na nějakou vhodnou literaturu, na články, ve kterých docházelo k obdobným reakcím, popř. reakcím stejného typu na analogích základních struktur. Další částí diskuze je popis známých reakcí, kterými studentka připravila dva základní chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (3-chlor-1,3-difenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion a 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion) a jeden z nich převedla na příslušný aminoderivát. Dále se studentka snažila o substituci atomu chloru jednoho ze dvou 3-chlorchinolin-1,4-dionů za 3-aminopropanovou kyselinu a také o přípravu reaktivnějšího ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, resp. 3-chloropropanové. Nakonec diplomantka připravila 3-chloropropanoyl-chlorid, kterým provedla substituci 3-aminoderivátů 1-fenyl- resp. 1-methyl-3-fenylchinolin-2,4-dionů. V závěru se studentka poměrně podrobně věnuje reakcím plánovaným do budoucna. Diskuze výsledků je psána přehledně a logicky bez větších chyb a překlepů (nelogický popis schéma 14, překlep str. 35, velké D str. 34). Co považuji za nedostatečné, autorka v textu zmiňuje a popisována NMR spektra, která se v celé diplomové práci nevyskytují. Tato NMR spektra nejsou uvedena ani pro klíčové produkty 8a, 8b a 9a.

Experimentální část popisuje jak syntézy úspěšné, tak syntézy, které nevedly k požadovaným produktům. Kapitola je přehledná, bohužel stěžejní postup obecné syntézy klíčových sloučenin 8 je

nejasný (str. 43, poměry reaktantů). Připravené sloučeniny jsou charakterizovány výpisem z NMR a IČ spekter a bodem tání. Jako pozitivní shledávám doplněný strukturní vzorec popisovaných sloučenin, jen zcela nelogicky u sloučenin již dříve publikovaných či sloučenin, které se nepodařilo připravit, je ve vzorci uvedeno číslování atomů uhlíků.

Diplomová práce odpovídá zadání. Diplomovou práci doporučuji k obhajobě a navrhuji hodnocení C - dobře.

Otázky oponenta diplomové práce:

1. Je v literatuře popsána příprava benzodiazepinů, pyrrolbenzodiazepinů či přímo 1*H*-benzo[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepintronů z chinolin-2,4-dionů. Pokud ano, mohla byste syntézu doložit? Popřípadě prezentovat jinou syntézu cílových látek?

2. Reakce 1,3-difenyl-3-chlorchinolin-2,4-dionu s kyselinou 3-aminopropanovou (schéma 15) a reakce 3-amino-1,3-difenlchinolin-2,4-dionu s kyselinou 3-chlorpropanovou (schéma 18) jsou reakce známé, či nikoliv? Jestliže byla neúspěšná reakce s fenylovým substituentem, proč jste nezkusila reakci s metylovým substituentem na atomu dusíku, který jste také připravila?

3. Předpokládám, že vámi připravené sloučeniny 8a, 8b a 9a ještě nebyly publikované. Mohla byste doložit a komentovat jejich NMR spektra?

Ve Zlíně dne **03. 06. 2020**

Podpis oponenta diplomové práce