

Posudek oponenta diplomové práce

Příjmení a jméno studenta: Aneta Šteiglová
Studijní program: Chemie potravin a bioaktivních látek
Ústav: Ústav chemie
Vedoucí diplomové práce: Ing. Roman Kimmel, Ph.D.
Oponent diplomové práce: doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
Akademický rok: 2024/2025

Název diplomové práce:

Studium chování 3-(3-chlorpropylamino)chinolonů v bazickém prostředí

Hodnocení diplomové práce s využitím klasifikační stupnice ECTS:

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

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

B - velmi dobře

Komentáře k diplomové práci:

Diplomová práce Anety Šteiglové svojí povahou spadá do organické syntézy heterocyklických sloučenin na bázi chinolonů, která má na Ústavu chemie dlouholetou tradici. V tomto konkrétním případě je práce zaměřena na průzkum reaktivity derivátů na bázi 3-[(3-chlorpropyl)amino]-4-hydroxychinolin-2-onů v bazickém prostředí a přípravu derivátů na bázi azetidinu.

Práce má klasické členění na teoretickou, diskuzní a experimentální část a je zpracována, včetně příloh, na 141 stranách. V diskuzní části se autorka nejprve věnuje problematice chinolonových terapeutik a chinolinových alkaloidů. V poslední části této části pak svoji pozornost upírá k derivátům na bázi azetidinu, a to z pohledu možnosti jejich přípravy a biologické aktivity. Teoretická část je zpracována na 40 stranách a je doplněna 112 odkazy na odbornou literaturu. Tato část práce je zpracována přehledně a srozumitelně, čemuž napomáhá množství schémat (26) a obrázků (36) vhodně ilustrujících textovou část práce. Hlavní kapitolou předložené práce je bezesporu ta čtvrtá, v níž autorka předkládá čtenáři příběh popisující její cestu, kterou na tomto projektu urazila. Na první pohled je patrné, že autorka odvedla značné množství poctivé syntetické práce, přičemž osobně považuji za klíčovou přípravu sloučenin **5**. Oceňuji množství prezentovaných spekter dokumentujících strukturu a čistotu připravených látek, jejich grafickou úroveň a ve většině případů také slovní komentář. Vyjma klasických 1D NMR experimentů bylo v průběhu řešení projektu několikrát přistoupeno také k realizaci pokročilejších 2D NMR experimentů (ROESY, HSQC). V jednom případě (sloučenina **5f**) se rovněž podařilo vypěstovat monokrystal, který byl úspěšně podroben RTG analýze, což celému týmu zásadně napomohlo ve smyslu potvrzení geometrického uspořádání daného systému, a tedy i v návrhu mechanismu redukce oxoskupiny látek **3**. Tady sehrálo významnou roli také molekulové modelování. Práce se v tomto ohledu jeví jak komplexní, což nelze než ocenit. Poslední část práce (pro mne poněkud netypicky, pro studenty Romana Kimmela naopak již tradičně) představuje popis pracovních postupů vedoucích k přípravě požadovaných sloučenin a výpisy spektrálních charakteristik všech připravených látek, včetně neočekávaných (ale izolovaných) vedlejších produktů.

K práci jako celku mám několik více či méně závažných připomínek, které by měly sloužit zejména k dalšímu rozvoji autorky samotné a neměly by být vnímány jako pokus o dehonestaci práce, která je dle mého názoru jako celek kvalitní.

Osobně mám problém se zvoleným číslování látek v rešeršní a praktické části práce.

Teoretická část:

- 1) Nepovažuji za šťastné používat v obou případech arabské číslice, tím spíš, že autorka začíná v diskuzní části číslovat připravené látky opět od číslovky 1.
- 2) V teoretické části považuji za nadbytečné první dvě kapitoly, které by mohly být implementovány do rukopisu bakalářské, nikoliv však diplomové práce. Čtenáři tyto dvě kapitoly s rozsahem cca 20 stran nepřinášejí žádné zásadní informace.
- 3) Za nešťastné rovněž považuji číslování kap. 1.5–1.8, jejichž rozsah je mnohdy titěrný. Pakliže bych si měl přečíst pouze poslední kapitolu této části práce, bych byl jako čtenář dostatečně uveden do děje a mohl se s chutí vrhnout na část diskuzní.
- 4) Na Obr. 13 (s. 25) se mi jeví struktura již dříve uvedené (Obr. 7, s. 21) sloučeniny **17** jako nadbytečná. Na stejném obrázku je sloučeninám **28–30** přiřazena jedna a tatáž struktura, přičemž správně není ani jedna.
- 5) Na s. 26 mne zaujala věta „V letech 1966 až 2012 bylo zaznamenáno více než 5000 publikací o CPT.“. Není mi zřejmé, proč autorka zvolila právě toto období. Proč se nezaměřila na publikace vydané až do roku 2024? Udělal jsem si rychlou rešerši pomocí nástroje SciFinder (klíčové slovo bylo „camptothecin“; omezení na „articles“ a „reviews“) a zjistil následující: a) v letech 1966–2024

bylo publikováno 10 028 původních prací; b) v letech 1966–2012 bylo publikováno 5 948 původních prací (autorka má tedy pravdu); c) v období 2013–2024 činil počet publikací 4 080 (!), což je jen o 2 000 méně než v autorce sledovaném období. Zdá se, že se jedná o problematiku aktuální a hojně studovanou, tím spíše nerozumím onomu výše uvedenému časovému omezení.

6) Čísla látek uváděná za jejich systematickými názvy by měla být v závorce, zatímco za obecnými pojmenováváním nikoliv – v této části práce to autorka celkem úspěšně ignoruje, stejně jako uvádění výtěžku za číslem látky (ve schématech), které má být rovněž v závorce.

7) Ve struktuře látek **77** a **78** chybí atom N – takto se jedná o deriváty na bázi cyklobutanu.

8) V kap. 3.1 jsou z 30 uvedených odkazů na literaturu pouze tři (!) z posledních pěti let. Přitom v lednu 2025 byl publikován přehledný článek „Recent advances in the synthesis of azetidines“ v časopise *Tetrahedron* popisující syntetické postupy publikované v letech 2021–2024. Na s. 46 je uvedena v textu slouč. **7e** (namísto **142e**), na podobný problém jsem narazil na s. 51.

Praktická část:

9) V diskuzní části postrádám přiřazení signálů v NMR spektrech (např. Obr. 36, 37, 39...), které čtenáři činí porozumění textu zbytečně komplikovanější. Tím spíš, když autorka signály přiřazeny má.

10) Na s. 56. není ve Schématu 27 definován substituent R^2 .

11) Signál protonu sekundární aminoskupiny, o němž autorka hovoří na s. 58 jako o „skrytém“, zůstává bez jeho vyznačení na Obr. 36 skrytý i samotnému čtenáři.

12) Na s. 59 a 60 postrádám číslování vedlejších produktů, které autorka izolovala z některých reakčních směsí po aminolýze sloučenin **1b,e,f**. Poté čtenář narazí (v kapitole „redukce“) na s. 63 na větu „Na Obr. 39 je ^1H NMR spektrum izolovaného benzodiazepinu.“ a chvíli mu trvá než se zorientuje.

13) Je opravdu škoda, že autorka věnovala vyřešení struktury sloučeniny **3f** pomocí RTG pouze (dle mého názoru poněkud plytkou) větu: „RTG difrakční analýza pak jednoznačně potvrdila závěry vyplývající z NMR ROESY spektra (**Obrázek 46**).“

14) V první kapitole experimentální části postrádám uvedení parametrů provedených 2D NMR experimentů a není tu ani zmínka o provedené RTG analýze. To platí také pro přílohy, kde bych očekával alespoň základní data exportovaná z CIFu.

15) Naopak za nadbytečné považuji uvádění pracovních postupů, které nevedly k očekávanému cíli (tyto informace patří do diskuzní části práce).

16) Rovněž není zřejmé, které autorkou připravené látky jsou již známé a které nikoliv, což je škoda.

17) Nakonec se dovolím pozastavit nad skutečností plynoucí ze získání monokrystalu látky **5f**, na základě kterého autorka mohla přesně popsat prostorové uspořádání molekuly, což se mělo projevit nejen v jejím systematickém názvu, ale také ve znázornění její struktury (totéž platí pro názvy a strukturu ostatních sloučenin – pakliže autorka předpokládá, že jsou reakce „řízeny“ stejným způsobem).

18) V práci se lze rovněž setkat s některými nevhodně zvolenými formulacemi, jako např. „klinickou aktivitou“ (s. 15), „azetidinový kruh“ (s. 55), „heterocykl“ (s. 55), „s fantastickým výtěžkem“ (s. 80), molekulového ionu (s. 81), apod. Další drobná formulační (a jiná) pochybení ponechám stranou. Pakliže bude mít autorka práce zájem, budou jí u mne k nahlédnutí.

Výše uvedené nesnižuje kvalitu předložené práce, kterou hodnotím jako velmi zdařilou a které k tomu, abych ji mohl hodnotit jako výbornou, chybí skutečně velmi málo. Práci doporučuji k obhajobě a hodnotím ji klasifikačním stupněm **B – velmi dobře** (uvedené hodnocení nepředstavuje průměr výše uvedených kritérií, ale celkový pohled oponenta na předloženou práci).

Otázky oponenta diplomové práce:

- 1) Při reakci popisované na Schématu 9 (s. 35) bych očekával vznik derivátů na bázi piperidinu. Pozorovali autoři citované práce vznik takového typu produktu? Pakliže ne, čím si to vysvětlovali?
- 2) Na s. 47 a 48 (Obr. 34) popisuje látku **145** označenou jako „BRD9185“ jako slibné antimalarikum. Jaký byl tedy další osud této sloučeniny? Vstoupila do klinického hodnocení? Byly připraveny nové, od této látky odvozené, deriváty?
- 3) V kap. 4.1 (s. 57) uvádíte, že veškerý výchozí 3-chlorchinolon **1d** byl přeměněn na jeden produkt. Z tabulky, která je součástí Schématu 29 ale plyne, že izolovaný (?) výtěžek sloučeniny **2d** činil 62 %. Kam se, prosím, poděl ten zbytek?
- 4) Na s. 61 popisujete obtížnou izolaci sloučeniny **3f**, cituji: „podařilo se od směsi oddělit alespoň velmi malé množství sloučeniny **3f**“. V tabulce ve Schématu 31 (s. 60) je ovšem uveden výtěžek této látky ve výši 69 %. V experimentální části (s. 93) pak dokonce 90 %. Trošku se v tom ztrácím. Můžete to, prosím, nějak objasnit?
- 5) Co bylo důvodem použití rozdílného molárního množství NaBH_4 při redukcích látek **4**? Jak si vysvětlujete, že nedošlo také k redukci oxoskupiny na C-2? A byla by vůbec její redukce možná?
- 6) Na Schématu 34 (s. 68) uvádíte návrh mechanismu redukce pomocí NaBH_4 . Tento je podpořen také provedenými výpočty s doložením struktur intermediátů A a B (Obr. 44 a 45). V textu uvádíte, že intermediát B je dle výpočtů „energeticky stabilní“. Nepřikládáte však žádná data toto tvrzení podporující (vyjma obrázku). Mohla byste to, prosím, doplnit?

Ve Zlíně dne **28. května 2025**

Podpis oponenta diplomové práce