Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

**Vavrečkova 275**
**760 01 Zlín**

# Posudek oponenta diplomové práce

| | |
|---|---|
| **Příjmení a jméno studenta:** | **Zuzana Máčalová** |
| **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:** | Roman Kimmel |
| **Oponent diplomové práce:** | Robert Vícha |
| **Akademický rok:** | 2018/2019 |
| **Název diplomové práce:** | **Syntéza 4-(3-hydroxypropyl)-1*H*-benzo[1,4]doazepin-2,5-dionů a stadium jejich přeměn.** |

**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, aktuálnost a relevance použitých literárních zdrojů | **A - výborně** |
| 4. | Popis experimentů a metod řešení | **A - výborně** |
| 5. | Kvalita zpracování výsledků | **B - velmi dobře** |
| 6. | Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze | **B - velmi dobře** |
| 7. | Formulace závěrů práce | **B - velmi dobře** |

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

**B - velmi dobře**

**Vavrečkova 275**
**760 01 Zlín**

## Komentáře k diplomové práci:

Práce autorky Zuzany Máčalové, kterou mi bylo určeno oponovat, je hezkým příkladem vývoje záměrů řešitele vědeckého problému. Když jsem totiž práci přečetl a odhodlal se sepsat tento posudek, hledal jsem v oficiálním zadání pregnantní formulaci popisu záměrů autorky a nabyl jsem na chvíli dojmu, že přečtený text je o něčem jiném než napovídá zadání a potažmo i název diplomové práce. Cíle definované autorkou v úvodu diskusní části s odkazem na předchozí rešeršní pasáže odpovídají obsahu práce mnohem přesněji než velmi obecné a v kontextu dalších výzkumných aktivit vedoucího práce i značně neambiciózní, možná přehnaně opatrné, oficiální zadání. Každopádně, autorka se ve své práci zabývá průzkumem možnosti přikondenzovat k bezodiazepinovému skeletu další nasycený pyrrolidinový kruh. Zájem o takové sloučeniny zdůvodňuje v teoretické části výčtem látek s podobným strukturním základem, jejich biologickou aktivitou a způsoby přípravy. Vlastní experimentální činnost komentovaná v diskusní části zahrnuje zavedení 3-hydroxypropylaminového substituentu do polohy 3 tří derivátů chinolin-2,4-dionu a následné dvou až tříkrokové transformace na finální benzopyrrolodiazepiny. Každému reakčnímu kroku se autorka věnovala s příkladnou péčí, optimalizovala reakční podmínky a hledala alternativní způsoby v případech, kdy původní záměry nevycházely. Získané látky plně charakterizovala pomocí spektrálních metod. Na práci oceňuji komplexní přístup ke studované problematice, tedy zejména prozkoumání více alternativních způsobů přípravy cílových látek. Výborný dojem z posuzovaného textu poněkud kalí občas obtížně sledovatelná osa vyprávění (asi by pomohl větší počet schémat a možná mírná reorganizace textu), sem tam se vyskytující nevyzrálé, až naivní, formulace či zašmodrchané linie NMR spekter, za které ale může tiskárna spíš než autorka sama. Celkově ale považuji práci za velmi zdařilou a dosažené výsledky za zajímavé a publikovatelné v odborném časopise. Autorka splnila podmínky a nároky kladené na diplomovou práci a já nemám nic proti tomu, aby se ji pokusila obhájit.

Nepřesnosti a připomínky méně významné povahy:
str.7 – HIV není nemoc; str. 8 – "neboli" je souřadná spojka a píše se bez spojovníku; str. 8/9 – gramatika "byl~~o~~y syntetizován~~o~~y tisíce"; str. 9 – "pór, jenž prochází"; str. 10 – "thalamus"; str. 10 – "léčiva jsou určen~~y~~a...t~~y~~ato léčiva"; str. 16 – "distribuované hojněji" (slovosled); str. 17 – "gram-negativním ba**k**teriím"; str. 18 – "Sugges a spolupracovníci vycháze~~y~~li"; str. 18 – "jednak deformaci její struktury" (slovosled); str. 18 – "zesíťovací vlastnosti DNA" (Co to je?); str. 19 – "anti~~p~~body"; str. 22, 2. věta posledního odstavce – slovosled; str. 28 – "na počátku práce" nebo "ještě před jejím započetím"?; str. 28 – "diazepinům nesoucí~~ch~~m"; str. 33 – "4,2–4,6 ppm" (špatně použit spojovník); str. 38 – *detto*; str. 41 – dvakrát po sobě použit výraz "v podstatě"; str. 42 – "matrice" (kontext, ?); str. 45 – "41 MHz ($^{15}$N) (chybí jednotky);

Vzhledem k tomu, že se autorka nebojí používat barvy, mohl by i na Schématu 2 být barevně vyznačen původ jednotlivých částí skeletu cílové látky.

Vážnější (až velmi vážné) připomínky:

1) str. 15 – kyselina hexachlor**o**platičitá (názvosloví koordinačních sloučenin)
2) Na straně 24 píše autorka o vzniku racemické směsi, ale na odpovídajícím Schématu 9 je vyobrazen pouze jeden enantiomer.
3) Rychlejšímu a snadnějšímu pochopení textu na straně 30 by pomohla patřičná schémata.
4) Na straně 31 píše autorrka, že látky 4 byly krystalovány z EtOAc. To je v rozporu s experimentální částí, kde je popsána krystalizace látky **4a** z EtOAc a látky **4c** z benzenu. Látka **4b** v experimentální části vůbec popsána není! Odtud pramení otázka číslo 4.
5) Na straně 37 popisuje autorka schopnost látek **8** (ochotně) krystalovat z EtOAc. Proč k jejich krystalizaci tedy používá prokázaný karcinogen benzen, jak plyne z experimentální části?

Prosím autorku, aby objasnila, zda měla pro tuto volbu nějaký závažný, v práci zamlčený, důvod? Toto obecně, prosím, aby bylo považováno za velmi vážnou výhradu k metodice řešení diplomové práce. Proč se nesnažit minimalizovat zdravotní rizika svoje a ostatních pracovníků, nemluvě o kontaminaci životního prostředí vně budovy, kam vedou odtahy z digestoří, důsledným nahrazením toxických a životu nebezpečných rozpouštědel všude tam, kde to je možné?!!?

6) Celá diskuze výtěžků požadovaných benzopyrrolodiazepinů jednotlivými strategiemi 1–3 je zatížena nejasnostmi či chybami při výpočtu těchto výtěžků. První problém souvisí s vágně definovanou strategií 2. Autorka se sice odkazuje na čtyřkrokovou cestu na Schématu 12, ovšem na tomto schématu je strategie 2 zobrazena jako tříkroková. Nadto, na schématech v příloze PI poskytuje strategie 2 (podle barvy) finální produkt již ve druhém (nebo ve třetím) kroku. Pokud bych důsledně sledoval strategii 2 pro látku **8a** vyjde mi vynásobením všech výtěžků (0,90×0,79×0,08×0,77) celkový výtěžek pouhá 4 %. Pokud k tomu připočtu i výtěžek finální látky získaný ve druhém (nebo třetím) kroku (0,9×0,79×0,68) dostanu 48%+4%, tedy 52%. Nerozumím tedy tomu, jak autorka došla k hodnotě 49%. Tento problém se týká v plném rozsahu i strategie 2 pro látku **8c**. Striktně počítáno, tedy **10**→**4**→**5**→**7**→**8** dostaneme výtěžek 14% a při započítání i množství látky **8c** vzniklé přímo z **5c** pak 36 %. Pokud ovšem autorka počítala, jak naznačuje ve vysvětlivce pod schématy, výtěžky v řadě **10**→**4**→**5**→**8**, pak se nejedná o strategii 2, nýbrž o strategii 3 (provedenou jiným činidlem, ale na tom ze strategického hlediska nesejde). Výtěžek finální látky **8b** (21%) již ve druhém (nebo ve třetím) kroku, tedy **5**→**8**, není ve schématu v příloze PI uveden vůbec.

## Otázky oponenta diplomové práce:

K práci mám následující otázky, které bych prosil zodpovědět v rámci obhajoby:

1) Popište chemickými rovnicemi funkci cyklohexen-1-isokyanidu v reakcích uvedených na Schématu 2.
2) Upřesněte, prosím, co máte na mysli tvrzením na straně 16, volně parafrázuji "konfigurace *S* dává sloučeninám pravotočivý charakter".
3) Objasněte prosím mechanizmus poslední reakce na Schématu 7 (Kam se poděla dvojná vazba pyrrolového kruhu?).
4) V návaznosti na připomínku 4 se ptám, proč není v experimentální části uvedena látka **4b**?
5) Na stránce 32 popisujete $^{1}$H NMR spektrum látky **10a**. Kolik signálů lze **teoreticky** očekávat pro diskutovaný —NH—$(CH_2)_3$—OH substituent?
6) Strukturu látky **10a** odvozujete pouze od NMR spekter. Nepokusila jste se potvrdit způsob navázání v otázce 5 popsaného substituentu jinou metodou, například MS?
7) Prosím o vyjasnění výpočtů, uvedení "správných" výtěžků a revizi souvisejících závěrů dle připomínky 6.

V Loučce dne 31. května 2019

Podpis oponenta diplomové práce