

Posudek oponenta bakalářské práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky : Ladislav Lóška

Název práce: Syntéza substituovaných 4-nitroizoxazolov

A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah BP a její členění	
×	A - přiměřené, odpovídají charakteru BP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické n. rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
	A - výborná, bez závažnějších připomínek
×	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	N - nevyhovující, s hrubými chybami

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
×	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)

4. Jazyk práce	
×	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

5. Formální a grafická úroveň práce	
×	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5. :

Předložená bakalářská práce se zabývá syntézou substituovaných 4-nitroisoxazolů jakožto potenciálních inhibitorů vazby FOXO3 transkripčního faktoru s DNA. Práce je přiměřeného rozsahu, v obvyklém členění, její cíle jsou jasně formulovány a text je prakticky bez překlepů. Literatura je citována správně s výjimkou patentů (citace č. 61 a 62), u kterých je v práci uvedeno pouze číslo patentu.

K práci mám dále následující připomínky:

- V úvodní kapitole práce jsou podle mého názoru vysvětlovány i velmi základní pojmy typu co je cyklická a heterocyklická sloučenina (str. 11). V kapitole 1.6 pojednávající o FOXO proteinech se naopak nevysvětluje téměř nic a pojmy jako transkripce, proliferace nebo apoptóza (str. 22) jsou považovány za samozřejmé. To pak v celku působí nekonzistentním dojmem.
- Na str. 13 je uveden chybný pojem „elektronová substituce“.
- V mechanismech uvedených na schématech 6 a 8 (str. 17) jsou u několika struktur špatně lokalizovány náboje (např. záporný náboj na čtyřvazném uhlíku) nebo úplně chybí. Na schématu 24 (str. 30) jsou pak ve dvou případech zahnuté šipky nakresleny opačným směrem!
- Na schématech 19 a 21 je nad šipkou uveden Ar, což ale to není reagent, stejně jako NH₄OH na druhém zmíněném schématu.
- Na str. 28 je chybně uvedena absolutní konfigurace buď u kyseliny vinné **55** nebo u produktů **57** a **59** (v textu a na schématu je uvedena (*S,S*)-vinná kyselina, v závěru na str. 45 pak (*2R,3R*)-2,3-dihydroxybutandiová kyselina).
- Do tabulky 1 (str. 31) k reakci č. 11 by bylo vhodné přidat poznámku, že bylo použito DMF.
- V závěru je uvedeno, že biologická aktivita připravených sloučenin je v současné době testována. Zde by bylo dobré to trochu upřesnit, předpokládám, že se testuje konkrétně vazba s FOXO proteiny, nebo i něco jiného?
- V experimentální části jsou u několika sloučenin velké rozdíly mezi naměřenou teplotou tání a teplotou popsanou v literatuře (látky **26**, **29**, **30**, **31** a **33**), např. 141,7 °C u látky **29** v práci oproti 215 °C v literatuře. Bylo měření teploty tání po takovém zjištění zopakováno?
- V případě hmotnostních spekter by se LRMS mělo zapisovat jiným způsobem než HRMS. Hmota je také v práci občas uvedena s přesností na jedno a jindy na dvě desetinná místa.
- U látek **30** a **35** je napsáno, že ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře, nicméně v citované publikaci bylo měřeno v jiném rozpouštědle, takže přímé porovnání není možné. Dále např. látka **57** je sice uvedena v citovaném patentu, ale pro porovnání NMR spekter by bylo vhodnější uvést lépe dohledatelný zdroj – článek.

I přes výše zmíněné nedostatky práce splňuje požadavky kladené na tento typ prací a doporučuji ji k obhajobě.

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

1. Je absolutní konfigurace produktů **57** a **59** uvedena správně? Jakou absolutní konfiguraci měla kyselina vinná použita jako výchozí látka **55**?
2. Je známa struktura FOXO3 proteinu a jak se na něj váže látka **26**? Odvíjel se od toho design cílových látek?
3. Klíčová reakce (schéma 23, str. 30) byla prováděna ve větším zředění než v citované publikaci a ve Vaší práci uvedené reakční časy byly delší a výtěžky nižší než v dané publikaci. Byl k tomu nějaký důvod? Uvažoval jste o změně reakčních podmínek v případě výchozích aminů **46** a **54**, u kterých reakce neprobíhala?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **NENÍ** podmínkou přijetí práce

C. Celkový návrh

Navrhovaná celková klasifikace: 1 – 2

Datum vypracování posudku: 30. 5. 2019

Jméno a příjmení, podpis oponenta (SIS): PharmDr. Eliška Matoušová, Ph.D.