

## Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazečky: Bc. Natálie Živná

Název práce: Syntéza nových látek s potenciálním radioprotektivním účinkem

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

1. Rozsah DP a její členění	
x	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické nebo rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	<b>N - nedostatečné</b>

2. Odborná správnost	
x	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 čtenějšími drobnými závadami
	<b>N - nevyhovující, s hrubými chybami</b>

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
x	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
	<b>N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)</b>

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

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

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5.

Cílem práce studentky Živné byla syntéza série sloučenin, které by měly sloužit jako nová radioprotektiva, skrz jejich inhibici vnitřní cesty apoptózy.

Rozsah DP a její členění je dostačující a logicky na sebe navazuje. Studentka nejdříve popsala ionizující záření, základní apoptické dráhy, smysl radioprotektiv včetně několika zástupců. Následovala část experimentální a dále pak velmi pěkná diskuze. Ačkoliv zazněla většina důležitých úvodních informací a zasvěcení do problematiky bylo dostačující, chybí mi v práci kapitola popisující volbu daných struktur (kapitola zabývající se designem). Studentka uvádí, že cílem práce jsou „aromatické sloučeniny obsahující 1-(2-hydroxyethyl)piperazine“ nikde však v práci není uvedeno proč zrovna tyto sloučeniny. V čem jsou výhodné? Co je k tomu vedlo? Ačkoliv dle citací se dá k těmto poznatkům dospět, věřím, že tyto informace by měly být součástí chemické DP zaměřené na vývoj léčiv. Dále jsem očekával větší diskuzi nad jinými radioprotektivy v literatuře, tedy kapitoly 2.4.2 a 2.4.3 hodnotím jako nedostačující. Pro přehlednost by pro čtenáře bylo vhodné rozšířit tuto diskuzi o struktury, které jsou známé a účinné. Jestli opravdu se v literatuře vyskytují jen ty uvedené nebo jich je více. Jaký je současný trend? Dostalo se již něco do klinických studií?

Experimentální část popsaná relativně srozumitelně ačkoliv netradičně oproti odborným publikacím (např. odpařeno do konstantní hmotnosti?). Výhradu mám především k obecným postupům, s touto částí jsem docela bojoval. Zde například u schémat chybí čísla sloučenin. Tabulka má relativně špatnou vypovídající hodnotu, chtělo by to i čísla přímo ve schématech. Proč jsou substituenty R značený takhle na přeskáčku? ☺

Diskuzi s výsledky hodnotím jako velmi zdařilou, velmi pěkný popis a vysvětlení reaktivity jednotlivých sloučenin. Studentka klidně mohla zvolit sebevědomější jazyk a vyvarovat se „pravděpodobně“, „nejspíše“ atd. (např. pokud tam ten mezomerní efekt je tak tam opravdu je ☺ )

Odborná správnost a uvádění referencí – bez výhrad. Výhrada u citací je pouze k jejímu zápisu, v případě superscriptu je interpunkce před citací nikoliv za ní. Plagiátorská analýza sice ukázala vysokou shodu, tato shoda je však výhradně v referencích. V samotné práci není žádná plagiátorská shoda.

Jazyk práce je takovým průměrem. Spousta věcí by jistě šla formulovat mnohem lépe a text občas působil velmi zmateně. (Například hned první věta v abstraktu je docela pěkná ☺ ). Některé věty

bylo díky tomu špatně srozumitelné. Občas se vyskytly i situace např. na straně 16, kde druhý odstavec (ačkoliv důležitý pro celou problematiku) je relativně nevhodně vměstnán do okolního textu. Občas chybí vysvětlení zkratk, např. hned v úvodu chybí vysvětlení u prvního užití zkratky PUMA; nebo: v textu nejsou uvedeny softwary pro výpočet logP, pouze v tabulce jsou zkratky CD a Ma.

Formální úprava je v pohodě. Občas nějaký překlep a chyba se sice vyskytují, není to však nic zásadního.

Závěrem. Rozsah odvedené práce v laboratoři soudím jako velmi velký vzhledem k počtu produktů a předpokladu, že řada reakcí byla provedena až na několikátý pokus. Hlavní část práce diplomky „5. Výsledky a diskuze“ je opravdu velmi zdařilá a tu velmi chválím. Chválím rovněž i pěkně popsané mechanismy reakcí. Celkově práci rozhodně doporučuji k obhajobě s výslednou klasifikací 1. Zároveň vzhledem k rozsahu vykonané práce a vzhledem k předpokládanému brzkému publikování výsledků si dovolím navrhnout i schválení této práce pro rigorózní řízení.

## B. Obhajoba

### Dotazy k obhajobě

Jelikož práce je především syntetického rázu, zaměřil jsem své dotazy především na chemickou část.

- 1) Jak jste monitorovali za pomoci TLC první reakci (OP1). Tímto dotazem narážím i na Předposlední větu prvního odstavce na straně 53.
- 2) Další dotaz k první reakci (OP1), nelíbí se mi kvantifikace „kapka piperidinu“. Rozumím, že jde o katalytické množství a ve vašem případě (gramové množství to je v pořádku). Taková kapka má většinou cca 10-17 mg (dle hustoty), v případě, že bych stejnou reakci nasazoval v množstvích do 100 mg, tak by při takovém množství piperidinu docházelo k jedné nežádoucí reakci, jaké? Do budoucna, i tyto „kapky“ navrhuji kvantifikovat jako např. 0.01 eq.
- 3) V molekule máte chirální centrum, řešili jste to?
- 4) V cílech je uvedeno „interpretovat spektrální analýzy látek“, rád bych si vás tedy vyzkoušel. Mohla byste tedy prosím ukázat interpretaci spekter sloučeniny 7b?
- 5) Rovnou další dotaz k NMR, dle 4.1.3, „chemický posun ... je vztažen k tetramethylsilanu, který se používá jako interní standard“. Opravdu jste používali tetramethylsilan jako interní standard? Dle mých zkušeností s měřením na FaF UK, vím, že tetramethylsilan jako vnitřní standard neuvádějí. Jak takové spektrum s daným standardem vypadá, a jak vypadá bez? Jak lze „kalibrovat“ chemický posun pokud tam daný standard není?
- 6) Zkratka pro acetonitril je MeCN nikoliv AcCN, jak by vypadala struktura uváděného AcCN?
- 7) „Produkt byl vymyt ze sloupce příliš brzy“, co si pod tím mám představit? ☺
- 8) U OP2 jste používali k čištění velmi polární fázi, u které může hrozit částečné rozpuštění silikagelu a jím kontaminace produktu. Pozorovali jste něco takového? Jak to lze případně řešit/rozpoznat.

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu ~~JE~~/ **NENÍ** (zakroužkujte) podmínkou přijetí práce

### C. Celkový návrh

Práci doporučuji k přijetí k dalšímu řízení: **ANO** / ~~NE~~

Navrhovaná celková klasifikace: 1

Datum vypracování posudku: 4. 6. 2021

Jméno a příjmení, podpis oponenta: Lukáš Górecki