

Autorka práce: Adéla Rechtenbergová
Název práce: Syntéza potenciálních inhibitorů acetylcholinesterázy
Zadávací pracoviště: Ústav chemických léčiv – Ústavy – Farmaceutická fakulta
Studijní program: Farmacie
Akademický rok: 2025/2026
Vedoucí práce: Mgr. Aleš Kroutil, Ph.D.
Oponent: Mgr. Michal Greguš

Hodnotící hlediska	Stupeň hodnocení
Splnění požadavků zadání	prospěla
Struktura práce	prospěla
Úroveň jazykového zpracování	prospěla
Formální a grafické zpracování práce	prospěla
Formulace cílů práce	prospěla
Metodika práce	prospěla
Práce s literaturou a informačními zdroji	prospěla
Kvalita zpracování výsledků	prospěla
Hodnocení výsledků a diskuze	prospěla
Závěry práce a jejich formulace	prospěla

Komentář, připomínky a otázky k práci:**Komentář:**

Diplomová práce je po formální stránce zpracovaná přehledně a zodpovídá standardním požadavkům kladeným na diplomové práce. Struktura práce je logická a zahrnuje úvod, teoretickou část, experimentální část, diskusi výsledků, závěr a seznam použité literatury.

Teoretickou část práce možno považovat za rozsáhlou rešerš eliminačních reakcí v organické chemii, kde autorka blíže přibližuje reakce typu E1, E2 a E1cB, i kinetiku, stereochemii a faktory ovlivňující jejich průběh. Přehled jednotlivých mechanismů je zpracovaný přehledně a systematicky a je vhodně doplněn reakčními schémami, které zvyšují názornost a ulehčují orientaci v textu. Součástí práce jsou i příklady využití eliminačních reakcí v syntéze biologicky aktivních látek a léčiv, čímž autorka poukazuje na význam těchto reakcí a jejich uplatnění v současném výskumu. Text vychází z relevantních literárních zdrojů a poskytuje ucelený přehled dané problematiky.

Experimentální část je věnována syntéze potenciálních inhibitorů acetylcholinesterázy vycházejících z karbamátové a amidové struktury za využití Mannichovy reakce a následné optimalizace reakčních kroků, konkrétně dehydratace a esterifikace benzylového alkoholu. Experimentální postupy jsou popsány zrozumitelně a v logickém sledu. Připravené zlúčeniny byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie, přičemž při produktech Mannichovy reakce byly na detailnější přiřazení signálů využity i 2D NMR experimenty. Výsledky syntéz jsou prezentovány přehledně, avšak diskuse výsledků je místy spíše opisná a mohla by obsahovat podrobnější zhodnocení optimalizačních experimentů a neúspěšných reakčních kroků, což by přispělo k lepšímu pochopení realizované práce. Například experimentální část působí kvalitně a splňuje požadavky kladené na diplomovou práci.

V práci sa nachádza menšie množstvo preklepov, nepresných formulácií a drobných formálnych či grafických nedostatkov, ktoré však zásadným spôsobom neznižujú odbornú úroveň práce:

- V obrázku 12 je nesprávne uvedený počet uhlíkov vznikajúceho akroleínu.
- V úvode kapitoly 2.2.4 sa nadbytočne opakuje tvrdenie o konkurencii reakcií typu SN2 a E2.
- V tabuľke 1 je etoxid sodný mylne označený ako slabá báza, zatiaľ čo tetrabutylamóniumchlorid je naopak uvedený ako silná báza.
- Na strane 33 je značne zjednodušené popísaný vplyv rozpúšťadla na preferenciu reakcie SN2 oproti E2. Rozhodujúcu úlohu zohráva najmä charakter rozpúšťadla (protický/aprotický), preto by si formulácia zaslúžila presnejšie vysvetlenie. Toto tvrdenie je navyše podložené citáciou knihy *Modern Physical Organic Chemistry*, avšak bez uvedenia konkrétnej kapitoly alebo strán, čo sťažuje dohľadanie zdroja danej informácie. Podobný problém s citovaním sa objavuje aj pri ďalších použitých knižných zdrojoch.
- V obrázku 22 sa nachádza nedokreslená štruktúra etylesteru.
- V obrázku 23 sa po bromácii alkénu „stráca“ uhlík a vzniká geminálny dibromid.
- V obrázku 34 sa v priebehu Newmanovej projekcie stráca fenylová skupina a výsledný alkén zároveň má odlišné rozmiestnenie substituentov oproti počiatočnému haloalkánu.
- Obrázok 49 a obrázok 64 sú totožné.
- Obrázok 58 uvádza nesprávny vzorec kyseliny fosforečnej (H_2PO_4).

Doplňujúce otázky k práci:

1. V kapitole 3.6.2 je opísaná redukcia ketónu na alkohol za zvýšenej teploty. Redukcie hydridovými činidlami bývajú vo všeobecnosti exotermické a často prebiehajú dostatočne rýchlo aj pri nízkych teplotách. Je možné bližšie zdôvodniť potrebu použitia zvýšenej teploty pri realizovaných reakciách? Boli uskutočnené aj pokusy pri nižších teplotách?
2. Kapitola 3.6.6 a príslušné podkapitoly sa venujú esterifikácii sekundárneho alkoholu, avšak v práci nie je podrobnejšie diskutovaný význam tejto modifikácie v kontexte cieľov samotnej práce. Je možné priblížiť dôvod esterifikácie daného alkoholu? Pri esterifikácii bol použitý propionylchlorid, avšak ako úspešný produkt bol pripravený acetyléster. Je možné zdôvodniť potrebu prípravy propionylového derivátu a vysvetliť, prečo sa od začiatku nepracovalo priamo s derivátmi kyseliny octovej?
3. Boli produkty pripravené po esterifikácii propionylchloridom bližšie charakterizované alebo analyzované? Čím si možno vysvetliť neúspešnosť esterifikácie pomocou konvenčných acylačných činidiel?
4. V práci sú pri tenkovrstvej chromatografii použité relatívne neštandardné mobilné fázy pre klasický silikagél (napr. toluén/acetón alebo acetonitril/voda). Je možné bližšie zdôvodniť výber týchto elučných systémov? Boli počas optimalizácie skúšané aj štandardnejšie systémy, napríklad hexán/etylacetát alebo dichlórmetán/metanol?
5. Napriek zaujímavej téme experimentálnej práce čitateľovi miestami chýba širší kontext vzťahu štruktúry pripravovaných derivátov k ich očakávanému biologickému účinku. Je možné bližšie diskutovať napríklad vplyv násobnej väzby oproti jednoduchej väzbe alebo vysvetliť, na základe čoho boli zvolené práve použité deriváty cyklických amínov?
6. Akým spôsobom bola hodnotená čistota finálnych zlúčenín určených na in vitro testovanie? Je možné bližšie priblížiť, či boli produkty pred biologickými experimentmi dodatočne purifikované a akým spôsobom bola overená ich dostatočná čistota?

Záver:

Na základe výše uvedeného jako oponent predložené diplomové práce konstatuji, že práce v souladu se čl. 25 odst. 6 Studijního a zkušebního řádu Masarykovy univerzity **splňuje** požadavky kladené na tento typ kvalifikační práce.

Práci navrhuji ohodnotit stupněm: **prospěla**

Dne 8. 5. 2026

.....
Mgr. Michal Greguš
oponent diplomové práce