

OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Využití intramolekulární Buchwald-Hartwigovy reakce enaminonů pro syntézu indolů

Autor: Bc. Pavlína **H R S T K O V Á**

Diplomová práce Pavlíny Hrstkové se zabývá přípravou β -enaminonů a β -enaminoesterů a jejich cyklizací na 3-substituované a 2,3-disubstituované 1*H*-indoly. Autorka využila Buchwald-Hartwigovy reakce a testovala řadu podmínek jejího provedení. Téma zapadá do studované problematiky chemie pětičlenných heterocyklů na ÚOCHT FCHT Univerzity Pardubice.

Práce je členěna do sedmi kapitol je doplněna kvalitně zpracovanými Přílohami NMR spekter. Úvod stručně popisuje význam a zastoupení indolového skeletu v přírodních látkách a historii jeho syntézy. Teoretická část přehledně zpracovává téma syntézy indolů a především aplikaci Buchwald-Hartwigovy reakce. Podrobně se věnuje mechanismu reakce, používaným katalyzátorům, ligandům, bázím a rozpouštědlům. Na této kapitole vysoce oceňuji její komplexní, přehlednou a logicky propracovanou sumarizaci poměrně rozsáhlé problematiky včetně řady syntetických příkladů. Cíl práce čtenáři jednoznačně představuje řešený úkol.

Experimentální část uvádí přípravy jednotlivých látek. V první části je popsána syntéza čtyř studovaných enaminů tří- až čtyřstupňovými procesy. Autorka zde popisuje přípravy 15-ti látek postupy zahrnujícími mnohahodinové experimenty a náročné izolace a separace látek sloupcovou chromatografií. Druhá část popisuje obecný postup cyklizačních reakcí a identifikaci tří připravených substituovaných indolů. Zde bylo použito řady vysoce sofistikovaných podmínek provedení. Slečna Hrstková prokázala ve své práci značnou laboratorní zručnost. Stabilní látky jsou charakterizovány body tání, ^1H a ^{13}C NMR spektry a elementární analýzou.

Kapitola Výsledky a diskuse se v prvních dvou částech věnuje syntéze β -enaminonů a β -enaminoesterů. Jako výchozí bod diskuse je vždy uvedena retrosyntetická analýza, které je využito k podrobnému rozboru provedených experimentů. V přehledných schématech jsou uvedeny i pokusy, které nevedly v dostatečném výtěžku k požadovaným látkám, což velmi přehledně ilustruje značný objem provedené práce. Třetí část této kapitoly je věnována podmínkám a průběhu Buchwald-Hartwigovy cyklizační reakce. Formou tabulek a schématu jsou shrnuty provedené experimenty a vyhodnoceny jejich výsledky. Poslední částí je věnována interpretaci struktury a zastoupení geometrických izomerů *E* a *Z* 4-amino-3-(2-

bromfenyl)but-3-en-2-onu. Na základě ^1H NMR, ^{15}N NMR, 2D a teplotních experimentů bylo popsáno jak jejich složení, tak dynamické chování směsi.

V kapitole Závěr je stručně shrnut význam a výsledky studované problematiky. Práce je doplněna obsáhlým seznamem literatury.

V celkově mimořádně kvalitně a pečlivě zpracované práci jsem našla pouze následující nesrovnalosti:

1. Nejednotné značení literatury (např. str 14 ... z roku 1883.^{lit. 9} ... indolu.¹²)
2. str. 33: Ullmannova reakce se píše se dvěma „n“.
3. str. 45 a 70: poměr geometrických izomerů β -enamionu **4** je jednou uveden 3:2 a podruhé 2:1.

Vzhledem k tomu, že diplomantka splnila všechny body zadání a prokázala schopnost samostatné tvůrčí práce, hodnotím její diplomovou práci jak po stránce rozsahu a kvality provedených experimentů, tak po stránce zpracování jako *výbornou* a doporučuji ji k obhajobě.



MVDr. Ing. Ludmila Hejtmánková, Ph.D.
Zentiva a.s. Praha
Pobočka Pardubice-Doubravice

Pardubice 30.5.2013