

Autor diplomové práce: Radim Horák

Název diplomové práce: *Využití enaminonů pro tvorbu tetrahydrochinolinového skeletu*

Diplomová práce Radima Horáka představuje syntetickou studii inspirovanou alkaloidy, které se vyskytují v Angostuře trojlisté a které vykazují řadu perspektivních biologických vlastností. Tyto alkaloidy se obecně vyznačují strukturním motivem na bázi substituovaných tetrahydrochinolinů. Na základě retrosyntetické analýzy byla navržena nová syntetická sekvence vedoucí k těmto látkám. Navržená syntéza je založená na enaminonech s exocyklickou dvojnou vazbou, které mohou vznikat zajímavou intramolekulární cyklizační N-arylací. V rešeršní části byl kladen důraz na přehled biologicky aktivních tetra- a dekahydrochinolinů a dále též byla věnována pozornost dosud popsaným syntézám alkaloidů izolovaných z Angostury trojlisté. Obecně lze tyto syntézy považovat za velmi náročné, což podporuje oprávněnost tématu diplomové práce, která si klade za cíl nalézt nový a efektivní syntetický přístup vedoucí k těmto alkaloidům.

Experimentální část diplomové práce je značně rozsáhlá, neboť bylo třeba připravit a strukturně charakterizovat velký počet látek. Vzhledem k tomu, že se jednalo o mnohastupňové procesy, tak měřítko pokusů bylo velmi variabilní od desítek gramů na počátku, do desítek až stovek mg na konci syntetické cesty. Tyto sloučeniny byly charakterizovány pomocí řady fyzikálně-chemických metod (b.t., NMR, EA, MS). Snad jen drobná výtká k několikrát opakované formulaci „látky byla dostatečně čistá dle NMR analýzy“. Zde bych preferoval nějakou jasnější definici chemické čistoty. Dále jsou v diplomové práci látky **114a-c** běžně uváděny jako „diketony“, přestože byla autorem správně a nezpochybnitelně prokázána preferovaná „keto-enol“ forma stabilizovaná velmi silnou vodíkovou vazbou jak ostatně plyne z NMR spekter těchto látek.

V části „výsledky a diskuse“ autor popisuje své bohaté zkušenosti s 5 až 6 stupňovou přípravou enaminonů **3a-c**, dále se věnuje intramolekulární N-arylací těchto enaminonů, včetně optimalizace podmínek této reakce s využitím dostupnějších modelových sloučenin. Nakonec byly diskutovány různé možnosti redukce cyklických enaminonů. Tyto redukce byly úspěšně vyzkoušeny na modelových substrátech. Bohužel, v případě pokusu o syntézu Norkuspareinu **43** z enaminonu **1b** se tato redukce prozatím nezdařila. Velký rozsah diplomové práce podtrhuje i 99 citací literárních odkazů a 33 příloh.

Předložená diplomová práce dle mého názoru splňuje obecně uznávané formální nároky kladené na práce tohoto typu. Beze zbytku byla také naplněna obsahová stránka diplomové práce vymezená šesti body zadání. Vzhledem k vysoké odborné úrovni, množství provedených experimentů a pečlivosti zpracování získaných výsledků doporučuji zvážit mimořádné ocenění diplomové práce Radima Horáka, např. v rámci Jurečkovy nadace.

Práce je sepsána pečlivě s minimem formálních chyb či překlepů, přesto jsem našel některé drobné chyby či nejasnosti, které však nesnižují celkovou úroveň diplomové práce. Namátkou uvádím následující:

- 1) Str. 24 vynechána mezera v „čisté β “
- 2) Str. 28 autor se nesprávně odkazuje na schéma 11, má zde být odkaz na schéma 12

- 3) Str. 36 vynechána mezeřa v „byly $\alpha\beta$ “
- 4) Str. 38 překlep „uhíkové chemické posuny“
- 5) Str. 52 v návodu na přípravu látky 119 je překlep „odparek bylz“
- 6) Přílohy 27 a 30 druhé uvedené 2D NMR spektrum je patrně ^1H - ^1H COSY a nikoliv ^{13}C - ^1H HMBC

Diplomovou práci doporučuji k obhajobě a hodnotím ji jako výbornou.

V Pardubicích dne 29.5.2013

Posudek vypracoval:



Ing. Aleš Halama, Dr.

Zentiva k.s., R&D dep.