

OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Syntéza vybraných 1*H*-indolů z enaminů intramolekulární aminací

Autor: Bc. Eliška **K R A T O C H V Í L O V Á**

Diplomová práce Bc. Elišky Kratochvílové navazuje na Diplomovou práci Pavlíny Hrstkové (2013) a rozšiřuje získané poznatky o přípravě substituovaných enaminů a jejich cyklizaci na substituované 1*H*-indoly. Autorka studovala cyklizaci enaminů substituovaných také na benzenovém jádře, pokusila se rozšířit použitelnost metody i na další typy polarizovaných ethylenů, ověřit a optimalizovat aplikaci dalších katalytických systémů. Téma rozvíjí studovanou problematiku chemie pětičlenných heterocyklů na ÚOCHT FCHT Univerzity Pardubice.

Práce je členěna do sedmi kapitol a je doplněna kvalitně zpracovanými Přílohami NMR spekter. Úvod stručně seznamuje čtenáře se studovanou problematikou. Teoretická část přehledně zpracovává téma syntézy indolů intramolekulární aminací enaminů. Podrobně se věnuje využití katalytických systémů na bázi mědi, palladia a železa. Na této kapitole vysoce oceňuji přehlednou a detailně propracovanou sumarizaci nejnovějších publikovaných poznatků k dané problematice. Cíl práce jednoznačně představuje řešený úkol.

Experimentální část uvádí přípravy jednotlivých látek. V první části je popsána syntéza pěti úspěšně připravených brom-substituovaných enaminů a přípravy meziproductů, ze kterých se požadovaný enamin nepodařilo připravit. Autorka využila dvou reakčních cest a dále vyhodnotila jejich vhodnost použití pro dané deriváty. Celkem je popsána příprava 24 látek postupy zahrnujícími mnohahodinové experimenty a náročné izolace a separace látek sloupcovou chromatografií. Druhá část popisuje nejprve pět použitých katalytických systémů pro provedení intramolekulárních cyklizačních reakcí a následně jejich využití pro přípravu substituovaných 1*H*-indolů. Stabilní látky jsou charakterizovány body tání, ¹H a ¹³C NMR spektry, hmotnostní spektroskopií a elementární analýzou.

Kapitola Výsledky a diskuse v první části hodnotí syntézu výchozích enaminů. Každý reakční stupeň je podrobně diskutován a jsou zhodnoceny výhody použitých reakčních cest. Vždy je uveden poměr E/Z izomerů enaminů stanovený z ¹H NMR spekter. Oba izomery jsou znázorněny v rovnováze, viz např. Obr. 17, 20 nebo 25. Zde bych se ráda zeptala autorky, zda pozorovala změny poměrů v závislosti na podmínkách reakce a použitém prostředí. Zabývali jste se otázkou vlivu zastoupení izomerů na výsledek následné cyklizace? V diskusi jsou také uvedeny rozbory neúspěšných pokusů a, v případě identifikace, produkty nežádoucích reakcí

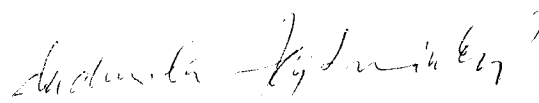
a předpokládaný mechanismus jejich vzniku. Ke studiu produktů bylo využito NMR spektroskopie. Neuvažovala autorka o analýzách dalšími technikami, např. HPLC nebo LC-MS, které by jí mohly pomoci při identifikaci směsí a neznámých látek? Druhá část této kapitoly je věnována podmínkám a průběhu cyklizační reakce pro pět bromderivátů a chlorderivát enaminů. Formou tabulek jsou přehledně představeny testované katalytické systémy. Autorce se podařilo optimalizovat podmínky reakce a dosáhnout uspokojivých výsledků jak pro bromderiváty, tak i pro v předchozí práci neúspěšnou cyklizaci chlorderivátu.

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. str. 46: V ^1H NMR spektru látky **79** nejsou integrální intenzity uvedené pro morfolinovou část molekuly v souladu se strukturou.
2. str. 56: špatné označení použitých podmínek, **F** podmínky nejsou prezentovány.
3. str. 65: Reakční cesta přes meziprodukt **70** je cestou A, nikoli B.

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 29.5.2015