

Ing. Tomáš Weidlich, Ph.D.  
Ústav Environmentálního a chemického inženýrství  
Fakulta chemicko-technologická  
Univerzita Pardubice

### **Posudek oponenta na diplomovou práci Bc. Barbory Hamákové**

Diplomová práce Barbory Hamákové je věnována přípravě 16 derivátů *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů, jejich charakterizaci a ověření jejich biologických účinků na inhibici cholinergních enzymů.

Diplomantka na 30 stranách teoretické části, kterou rozdělila na 2 hlavní kapitoly, v první kapitole sumarizuje známé postupy syntéz derivátů *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů, způsoby jejich charakterizace a biologické aktivity publikovaných derivátů *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů. Ve druhé kapitole diplomové práce popisuje význam cholinergních enzymů. V teoretické části diplomové práce Text teoretické části je vhodně a vyváženě doplněn strukturními vzorci a schémata reakcí. Použitá schémata jsou ilustrativní, přehledně doplněná odkazy.

Diplomantka na 45 stranách experimentální části popisuje provedené experimenty spojené jednak s přípravou a charakterizací derivátů *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů, jednak provedení analytického vyhodnocení účinků připravených derivátů na inhibici cholinesteraz.

Při syntéze derivátů *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů byly při řešení diplomové práce použity reakce substituovaných salicylových kyselin, respektive jejich funkčních derivátů, se substituovanými benzylaminy s využitím klasického i mikrovlnného ohřevu. Takto připravené *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů byly následně podrobeny acylační reakci vhodnými činidly za vzniku *O*-acylderivátů *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů. Dle zvolených reakčních podmínek a činidel vznikaly působením acetanhydridu *O*-acetyl-*N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů, působením isokyanátů příslušné karbamáty a působením karboxylových kyselin v přítomnosti dehydratačních činidel estery *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů. Naproti tomu účinkem chlormravenčanů na *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů docházelo k cyklizaci za vzniku příslušných benzoxazindionů. Z reakční směsi izolované produkty diplomantka následně charakterizovala s použitím  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie, elementární analýzy a bodu tání.

Takto připravené deriváty diplomantka otestovala na inhibiční aktivitu proti acetylcholinesteráze a butyrylcholinesteráze.

V části Výsledky a diskuse diplomantka na 3 stranách zpracovala a prodiskutovala získané experimentální výsledky.

V diplomové práci se objevují některé nedostatky, jako např. reakční schémata na str. 24, schéma 9 a v textu experimentální části na stránkách 70-74 zjevně neodpovídají reaktanty (je zmiňován benzylchloroformiát) ve schématech 22-24 popisovaným reakcím. Dále, v úvodu experimentální části by měl být popsán používaný mikrovlnný reaktor. Výtěžky reakcí se uvádějí s přesností max. na jedno desetinné místo (str.48), na str. 78 je odkaz na kapitolu 1.1.2.4, která neexistuje.

K autorce diplomové práce bych měl tyto dotazy:

1. Bylo by možné úpravou reakčních podmínek při reakcích *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů s chloroformiáty syntetizovat a izolovat příslušné karbonáty? Je takováto příprava příslušných karbonátů popsána v odborné literatuře?
2. V kapitolách 5.5.3 a 5.5.4 je popsána syntéza esterů reakcí *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů s příslušnými karboxylovými kyselinami s použitím DCI/HOBt v DCM. Následně však pro dokončení esterifikace nahrazuje DCM s EtOAc. Proč nebyl při této reakci již od začátku používán ethylacetat jako rozpouštědlo?
3. V kapitolách 5.5.3 a 5.5.4 je popsána syntéza esterů reakcí *N*-benzyl-2-hydroxybenzamidů s příslušnými karboxylovými kyselinami s použitím DCI/HOBt v DMF. Diplomantka popisuje potíže s izolací produktu od nezreagované výchozí látky a od vedlejšího produktu. Bylo by možné použít pro tuto reakci dehydratační činidla uvedená v kapitolách 5.5.1 nebo 5.5.2?

Lze říci, že autorka při řešení diplomové práce prokázala zručnost při syntetické i analytické práci, během řešení zadání syntetizovala řadu dosud nepopsaných sloučenin, získala praxi v provádění reakcí v bezvodém prostředí s použitím speciálních činidel a zkušenosti s problematikou izolace produktů z mnohdy komplikované reakční směsi. Autorka navíc získala průpravu ve způsobu charakterizace syntetizovaných sloučenin. Vlastní diplomová práce je zpracována přehledně.

Zadání práce pokládám za splněné, práci **doporučuji k obhajobě** a hodnotím známkou

**výborně.**

V Pardubicích 21. května 2012

