

OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Příprava a charakterizace karbamátů odvozených od 1-amino-2-fenylcyklopropanu

Autor: Bc. Eva **H o r á k o v á**

Diplomová práce Evy Horákové se zabývá přípravou izokyanátů a aminů odvozených od (\pm)-*trans*-2-fenylcyklopropanu. Z těchto látek autorka připravila šest karbamátů, které testovala jako inhibitory acetylcholinesterázy. V rámci experimentální práce se pokusila o přípravu opticky čistých stereoizomerů separací diastereoizomerů a asymetrickou cyklopropanací. Tato diplomová práce otvírá nové aktuální téma výzkumu na Ústavu organické chemie a technologie FCHT Univerzity Pardubice, protože fenylcyklopropanový skelet s přesně definovanou chiralitou je součástí řady biologicky aktivních látek.

Práce je členěna do pěti kapitol a je doplněna přílohami NMR spekter hlavních látek. Úvod stručně popisuje význam těchto látek v medicíně. Teoretická část se nejprve podrobně zabývá chiralitou a přípravou fenylcyklopropanového cyklu. Dále se věnuje dusíkatým analogům v poloze 1 se zvláštním zaměřením na přípravu karbamátů. V této části je zpracováno více než sto literárních odkazů.

Experimentální část uvádí přesné popisy provedených syntéz. Autorka nejprve 6-ti stupňovým procesem syntetizovala (\pm)-*trans*-2-fenylcyklopropyl-1-isokyanát. Prokázala zde značnou experimentální zručnost, protože v rámci syntézy musela připravit ethyl-diazoacetát a pracovat s azidy. Z části isokyanátu diplomantka dále připravila (\pm)-*trans*-2-fenylcyklopropyl-1-amin. Z těchto intermediátů pak dvěma metodami připravila příslušné karbamáty. Menthyl derivát rozdělila na sloupci silikagelu, čímž získala opticky čistý *trans*(-) menthyl karbamát. Autorka dále provedla několik experimentálně náročných pokusů o katalytickou asymetrickou cyklopropanaci styrenu. Biologickou aktivitu připravených karbamátů studovala na jejich inhibici cholinesterázy a stanovila rozdělovací koeficienty P_{OW} oktanol/voda těchto látek.

Kapitola Výsledky a diskuse nejprve popisuje použité metody přípravy karbamátů a využití ^1H NMR k studiu zastoupení stereoizomerů v případě (-)-*trans* menthyl karbamátu. Další část je věnována přípravě, studiu a separaci stereoizomerů a enantiosektivní syntéze výchozích aminu a isokyanátu. Ke studiu chirálního složení bylo opět využito ^1H NMR. Citlivost této metody je poněkud omezená a proto autorka správně v Závěru poznamenává, že

diskutovány výsledky testování inhibiční aktivity připravených látek. Závěry jsou nadějně pro další výzkum.

Práce je doplněna pečlivě provedeným seznamem literatury.

K celkově pěkně zpracované práci mám následující připomínky:

1. str. 15: ve **Schematu 11** chybí dusík v molekule produktu a pro lepší přehlednost by bylo vhodné uvést význam substituentu R¹
2. str. 28: v ¹H NMR spektru hydrochloridu ethyl-glycinátu **5** by měl být singlet δ 3,74 integrálně za 2H (-CH₂- skupina)
3. str. 29: v reakčním schématu alkalické hydrolýzy esteru je chybně popsána *cis*(\pm)**1b** kyselina jako *trans*
4. str. 34-35: v ¹H NMR spektru je zapsáno 32 vodíků, ačkoli molekula *trans*(\pm)**3c** jich obsahuje pouze 29 (C₂₀H₂₉NO₂)
5. str. 35: v ¹³C NMR spektru *trans*(-)**3c** je dvakrát zapsán signál δ 34,1
6. str. 40: ester **1d** je popsán v reakčním schématu jak o *n*-butyl, ačkoli na straně 46 v diskusi se píše o reakci s *t*-butyl-diazoacetátem, dále v ¹H NMR spektru je zapsáno pro tuto látku 20 vodíků (C₁₄H₁₈O₂), NMR spektra v příloze nejsou
7. str.41: v textu je odkaz na Schema 31, které v práci není - chyba číslování
8. str.46: předposlední odstavec v názvu „*trans*(+)**a**“ chybí číslo 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 k.s. Praha
Pobočka Pardubice-Doubravice

Pardubice 29.5.2014