

## Posudek disertační práce

Název: Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata

Autor: Mgr. Petr Matouš

Předložená disertační práce je tématicky zaměřena na vývoj metodiky cyklizace dusíkatých derivátů propargylakrylátů za pomoci zlatných komplexů a externího nukleofilu. Výsledné deriváty tetrahydropyridinů byly dále využity pro přípravu dusíkatých heterocyklů, jako jsou piperidiny a isochinoliny furopyridiny, pyrrolopyridiny a chromenopyridiny. Zvolené téma lze zcela určitě zařadit mezi moderní trendy organické syntézy, jejichž potenciál není ještě zdaleka vyčerpán a může poskytnout zcela nové přístupy pro syntézu nejrůznějších typů sloučenin.

Práce je sepsána v češtině bez většího množství jazykových chyb. Její členění je standardní, zahrnující Úvod, Cíl práce, Výsledky s komentářem, Závěr, Experimentální část a Seznam použité literatury. Tyto kapitoly jsou dále doplněny seznamem prací autora, seznamem zkratk, abstraktem v češtině i angličtině a poděkováním. Celkový rozsah práce je 188 stran.

Úvodní část zahrnující přehled dosavadních literárních výstupů je podle mého názoru sepsána velmi srozumitelně a přehledně. Autor v ní s dostatečně stručně, přitom ale obsahově výstižně popisuje vybrané reakce katalyzované komplexy zlata.

Cíle práce jsou jasně definovány a zdůvodněny. Autor se ve své práci rozhodl zaměřit na cyklizaci 3-aza-1,5-enynů při použití externího nukleofilu.

V části Výsledky s komentářem pak popisuje jednotlivé syntetické studie a jejich optimalizace. Tato část je sepsána dostatečně přehledně. Některé nejasnosti či připomínky připojuji na konci tohoto posudku. Autor odvedl velký kus práce při hledání a optimalizaci reakčních podmínek vedoucích k derivátům enynů pomocí Sonogashira couplingu, kde řešil i alternativní přístupy v případě přípravy derivátů, které přímým couplingem připravit nešly. Velmi dobře rozebírá i neúspěšné reakce a jejich příčiny, detailně se zabývá strukturní analýzou tam, kde bylo možné očekávat vznik více derivátů nebo jejich izomerů. Jako přínosné v rámci disertační práce pak považuji i diskuzi o mechanismech prováděných cyklizací a jejich experimentální potvrzení.

Celkově hodnotím předloženou práci jako velmi dobře zpracovanou, přinášející zajímavé výsledky, které by mohly najít praktické uplatnění v syntéze komplexních molekul nejrůznějšího typu. Autor svými výsledky dokládá svou experimentální dovednost, schopnost kriticky vyhodnocovat získaná data a logicky přizpůsobovat další plánování experimentů. Výsledkem jeho práce jsou i dvě publikace v prestižních odborných časopisech, z nichž u jedné je vedený jako prvoautor.

Připomínky k předložené práci:

- Některá schémata (např. schéma 108, schéma u Tabulky 4) jsou graficky méně zdařilé. Pravděpodobně se jedná o nějakou reprodukci, která poněkud kazí grafický design disertace.
- Práce zahrnuje velký počet struktur a tedy i jejich čísel, se kterými se v textu pracuje. Orientace je někdy ztížena tím, že se neuvádí, kde přesně je možné danou strukturu nalézt. Dohledávání pak vyvádí čtenáře poněkud z kontextu.
- Tabulka 4 je poněkud matoucí. Krom toho, že chybí čísla u daných struktur (jsou jen v tabulce), tak není jasné, o jakou reakci z výchozí látky 228a, jak se píše v posledním sloupci, se jedná.

Strukturu látky 228a jsem v práci nenašel. Pak mi není zcela jasné, jak mají korespondovat celkové výtěžky v posledním sloupci s Tabulkou č.3.

- Reakce za vzniku látek 248 a 249 by měly být zahrnuty v Tabulce 3

#### Dotazy k obhajobě

- 1) Str.66: Autor tvrdí, že úpravou reakčních podmínek spočívajících v záměně dimethylformamidu za tetrahydrofuran došlo ke vzniku požadovaných látek uvedených v Tabulce 3 ve srovnatelném nebo lepším výtěžku než v původní práci Mikušky. U dvou látek (229c a 232) je však výtěžek výrazně nižší. Jsou změny výtěžku skutečně způsobeny charakterem rozpouštědla nebo jinými vlivy, jako je např. způsob izolace?
- 2) Str. 68: Při neúspěšné přípravě látky 248 z 225a prováděného s cílem zvýšit výtěžek, bylo použito menší množství Pd katalyzátoru i iodidu měďného. Proč? Co bylo výsledkem?
- 3) Str. 74: Tabulka 5: V prvním odstavci kapitoly 3.2.1 se píše, že u pokusu uvedených v Tabulce 5 na řádcích 2 a 4 dochází ke vzniku dihydropyridinu v nezanedbatelném množství. V tabulce 5 se ale uvádí, že v NMR je produkt 267a detekován ve směsi s výchozí látkou. Naopak z řádků 7 a 8 Tabulky 5 plyne, že dihydropyridin vzniká při použití pouze  $\text{Ag}[\text{BF}_4]$  nebo  $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$ . Můžete upřesnit, kdy dochází ke vzniku dihydropyridinu a jaký je případný vliv stříbrných solí na jejich tvorbu?
- 4) Autor popisuje vznik látky 302 při dlouhodobém skladování derivátu 294. Podléhá této reakci pouze derivát 294 nebo i některé jiné tetrahydropyridiny? Můžete navrhnout mechanismus této reakce? Jaké je zastoupení této látky ve směsi a v jakém čase?

S ohledem na množství odvedené práce, dosažených výsledků a kvalitu sepsané disertační práce ji doporučuji k obhajobě.

V Olomouci dne 15.9.2020

prof. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.