

## Využití Pd-katalyzovaných reakcí v syntéze laktonů

Mgr. Ivan Šnajdr vypracoval disertační práci v oblasti syntézy laktonů za použití karbonylační reakce katalyzované komplexy palladia. Hlavním cílem byla syntéza analogů přírodních sloučenin obsahujících nenasycený  $\delta$ -laktonový kruh (5,6-dihydro-2H-pyran-2-onový kruh) a studium jejich biologické aktivity. Tématicky tato práce navazuje na problematiku řešenou na pracovišti disertanta.

Předložená disertační práce je členěna obvyklým způsobem. V úvodu se autor nejdříve zabývá výčtem přírodních sloučenin obsahujících 5,6-dihydro-2H-pyran-2-onový kruh. V druhé části je uveden přehled existujících syntetických metod používaných k přípravě uvedených laktonů založených jak na použití postupů klasické organické chemie, tak na využití katalytických reakcí zprostředkovaných komplexy přechodných kovů. Celkově je možné konstatovat, že úvodní kapitola byla zpracována pečlivě a vyčerpávajícím způsobem, nicméně věcně bez zacházení do podružných detailů.

V kapitole výsledky a diskuze autor popisuje anabázi vedoucí k syntéze cílových látek počínaje přípravou výchozích sloučenin, jejich chemickými transformacemi a konče studiem biologických vlastností. Jedním z kritických míst celé syntézy byla příprava halohomoallylových alkoholů hydrometalací homopropargylových alkoholů. Disertant se omezil pouze na konstatování, že v případě substrátů obsahujících  $\text{CH}_2\text{OZ}$  skupinu vedle trojné vazby docházelo k rozpadu molekuly. Bohužel, už dále nespecifikuje co vzniklo za produkty či jakým mechanismem k tomu mělo dojít. Pozorované problémy se snažil vyřešit použitím derivátů RedAlu a hydridů na bázi Ga či dalšími modifikacemi hydrometalací reakce. Ačkoliv nelze zcela vyloučit čistě elektronické či sterické vlivy substituentů na hydrometalaci homopropargylových alkoholů, v některých případech muselo po hydrometalaci dojít ke vzniku molekul obsahující  $\text{RCH}=\text{C}(\text{kov})-\text{CH}_2\text{OZ}$  uspořádání. Je jasné, že takovéto uspořádání bude nestabilní, protože v  $\beta$ -poloze vzhledem k vazbě C-kov se nachází odstupující skupina OZ a proto může snadno dojít k eliminaci za vzniku allenu. V těchto případech tak úspěšná příprava haloderivátů závisí spíše na absenci potenciální odstupující skupiny v  $\beta$ -poloze.

Jelikož dalším z klíčových kroků v nové syntéze analogů přírodních sloučenin obsahujících nenasycený  $\delta$ -laktonový kruh byla katalytická karbonylace halohomoallylových alkoholů v přítomnosti komplexů Pd, byla hlavní část práce věnována nalezení vhodných podmínek této reakce. Jako obvykle se při tom ukázalo, že rozhodující vliv na celkový výsledek má vhodná kombinace rozpouštědla, ligandu v komplexu Pd a báze. V tomto případě bylo vloženo úsilí jednoznačně korunováno úspěchem.

V následující části se disertant zaměřil na nalezení vhodných reakčních podmínek na připojení postranního řetězce v poloze 3 s využitím  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ ,  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$  a  $\text{Csp}^2\text{-Csp}$  křížových kaplinků. Vzhledem k ohromnému množství možných reakčních podmínek a jejich variant se jednalo o velmi ambiciózní cíl při nejmenším z časového hlediska. Podle očekávání se zde opět potýkal s řadou problémů. V některých případech se je podařilo vyřešit a v jiných ne.

Poslední část byla věnována syntéze analogů gelastatinu. V tomto směru byly vyzkoušeny různé syntetické postupy a ač by bylo možné s řadou z nich polemizovat či je možná nahradit vhodnější metodou, z uvedených výsledků jasně vyplývá, že disertant odvedl obrovský kus práce a připravil celou řadu sloučenin. I když se některé syntetické problémy nepodařilo vyřešit a tak nebylo možné připravit cílové sloučeniny, je možné konstatovat, že zadaného cíle bylo z obecného hlediska bylo dosaženo. Testování připravených sloučenin na biologickou aktivitu ukázalo, že některé neplánovitě připravené látky mají zajímavé a nečekané vlastnosti. Typickým příkladem v tomto ohledu jsou  $\beta$ -substituované  $\gamma$ -alkylidenpentenolidy, které naznačují jakým směrem by se mohl zaměřit výzkum v této oblasti do budoucna. Opět se tak potvrzuje, že přes všechny současné znalosti týkající se modifikací sloučenin za účelem zvýšení biologické aktivity, je tato činnost

nepředvídatelná a v mnoho ohledech neplánovatelná. Úspěch, často nečekaný, je pak založen na individuálním přístupu jedince a jeho zvědavosti.

#### *Obecné připomínky*

1. Str. 6 a 7. Seznam použitých zkratk. BuLi, MeOH, MeCN, PhSeBr atd. nejsou zkratky, ale chemické vzorce.
2. Str. 9 odst. 3. Výraz typu „biologicky zajímavá struktura“ je poněkud pochybný. Struktura může být zajímavá z chemického hlediska, ale z hlediska biologického mohou být zajímavé pouze sloučeniny nebo látky.
3. Str. 9, odst. 4. Výraz typu „Struktura 3 vykazuje antifungální aktivitu ...“ je chybný, neboť struktura nemůže vykazovat žádnou aktivitu. Aktivitu může vykazovat pouze látka nebo sloučenina.
4. Str. 14, odst. 2. Výraz „Pinonetin ..., je podobnou strukturou, ...“ je chybný. Správně by věta měla znít „Pinonetin ..., má podobnou strukturu, ...“.
5. Str. 61, ř. 5. „Výměna tributyl cínu“ je nevhodný termín, spíš by tam mělo být „výměna tributylciničitě skupiny za jod“ či „jodolýza vinytributylciničitě sloučenin“ atd.

#### *Konkrétní připomínky, výběr z nalezených chyb a překlepů*

1. Str. 34, schéma 34. Struktura goniotalaminu není správně, neboť obsahuje o jednu methylenovou skupinu víc. A to mezi dvojnou vazbou a atomem uhlíku nesoucím hydroxylovou skupinu.
2. Str. 40. Jestliže je známa nestabilita ethynyluracilu, proč byl podniknut pokus o jeho přípravu? Jeho příprava nebyl úspěšná a proto myslím, že bylo zbytečné ji uvádět v celém rozsahu do disertační práce.
3. Str. 49, tabulka 4. Zde není jasné za jakých podmínek byla prováděna karbonylace při studium vlivu báze na průběh reakce.
4. Zápis citací je, diplomaticky řečeno, nestandardní. Doporučuji používat zavedené formáty zápisu.

#### *Dotazy*

1. Je známa z literatury syntéza a použití derivátů RedAlu? V předložené práci jsem žádné odkazy nenašel.
2. Proč byly při karbonylační reakci zkoušeny pouze tři různé fosfiny? Nestálo za to, vyzkoušet i jiné stericky bráněné nebo elektronově bohaté fosfiny?
3. Neuvažovalo se o vyzkoušení selektivní redukce dvojně vazby v postranním řetězci látky 83 pomocí CuH „Stryker's reagent“ (např. Lipshutz, H. H. *Synlett* **2009**, 509)?
4. Neuvažovalo se o připojení postranního řetězce pomocí křížové kaplinkové reakce s nějakým tříuhlíkatým syntetickým stavebním blokem, např.  $XZnCH_2CH_2C(OR)_3$ , který by rovnou obsahoval maskovanou karboxylovou (esterovou) skupinu?

Na závěr svého posudku musím s radostí konstatovat, že předložená práce je velmi kvalitní po všech stránkách a splňuje všechny předpoklady kladené na tento typ prací. Proto ji doporučuji k obhajobě.

Martin Kotora

V Praze 21.11. 2009