

## Posudek na disertační práci Mgr. Elišky Matoušové na téma „Cyklizační reakce zprostředkované tranzitními kovy“

Předkládaná disertační práce Mgr. Matoušové se zabývá Pd- a Au-katalyzovanými cyklizačními reakcemi vedoucími k pěti- a šestičlenným heterocyklickým derivátům obsahujícím zejména kyslík a dusík. Práce sestává z rešeršní části, kde je pojednáno o katalýze pomocí sloučenin palladia i zlata, a poté o aplikaci takových sloučenin v přípravě derivátů furanu a dihydropyranu. Rešeršní část práce je zpracována přehledným způsobem, syntéza cílových sloučenin je přehledně rozdělena dle typu reagujícího substrátu a použitého přechodného kovu. Cíle práce jsou jasně specifikovány v další části, na kterou navazují výsledky a diskuze, kde je pojednáno o jednotlivých experimentech a připravených sériích látek. Práce je zakončena závěrem, kde je konstatováno (ne)naplnění cílů práce. Práce je dále doplněna 189 odkazy do původní literatury. Z tohoto pohledu je práce členěna tak, jak bývá zvykem pro daný druh díla.

Prvním typem studovaných látek byly bicyklické pentenolidy jako biologicky aktivní sloučeniny. Zatímco dusíkatý derivát byl, více či méně uspokojivě, syntetizován, kyslíkatý analog se připravit nepodařilo. V další části práce se Mgr. Matoušová zaměřila na přípravu dihydropyranů, které se, i přes značná úskalí, nakonec podařilo syntetizovat. Připravena tak byla celá řada nových derivátů dihydropyranu. Pozornost byla věnována rovněž cyklizaci na pětičlenné deriváty furanu, ale jako velice klíčové lze označit objevení přesmyku dihydropyranů na deriváty cyklopentenonu. Práce je pak doplněna krátkou experimentální prací na poli Knoevenagelovy kondenzace.

Práce se zabývá aktuální a zajímavou problematikou aplikace přechodných kovů v organické syntéze, především v cyklizačních reakcích. Čtyři sloučeniny byly rovněž charakterizovány pomocí RTG analýzy. Výsledky práce byly publikovány ve dvou odborných článcích (prozatímni počet citací: 0), kde je Mgr. Matoušová uvedena jako první resp. druhý autor. Přestože je práce psána velice kultivovaně s minimem chyb, práci lze vytknout resp. doporučit následující (řazeno dle výskytu v textu):

1. Tisk na obě strany mírně znesnadňuje čtení celého díla.
2. Cinnamaldehyd vs. skořicový aldehyd (anglikanismus).
3. Str. 9 – „...dosažení optimálního výtěžku...“ – lépe asi nejvyššího výtěžku, výtěžek je číslo od 0-100%, tzn. optimální výtěžek je 100%.
4. Str. 12, Schéma 10 – není jasné, jak vznikl produkt D.
5. Str. 12, Schéma 11 – sekvenční záměna COOMe-E-COOMe substituentů není vhodná resp. E by mělo být jasně definováno.
6. Str.14, doporučuji používat výhradně jednotky SI (Pa vs. atm pro tlak).
7. Str.18, pro přehlednost doporučuji psaní odkazů do literatury následujícím způsobem: TCPC<sup>TFE</sup> (Lit.<sup>57</sup>) lépe než TCPC<sup>TFE 57</sup>.
8. Str. 30, nahoře a str. 40, uprostřed – 1-Oxyranylalk-2-... vs. 1-oxyranylalk-2-... a rovněž 1,6-Enyny... vs. 1,6-enyny (velké písmeno na začátku věty).
9. Str. 38, uprostřed – výraz „slušný výtěžek“ nepatří do odborného textu.
10. Str. 46, Schéma 82 – sloučenina **219** (adukt po hydroaluminaci pomocí Red-Al) obsahuje čtyřvazný hliník.
11. Str. 46, dole – diskuze pod Schématem 83 užívá špatné číslování pro bromid, sloučenina **221b** není bromid, myšleno spíše **216b**.

12. Str. 48, Schéma 85 – TsCl byl v prvním kroku zvolen jako reagentie nevhodně, pokud posléze vznikají tři deriváty **224a-d** s různým substituentem Z<sup>1</sup>.
13. Str. 49, uprostřed – v případě vzniku mono/di benzylovaného propargylaminu je lépe mluvit o vyšší nukleofilitě dusíku než o jeho bazicitě (nukleofilita vs. bazicita ~ afinita k uhlíku/vodíku)
14. Str. 50, text dole – nebyl chráněn propargylalkohol ale propargylamin.
15. Str. 70, nahoře – substituovanou vs. substiovanou
16. Str. 80, uprostřed – 18-ti hodinové lépe než 18hodinové.
17. Experimentální část – pro vyšší přehlednost doporučuji zobrazit strukturu každého konkrétního derivátu. Název a číslo produktu nutí čtenáře listovat a hledat v předchozích schématech.
18. (HRMS) ESI nebo MALDI spektra a rovněž elementární analýza je uvedena jen pro některé deriváty, proč?

K práci mám rovněž následující dotazy:

1. Při Pd/Au-katalyzovaných adicích karbonylu na alkyn je atakující částicí enol nebo volný el. pár karbonylového kyslíku? Jak je to s reaktivitou neenolizujících ketonů? Byly allenové intermediáty nějak dokázány?
2. Lze komentovat a nějak zobecnit oxo- a karbofilitu Au<sup>III</sup> a Au<sup>I</sup> sloučenin?
3. Koordinační sloučeniny zlata se chovají jako Lewisovy kyseliny a dokáží např. odchránit poloacetal. Lze této vlastnosti využít i pro jiné organické substráty labilní v kyselém prostředí?
4. Připravené THP- nebo TBS-chráněné substráty obecně nepodléhaly laktonizaci jak je naznačeno v kaskádové reakci na Schématu 77. Laktonizace byla vždy prováděna dodatečně (Dowex, H<sup>+</sup>). Jelikož meziproduct po inerci CO reaguje intermolekulárně s EtOH, nebylo by výhodné nastavit již podmínky tohoto kroku tak, aby docházelo k odštěpení chránící funkce (např F<sup>-</sup> pro TBS) a následně k intramolekulární laktonizaci?
5. Str. 67 – cyklizace TMS chráněného acetyleny na produkt **267m** za podmínek uvedených ve Schématu 116 (přítomnost F<sup>-</sup> jako silikofilního nukleofilu) povede vždy k odchránění TMS skupiny. Je přítomnost soli AgBF<sub>4</sub> (zejména aniontu) nutná pro zdárný průběh reakce?
6. Pro ochranu výchozího propargylaminu by možná bylo dobré zkusit Boc, který by se dal současně odstranit za podmínek kyselého katalyzované laktonizace v posledním kroku. Nebylo toto zkoušeno nebo není plánováno?
7. Mechanismus tvorby methoxy ketonu **268** (Schéma 111, 118) z propargylalkoholu **253a** není zcela jasný. Mohla by autorka objasnit mechanismus vzniku této sloučeniny? Byla v reakční směsi přítomna voda, aby mohl nastat Meyerův-Schusterův přesmyk?

Disertační práce Mgr. Elišky Matoušové byla provedena a je sepsána na poměrně vysoké úrovni, téma je aktuální, zajímavé a zvolená metodika katalýzy přechodnými kovy je v souladu se současnými trendy organické syntézy. Výsledky práce již byly publikovány v impaktovaných a renomovaných zahraničních časopisech, tzn. že prošly recenzním řízením. Jeden z hlavních cílů práce - nalézt nové

biologicky aktivní deriváty, se bohužel nenaplnil, nicméně ze syntetického pohledu je tato práce zajímavým dílem. Přestože práce obsahuje některé nedostatky, nesnižují tyto její kvalitu a vzhledem k rozsahu práce je jejich výskyt minimální. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem

### **DOPORUČUJI**

práci Mrg. Elišky Matoušové k obhajobě na Katedře anorganické a organické chemie, Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

V Pardubicích 31.10.2011

doc. Ing. Filip Bureš, Ph.D.  
Ústav organické chemie a technologie  
Fakulta chemicko-technologická  
Univerzita Pardubice  
Studentská 573  
Pardubice  
53210