



ÚOCHB AV ČR

ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY
ACADEMY OF SCIENCES OF THE CZECH REPUBLIC

Dr. Jiří Šrogl
Senior Team Leader

*Flemingovo nam. 2, 166 10 Praha – Dejvice
The Czech Republic*

*voice: + 420 739680642
e-mail: jsrogl@uochb.cas.cz*

**Posudek disertační práce Mgr. Elišky Matoušové
„Cyklizační reakce zprostředkované tranzitními kovy“**

Posuzovaná disertační práce se zabývá syntetickými studii cyklizačních reakcí katalyzovaných kovy a navazuje tak na tematiku úspěšně řešenou v laboratořích vedoucího práce na Farmaceutické fakultě UK. Předpokládaným výsledkem je tedy vývoj nových metodik vedoucích k cílovým molekulám a testování biologické účinnosti zmíněných cílových látek. To, že je tato disertační práce paralelou předchozího výzkumu (Schiller, Tichotová), nesnižuje nutně nároky na její vypracování. Naopak, z vlastní zkušenosti mohu potvrdit, že ortogonální rozpracovávání výzkumného tématu vede neziřídka k řadě “slepých uliček” a překážek, které, ač na první pohled triviální, mohou znamenat významné zdržení, překročení časového rámce práce či ukončení nadějněho projektu. Zmíněné problémy se nevyhnuly ani první, syntetické části hodnoceného výzkumu: projevíly se zejména při syntéze výchozích modelových dusíkatých analog. Přes nižší výtěžky se však studentce podařilo požadované látky připravit využitím variací syntetických a chránicích strategií.

Syntézu kyslíkatých derivátů rovněž provázely těžkosti s přípravou prekurzorů. Ve světle výsledků biologického testování analogických látek (absence či nedostatečné biologické účinky) bylo od dalších syntetických prací upuštěno.

Forte práce je v navazující části studie, která se zabývala metodologickými studii přípravy substituovaných furanů a dihydropyranů katalyzované sloučeninami zlata a palladia. Jako každá typologicky podobná práce se i tato opírá o optimalizaci a srovnávání katalytických podmínek a o mechanistické studie sérií modelových látek. I v tomto případě se studentka zhostila práce úspěšně. Překvapivý vznik neočekávaného produktu přesmykem, jehož studium je opravdovým prubířským kamenem chemického myšlení, byl úspěšně vysvětlen a jednoznačně podpořen experimenty s izotopicky značenými substráty.

Přesto, že k práci nemám zásadní připomínky, uvádím několik otázek či poznámek formálního i faktického rázu, které mohou sloužit jako podněty pro diskusi.

1. Strana 9. *Schema 6*, “5% Ag/acetone 1% AuCl₃/MeCN” (svislá šipka). To jsou jedna nebo dvě reakce? Pokud dvě, musí být odděleno.
2. Strana 9. *Schema 7*. Prezentace porovnávání rychlostí dvou různých reakcí (katalyzovaných Pd a Au) je, alespoň podle mého názoru, zavádějící, neboť v případě Pd/allylchlorid se jedná o *intermolekulární* reakci (s allylBr), a tudíž je větší rychlost Au katalyzované *intramolekulární* reakce nepřekvapivě větší.
3. Strana 10. *Schema 8*. Jednotlivé struktury nemají přiřazená svoja čísla (narozdíl od jiných schemat. Je zde nějaké formální pravidlo?
4. Strana 10 a 11. *Schema 9*. V textu je komentováno “nulmocné palladium ovšem cyklizuje a dehydratuje stejný substrát na pyran **14**”. Jaká je role PhI v reakční směsi? Týká se nějak oxidativní adice?
5. Strana 19 *Schema 27*. Jaký je mechanismus dvou srovnávaných reakcí? První je katalyzovaná Pd(0), druhá Pd(II). V prvním případě si dovedu představit mechanismus začínající oxidativní adicí do R₄X a následnou adicí na allen. Celé to vede k dihydrofuranu. Tedy k reakci s R₄X by docházelo před anelací a nikoliv po ní, jak je uvedeno k textu. V každém případě je třeba diskutovat mechanismus.
6. Strana 20 *Schema 30*. Je známo, že uvedený Pd katalyzátor setrvává za běžných laboratorních teplot v důsledku geometrického uspořádání v oxidačním stavu (II). Jaký pak ale může být mechanismus dané reakce?
7. Strana 31. *Schema 53*. V obou daných reakcích vzniká 1 equivalent HBr. Znamená to, že vzrůstá pH reakčních směsí?
8. Strana 48. *Schema 85*. Ve schematu uvedeno **228** Z1=CF₃, zatímco v textu 4-fluorophenyl.
9. Strana 50. Pod tabulkou v textu je zmiňováno chránění propargylalkoholu, zatímco práce se zabývá chráněním propargylaminu.
10. Strana 52. *Schema 91* nemá číslování.
11. Strana 58. *Schema 100*. Nežádoucí *homocoupling* produkt je produktem redukce. Co je zde redukčním agentem? Pokud je to TEA, lze jej nahradit jinou bází, aby se nežádoucí produkt eliminoval?
12. Strana 60. *Schema 104*. Chybí notace R₁.
13. Strana 70. *Schema 121* a text. Proč je výtěžek jen 17%? Děje se něco s katalyzátorem či substrátem? Byl jev studován?
14. Strana 71. To samé pro *Schema 123* (nižší výtěžky).

Uvedené poznámky či otázky, týkající se posuzované práce, nemění zásadním způsobem její hodnotu. Uvedl jsem je, aby posloužily jako body k zamyšlení či pro diskusi během vlastní obhajoby.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Eliška Matoušková odvedla velké množství solidní experimentální práce, která je zcela srovnatelná s úrovní obdobných prací, a prokázala tak schopnosti pro samostatnou výzkumnou práci. Ponechám-li stranou farmaceutickou stránku projektu, kterou nemohu a nechci hodnotit, musím ocenit studie interakcí Pd a Au s násobnými vazbami ilustrovanými na synteticky využitelných cyklizačních reakcích.

Subjektivně pak ještě výše hodnotím důsledné mechanistické studium přesmyku dihydropyranů na cyklopentanony. Na základě výše uvedeného doporučuji práci k obhajobě a dalšímu řízení.

Praha, 31.10.2011

Jiří Šrogl